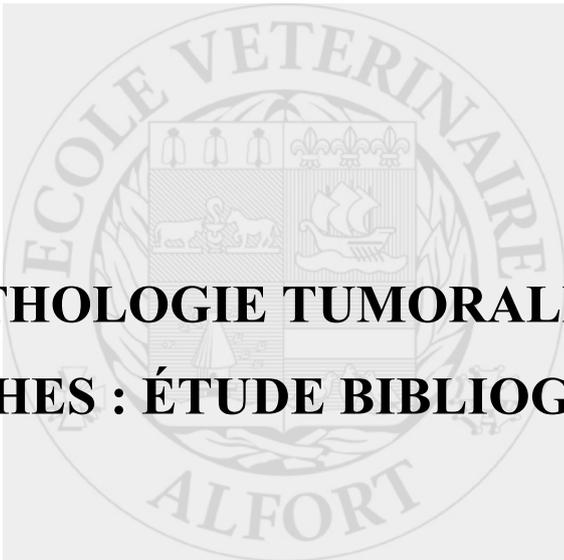


Année 2011



**LA PATHOLOGIE TUMORALE DES  
LAGOMORPHES : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

**Marie-Pierre DAMAISON**

Née le 11 Août 1984 à Montluçon (Allier)

JURY

**Président : Pr.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : Mme CORDONNIER Nathalie**

**Maître de conférences à l'ENVA**

**Assesseur : M. ARNÉ Pascal**

**Maître de conférences à l'ENVA**



# **LA PATHOLOGIE TUMORALE DES LAGOMORPHES : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**DAMAISON Marie-Pierre**

## **Résumé**

Depuis quelques années, l'attention portée aux lapins en tant que nouveaux animaux de compagnie s'est développée. Compte tenu de cette évolution, il est devenu opportun de s'intéresser à la pathologie des Lagomorphes et ainsi à leur pathologie tumorale. Cette thèse se propose de rassembler les données bibliographiques concernant la pathologie tumorale des Lagomorphes.

Dans ce manuscrit, nous rappelons dans une première partie quelques éléments concernant l'anatomie, la physiologie et la pathologie des Lagomorphes ainsi que les mécanismes généraux de genèse et de croissance tumorale. Nous détaillons dans une deuxième partie l'épidémiologie, la présentation clinique, histopathologique et cytologique ainsi que les données actuelles concernant le diagnostic et le traitement des différentes tumeurs spontanées décrites chez les Lagomorphes, d'origine virale ou non. Les tumeurs transplantables et leurs applications seront également abordées. Enfin, dans une dernière partie, nous décrivons les modalités de diagnostic et de traitement des tumeurs chez les animaux domestiques et les particularités du lapin.

**Mots clés :** TUMEUR, CANCER, CHIMIOTHÉRAPIE, EXPÉRIMENTATION ANIMALE, MODÈLE ANIMAL, LAGOMORPHE, LAPIN, LIÈVRE.

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Mme Nathalie CORDONNIER

Assesseur : M. Pascal ARNÉ

Adresse de l'auteur :

Melle Marie-Pierre Damaison, 32 Grand'Rue, 03380 HURIEL

# **TUMOURS IN LAGOMORPHS: A LITERATURE REVIEW**

**DAMAISON Marie-Pierre**

## **Summary**

Over the past few years, rabbits have been given more and more attention as pet animals. As a result, increasing attention is currently being given to lagomorph pathology and particularly to rabbit tumours. This thesis was designed to review the literature on tumours in lagomorphs.

The first part covers briefly major features of lagomorph anatomy, physiology and pathology as well as the basic mechanisms of tumour genesis and growth. The second part reviews the epidemiology, histopathology and cytology of tumours in lagomorphs as well as the diagnosis and treatment of the various spontaneous tumors, whether of viral origin or not. Transplantable tumours and their applications are included in this review. The last part is devoted to the diagnosis and treatment of tumours in domestic animals with special emphasis on the rabbit.

**Keywords:** TUMOUR, CANCER, CHEMOTHERAPY, ANIMAL EXPERIMENTATION, ANIMAL MODEL, LAGOMORPH, RABBIT, HARE.

## **Jury :**

President : Pr.

Director : Mme Nathalie CORDONNIER

Assessor : M. Pascal ARNÉ

Author's address:

Miss Marie-Pierre Damaison, 32 Grand'Rue, 03380 HURIEL

## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François  
LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, PUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques,

### DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p><b>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> Mme COMBRISSON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b> M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>	<p><b>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE VIROLOGIE</b> M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</b> M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE BIOCHIMIE</b> M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : ANGLAIS</b> Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p><b>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b> M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
--	---

### DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p><b>- UNITE DE MEDECINE</b> Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Professeur* M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b> M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel Melle DUPAYS Anne-Gaëlle, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b> M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel M. MAUFFRE Vincent, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b> Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>	<p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérandère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</b> M. LABRUYERE Julien, Professeur contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p><b>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b> Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</b> M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b> M. PARAGON Bernard, Professeur</p>
---	--

### DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p><b>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES</b> M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p>	<p><b>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur* Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences * Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. ADJOU Karim, Maître de conférences M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel</p>
--	---

\* Responsable de l'Unité



# REMERCIEMENTS

Au professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

A Madame Nathalie CORDONNIER-LEFORT,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour avoir accepté de diriger et corriger cette thèse,

Pour sa disponibilité tout au long de ce travail,

Pour tous ses conseils,

Pour les précieuses informations qu'elle m'a fournies,

Qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur Pascal ARNÉ,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour avoir accepté d'être l'assesseur de cette thèse et d'y apporter ses corrections,

Qu'il trouve ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.



A mes parents, pour leur soutien, leur aide précieuse et leur amour inconditionnel depuis toutes ces années. Je ne pourrai jamais assez vous remercier.

A ma sœur Claire, pour sa bonne humeur et toutes ses bonnes blagues.

A ma Mamie Michèle, à ma Marraine Frédérique, à ma Tatie Séverine, mon Oncle David, mes petits cousin et cousines Arthur, Marine et Juliette, à Marie-Louise. Merci pour votre soutien.

A mes grands-parents qui ne sont malheureusement plus là, Papy Maurice, Papy Pierrot et Mamie Paulette, vous me manquez.

A Antonin, pour son amour, son écoute, son aide, son soutien.

Pour tous les moments de joie et de bonheur au quotidien.

A Esthel, Constance et Tiphaine, pour leurs années d'amitié.

Au groupe 10, Lulu, Delphine, Mica, Aurélie, Cindy, Christelle, Alex et Claire, pour les bons moments passés ensemble.

A Damien, pour son aide lors de la rédaction de ce travail.

A Picchu-Lapin, sans qui je n'aurais jamais eu l'idée de cette thèse.



# TABLE DES MATIERES

INDEX DES TABLEAUX .....	5
INDEX DES FIGURES .....	7
INDEX DES ABREVIATIONS .....	13
INTRODUCTION.....	15
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS .....	17
1 Anatomie, physiologie et pathologie des Lagomorphes .....	19
1.1 Taxonomie.....	19
1.2 Distribution géographique des Lagomorphes .....	22
1.3 Particularités anatomiques des Lagomorphes .....	23
1.3.1 Particularités anatomiques du tégument et de l'appareil musculo- squelettique.....	23
1.3.2 Particularités anatomiques de l'œil .....	24
1.3.3 Particularités de l'anatomie thoracique .....	24
1.3.4 Particularités anatomiques du système digestif.....	24
1.3.5 Particularités anatomiques de l'appareil reproducteur .....	28
1.4 Particularités physiologiques des Lagomorphes .....	28
1.4.1 Particularités de la physiologie digestive .....	29
1.4.2 Particularités de la physiologie urinaire .....	30
1.4.3 Particularités de la physiologie de la reproduction .....	31
1.5 Principales dominantes pathologiques des Lagomorphes .....	32
1.5.1 La pathologie digestive .....	32
1.5.2 La pathologie respiratoire.....	33
1.5.3 La pathologie cutanée.....	34
1.5.4 La pathologie urinaire et génitale.....	34
1.5.5 La pathologie nerveuse.....	35
1.5.6 La pathologie oculaire.....	35
1.5.7 La pathologie osseuse.....	36
1.5.8 La pathologie systémique.....	36
1.5.9 Place de la pathologie tumorale dans la pathologie des Lagomorphes .....	36

2	Généralités sur les tumeurs .....	38
2.1	Le cycle cellulaire et sa régulation .....	38
2.1.1	Le cycle cellulaire .....	38
2.1.2	La régulation du cycle cellulaire .....	40
2.1.3	Les mécanismes de l'apoptose .....	48
2.2	Etiologie et mécanismes de formation des tumeurs .....	50
2.3	La croissance tumorale .....	56
2.3.1	La cinétique de croissance tumorale .....	56
2.3.2	L'hétérogénéité tumorale .....	57
2.3.3	La vascularisation et le stroma tumoraux .....	59
2.3.4	Tumeurs bénignes et tumeurs malignes .....	60
2.4	Les différents types de tumeurs .....	62
	DEUXIÈME PARTIE : LES TUMEURS CHEZ LES LAGOMORPHES .....	69
1	Les tumeurs spontanées des Lagomorphes .....	71
1.1	Les tumeurs spontanées d'origine non virale .....	71
1.1.1	Les tumeurs du système nerveux central et périphérique .....	71
1.1.2	Les tumeurs de l'appareil génital .....	74
1.1.3	Les tumeurs et pseudo-tumeurs de l'appareil urinaire .....	100
1.1.4	Les tumeurs et pseudo-tumeurs du tractus digestif et de ses organes annexes .....	107
1.1.5	Les tumeurs et pseudo-tumeurs cutanées .....	111
1.1.6	Les tumeurs de l'œil et de ses annexes .....	127
1.1.7	Les tumeurs hémolymphatiques .....	130
1.1.8	Les tumeurs du système endocrinien .....	148
1.1.9	Les tumeurs de l'appareil musculo-squelettique .....	152
1.1.10	Les tumeurs de l'appareil respiratoire .....	155
1.2	Les tumeurs et pseudo-tumeurs d'origine virale .....	158
1.2.1	Les tumeurs transmises par un papillomavirus .....	158
1.2.2	Les tumeurs et pseudo-tumeurs transmises par un poxvirus .....	166
1.2.3	Les tumeurs transmises par d'autres virus .....	179
2	Les tumeurs transplantables des Lagomorphes .....	181
2.1	Les carcinomes V ou VX du lapin .....	181
2.1.1	Mécanismes d'envahissement local par les cellules tumorales .....	182
2.1.2	Les applications du carcinome VX2 des lapins .....	184

2.2	Le carcinome de Brown-Pearce .....	185
2.3	Autres tumeurs transplantables .....	188
2.3.1	L'ostéosarcome de Kondrateva .....	188
2.3.2	Le sarcome I d'Andrews .....	188
2.3.3	Le sarcome de Kato .....	189
<b>TROISIÈME PARTIE : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES TUMEURS</b>		
<b>CHEZ LES LAGOMORPHES .....</b>		
1	Méthodes de diagnostic des tumeurs chez les Lagomorphes .....	193
1.1	La classification T.N.M. et son intérêt dans le diagnostic des tumeurs .....	193
1.2	L'examen clinique des Lagomorphes .....	194
1.2.1	La contention des Lagomorphes .....	194
1.2.2	Les modalités de l'examen clinique .....	196
1.3	Le diagnostic des tumeurs par imagerie médicale .....	200
1.3.1	La radiographie .....	200
1.3.2	L'échographie .....	201
1.3.3	Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique .....	202
1.4	Le diagnostic de laboratoire : les analyses sanguines biochimiques et hématologiques .....	203
1.4.1	Méthode de réalisation d'une prise de sang chez les Lagomorphes .....	203
1.4.2	Les paramètres biochimiques et hématologiques du lapin .....	204
1.5	La biopsie et la cytoponction .....	206
1.6	L'autopsie .....	211
2	Modalités de traitement des tumeurs .....	212
2.1	L'exérèse chirurgicale de la tumeur .....	212
2.1.1	L'anesthésie chez les Lagomorphes .....	212
2.1.2	Intérêt de l'exérèse chirurgicale dans le diagnostic et le traitement des tumeurs .....	216
2.1.3	Modalités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur .....	217
2.2	La chimiothérapie .....	219
2.2.1	Caractéristiques générales des agents anticancéreux .....	219
2.2.2	Les agents anticancéreux .....	221
2.2.3	Modalités d'administration des agents anticancéreux .....	224
2.3	La radiothérapie .....	228
2.4	Autres modalités de traitement des tumeurs .....	230

2.5	Modalités complémentaires de traitement des tumeurs .....	231
2.5.1	Le contrôle de la douleur.....	231
2.5.2	Alimentation et pathologie tumorale.....	233
2.5.3	L'homéopathie .....	234
CONCLUSION .....		235
BIBLIOGRAPHIE .....		237

# INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Position taxonomique des Lagomorphes (d'après Fox, 1974)	21
Tableau 2. Répartition géographique des Lagomorphes (d'après Fox, 1974)	22
Tableau 3. Formule dentaire du lapin (d'après Harkness et Wagner, 1995)	24
Tableau 4. Quelques données biologiques du lapin européen (d'après Harkness et Wagner, 1995 ; Bishop, 2002)	29
Tableau 5. Principales caractéristiques de la physiologie de la reproduction du lapin (d'après Bishop, 2002 ; Quinton, 2003)	32
Tableau 6. Influence des facteurs âge et sexe dans l'incidence des tumeurs chez le lapin (d'après Weisbroth, 1974)	37
Tableau 7. Quelques exemples d'oncogènes utilisés chez le lapin	55
Tableau 8. Principales caractéristiques des tumeurs bénignes et malignes (d'après Morris et Dobson, 2001)	61
Tableau 9. Nomenclature des principaux types de tumeurs en médecine vétérinaire (d'après Ehrhart et Powers, 2007)	64
Tableau 10. Résultats du diagnostic des troubles utérins observés chez 47 lapins européens (d'après Saito <i>et al.</i> , 2002)	75
Tableau 11. Age et sexe des lapins présentant des tumeurs cutanées et inclus dans l'étude de Von Bomhard <i>et al.</i> (2007)	111
Tableau 12. Classification des lymphomes en fonction de leur degré d'évolution macroscopique chez le chien (d'après Rutley et MacDonald, 2007)	131
Tableau 13. Classification des thymomes en fonction de leur degré d'évolution macroscopique et microscopique (d'après Morrisey et McEntee, 2005)	145
Tableau 14. Stades de la progression et de la régression du complexe papillome de Shope-carcinome épidermoïde (d'après Kreider et Bartlett, 1981)	161
Tableau 15. Effets directs de la croissance tumorale sur différents organes (d'après Morris et Dobson, 2001)	197
Tableau 16. Normes biochimiques chez le lapin ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ) (d'après Melillo, 2007)	204

Tableau 17. Normes hématologiques chez le lapin européen, le lièvre et le lapin à queue blanche (d'après Moore, 2000)	205
Tableau 18. Critères cytologiques et histologiques de malignité (d'après Morris et Dobson, 2001 ; Ehrhart et Powers, 2007)	207
Tableau 19. Exemples d'antigènes détectés lors d'analyses immunohistochimiques chez le lapin	209
Tableau 20. Principes actifs utilisés pour la prémédication chez le lapin (d'après Froment, 1999 ; Cantwell, 2001 ; Paolantoni et Rémy, 2003)	213
Tableau 21. Principes actifs utilisés lors d'anesthésie générale fixe chez le lapin (d'après Froment, 1999 ; Paolantoni et Rémy, 2003 ; Quinton, 2003)	215
Tableau 22. Principaux principes actifs utilisés en chimiothérapie chez le lapin (d'après Heatley et Smith, 2004 ; Hahn, 2005)	227
Tableau 23. Radiosensibilité relative de certaines tumeurs (d'après Morris et Dobson, 2001)	228
Tableau 24. Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés chez le lapin et leur posologie (d'après Froment, 1999 ; Flecknell, 2001 ; Bishop, 2002 ; Paolantoni et Remy, 2003)	232
Tableau 25. Quelques exemples d'analgésiques utilisables chez le lapin (d'après Brown, 1997 ; Froment, 1999 ; Flecknell, 2001 ; Bishop, 2002)	233

# INDEX DES FIGURES

Figure 1. Disposition anatomique des viscères abdominaux chez le lapin (d'après Barone <i>et al.</i> , 1973)	26
Figure 2. Topographie des viscères thoraciques et abdominaux. Coupe médiane du tronc (d'après Barone <i>et al.</i> , 1973)	27
Figure 3. Les différentes phases du cycle cellulaire (d'après Kusewitt et Rush, 2007)	39
Figure 4. Variations de l'expression de certaines cyclines au cours du cycle cellulaire (d'après Viillard <i>et al.</i> , 2001)	42
Figure 5. Principaux mécanismes de régulation du cycle cellulaire (d'après Pardee, 2002 ; Guigon, 2006)	47
Figure 6. Les mécanismes conduisant à l'apoptose (d'après Kang et Reynolds, 2009)	49
Figure 7. Etapes du développement d'une tumeur (d'après Kusewitt et Rush, 2007)	51
Figure 8. Rôle de p53 en cas de lésion de l'ADN cellulaire et conséquences d'une mutation de cette protéine (d'après Argyle, 2003)	54
Figure 9. Croissance tumorale et seuils de détection clinique (d'après Morris et Dobson, 2001)	57
Figure 10. Hétérogénéité tumorale (d'après Cullen <i>et al.</i> , 2002)	58
Figure 11. Aspect microscopique d'un neurofibrosarcome chez un lapin européen (d'après Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007)	73
Figure 12. Résultat de l'examen cytologique du fluide d'épanchement abdominal chez un lapin européen présentant un adénocarcinome utérin (d'après Garner, 2007)	77
Figure 13. Aspect microscopique d'un adénocarcinome papillaire utérin et d'un adénocarcinome tubulaire/solide utérin chez le lapin européen (d'après Asakawa <i>et al.</i> , 2008)	78
Figure 14. Aspect macroscopique de métastases pulmonaires et mésentériques d'un choriocarcinome chez un lapin européen (d'après Kaufmann-Bart et Fischer, 2008)	81
Figure 15. Aspect microscopique d'un choriocarcinome utérin chez un lapin européen (d'après Kaufmann-Bart et Fischer, 2008)	82
Figure 16. Aspect microscopique d'un déciduosarcome utérin chez un lapin européen (d'après Cooper <i>et al.</i> , 2006)	85

Figure 17. Résultats de marquages immunohistochimiques réalisés sur un déciduosarcome utérin chez un lapin européen (d'après Cooper <i>et al.</i> , 2006)	85
Figure 18. Aspect microscopique d'un carcinosarcome avec décidualisation des cellules sarcomateuses chez un lapin européen (d'après Goto <i>et al.</i> , 2006)	86
Figure 19. Aspect macroscopique d'un fibrome utérin chez un lièvre ( <i>Lepus townsendii</i> ) (d'après Jardine <i>et al.</i> , 2004)	87
Figure 20. Aspect microscopique d'un léiomyome utérin chez un lapin européen (d'après Kurotaki <i>et al.</i> , 2007)	88
Figure 21. Aspect macroscopique d'un tératome rétropéritonéal chez un lapin européen (d'après Mutinelli <i>et al.</i> , 2008)	90
Figure 22. Aspect microscopique d'un tératome rétropéritonéal chez un lapin européen (d'après Mutinelli <i>et al.</i> , 2008)	91
Figure 23. Aspect microscopique d'un adénocarcinome mammaire chez un lapin européen (d'après Sikoski <i>et al.</i> , 2008)	93
Figure 24. Aspect microscopique d'un leydigome chez un lapin européen (d'après Maratea <i>et al.</i> , 2007)	95
Figure 25. Aspect microscopique d'un séminome chez un lapin européen (d'après Roccabianca <i>et al.</i> , 1999)	96
Figure 26. Aspect histologique d'une tumeur des cellules granuleuses du testicule chez un lapin européen (d'après Irizarry-Rovira <i>et al.</i> , 2008)	98
Figure 27. Aspect en microscopie électronique des cellules d'une tumeur des cellules granuleuses du testicule chez un lapin européen (d'après Irizarry-Rovira <i>et al.</i> , 2008)	99
Figure 28. Aspect microscopique d'un néphroblastome chez un lapin européen (d'après Hard et Fox, 1983)	102
Figure 29. Aspect microscopique d'un carcinome rénal chez un lapin à queue blanche ( <i>Sylvilagus floridanus</i> ) (d'après Carlton et Dietz, 1977)	104
Figure 30. Aspect microscopique d'un hamartome rénal chez un lapin à queue blanche ( <i>Sylvilagus floridanus</i> ) (d'après Carlton et Dietz, 1977)	106
Figure 31. Aspect histologique d'une tumeur mésenchymateuse du foie chez un lièvre ( <i>Lepus townsendii</i> ) (d'après Jardine <i>et al.</i> , 2004)	109
Figure 32. Aspect microscopique d'un hamartome biliaire chez un lapin européen (d'après Starost, 2007)	110
Figure 33. Aspect microscopique d'un trichoblastome chez un lapin européen (d'après Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007)	113

Figure 34. Aspect microscopique d'un trichoépithélioma chez un lapin européen (d'après Altman <i>et al.</i> , 1978)	114
Figure 35. Aspect microscopique d'un adénocarcinome sébacé (d'après Suckow <i>et al.</i> , 2002)	116
Figure 36. Aspect microscopique d'un carcinome apocrine cutané chez un lapin européen (d'après Miwa <i>et al.</i> , 2006)	118
Figure 37. Aspect microscopique d'un liposarcome cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007)	120
Figure 38. Aspect microscopique d'un rhabdomyosarcome cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007)	123
Figure 39. Aspect microscopique d'un mélanome amélanotique chez un lapin européen (d'après Zerfas <i>et al.</i> , 2010)	125
Figure 40. Résultat du marquage immunohistochimique d'un mélanome amélanotique chez un lapin européen (d'après Zerfas <i>et al.</i> , 2010)	125
Figure 41. Aspect microscopique d'un hamartome collagénique cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007)	126
Figure 42. Aspect microscopique d'un sarcome intra-oculaire chez un lapin européen (d'après MacPherson <i>et al.</i> , 2009)	128
Figure 43. Aspect macroscopique d'un lymphome cutané chez un lapin européen (d'après White <i>et al.</i> , 2000)	132
Figure 44. Aspect histologique d'un lymphome B de la glande de Harder chez un lapin européen (d'après Volopich <i>et al.</i> , 2005)	134
Figure 45. Aspect en microscopie électronique d'un lymphome caecal à cellules B chez un lapin européen (d'après Ishikawa <i>et al.</i> , 2007)	135
Figure 46. Particules virales observées dans un lymphome rénal chez un lapin européen (d'après Gupta, 1976)	136
Figure 47. Résultats du marquage immunohistochimique d'un lymphome à cellules B de la glande de Harder (A) et d'un lymphome à cellules T du thymus (B) chez deux lapins européens (d'après Volopich <i>et al.</i> , 2005 ; Pilny et Reavill, 2008)	137
Figure 48. Aspect microscopique du foie d'un lapin européen infiltrée par des cellules tumorales leucémiques (d'après Meier <i>et al.</i> , 1972)	139
Figure 49. Exophtalmie bilatérale chez un lapin européen présentant un carcinome thymique (d'après Wagner <i>et al.</i> , 2005)	141

Figure 50. Dermatite exfoliante associée à un thymome chez un lapin européen (d'après Florizoone, 2005)	142
Figure 51. Radiographie thoracique et image tomodensitométrique du thorax de deux lapins européens présentant un thymome (d'après Morrisey et MacEntee, 2005 ; Guzman Sanchez-Migallon <i>et al.</i> , 2006)	143
Figure 52. Aspect macroscopique d'un thymome chez un lapin européen (d'après Florizoone, 2005)	144
Figure 53. Aspect microscopique d'un carcinome thymique chez un lapin européen (d'après Wagner <i>et al.</i> , 2005)	144
Figure 54. Aspect microscopique d'une métastase pulmonaire d'un hémangiosarcome hépatique chez un lapin européen (d'après Guzman <i>et al.</i> , 2000)	148
Figure 55. Images tomodensitométriques de l'hypophyse chez un lapin européen atteint d'un adénome hypophysaire (A) et chez un lapin européen sain (B) (d'après Sikoski <i>et al.</i> , 2008)	150
Figure 56. Résultat du marquage immunohistochimique pour la prolactine d'un adénome pituitaire chez un lapin européen (d'après Sikoski <i>et al.</i> , 2008)	151
Figure 57. Aspect histologique d'un ostéosarcome chez un lapin européen (d'après Kondo <i>et al.</i> , 2007)	154
Figure 58. Marquage immunohistochimique pour l'ostéocalcine d'un ostéosarcome chez un lapin européen (d'après Kondo <i>et al.</i> , 2007)	154
Figure 59. Aspect macroscopique d'un léiomyosarcome métastatique des poumons chez un lièvre ( <i>Lepus townsendii</i> ) (d'après Jardine <i>et al.</i> , 2004)	155
Figure 60. Aspect microscopique d'un léiomyosarcome métastatique des poumons chez un lièvre ( <i>Lepus townsendii</i> ) (d'après Jardine <i>et al.</i> , 2004)	156
Figure 61. Aspects macroscopique et radiographique d'un adénocarcinome de la muqueuse nasale chez un lapin européen (d'après Meredith, 2006)	157
Figure 62. Aspect macroscopique et microscopique d'un papillome de Shope chez deux lapins européens (d'après Han <i>et al.</i> , 2010 ; Krogstad <i>et al.</i> , 2005)	160
Figure 63. Aspects macroscopique et microscopique d'un carcinome dérivé d'un papillome chez un lapin européen (d'après Han <i>et al.</i> , 2000)	162
Figure 64. Aspect histologique d'un papillome oral chez un lapin européen (d'après Munday <i>et al.</i> , 2007)	165
Figure 65. Aspect d'un virion myxomateux en microscopie électronique (d'après Fenner, 1990 ; Catroxo <i>et al.</i> , 2009)	167

Figure 66. Cycle épidémiologique de la myxomatose (d'après Arthur et Louzis, 1988)	168
Figure 67. Aspect d'un lapin atteint de myxomatose (données personnelles)	169
Figure 68. Aspect microscopique d'une lésion myxomateuse chez un lapin européen (d'après le Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)	170
Figure 69. Aspect macroscopique de fibromes de Shope chez un lapin européen (d'après Krogstad <i>et al.</i> , 2005)	174
Figure 70. Aspect microscopique d'un fibrome de Shope chez un lapin européen (d'après Lemberger et Nicolier, 2009)	175
Figure 71. Aspect microscopique d'une tumeur induite par le virus du fibrosarcome du lapin chez un lapin européen (d'après Strayer <i>et al.</i> , 1983)	177
Figure 72. Aspect macroscopique et microscopique d'un carcinome VX2 implanté dans la sous muqueuse de l'estomac d'un lapin européen (d'après Mei <i>et al.</i> , 2010)	182
Figure 73. Aspect microscopique d'un carcinome de Brown-Pearce induit chez un lapin européen (d'après Wong <i>et al.</i> , 1979)	186
Figure 74. Mise en évidence de tumeurs hépatiques VX2 par échographie Doppler couleur après injection de SHU 563 A chez un lapin européen (d'après Forsberg <i>et al.</i> , 1999)	202
Figure 75. Technique de cytoponction d'une masse sous cutanée (d'après Morris et Dobson, 2001)	210
Figure 76. Approches chirurgicales possibles en vue de l'exérèse d'une tumeur (d'après Morris et Dobson, 2001)	218



## INDEX DES ABREVIATIONS

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
ACTH	<i>AdrenoCorticoTrophin Hormon</i> , hormone corticotrope
ADH	<i>Anti Diuretic Hormon</i> , hormone antidiurétique
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
<i>ATM</i>	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i> , gène muté dans le syndrome d'ataxie-télangiectasie
CCNU	<i>1-(2-chloroethyl)-3-yclohexyl-1-nitrosourea</i>
CDK	<i>Cyclin Dependant Kinase</i> , kinase dépendante des cyclines
CIP/KIP	<i>CDK Inhibiting Proteins</i> , protéines inhibitrices des CDK
CKI	<i>Cyclin-dependant Kinase Inhibitor</i> , inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines
DDT	DichloroDiphénylTrichloroéthane
EDTA	<i>Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid</i> , acide éthylènediamine tétra-acétique
etc.	<i>et caetera</i>
g	gramme
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotrophin</i> , gonadotrophine chorionique humaine
I.M.	voie intramusculaire
I.V.	voie intra-veineuse
INK4	<i>INhibitors of CDK4</i> , inhibiteurs de CDK4
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
kg	kilogramme
m <sup>2</sup>	mètre carré
mg	milligramme
mL	millilitre
mm	millimètre
P.O.	<i>per os</i>
pRb	protéine du Rétinoblastome
PSF	<i>Proteinase Stimulating Factor</i>
S.C.	voie sous-cutanée
STE	<i>Surface Tubular Element</i> , élément tubulaire de surface
TAF	<i>Tumor Angiogenesis Factor</i> , facteur d'angiogenèse tumorale
U.I.	Unités Internationales
UV	Ultra-Violets
VHD	<i>Viral Hemorrhagic Disease</i> , maladie hémorragique virale



## INTRODUCTION

Les Lagomorphes et plus particulièrement les lapins domestiques font partie de notre environnement. Ils entrent notamment dans le cadre de notre alimentation, la filière française représente le quatrième producteur mondial de viande cunicole avec 80 000 tonnes de carcasses produites chaque année. Les animaux, appartenant souvent à des races sélectionnées pour leurs qualités bouchères, sont issus d'élevages de plus en plus spécialisés. Les Lagomorphes sont également élevés pour leur fourrure, *via* des races sélectionnées comme par exemple le lapin angora ou la souche de lapins domestiques sélectionnée par l'INRA et dérivée de la race Rex, qui est utilisée aussi bien pour sa fourrure que pour sa viande (Gidenne, 2010).

L'utilisation des Lagomorphes par l'homme ne se cantonne pas à ces quelques applications. Les lapins domestiques sont en effet également utilisés depuis de nombreuses années en expérimentation animale ; ils représentent 2,6 % du total des animaux utilisés en expérimentation dans l'Union Européenne en 2005, soit 314 600 animaux. Ils sont employés principalement pour le contrôle de la qualité du matériel médical et dentaire, mais aussi dans la réalisation de tests de toxicité de certaines molécules (notamment leur impact sur le développement embryonnaire) ou encore de tests d'inocuité de produits cosmétiques (Lejeune et Touraine, 2009). De plus, le lapin européen est utilisé en tant que modèle animal de différentes maladies humaines, notamment dans le domaine de la cancérologie.

Enfin, depuis quelques années, le lapin domestique est entré dans nos maisons en tant qu'animal de compagnie. Ainsi, il est actuellement très largement représenté en France.

Compte tenu de cette évolution, un intérêt grandissant est porté à la pathologie des lapins et notamment à la pathologie gériatrique. Or cette catégorie d'animaux a un âge suffisamment avancé pour que le développement d'une tumeur soit favorisé. Il semble donc opportun de récapituler les différentes données concernant la pathologie tumorale des Lagomorphes ayant été rapportés dans la

littérature. L'objectif de cette thèse est ainsi de fournir des éléments d'aide aux praticiens et aux spécialistes.

Ainsi, nous étudierons tout d'abord succinctement les particularités anatomiques et physiologiques des Lagomorphes ainsi que leurs principales dominantes pathologiques, puis les modalités de la genèse et de la croissance d'une tumeur. Nous détaillerons ensuite la classification des différents types de tumeurs. Dans une deuxième partie, nous nous attacherons à décrire les différentes tumeurs des Lagomorphes, spontanées ou non, qui ont été rapportées dans la littérature. Enfin, nous exposerons les différentes modalités de diagnostic et de traitement des tumeurs pouvant être mises en place chez les Lagomorphes.

PREMIÈRE PARTIE :  
GÉNÉRALITÉS



Afin de fournir une base à l'étude de la pathologie tumorale des Lagomorphes, nous allons détailler des généralités concernant l'anatomie, la physiologie et les principales dominantes pathologiques des Lagomorphes et plus particulièrement du lapin et nous nous intéresserons aux modalités de la genèse et de la croissance tumorale.

# **1 Anatomie, physiologie et pathologie des Lagomorphes**

## **1.1 Taxonomie**

L'ordre des Lagomorphes appartient à la classe des Mammifères, cohorte des Glires. Les Lagomorphes présentent une seconde paire d'incisives sur la mâchoire supérieure, située juste en arrière de la première paire, qui permet de les distinguer des rongeurs qui n'ont qu'une seule paire d'incisives (Harkness et Wagner, 1995).

Cet ordre est divisé en deux familles :

- la famille des **Ochotonidés** : elle comprend un seul genre, le genre *Ochotona*. Elle regroupe l'ensemble des pikas. Ce sont de petits animaux, aux petites oreilles rondes et larges, au corps rond et aux membres antérieurs aussi développés que les membres postérieurs ;
- la famille des **Léporidés** : elle correspond à l'ensemble des lièvres et des lapins. Elle est elle-même divisée en deux sous-familles :
  - o La sous-famille des **Paléolaginé**s, comprenant trois genres : *Pronolagus* qui regroupe les lièvres roux des roches retrouvés en Afrique australe, *Pentalagus* et *Romerolagus* qui correspondent respectivement aux lapins des îles Amami situées au sud-ouest du Japon et aux lapins des volcans retrouvés au Mexique.

- La sous-famille des **Léporinés** comprenant sept genres. Les lièvres appartiennent au genre *Lepus*, composé de plus d'une vingtaine d'espèces et au genre *Poelagus* (une seule espèce). Les lapins appartiennent aux cinq derniers genres. Le genre *Oryctolagus* ne comprend qu'une seule espèce, *Oryctolagus cuniculus*. Il s'agit des lapins européens, les plus communément étudiés. La grande majorité des tumeurs rapportées chez les Lagomorphes sont décrites chez cette espèce. Le genre *Sylvilagus* comprend une quinzaine d'espèces ; il s'agit des lapins américains. Chez une grande partie des espèces appartenant à ce genre, notamment *S. floridanus*, la partie inférieure de la queue est de couleur blanche, leur donnant le nom de lapins américains à queue blanche ou lapins « cottontail ». Les espèces appartenant aux trois derniers genres, à savoir les genres *Nesolagus*, *Brachylagus* et *Caprolagus*, sont menacées d'extinction (Fox, 1974 ; Harkness et Wagner, 1995 ; Donnelly, 2004).

Le tableau 1 reprend les grandes lignes de la position taxonomique des Lagomorphes.

Tableau 1. Position taxonomique des Lagomorphes (d'après Fox, 1974)

Embranchement des Chordés	Animaux présentant une notochorde et des fentes branchiales au moins à l'état embryonnaire
Sous embranchement des Vertébrés	Chordés présentant un squelette osseux ou cartilagineux interne comportant une colonne vertébrale formée de vertèbres
Classe des Mammifères	Vertébrés présentant une température corporelle élevée et un pelage, caractérisés par l'allaitement des jeunes
Sous classe des Thériens	Mammifères vivipares
Infra classe des Euthériens	Thériens développant un placenta lors de la gestation
Cohorte des Glires	Comprend les Lagomorphes et les rongeurs
Ordre des Lagomorphes	Mammifères placentaires caractérisés par leur denture particulière comprenant 2 paires d'incisives à croissance continue à la mâchoire supérieure, une paire à la mâchoire inférieure et aucune canine
Famille des Ochotonidés	Pikas
Genre <i>Ochontona</i>	
Famille des Léporidés	Comprend les lièvres et les lapins
Sous famille des Paléolagins	
Genre <i>Pronolagus</i>	Lièvre roux des roches
Genre <i>Pentalagus</i>	Lapin des îles Amami
Genre <i>Romerolagus</i>	Lapin des volcans
Sous famille des Léporinés	
Genre <i>Lepus</i>	Lièvres
Genre <i>Poelagus</i>	Lièvre africain à poil dur
Genre <i>Sylvilagus</i>	Lapin américain
Genre <i>Oryctolagus</i>	Lapin européen
Genre <i>Nesolagus</i>	Lapin rayé annamite, lapin rayé de Sumatra
Genre <i>Brachylagus</i>	Lapin pygmée
Genre <i>Caprolagus</i>	Lapin de l'Assam

## 1.2 Distribution géographique des Lagomorphes

A l'heure actuelle, la distribution géographique des Lagomorphes est très large. A partir du début de l'ère Cénozoïque (période débutant il y a 65 millions d'années et se poursuivant de nos jours), les Lagomorphes, déjà présents en Amérique et en Asie, ont commencé à migrer vers l'Europe, puis vers l'Afrique du Nord durant la période glaciaire. Hormis l'Australie, la Nouvelle Zélande et Madagascar où ils ont été importés par l'homme, ils se sont naturellement développés partout dans le monde. Ils ont aussi été introduits au Moyen-Age dans les îles situées tout au long des routes maritimes afin de fournir une source de nourriture aux navigateurs. Les Lagomorphes ont souvent été considérés comme une plaie en raison des destructions des cultures qu'ils causaient, notamment dans les îles où, n'étant menacés par aucun prédateur, ils ont pu se multiplier très rapidement (Fox, 1974 ; O'Malley, 2005).

Si les Lagomorphes sont très répandus dans le monde, leur distribution varie selon les genres et même les espèces, comme détaillé dans le tableau 2.

Tableau 2. Répartition géographique des Lagomorphes (d'après Fox, 1974)

Famille	Sous famille	Genre	Espèces	Distribution géographique	
Ochotonidés		<i>Ochotona</i>	<i>princeps, alpina, collaris, pusilla, hypoborea, daurica, roylei</i>	Etats-Unis d'Amérique, Asie (hautes montagnes principalement)	
Léporidés	Paléolagins	<i>Pronolagus</i>	<i>crassi-caudatus, randensis</i>	Afrique Centrale et du Sud	
		<i>Romerolagus</i>	<i>diazzi</i>	Mexique	
		<i>Pentalagus</i>	<i>furnessi</i>	Asie	
	Léporinés	<i>Lepus</i>		<i>arcticus, othus, timidus, groenlandicus, tschukschorum, europaeus, catrolagus, townsendii, callotis, insularis, californicus, gaillardi, alleni, americanus, washingtonii, bairdii, mexicanus, flavigularis, capensis, atlanticus, saxatilis, whytei, salai, nigricollis</i>	Très large : Amérique du Nord, Mexique, Europe, Afrique du Sud
			<i>Poelagus</i>	<i>marjorita</i>	Afrique de l'Est
		<i>Oryctolagus</i>	<i>cuniculus</i>	Europe Centrale et du Sud, Afrique du Nord puis introduction dans le monde entier, notamment en Australie et Nouvelle Zélande. Ils n'ont jamais pu s'établir en Amérique du Nord.	
		<i>Nesolagus</i>	<i>netscheni, timminsi</i>	Indonésie, Vietnam, Laos	
		<i>Sylvilagus</i>	<i>floridanus, nuttallii, transitionalis, audubonii, palustris, aquaticus, bachmani, mansuetus, graysoni, braziliensis, cunicularis, insonus, dicei</i>	Etats-Unis d'Amérique, Amérique Centrale	
		<i>Brachylagus</i>	<i>idahoensis</i>	Etats-Unis d'Amérique	
		<i>Caprolagus</i>	<i>hispidus</i>	Asie	

La pathologie des Lagomorphes présente quelques variations en fonction de l'espèce concernée, mais également de leur distribution géographique.

Nous allons ensuite évoquer les particularités anatomiques, physiologiques et pathologiques du lapin européen. Les particularités des autres Lagomorphes seront brièvement citées.

### 1.3 Particularités anatomiques des Lagomorphes

#### 1.3.1 Particularités anatomiques du tégument et de l'appareil musculo-squelettique

La **peau** des lapins est **très fine** et peut se déchirer facilement. Elle est recouverte d'un pelage dense et présente, à l'exception des lapins Rex, des vibrisses au niveau des joues et au dessus des yeux permettant la perception du toucher par l'animal. Les coussinets sont remplacés chez le lapin par un matelas de poils longs et laineux. Les glandes sébacées sont disséminées sur tout le corps de l'animal. La face interne de l'oreille est recouverte par un tégument fin riche en volumineuses glandes cérumineuses. Les oreilles à elles seules représentent 12 % de la surface corporelle d'un lapin (Quinton, 2003 ; Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005).

Le **squelette** du lapin est **fragile** et ne représente que 8 % de son poids (12 % chez le chat). Les fractures osseuses peuvent donc survenir plus fréquemment, mais cicatrisent également plus rapidement. La cavité médullaire des os longs est très développée. Le lapin présente 7 vertèbres cervicales, 12 vertèbres thoraciques portant 12 côtes, 7 vertèbres lombaires, 4 vertèbres sacrées soudées formant le sacrum et 15 vertèbres coccygiennes (Harkness et Wagner, 1995 ; Brown, 1997 ; Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005).

Le lapin présente aussi une **masse musculaire très développée**, ce qui, combiné à la configuration particulière des postérieurs, confère une force considérable à son arrière train. Ainsi, des ruptures de la colonne vertébrale sont possibles dès lors que le lapin frappe violemment le sol avec ses postérieurs par exemple lors de l'examen clinique (Brown, 1997 ; Bishop, 2002 ; Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005).

### 1.3.2 Particularités anatomiques de l'œil

Le champ de vision du lapin est très large et peut atteindre 190° pour chaque œil. Le lapin présente une membrane nictitante, ou troisième paupière, très développée. La glande de Harder, qui est responsable de la sécrétion d'une partie de la phase aqueuse du film lacrymal, est, elle aussi, assez développée. La rétine est, comme chez d'autres espèces animales, tapissée de cônes et de bâtonnets. Il n'existe qu'un seul canal lacrymal, situé à l'extrémité distale de la paupière inférieure (Harkness et Wagner, 1995 ; Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005).

### 1.3.3 Particularités de l'anatomie thoracique

Le lapin présente un abdomen très volumineux et une **cage thoracique de taille très réduite**. Le cœur est donc de petite taille et les lobes crâniens des poumons ne peuvent pas être auscultés. Les poumons s'étendent jusqu'à la dixième côte et présentent des scissures interlobaires profondes. **Le thymus persiste toute la vie de l'animal**. Son involution ne commence que tardivement et reste modérée (Donnelly, 2004 ; Bishop, 2002 ; Quinton, 2003 ; O'Malley, 2005).

### 1.3.4 Particularités anatomiques du système digestif

La **cavité buccale** du lapin présente une ouverture faible, rendant difficile son examen. La formule dentaire du lapin est décrite dans le tableau 3 :

*Tableau 3. Formule dentaire du lapin (d'après Harkness et Wagner, 1995)*

Incisives	Canines	Prémolaires	Molaires
2/1	0/0	3/2	3/3

La seconde paire d'incisives de la mâchoire supérieure, située juste derrière la première paire, est non fonctionnelle. L'espace situé entre les incisives et les prémolaires, appelé diastème, permet l'administration de médicaments (Quinton, 2003 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

L'**estomac** du lapin est très volumineux et peu extensible et présente un fundus développé. Il est toujours plein ; il est donc très difficile de mettre un lapin à jeun. Contrairement aux autres herbivores qui possèdent une muqueuse proventriculaire aglandulaire plus ou moins développée, sa muqueuse est uniquement glandulaire, en lien avec la digestion des caecotrophes. Sa structure anatomique rend les vomissements presque impossibles (Donnelly, 2004 ; Redrobe, 2001 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

L'**intestin grêle** peut atteindre 2,5 mètres de long chez le lapin. Il est donc assez long et peu musculé afin d'améliorer la digestion des aliments peu digestibles. Il est relié au cæcum par le *sacculus rotundus*. Il s'agit d'une structure riche en follicules lymphoïdes qui constitue un site fréquent d'occlusion (O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

Le **cæcum** constitue l'élément le plus développé du tube digestif. Il occupe un tiers de la cavité abdominale. Il est enroulé sur lui-même et divisé en trois régions :

- la **base** constitue la région dans laquelle s'abouchent l'iléon et le côlon ;
- le **corps** est formé de volumineuses bosselures séparées par un sillon spiral qui fait saillie dans la cavité du cæcum sous la forme d'un pli spiral, caractéristique du cæcum des Lagomorphes. Ce pli spiral réalise 20 à 25 tours depuis la base jusqu'à l'apex ;
- l'**apex**, ou appendice vermiforme, de faible diamètre, constitue l'extrémité aveugle du cæcum. Il est riche en tissu lymphoïde.

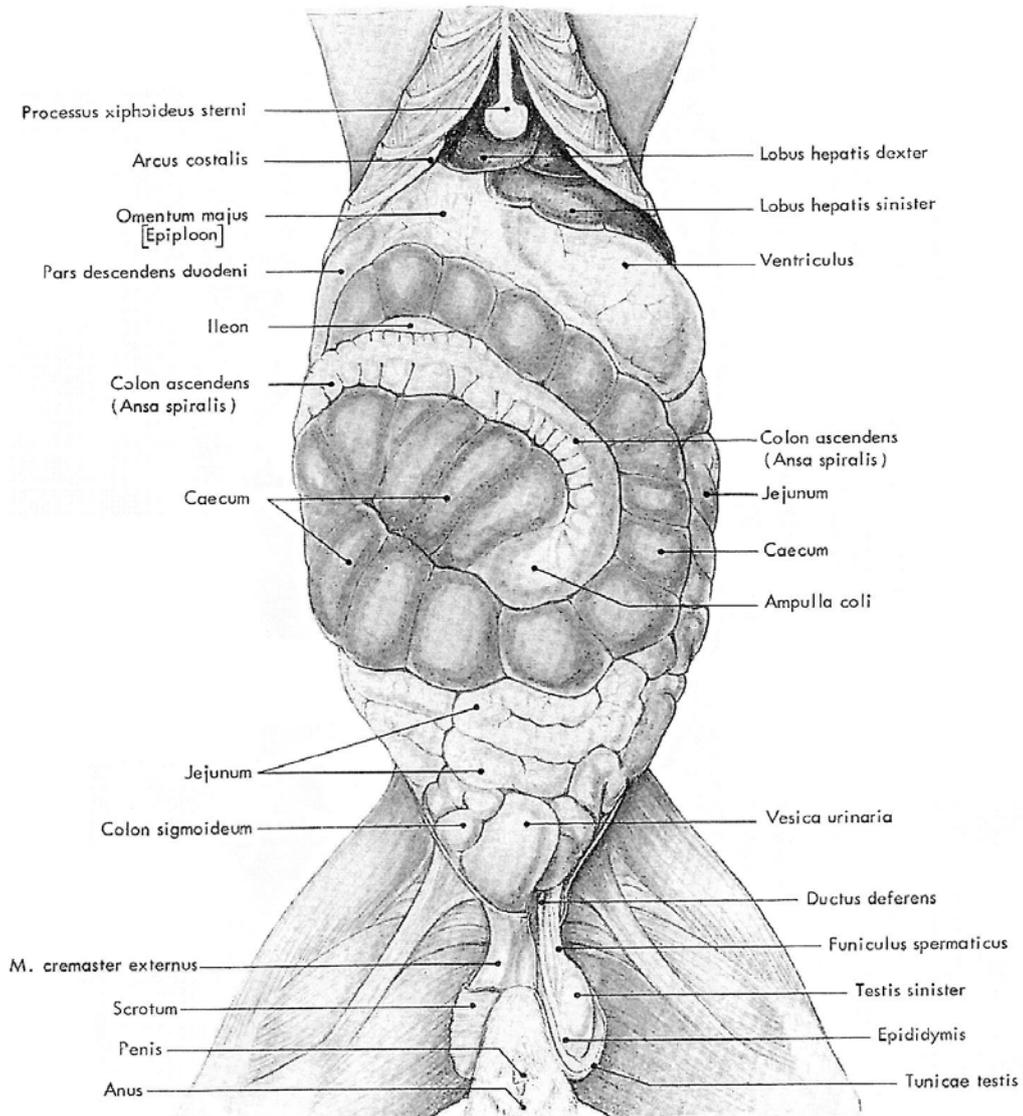
Le cæcum est le siège de fermentations microbiennes et de la cellulolyse. Il serait prédisposé au développement de tumeurs primaires car il est fortement sensible aux stimulations physiques et chimiques (O'Malley, 2005 ; Ishikawa *et al.*, 2007 ; Roger, 2009).

Chez les Lagomorphes, le **côlon** présente des bosselures aussi appelées haustrations séparées par des sillons circulaires, autorisant ainsi une augmentation de sa surface sans augmenter sa taille. Le côlon transverse se termine par le *fusus coli*, une portion épaissie riche en tissu lymphoïde qui permet de contrôler les contractions musculaires aboutissant à la production séparée des selles molles, les caecotrophes et des selles dures (Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

Le **foie** des Lagomorphes est divisé par de profondes scissures interlobaires, le rendant plus sujet à des torsions lobaires (Brown, 1997 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

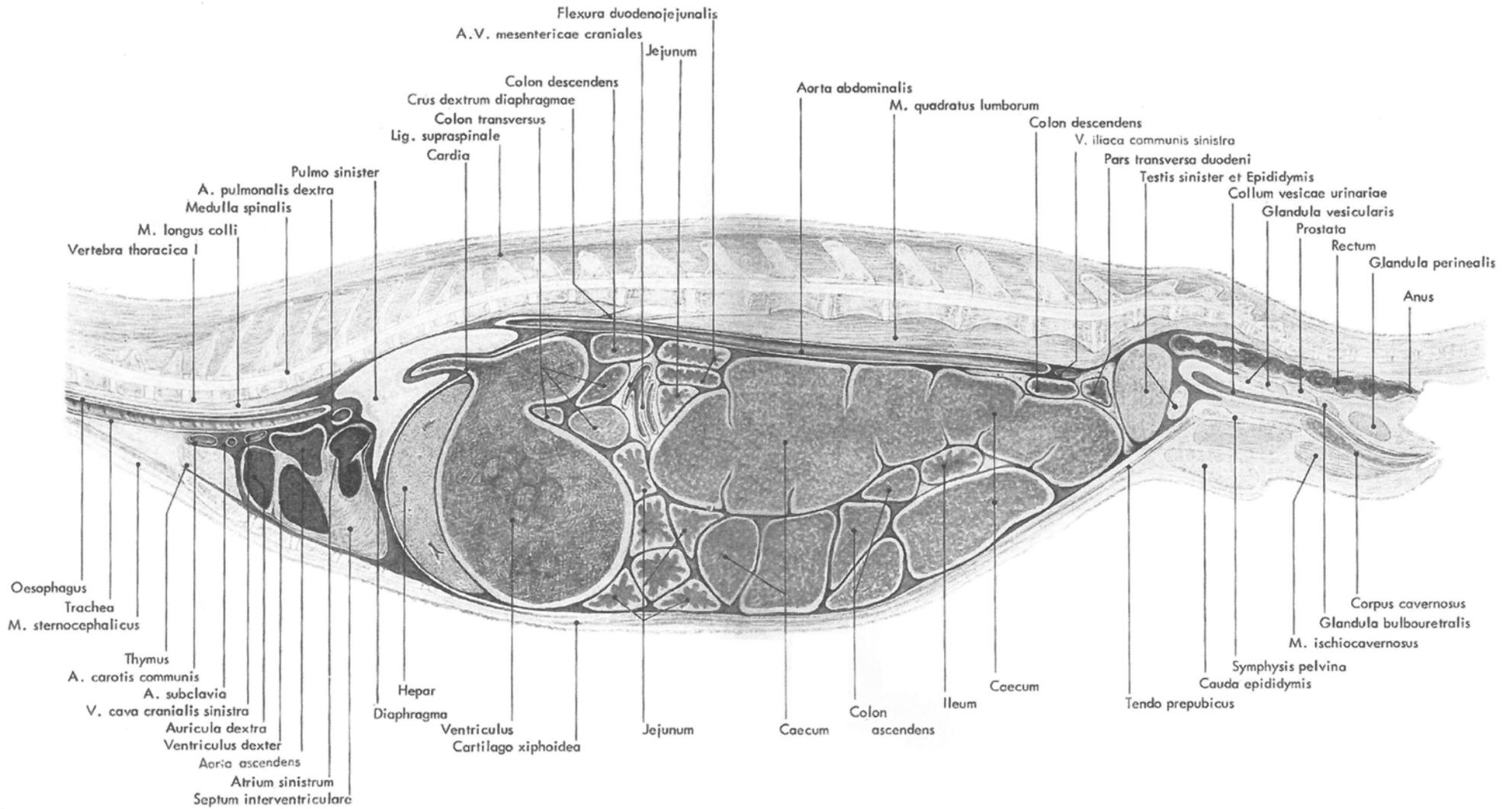
Les figures 1 et 2 décrivent l'anatomie des cavités thoracique et abdominale chez le lapin.

*Figure 1. Disposition anatomique des viscères abdominaux chez le lapin  
(d'après Barone et al., 1973)*



VIScera ABDOMINIS IN SITU (FACIES VENTRALIS).  
*Viscères abdominaux en place (vue ventrale).*  
*Abdominal viscera in situ (ventral aspect).*

*Figure 2. Topographie des viscères thoraciques et abdominaux. Coupe médiane du tronc (d'après Barone et al., 1973)*



SECTIO MEDIANA TRUNCI.

*Coupe médiane du tronc.  
Mid sagittal section of trunk.*

### 1.3.5 Particularités anatomiques de l'appareil reproducteur

Chez les **mâles**, les testicules, ovoïdes, sont logés dans deux scrota bien distincts, en position périnéale haute. Ils sont mobiles entre les scrotums et la cavité abdominale en raison de l'absence de fermeture du canal inguinal. Chez les Lagomorphes, le pénis est de type musculo-caverneux et ne présente pas d'os pénien. Concernant les glandes annexes, les glandes ampullaires ne sont pas distinctes mais sont disséminées dans la paroi de l'ampoule. La prostate ne présente que des lobes dorso-latéraux et pas de lobe ventral. Les vésicules séminales et les glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper sont présentes et volumineuses. Le lapin ne possède pas de glandes préputiales ; elles sont remplacées par des glandes inguinales (Harkness et Wagner, 1995 ; Donnelly, 2004 ; Bishop, 2002 ; Delforge, 2003 ; O'Malley, 2005).

Chez les **femelles**, les ovaires sont assez caudaux, en regard de la cinquième vertèbre lombaire. Les lapines présentent un utérus duplex bipartite entouré d'un tissu adipeux volumineux, de même que les ovaires et les ligaments associés. La séparation entre l'utérus droit et gauche est complète ; le tractus génital est ainsi formé de deux cols, deux corps et deux cornes utérines. La lapine présente des glandes préputiales et deux paires de glandes périnéales dont le rôle est la libération de substances odorantes permettant d'attirer les mâles. Les mamelles sont au nombre de 4 à 5 paires : une pectorale, deux ou trois abdominales et une inguinale (Harkness et Wagner, 1995 ; Donnelly, 2004 ; Bishop, 2002 ; Delforge, 2003 ; O'Malley, 2005).

## 1.4 Particularités physiologiques des Lagomorphes

L'espérance de vie du lapin est de 6 à 10 ans en moyenne, voire 12 ans dans les cas extrêmes. Le lièvre peut vivre jusqu'à 12,5 ans et le pika 7 ans.

Le tableau 4 regroupe quelques données biologiques du lapin.

*Tableau 4. Quelques données biologiques du lapin européen (d'après Harkness et Wagner, 1995 ; Bishop, 2002)*

Durée de vie	6-10 ans
Nombre de chromosomes	44
Température corporelle (°C)	38,5-40
Fréquence cardiaque (battements/minute)	180-250
Fréquence respiratoire (mouvements/minute)	30-60
Volume sanguin total (mL/kg)	55-70

### 1.4.1 Particularités de la physiologie digestive

Les **dents** des Lagomorphes présentent des racines ouvertes et ont donc une croissance continue, très rapide : les incisives poussent de 3 à 4 mm par semaine et les molaires de 3 à 4 mm par mois. Elles doivent être perpétuellement usées par des mouvements de mastication très fréquents. Cette usure est renforcée par l'action des cristaux de silice contenus dans l'herbe et les feuilles fraîches qui jouent le rôle de râpe (Le Gal, 2002 ; Roger, 2009).

Les Lagomorphes sont des **herbivores monogastriques**. La digestion de la cellulose contenue dans le bol alimentaire s'effectue dans le cæcum. Ils présentent une physiologie digestive particulière car ils produisent deux types de fèces bien distincts : les selles classiques, dures et rondes, avec un taux d'humidité faible, normalement éliminées et les **caecotrophes**. Il s'agit de selles molles, humides, en grappe, entourées de mucus qui sont immédiatement réingérées après leur émission. Le transit digestif est rapide : 4 à 5 heures pour les selles classiques et 8 à 9 heures pour les caecotrophes (Harkness et Wagner, 1995 ; Le Gal, 2002 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

L'**estomac** assure le stockage de la nourriture ingérée et le début de la digestion du bol alimentaire. Il présente un pH très acide, de 1,5 à 2,5, dû à une sécrétion importante de suc gastrique assurant la destruction des microorganismes (Le Gal, 2002 ; Roger, 2009).

L'**intestin grêle** poursuit la digestion du bol alimentaire grâce à l'action de la bile, du suc pancréatique et du suc intestinal. Cette digestion aboutit à la production de fibres lignifiées non solubles comme la cellulose et de particules solubles non fibreuses composées d'hémicellulose et de polysaccharides. Les mouvements péristaltiques intestinaux, en association avec un régime alimentaire très riche en fibres, permettent un transit rapide du bol alimentaire en 1h30 dans

l'intestin grêle. A la fin de l'iléon, une partie du contenu intestinal passe dans le cæcum et une autre passe directement dans le côlon (Le Gal, 2002 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

Le **cæcum** constitue un réservoir bactérien en condition d'anaérobiose, propice aux **fermentations**. Des microorganismes variés peuvent être observés, tels que des bactéries du genre *Bacteroides* ou *Streptococcus* présentes en quantité importante, les colibacilles, les lactobacilles ou *Clostridium perfringens* sont moins représentés, des protozoaires ciliés ou encore *Cyniclomyces guttulatus* qui est une levure spécifique du cæcum du lapin. Ils permettent la transformation des fibres solubles en acides gras volatils, en acides aminés ou en vitamines, surtout les vitamines B et C. Une partie seulement de ces nutriments est absorbée. La caecotrophie constitue un moyen d'optimiser la récupération de ces nutriments : les caecotrophes sont riches en corps bactériens qui permettent un apport protéique supplémentaire ainsi qu'en vitamines B et C. Les caecotrophes sont principalement émis durant la nuit. Le cæcum a également un rôle dans la réabsorption d'eau et il effectue des contractions dont le rôle est de pousser son contenu vers le côlon proximal (Le Gal, 2002 ; Roger, 2009).

Le **côlon** joue un rôle majeur dans la **formation des caecotrophes et leur séparation des selles classiques**. Lors de la phase de formation de selles dures, des ondes antipéristaltiques permettent de trier les particules issues du cæcum : la phase liquide et les petites particules solides sont refoulées vers le cæcum tandis que les plus grosses particules solides continuent leur transit dans le côlon. Elles subissent une réabsorption d'eau sur toute la longueur du côlon et sont éliminées sous la forme de selles dures, sèches. Lors de la phase de formation des caecotrophes, la motricité du côlon proximal diminue subitement, tandis que celle du reste du côlon augmente. Les selles ne passent alors que peu de temps dans le côlon et sont éliminées sous la forme de selles beaucoup plus hydratées, les caecotrophes (Le Gal, 2002 ; Quinton, 2003 ; O'Malley, 2005 ; Roger, 2009).

## 1.4.2 Particularités de la physiologie urinaire

L'urine des Lagomorphes a une couleur naturelle variant du jaune au rouge en raison de la présence de porphyrines. Leur aspect peut souvent être trouble et leur consistance épaisse à crémeuse. En effet, chez le lapin, la calcémie varie selon la richesse en calcium de l'alimentation et l'excrétion majoritaire du calcium par les urines explique la présence plus ou moins abondante de précipités de carbonate de calcium dans les urines, donc leur aspect. De plus, le système rénine-

angiotensine est très actif et entraîne l'émission d'urines très concentrées (Delforge, 2003 ; Quinton, 2003).

### 1.4.3 Particularités de la physiologie de la reproduction

Chez le lapin, la maturité sexuelle est atteinte vers l'âge de 4 à 8 mois, les petites races étant les plus précoces (4 à 6 mois) et les grandes races les plus tardives (6 à 8 mois). Pour une race donnée, les femelles atteignent la maturité sexuelle 1 à 2 mois avant les mâles. Le lapin est une espèce à polyoestrus non saisonnier. Le **cycle sexuel** a une durée moyenne de 15-16 jours, dont une dizaine de jours durant lesquels la femelle accepte l'accouplement et 2 à 4 jours durant lesquels elle le refuse. L'ovulation chez la lapine n'est pas spontanée ; elle peut être provoquée par une stimulation mécanique du vagin lors de l'accouplement, des traitements à base d'hormones gonadotropes de synthèse, voire résulter du chevauchement par une autre femelle. L'ovulation a lieu environ 10 à 14 heures après l'accouplement (Harkness et Wagner, 1995 ; Delforge, 2003 ; Donnelly, 2004 ; O'Malley, 2005).

Chez la lapine, la **gestation** dure 29 à 35 jours, 30 à 32 jours en moyenne. Elle est plus longue chez le lièvre, de l'ordre de 41 à 45 jours. La placentation est de type hémochorial. Les pseudogestations sont assez fréquentes. Elles peuvent survenir suite à un chevauchement entre femelles, à l'utilisation d'un mâle inexpérimenté ou stérile ou encore en raison d'une mauvaise qualité du sperme. Le nombre de lapereaux par portée est très variable d'une race à l'autre et même d'un individu à l'autre, allant de 1 à 20 avec une moyenne de 3 à 8 petits par portée. Les races naines de lapin et le lièvre sont moins prolifiques, avec une moyenne de 2 à 4 petits par portée (Harkness et Wagner, 1995 ; Delforge, 2003 ; O'Malley, 2005).

Les lapereaux naissent nus, aveugles et avec les oreilles fermées. La pousse des poils commence vers l'âge de 5-6 jours. Ils sont allaités par la mère une à deux fois par jour. La production de lait par la mère se fait sous l'influence de la prolactine, qui est inhibée par les œstrogènes et la progestérone durant la gestation. Les petits commencent à consommer des aliments solides vers la deuxième semaine et le sevrage a généralement lieu vers la cinquième semaine. Chez le lièvre, les petits naissent les yeux ouverts et avec leur pelage complet. Ils sont capables de se déplacer dès la naissance (Harkness et Wagner, 1995 ; Bishop, 2002 ; Delforge, 2003 ; O'Malley, 2005).

Le tableau 5 regroupe les principales caractéristiques de la physiologie de la reproduction chez le lapin.

*Tableau 5. Principales caractéristiques de la physiologie de la reproduction du lapin (d'après Bishop, 2002 ; Quinton, 2003)*

Maturité sexuelle chez le mâle	6-10 mois
Maturité sexuelle chez la femelle	4-9 mois
Saison de reproduction	Toute l'année
Nature du cycle	Polyoestrus à ovulation provoquée
Durée du cycle	15-17 jours
Durée de gestation	28-35 jours
Taille de la portée	2-10
Âge au sevrage	4-6 semaines

## 1.5 Principales dominantes pathologiques des Lagomorphes

Nous détaillerons dans cette partie les principales dominantes pathologiques du lapin appareil par appareil.

### 1.5.1 La pathologie digestive

La pathologie du lapin et plus généralement des Lagomorphes est principalement dominée par les maladies digestives. L'appareil digestif du lapin est en effet très sensible aux perturbations endogènes et exogènes. Cette pathologie digestive se divise en deux grands syndromes : diarrhées ou au contraire ralentissements du transit. L'étiologie est souvent difficile à déterminer, principalement pour les diarrhées, en raison du nombre élevé de facteurs à prendre en compte et des symptômes et lésions souvent peu variés (Froment, 1999 ; Le Gal, 2002 ; Reusch, 2005).

De nombreux facteurs peuvent ainsi être à l'origine de **diarrhées** : le stress, une alimentation inadaptée (aliments de mauvaise qualité ou en quantité inadéquate intervenant dans le développement d'une entérotaxémie à *Clostridium* ou provoquant une diarrhée simple voire une entérite mucoïde), des parasites intestinaux tels que les coccidies, des cestodes (ténias,

cysticerques), des trématodes (grande et petite douve, notamment chez les lapins de garenne), des nématodes (oxyures, strongles, trichures), des bactéries (il s'agit principalement de colibacilles, de salmonelles ou de *Clostridium piliforme* à l'origine d'une maladie de Tyzzer), des virus (surtout des *Rotavirus*, mais aussi parfois des *Coronavirus*). Les symptômes peuvent être parfois très prononcés et conduire à la mort de l'animal (Froment, 1999 ; Le Gal, 2002 ; Quinton, 2003 ; Reusch, 2005).

Les **ralentissements du transit** sont également fréquents chez le lapin. Ils correspondent à une obstruction par un corps étranger (principalement des trichobézoards) ou une tumeur ou à un arrêt de la motricité digestive lié par exemple à un apport massif d'aliments après une période de jeûne, à une entérotoxémie, ou encore à une parésie caecale ou gastro-intestinale, surtout en élevage industriel (Froment, 1999 ; Le Gal, 2002 ; Reusch, 2005).

Des **lésions de la cavité orale** sont également retrouvées chez les Lagomorphes et peuvent conduire à une anorexie. Des malocclusions dentaires sont de plus fréquemment rencontrées chez les Lagomorphes. Leur origine est variée : génétique, traumatique, alimentaire *via* une alimentation inadaptée qui entraîne une mauvaise usure des dents, ou encore métabolique. Les abcès dentaires sont également fréquents. Des tumeurs telles que l'ostéosarcome peuvent se développer au niveau de la mandibule (Froment, 1999 ; Le Gal, 2002 ; Quinton, 2003 ; Reusch, 2005).

## 1.5.2 La pathologie respiratoire

Les maladies respiratoires sont fréquentes et peuvent être divisées en deux syndromes. Le **coryza** est une maladie assez bénigne très souvent limitée aux voies respiratoires supérieures. Les symptômes comprennent écoulement nasal, éternuements et conjonctivite. Le coryza a pour origine des irritations variées ou des germes comme les Pasteurelles. Le second syndrome englobe **pneumonie** et bronchopneumonie, beaucoup plus graves, pouvant se compliquer de pleurésies. Les principaux agents mis en jeu sont bactériens (principalement *Pasteurella multocida* ou *Bordetella bronchiseptica*), mais certains virus, tels que le virus myxomateux, ou parasites, comme les strongles par exemple, peuvent aussi être à l'origine de ces maladies. Les **tumeurs** d'origine pulmonaire sont rares, mais les métastases pulmonaires de tumeurs telles que l'adénocarcinome utérin sont plus fréquemment retrouvées (Froment, 1999 ; Deeb et DiGiacomo, 2000 ; Meredith, 2006).

### 1.5.3 La pathologie cutanée

L'étiologie des affections cutanées chez le lapin est variée :

- **origine bactérienne** : la staphylococcie cutanée principalement causée par *Staphylococcus aureus* touche surtout le lapin domestique, la nécrobacillose est due à *Fusobacterium necrophorum* ; des bactéries dont le tropisme secondaire est la peau sont également à l'origine d'infections cutanées (*Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa* ou autre). Des abcès dont le développement est fréquemment lié à une infection générale et moins souvent consécutif à l'infection d'une plaie peuvent aussi survenir, de même que des pododermatites ulcératives surinfectées à *Staphylococcus aureus* ;
- **origine virale** : il s'agit principalement de virus à l'origine de lésions tumorales (fibrome ou papillome de Shope) ou pseudotumorales (myxomatose) qui seront développées dans la deuxième partie (Deuxième Partie, 1.2) ;
- **origine parasitaire** : gales (notamment la gale des oreilles), infestation par d'autres acariens (tiques, trombiculose, cheylétiellose, etc), infestation par des insectes (pulicose, phtiriose) ou encore par des champignons (dermatophytose surtout) ;
- **origine alimentaire** ;
- **origine tumorale** : elle sera développée dans la deuxième partie (Deuxième Partie, 1.1.5) (Harvey, 1995 ; Froment, 1999 ; Quinton, 2003).

### 1.5.4 La pathologie urinaire et génitale

Les **atteintes de l'appareil urinaire** se manifestent chez le lapin par deux grands syndromes principalement : hématurie et incontinence. Les lésions dégénératives et/ou inflammatoires sont prépondérantes (glomérulonéphrose, tubulonéphrose, néphrites, cystites, lithiases), tandis que les affections congénitales sont rares, de même que les tumeurs (Froment, 1999 ; Delforge, 2003 ; Quinton, 2003 ; Reusch, 2006).

La **pathologie de l'appareil génital** comprend des infections génitales (mammite, métrite, pyomètre, orchite, syphilis) traitées le plus souvent par une antibiothérapie, associée ou non à une castration, ou une ovariohystérectomie. Il est important de noter que certaines tumeurs de l'appareil

génital sont assez fréquemment observées : c'est le cas notamment de l'adénocarcinome utérin qui sera développé dans la deuxième partie (Deuxième Partie, 1.1.2.1.1.1). Les troubles de la fonction reproductrice regroupent les affections liées à la gestation ou l'allaitement (pseudogestation, troubles métaboliques tels que la toxémie de gestation, rare, qui apparaît lorsque les besoins métaboliques ne sont pas couverts par la prise alimentaire lors de la gestation, ou encore l'hypocalcémie ou fièvre de lait qui peut apparaître soit juste avant soit juste après la mise bas), les troubles de la fonction reproductrice (stérilité, mortalité embryonnaire et fœtale, avortement) ou encore les troubles de la mise-bas (prolapsus vaginal ou utérin, dystocies fœtales, mort subite des mères) (Froment, 1999 ; Delforge, 2003 ; Quinton, 2003 ; Reusch, 2006).

### 1.5.5 La pathologie nerveuse

La pathologie nerveuse regroupe principalement le **syndrome vestibulaire** surtout d'origine infectieuse (*Pasteurella sp.*) ou parasitaire (*Encephalitozoon cuniculi*), les paralysies des membres postérieurs d'origine souvent traumatique, les coups de chaleur ou les convulsions. Des anomalies congénitales peuvent survenir mais sont assez rares ; il peut s'agir par exemple d'hydrocéphalie, de syringomyélie, d'ataxie héréditaire. Les tumeurs du système nerveux, telles que l'épendymome ou le neurofibrosarcome par exemple, sont également possibles (Froment, 1999 ; Quinton, 2003).

### 1.5.6 La pathologie oculaire

La dominante pathologique de l'œil comprend surtout des **affections d'origine bactérienne** notamment à *Pasteurella multocida* (conjonctivite principalement, uvéite). On peut également observer un épiphora lié soit à l'hypersécrétion de larmes par les glandes lacrymales soit à une obstruction du canal lacrymal (résultant d'une dacryocystite par exemple), une exophtalmie mettant en cause principalement un abcès rétro-orbitaire si elle est unilatérale ou une tumeur médiastinale induisant une gêne du retour veineux et donc une dilatation des sinus veineux rétro-orbitaires si elle est bilatérale, des atteintes cornéennes (ulcères, opacifications), des entropions ou ectropions, une cataracte qui est rare chez les Lagomorphes, un « œil de cerise » correspondant en réalité au prolapsus d'une glande palpébrale, des tumeurs du globe oculaire (lymphome, mélanome) ou de ses annexes (adénome de la glande de Harder par exemple) plus rarement (Froment, 1999 ; Quinton, 2003).

### 1.5.7 La pathologie osseuse

Les affections du squelette comprennent principalement des fractures. Quelquefois des tumeurs osseuses ou métastases osseuses de tumeurs peuvent être observées (Froment, 1999 ; Quinton, 2003).

### 1.5.8 La pathologie systémique

Elle regroupe les pathologies infectieuse et virale.

La **pathologie infectieuse** concerne principalement la tularémie. Cette maladie, assez fréquente chez le lièvre notamment *Lepus europaeus* ou *Lepus timidus* mais très rare chez le lapin européen, est causée par *Francisella tularensis*, un germe Gram négatif. Il s'agit d'une zoonose, à l'origine de céphalées, d'une forte fièvre, d'asthénie et de frissons chez l'homme qui s'avère être très sensible à cette maladie. Les symptômes chez le lièvre comprennent apathie et troubles nerveux (mouvements incontrôlés, phases d'excitation). La maladie est mortelle en moins d'une semaine chez 100 % des lièvres atteints (Boucher et Nouaille, 2002).

La **pathologie virale** chez le lapin est dominée par deux grandes maladies qui sont surtout des maladies d'élevage : la maladie hémorragique virale ou VHD (Viral Haemorrhagic Disease) et la myxomatose. La maladie hémorragique virale est l'une des causes de mort subite chez le lapin. Les lésions, très caractéristiques, comprennent un processus hémorragique plus ou moins étendu et une hépatite très marquée. Il n'existe pas de traitement spécifique, étant donné la brutalité de l'apparition des symptômes. L'éradication de cette maladie repose donc sur la prophylaxie ; il existe en effet des vaccins. La myxomatose sera développée dans la deuxième partie (Deuxième Partie, 1.2.2.1) (Froment, 1999 ; Boucher et Nouaille, 2002 ; Quinton, 2003).

### 1.5.9 Place de la pathologie tumorale dans la pathologie des Lagomorphes

L'incidence des cancers spontanés chez les Lagomorphes et plus particulièrement chez le lapin est très difficile à évaluer. En effet, la plupart des animaux inclus dans les groupes d'étude ne sont pas décédés de mort naturelle, mais ont du être abattus pour des raisons économiques. Ces animaux sont donc pour la plupart des jeunes ou des jeunes adultes, de moins de deux ans d'âge. Certains auteurs de ces publications s'accordent donc pour dire que les animaux autopsiés sont pour

la plupart trop jeunes pour développer un cancer, ce qui a pour effet de fausser les résultats en indiquant des taux d'incidence plus faibles que le taux d'incidence réel. Ainsi, le taux d'incidence décrit dans ces différentes études varie de **0,5 à 2,6 %** (Weisbroth, 1974).

Cette hypothèse est confirmée par une étude effectuée sur des lapines que l'on a laissées vivre jusqu'à leur mort naturelle (souvent à plus de 4 ans d'âge), dans laquelle 16,7 % de ces lapines présentaient un adénocarcinome utérin. Il a été précisé qu'aucune de ces lapines ne semblait prédisposée au développement de tumeur. De plus, l'étude de Weisbroth (1974), bien que décrivant une incidence des tumeurs de 2,6 % chez les lapins inclus dans son étude, a mis en évidence une **incidence 6 fois plus importante chez les animaux âgés de plus de deux ans** tous sexes confondus que chez les lapins de moins de deux ans. Il décrit également une incidence 5 fois plus élevée chez les femelles de moins de deux ans que chez les mâles du même âge, cette différence étant presque entièrement due à des adénocarcinomes utérins. L'incidence des tumeurs chez les mâles de plus de deux ans n'est en revanche pas significativement différente de celle observée chez les femelles de plus de deux ans (Weisbroth, 1974). Le tableau 6 regroupe les données obtenues au cours de cette étude.

*Tableau 6. Influence des facteurs âge et sexe dans l'incidence des tumeurs chez le lapin (d'après Weisbroth, 1974)*

<b>Catégorie</b>	<b>Nombre de cas étudiés</b>	<b>Nombre de tumeurs observées</b>	<b>Pourcentage des animaux présentant une tumeur dans chaque catégorie</b>
Mâles de moins de 2 ans	217	1	0,46
Mâles de plus de 2 ans	54	5	9,26
Femelles de moins de 2 ans	275	6	2,18
Femelles de plus de 2 ans	53	4	7,55
Total mâles	271	6	2,21
Total femelles	328	10	3,05
Total animaux de moins de 2 ans	492	7	1,42
Total animaux de plus de 2 ans	107	9	8,41
Total cas étudiés	599	16	2,67

Après avoir rapidement passé en revue les particularités de l'anatomie, la physiologie et la pathologie des Lagomorphes, nous allons nous intéresser aux mécanismes de genèse et croissance tumorale.

## **2 Généralités sur les tumeurs**

Les tumeurs sont constituées de tissus à croissance anormale, qui se développent plus vite que les tissus adjacents et de façon incoordonnée et persistante. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes, le terme de « cancer » étant la plupart du temps réservé aux tumeurs malignes. Les cellules néoplasiques se distinguent des cellules normales par certaines caractéristiques :

- prolifération incontrôlée, indépendante des besoins en nouvelles cellules du tissu *via* la perte de l'apoptose et de la régulation du cycle cellulaire ;
- différenciation cellulaire incomplète ;
- adhésion et communication cellulaire modifiée.

Après quelques rappels concernant le cycle cellulaire, sa régulation et les mécanismes de l'apoptose, nous détaillerons les modalités de la genèse et de la croissance tumorales. Les critères généraux permettant de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes ainsi que la nomenclature des tumeurs seront également abordés.

### **2.1 Le cycle cellulaire et sa régulation**

#### **2.1.1 Le cycle cellulaire**

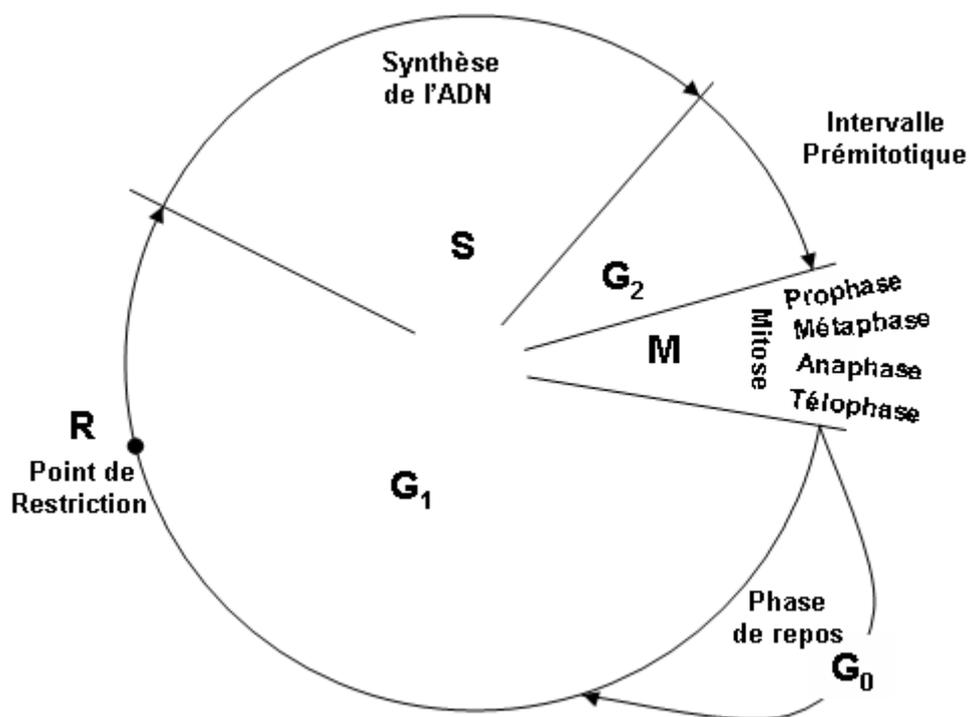
Le cycle cellulaire regroupe les différentes phases par lesquelles passe une cellule, entre deux divisions. Il est composé de 4 phases :

- la **phase G<sub>1</sub>** (G pour Gap, pause en anglais) : la cellule se prépare à la duplication de l'ADN. Aucune activité liée au cycle cellulaire n'est observée au microscope, d'où le nom de cette phase. Elle dure 6 à 12 heures. La cellule entre dans la phase suivante du cycle lorsque la concentration en facteurs de croissance atteint une valeur seuil, appelée point de restriction. A partir de ce point, le cycle cellulaire est irréversiblement engagé et ne dépend plus des facteurs de croissance ;
- la **phase S** : elle correspond à la duplication de l'ADN et dure 6 à 8 heures ;

- la **phase G<sub>2</sub>** (pour Gap 2): la cellule se prépare à la mitose. Il s'agit de la seconde phase du cycle au cours de laquelle on n'observe pas d'activité en lien avec le cycle cellulaire. Cette phase dure 3 à 4 heures. Les phases G<sub>1</sub>, S et G<sub>2</sub> sont regroupées sous le terme d'interphase ;
- la **phase M** : la cellule entre en mitose. Durant cette phase, les chromosomes se condensent et deviennent visibles au microscope : c'est la prophase. Le fuseau mitotique se développe à partir des corps polaires. Les chromosomes sont ensuite alignés sur le plan médian de la cellule lors de la métaphase séparés et tirés vers les pôles de la cellule lors de l'anaphase. La mitose se termine enfin par la télophase durant laquelle se produit la cytotélerèse, produisant ainsi deux cellules filles. La mitose dure environ 1 heure (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

Après la mitose, les cellules filles peuvent soit entamer un nouveau cycle de division cellulaire en entrant de nouveau en phase G<sub>1</sub>, soit devenir quiescentes, elles entrent alors en **phase G<sub>0</sub>** jusqu'à ce que la prolifération cellulaire soit réactivée. (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007). La figure 3 décrit les différentes phases du cycle cellulaire.

Figure 3. Les différentes phases du cycle cellulaire (d'après Kusewitt et Rush, 2007)



## 2.1.2 La régulation du cycle cellulaire

Le déroulement du cycle cellulaire fait appel à la notion de **transition** et de **checkpoint**. A chaque étape du cycle cellulaire, des vérifications sont effectuées avant de passer à l'étape suivante. Le passage d'une étape à l'autre est nommé transition. Ces mécanismes de surveillance peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire présents à chaque mitose de la cellule, ou extrinsèques, survenant seulement si une erreur est détectée, comme par exemple une mutation de l'ADN. Le terme de checkpoint correspond aux points de décision au niveau desquels agissent les différents mécanismes de régulation permettant soit d'autoriser la poursuite du cycle cellulaire si tout s'est déroulé correctement, soit de l'arrêter ou d'induire l'apoptose si les étapes précédentes n'ont pas été entièrement effectuées, ou si la cellule et notamment l'ADN ont été lésés (Viallard *et al.*, 2001 ; Argyle et Khanna, 2007).

Il existe ainsi un checkpoint à la transition entre les phases G<sub>1</sub> et S qui permet principalement de vérifier que l'ADN n'est pas endommagé. Si c'est le cas, des mécanismes de réparation s'enclenchent, permettant la transcription de gènes réparateurs et la cellule n'entre pas en phase S. En fin de phase G<sub>2</sub>, il existe également un checkpoint. Il permet de vérifier, en plus de l'intégrité des molécules d'ADN, que la réplication de l'ADN est bien terminée (Viallard *et al.*, 2001 ; Clarke et Allan, 2009).

Ces checkpoints présentent ainsi un intérêt fondamental dans la prévention d'une prolifération cellulaire anarchique et donc de la genèse de cancers (Viallard *et al.*, 2001 ; Clarke et Allan, 2009).

Le déroulement du cycle cellulaire nécessite un apport en nutriments adéquat et passe par la stimulation de récepteurs membranaires par des facteurs de croissance. Il est également régulé par des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK, pour *cyclin dependant kinase*) qui sont au nombre de 8 (CDK1 à CDK8). Leur activité dépend de leur association à des cyclines pouvant être de 8 types différents (cyclines A à H). Elle est également régulée négativement par des inhibiteurs appelés CKI, pour *Cyclin-dependant Kinase Inhibitor* (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006).

### 2.1.2.1 Les cyclines

Les cyclines sont une famille de protéines présentant toutes une séquence en acides aminés conservée, appelée Cyclin Box, qui représente le site de liaison avec les kinases dépendantes des cyclines. Il existe deux grands types de cyclines :

### 2.1.2.1.1 Les cyclines « START »

Ces cyclines, aussi appelées cyclines  $G_1$ , atteignent leur pic d'expression maximale dans la cellule lors de la phase  $G_1$  (cyclines C et D) ou à la transition entre les phases  $G_1$  et S (cycline E) (figure 4). Leur demi-vie est très courte.

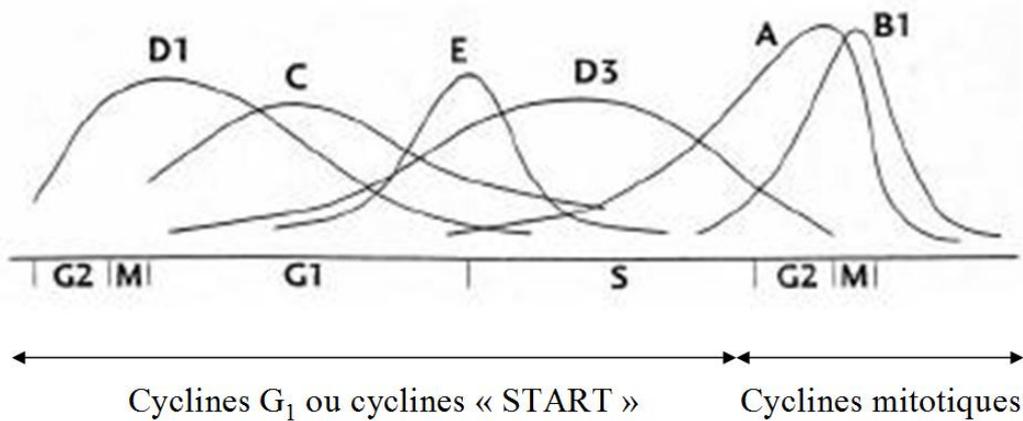
- Les **cyclines D** permettent de stimuler la progression en phase  $G_1$ . Leur taux ne varie que peu au cours du cycle cellulaire, mais elles ne présentent une activité sur les kinases CDK4 et CDK6 qu'à partir du milieu de la phase  $G_1$  jusqu'à la transition entre les phases  $G_1$  et S. Les trois cyclines D (cyclines D1, D2 et D3) sont exprimées différemment selon les lignées cellulaires.
- La **cycline E** est indispensable à la transition  $G_1/S$ . Elle présente une localisation intranucléaire. Son expression est maximale en fin de phase  $G_1$ , après l'augmentation des cyclines D. Elle agit en se combinant avec la kinase CDK2 (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006).

### 2.1.2.1.2 Les cyclines mitotiques

Les cyclines mitotiques présentent leur pic d'expression durant les phases  $G_2$  et M ; il s'agit des cyclines A et B (figure 4). Leur destruction est rapide et soudaine durant la mitose. Les cyclines mitotiques agissent en se combinant avec la kinase CDK1 pour déclencher la mitose et leur destruction est indispensable à la sortie de mitose.

- La **cycline A** est exprimée de la fin de la phase  $G_1$  au début de la phase S. En plus de son rôle dans le passage  $G_2/M$ , elle est également nécessaire au passage de la phase  $G_1$  à la phase S, après association avec la cycline CDK2. Elle permet alors de débiter la réplication de l'ADN.
- La **cycline B** est toujours synthétisée et détruite après la cycline A. Il existe trois cyclines B (B1, B2 et B3), la cycline B1 étant la mieux connue. Jusqu'à la prophase, la cycline B1 présente une localisation cytoplasmique. Elle est maintenue à l'extérieur du noyau par un facteur nucléaire d'exportation appelé CRM1 qui, en se fixant à la cycline B1, permet son exportation à l'extérieur du noyau. A la prophase, la cycline est phosphorylée, ne peut plus interagir avec le CRM1 et reste donc nucléaire. Elle est enfin détruite à l'entrée en anaphase. Cette cycline agit en combinaison avec CDC2, aussi appelée CDK1 (Viallard *et al.*, 2001).

*Figure 4. Variations de l'expression de certaines cyclines au cours du cycle cellulaire (d'après Viallard et al., 2001)*



### 2.1.2.2 Les kinases dépendantes des cyclines

Les kinases dépendantes des cyclines sont des enzymes constituées de deux sous-unités. Leur site de fixation des substrats est situé entre ces deux sous-unités, mais demeure masqué par une boucle appelée boucle T lorsque les CDK sont sous forme inactive. La fixation d'une cycline sur la CDK permet un changement de configuration de la kinase : la boucle T est alors déplacée et laisse libre accès au site actif pour le substrat. Le site de liaison avec les cyclines est constitué d'une séquence en acide aminés conservée parmi les kinases dépendantes des cyclines (Viallard *et al.*, 2001).

L'activation d'une kinase ne nécessite pas seulement la fixation d'une cycline. Pour cela, les CDK doivent en effet être phosphorylées au niveau de certains acides aminés particuliers par le complexe CAK (pour *CDK Activating Kinase*). La phosphorylation d'autres acides aminés non seulement ne permet pas d'activer la CDK, mais la rend inactive. Pour pouvoir être activée, il faut donc que la kinase soit déphosphorylée au niveau de ces résidus par une phosphatase appelée CDC25 (Viallard *et al.*, 2001 ; Abukhdeir et Park, 2008).

Une fois activées, les CDK effectuent des phosphorylations sur différentes protéines, telles que des protéines de la famille des rétinoblastomes (le rôle de l'une d'elles, pRb, sera détaillé ultérieurement), et jouent également un rôle dans la duplication des centrosomes ainsi que la transcription de gènes codant pour les histones (Abukhdeir et Park, 2008).

Il existe plusieurs **kinases dépendantes des cyclines** :

- CDK1, aussi appelée CDC2, est partenaire de la cycline A puis des cyclines B. Elle est présente dans la cellule tout au long du cycle cellulaire, mais elle n'est active que lors du passage de la phase G<sub>2</sub> à la phase M, entraînant l'entrée en mitose de la cellule. Elle est en revanche absente des cellules quiescentes ;
- CDK2 agit en se combinant avec les cyclines E puis A. Elle est indispensable pour débiter la réplication de l'ADN lors de la phase S ;
- CDK4 présente une activité kinase en combinaison avec les cyclines D lors de la transition entre les phases G<sub>1</sub> et S. Il pourrait s'agir d'un régulateur spécifique de certains types cellulaires, car cette kinase n'est pas indispensable à la survie de l'animal ;
- CDK5 n'a pas besoin de se combiner à des cyclines mais à d'autres molécules pour être active. Elle joue un rôle principalement dans le métabolisme cérébral ;
- CDK6, tout comme CDK4, agit en combinaison avec les cyclines D lors de la transition entre les phases G<sub>1</sub> et S ;
- CDK7 présente une activité particulière. Le complexe cycline H/CDK7, appelé CAK pour *CDK Activating Kinase*, permet l'activation des kinases CDK1, CDK2 et CDK4 afin qu'elles puissent phosphoryler les histones H1 (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Abukhdeir et Park, 2008).

### 2.1.2.3 La protéine du rétinoblastome pRb et les facteurs de transcription E2F

La **protéine du rétinoblastome pRb** est considérée comme la « gardienne » du point de restriction R. Cette protéine, sous sa forme active déphosphorylée, est liée au domaine transactivateur des facteurs E2F, empêchant ainsi leur transcription durant les deux premiers tiers de la phase G<sub>1</sub>, elle possède donc une action antiproliférative. Lorsque la cellule atteint le point de restriction, pRb devient hyperphosphorylée et donc inactive sous l'action des complexes cycline D/CDK4, cycline D/CDK6 et cycline E/CDK2. La liaison entre pRb et le domaine transactivateur des facteurs E2F se trouve rompue, autorisant ainsi leur transcription. Il est probable que la protéine du rétinoblastome ne soit à nouveau déphosphorylée qu'à la fin de la mitose (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Poznic, 2009).

Les **facteurs de la famille E2F** sont des facteurs de transcription actifs durant le dernier tiers de la phase G<sub>1</sub>, ils sont inactivés une fois la cellule entrée en phase S et présentent un rôle majeur dans la transition entre ces deux phases. Ils régulent l'activité de certains gènes, tels que les gènes codant la thymidine kinase, les cyclines A et E, l'ADN polymérase alpha, ou encore le gène codant Apaf-1 qui est un des composants de l'apoptosome, un complexe intervenant dans la transduction du signal apoptotique (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Kang et Reynolds, 2009 ; Poznic, 2009).

#### 2.1.2.4 Les inhibiteurs des kinases

Il existe deux familles d'inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines : la famille des CIP/KIP (pour *CDK Inhibiting Protein*) et celle des INK4 (pour *INhibitor of CDK4*). Ces molécules peuvent se combiner avec les complexes cycline/kinase et ainsi empêcher la cellule de poursuivre le cycle cellulaire. Par exemple, ces inhibiteurs empêchent le passage en phase S de la cellule en cas de lésion de l'ADN.

##### 2.1.2.4.1 Les inhibiteurs KIP/CIP

Cette famille est composée de trois protéines : **p21**<sup>WAF1/CIP1</sup>, **p27**<sup>KIP1/ICK/PIC2</sup> et **p57**<sup>KIP2</sup>. Ces molécules peuvent inhiber toutes les kinases dépendantes des cyclines (Argyle et Khanna, 2007).

La protéine **p21** possède une action antiproliférative et une action anti-apoptotique. Leur action antiproliférative se manifeste par :

- l'inhibition de l'ADN polymérase  $\delta$  suite à la liaison de p21 avec un antigène nucléaire. La réplication de l'ADN est donc inhibée indirectement ;
- l'inhibition des complexes cycline D/CDK4 et cycline E/CDK2 pendant la phase G<sub>1</sub>. Ces complexes ne seront inhibés que s'ils sont combinés avec plus d'une molécule p21, c'est-à-dire si le taux de p21 est plus élevé que le taux de complexes cycline/CDK. Cette inhibition implique donc indirectement le maintien de la protéine du rétinoblastome pRb sous forme active hypophosphorylée et de ce fait le blocage de la transcription des facteurs E2F. La cellule ne peut pas poursuivre le cycle cellulaire au-delà du point de restriction (Abukhdeir et Park, 2008).

L'expression de p21 est régulée par une autre protéine, **p53**, qui augmente la synthèse de p21 en cas par exemple de lésion de l'ADN. Cette protéine présente un rôle primordial dans la genèse de nombreuses tumeurs (Abukhdeir et Park, 2008).

La protéine **p27** exerce également une action antiproliférative, en inhibant indirectement la phosphorylation de pRb au moment du point de restriction. Cette protéine agit principalement au niveau de deux complexes cycline/CDK : les complexes cycline D/CDK4 et cycline E/CDK2 (Abukhdeir et Park, 2008).

En début de cycle cellulaire, p27 se fixe au complexe cycline D/CDK4. Cette fixation contribue d'abord à la stabilisation du complexe, puis, si le taux de p27 est suffisamment important, le nombre de molécules fixées augmente et l'effet inhibiteur de p27 se met en place. Le complexe cycline D/CDK4 a un rôle de séquestration des molécules de p27, ce qui a pour conséquence de diminuer le pool de protéines p27 libres pouvant se lier au complexe cyclines E/CDK2. Ainsi, si le taux de p27 libre est relativement faible, le complexe cycline E/CDK2 peut phosphoryler la protéine du rétinoblastome et la rendre inactive. La cellule passe alors le point de restriction. En revanche, si le taux de p27 est élevé, la protéine se fixe sur le complexe cycline E/CDK2 et empêche son activation (Abukhdeir et Park, 2008).

La régulation de p27 passe surtout par les voies assurant sa dégradation : elle peut être détruite par les voies de l'ubiquitine et du protéasome, mais elle doit être préalablement phosphorylée, par exemple par un complexe cycline D/CDK2 actif. Des facteurs de croissance tels que TGF- $\beta$  peuvent de plus augmenter le taux de p27 (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006 ; Abukhdeir et Park, 2008).

#### 2.1.2.4.2 Les inhibiteurs INK4

La famille des inhibiteurs INK4 comprend 4 molécules : **p15<sup>INK4b/MTS2</sup>**, **p16<sup>INK4a/MTS1/CDKN2/CDK41</sup>**, **p18<sup>INK4c/INK6A</sup>** et **p19<sup>INK4d/INK6B</sup>**. Elles inhibent spécifiquement CDK4 et CDK6 en se liant avec ces enzymes, les empêchant de se combiner avec les cyclines D. Ces dernières sont alors rapidement dégradées. La liaison d'une CDK avec un inhibiteur de la famille INK4 tel que p16, ainsi que la perte des cyclines D empêchent la liaison de CDK4 avec un autre inhibiteur de la famille CIP/KIP, comme p27 par exemple. Les molécules de p27 libres vont donc se fixer sur le complexe cycline E/CDK2 et ainsi empêcher la phosphorylation de pRb. Le cycle cellulaire se trouve donc stoppé en phase G<sub>1</sub>. Une telle action des inhibiteurs INK4 est possible

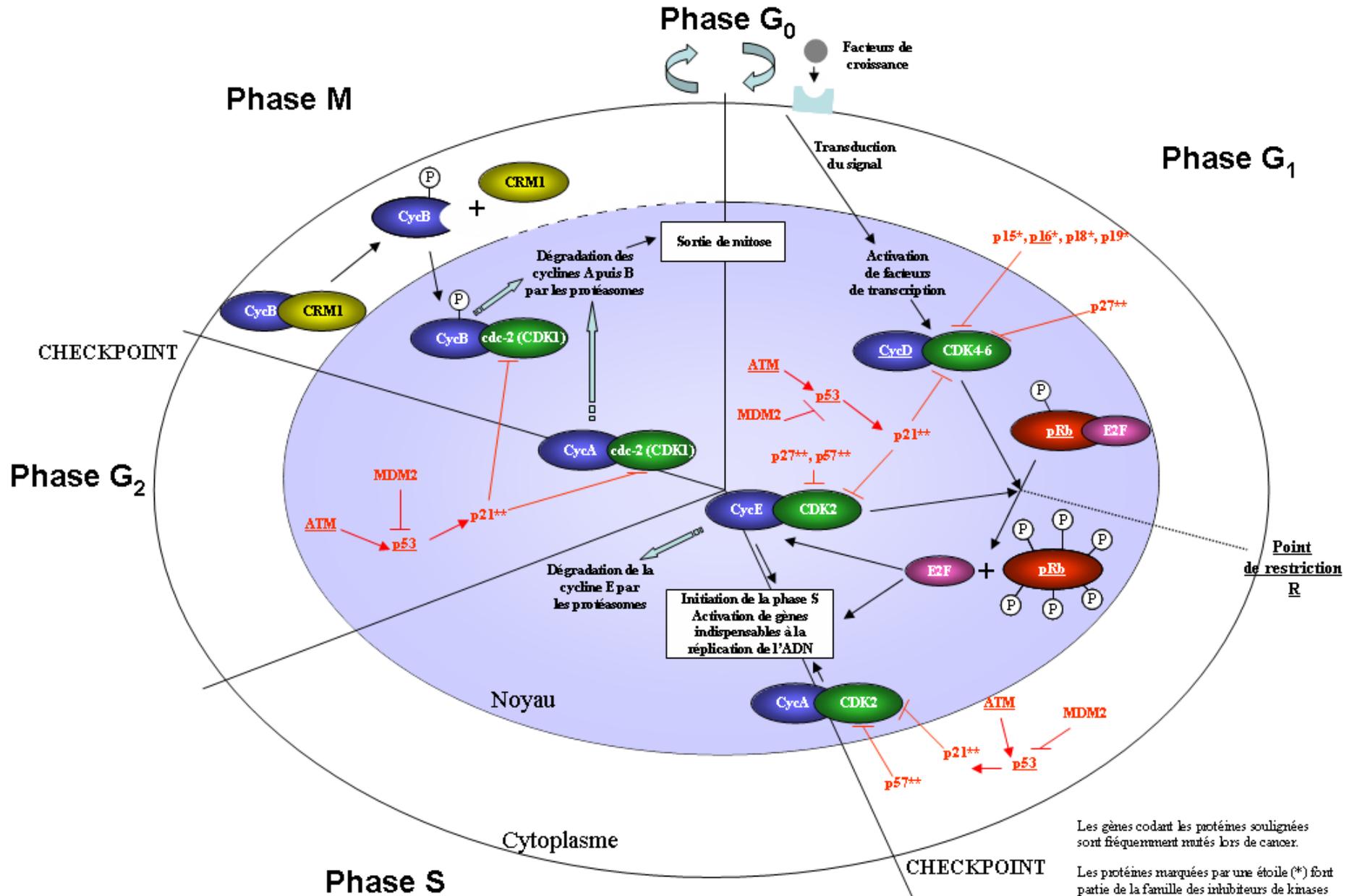
seulement si pRb est intègre et si des inhibiteurs de la famille CIP/KIP sont présents dans la cellule (Argyle et Khanna, 2007 ; Abukhdeir et Park, 2008 ; Poznic, 2009).

La protéine **p19** présente un autre mécanisme d'action. Elle constitue un activateur indirect de la protéine p53, en permettant la dégradation d'une protéine nommée mdm2 dont la fonction est de bloquer p53. Ainsi, l'activation de p53 induit la synthèse de p21, qui elle-même inhibe les complexes cycline D/CDK4 et cycline E/CDK2. La protéine du rétinoblastome n'est de ce fait pas phosphorylée et le cycle cellulaire s'arrête en phase G<sub>1</sub>. P19, tout comme p18 semble avoir un rôle dans la différenciation terminale, car elle est exprimée seulement dans certaines cellules au cours du développement embryonnaire. Il semble que p16 joue un rôle dans la sénescence cellulaire, car cette protéine est progressivement accumulée dans la cellule au cours du temps (Viallard *et al.*, 2001).

Les mécanismes aboutissant à la synthèse des inhibiteurs INK4 sont variés. Tout d'abord, la protéine du rétinoblastome participe à la régulation de l'expression de p16. En effet, une fois phosphorylée par les complexes cycline D/CDK4 ou cycline D/CDK6, pRb active la synthèse de p16 en libérant ses facteurs de transcription. Certains facteurs de croissance jouent également un rôle dans l'expression d'inhibiteurs INK4. Par exemple, TGF- $\beta$  induit la synthèse de p15. Les signaux aboutissant à la synthèse de p19 peuvent être par exemple les facteurs de transcription E2F (Viallard *et al.*, 2001 ; Guigon, 2006).

Ainsi, les mécanismes de régulation du cycle cellulaire sont très complexes, et impliquent l'action de très nombreux gènes. La figure 5 reprend les principaux mécanismes.

Figure 5. Principaux mécanismes de régulation du cycle cellulaire (d'après Pardee, 2002 ; Guigon, 2006)



Les gènes codant les protéines soulignées sont fréquemment mutés lors de cancer.

Les protéines marquées par une étoile (\*) font partie de la famille des inhibiteurs de kinases de la famille INK4, les protéines marquées par deux étoiles (\*\*) font partie des inhibiteurs de kinases de la famille CIP/KIP.

### 2.1.3 Les mécanismes de l'apoptose

L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée *via* des mécanismes complexes. Elle peut apparaître inhibée dans les cellules de certaines tumeurs.

Il existe deux principales voies métaboliques pouvant conduire à l'apoptose, se terminant toutes les deux par des cascades d'activation d'enzymes spécifiques, les **caspases** :

- une **voie extrinsèque** : elle est activée par des récepteurs membranaires spécifiques, tels que le récepteur Fas ou le récepteur au facteur de nécrose (TNF) ; elle est indépendante des mitochondries. Elle permet l'activation directe de la cascade de caspases en activant tout d'abord la caspase-8 puis la caspase-3 ;
- une **voie intrinsèque** : elle est activée par des signaux très variés, tels que des radiations, des agents cytotoxiques ou encore un manque de facteurs de croissance dans le milieu par exemple. Cette voie passe par la perméabilisation de la membrane externe des **mitochondries**, induisant le passage depuis l'espace inter membranaire vers le cytoplasme de protéines, dont le cytochrome c. Ce cytochrome se combine ensuite avec d'autres molécules dont une protéine adaptatrice (Apaf-1 pour *Apoptosis Protease-Activating Factor 1*) et une caspase inactive, la procaspase-9, afin de former un complexe appelé apoptosome. Ceci conduit à l'activation de la caspase-9, puis l'activation en cascade d'autres caspases (caspase-3 puis -6 puis -7) (Argyle et Khanna, 2007 ; Kang et Reynolds, 2009).

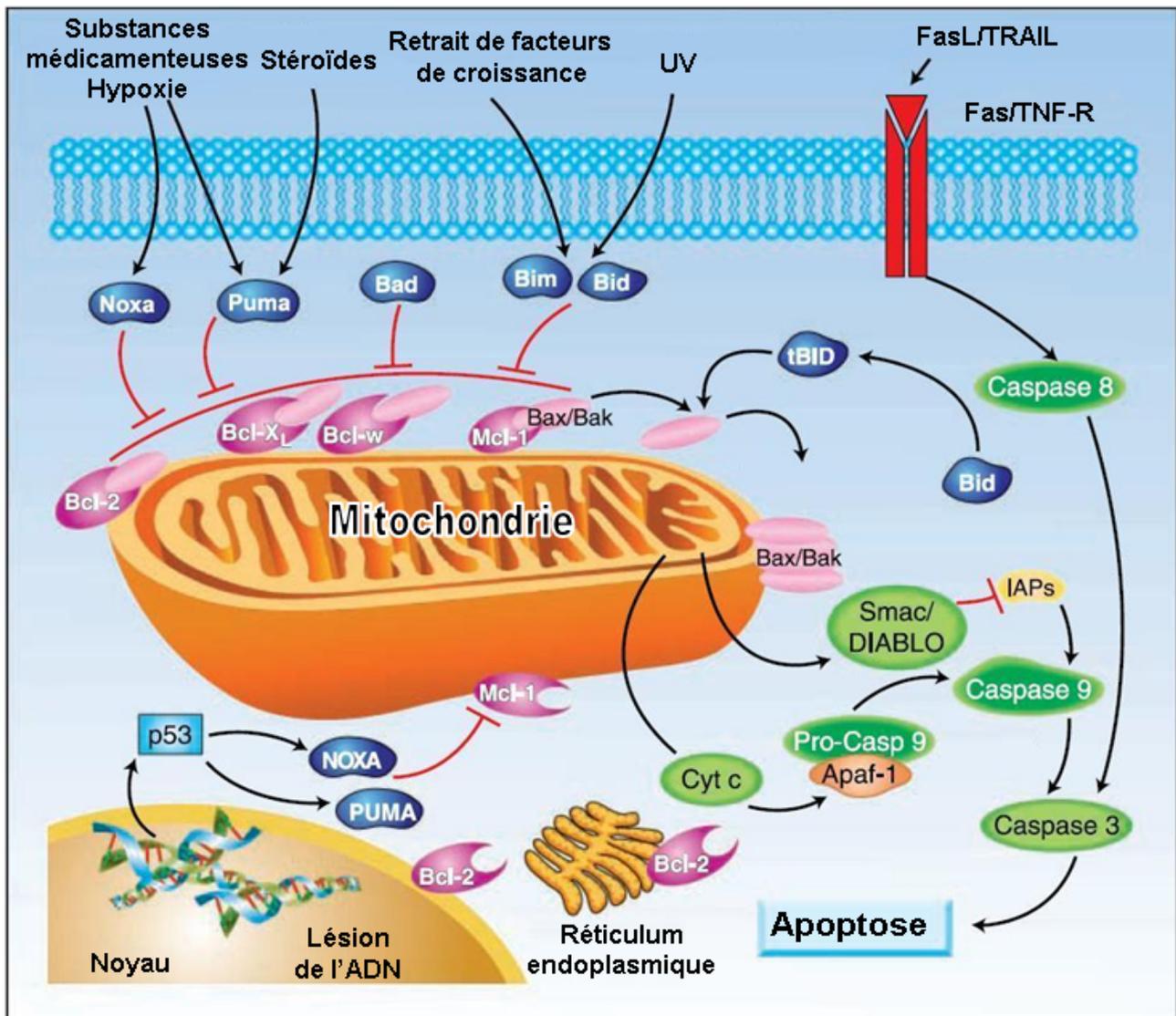
Dans la voie intrinsèque, la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe est régulée par des protéines de la famille **Bcl-2**, qui peuvent être impliquées dans certains cancers chez l'homme. Cette famille regroupe des protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak, Bid, Bim, Bad, Noxa, Puma) et des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w, Mcl-1). L'inhibition de Bax et Bak par les protéines anti-apoptotiques est levée par l'action d'autres protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2, ces dernières pouvant être activées par différents signaux mais également par la protéine p53. Bax et Bak sont ensuite oligomérisées et activées, puis induisent la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (Kang et Reynolds, 2009).

La protéine du rétinoblastome pRb et les facteurs E2F jouent également un rôle dans l'apoptose, les facteurs E2F régulant l'expression du gène codant Apaf-1 (Poznic, 2009).

En revanche, le complexe cycline B1/CDK1 agit en inhibant l'apoptose *via* la phosphorylation de la caspase-9 (Clarke et Allan, 2009).

La figure 6 reprend les principales étapes menant à l'apoptose :

*Figure 6. Les mécanismes conduisant à l'apoptose (d'après Kang et Reynolds, 2009)*



## 2.2 Etiologie et mécanismes de formation des tumeurs

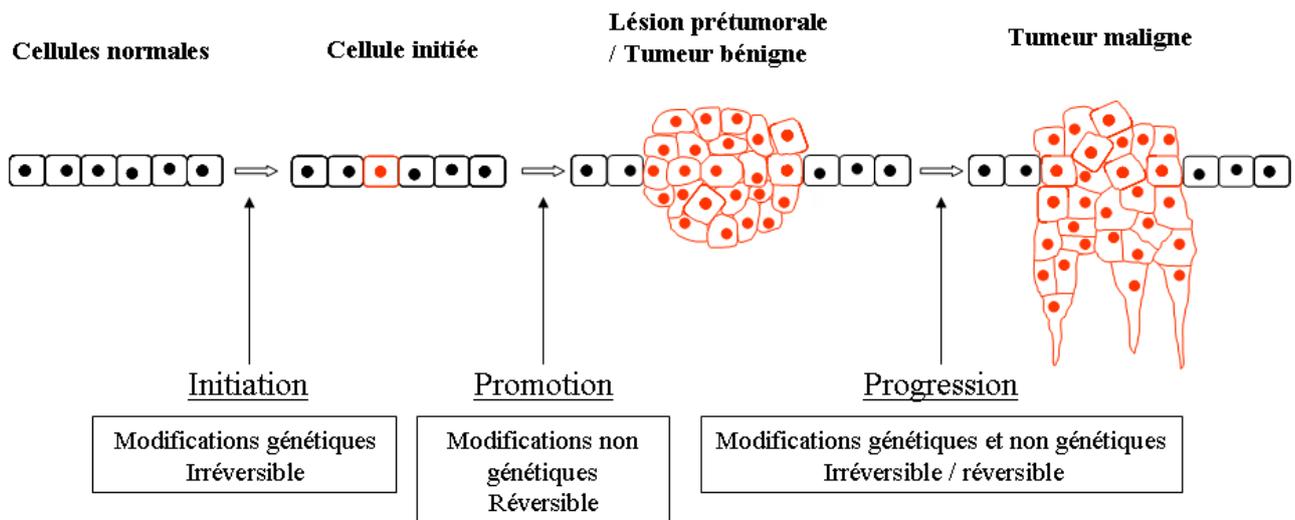
La transition de cellule à croissance contrôlée normale à cellule tumorale est un processus en plusieurs étapes, nécessitant l'accumulation de modifications ou « erreurs » de l'ADN cellulaire. L'application d'un carcinogène, c'est-à-dire d'un agent producteur de tumeur, ne conduit pas immédiatement à la production d'une cellule tumorale. Cette première phase, appelée **initiation**, est une étape rapide qui résulte en l'altération irréversible du matériel génétique de la cellule. Elle nécessite non seulement l'introduction d'une lésion de l'ADN cellulaire, mais aussi l'absence de réparation de cette lésion par les mécanismes normalement mis en place. Une ou plusieurs divisions cellulaires sont nécessaires afin de fixer cette modification génétique. La cellule initiée apparaît normale morphologiquement et peut rester quiescente durant de nombreuses années (Argyle, 2003 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

Il s'ensuit alors une seconde phase appelée **promotion** durant laquelle des agents promoteurs induisent la croissance de la cellule initiée. L'agent promoteur peut être identique à l'agent initiateur, ou au contraire différent, comme des hormones par exemple. Il est souvent non mutagène, mais induit une modification de l'expression de gènes dans la cellule initiée mais aussi dans les cellules normales afin de créer un environnement dans lequel la croissance de la cellule initiée est avantagée par rapport à celle des autres cellules. La phase de promotion aboutit au développement d'une tumeur bénigne et peut être réversible : des papillomes cutanés peuvent par exemple régresser. La lenteur de ces procédés explique la survenue de cancers en grande majorité chez les animaux âgés (Argyle et Khanna, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

La dernière étape est appelée **progression** et correspond à la conversion de la tumeur bénigne en tumeur maligne. C'est un procédé très complexe qui inclut des modifications génétiques, par exemple *via* l'augmentation de l'hétérogénéité tumorale qui sera détaillée dans la partie 2.3.2, mais également de modifications non génétiques, aboutissant à la sélection de clones cellulaires présentant un caractère malin prononcé (Kusewitt et Rush, 2007).

Ces étapes sont reprises dans la figure 7.

*Figure 7. Etapes du développement d'une tumeur (d'après Kusewitt et Rush, 2007)*



L'application d'un carcinogène n'aboutit pas immédiatement à la production d'une tumeur mais cette étape rapide permet la création d'anomalies génétiques (phase d'initiation). En présence d'un promoteur, les cellules initiées se multiplient pour former une lésion pré-tumorale ou une tumeur bénigne. L'accumulation de modifications génétiques et non génétiques induit l'émergence d'une tumeur maligne.

La transition de cellule à croissance contrôlée normale à cellule tumorale nécessite ainsi plusieurs **mutations**. Chez l'homme, le nombre de gènes mutés peut être en lien avec l'agressivité de la tumeur. Certaines tumeurs voient le nombre de gènes mutés augmenter au fur et à mesure que leur agressivité s'accroît, par exemple les cellules d'un carcinome du côlon présentent plus de gènes mutés que celles d'un adénome (Morris et Dobson, 2001).

Les modifications génétiques peuvent survenir dans les cellules souches embryonnaires, dans ce cas les mutations seront présentes dans toutes les cellules de l'organisme à la naissance, ou plus communément dans les cellules somatiques (Morris et Dobson, 2001).

Au fur et à mesure que les cellules se divisent et que l'ADN est répliqué, des altérations des molécules d'ADN peuvent survenir au niveau des gènes contrôlant la croissance et la différenciation cellulaire. Les mécanismes de réparation de l'ADN, habituellement efficaces, laissent échapper certaines erreurs qui deviennent définitives et s'accumulent. La plupart des modifications surviennent au niveau de la séquence de l'ADN, mais certaines peuvent survenir lors

de la transcription ou de la traduction. Les modifications survenant au niveau de l'ADN comprennent :

- des mutations ponctuelles *via* la suppression ou la substitution d'une paire de bases. Elles entraînent la mise en place d'un nouveau codon, codant pour un acide aminé différent, ou un codon stop ;
- une délétion d'un nombre plus ou moins important de paires de bases ;
- une amplification/répétition de portions d'ADN pouvant augmenter le nombre de copies d'une partie ou de la totalité d'un gène. L'augmentation du niveau d'expression de ce gène n'est pas obligatoire (Morris et Dobson, 2001 ; Argyle, 2003).

Des **modifications de la structure ou du nombre de chromosomes** peuvent également survenir. Il peut s'agir de la perte ou du gain d'un chromosome entier, entraînant une amplification ou une réduction du niveau d'expression de gènes intervenant dans l'oncogenèse dans la cellule (Morris et Dobson, 2001).

Ainsi, les gènes jouant un rôle dans la croissance cellulaire peuvent être soit activés dans le cas d'oncogènes, soit inactivés dans le cas de gènes suppresseurs des tumeurs ou encore voir leur niveau d'expression altéré. Parfois, l'expression des oncogènes ou des gènes suppresseurs des tumeurs peut être modifiée indirectement par des altérations des gènes intervenant dans la réparation de l'ADN, causant l'accumulation d'erreurs dans la séquence de l'ADN (Argyle, 2003).

Il existe de nombreux **oncogènes et proto-oncogènes** (qui ne deviennent oncogènes qu'après leur activation), dont l'activation joue un rôle dans la prolifération des cellules tumorales *via* la synthèse d'oncoprotéines chez l'homme. Leur activation dépend de la modification d'un seul allèle du gène qui prédomine sur l'allèle sauvage. Les oncogènes comprennent :

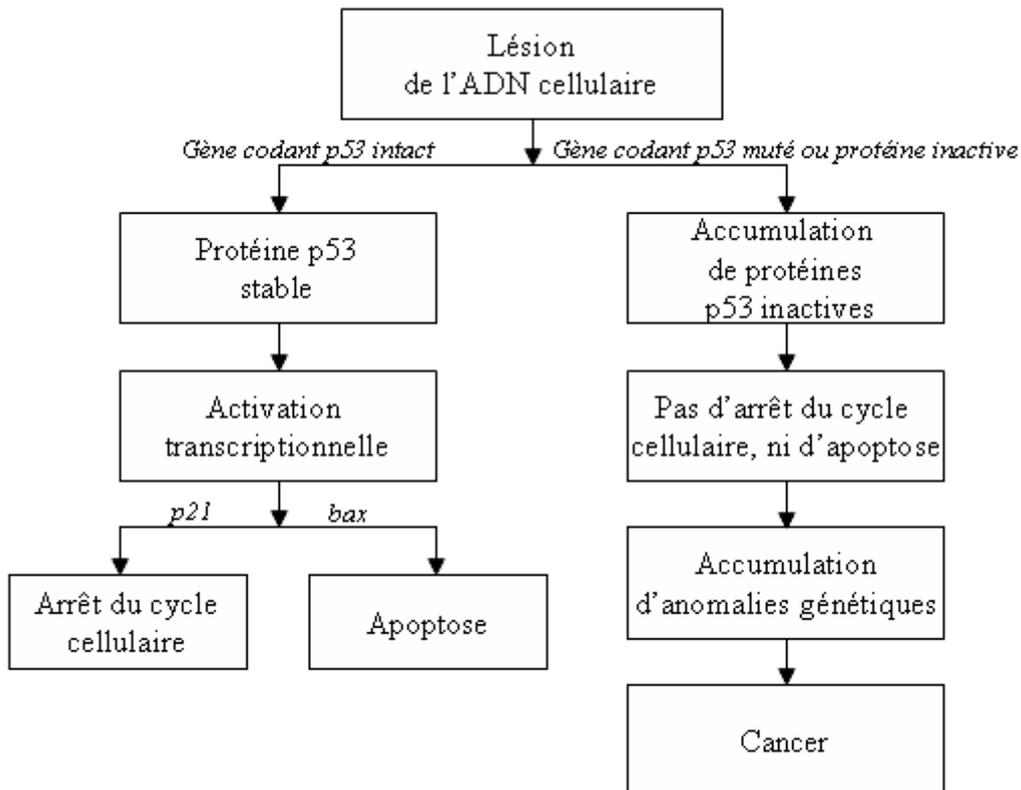
- les gènes codant des facteurs de croissance, qui agissent en se fixant aux récepteurs membranaires de cellules cibles. Ces gènes jouent un rôle en carcinogenèse s'ils sont surexprimés ou exprimés par des cellules dans lesquelles ils ne le sont pas habituellement ;
- les gènes codant les récepteurs membranaires aux facteurs de croissance. La liaison d'un ligand avec ces récepteurs initie la transduction d'un signal mitogène au sein de la cellule ;

- les gènes codant les protéines kinase. Ce sont des protéines localisées à la face interne de la membrane cellulaire qui jouent un rôle dans la transduction du signal mitogène ;
- les gènes codant d'autres molécules ayant un rôle plus ou moins direct dans la transduction du signal de la membrane cytoplasmique vers le noyau. Il peut s'agir de gènes codant une GTPase qui permet de moduler la transduction du signal dans le cytoplasme ;
- les gènes codant des protéines nucléaires ou des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de gènes impliqués dans la multiplication cellulaire, comme les gènes *myc* qui codent des facteurs de transcriptions ou ceux codant *mdm2* qui a pour rôle d'inhiber p53 (Argyle, 2003 ; Argyle et Khanna, 2007).

Les **gènes suppresseurs de tumeurs** ont également un rôle important dans la cancerogénèse : leur inhibition peut induire la multiplication cellulaire. L'inhibition d'un gène suppresseur de tumeurs nécessite la mutation des deux allèles du gène. Les plus connus sont :

- le gène codant la **protéine du rétinoblastome pRb**. La carcinogénèse passe presque systématiquement par l'inactivation de cette protéine *via* l'altération de l'un des constituants de la voie pRb, c'est-à-dire de la protéine p16, du complexe cycline D/CDK, ou de pRb elle-même. Si pRb est inactivée, la transcription des facteurs E2F est autorisée et la cellule entre en division (Viallard *et al.*, 2001 ; Argyle, 2003 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Poznic, 2009) ;
- le **gène codant pour la protéine p53**, dont la mise en cause dans le développement tumoral est décrite chez l'homme, mais également chez le chien et le chat. Il s'agit de la protéine la plus fréquemment altérée dans les cancers humains ; son gène est muté dans environ 50 % des cancers. En l'absence de p53, la protéine p21 qui est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines de la famille CIP/KIP n'est plus transcrite. La cellule ne s'arrête donc plus en phase G<sub>1</sub> mais poursuit le cycle cellulaire. De plus, le rôle de p53 dans l'activation de l'apoptose est inhibé (figure 8). D'autres gènes impliqués dans la régulation de p53 peuvent conduire au développement tumoral, comme par exemple le gène *ATM* (*ATM* pour *Ataxia Telangiectasia Mutated*) qui code une protéine kinase qui active p53. En raison de son rôle majeur dans la genèse tumorale, cette protéine kinase représente une cible thérapeutique chez l'homme, *via* la découverte de molécules ayant pour rôle la réactivation du gène muté (Viallard *et al.*, 2001 ; Argyle, 2003 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Abukhdeir et Park, 2008 ; Farnebo *et al.*, 2010).

Figure 8. Rôle de p53 en cas de lésion de l'ADN cellulaire et conséquences d'une mutation de cette protéine (d'après Argyle, 2003)



Il existe d'autres gènes suppresseurs de tumeurs, notamment ceux codant les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines, telles que p16 qui appartient à la famille des INK4. Le gène codant la protéine p27, un inhibiteur des CDK appartenant à la famille CIP/KIP peut également être muté dans certains cancers. En revanche, à la différence du gène codant p53, celui codant p21 (appartenant également à la famille CIP/KIP) n'est que rarement muté lors de cancer. Des altérations de son expression sont cependant notées lors du développement de certains cancers (Abukhdeir et Park, 2008).

Des **facteurs biologiques** peuvent aussi être mis en cause dans le développement de tumeurs. Il peut s'agir de **virus**, comme par exemple le virus du papillome de Shope. Ces virus peuvent affecter directement l'ADN cellulaire *via* des oncogènes viraux, ou augmenter le rythme des divisions cellulaires. De plus, certaines **hormones** ont un rôle important dans la genèse de certains cancers. Les œstrogènes et la progestérone sont ainsi impliqués dans le développement de

l'adénocarcinome utérin et du déciduosarcome chez la lapine (Jänne *et al.*, 2001 ; Cullen *et al.*, 2002 ; Henry, 2007).

D'autres facteurs peuvent avoir un rôle dans le développement de cancers. Il s'agit des rayonnements UV dans le développement de tumeurs cutanées, d'autres **radiations** comme les rayons X, les rayons  $\gamma$  ou encore des substances radioactives. Lors d'un examen radiographique, la dose de rayons X reçue par l'animal reste relativement faible et le risque de développement d'une tumeur l'est aussi. Des doses plus importantes de rayons X ou de rayons  $\gamma$  sont données pendant des séances de radiothérapie, ayant pour but de détruire ou de réduire une tumeur préalablement diagnostiquée, mais il est peu probable qu'un cancer se développe sur le site du traitement (Cullen *et al.*, 2002 ; Henry, 2007).

De nombreux **facteurs chimiques** peuvent conduire au développement de tumeurs. Les effets carcinogènes de pesticides, herbicides ou insecticides ne sont pas bien caractérisés chez le lapin, la plupart des informations les concernant étant dérivées des connaissances chez l'homme. De nombreux carcinogènes sont inactifs avant conversion en leur forme active par l'organisme. Certains agents de chimiothérapie peuvent aussi avoir un effet carcinogène si utilisés sur de longues périodes à condition que l'animal survive suffisamment longtemps (Morris et Dobson, 2001 ; Cullen *et al.*, 2002 ; Henry, 2007). Expérimentalement, de nombreuses molécules sont utilisées pour l'induction de cancers chez le lapin. Le tableau 7 en regroupe quelques unes :

Tableau 7. Quelques exemples d'oncogènes utilisés chez le lapin

<b>Principe actif</b>	<b>Dose et voie d'administration</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Référence bibliographique</b>
N-éthylnitrosourée (ENU)	60 mg/kg Intrapéritonéale	Néphroblastome	Hard et Fox, 1983
4-nitroquinoline-1-oxide	Intramédullaire	Ostéosarcome	Walberg, 1981
Méthylnitrosourée	Intraveineuse	Tumeurs du cerveau et de la moelle épinière, dont glioblastome et sarcome	Formet, 1983 ; Stavrou <i>et al.</i> , 1980
Phényldiméthyltrisène	Injectable	Tumeurs du système nerveux central	Formet, 1983

Enfin, un gène pouvant conduire à la **transmission héréditaire d'une tumeur** a été identifié : il s'agit d'un gène permettant la transmission autosomale récessive du lymphome dans les souches WH et WH/J de lapin blanc Néo-Zélandais (Toth *et al.*, 1990).

L'échappement à l'apoptose par les cellules tumorales présente également une importance majeure dans la genèse de cancers. Le mécanisme principal passe par la perte de fonction de la protéine p53. Ainsi, les protéines Bax et Bak restent inhibées par des protéines anti-apoptotiques, la membrane mitochondriale n'est pas perméabilisée et la cascade de caspases conduisant à l'apoptose de la cellule n'est pas activée (Argyle et Khanna, 2007).

## 2.3 La croissance tumorale

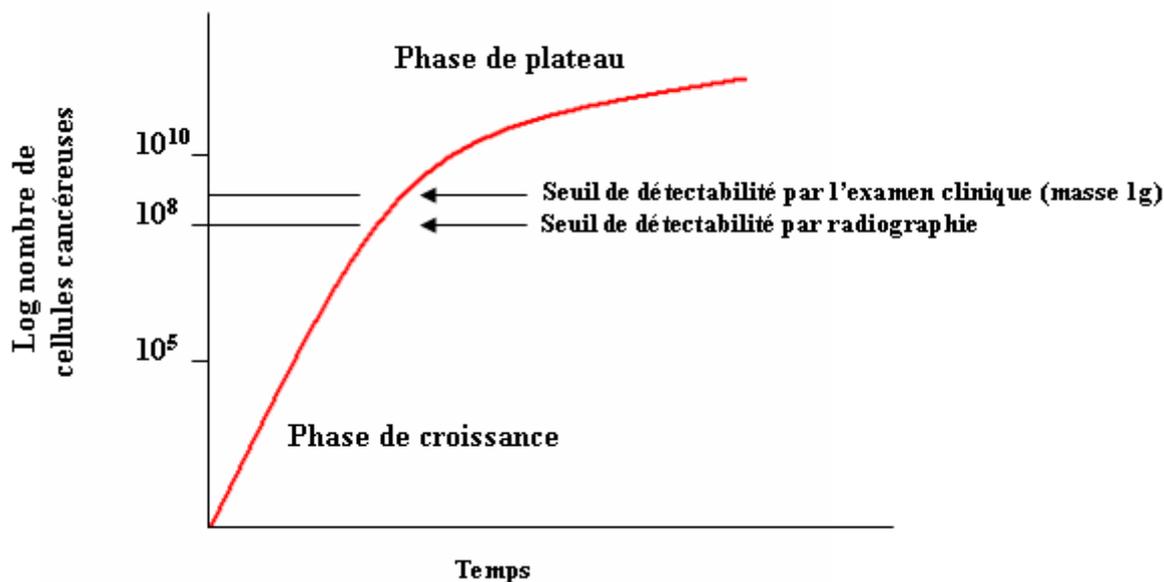
### 2.3.1 La cinétique de croissance tumorale

Il est généralement admis que la plupart des tumeurs surviennent suite à la multiplication clonale d'une seule cellule ayant subi une transformation néoplasique. Cette cellule d'environ 10 µm de diamètre doit effectuer une trentaine de divisions cellulaires avant que la tumeur ne devienne détectable cliniquement, soit une population de  $10^8$ - $10^9$  cellules et une masse d'environ 0,5-1g. Il suffit alors d'une dizaine d'autres duplications cellulaires pour que la tumeur atteigne la limite de  $10^{12}$  cellules, pour une masse de 1 kg, qui est la taille maximale compatible avec la vie chez l'homme et est très probablement une taille supérieure à la taille maximale compatible avec la vie chez le lapin. Ainsi, lorsque la tumeur devient cliniquement détectable, la majeure partie de sa croissance est déjà effectuée. Cependant, le taux de croissance tumorale varie au cours du développement de la tumeur (Cullen *et al.*, 2002).

Le **taux de croissance initial** d'une tumeur est souvent **exponentiel**. Chaque cellule donne naissance à deux cellules filles qui entrent immédiatement en phase G<sub>1</sub> du cycle cellulaire. Au bout d'un certain nombre de duplications cellulaires, la croissance tumorale entre dans une **phase de plateau** et le taux de croissance diminue très fortement. Le nombre de cellules en divisions est plus faible, tandis que la mortalité cellulaire augmente. Ces événements sont en partie attribuables à une diminution de la perfusion vasculaire tumorale en lien avec une croissance vasculaire insuffisante ou une vascularisation peu fonctionnelle. L'apport d'éléments nutritifs et d'oxygène s'en retrouve diminué et les cellules néoplasiques passent en phase G<sub>0</sub> du cycle cellulaire ou en phase G<sub>1</sub>

prolongée (Morris et Dobson, 2001 ; Cullen *et al.*, 2002). La figure 9 reprend la cinétique de croissance tumorale.

*Figure 9. Croissance tumorale et seuils de détection clinique (d'après Morris et Dobson, 2001)*



Une tumeur ne peut être détectée cliniquement que si la tumeur a atteint la taille d'environ 1 cm ou un poids de 0,5-1g, ce qui correspond à environ  $10^8$ - $10^9$  cellules obtenues après 30 divisions cellulaires.

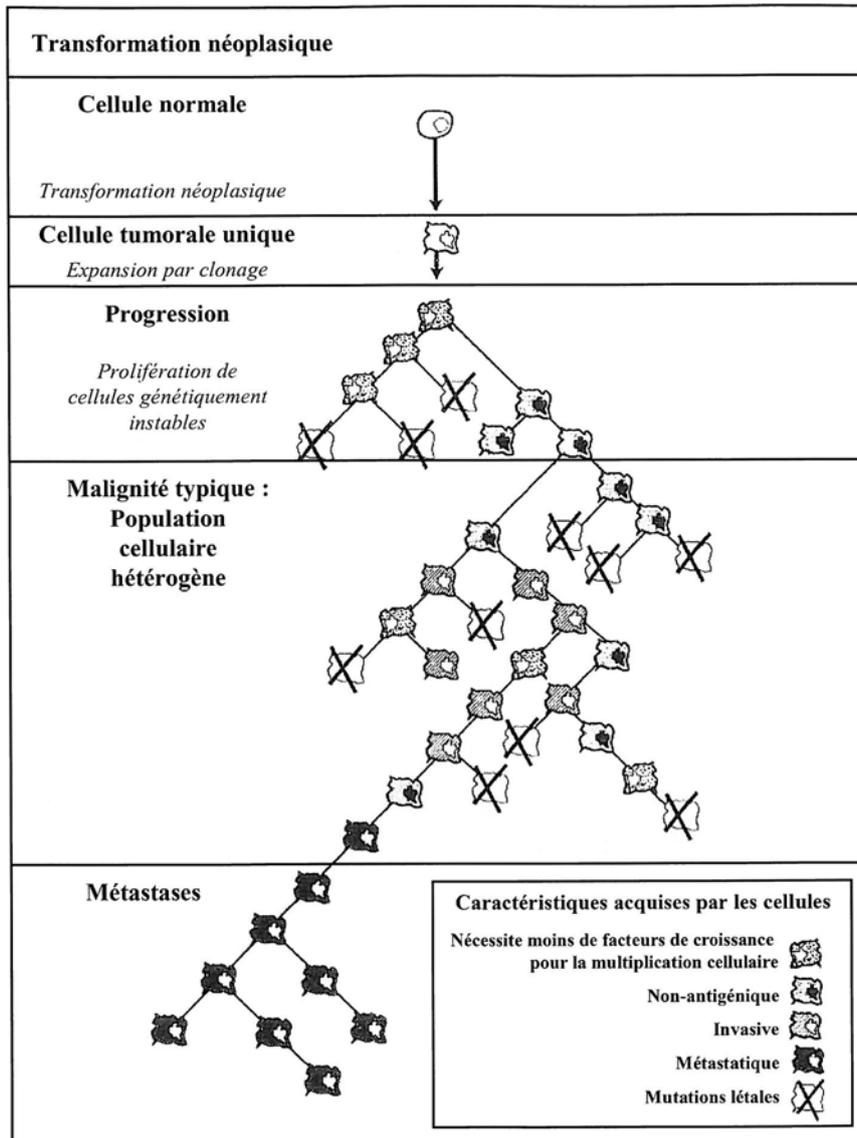
La cinétique de croissance tumorale présente un impact important sur le traitement à envisager. En effet, la chimiothérapie et la radiothérapie ont pour but de détruire les cellules se multipliant rapidement, ces techniques sont donc plus efficaces sur les tumeurs agressives présentant un nombre de figures de mitose élevé à l'analyse histopathologique (Cullen *et al.*, 2002).

### 2.3.2 L'hétérogénéité tumorale

La croissance tumorale démarre avec une seule cellule ayant subi une transformation tumorale, qui se multiplie par expansion clonale. Initialement, la tumeur est donc constituée de cellules identiques. Cependant, en raison du **manque de régulation de l'intégrité chromosomique des cellules**, certaines cellules tumorales finissent par présenter des anomalies génétiques variées, la tumeur se compose alors d'une **population cellulaire plus ou moins hétérogène** (figure 10). Certaines modifications sont létales pour la cellule concernée, mais d'autres peuvent permettre à la

cellule de développer des caractéristiques rendant la croissance de la tumeur plus invasive, une plus grande tendance à métastaser, ou encore une résistance plus importante aux différentes thérapies. Ceci explique l'importance d'une détection du processus tumoral la plus précoce possible (Cullen *et al.*, 2002 ; Kusewitt et Rush, 2007).

*Figure 10. Hétérogénéité tumorale (d'après Cullen et al., 2002)*



## 2.3.3 La vascularisation et le stroma tumoraux

### 2.3.3.1 La vascularisation tumorale

Le développement des tumeurs solides dépend de la vascularisation et du stroma dans lequel se développent les cellules tumorales, issus des tissus environnants ; certaines cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance ou stimulent d'autres cellules non tumorales afin qu'elles libèrent des facteurs angiogéniques. Sans angiogenèse, l'apport des nutriments nécessaires à la croissance tumorale se fait par diffusion, limitant la taille de la tumeur à 1 ou 2 mm. Chez l'homme, l'angiogenèse est un facteur important de pronostic pour certaines tumeurs, comme le cancer du sein, mais rien de tel n'a été démontré chez l'animal. Elle ne constitue pas en revanche un signe de malignité, car même les tumeurs bénignes ont la capacité de stimuler la croissance vasculaire (Cullen *et al.*, 2002 ; Argyle et Khanna, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

Les **mécanismes d'angiogenèse tumorale** sont les mêmes que ceux mis en place lors de la cicatrisation d'une plaie. Cependant, les vaisseaux sanguins formés dans les tumeurs présentent des caractéristiques différentes :

- faible différenciation ;
- distribution non uniforme et tortueuse au sein de la tumeur ;
- vaisseaux plus dilatés et plus perméables, présence d'interstices dans l'endothélium (Cullen *et al.*, 2002 ; Kusewitt et Rush, 2007).

La présence de ces vaisseaux sanguins perméables au sein de la tumeur induit une augmentation de la pression interstitielle, qui, associée à l'absence de vaisseaux lymphatiques permettant l'évacuation de fluides, conduit à la formation d'un œdème, qui a quelquefois pour conséquence de collaber certains vaisseaux sanguins tumoraux (Cullen *et al.*, 2002).

Ainsi, le **flux sanguin** et donc la perfusion des tissus tumoraux est-il **irrégulier** et est à l'origine de zones localisées d'hypoxie voire d'anoxie, conduisant à l'apoptose cellulaire ou à la nécrose des tissus (Cullen *et al.*, 2002).

### 2.3.3.2 *Le stroma tumoral*

Le stroma tumoral est composé de tissu conjonctif non néoplasique, de cellules inflammatoires et de vaisseaux sanguins, bien que **la grande majorité du stroma soit avasculaire**. Les composants non cellulaires incluent du collagène de type I, III et V, des glycosaminoglycanes, des protéoglycanes, de la fibronectine, de la fibrine et enfin des protéines plasmatiques. Les éléments cellulaires sont principalement des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules inflammatoires (Cullen *et al.*, 2002).

Au début de sa formation, le stroma présente une forte densité de vaisseaux sanguins et peu de fibroblastes. La haute perméabilité des vaisseaux sanguins tumoraux autorise alors la fuite vers les tissus de nombreuses macromolécules, induisant la formation d'un dépôt de fibrine périvasculaire qui servira de trame à la migration de cellules stromales. Durant la maturation du stroma, la vascularisation diminue et les fibres de collagène viennent à prédominer, entraînant une **réponse squirrheuse ou desmoplasique** (Cullen *et al.*, 2002).

Selon le type de tumeur, la quantité de stroma produit peut varier considérablement. Certains carcinomes, par exemple le carcinome mammaire, ont plus tendance à développer une réponse desmoplasique. Ainsi, les tumeurs sont plus fermes au toucher et le stroma est plus abondant proportionnellement au sein de la tumeur que les cellules tumorales (Cullen *et al.*, 2002).

### 2.3.4 Tumeurs bénignes et tumeurs malignes

Les tumeurs sont classées selon leur croissance et leur comportement biologique en deux catégories : les tumeurs bénignes et malignes. Les **tumeurs bénignes** ont plutôt tendance à croître par expansion que par envahissement et ne métastasent pas. Leur comportement biologique est plus prévisible et elles ne mettent généralement pas en jeu la vie du patient. Les **tumeurs malignes** sont caractérisées par un **mode de développement localement invasif** et destructeur pour l'individu et par leur capacité à métastaser dans d'autres sites de l'organisme. Elles peuvent mener à la mort de l'animal si aucune mesure radicale n'est prise pour l'éliminer. Les **métastases** peuvent se disséminer par **voie lymphatique**, aux nœuds lymphatiques locaux ou régionaux, par **voie sanguine** et atteindre alors n'importe quel organe et notamment les poumons, ou par **voie transcœlomique** aux autres organes d'une cavité (thoracique ou abdominale) (Morris et Dobson, 2001 ; Cullen *et al.*, 2002).

Le tableau 8 regroupe les caractéristiques principales permettant de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes :

*Tableau 8. Principales caractéristiques des tumeurs bénignes et malignes (d'après Morris et Dobson, 2001)*

	<b>Tumeurs</b>	
	<b>Bénignes</b>	<b>Malignes</b>
<b>Vitesse de croissance</b>	Relativement lente. La croissance peut s'arrêter dans certains cas.	Souvent rapide. La croissance s'arrête rarement.
<b>Modalités de croissance</b>	Expansive. Souvent des limites bien définies entre les tissus normaux et tumoraux. Peuvent s'encapsuler.	Invasive. Limites mal définies. Les cellules cancéreuses s'étendent et envahissent dans les tissus sains adjacents.
<b>Conséquences sur les tissus adjacents</b>	Souvent minimales. Peuvent engendrer des zones de nécrose par pression et une déformation anatomique.	Souvent graves. La croissance et l'envahissement tumoraux induisent la destruction des tissus sains adjacents, se manifestant par une ulcération des tissus superficiels ou une lyse osseuse par exemple.
<b>Métastases</b>	Absence.	Surviennent par voie lymphatique, sanguine, ou par propagation transcoelomique.
<b>Effets sur l'hôte</b>	Souvent minimales. Peuvent être létales, si elles se développent dans des organes vitaux, comme l'encéphale.	Mettent souvent en jeu la vie de l'animal en raison de la nature invasive de la croissance tumorale et du développement de métastases à des organes vitaux.

Les **mécanismes de formation des métastases** ne sont pas parfaitement connus. Pour qu'il y ait formation de métastases par voie hématogène, une cellule cancéreuse doit :

- se détacher de la tumeur primaire et rejoindre la circulation. La perte des cadhérines et caténines cellulaires, structures intervenant dans l'adhésion cellulaire induit la

désolidarisation des desmosomes. Les cellules tumorales établissent ensuite des contacts avec la matrice extracellulaire, *via* l'augmentation de l'expression d'intégrines et autres récepteurs sur toute la surface de la membrane plasmique. Les composants de la matrice extracellulaire ainsi que de la membrane basale dans le cas de tumeurs épithéliales sont dégradés par des protéases, notamment des métalloprotéases (collagénase de type IV, urokinase etc.) synthétisées par les cellules tumorales. La migration cellulaire jusqu'aux vaisseaux sanguins ou lymphatiques est stimulée par des facteurs de croissance autocrines et passe par des modifications du cytosquelette.

- se déplacer dans l'organisme jusqu'à un nouveau site *via* les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Les mécanismes d'envahissement des vaisseaux constituent des variantes des mécanismes de migration dans la matrice extracellulaire. Une fois dans la circulation, les cellules tumorales peuvent s'associer entre elles pour former de petites embolies. S'il s'agit de la circulation sanguine, des plaquettes peuvent entourer les cellules tumorales, ce qui a pour effet de les protéger et ainsi d'améliorer la création de métastases. Des lymphocytes peuvent également reconnaître et attaquer les cellules tumorales.
- s'extravaser dans le parenchyme environnant et se diviser par des mécanismes également proches des mécanismes de migration dans la matrice extracellulaire.

Durant toutes ces étapes, la cellule cancéreuse échappe aux mécanismes de défense de l'hôte et survit dans la circulation sanguine. L'une des hypothèses avancées serait que seulement une partie des cellules tumorales développent la capacité à métastaser et que ces cellules se détacheraient de la tumeur primaire dans les stades précoces de développement du néoplasme, souvent avant même que la tumeur primaire ne soit détectable (Morris et Dobson, 2001 ; Cullen *et al.*, 2002 ; Kusewitt et Rush, 2007).

## 2.4 Les différents types de tumeurs

Il existe de très nombreux types de tumeurs. Elles sont classées et nommées en fonction de **deux critères** : la cellule ou le tissu dont est issue la tumeur, ainsi que son caractère bénin ou malin. Il est cependant possible que l'origine de certaines tumeurs malignes ne puisse pas être déterminée, on parle alors de tumeurs indifférenciées. De plus, la terminologie de certains types tumoraux,

comme les tumeurs issues du système nerveux central, ne permet pas de distinguer leur caractère bénin ou malin (Ehrhart et Powers, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

Les **tumeurs mésenchymateuses** proviennent de cellules d'origine embryonnaire mésodermique. Ces tumeurs sont principalement nommées en ajoutant le suffixe –ome au nom de la cellule d'origine dans le cas d'une tumeur bénigne et le suffixe –sarcome dans le cas d'une tumeur maligne. Ainsi, par exemple, une tumeur bénigne des fibroblastes est appelée fibrome, tandis que la tumeur maligne est nommée fibrosarcome. Les tumeurs du système hématopoïétique font également partie des tumeurs mésenchymateuses (Kusewitt et Rush, 2007).

Les **tumeurs épithéliales** peuvent être issues de cellules appartenant aux trois types de feuillet embryonnaires : ectoderme, mésoderme et endoderme. Les tumeurs bénignes survenant à partir d'un épithélium glandulaire sont appelées adénome, de même que les tumeurs bénignes épithéliales non issues d'un épithélium glandulaire mais présentant une structure tubulaire. Un papillome est une tumeur bénigne exophytique issue d'une surface épithéliale. Un polype est une tumeur bénigne se projetant à partir d'une surface muqueuse. Les tumeurs épithéliales malignes sont appelées carcinomes. Ce terme peut être modifié afin d'indiquer l'origine de la tumeur, par exemple un carcinome hépatocellulaire est un carcinome d'origine hépatique. Le préfixe adéno- est utilisé si la tumeur présente un mode de croissance glandulaire. De plus, un carcinome *in situ* est une forme pré-invasive de carcinome qui est resté limité aux structures épithéliales (Kusewitt et Rush, 2007).

Il existe également des **tumeurs mixtes**, qui sont issues de plusieurs types cellulaires provenant d'un ou de plusieurs feuillet embryonnaires. Elles peuvent être issues d'une cellule pluri- ou totipotente. Les tératomes et tératocarcinomes en font partie (Kusewitt et Rush, 2007).

Les **pseudo-tumeurs** sont des lésions bénignes non tumorales. Les hamartomes sont constitués d'une prolifération de tissus épithéliaux ou mésenchymateux désorganisés et sont retrouvés dans leur localisation anatomique normale, à la différence des choristomes qui sont retrouvés dans des localisations ectopiques (Kusewitt et Rush, 2007).

Le tableau 9 décrit la nomenclature des principaux types de tumeurs observés en médecine vétérinaire.

Tableau 9. Nomenclature des principaux types de tumeurs en médecine vétérinaire (d'après Ehrhart et Powers, 2007)

Origine		Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Epithéliale	Epithélium cutané	Epithélium squameux	Papillome squameux	Carcinome épidermoïde
		Glandes annexes	Adénome	Adénocarcinome, carcinome
		Mélanocytes	Mélanome bénin	Mélanome malin
	Tractus digestif	Epithélium squameux	Papillome	Carcinome
		Epithélium pavimenteux	Adénome	Adénocarcinome, carcinome
	Tractus respiratoire	Epithélium pavimenteux du tractus respiratoire supérieur	Adénome	Adénocarcinome, carcinome
		Epithélium pavimenteux des bronches et bronchioles	Adénome	Adénocarcinome, carcinome
		Epithélium alvéolaire	Adénome	Adénocarcinome
	Tractus urinaire	Epithélium transitionnel	Adénome	Carcinome à cellules transitionnelles
	Utérus	Epithélium pavimenteux	Polype utérin	Carcinome endométrial, adénocarcinome endométrial
	Epithélium bordant les canaux ou les glandes	Prostate, thyroïde, canaux biliaires, etc.	Adénome	Adénocarcinome, carcinome
	Glandes	Pancréas, glandes salivaires, etc.	Adénome	Adénocarcinome
	Foie	Hépatocyte	Hépatome	Carcinome hépatocellulaire
	Reins	Cellule tubulaire rénale	Adénome tubulaire rénal	Carcinome rénal
	Testicule	Cellule de Sertoli	Tumeur des cellules de Sertoli, sertolinome	Tumeur des cellules de Sertoli
		Cellules interstitielles (cellules de Leydig)	Tumeur des cellules interstitielles, leydigome	—
Cellules germinales		Séminome, tératome	Séminome, tératocarcinome	
Ovaire	Cellules stromales	Tumeur des cellules de la <i>granulosa</i> , lutéome, thécome	—	
	Cellules germinales	Dysgerminome, tératome	Dysgerminome, tératocarcinome	

**Erreur ! Liaison incorrecte.**

Origine		Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Tissu nerveux	Cellules gliales du système nerveux central	Astrocyte	—	Astrocytome, glioblastome
		Oligodendrocyte	—	Oligodendrogliome
		Cellule microgliale	—	Microgliomatose
	Cellules gliales du système nerveux périphérique	Cellule de Schwann	Schwannome	Schwannome malin
	Cellules neurales	Neurone du système nerveux central	—	Tumeur neuroectodermique primitive
Neurone du système nerveux périphérique		Ganglioneurome	—	
Tumeurs mixtes	Testicule	Cellules germinales	Tératome	Tératocarcinome
	Ovaire	Cellules germinales	Tératome	Tératocarcinome
	Glandes mammaires	Epithélium et myoépithélium	Adénome	Adénocarcinome

Ainsi, la genèse d'une tumeur fait intervenir des mécanismes très complexes, comprenant l'application de carcinogènes, la mutation de plusieurs gènes et l'altération de l'expression de protéines intervenant dans la régulation du cycle cellulaire ou l'induction de l'apoptose. La croissance tumorale peut aboutir à la formation de deux grands types de tumeurs : des tumeurs bénignes au comportement biologique moins invasif et des tumeurs malignes qui peuvent être localement invasives et/ou aboutir à la formation de métastases. Ces deux types de tumeurs doivent bien être distingués afin que le clinicien puisse mettre en place un traitement adéquat.



DEUXIÈME PARTIE :  
LES TUMEURS CHEZ LES  
LAGOMORPHES



# **1 Les tumeurs spontanées des Lagomorphes**

Les tumeurs dans leur grande majorité n'ont que très **rarement été documentées chez les Lagomorphes**. La plupart des cas ont été rapportés chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), quelques cas concernent le lièvre (*Lepus sp.*) et le lapin américain (*Sylvilagus sp.*). Aucune tumeur spontanée n'a été rapportée chez les pikas.

Le faible nombre de cas de tumeurs rapportés peut s'expliquer par l'intérêt très récent pour le lapin en tant qu'animal de compagnie et le fait que les animaux utilisés en expérimentation animale ou en boucherie mais aussi les reproducteurs en élevage industriel sont sacrifiés très jeunes, souvent à un âge inférieur à deux ans. Ils n'ont ainsi pas le temps de développer une tumeur.

Les tumeurs spontanées du lapin peuvent être divisées en tumeurs d'origine non virale, qui seront étudiées appareil par appareil et tumeurs dont le développement est la conséquence de l'infection par un virus.

## **1.1 Les tumeurs spontanées d'origine non virale**

### **1.1.1 Les tumeurs du système nerveux central et périphérique**

Ces tumeurs ont très rarement été rapportées que chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) et n'ont pas été décrites chez les autres Lagomorphes.

#### **1.1.1.1 L'épendymome**

Un épendymome est une tumeur des cellules épendymaires, habituellement bénigne. Il a été décrit chez un lapereau blanc de Nouvelle-Zélande (*O. cuniculus*) âgé de 39 jours qui a été présenté pour ataxie. A l'autopsie, les gyri cérébraux apparaissaient aplatis et les ventricules latéraux dilatés. La tumeur était située sur le plafond du troisième ventricule et comprimait les structures nerveuses adjacentes, engendrant les symptômes nerveux observés (Formet, 1983 ; Heatley et Smith, 2004).

La tumeur développée dans la cavité ventriculaire était très vascularisée, de grande taille, mal définie et infiltrante. Elle était composée de cellules épendymaires assez homogènes présentant des bords indistincts, un cytoplasme finement vacuolé et un noyau rond à ovale. Elles étaient arrangées

en rosettes ou pseudo-rosettes centrées la plupart du temps sur un capillaire (Formet, 1983 ; Heatley et Smith, 2004).

### 1.1.1.2 *Le neurofibrosarcome*

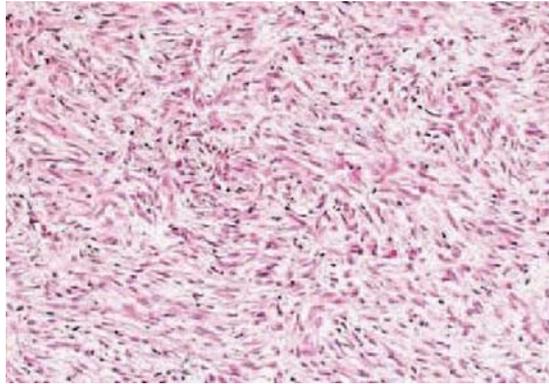
Le neurofibrosarcome est une tumeur mésoenchymateuse maligne ayant pour origine les gaines nerveuses périphériques et est également rare chez le lapin européen. Il a été décrit chez seulement 8 animaux (6 mâles et 2 femelles) par Von Bomhard *et al.* (2007) et chez une lapine en association avec un thymome par Clippinger *et al.* (1998). Ils présentaient une localisation cutanée très variable : pavillon auriculaire, tête, cou, thorax, abdomen, membres. L'âge de survenue était également très variable : entre 10 mois et 9 ans, en moyenne 6 ans.

Dans le cas décrit par Clippinger *et al.* (1998), la lapine de 9 ans présentait une masse de 3x2x2 cm située au niveau de l'épaule droite, mobile mais avec une zone d'attachement aux structures sous jacentes. Parallèlement, elle souffrait d'une légère anémie (hématocrite très légèrement abaissé) et d'une hypercalcémie. La **présentation clinique** de la tumeur n'a pas été décrite dans les cas présentés par Von Bomhard *et al.* (2007).

A l'**analyse histopathologique**, la tumeur dermique, non encapsulée et bien délimitée, était composée de faisceaux entrelacés et de tourbillons périvasculaires qui surélèvent l'épiderme. Le pléomorphisme cellulaire était faible, les mitoses rares (figure 11). Parmi les 8 lapins présentant une tumeur des gaines nerveuses périphériques décrits par Von Bomhard *et al.* (2007), un lapin a vu sa tumeur récidiver six semaines après exérèse chirurgicale. Après une nouvelle exérèse, la tumeur était de nouveau réapparue. La tumeur a également récidivé deux fois chez la lapine dont le cas était décrit par Clippinger *et al.* (1998).

Chez les autres animaux de compagnie, cette tumeur est considérée comme **agressive localement** et présente un **taux de récurrence élevé** après exérèse. Un retrait chirurgical large s'avère donc nécessaire, associée ou non à des séances de radiothérapie afin de détruire les cellules tumorales résiduelles (Clippinger *et al.*, 1998 ; Von Bomhard *et al.*, 2007). La **chimiothérapie**, à base de doxorubicine, de vincristine ou de cyclophosphamide, peut être utile si les bords de la tumeur sont indistincts ou si la tumeur est de stade élevé, c'est-à-dire hautement maligne (Heatley et Smith, 2004).

*Figure 11. Aspect microscopique d'un neurofibrosarcome chez un lapin européen (d'après Von Bomhard et al., 2007)*



Les cellules fusiformes sont disposées en courts faisceaux entremêlés.

### *1.1.1.3 Autres tumeurs touchant le système nerveux*

D'autres tumeurs peuvent atteindre le système nerveux :

- l'**astrocytome** est une tumeur des astrocytes, qui sont des cellules gliales du système nerveux central. Il a été déjà décrit chez le lapin européen. Il s'agissait d'une tumeur composée de cellules de taille variable, disposées plus ou moins anarchiquement, avec des prolongements ramifiés distincts. Leurs noyaux étaient souvent plus riches en chromatine que les astrocytes normaux (Formet, 1983) ;
- les **glioblastomes**, ou gliome malin, sont des tumeurs originaires de la substance blanche souvent hautement malignes. Elles apparaissaient composées de cellules petites, peu différenciées, présentant un nombre de mitoses par champ assez élevé. Des cellules géantes multinucléées pouvaient être observées. Il s'agissait souvent d'astrocytomes très malins, de grade III ou IV, tellement indifférenciés que leur origine ne pouvait pas être clairement déterminée. Un gliome a également été observé au niveau du tronc cervical sympathique d'un lapin européen (Formet, 1983 ; Heatley et Smith, 2004) ;
- l'**oligodendrogliome** est une tumeur issue des oligodendrocytes, des cellules de soutien retrouvées dans la substance grise et la substance blanche du système nerveux central. Il a également été décrit chez le lapin européen. Cette tumeur était composée d'un réseau régulier de petites cellules contiguës en nid d'abeille, avec un noyau petit, rond et sombre et un cytoplasme plus clair que la membrane cellulaire, donnant l'impression d'un halo autour

- le **myélome des plasmocytes** ou plasmocytome est une tumeur maligne liée à la multiplication anormale des plasmocytes, pouvant entraîner une forte production d'immunoglobulines par les cellules tumorales. Il n'a été décrit que chez un seul lapin européen. Il s'agissait d'une masse volumineuse située au niveau de la partie ventrale de l'hémisphère cérébral gauche. Il n'a pas été possible de déterminer si cette tumeur était associée ou non à une gammopathie, aucun diagnostic *ante mortem* n'ayant été réalisé sur cet animal (Pascal, 1961 ; Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004) ;
- le **tératome** résulte d'une anomalie de la migration de cellules embryonnaires qui se multiplient en prenant l'apparence du ou plus généralement des tissus auxquels elles devaient appartenir. Un tératome de la moelle allongée a été rapporté chez un lapin européen, sans description du cas (Formet, 1983 ; Heatley et Smith, 2004).

### 1.1.2 Les tumeurs de l'appareil génital

Les tumeurs de l'appareil génital sont également des tumeurs assez rarement rapportées, à l'exception de l'adénocarcinome utérin chez la lapine. Elles ont été décrites principalement chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), mais aussi chez le lièvre (*L. europaeus*, *L. townsendii*).

L'étude de Saito *et al.* (2002) décrit les troubles utérins diagnostiqués par laparotomie chez 47 lapins européens sur une période de trois ans. Les tumeurs représentaient près de la moitié des diagnostics, la majeure partie correspondant à des adénocarcinomes utérins. Des adénomes et léiomyomes ont été occasionnellement diagnostiqués, un fibrome, un léiomyosarcome et une métastase de tumeur ovarienne ont également été retrouvés. Les résultats obtenus au cours de cette étude sont décrits dans le tableau 10.

*Tableau 10. Résultats du diagnostic des troubles utérins observés chez 47 lapins européens  
(d'après Saito et al., 2002)*

<b>Diagnostic</b>	<b>Nombre de cas</b>
Adénocarcinome	10
Adénome	5
Léiomyome	4
Léiomyosarcome	1
Fibrome	1
Métastase de tumeur ovarienne	1
Total tumeurs	22
Total pathologies non tumorales	25
Total	47

Les pathologies non tumorales retrouvées dans cette étude englobent hyperplasie endométriale, hydromètre, thrombus endométrial et pyomètre.

Nous décrivons successivement les tumeurs de l'appareil génital femelle puis mâle.

### *1.1.2.1 Les tumeurs de l'appareil génital femelle*

#### **1.1.2.1.1 Les tumeurs utérines**

##### 1.1.2.1.1.1 L'adénocarcinome utérin

L'adénocarcinome utérin est une tumeur épithéliale maligne des cellules glandulaires utérines rapportée uniquement chez le lapin européen. Il s'agit de la **tumeur la plus fréquemment rencontrée chez la lapine**. En effet, les lapines non stérilisées ont 50 à 80 % de risques de développer un adénocarcinome utérin à partir de l'âge de 3 ans (Harkness et Wagner, 1995). L'étude rétrospective effectuée par Saito *et al.* (2002) sur 47 lapines présentant des troubles utérins diagnostiqués par laparotomie révèle la présence d'un adénocarcinome utérin dans 21 % des cas. Ces tumeurs ont été plus fréquemment observées chez le lapin que chez le chien et le chat, les particularités anatomiques et physiologiques de l'utérus de la lapine semblant en être la raison. Avec l'âge, la muqueuse endométriale se charge en fibres de collagène ; le développement de cette tumeur est souvent associé à ce changement. Plusieurs races semblent prédisposées à l'apparition

d'adénocarcinomes utérins, comme le Hollandais, le Feu, le Havane, ou encore l'Argenté français. Ces tumeurs ont cependant été aussi rencontrées dans d'autres races : Martre, Anglais, Chinchilla, Sable, Beveren (Weisbroth, 1974).

Ces tumeurs étaient habituellement  **multiples**  et présentes sur les deux cornes utérines. L'adénocarcinome utérin évoluait lentement, mais des  **métastases**  étaient possibles après diffusion des cellules cancéreuses par voie hématogène et locale au foie, aux os, aux thyroïdes, à l'encéphale et aux poumons (Harkness et Wagner, 1995 ; Heatley et Smith, 2004 ; Asakawa *et al.*, 2008). Parfois, ces tumeurs étaient  **associées à d'autres pathologies**  : pyomètre, adénocarcinome mammaire, léiomyome utérin, léiomyosarcome, déciduosarcome, adénome des cellules basales de l'épiderme (Weisbroth, 1974 ; Cooper *et al.*, 2006 ; Kurotaki *et al.*, 2007).

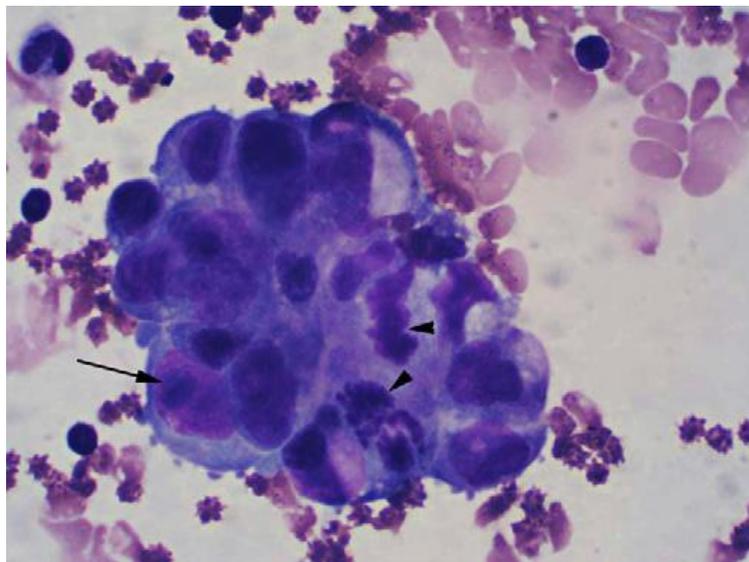
Les  **symptômes**  cliniques comprenaient des  **troubles de la reproduction**  : baisse de fertilité, réduction de la taille des portées, avortements, rétentions fœtales ou la mise bas de fœtus morts-nés. Des  **symptômes généraux**  pouvaient être présents, tels qu'abattement, anorexie ou perte de poids. Des écoulements vulvaires hémorragiques, une hématurie, un épanchement abdominal pouvaient également être observés (Sommerville, 1998). Des anomalies mammaires pouvaient être associées à la présence de cette tumeur (Heatley et Smith, 2004). La mort de l'animal pouvait survenir un à deux ans après le début des symptômes cliniques suite à l'apparition de métastases (Harkness et Wagner, 1995 ; Sommerville, 1998 ; Heatley et Smith, 2004).

Le  **diagnostic**  s'effectuait par la  **palpation abdominale** , qui pouvait mettre en avant la présence d'une masse utérine. Les techniques d' **imagerie**  avaient également une grande importance diagnostique : une radiographie abdominale pouvait révéler la présence d'une masse d'opacité tissulaire, tandis qu'une échographie pouvait indiquer une masse circulaire hypoéchogène. Enfin, la laparotomie exploratrice révélait également la présence de masses utérines. Une  **analyse microscopique des urines**  pouvait être nécessaire pour distinguer une hématurie vraie d'une urine fortement pigmentée par les porphyrines. L' **analyse d'un éventuel liquide d'épanchement** , obtenu par abdominocentèse, a été décrite dans un cas : elle a révélé la présence de cellules épithéliales tumorales, d'érythrocytes ainsi que de quelques hétérophiles (Sommerville, 1998 ; Heatley et Smith, 2004).

Une  **cytoponction**  de la masse abdominale pouvait représenter un autre élément du diagnostic. Cependant, le risque de dissémination de cellules cancéreuses dans la cavité abdominale était non négligeable. De plus, l'interprétation des résultats pouvait s'avérer difficile. En effet, les

modifications dysplasiques ou hyperplasiques rencontrées lors d'hyperplasie endométriale kystique ou d'adénomyose pouvaient être confondues avec une transformation néoplasique des glandes endométriales. Il pouvait être également difficile de distinguer un adénocarcinome utérin d'un adénocarcinome pancréatique, intestinal ou biliaire, ou encore d'un néphrome embryonnaire. L'examen cytologique peut concerner une cytoponction de la tumeur, mais aussi l'examen microscopique du fluide d'épanchement qui peut contenir des cellules tumorales (figure 12). Il peut ainsi mettre en évidence des cellules épithéliales présentant une anisocaryose marquée, de volumineux nucléoles et de nombreuses figures de mitose (Garner, 2007).

Figure 12. Résultat de l'examen cytologique du fluide d'épanchement abdominal chez un lapin européen présentant un adénocarcinome utérin (d'après Garner, 2007).

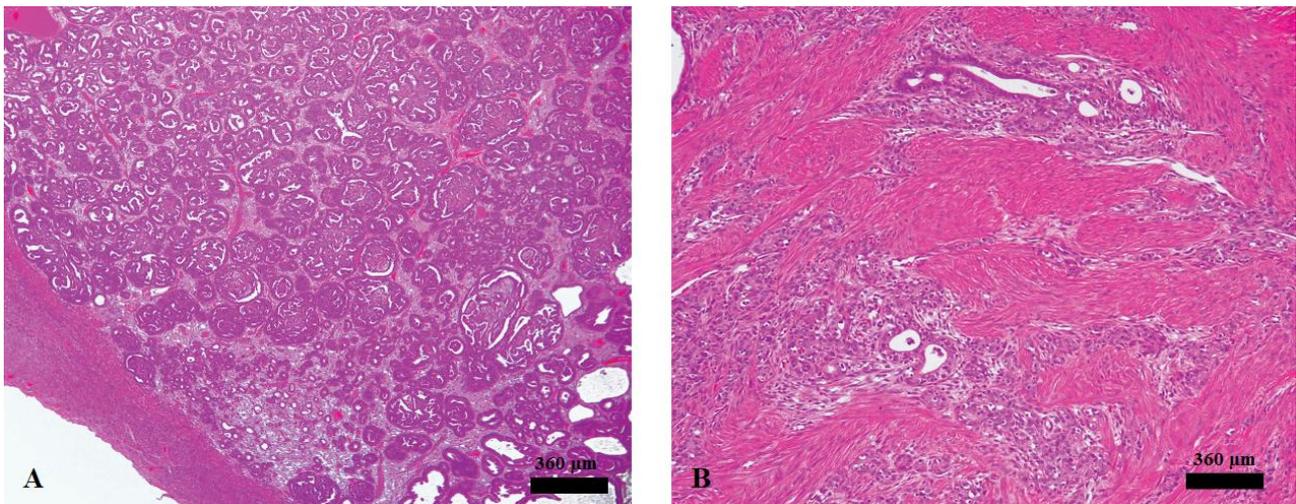


Des groupes de cellules épithéliales tumorales sont observés. Elles présentent une anisocaryose marquée, des nucléoles volumineux (flèche) et des figures de mitose (pointes de flèches).

A l'**analyse histopathologique**, ces tumeurs pouvaient, d'après Asakawa *et al.* (2008), avoir deux présentations différentes : papillaire et tubulaire/solide (figure 13). Leur étude effectuée sur 88 cas d'adénocarcinomes utérins rapportait la présence de 26 cas de type papillaire et 16 de type tubulaire/solide. L'**adénocarcinome papillaire** était caractérisé par la présence de projections papillaires dans la lumière glandulaire. Le myomètre apparaissait aminci dès les premiers stades de développement mais n'était pas toujours envahi par les cellules tumorales. Avec l'avancement de la

maladie, les cellules néoplasiques envahissaient la séreuse. Dans les stades les plus avancés, l'aspect papillaire restait présent et dans certains cas la tumeur pouvait revêtir un aspect criblé. L'**adénocarcinome tubulaire** était quant à lui caractérisé par la prolifération de tubes. Les cellules tumorales s'arrangeaient souvent en tubes doublés par une couche de cellules épithéliales, sans formation de papilles dans la lumière. Le myomètre était ici beaucoup plus rarement aminci mais était plus souvent envahi par des cellules tumorales que dans le cas d'un adénocarcinome papillaire. Le nombre de figures de mitose était plus élevé dans la forme papillaire que dans la forme tubulaire. Les tissus adjacents de la moitié des adénocarcinomes de l'étude étaient hyperplasiques, sans zone de transition entre les deux tissus, les deux types d'adénocarcinomes n'était donc pas significativement différents concernant ce critère. La différence était en revanche significative entre les deux modes de développement de la tumeur concernant le mode d'envahissement du myomètre.

*Figure 13. Aspect microscopique d'un adénocarcinome papillaire utérin et d'un adénocarcinome tubulaire/solide utérin chez le lapin européen (d'après Asakawa et al., 2008)*



A : Adénocarcinome papillaire. Des groupes de cellules néoplasiques s'étendent dans l'endomètre contre le myomètre qui apparaît aminci. On observe également des projections papillaires de cellules faisant protrusion dans les tubules des glandes tumorales.

B : Adénocarcinome tubulaire/solide. Les cellules tumorales infiltrent le myomètre qui n'apparaît pas aminci.

Des **marquages immunohistochimiques** d'adénocarcinomes utérins ont été effectués afin de détecter la présence de **récepteurs nucléaires aux œstrogènes (ER- $\alpha$ )** et à la **progestérone (PR)**.

Ainsi, 80,8 % des adénocarcinomes papillaires étaient négatifs pour ER- $\alpha$  et PR, tandis que 93,8 % des adénocarcinomes tubulaires étaient positifs pour ER- $\alpha$  ou PR ou les deux. De plus, les tumeurs positives pour PR présentaient un nombre de mitoses significativement moins élevé. Des marquages effectués sur des utérus normaux ou présentant une hyperplasie kystique indiquaient que 59,3 % des utérus normaux et 68,4 % des utérus présentant une hyperplasie étaient positifs pour les deux récepteurs. Ainsi, l'adénocarcinome papillaire perdait l'expression des récepteurs intranucléaires aux œstrogènes et à la progestérone au cours des stades précoces de développement, tandis que l'adénocarcinome tubulaire maintenait l'expression de ces récepteurs (Asakawa *et al.*, 2008). Les cellules tumorales pouvaient également apparaître positives pour la **cytokératine**, un marqueur des cellules épithéliales (Kurotaki *et al.*, 2007).

Il existe une hypothèse selon laquelle **l'apparition de la tumeur pourraient résulter d'une évolution de lésions utérines** : hyperplasie kystique, puis dysplasie et enfin adénocarcinome (Saito *et al.*, 2002). Cependant, cette hypothèse n'a pas actuellement été vérifiée (Asakawa *et al.*, 2008). De plus, un adénocarcinome peut se développer sans qu'une hyperplasie soit présente préalablement (Saito *et al.*, 2002).

Le **traitement** consiste en une **ovariohystérectomie** immédiate (Sommerville, 1998). Une radiographie du thorax, réalisée avant l'intervention, puis tous les trois à six mois après l'intervention, permet d'évaluer la présence de métastases pulmonaires. Le pronostic est sombre en cas de métastases pulmonaires présentes avant la chirurgie (Bishop, 2002).

La **prévention** de cette tumeur passe par une **ovariectomie précoce**, à l'âge de 6 à 12 mois. Les petites races étant sexuellement matures plus tôt que les autres, l'intervention devra donc être pratiquée légèrement plus tôt. Une ovariohystérectomie est aussi possible en prévention (Heatley et Smith, 2004).

#### 1.1.2.1.1.2 L'adénome utérin

L'adénome utérin est une tumeur épithéliale bénigne des cellules glandulaires utérines.

Il a été décrit chez une lapine européenne non stérilisée de 3 ans, qui présentait également un choriocarcinome. Les **symptômes** n'ont été que peu détaillés ; ils regroupaient un abattement et la présence d'une masse abdominale qui correspond en réalité au choriocarcinome, beaucoup plus volumineux que l'adénome qui lui ne mesurait que 1 cm. L'**analyse sanguine** indiquait une

monocytose, une lymphopénie, un hémocrite bas, une augmentation des taux sanguins de glucose et de cholestérol. Cependant, ces symptômes pouvaient être attribués à la présence du choriocarcinome, beaucoup plus agressif que l'adénome. L'**analyse histopathologique** révélait que la tumeur était encapsulée. Elle était constituée de tubes de diamètre variable, doublés par des cellules cuboïdes assez homogènes dans leur taille et leur forme. Les noyaux cellulaires étaient ovoïdes et présentaient un polymorphisme très discret. Peu de figures de mitose étaient visibles. La lumière des tubules était partiellement remplie d'un fluide éosinophile homogène (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

Des adénomes utérins ont également été rapportés par Bishop (2002) et Saito *et al.* (2002). Seuls les symptômes ont été brièvement décrits ; ils comprenaient une hématurie et une pollakiurie.

Après s'être assuré de l'absence de métastases, notamment pulmonaires par une radiographie thoracique, le **traitement** le plus indiqué est une **ovariohystérectomie** de l'animal.

#### 1.1.2.1.1.3 Le choriocarcinome

Les choriocarcinomes sont des tumeurs hautement malignes des cellules trophoblastiques le plus souvent originaires du placenta lors d'une gestation normale ou anormale. Elles peuvent aussi être originaires des cellules germinales testiculaires ou ovariennes. Il n'existe qu'un seul cas de choriocarcinome spontané rapporté chez une lapine européenne de 3 ans non stérilisée, nullipare. Cette tumeur était associée à un adénome présent simultanément sur l'utérus, décrit dans la partie précédente (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

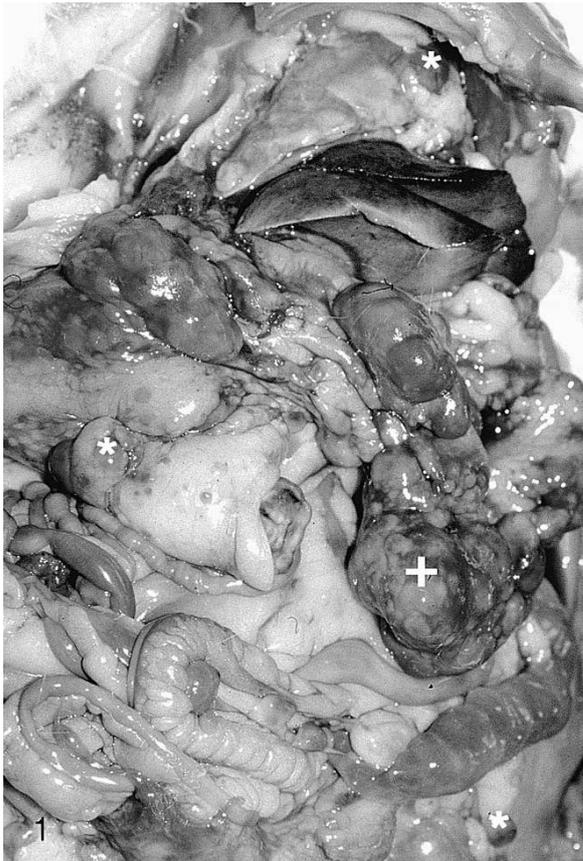
Les **symptômes** n'ont été que peu décrits ; ils englobaient une apathie et la présence d'une masse au niveau de l'abdomen caudal (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

L'**analyse sanguine** a mis en évidence un hémocrite bas, une monocytose, une lymphopénie, une augmentation de la glycémie et de la cholestérolémie. L'échographie abdominale permettait de voir la masse utérine (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

Une **ovariohystérectomie** a été décidée. L'utérus présentait une masse ferme, irrégulière, assez volumineuse (8 x 10 cm), correspondant au choriocarcinome, sur la corne droite et une seconde masse, plus petite, correspondant à l'adénome utérin, sur l'autre corne. A la coupe, la première masse apparaissait blanche, avec de multiples foyers de couleur marron à rouge. La corne utérine droite présentait plusieurs zones hémorragiques. Les ovaires étaient normaux. Le lapin est

décédé trois semaines après la chirurgie suite à l'apparition de métastases au niveau du péritoine et des poumons, qui n'étaient pas visibles lors de la chirurgie (figure 14) (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

*Figure 14. Aspect macroscopique de métastases pulmonaires et mésentériques d'un choriocarcinome chez un lapin européen (d'après Kaufmann-Bart et Fischer, 2008)*



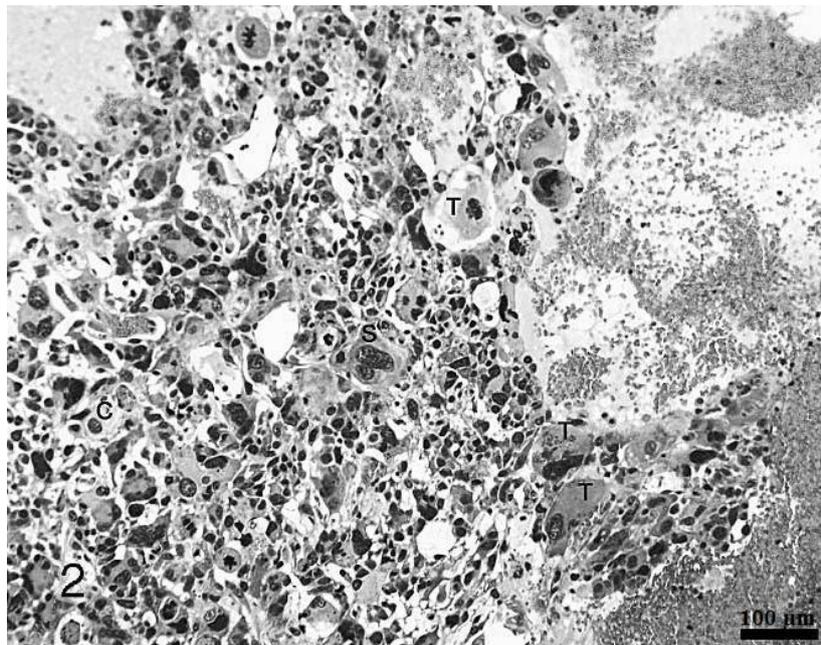
- + : métastase mésentérique palpable localisée à proximité du site anatomique d'ovariectomie.
- \* : métastases pulmonaire et mésentérique additionnelles.

L'**analyse histopathologique** du choriocarcinome et des métastases a révélé la présence d'une population cellulaire hautement pléomorphe accompagnée de multiples foyers hémorragiques ou de nécrose (figure 15). Des cellules trophoblastiques étaient présentes en grand nombre. Les cellules et leur noyau étaient de taille et de forme très variable et de nombreuses figures de mitoses normales ou anormales étaient présentes. Le cytoplasme était amphophile, parfois légèrement granuleux et pouvait contenir des vacuoles. De nombreuses cellules syncytiotrophoblastiques étaient présentes. Le nombre de cellules cytotrophoblastiques rondes, avec un noyau

hyperchromatique et un cytoplasme incolore à amphophile restait assez faible. De multiples foyers de nécrose et d'hémorragie, ainsi que des cellules apoptotiques, étaient disséminés dans la tumeur. Le choriocarcinome présentait donc de nombreuses caractéristiques d'une tumeur très agressive. Le **marquage immunohistochimique** de l'**HCG** (*Human Chorionic Gonadotropin*) des syncytiotrophoblastes était positif et quelques cellules tumorales étaient positives pour la cytokératine. Les données immunohistochimiques recueillies ici chez le lapin correspondaient donc aux données décrites dans la littérature concernant d'autres espèces animales, telles que la souris, le rat ou le singe (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

Aucune analyse histopathologique des ovaires n'a été réalisée ; l'origine ovarienne de la tumeur n'a donc pas pu être confirmée (Kaufmann-Bart et Fischer, 2008).

*Figure 15. Aspect microscopique d'un choriocarcinome utérin chez un lapin européen (d'après Kaufmann-Bart et Fischer, 2008)*



On note la présence de cellules trophoblastiques (T), de cellules syncytiotrophoblastiques (S) et de cellules cytotrophoblastiques (C)

#### 1.1.2.1.1.4 Le décidualosarcome

Les décidualosarcomes sont des tumeurs particulières au lapin européen. Les cas de tumeurs spontanées sont très rares. Il s'agit de tumeurs malignes de cellules endométriales utérines présentant une décidualisation. Des métastases pulmonaires ont été décrites, mais aussi des métastases aux nœuds lymphatiques, aux intestins ou à d'autres viscères abdominaux. Ces tumeurs ont été associées à un adénocarcinome utérin chez une lapine. Les deux tumeurs peuvent se développer en même temps sur deux sites différents de l'utérus, puis éventuellement entrer en communication, les limites des deux tumeurs sont alors plus ou moins facilement distinguables. Elles peuvent aussi se développer simultanément sur un même site : il s'agit alors de tumeurs mixtes. Ce sont des **tumeurs hormonodépendantes** ; les premiers cas chez la lapine sont survenus lors d'études toxicologiques à la suite d'une imprégnation d'œstrogènes et de progestagènes (levonorgestrel...), par des implants vaginaux par exemple (Jänne *et al.*, 2001 ; Zook *et al.*, 2001 ; Goto *et al.*, 2006). Les œstrogènes sont nécessaires au développement de la tumeur, tandis que les progestagènes en sont le promoteur. Ces tumeurs régressaient après le retrait des hormones. Le rôle d'une alimentation à base de luzerne a été envisagé. En effet, la luzerne contient un composé œstrogénique, le coumestrol. Le décidualosarcome aurait ainsi pu survenir secondairement à une irritation de l'utérus par l'adénocarcinome en combinaison avec les phytoœstrogènes de la luzerne. Cependant, cette hypothèse a été rapidement écartée car aucun signe d'hyperœstrogénisme n'a été rapporté malgré l'utilisation large de la luzerne dans l'alimentation du lapin (Cooper *et al.*, 2006).

La décidualisation se produit à l'état physiologique lors de l'implantation du fœtus, sous l'influence de la progestérone. Les cellules de l'endomètre s'hypertrophient et accumulent du glycogène intracytoplasmique (Goto *et al.*, 2006).

Les **symptômes** cliniques n'ont été décrits que dans le cas présenté par Cooper *et al.* (2006). Ils comprenaient anorexie, constipation et la palpation d'une masse abdominale caudalement à l'estomac. La constipation semblait liée à l'adhérence de la tumeur à une anse intestinale et au péritoine.

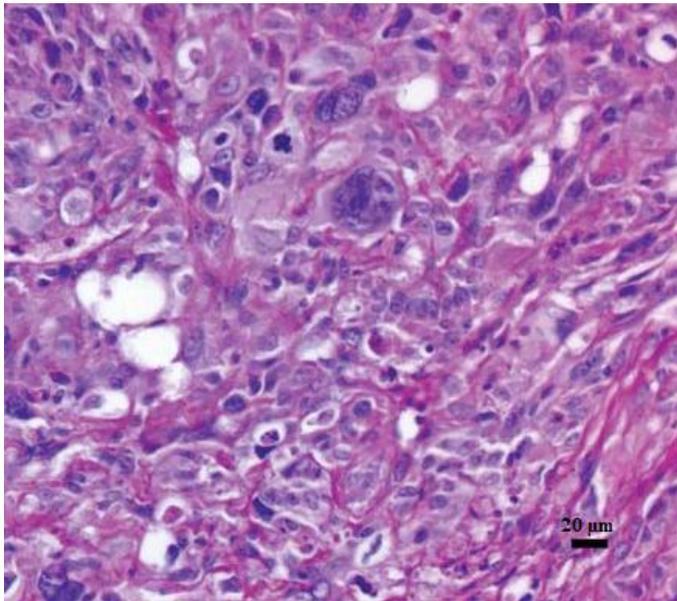
Le **diagnostic** a été effectué dans ce cas en partie par la clinique, mais aussi par une laparotomie exploratrice (Cooper *et al.*, 2006). Les techniques d'imagerie (radiographie, échographie) permettent la mise en évidence de la masse utérine. La radiographie thoracique peut révéler la présence d'éventuelles métastases macroscopiquement visibles.

La **présentation histopathologique** du décidualosarcome est **variable**.

Dans le cas décrit par Goto *et al.* (2006), qui présente une tumeur mixte décidualosarcome et adénocarcinome, les cellules déciduales étaient de grande taille, avec un noyau ovoïde, euchromatique à hyperchromatique, localisé au centre ou à la périphérie de la cellule. Un cytoplasme éosinophile pâle et abondant était présent et les marges cellulaires étaient bien distinctes. La tumeur présentait ainsi un pléomorphisme cellulaire et nucléaire limité. Le nombre de mitoses par champ était limité. Des zones de nécrose multifocales pouvaient être observées. Les cellules s'étaient révélées positives à la coloration à l'acide périodique Schiff, indiquant ainsi une accumulation marquée de glycogène intracytoplasmique. Un traitement à l'acide périodique Schiff avec digestion préalable par une diastase éliminait totalement la coloration. Cette coloration était en revanche absente des cellules bordant les vaisseaux sanguins. Le marquage immunohistochimique des cellules tumorales était positif pour la vimentine. Aucun marquage pour les récepteurs nucléaires aux œstrogènes et à la progestérone n'a été effectué.

Le cas présenté par Cooper *et al.* (2006) avait une présentation histologique différente (figure 16). La tumeur envahissait en partie le myomètre. Les cellules étaient arrangées en feuillets ou en amas, apparaissant sous la forme de cordons entre les cellules musculaires lisses du myomètre ou arrangés de façon concentrique autour de gros vaisseaux sanguins. Elles étaient anaplasiques et divisées en deux populations étroitement mêlées. Une première population, petite, était constituée de cellules fusiformes avec un cytoplasme peu abondant et un noyau central de forme allongée à chromatine tachetée contenant un nucléole indistinct. La seconde population, plus fréquente, était composée de cellules épithélioïdes avec un noyau central et un cytoplasme éosinophile pâle abondant, quelquefois présentant des vacuoles fines et nombreuses ou plus grandes et de ce fait en nombre plus faible dans la cellule. Ces vacuoles ne retenaient pas la coloration à l'acide périodique-Schiff. Les cellules bi- ou plurinucléées et les cellules géantes présentant un gros noyau hyperchromatique atypique étaient assez fréquentes. L'anisocytose et le pléomorphisme nucléaire étaient marqués. De nombreux foyers de nécrose étaient présents.

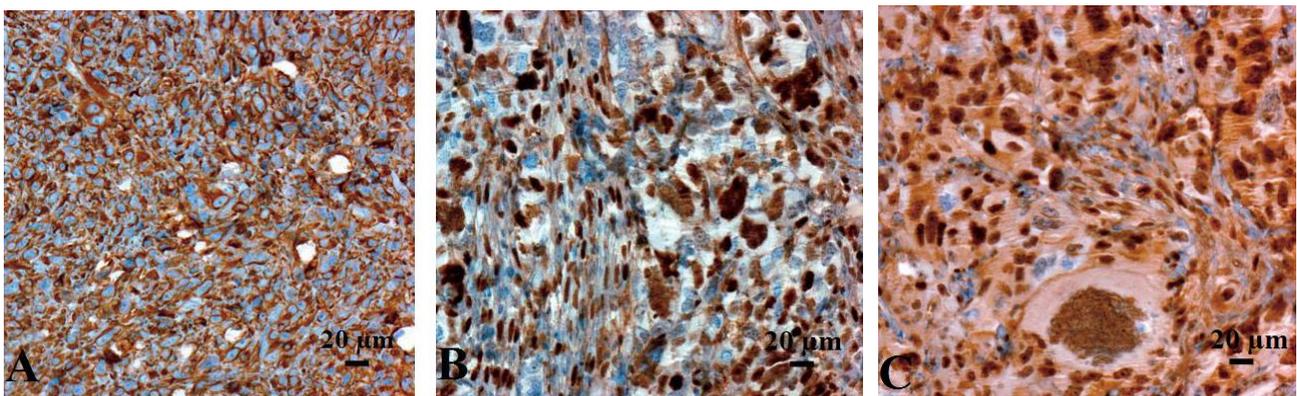
Figure 16. Aspect microscopique d'un déciduosarcome utérin chez un lapin européen (d'après Cooper et al., 2006)



Des cellules géantes présentant un noyau volumineux et hyperchromatique sont fréquemment observées, de même que la présence de vacuoles cytoplasmiques.

Le **marquage immunohistochimique** des cellules était positif pour la **vimentine** qui est un marqueur des cellules mésenchymateuses, ainsi que pour les **récepteurs nucléaires à la progestérone et aux œstrogènes** (figure 17). Cette description semblait plus correspondre aux autres données bibliographiques concernant le déciduosarcome (Cooper *et al.*, 2006).

Figure 17. Résultats de marquages immunohistochimiques réalisés sur un déciduosarcome utérin chez un lapin européen (d'après Cooper et al., 2006)



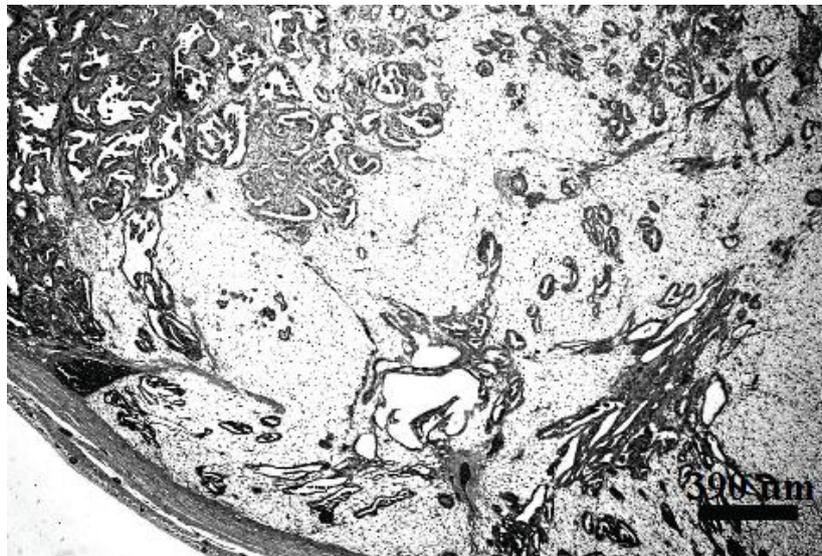
Le marquage immunohistochimique des cellules est positif pour la vimentine (A), ainsi que pour les récepteurs nucléaires à la progestérone (B) et aux œstrogènes (C). Les cellules marquées apparaissent marron. (Contre-coloration hématoxyline)

Il n'existe que très peu de données concernant les **traitements** mis en œuvre, leur efficacité et la moyenne de survie après traitement. Etant donné la localisation et la nature de la tumeur, une **ovariohystérectomie** effectuée après s'être assuré de l'absence de métastases pulmonaires par une radiographie thoracique semble indiquée.

#### 1.1.2.1.1.5 Les tumeurs mixtes

Les tumeurs utérines mixtes associent à l'observation microscopique des éléments d'origine épithéliale et des éléments d'origine mésenchymateuse étroitement mêlés. Il peut s'agir d'adénofibrome, adénosarcome, carcino-fibrome, ou carcinosarcome selon la malignité des deux composantes. Ces tumeurs semblent assez rares ; il n'existe qu'un seul cas rapporté chez le lapin, un **carcinosarcome présentant une décidualisation des cellules sarcomateuses**, aussi appelée **tumeur müllerienne mixte maligne** car elle reproduisait la morphologie du blastème des canaux de Müller (Goto *et al.*, 2006). La figure 18 présente l'aspect de ce néoplasme à l'analyse histopathologique.

*Figure 18. Aspect microscopique d'un carcinosarcome avec décidualisation des cellules sarcomateuses chez un lapin européen (d'après Goto et al., 2006)*



Les deux composantes épithéliale et non épithéliale sont étroitement mêlées.

Des déцидуосarcomes ont pu être induits expérimentalement par des dispositifs de diffusion intravaginale de progestérone et d'œstrogènes, mais l'influence de ces hormones n'a pas pu être mise en évidence dans ce cas.

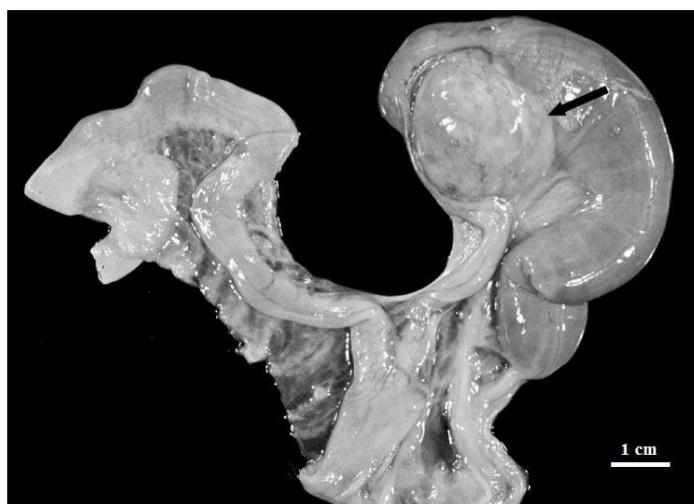
Ces tumeurs mixtes mülleriennes doivent être distinguées de deux tumeurs d'origine bien distincte entrant en communication suite à leur prolifération, l'aspect histologique de ces tumeurs pouvant se rapprocher alors de celui des tumeurs mixtes mülleriennes (Kurotaki *et al.*, 2007).

#### 1.1.2.1.1.6 Autres tumeurs utérines

D'autres tumeurs utérines ont été rapportées chez les Lagomorphes.

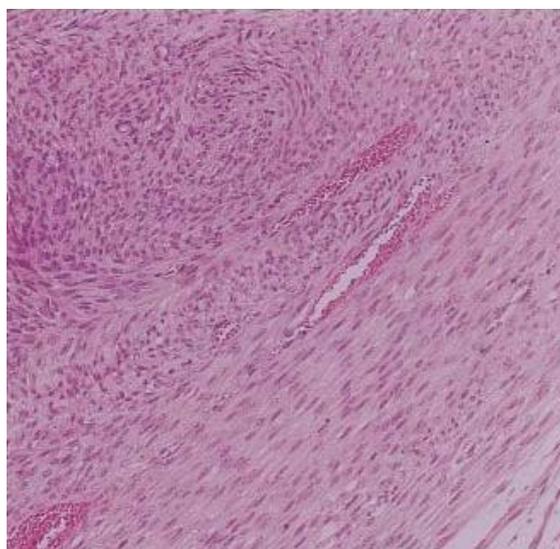
Les **fibromes** utérins sont des tumeurs bénignes des fibroblastes, qui ont été rapportées chez des lièvres (*Lepus townsendii*) (figure 19) et chez un lapin européen (Weisbroth, 1974 ; Saito *et al.*, 2002 ; Jardine *et al.*, 2004). Cette tumeur pouvait être associée à d'autres troubles utérins, comme une endométrite à *E. coli*, *Enterobacter spp.* ou d'autres germes Gram négatifs. Chez le lapin européen, le seul symptôme décrit était une douleur abdominale (Saito *et al.*, 2002). Cette tumeur a également été retrouvée sur un lièvre qui présentait un léiomyosarcome pulmonaire. Elle était composée de cellules fusiformes bien différenciées produisant une matrice collagénique abondante. Après **marquage immunohistochimique**, les cellules tumorales apparaissaient négatives pour la desmine et l'actine spécifique du muscle lisse ce qui confirme qu'il ne s'agissait pas de tumeurs des muscles lisses ou striés (Jardine *et al.*, 2004).

*Figure 19. Aspect macroscopique d'un fibrome utérin chez un lièvre (Lepus townsendii) (d'après Jardine et al., 2004)*



Des **léiomyomes et léiomyosarcomes**, c'est-à-dire des tumeurs respectivement bénignes et malignes des muscles lisses, ont été également décrits occasionnellement chez le lapin européen de plus de 2 ans (*Oryctolagus cuniculus*) et chez le lièvre (*Lepus europaeus*), la forme bénigne étant un peu plus fréquemment retrouvée (Weisbroth, 1974 ; Bishop, 2002 ; Stott et Wight, 2004). Il s'agissait souvent de découvertes d'autopsie. Les **symptômes** si présents incluait une hématurie et des troubles mammaires éventuels (Saito *et al.*, 2002). Ces tumeurs étaient souvent associées à des léiomyomes du tractus digestif ; elles ont également déjà été associées à un adénocarcinome de l'endomètre (Kurotaki *et al.*, 2007). Leur **aspect histopathologique** était en accord avec l'aspect du léiomyome décrit chez les autres espèces animales : les cellules tumorales fusiformes étaient disposées en amas et spirales qui s'entrecroisaient (figure 20) (Weisbroth, 1974 ; Kurotaki *et al.*, 2007). Les léiomyosarcomes apparaissaient moins réguliers ; les noyaux cellulaires étaient plus volumineux et les figures de mitose plus fréquentes (Weisbroth, 1974). Le marquage immunohistochimique de ces tumeurs était positif pour l'actine spécifique du muscle lisse. Une ovariectomie était recommandée en traitement de ces tumeurs (Heatley et Smith, 2004).

Figure 20. Aspect microscopique d'un léiomyome utérin chez un lapin européen (d'après Kurotaki *et al.*, 2007)



Les cellules tumorales disposées en amas qui s'entrecroisent présentent un cytoplasme éosinophile abondant, un noyau allongé et des limites indistinctes.

Des **lipomes polypeux** multiples ont été également observés dans la paroi utérine et le ligament large d'un lièvre (*Lepus europaeus*). Ces tumeurs bénignes des adipocytes n'ont pas été décrites par l'auteur mais simplement citées (Stott et Wight, 2004).

Enfin, une **métastase utérine de tumeur ovarienne** a été retrouvée chez un lapin européen, mais n'a pas été décrite. Elle était associée à une hématurie chez cet animal (Saito *et al.*, 2002).

### **1.1.2.1.2 Autres tumeurs du tractus génital femelle**

#### **1.1.2.1.2.1 Le carcinome épidermoïde vaginal**

Quelques cas de carcinomes épidermoïdes, qui sont des tumeurs épithéliales malignes se développant au dépens d'un épithélium malpighien et survenant dans la paroi vaginale ont été décrits chez des lapins de laboratoire (*Oryctolagus cuniculus*) âgés de plus de 4 ans et chez le lièvre (*Lepus sp.*). Ces tumeurs survenaient souvent dans la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium squameux du vagin, c'est-à-dire au niveau du méat urinaire (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

Chez les lapins européens, cette tumeur était parfois associée à un adénocarcinome mammaire, toujours associée à un adénocarcinome utérin et avait induit systématiquement le développement de métastases. Le protocole de traitement chez les Lagomorphes était variable, mais passait généralement par un retrait chirurgical de la tumeur (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

#### **1.1.2.1.2.2 Les tumeurs ovariennes**

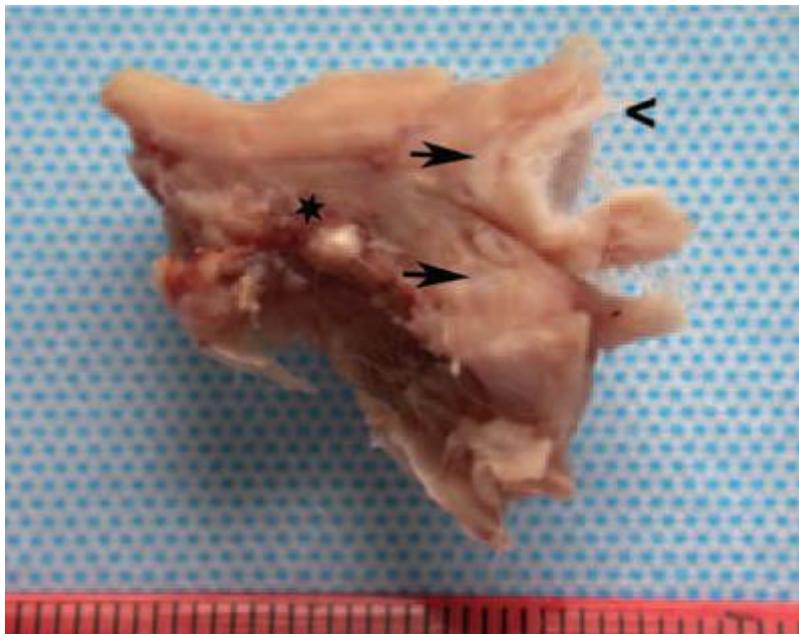
Des cas de tumeurs des cellules de la *granulosa*, de lymphome et d'hémangiosarcome à localisation ovarienne ont été cités. Les tumeurs ovariennes les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont les tératomes (Reusch, 2006).

Cette tumeur est composée d'arrangements anarchiques de tissus pouvant appartenir aux trois feuilletts embryonnaires : ectoderme, mésoderme et endoderme. Ces tumeurs ont été retrouvées au niveau des gonades des lapins et lièvres mâles et femelles, mais également de la moelle allongée chez un lapin (Weisbroth, 1974). Le cas d'un tératome rétro-péritonéal chez un lapin européen mâle de 4 mois sans atteinte des testicules a également été décrit (Mutinelli *et al.*, 2008).

Cette tumeur semblait être **assez commune chez le lièvre** (*Lepus sp.*) en Europe et en Australie, mais n'a pas été décrite chez le lapin européen ou le lapin à queue blanche (Meier *et al.*, 1970 ; Weisbroth, 1974 ; Stott et Wight, 2004). L'hypothèse principale permettant d'expliquer l'incidence relativement élevée de ce néoplasme était la proximité des lièvres avec des insecticides de type DDT, utilisés alors en agriculture (Weisbroth, 1974). A l'analyse histopathologique, les tératomes ovariens observés chez le lièvre contenaient du tissu osseux, des dents et des poils.

Dans le cas décrit par Mutinelli *et al.* (2008), le tératome à localisation rétropéritonéale a été découvert suite à l'abattage de l'animal. Le lapin était en mauvais état général, attribué à une coccidiose hépatique. La masse, localisée en région crâniale d'un rein, mesurait 3 x 4 cm et apparaissait rougeâtre pâle et fibreuse, composée de fragments cartilagineux et osseux, ainsi que de zones kystiques bordées par une peau non glabre (figure 21).

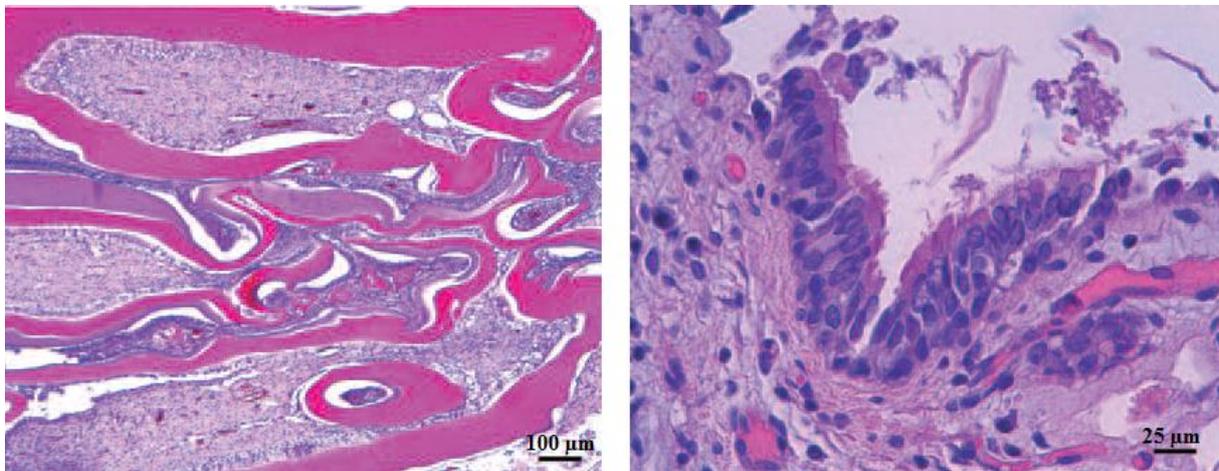
Figure 21. Aspect macroscopique d'un tératome rétropéritonéal chez un lapin européen (d'après Mutinelli *et al.*, 2008)



Après section, du cartilage (flèches) et des dents (astérisque) ont été retrouvées. Un épithélium squameux présentant des follicules pileux borde la zone kystique de la masse (pointe de flèche).

A l'**analyse histopathologique**, on observait des kystes bordés par un épithélium squameux kératinisé ou non présentant des follicules pileux et des glandes sébacées, du tissu conjonctif collagénique, du cartilage mature, du tissu osseux, de la moelle osseuse, des fibres musculaires, du tissu adipeux, un épithélium respiratoire glandulaire et un tissu ayant l'aspect de celui des glandes salivaires. Quelques structures ressemblant à des dents étaient également retrouvées (figure 22). Aucun signe de malignité n'ayant été retrouvé macroscopiquement et microscopiquement, la tumeur a été considérée comme bénigne (Mutinelli *et al.*, 2008).

*Figure 22. Aspect microscopique d'un tératome rétropéritonéal chez un lapin européen (d'après Mutinelli et al., 2008)*



- A. Nombreuses structures ayant l'aspect de dents.
- B. Epithélium respiratoire cilié bien différencié.

### 1.1.2.1.3 L'adénocarcinome mammaire

Ces tumeurs épithéliales malignes des glandes mammaires sont fréquemment rencontrées chez les lapins d'expérimentation, tels que le lapin blanc Néo-Zélandais (*Oryctolagus cuniculus*) et également observées chez le lièvre (*Lepus europaeus*) (Stott et Wight, 2004). Ces tumeurs étaient parfois associées avec un adénocarcinome utérin ou un adénome hypophysaire prolactino-sécrétant (Garner, 2007 ; Sikoski *et al.*, 2008). Elles pouvaient apparaître en l'absence d'anomalie mammaire ou au contraire suite à l'évolution de maladies kystiques en adénomes bénins puis en

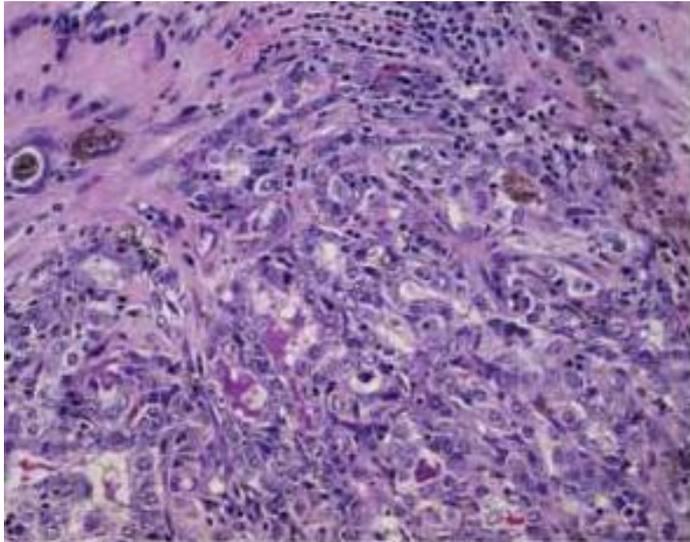
adénocarcinome. La durée d'évolution de la maladie était très variable, de 10 à 29 mois (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

Les **symptômes** cliniques incluaient des nodules sous cutanés de taille variable, souvent fluctuants, rarement douloureux. Les mamelles pouvaient présenter des sécrétions muqueuses ambrées ou lactées (Heatley et Smith, 2004 ; Sikoski *et al.*, 2008).

Les sites de **métastases** étaient principalement les nœuds lymphatiques régionaux et les poumons. Des métastases ont néanmoins été observées dans de nombreux organes thoraciques et abdominaux tels que le foie, les reins, les surrénales, le pancréas, les ovaires et la moelle osseuse (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

Le **diagnostic** repose sur les symptômes cliniques, l'analyse cytologique et l'analyse histopathologique des tissus atteints. A l'analyse cytologique, Garner (2007) indiquait que ces tumeurs pouvaient présenter un aspect très variable. Des petits groupes de cellules épithéliales ou des cellules isolées étaient retrouvées, associées ou non à une matrice protéique, des cellules sanguines ou des cellules inflammatoires. Dans les différents cas décrits, l'**analyse histopathologique** révélait que les cellules tumorales étaient disposées en amas, rubans ou *acini* dans un stroma fibrovasculaire (figure 23). Elles apparaissaient cuboïdes à polygonales, avec un cytoplasme granuleux et éosinophile pâle à basophile ; les limites cellulaires étaient indistinctes. Le noyau était central et présentait une chromatine dispersée et un à plusieurs nucléoles. L'anisocaryose était modérée. Le nombre de mitoses par champ était de l'ordre de 1 à 5 à l'objectif 40. **Chez un même individu, tous les stades allant de la maladie kystique à l'adénocarcinome pouvaient être observés.** Lors du passage de la dysplasie à l'adénocarcinome, les cellules épithéliales devenaient irrégulières dans leur taille et leur forme et le nombre de mitoses par champ augmentait. Une radiographie thoracique permettait de déterminer la présence de métastases pulmonaires (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004 ; Sikoski *et al.*, 2008).

*Figure 23. Aspect microscopique d'un adénocarcinome mammaire chez un lapin européen (d'après Sikoski et al., 2008)*



Les cellules tumorales sont disposées aléatoirement dans un stroma fibrovasculaire. Elles présentent des limites indistinctes, un cytoplasme faiblement éosinophile, une vacuolisation variable, un noyau vésiculeux pâle et des nucléoles proéminents. L'anisocaryose est modérée.

(Grossissement 40x)

Le **traitement** de l'adénocarcinome mammaire consiste en une **mastectomie** et une **ovariohystérectomie**, précédées d'un bilan d'extension des métastases. L'ovariohystérectomie peut aussi être indiquée en **prévention** des tumeurs mammaires : il s'agit du traitement de choix de la maladie kystique. Les nodules régressent en un mois en moyenne après la chirurgie, sans récurrence dans les deux ans suivants (Heatley et Smith, 2004).

### *1.1.2.2 Les tumeurs de l'appareil génital mâle*

#### **1.1.2.2.1 Le Leydigome ou tumeur des cellules interstitielles du testicule**

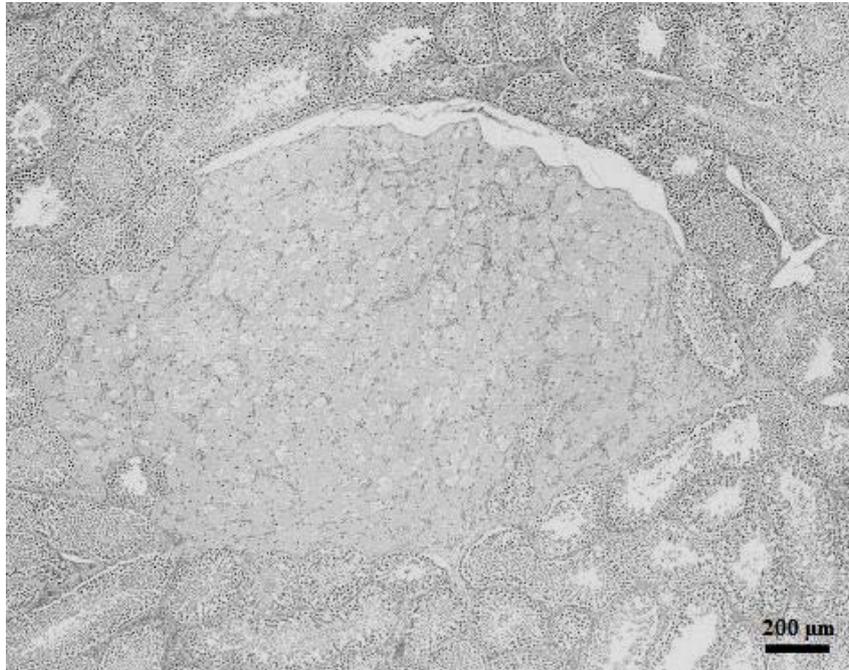
Il s'agit de tumeurs des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig). Ces néoplasmes constituent les tumeurs testiculaires les plus fréquemment documentées. Tous les cas rapportés concernent le lapin européen, la plupart chez animaux âgés de 3 à 9 ans soit des animaux plutôt âgés (Heatley et Smith, 2004 ; Garner, 2007 ; Maratea *et al.*, 2007). Ces tumeurs étaient **unilatérales** à l'exception d'un cas de leydigome bilatéral décrit chez un jeune (Roccabianca *et al.*, 1999).

Les **symptômes** n'ont que rarement été détaillés et incluait une augmentation de la taille du testicule atteint, non systématique. Le testicule sain pouvait être atrophié, ainsi que le tissu sain du testicule atteint. La spermatogenèse pouvait alors être compromise. Un seul lapin présentait une gynécomastie ainsi que des fibromes dermiques au niveau du thorax (Maratea *et al.*, 2007). Une tumeur des cellules interstitielles a été associée à un séminome chez un autre lapin ((Roccabianca *et al.*, 1999).

A l'**autopsie**, le contour externe du testicule atteint apparaissait normal ; un nodule souvent de petite taille était visible à la section (Roccabianca *et al.*, 1999 ; Maratea *et al.*, 2007).

A l'**examen microscopique** des différents cas décrits, la tumeur était composée d'une population uniforme de cellules polygonales arrangées en lobules mal définis entourés par un stroma fibrovasculaire (figure 24). Les cellules présentaient des bords indistincts, un cytoplasme éosinophile abondant et granuleux en raison de la présence de nombreux organites telles que mitochondries ou réticulum endoplasmique abondants, un noyau ovoïde hyperchromatique. Le nombre de figures mitotiques était en général très faible voire nul. Parfois, des cellules binucléées étaient présentes. Le **marquage immunohistochimique** des cellules tumorales était positif pour le **Melan A**, un marqueur des mélanomes et des cellules productrices de stéroïdes. Ce marquage était prononcé au niveau du cytoplasme et absent du noyau des cellules tumorales. Les cellules de Sertoli présentaient un marquage cytoplasmique diffus pour le Melan A. Les cellules interstitielles adjacentes à la tumeur pouvaient parfois présenter un marquage prononcé au niveau du noyau (Maratea *et al.*, 2007).

Figure 24. Aspect microscopique d'un leydigome chez un lapin européen (d'après Maratea et al., 2007)



La tumeur est composée de cellules polygonales de grande taille, avec un cytoplasme éosinophile abondant et finement vacuolisé.

Le traitement principal consiste en une **castration chirurgicale** après s'être assuré de l'absence de métastases (Roccabianca *et al.*, 1999 ; Heatley et Smith, 2004 ; Garner, 2007 ; Maratea *et al.*, 2007).

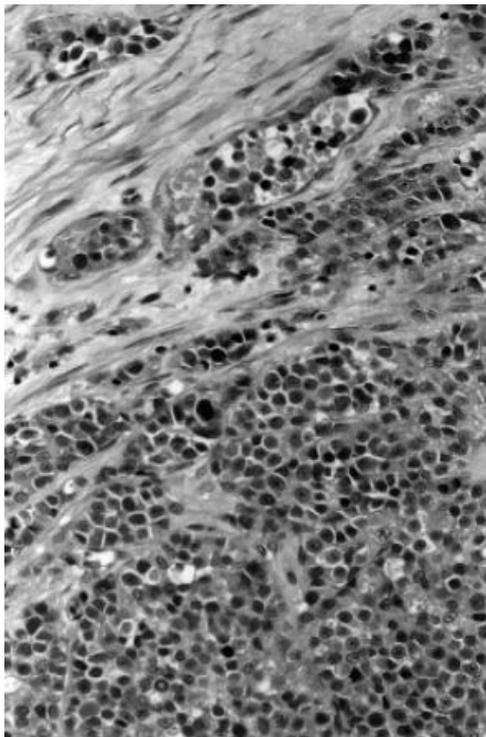
#### **1.1.2.2.2 Le séminome**

Il s'agit de la tumeur des cellules germinales. Tout comme la tumeur des cellules interstitielles du testicule, seuls quelques cas ont été décrits concernant tous le lapin européen. Les tumeurs étaient unilatérales à l'exception d'un cas de séminome bilatéral. Un autre lapin présentant un séminome sur un testicule a simultanément présenté une tumeur des cellules interstitielles sur l'autre testicule, après avoir développé un an plus tôt une tumeur des cellules basales de l'épiderme (Roccabianca *et al.*, 1999). Les animaux étaient assez jeunes au moment du diagnostic, de 1 à 2 ans.

Le **symptôme** principal était ici aussi une augmentation de la taille du testicule atteint. Le tissu tumoral pouvait presque entièrement remplacer le tissu sain (Roccabianca *et al.*, 1999 ; Heatley et Smith, 2004).

A l'**analyse histopathologique**, la tumeur présentait une forte densité cellulaire. Elle était composée de cellules de taille variable, rondes à polygonales, avec des bords distincts et un cytoplasme légèrement basophile plus ou moins important (figure 25). Les noyaux, ronds à polygonaux et de taille variable, présentaient une anisocaryose et une anisocytose prononcées. Le nombre de mitoses était assez élevé. Des embolies de cellules tumorales pouvaient être observées dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques de la capsule ou du plexus pampiniforme (Roccabianca *et al.*, 1999 ; Heatley et Smith, 2004). Bien que des signes de malignité soient souvent présents lors de séminome, les **métastases étaient rares** dans les cas décrits chez le lapin européen.

Figure 25. Aspect microscopique d'un séminome chez un lapin européen (d'après Roccabianca et al., 1999)



Les cellules néoplasiques envahissent l'albuginée et les vaisseaux sanguins.

(Grossissement 150x)

Le **traitement** consiste en une castration chirurgicale (Roccabianca *et al.*, 1999 ; Heatley et Smith, 2004 ; Garner, 2007).

### 1.1.2.2.3 Le tératome testiculaire

Le tératome testiculaire n'a actuellement été décrit que chez un seul animal, un lapin blanc Néo-Zélandais (*Oryctolagus cuniculus*) âgé de 3 mois. Cette tumeur, d'une taille de 10 cm de diamètre, comme chez le chien, était associée avec l'absence de descente de l'un des testicules dans le scrotum. A l'**analyse histopathologique**, la tumeur comprenait de **nombreux types de tissus** : cartilagineux, osseux, nerveux, musculaire, épithélial et adipeux, ainsi que des structures tubulaires et kystiques (Meier *et al.*, 1970 ; Heatley et Smith, 2004 ; Garner, 2007).

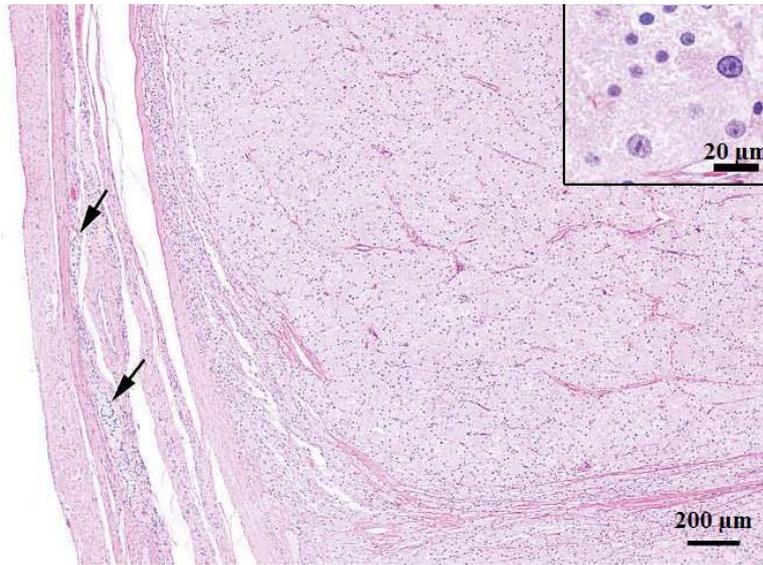
### 1.1.2.2.4 La tumeur à cellules granuleuses du testicule

Les tumeurs à cellules granuleuses peuvent survenir dans de nombreux tissus chez l'homme ou l'animal, notamment au niveau du tractus génital ou de la peau. Chez le lapin, cette tumeur n'a été décrite que chez un seul animal, un lapin européen de compagnie croisé de 8 ans. Ces tumeurs sont caractérisées par la présence de nombreux lysosomes secondaires mis en évidence par microscopie électronique à transmission. Dans la plupart des cas, les tumeurs à cellules granuleuses sont d'origine neuroectodermique. Les cellules se développant à partir du neuroectoderme regroupent les cellules de Schwann, les cellules neuroendocrines, les neurones, la neuroglie et les cellules productrices de pigment. Cependant, ces tumeurs peuvent aussi avoir une origine non ectodermique. Ceci implique que les tumeurs à cellules granuleuses peuvent constituer une modification phénotypique des cellules néoplasiques, indépendante de leur localisation et de leur origine embryonnaire (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Chez le lapin atteint d'une tumeur à cellules granuleuses des testicules, l'unique **symptôme** était l'augmentation progressive de la taille de l'un des testicules. Les analyses sanguines étaient normales (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

L'**analyse histopathologique** du testicule atteint révélait que la tumeur, totalement encapsulée et multilobulée, comprimait les tissus sains avoisinants qui se retrouvent atrophiés (figure 26). La densité cellulaire était assez élevée. Elle était constituée d'une population de cellules polygonales individualisées assez homogènes dans leur aspect et d'agrégats cellulaires denses entourés par un stroma abondant. Les cellules présentaient des bords indistincts, un cytoplasme éosinophile abondant très granuleux et un noyau rond à ovale avec un seul nucléole proéminent. Le degré d'anisocaryose et d'anisocytose était faible. Quelques cellules contenaient des vacuoles cytoplasmiques lipidiques (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

*Figure 26. Aspect histologique d'une tumeur des cellules granuleuses du testicule chez un lapin européen (d'après Irizarry-Rovira et al., 2008)*

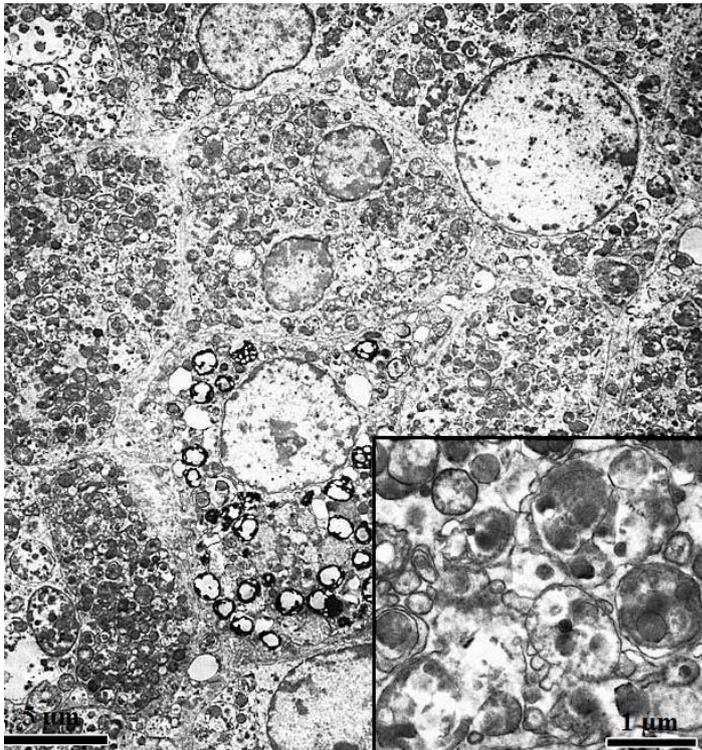


La tumeur encapsulée comprime les tissus sains adjacents qui s'atrophient. Quelques tubes séminifères sont néanmoins encore présents (flèches).

Insert. Les cellules tumorales polygonales disposées en amas et lobules présentent un cytoplasme éosinophile granuleux et abondant.

En **microscopie électronique**, les cellules tumorales contenaient de nombreuses vésicules remplies de matériel amorphe dense, de débris de membranes cellulaires et d'autres organites, s'avérant être des lysosomes secondaires (figure 27) (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Figure 27. Aspect en microscopie électronique des cellules d'une tumeur des cellules granuleuses du testicule chez un lapin européen (d'après Irizarry-Rovira et al., 2008)



Les cellules tumorales contiennent des lysosomes secondaires comportant des débris cellulaires et des fragments d'organites.

Insert. Agrandissement du cytoplasme d'une cellule granuleuse.

Les **marquages immunohistochimiques** effectués sur la tumeur étaient positifs pour le Mélan A et la vimentine, qui indique l'origine mésenchymateuse de la tumeur (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Les tumeurs des cellules de Leydig constituent le principal élément du **diagnostic différentiel** des tumeurs à cellules granuleuses du testicule. En effet, ces deux types de néoplasme présentent des caractéristiques communes d'un point de vue histologique : des cellules à cytoplasme éosinophile abondant et granuleux, la disposition en feuillets ou agrégats de cellules néoplasiques dans un stroma fibrovasculaire. La microscopie électronique permet de distinguer la constitution des granulations cytoplasmiques : des lysosomes secondaires pour la tumeur à cellules granuleuses et des organites pour la tumeur des cellules de Leydig. Il était cependant possible que la tumeur rencontrée chez ce lapin soit dérivée des cellules de Leydig, comme pouvaient l'indiquer les marquages immunohistochimiques (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Après sa **castration**, le lapin n'a présenté aucun signe de récurrence locale ou de métastases durant deux ans, permettant ainsi de dire que la castration peut constituer un traitement de choix face à ce type de tumeur (Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Après avoir détaillé les tumeurs de l'appareil génital des Lagomorphes, nous allons nous intéresser à la pathologie tumorale de l'appareil urinaire.

### 1.1.3 Les tumeurs et pseudo-tumeurs de l'appareil urinaire

Les tumeurs et pseudo-tumeurs de l'appareil urinaire qui ont été décrites à ce jour sont toutes d'origine rénale. Ces tumeurs, qui restent assez rares chez les Lagomorphes à l'exception du néphroblastome, ont été décrites principalement chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), mais aussi chez le lapin américain à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) et le lièvre américain (*Lepus americanus*).

#### 1.1.3.1 Le néphroblastome

Il s'agit de la **troisième tumeur la plus fréquente chez le lapin** et de la seconde tumeur la plus fréquente du tractus urogénital, après l'adénocarcinome utérin. La tumeur, essentiellement épithéliale, prend naissance à partir du blastème néphrogénique, c'est-à-dire du tissu embryonnaire dont le développement conduit au parenchyme rénal normal. Le néphroblastome, aussi appelé néphrome embryonnaire, a été décrit chez le lapin européen et chez le lapin américain à queue blanche. Il apparaissait naturellement chez des animaux jeunes (18 à 24 mois) ou au contraire âgés (plus de 5 ans). Ces tumeurs pouvaient être solitaires ou multiples, affecter un rein ou les deux. Elles étaient **bénignes**, à croissance lente, ayant très peu tendance à métastaser, contrairement à leur analogue chez l'homme, la tumeur de Wilms. Chez le lapin européen, leur taille restait souvent modérée (1 à 2 cm), mais certaines pouvaient être beaucoup plus volumineuses (jusqu'à 7x4 cm) (Carlton et Dietz, 1977 ; Boucher *et al.*, 1997 ; Heatley et Smith, 2004). En revanche, chez le lapin à queue blanche, la tumeur apparaissait très volumineuse et remplaçait presque totalement le tissu rénal normal (Weisbroth, 1974).

Les **symptômes** étaient souvent très peu marqués ; la présence du néphroblastome était la plupart du temps découverte lors de l'autopsie. Une masse pouvait également être mise en évidence

à la palpation abdominale. La présence d'un néphroblastome ne perturbait habituellement pas le fonctionnement rénal et n'était que très rarement à l'origine d'une hématurie. Une polycythémie secondaire d'origine inconnue et une congestion marquée de la rétine étaient associées à un néphroblastome chez un jeune lapin de 15 mois (Lipman *et al.*, 1985 ; Heatley et Smith, 2004).

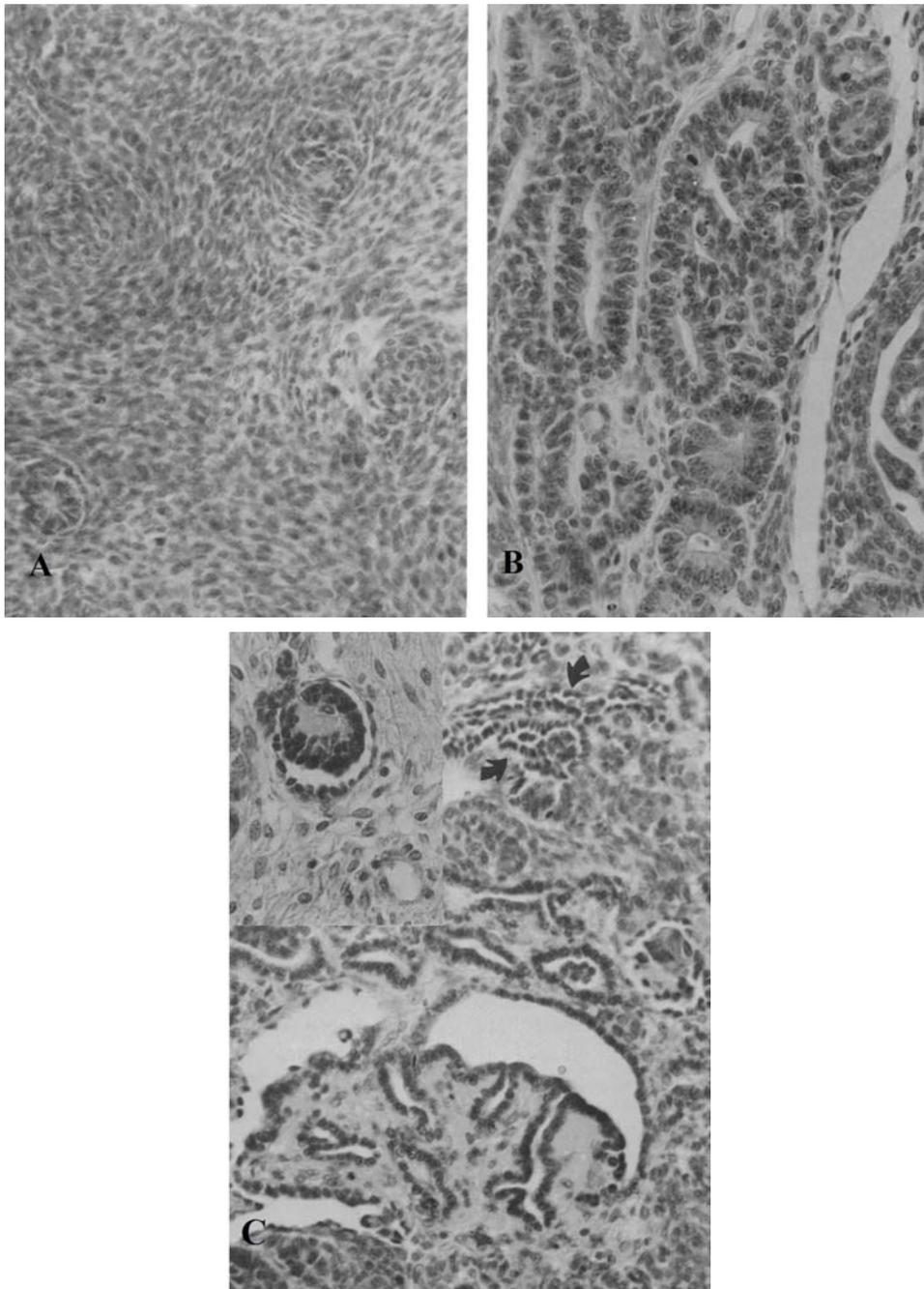
Une **radiographie** simple de l'abdomen permet souvent de poser le diagnostic de tumeur rénale en médecine vétérinaire. En revanche, le diagnostic définitif ne peut être apporté que par l'analyse histopathologique des tissus atteints. La radiographie thoracique permet en outre de déterminer la présence de métastases pulmonaires macroscopiquement visibles, habituellement très rares. L'urographie intraveineuse est également possible. L'**échographie abdominale** reste cependant l'examen de choix chez le lapin de compagnie (Boucher *et al.*, 1997).

Dans les cas décrits, l'**examen direct du rein** atteint après retrait chirurgical ou lors de l'autopsie indiquait la présence d'une tumeur encapsulée, irrégulière, de couleur blanc-gris.

A l'**analyse histopathologique** de tumeurs décrites chez le lapin européen, le néphroblastome était séparée du tissu sain par un stroma. Quel que soit son âge, la tumeur était principalement constituée d'un **blastème rénal indifférencié**. Il s'agissait d'amas très denses de cellules basophiles, avec un cytoplasme peu abondant et basophile et un noyau rond à ovale. Une **différenciation tubulaire plus ou moins marquée** était également présente quel que soit l'âge de la tumeur. Les structures variaient d'une simple rosette sans lumière à des tubules nombreux et beaucoup plus différenciés, bordés par un épithélium dont les cellules de forme cubique présentaient un cytoplasme éosinophile. Des tubules hautement différenciés pouvaient être parfois observés dans des tumeurs de stade plus avancé. Leur structure était proche de celle des néphrons d'un rein normal dans leur portion médullaire et leur lumière pouvait contenir un matériel muqueux. Des **glomérules primitifs** et des îlots de cellules épithéliales au cytoplasme éosinophile étendu étaient retrouvés dans les tumeurs plus avancées (figure 28). Aucune preuve de différenciation mésenchymateuse n'a pu être mise en évidence, malgré la présence de cellules pouvant s'y apparenter dans les tumeurs de stade plus avancé (Hard et Fox, 1983). Cependant, dans le cas décrit chez le lapin américain à queue blanche, le néphroblastome était constitué de tissus fibroblastiques et épithéliaux (Carlton et Dietz, 1977).

L'**exérèse du rein atteint constitue souvent un traitement curatif** dans le cas où la tumeur n'atteindrait qu'un seul rein (Boucher *et al.*, 1997 ; Heatley et Smith, 2004 ; Fisher, 2006).

*Figure 28. Aspect microscopique d'un néphroblastome chez un lapin européen (d'après Hard et Fox, 1983)*



- A. Des feuillets de cellules blastémales apparaissent parfois condensés en rosettes. (Grossissement 250x)
- B. Différents niveaux de différenciation tubulaire sont retrouvés, des amas primitifs aux tubules bien formés présentant des parois pseudostratifiées. (Grossissement 250x)
- C. Différenciation gloméruloïde complexe. Flèches : Ce mince sillon peut représenter un stade précoce de la différenciation. (Grossissement 250x)
- Insert. Corps gloméruloïde simple composé d'un amas de cellules fortement basophiles soutenu par du matériel acellulaire hyalin. (Grossissement 320x)

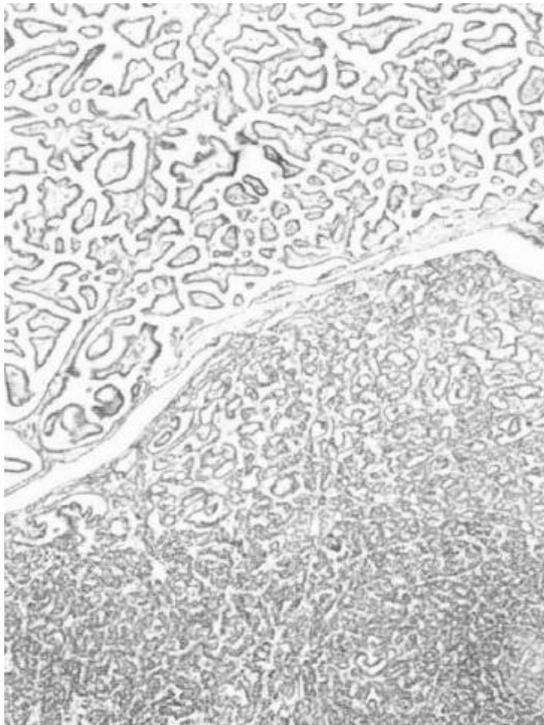
### 1.1.3.2 *Le carcinome rénal*

Cette tumeur maligne se développant à partir des cellules rénales a été rapportée chez un seul lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), une femelle âgée de 2 ans et demi (Heatley et Smith, 2004 ; Fisher, 2006). Il a également été décrit chez un lièvre américain mâle (*Lepus americanus*) âgé de 6 ans et un lapin américain à queue blanche mâle (*Sylvilagus floridanus*) de 1 an (Weisbroth, 1974 ; Carlton et Dietz, 1977).

Le lapin européen présentait une masse abdominale, sans aucun autre symptôme, au niveau de l'un des reins. Le rein controlatéral était normal. Aucune métastase visible macroscopiquement n'a été retrouvée lors de l'autopsie. Il en allait de même pour le cas observé chez un lapin à queue blanche. En revanche, la tumeur était associée chez le lièvre à la présence de métastases localisées aux poumons et aux nœuds lymphatiques associés à l'aorte, aux poumons et au foie (Carlton et Dietz, 1977 ; Heatley et Smith, 2004).

A l'**analyse histopathologique**, l'aspect de la tumeur était variable selon les cas : elle présentait une structure papillaire chez le lapin à queue blanche (figure 29). Certaines cellules étaient également disposées en colonnes ou cordons autour de la lumière des tubules. Elles présentaient des bordures mal définies, un cytoplasme peu abondant et un noyau rond à ovoïde de taille variable. En revanche, chez le lapin européen et le lièvre, la tumeur était composée de cellules cuboïdes ou fusiformes, avec un cytoplasme éosinophile abondant et des vacuoles de grande taille. Des signes cellulaires de malignité ont été retrouvés chez le lièvre et le lapin américain à queue blanche : anisocaryose, présence de cellules géantes multinucléées et de figures de mitoses (Carlton et Dietz, 1977 ; Heatley et Smith, 2004).

Figure 29. Aspect microscopique d'un carcinome rénal chez un lapin à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) (d'après Carlton et Dietz, 1977)



Région de la tumeur présentant une organisation papillaire adjacente à des structures tubulaires de petite taille et des foyers solides sans différenciation tubulaire évidente.

Chez les autres espèces animales, ces tumeurs sont assez **difficiles à traiter**. Le retrait chirurgical du rein atteint ne constitue souvent qu'une mesure palliative car des métastases sont souvent présentes au moment du diagnostic. De plus, les deux reins peuvent être atteints. La chimiothérapie ne semble de plus pas être réellement efficace (Heatley et Smith, 2004).

### *1.1.3.3 Le lymphome*

Des lymphomes rénaux, c'est-à-dire des tumeurs malignes des lymphocytes touchant les reins ont été retrouvés chez les Lagomorphes. Ces tumeurs seront décrites dans la partie 1.1.7.1.

#### 1.1.3.4 L'hamartome d'origine rénale

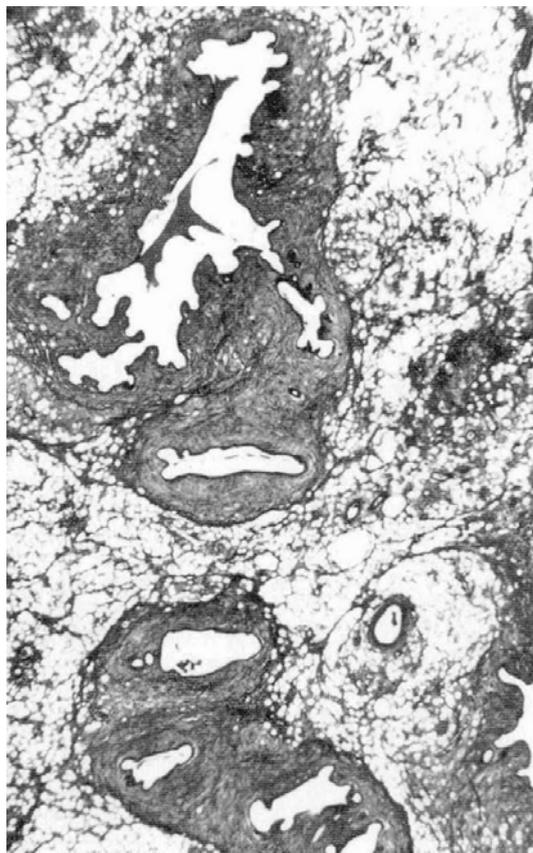
Un hamartome est une anomalie d'aspect tumoral survenant lors du développement d'un organe, qui est constituée d'éléments présents à l'état normal dans le tissu et disposés anormalement. Cette **pseudo-tumeur** peut survenir dans des organes très variés, mais seuls des hamartomes d'origine rénale et cutanée ont été décrits chez les Lagomorphes.

L'hamartome d'origine rénale n'a été décrit que chez un lapin américain à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) âgé de 1 an. A l'autopsie, le rein droit présentait une masse grisâtre, très volumineuse (8 cm de diamètre) et dont la surface était irrégulière. Aucune atteinte des autres organes de l'animal n'a été observée (Carlton et Dietz, 1977).

A l'**analyse histopathologique**, l'hamartome était composé de nombreux tubules et glomérules de taille variable disposés irrégulièrement, entourés par un stroma fibrovasculaire contenant des adipocytes en quantité variable (figure 30). Parfois, des zones de nécrose et de calcification associées à une réponse inflammatoire étaient visibles au sein de ce tissu adipeux. L'épithélium des tubules les plus volumineux pouvait être stratifié. Les cellules délimitant la lumière des tubules présentaient un cytoplasme peu abondant et un noyau ovale, basophile, sans nucléole, disposé perpendiculairement à l'axe de la cellule. Le noyau des cellules épithéliales plus profondes était disposé de façon plus anarchique (Carlton et Dietz, 1977).

Le diagnostic différentiel histologique de cette pseudo-tumeur comprend le tératome et le néphrome embryonnaire (Carlton et Dietz, 1977).

*Figure 30. Aspect microscopique d'un hamartome rénal chez un lapin à queue blanche (Sylvilagus floridanus) (d'après Carlton et Dietz, 1977)*



Des groupes de tubules sont entourés par un tissu conjonctif fibreux dans une région majoritairement composée de tissu conjonctif adipeux.

Etant donné que cet hamartome constituait une découverte d'autopsie, aucune modalité de traitement n'a été décrite chez cet animal. Chez les autres espèces, le traitement passe par le **retrait chirurgical du rein atteint** (Carlton et Dietz, 1977).

## 1.1.4 Les tumeurs et pseudo-tumeurs du tractus digestif et de ses organes annexes

### 1.1.4.1 Les tumeurs du tube digestif

#### 1.1.4.1.1 Le papillome

Des papillomes sans relation avec les papillomes d'origine virale de la peau ou de la cavité orale, c'est-à-dire des tumeurs bénignes se développant à partir d'un épithélium malpighien, ont été observés chez le lapin européen au niveau de la jonction anorectale. Si l'animal développait des symptômes, ils incluaient une constipation, des hémorragies anales et dans les cas les plus sévères un prolapsus rectal. Le traitement passe par le retrait chirurgical de la tumeur. Une régression spontanée peut parfois survenir (Reusch, 2005).

#### 1.1.4.1.2 Autres tumeurs du tube digestif

Seuls quelques cas ont été rapportés chez le lapin européen (*O. cuniculus*), aucun cas n'a été décrit chez le lièvre (*Lepus sp.*) ou le lapin américain (*Sylvilagus sp.*). Ils regroupaient **lymphome**, **adénocarcinome**, **léiomyosarcome** et des **métastases d'hémangiosarcome**. Le léiomyosarcome intestinal a été associé avec des adénocarcinomes de l'utérus et de l'estomac et un carcinome épidermoïde d'origine non précisée chez une femelle de 9 mois. L'âge des patients au moment du diagnostic était très variable, mais les jeunes animaux semblaient prédominer (Heatley et Smith, 2004 ; Reusch, 2005).

Les **symptômes** regroupaient anorexie, abattement, amaigrissement, apparition éventuelle de nodules cutanés dans le cas du lymphome, diarrhée, anémie, lymphadénopathie périphérique. Certains lapins pouvaient être asymptomatiques jusqu'à un stade très avancé de la maladie et des morts subites pouvaient survenir. Les symptômes duraient en général de une semaine à dix mois (Reusch, 2005).

Les techniques d'**imagerie** sont une aide précieuse au diagnostic. En effet, une radiographie simple ou avec contraste permet de mettre en évidence un épaississement des parois gastriques. L'échographie abdominale permet de visualiser des anomalies des parois intestinales et de réaliser une cytoponction échoguidée. L'endoscopie gastrique permet aussi de voir directement certaines

tumeurs, même si la visibilité est diminuée par la présence de poils et d'aliments presque toujours présents dans l'estomac du lapin. Un **prélèvement sanguin** peut permettre de mettre en évidence une anémie et une carence en fer, très souvent présentes. Une numération formule sanguine peut révéler la présence d'une leucémie, qui peut parfois être associée avec les lymphomes (Reusch, 2005).

Au moment du diagnostic, la plupart des cas d'adénocarcinomes gastro-intestinaux étaient à un stade trop avancé pour qu'une résection chirurgicale soit possible. Leur **pronostic** était donc **grave**. Dans le cas de lymphome, la mise en place de protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie est envisageable. L'utilisation d'isotrétinoïne et d'interféron alpha est en revanche inefficace chez le lapin pour le traitement des lymphomes à lymphocytes T. Le pronostic et la moyenne de survie des patients dépendent principalement du stade de gravité au moment du diagnostic (White *et al.*, 2000 ; Heatley et Smith, 2004 ; Reusch, 2005).

#### *1.1.4.2 Les tumeurs et pseudo-tumeurs des organes annexes du tube digestif*

Les tumeurs des glandes annexes du tube digestif sont également très rares chez les Lagomorphes. Elles concernaient principalement le foie, mais aussi les voies biliaires.

##### **1.1.4.2.1 Les tumeurs hépatiques**

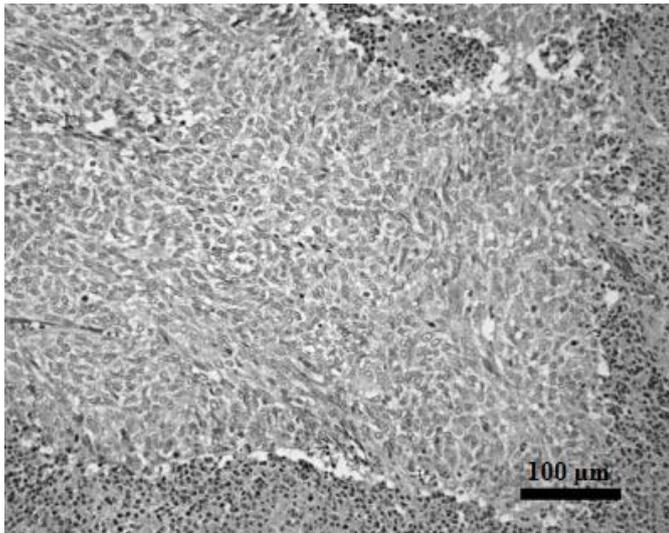
Les tumeurs hépatiques ont été rarement documentées chez les Lagomorphes. Il s'agissait d'hémangiosarcomes à localisation hépatique chez le lapin européen (décrits dans la partie 1.1.7.5) (Weisbroth, 1974 ; Guzman *et al.*, 2000 ; Heatley et Smith, 2004) et d'un sarcome hépatique d'origine inconnue rencontré chez un lièvre (*Lepus townsendii*) d'âge inconnu abattu par des chasseurs (Jardine *et al.*, 2004).

A l'**autopsie** de ce lièvre, le foie présentait des lésions nodulaires multifocales à coalescentes jaune-verdâtres entourées par un tissu blanchâtre de consistance ferme. Des nodules blanchâtres ont également été retrouvés au niveau du mésentère (Jardine *et al.*, 2004).

A l'**analyse histopathologique**, les nodules apparaissaient invasifs localement et avaient partiellement remplacé le parenchyme hépatique. Les cellules tumorales étaient disposées en amas irréguliers et entourées par une matrice fibrillaire éosinophile. Ces cellules, de forme fuselée, présentaient un noyau volumineux contenant des nucléoles proéminents, un cytoplasme peu

abondant et des limites cellulaires indistinctes (figure 31). Le nombre de mitoses par champ était élevé. Des foyers nécrotiques et hémorragiques pouvaient être retrouvés. Le tissu hépatique non tumoral présentait des infiltrations inflammatoires modérées au niveau des espaces portes (Jardine *et al.*, 2004).

*Figure 31. Aspect histologique d'une tumeur mésoenchymateuse du foie chez un lièvre (Lepus townsendii) (d'après Jardine et al., 2004)*



Les cellules tumorales fusiformes sont disposées en amas denses.

Le **marquage immunohistochimique** des cellules tumorales était positif pour la **vimentine** et négatif pour la cytokératine, ceci confirme donc que les cellules tumorales présentes étaient d'origine mésoenchymateuse. Elles apparaissaient également négatives pour la desmine et l'actine du muscle lisse ; il ne s'agissait donc pas d'une tumeur des muscles lisses ou striés mais d'une tumeur mésoenchymateuse d'origine inconnue (Jardine *et al.*, 2004).

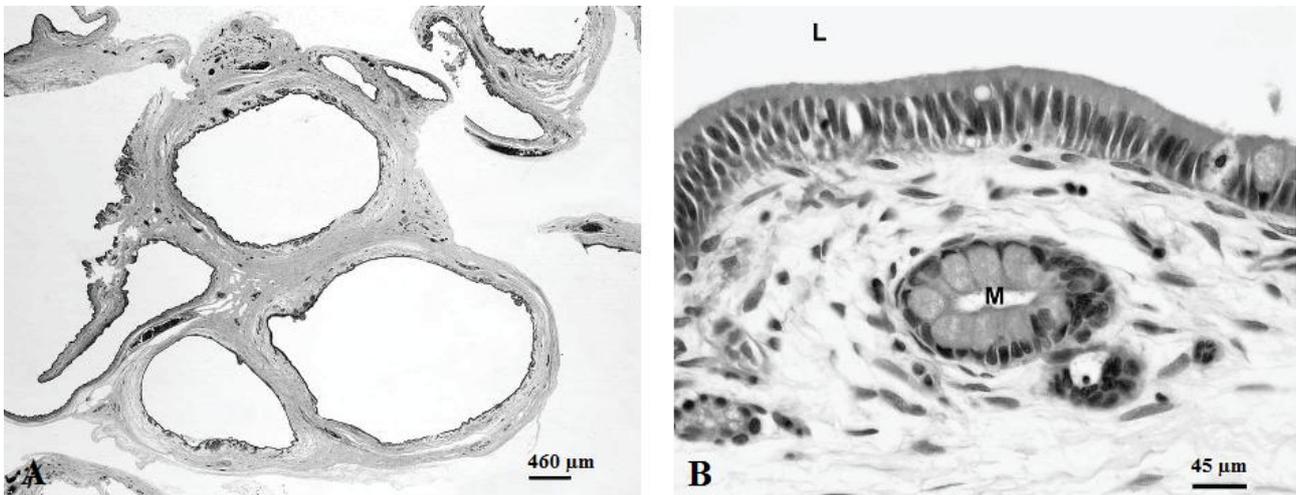
#### **1.1.4.2.2 Autres tumeurs et pseudo-tumeurs des organes annexes du tube digestif**

Quelques cas d'**adénome** ou de **carcinome du canal biliaire** qui sont des tumeurs issues des cellules des canaux biliaires respectivement bénignes et malignes ont été rapportés chez le lapin européen. Ces tumeurs étaient souvent des découvertes d'autopsie. Néanmoins, les taux sanguins de bilirubine et de phosphatases alcalines peuvent être augmentés en cas d'obstruction biliaire (Melillo, 2007). Elles apparaissaient soit sous la forme de masses solitaires, soit sous la forme de multiples foyers nodulaires et pouvaient être accompagnées de kystes remplis d'un fluide épais. Le

pronostic des tumeurs malignes multifocales du foie est sombre étant donné leur faible réponse à la chimiothérapie (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

Un cas d'hamartome biliaire associé à une lithiase biliaire a été décrit chez un lapin blanc de Nouvelle-Zélande (*O. cuniculus*) mâle adulte transgénique pour le gène LCAT (*Lecithin Cholesterol AcylTransferase*). Ce lapin avait été euthanasié suite à un épisode d'ataxie évoluant depuis un mois, dont l'origine n'a pas pu être déterminée lors de l'autopsie. La masse, d'une taille de 4x2x1 cm, était adhérente au foie et au rein droit. Elle était composée de nombreuses structures kystiques de taille variable bordées par une seule couche de cellules cuboïdes ou prenant l'aspect d'une colonne présentant un cytoplasme légèrement éosinophile et modérément abondant ainsi qu'un noyau ovale localisé à la base des cellules contenant parfois un nucléole (figure 32). Parfois, la muqueuse pouvait prendre l'aspect d'un épithélium pseudostratifié. Quelques kystes contenaient plusieurs zones pseudoglandulaires semblables aux cryptes muqueuses retrouvées dans la vésicule biliaire. Le parenchyme hépatique n'était pas touché. Des concrétions minéralisées de taille et de forme variable amphophiles à basophiles étaient présentes dans de nombreux kystes ; il s'agissait de lithiases biliaires composées de carbonate de calcium qui se seraient développées à la suite d'une stase de sécrétions muqueuses (Starost, 2007).

Figure 32. Aspect microscopique d'un hamartome biliaire chez un lapin européen (d'après Starost, 2007)



A. De nombreuses structures kystiques baignant dans un stroma fibreux sont présentes.

B. La lumière (L) de l'un des kystes est bordée par un épithélium simple composé de cellules prenant l'aspect de colonnes. Une crypte muqueuse présentant des cellules sécrétrices muqueuses (M) est présente.

### 1.1.5 Les tumeurs et pseudo-tumeurs cutanées

Les tumeurs cutanées sont plutôt rares. Très peu de références bibliographiques existent à ce sujet chez les Lagomorphes, presque toutes concernant le lapin européen. L'étude rétrospective de Von Bomhard *et al.* (2007) a permis d'analyser les tumeurs cutanées survenues chez 179 lapins de compagnie et ainsi mis en évidence quelles étaient les tumeurs les plus fréquentes chez cette espèce ainsi que leurs caractéristiques histologiques. Le tableau 11 regroupe les données obtenues au cours de cette étude.

*Tableau 11. Age et sexe des lapins présentant des tumeurs cutanées et inclus dans l'étude de Von Bomhard et al. (2007)*

Type de tumeur	Nombre de lapins	Sexe			Âge		
		Mâle	Femelle	Inconnu	Âge de survenue		Moyenne
					Minimum	Maximum	
Trichoblastome	58	27	24	7	1	11	5,3
Carcinome épidermoïde	5	4	1	0	5	10	7,5
Trichoépithéliome	3	2	1	0	5	7	6,3
Carcinome apocrine	3	1	2	0	5	6	5,3
Lipome	10	5	5	0	2	11	5,5
Liposarcome	3	2	1	0	4	6	5,0
Myxosarcome	9	8	0	1	3	9,5	5,9
Neurofibrosarcome	8	6	2	0	0,8	8	5,9
Fibrosarcome	7	3	4	0	2	7	5,5
Léiomyosarcome	4	1	3	0	2,5	9	6,4
Mélanome	8	6	2	0	2	8	4,5
Hamartome collagénique	26	24	0	2	2	11	6,0

Dès que possible, une exérèse chirurgicale doit être envisagée comme traitement principal.

Les tumeurs épithéliales sont plus fréquemment diagnostiquées que les tumeurs mésenchymateuses.

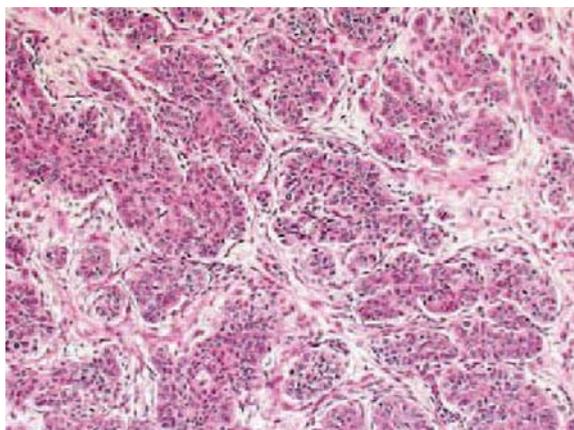
### 1.1.5.1 Les tumeurs cutanées épithéliales

#### 1.1.5.1.1 Le trichoblastome ou tumeur des cellules basales

Les trichoblastomes représentent les **tumeurs cutanées les plus fréquemment diagnostiquées** chez le lapin européen : Von Bomhard *et al.* (2007) décrivent dans leur étude une fréquence de 32,9 %. Garner (2007) indique que ces néoplasmes étaient assez fréquemment diagnostiqués dans son laboratoire. Il s'agit de tumeurs issues du follicule pileux, principalement bénignes. Chez l'homme de moins de 60 ans, la présence de cette tumeur a été associée à une augmentation des risques de développer des tumeurs du sein ou des tumeurs testiculaires. Ceci n'a pas été vérifié chez le lapin ; cependant le cas d'un lapin présentant simultanément un trichoblastome, un séminome et une tumeur des cellules interstitielles du testicule a été décrit (Roccabianca *et al.*, 1999), de même que l'association entre une tumeur des cellules basales et un adénocarcinome utérin a été rapportée (Weisbroth, 1974). Les tumeurs des cellules basales ont été rencontrées uniquement chez des lapins européens, âgés de 2,5 à 6 ans, généralement localisées au tronc et aux membres. Les trichoblastomes décrits dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) étaient souvent des masses uniques ayant une localisation assez variable sur le corps de l'animal. Ils survenaient chez des individus d'âge très variable, en moyenne 3 ans.

A l'**examen clinique**, ces tumeurs pouvaient apparaître fermes, discrètes, parfois pédunculées ou légèrement surélevées, quelquefois ulcérées (Heatley et Smith, 2004). A l'**analyse histopathologique**, ces masses pouvaient être bien délimitées, plus ou moins encapsulées, ou infiltrantes. Les cellules pouvaient être arrangées en amas ou en nids, plus rarement en îlots ou en kyste. Des rubans cellulaires pouvaient être entrelacés entre les amas. Von Bomhard *et al.* (2007) décrivaient une prolifération bien délimitée de cellules épithéliales disposées en cordons anastomosés, en rubans ou en lobules prenant appui sur un fin stroma fibrovasculaire (figure 33). Souvent, les cellules étaient de grande taille, uniformes et présentaient un cytoplasme éosinophile peu abondant avec des limites indistinctes. Les noyaux ronds à légèrement ovales étaient hyperchromatiques et ne présentaient généralement pas de nucléoles distinguables (Weisbroth, 1974 ; Li et Schlafer, 1992 ; Roccabianca *et al.*, 1999 ; Garner, 2007).

Figure 33. Aspect microscopique d'un trichoblastome chez un lapin européen (d'après Von Bomhard et al., 2007)



Les cellules basales sont organisées en lobules et reposent sur un fin stroma fibrovasculaire.

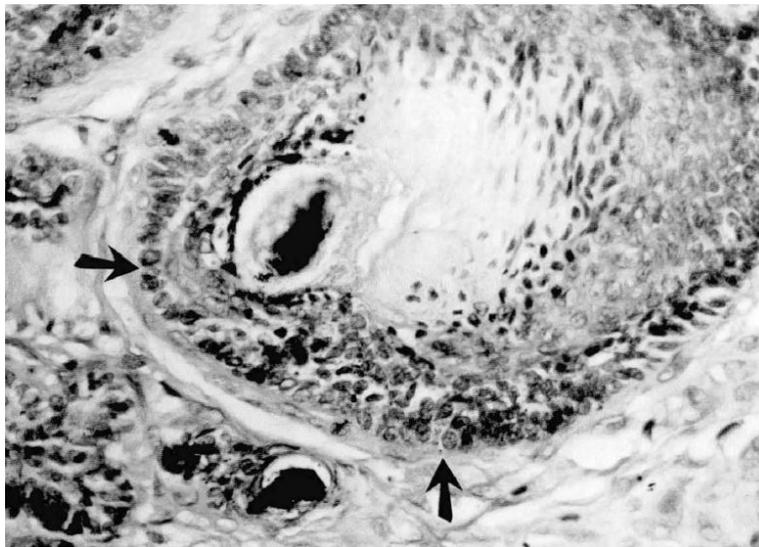
Le traitement de cette tumeur passe par l'exérèse chirurgicale (Heatley et Smith, 2004). Chez l'homme, l'exposition à la lumière du soleil est l'un des facteurs à l'origine du développement d'une tumeur des cellules basales. Ceci ne semble pas être le cas chez le lapin.

#### **1.1.5.1.2 Le trichoépithélioma**

Contrairement au trichoblastome, le trichoépithélioma survient plus sporadiquement chez le lapin européen (Heatley et Smith, 2004 ; Von Bomhard *et al.*, 2007). Il s'agissait le plus souvent de tumeurs bénignes. Le trichoépithélioma a été décrit chez des animaux âgés de 5 à 7 ans. Sa localisation sur le corps de l'animal était assez variable.

A l'**examen microscopique**, ces néoplasmes avaient un aspect proche de celui des tumeurs des cellules basales (Garner, 2007). Ils apparaissaient bien délimités, encapsulés, multi lobulaires et composés de cellules bien différenciées (Von Bomhard *et al.*, 2007). Altman *et al.* (1978) rapportaient plutôt des nids de follicules pileux avortés contenant une faible quantité de mélanine. Ces nids étaient constitués de cellules basales rondes à ovales entourant des cellules épithéliales ou de la kératine (figure 34).

*Figure 34. Aspect microscopique d'un trichoépithélioma chez un lapin européen (d'après Altman et al., 1978)*



Des follicules pileux avortés sont présents (flèches).

### 1.1.5.1.3 Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne se développant aux dépens d'un épithélium malpighien. La fréquence d'apparition de ces tumeurs chez le lapin européen est assez variable selon les auteurs : pour Heatley et Smith (2004), il s'agissait de la seconde tumeur cutanée la plus fréquemment rencontrée après le lymphome, tandis qu'elle n'a été rencontrée que beaucoup plus rarement dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007). Aucun cas n'a été rapporté chez les autres Lagomorphes. Les tumeurs décrites par ces auteurs n'avaient pas de localisation préférentielle sur le corps de l'animal ; elles ont de plus été retrouvées sur les zones pileuses comme sur les zones glabres. Aucune étude ne décrit d'augmentation de l'incidence des carcinomes épidermoïdes chez les animaux de couleur blanche (Weisbroth, 1974).

La survenue de métastases est possible : Heatley et Smith (2004) ont décrit leur apparition dans un cas sur les six observés. Ces tumeurs peuvent également récidiver quelques semaines après exérèse chirurgicale (Von Bomhard *et al.*, 2007).

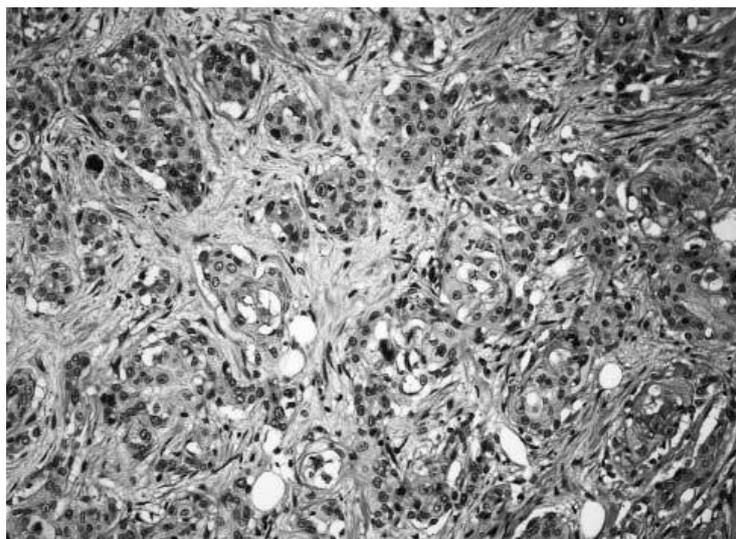
Ces tumeurs étaient similaires histologiquement et cytologiquement parlant aux carcinomes épidermoïdes des autres espèces domestiques (Heatley et Smith, 2004). Elles présentaient une **forte réponse desmoplasique** et une **inflammation marquée** qui pouvait parfois masquer la présence de la tumeur à la cytologie (Garner, 2007).

#### 1.1.5.1.4 L'adénocarcinome sébacé

L'adénocarcinome sébacé est une tumeur maligne des glandes sébacées. Peu de cas d'adénocarcinomes sébacés ont été rapportés jusqu'à présent, tous chez le lapin européen (*O. cuniculus*).

Un premier cas a été observé chez un lapin blanc de Nouvelle-Zélande mâle âgé de cinq ans, au niveau d'un pavillon auriculaire, s'étendant jusqu'au canal auditif. Une métastase était également présente au niveau du lobe moyen du poumon gauche. La masse auriculaire, mal définie, aplatie, ferme, invasive, envahissait les glandes salivaires adjacentes ainsi que les plans sous-cutanés et musculaires localement. La description histologique était compatible avec un adénocarcinome sébacé modérément cellulaire. La masse était composée de cellules épithéliales pléomorphes, peu différenciées, avec un cytoplasme abondant et des vacuoles graisseuses, disposées en amas et en cordons. Les noyaux cellulaires présentaient des critères de malignité : anisocytose, anisocaryose, certaines cellules présentant un grand noyau hyperchromatique de forme variable et des figures mitotiques anormales (figure 35). Quelques foyers cellulaires présentaient une différenciation squameuse, les cellules étant arrangées en lamelles autour d'un centre contenant de la kératine (Suckow *et al.*, 2002).

Figure 35. Aspect microscopique d'un adénocarcinome sébacé (d'après Suckow et al., 2002)



Les cellules sont disposées en petits foyers et cordons de cellules épithéliales baignant dans un stroma fibrovasculaire abondant. Les cellules apparaissent polygonales avec un cytoplasme abondant et parfois vacuolisé.

(Grossissement 200x)

La métastase pulmonaire était infiltrante, hautement cellulaire, mal délimitée et constituée de cellules arrangées en cordons ou en îlots. Les auteurs avançaient l'hypothèse selon laquelle une stimulation hormonale a pu déclencher l'apparition de la tumeur. En effet, d'une part, le lapin présentant la tumeur était utilisé pour la fabrication d'anticorps anti-œstrogènes, ce qui a pu induire la suppression des œstrogènes endogènes et l'augmentation de la testostérone endogène *via* un feedback négatif. D'autre part, l'administration d'androgènes chez le lapin mâle non castré peut induire une hypertrophie des glandes sébacées auriculaires. Ainsi, une hypertrophie des glandes sébacées a pu être créée chez ce lapin, pouvant mener à une éventuelle transformation des cellules en cellules néoplasiques (Suckow *et al.*, 2002).

Un second cas a été brièvement décrit chez un lapin européen femelle d'âge inconnu. La masse était également localisée au niveau d'un pavillon auriculaire. Les observations histologiques étaient assez similaires au cas précédemment décrit. Le nombre de mitoses s'élevait à 6 par 10 champs au grossissement 40x (Von Bomhard *et al.*, 2007).

**Aucun protocole de traitement de l'adénocarcinome sébacé n'a été décrit chez les Lagomorphes.** Chez les carnivores domestiques, le retrait chirurgical accompagné de séances de

radiothérapie constitue l'une des modalités de traitement. Si des métastases sont présentes, une chimiothérapie à base de doxorubicine peut être mise en place (Heatley et Smith, 2004).

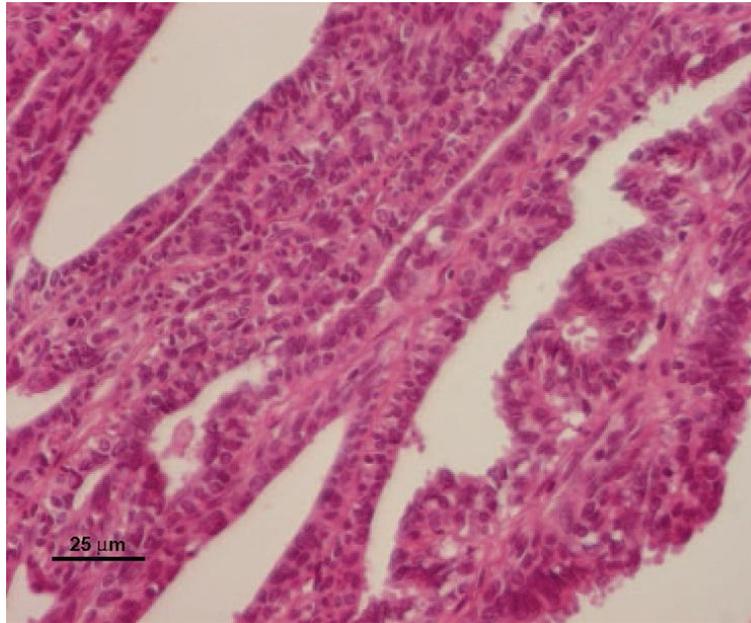
#### **1.1.5.1.5 L'adénocarcinome apocrine**

Un adénocarcinome apocrine est une tumeur maligne de glandes apocrines. La localisation de l'adénocarcinome apocrine est variable chez les espèces autres que le lapin : glandes mammaires, sudoripares, cérumineuses, glandes de la jonction cutanéomuqueuse de l'anus. Chez le lapin européen, des adénocarcinomes mammaires ont été rapportés, mais il n'existe que peu de références bibliographiques concernant un carcinome apocrine d'origine cutanée. Von Bomhard *et al.* (2007) ont rapporté le développement de cette tumeur chez trois lapins, un mâle et deux femelles, tous âgés de 5 à 6 ans, localisés aux membres antérieurs ou au périnée (la localisation de la tumeur n'est pas rapportée chez le troisième animal). Le cas d'un adénocarcinome apocrine ayant pour origine probable les glandes sudoripares et localisé à la partie caudale du flanc gauche a aussi été rapporté chez un lapin mâle croisé de 5 ans (Miwa *et al.*, 2006). Aucun cas n'a été rapporté chez les autres Lagomorphes.

Les **symptômes** et les **modalités de diagnostic** n'ont été décrits que dans le cas rapporté par Miwa *et al.* (2006). Ils englobaient la présence d'un kyste sous-cutané volumineux adjacent à une masse ferme de plus petite taille, un abattement, une anorexie légère et la présence de souillures liées aux fèces et à l'urine en région périnéale. Des métastases sont possibles : leur présence a été décrite sur un autre site cutané ou au foie (Von Bomhard *et al.*, 2007).

A l'**analyse histopathologique** des 4 cas décrits, la tumeur apparaissait infiltrante, non encapsulée et présentait des marges mal définies, ou au contraire était assez bien délimitée. Elle était composée de petites cellules épithéliales, polygonales à fusiformes, arrangées en tubules et présentant un noyau rond à ovale avec un seul nucléole bien visible. Les cellules étaient très variables dans leur forme et dans leur taille ; des figures de mitoses étaient occasionnellement observées. Du liquide de sécrétion était parfois retrouvé dans la lumière des tubules. Des cellules inflammatoires et des zones de nécrose étaient présentes dans les tissus environnant la tumeur (figure 36) (Miwa *et al.*, 2006 ; Von Bomhard *et al.*, 2007).

*Figure 36. Aspect microscopique d'un carcinome apocrine cutané chez un lapin européen (d'après Miwa et al., 2006)*



Des structures glandulaires multi-angulaires à fusiformes présentant une lumière de taille variée sont retrouvées.

L'**exérèse chirurgicale** de la masse peut être curative ou non. La tumeur a en effet récidivé et métastasé dix mois après la chirurgie chez un lapin, causant son décès trois mois plus tard. De plus, dans le cas présenté par Miwa *et al.* (2006), le kyste a continué à accumuler du liquide malgré des drainages successifs, jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue.

#### **1.1.5.1.6 Le papillome squameux non viral**

Il s'agit de tumeurs bénignes de cellules appartenant à un épithélium squameux. Quelques papillomes squameux bénins ont été diagnostiqués chez des lapins européens au niveau de la troisième paupière, du pavillon auriculaire ou du scrotum. Ils étaient constitués de projections papillaires d'un épithélium squameux modérément pléomorphes (Von Bomhard *et al.*, 2007).

### 1.1.5.2 Les tumeurs cutanées mésoenchymateuses

#### 1.1.5.2.1 Le lipome

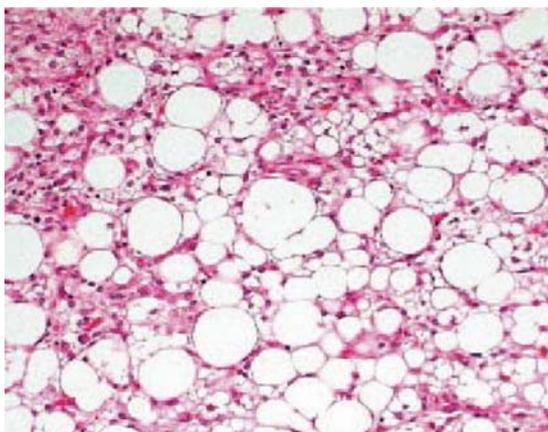
Les lipomes sont des tumeurs sous cutanées bénignes des adipocytes ou du tissu adipeux, assez communes chez le lapin européen. Elles ont été rapportées chez des lapins européens (*Oryctolagus cuniculus*) et des lapins américains (*Sylvilagus sp.*) (Weisbroth, 1974 ; Carlton et Dietz, 1977). L'âge des animaux atteints était très variable, pouvant aller de 2 à 11 ans avec une moyenne à 5,5 ans. Les lipomes étaient le plus souvent localisés sur le thorax et le cou (Garner, 2007 ; Von Bomhard *et al.*, 2007).

Il est parfois difficile de distinguer un lipome du tissu adipeux normal à la cytologie. L'aspect microscopique des lipomes retrouvés dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) était le même que celui des lipomes chez les autres espèces domestiques, c'est-à-dire composé de cellules présentant un noyau indistinct et un cytoplasme d'aspect proche de celui d'un adipocyte normal. (Weisbroth, 1974 ; Carlton et Dietz, 1977 ; Garner, 2007 ; Von Bomhard *et al.*, 2007).

#### 1.1.5.2.2 Le liposarcome

Le liposarcome ou tumeur maligne des adipocytes est beaucoup plus rare que le lipome dans toutes les espèces ; il a été rapporté chez des lapins européens âgés de 4 à 6 ans. Leur localisation était très variable. Aucun élément concernant la présentation clinique du liposarcome chez le lapin n'a été décrit. A l'**analyse histopathologique**, la tumeur était partiellement encapsulée et bien délimitée. Elle était composée de cellules rondes à ovoïdes, avec un noyau excentré rond à ovale et une enclave lipidique de taille variable (figure 37). Dans les zones de densité cellulaire plus importante, le pléomorphisme cellulaire était plus marqué, avec des cellules plutôt fusiformes sans vacuoles. Les figures de mitoses étaient rarement observées (Von Bomhard *et al.*, 2007).

Figure 37. Aspect microscopique d'un liposarcome cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard et al., 2007)



Les cellules sont modérément pléomorphes et présentent un noyau excentré et des enclaves lipidiques de taille variable.

Une **exérèse chirurgicale** de la masse est indiquée face à un liposarcome. Chez un lapin pour lequel l'exérèse n'était pas possible, un protocole de **chimiothérapie** à base d'adriamycine (protocole non détaillé) a été mis en place, sans succès. La tumeur a continué à se développer et le lapin est décédé 5 mois après la présentation initiale (Von Bomhard *et al.*, 2007).

### 1.1.5.2.3 Le myxosarcome

Le myxosarcome est une tumeur mésenchymateuse maligne présentant un tissu myxoïde abondant. Cette tumeur est également rarement rapportée chez les lapins européens. **Les mâles semblent plus touchés que les femelles** : Von Bomhard *et al.* (2007) rapportent dans leur étude s'intéressant aux tumeurs cutanées de lapins européens (*Oryctolagus cuniculus*) que 8 cas sur les 9 présentés étaient des mâles entiers, le neuvième lapin étant de sexe inconnu. Cette tumeur a également été rapportée chez un lapin américain à queue blanche mâle de 6 ans (*Sylvilagus floridanus*) (Schaff *et al.*, 1973).

L'**analyse histopathologique** de ces tumeurs révélait la présence de cellules de forme étoilée, irrégulière, avec un noyau rond à fusiforme et un cytoplasme éosinophile pâle. Elles étaient regroupées en tourbillons ou en amas mal délimités et entourées par un stroma myxoïde abondant. Le nombre de figures de mitose était faible. Le pléomorphisme cellulaire était lui aussi faible, excepté dans les zones de plus forte densité cellulaire où il était plus prononcé. Les cellules prenaient alors une forme plus fuselée, allongée, avec un cytoplasme plus éosinophile et fibrillaire (Von Bomhard *et al.*, 2007). Chez le lapin à queue blanche, des **inclusions cytoplasmiques** étaient

retrouvées dans quelques cellules tumorales en région périnucléaire ou au niveau du centrosome. Elles apparaissaient très denses en microscopie électronique et étaient composées de tubules très serrés qui prolongent le réticulum endoplasmique granuleux de la cellule. Leur signification biologique n'était pas connue (Schaff *et al.*, 1973).

#### **1.1.5.2.4 Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques : le neurofibrosarcome**

Ces tumeurs, très rares et ayant une localisation cutanée, ont été décrites précédemment dans la partie 1.1.1.2.

#### **1.1.5.2.5 Le fibrome et le fibrosarcome**

Les fibromes et fibrosarcomes cutanés, qui sont des tumeurs respectivement bénignes et malignes des fibroblastes, sont peu fréquemment rapportés chez les Lagomorphes. Quelques cas de fibrosarcome ont été décrits chez des lapins européens et un cas de fibrome a été retrouvé chez un lièvre (*Lepus sp.*) (Weisbroth, 1974 ; Von Bomhard *et al.*, 2007).

Le fibrosarcome a surtout été retrouvé chez des animaux souvent âgés dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007), mais il pouvait aussi survenir chez de jeunes adultes. Chez le lapin, les fibrosarcomes se localisaient surtout au niveau des membres. A l'analyse histopathologique, la tumeur, hautement cellulaire, remplaçait le derme et le tissu sous-cutané et surélevait l'épiderme, lui-même légèrement hyperplasique. Elle était composée de faisceaux entrelacés de cellules fusiformes à allongées, présentant un pléomorphisme faible. Les cellules étaient entourées par des fibres de collagène et, fréquemment, par un stroma myxoïde (Von Bomhard *et al.*, 2007).

Un cas de fibrosarcome interscapulaire a également été décrit chez un lapin européen ayant reçu une injection vaccinale sous-cutanée contre la myxomatose et la maladie hémorragique (VHD) (Petterino *et al.*, 2009). La tumeur apparaissait à l'analyse histopathologique composée de cellules fusiformes présentant un noyau ovoïde hyperchromatique et un cytoplasme peu abondant. Des cellules plurinucléées étaient présentes mais rares. Le marquage immunohistochimique des cellules tumorales était positif pour la vimentine et l'aluminium, qui est utilisé comme adjuvant du vaccin contre la VHD, suggérant un rôle de la vaccination dans le développement de la tumeur chez cet animal. Ces résultats étaient assez similaires à ceux retrouvés chez le chat dans les fibrosarcomes observés au site d'injection du vaccin contre la leucose féline.

Ces tumeurs ont chez les carnivores domestiques une **forte tendance à la récurrence** dans les quelques semaines à quelques mois suivant la chirurgie, ce malgré des exérèses chirurgicales successives. Ceci semble aussi être le cas chez le lapin, la tumeur ayant récidivé après son retrait chez 3 des 7 animaux atteints dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007). L'exérèse de la tumeur doit donc être très large. La moyenne de survie chez le lapin n'a pas été très documentée, Von Bomhard *et al.* (2007) indiquent une survie de 15 jours à 9 mois après la chirurgie pour trois animaux, tous morts de raisons inconnues. Les données concernant les autres lapins n'étaient pas connues.

#### **1.1.5.2.6 Le léiomyome et le léiomyosarcome**

Ces deux tumeurs n'ont été rapportées que chez le lapin européen, aucun cas n'a été décrit chez les autres Lagomorphes.

Le **léiomyosarcome** est la tumeur maligne des cellules musculaires lisses. Elle a été majoritairement rencontrée chez des animaux âgés. A l'analyse histopathologique, la tumeur dermique, mal délimitée, était composée de faisceaux et d'amas cellulaires s'étendant jusqu'à l'épiderme et entourant les muscles horripilateurs. Les cellules, aux limites indistinctes, présentent un cytoplasme fibrillaire et un noyau allongé. L'anisocaryose et l'anisocytose étaient modérées. Le marquage immunohistochimique des cellules tumorales était positif pour la vimentine et l'actine spécifique du muscle lisse. Seuls deux lapins ont été suivis après l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Ils sont décédés pour raison inconnue respectivement deux et huit semaines après la chirurgie (Von Bomhard *et al.*, 2007).

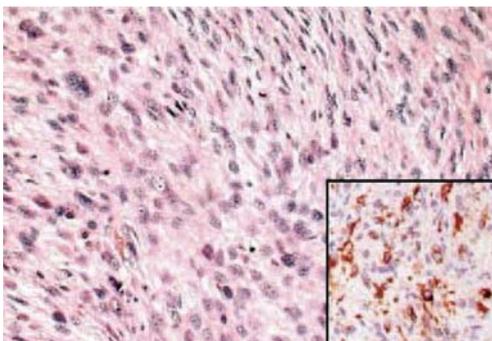
Le **léiomyome**, tumeur bénigne des cellules musculaires lisses, est plus rare que le léiomyosarcome. Il n'a été diagnostiqué que chez un seul lapin, un mâle de 12 ans au niveau des lèvres. La tumeur était bien délimitée, partiellement encapsulée. Le pléomorphisme cellulaire était très faible, ainsi que le nombre de figures de mitose (Von Bomhard *et al.*, 2007).

#### **1.1.5.2.7 Le rhabdomyosarcome**

Un rhabdomyosarcome est une tumeur maligne des fibres musculaires striées. Il a été diagnostiqué chez un lapin européen mâle âgé de 6 ans.

A l'**analyse histopathologique**, la tumeur apparaissait composée de cellules fusiformes à allongées disposées en spirales ou en amas. Elles présentaient des limites indistinctes, un cytoplasme éosinophile fibrillaire et un noyau central ovoïde à allongé contenant une chromatine tachetée. L'anisocytose et l'anisocaryose étaient marquées. Le nombre de mitoses était modéré (figure 38). Des cellules multinucléées et des cellules présentant une caryomégalie étaient présentes. De larges zones de nécrose parfois minéralisées étaient retrouvées dans la tumeur. Le **marquage immunohistochimique** des cellules tumorales était fortement positif pour la **desmine** et certaines cellules tumorales apparaissaient positives pour l'actine spécifique du muscle lisse (Von Bomhard *et al.*, 2007).

*Figure 38. Aspect microscopique d'un rhabdomyosarcome cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard *et al.*, 2007)*



Les cellules fusiformes très pléomorphes présentent un cytoplasme éosinophile fibrillaire abondant. Insert : le marquage immunohistochimique des cellules pour la desmine est fortement positif au niveau du cytoplasme.

L'**exérèse chirurgicale** de la tumeur n'a pas été curative chez cet animal, une métastase s'était en effet développée sur un autre site cutané un mois après la chirurgie (Von Bomhard *et al.*, 2007).

#### **1.1.5.2.8 Autres tumeurs mésenchymateuses**

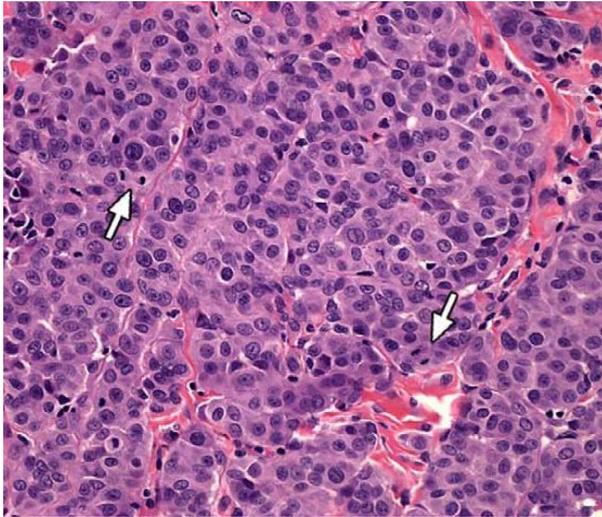
D'autres tumeurs mésenchymateuses peuvent se développer au niveau de la peau, notamment chez les sujets âgés. Des tumeurs primaires (hémangiosarcome par exemple) ou des métastases, par exemple d'ostéosarcome, ont été rapportées chez le lapin européen. Des sarcomes anaplasiques dont l'origine précise restait inconnue ont aussi été retrouvés au niveau cutané (Von Bomhard *et al.*,

2007). Le lymphome peut aussi avoir une localisation cutanée ; il peut alors s'agir de tumeurs primaires ou de métastases. L'étude du lymphome sera détaillée dans la partie 1.1.7.1.

### *1.1.5.3 Autres tumeurs cutanées*

Les mélanomes sont des tumeurs hautement malignes des mélanocytes, rarement décrites chez le lapin européen et jamais rapportées chez les autres Lagomorphes. Les cas de mélanomes amélanotiques sont encore plus rares (Zerfas *et al.*, 2010). Les mâles semblent plus touchés que les femelles, mais ceci peut résulter d'un artefact dû au faible nombre d'animaux concernés (Von Bomhard *et al.*, 2007 ; Zerfas *et al.*, 2010). Ces néoplasmes peuvent survenir sous la forme d'un nodule unique ou de deux nodules, comme l'indique l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) qui a décrit deux nodules chez trois lapins et un nodule chez cinq lapins. Le cas présenté par Zerfas *et al.* (2010) ne présentait qu'un seul nodule. Les tumeurs étaient localisées au niveau du pavillon auriculaire, des paupières, de la tête, de la région anogénitale et des membres (cuisse, grasset). A l'**analyse histopathologique**, les nodules apparaissaient sous la forme de feuillettes ou d'amas de cellules épithélioïdes à fusiformes, contenant une quantité importante de mélanine, présentant des bordures distinctes, un cytoplasme amphophile et un noyau rond à ovale doté d'un nucléole proéminent. Des vacuoles cytoplasmiques pouvaient être visibles dans quelques cas. L'anisocytose et l'anisocaryose étaient prononcées ; le nombre de figures de mitoses était élevé (Von Bomhard *et al.*, 2007). Dans le cas décrit par Zerfas *et al.* (2010), le lapin souffrait d'un mélanome amélanotique. La tumeur apparaissait composée de cellules polygonales à fusiformes présentant un cytoplasme finement granuleux et légèrement éosinophile, un noyau rond à ovale avec un à plusieurs nucléoles et une chromatine tachetée. Les figures de mitose étaient également nombreuses (figure 39). L'observation des cellules tumorales en microscopie électronique a révélé la présence de mélanosomes de type II peu nombreux et de petite taille.

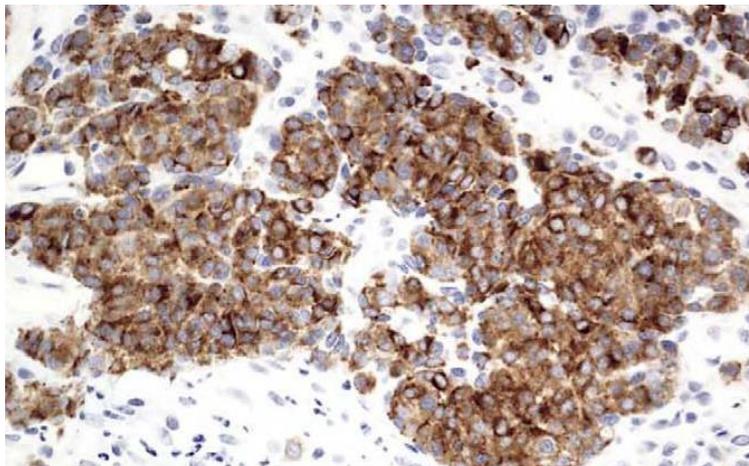
*Figure 39. Aspect microscopique d'un mélanome amélanotique chez un lapin européen (d'après Zerfas et al., 2010)*



Les cellules rondes à polygonales sont disposées en amas dans un stroma fibreux.  
Les figures de mitose (flèches) sont fréquentes.

Le **marquage immunohistochimique** des cellules tumorales était positif pour le **Melan A** dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) et pour **MART-1** dans celle de Zerfas *et al.* (2010), ces deux molécules étant des marqueurs des mélanocytes (figure 40).

*Figure 40. Résultat du marquage immunohistochimique d'un mélanome amélanotique chez un lapin européen (d'après Zerfas et al., 2010)*



Le cytoplasme des cellules tumorales apparaît fortement positif pour MART-1, un marqueur des mélanocytes.

Des métastases au niveau des nœuds lymphatiques étaient présentes chez quatre animaux inclus dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) ainsi que chez le lapin dont le cas a été présenté

par Zerfas *et al.* (2010). Ce dernier animal présentait également des métastases localisées au foie, aux poumons et à l'adventice de l'aorte.

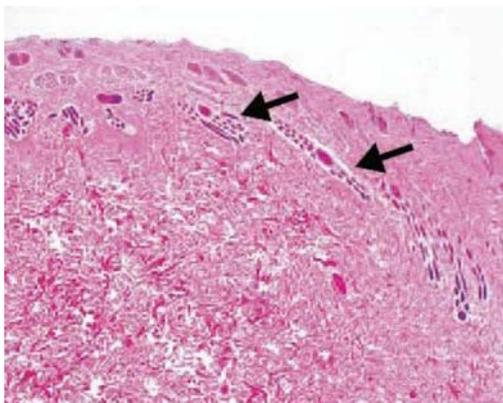
**Après l'exérèse chirurgicale, une récurrence est possible** ; elle a été constatée chez deux lapins, deux mois après la chirurgie chez l'un et trois mois après la chirurgie chez l'autre (Von Bomhard *et al.*, 2007 ; Zerfas *et al.*, 2010).

#### 1.1.5.4 Les pseudo-tumeurs cutanées : les hamartomes

L'hamartome collagénique est une affection **fréquemment rencontrée** chez les lapins européens. L'étude réalisée par Von Bomhard *et al.* (2007) indique qu'il s'agit de la seconde affection proliférative la plus fréquemment rencontrée chez le lapin après le trichoblastome. Cette pseudo-tumeur a en effet été retrouvée chez 26 lapins appartenant à 11 espèces différentes parmi les 507 animaux inclus dans l'étude. Cette pseudo-tumeur n'a en revanche pas été décrite chez les autres Lagomorphes. L'hamartome semblait également se développer **principalement chez les mâles** ; il n'a été rapporté chez aucune femelle. L'âge des animaux atteints était très variable, allant de 2 à 11 ans avec une moyenne de 6 ans, de même que la localisation des nodules sur le corps de l'animal. Néanmoins le thorax et l'abdomen semblaient être les zones les plus touchées. Parfois, de nombreux petits nodules pouvaient être retrouvés sur un même animal.

A l'**analyse histopathologique**, le nodule, localisé au niveau du derme, apparaissait constitué de nombreuses fibres de collagène parfois légèrement plus épaisses que celles du tissu sain environnant mêlées à des fibroblastes fusiformes. Les follicules pileux apparaissaient souvent comprimés ou atrophiés (figure 41) (Von Bomhard *et al.*, 2007).

Figure 41. Aspect microscopique d'un hamartome collagénique cutané chez un lapin européen (d'après Von Bomhard *et al.*, 2007)



La présence de fibres de collagène en quantité excessive conduit à la compression et à l'atrophie des follicules pileux (flèches) ainsi qu'à la surélévation de l'épiderme.

## 1.1.6 Les tumeurs de l'œil et de ses annexes

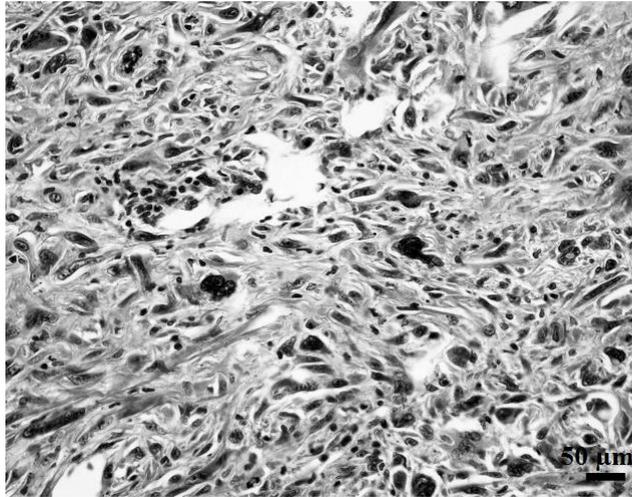
Ces tumeurs n'ont été que rarement rapportées chez les Lagomorphes. Tous les cas décrits concernent le lapin européen.

### 1.1.6.1 Les tumeurs oculaires

Les tumeurs oculaires sont rarement retrouvées chez le lapin. Quelques cas de **lymphome** de l'œil ont été rapportés (Weisbroth, 1974). Les lymphomes sont décrits dans la partie 1.1.7.1.

Les cas de deux **sarcomes** intra-oculaires ont été décrits chez deux lapins européens, un mâle âgé de 8 ans et une femelle de 5 ans présentant tous deux des commémoratifs d'inflammation chronique de l'œil. L'énucléation de l'œil atteint a donc été décidée chez les deux animaux. A l'**analyse histopathologique**, les deux tumeurs apparaissaient invasives. Elles étaient composées de cellules fusiformes pléomorphes et peu différenciées avec un cytoplasme peu abondant, fibrillaire, des limites cellulaires indistinctes et un noyau cellulaire de forme variable présentant une anisocaryose marquée et des nucléoles plus ou moins nombreux (figure 42). Les figures de mitoses étaient présentes en quantité variable : nombreuses dans l'une des tumeurs, rares dans l'autre. Les cellules tumorales envahissaient la sclère, l'iris, la cornée, les corps ciliaires et les tissus extra-oculaires (muscles, tissu conjonctif). Des cellules multinucléées étaient parfois retrouvées. Des nombreux fragments de cristallin ont été retrouvés au sein de la tumeur chez les deux animaux. Le marquage immunohistochimique des cellules tumorales était positif pour la vimentine, révélant qu'il s'agissait de tumeurs mésoenchymateuses. Leur aspect histologique étant proche de celui de sarcomes post-traumatiques chez le chat, les auteurs ont attribué le développement de ces sarcomes à l'inflammation chronique dont souffraient les deux lapins (MacPherson *et al.*, 2009).

*Figure 42. Aspect microscopique d'un sarcome intra-oculaire chez un lapin européen (d'après MacPherson et al., 2009)*



La tumeur est composée de cellules fusiformes pléomorphes, avec une anisocaryose marquée et une caryomégalie. Les figures de mitose sont fréquentes.

Le cas d'**un mélanome** (tumeur maligne issue des mélanocytes) ou d'**un sarcome** de l'œil a également été décrit chez un lapin européen mâle de deux ans à qui avait été inoculée une souche de *Treponema pallidum*, l'agent responsable de la syphilis, successivement dans le testicule puis la peau. L'animal semblait aveugle de cet œil avant inoculation. Les symptômes cliniques incluaient une congestion et un œdème marqués de la conjonctive, une opacification diffuse de la cornée associée à un pannus cornéen, ainsi que de petites masses localisées à l'iris et faisant protrusion dans la chambre antérieure. Un larmolement et une photophobie marquée ont également été notés. A l'**autopsie**, la tumeur apparaissait jaune pâle et présentait des zones pigmentées noires. Ses limites antérieures étaient bien distinctes, à la différence de ses limites postérieures. Latéralement, la masse fusionnait avec la cornée et la choroïde. Aucune métastase n'a été mise en évidence. A l'**analyse histopathologique**, les cellules tumorales envahissaient la sclère, la choroïde, la cornée et une partie du tissu conjonctif extérieur à l'œil à la jonction entre la sclère et la cornée. L'iris et les corps ciliaires étaient également remplacés par des cellules tumorales. La tumeur apparaissait principalement constituée de cellules fusiformes arrangées de façon variable. Les cellules tumorales localisées aux corps ciliaires, aux parties adjacentes de l'iris, à la choroïde et à la cornée étaient de petite taille, disposées en amas et baignaient dans un stroma fibreux dense. Les figures de mitose étaient rares et la pigmentation peu abondante. Dans la partie restante de l'iris, les cellules étaient

plus volumineuses, plus irrégulières, arrangées en amas allongés et entrecroisés. Les figures de mitose étaient plus nombreuses. La pigmentation était plus abondante et disposée irrégulièrement. Les cellules situées à la périphérie de l'iris dans la zone proche des corps ciliaires étaient très irrégulières dans leur taille et leur forme, avec des cellules fusiformes petites à très volumineuses, des cellules rondes de petite taille et des cellules polyédriques volumineuses présentant un seul ou plusieurs noyau. Des cellules géantes étaient retrouvées, elles pouvaient présenter des figures de mitose atypiques. Enfin, dans la choroïde, les cellules rondes et de petite taille prédominaient. Une réaction inflammatoire chronique de la cornée a été notée (Brown et Pearce, 1926).

#### *1.1.6.2 Les tumeurs des annexes de l'œil*

Comme les tumeurs intra-oculaires, ces néoplasmes n'ont été décrits que chez le lapin européen.

##### **1.1.6.2.1 L'adénome des glandes de Meibomius**

Les glandes de Meibomius, situées à face interne des paupières, sont responsables de la sécrétion d'un film lipidique qui représente la couche superficielle du film lacrymal. La tumeur des glandes de Meibomius n'a été diagnostiquée que chez un lapin européen mâle de 4 ans et une femelle d'âge inconnu. L'aspect histopathologique de ce néoplasme se rapprochait de l'aspect des adénomes sébacés et consistait en une prolifération de sébocytes matures, accompagnés de quelques cellules de réserve (Von Bomhard *et al.*, 2007). Aucune donnée n'existe sur les modalités de traitement chez le lapin.

##### **1.1.6.2.2 Les tumeurs de la glande de Harder**

La glande de Harder, très développée chez le lapin, est responsable de la sécrétion d'une partie de la phase aqueuse du film lacrymal. Un lymphome des lymphocytes B a été diagnostiqué chez un lapin européen ; ce cas sera décrit dans la partie 1.1.7.1 (Volopich *et al.*, 2005). Un adénome de cette glande n'a été décrit que chez un seul animal : un lapin européen angora mâle de 5 ans. Il s'agissait d'une **tumeur bénigne** de pronostic favorable (Ranson, 2001).

Les **symptômes** cliniques regroupaient un épiphora muqueux et l'augmentation de taille de la glande, sa base présentant un aspect kystique et hémorragique. Les tests d'explorations ophtalmiques ne présentaient aucune autre anomalie.

L'**analyse histopathologique** de la glande révélait une dacryoadénite modérée avec infiltration adénomateuse.

Le traitement principal consiste en l'**exérèse chirurgicale** partielle ou totale dans la mesure du possible de la glande en cas de suspicion de processus tumoral. Les traitements post-opératoires peuvent éventuellement se dispenser de larmes artificielles, selon les possibilités de compensation du reste du système lacrymal des Lagomorphes (Ranson, 2001).

### 1.1.7 Les tumeurs hémolymphatiques

Elles regroupent les tumeurs lymphoïdes (lymphome par exemple), les myélomes, les tumeurs dérivées des vaisseaux sanguins (hémangiosarcome) et les tumeurs thymiques.

#### 1.1.7.1 *Le lymphome*

Il s'agit de la **tumeur la plus fréquemment rencontrée chez les jeunes lapins européens et de la seconde tumeur la plus fréquente chez cette espèce**. Cette tumeur maligne est issue des lymphocytes. L'âge des animaux atteints est ainsi très variable, de 7 mois à 9,5 ans, mais les tumeurs apparaissent surtout chez des animaux âgés de 8 à 18 mois. Des cas ont été rapportés chez de nombreuses races de lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) telles que l'Anglais, le Hollandais nain, le Néo-Zélandais, le Japonais blanc, mais aussi chez le lapin américain (*Sylvilagus sp.*) et le lièvre (*Lepus sp.*) (Weisbroth, 1974 ; Carlton et Dietz, 1977 ; Heatley et Smith, 2004 ; Fisher, 2006 ). Leur **localisation** était généralement **multicentrique**. Le lymphome se développait souvent en premier lieu dans le tissu lymphoïde avant d'atteindre d'autres organes. Il pouvait ainsi être localisé chez le lapin européen aux poumons, au tractus digestif (estomac, intestin grêle, caecum), au foie, aux reins, à la peau, au thymus, aux gonades, aux glandes surrénales, aux yeux (plus particulièrement la choroïde, les corps ciliaires, l'iris et la chambre antérieure), à la glande de Harder, à la moelle osseuse, à la rate ou enfin aux nœuds lymphatiques (White *et al.*, 2000 ; Heatley et Smith, 2004 ; Von Bomhard *et al.*, 2007). Chez le lapin à queue blanche, des lymphomes du foie,

de la rate et de l'estomac ont été décrits (Weisbroth, 1974). Certains cas de lymphome ont été associés à une leucémie lymphocytaire chez le lapin européen (Toth *et al.*, 1990).

L'apparition des lymphomes était sporadique dans la plupart des cas. Un **agent viral** pouvait aussi être mis en cause, il a été impliqué dans un lymphome à transmission verticale. Dans les souches WH et WH/J de lapins blancs Néo-Zélandais, le lymphome présentait une **transmission autosomale récessive** (Toth *et al.*, 1990).

Les lymphomes sont classés selon leur localisation anatomique, leur mode de développement (folliculaire ou diffus), le degré de différenciation et le type de cellules impliquées. Seul un seul cas de tumeur des lymphocytes T a été rapporté, la plupart des autres cas concernaient les lymphocytes B ou étaient des tumeurs mixtes B et T, à l'exception des lymphomes cutanés. Les infiltrats diffus étaient plus caractéristiques des tumeurs des lymphocytes T, tandis que les tumeurs des lymphocytes B présentaient plus souvent des agrégats nodulaires, comme cela est souvent le cas chez l'homme (Gomez *et al.*, 2002). Dans le cas décrit par cet auteur qui concernait un lymphome des lymphocytes B et T, des agrégats nodulaires ainsi que des infiltrats étaient présents. Chez le chien, il existe une classification des stades cliniques de lymphome (tableau 12). Cependant, aucune classification n'existe chez le lapin.

*Tableau 12. Classification des lymphomes en fonction de leur degré d'évolution macroscopique chez le chien (d'après Rutley et MacDonald, 2007)*

<b>Stade</b>	<b>Définition</b>
Stade I	Implication d'un seul nœud lymphatique ou du tissu lymphoïde d'un seul organe
Stade II	Implication de plusieurs nœuds lymphatiques dans une même région (+/- les amygdales)
Stade III	Atteinte généralisée des nœuds lymphatiques
Stade IV	Implication du foie et/ou de la rate (+/- stade III)
Stade V	Manifestation sanguine du lymphome et implication de la moelle osseuse et/ou d'autres organes (+/- stade I-IV)

Chaque stade peut être sous-classé en :

Sous-stade a : absence de symptômes systémiques.

Sous-stade b : présence de symptômes systémiques.

Les **symptômes** décrits chez le lapin étaient assez **variables**, souvent non spécifiques car les lymphomes pouvaient être localisés à plusieurs organes. Ils englobaient dépression, anorexie avec perte de poids (Hinton et Regan, 1978 ; Shibuya *et al.*, 1999), diarrhée ou constipation, faiblesse, écoulement nasal, dyspnée, exophtalmie, blépharite, hyperthermie, nodules cutanés ulcérés, alopecie avec ou sans érythème (figure 43), modifications du pelage (apparition de squames, pelage terne...) (White *et al.*, 2000), ou encore anémie ; une anémie hémolytique auto-immune associée à un lymphome a été diagnostiquée chez un lapin de laboratoire (Melillo, 2007). Un chylothorax a été rapporté en association avec un lymphome médiastinal chez un lapin de 6 ans (Pilny et Reavill, 2008). Une paralysie des postérieurs, avec absence de proprioception, de contrôle moteur et de douleur, a été rapportée chez un lapin de 6 ans atteint d'un lymphome localisé à la 6<sup>ème</sup> vertèbre lombaire. La vertèbre présentait une surélévation dans sa partie dorsale, comprimant la moelle épinière (Reed *et al.*, 2009). La durée de la maladie variait d'une semaine à 10 mois.

Figure 43. Aspect macroscopique d'un lymphome cutané chez un lapin européen (d'après White *et al.*, 2000)



Une alopecie, un érythème et une desquamation sont observées.

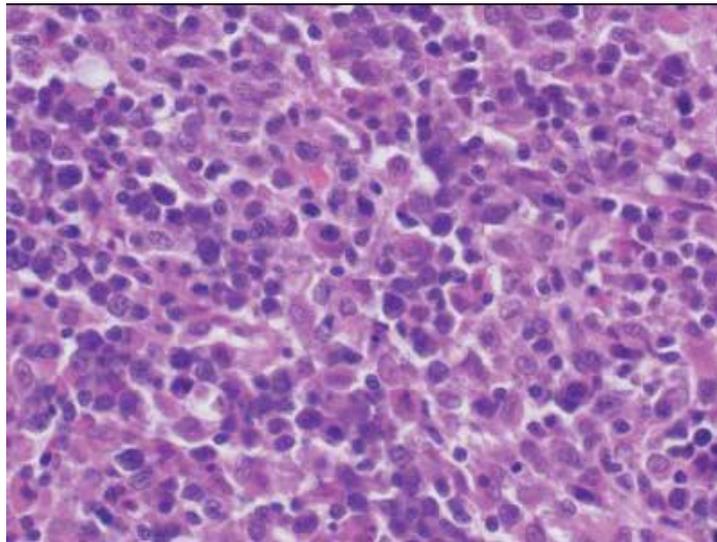
Le diagnostic peut s'effectuer par la **cytoponction** d'un organe assez facilement accessible, comme les nœuds lymphatiques, la peau ou la cavité buccale. La morphologie cellulaire varie selon le grade du lymphome, c'est-à-dire le comportement biologique de la tumeur (cette notion sera détaillée dans la troisième partie, 1.5). Le plus souvent, les lymphomes décrits chez le lapin étaient

de grade élevé, ce qui impliquait une anaplasie cellulaire assez marquée. Les lymphocytes présentaient ainsi une augmentation de la basophilie cytoplasmique, un noyau volumineux présentant de nombreux nucléoles, un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté et un grand nombre de figures de mitose (Garner, 2007).

Le diagnostic peut aussi s'effectuer par les techniques d'**imagerie**. Des radiographies permettent de mettre en évidence un lymphome à localisation pulmonaire. Une échographie abdominale permet de révéler une modification de la structure et de la taille des organes atteints, comme les nœuds lymphatiques, les reins, ou les intestins. Le scanner permet de caractériser une masse rétrobulbaire, qu'il peut être difficile de distinguer d'un abcès à l'échographie simple. Une **prise de sang** permet de mettre en évidence une anémie, une leucocytose, une azotémie, une hypercalcémie paranéoplasique ou suggérer la présence d'une leucémie associée au lymphome (Melillo, 2007 ; Jenkins, 2008).

A l'**autopsie**, les organes incriminés présentaient une taille augmentée et des nodules pâles. Dans les cas dans lesquels les reins étaient atteints, les nodules étaient souvent limités à la corticale. A l'**analyse histopathologique**, les organes apparaissaient envahis par des cellules lymphoïdes rondes à polygonales, avec un cytoplasme basophile, un noyau rond, des limites distinctes ou non, présentant un ou plusieurs nucléoles irréguliers. Le pléomorphisme cellulaire était parfois marqué (figure 44) (Volopich *et al.*, 2005, Ishikawa *et al.*, 2007 ; Reed *et al.*, 2009). Le nombre de figures de mitoses était souvent assez élevé. Parfois, des cellules géantes plurinucléées pouvaient être retrouvées. Des macrophages à cytoplasme abondant contenant des débris cellulaires ou des cellules néoplasiques étaient parfois présents et dispersés dans la tumeur, à la manière d'un « ciel étoilé » (Shibuya *et al.*, 1999). Des zones de nécrose, parfois étendues, pouvaient être retrouvées. En cas d'atteinte du tractus digestif, toutes les couches de la paroi intestinale pouvaient être envahies par les cellules tumorales (Gomez *et al.*, 2002). Dans le foie, les cellules tumorales étaient préférentiellement retrouvées au niveau des espaces portes (Cloyd et Johnson, 1978).

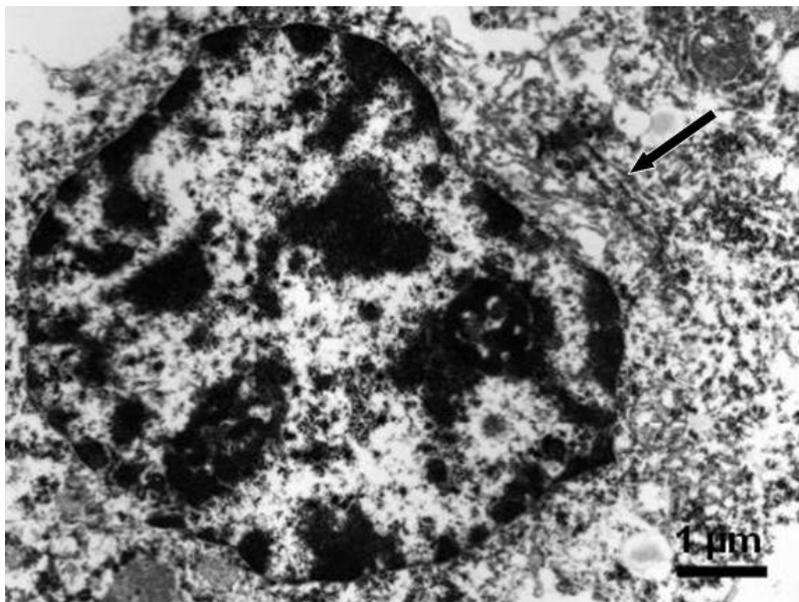
Figure 44. Aspect histologique d'un lymphome B de la glande de Harder chez un lapin européen  
(d'après Volopich et al., 2005)



Les cellules tumorales présentent un pléomorphisme important. (Grossissement 40x)

En **microscopie électronique**, le noyau des cellules tumorales présentait des nucléoles proéminents et une quantité modérée d'hétérochromatine. Le cytoplasme des lymphocytes B présentait souvent un réticulum endoplasmique granuleux abondant, un réticulum endoplasmique lisse dilaté et rempli de matériel électron-dense, une quantité importante de ribosomes libres (figure 45). Le cytoplasme des lymphocytes T apparaissait plutôt pauvres en organites (Ishikawa *et al.*, 2007). Shibuya *et al.* (1999) indiquaient en outre que la richesse en organites était plutôt en lien avec la croissance rapide du lymphome.

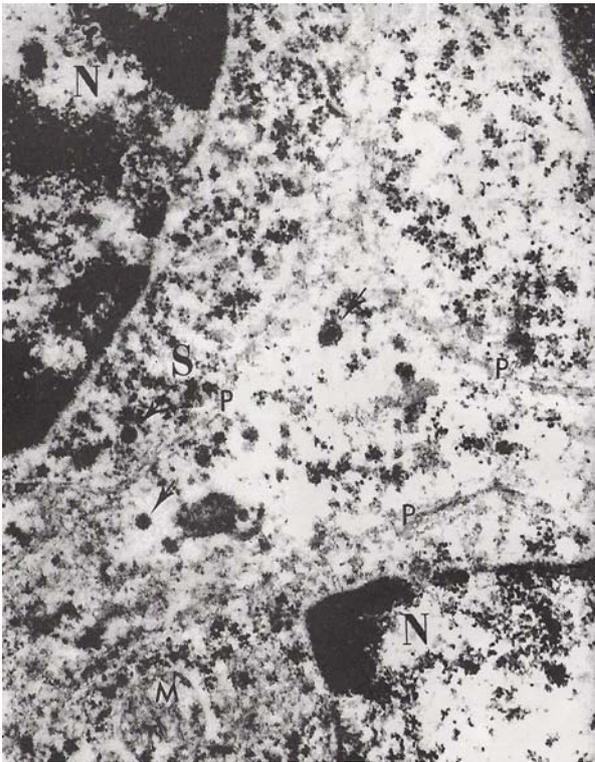
*Figure 45. Aspect en microscopie électronique d'un lymphome caecal à cellules B chez un lapin européen (d'après Ishikawa et al., 2007)*



Les lymphocytes tumoraux présentent un noyau ovoïde avec des nucléoles proéminents, un réticulum endoplasmique granuleux abondant (flèche) et des ribosomes libres.

Des **particules virales** ont été mises en évidence dans le tissu tumoral ayant envahi les reins chez un animal. Elles étaient constituées d'un cœur électron-dense entouré par une membrane, mesuraient de 120 à 140 nm de diamètre et étaient retrouvées dans le cytoplasme ou entre les membranes plasmiques des cellules tumorales (figure 46). Aucun lien avec la genèse de la tumeur n'a pu être mis en évidence dans ce cas (Gupta, 1976).

Figure 46. Particules virales observées dans un lymphome rénal chez un lapin européen (d'après Gupta, 1976)

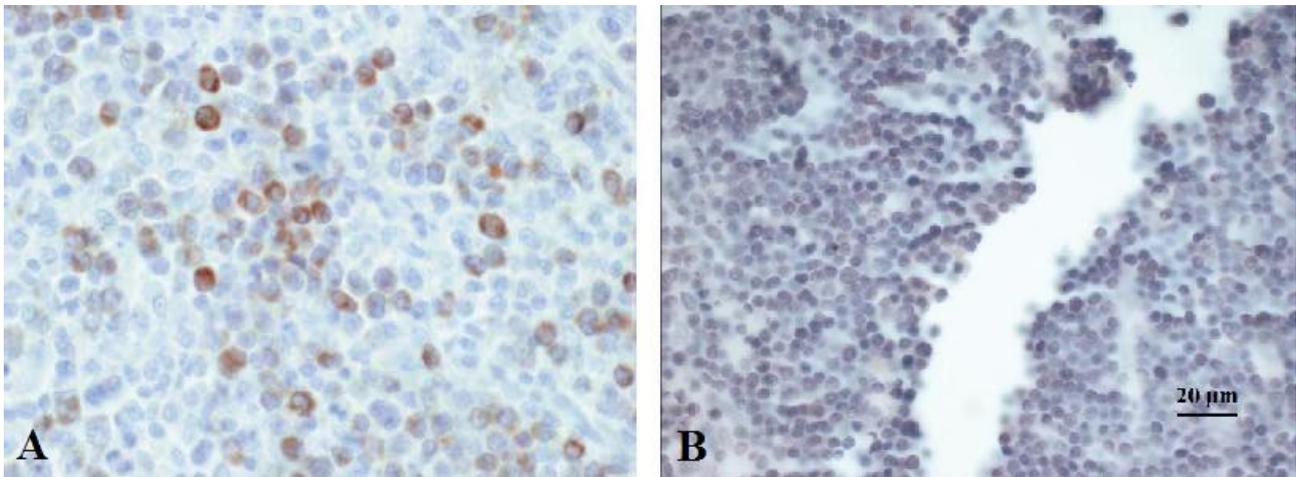


Les flèches indiquent la présence de particules virus-like dans le cytoplasme (S) ou entre les membranes plasmiques (P), le noyau (N) et les mitochondries (M).

(Grossissement 41,680x)

Les **marquages immunohistochimiques** permettent de déterminer la nature des lymphocytes. Par exemple, la présence d'antigène **CD79- $\alpha$**  indique qu'il s'agit d'un lymphome à cellules B, tandis que la présence d'antigènes **CD3** indique qu'il s'agit de cellules T (figure 47) (Volopich *et al.*, 2005 ; Ishikawa *et al.*, 2007 ; Pilny et Reavill, 2008 ; Reed *et al.*, 2009).

Figure 47. Résultats du marquage immunohistochimique d'un lymphome à cellules B de la glande de Harder (A) et d'un lymphome à cellules T du thymus (B) chez deux lapins européens (d'après Volopich et al., 2005 ; Pilny et Reavill, 2008)



A. Les cellules tumorales apparaissent positives pour CD79 (coloration marron), un marqueur des lymphocytes B.  
(Grossissement 40x)

B. Les cellules tumorales apparaissent positives pour CD3, un marqueur des lymphocytes T.

Les **modalités de traitement** sont assez variées. La **chirurgie** a un intérêt certain en tant que traitement dans le cas de tumeurs localisées ou pour effectuer une biopsie. L'utilisation de l'interféron alpha et de l'isotrétinoïne a été rapportée chez des lapins atteints de tumeurs des lymphocytes T à localisation cutanée. Aucun effet thérapeutique n'a été observé. L'utilisation de protocoles de **chimiothérapie** à base de cyclophosphamide, lomustine, mitoxantrone, vincristine, doxorubicine et L-asparaginase a été rapportée chez le lapin, mais l'auteur ne précisait pas leurs effets. Le **pronostic du lymphome est sombre**, en raison de leur localisation multicentrique notamment (White *et al.*, 2000 ; Heatley et Smith, 2004).

### 1.1.7.2 Les leucémies

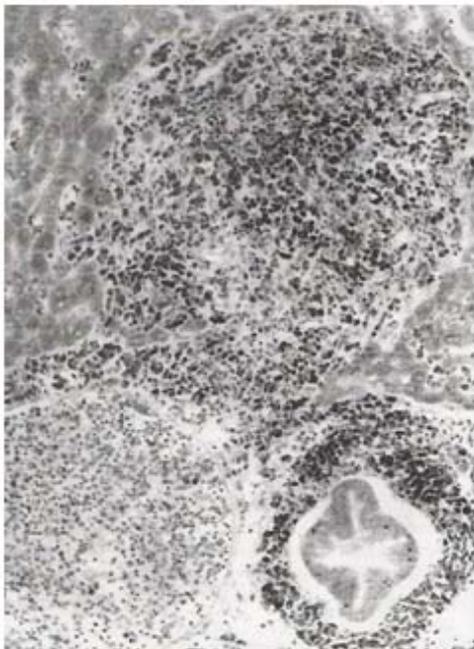
Les leucémies consistent en la prolifération maligne des leucocytes et de leurs précurseurs. Elles peuvent concerner différentes lignées de leucocytes, on parle alors de leucémie lymphoïde concernant la prolifération des lymphocytes, ou de leucémie myéloïde, qui concerne principalement la prolifération des granulocytes. Les leucémies sont très rares chez le lapin européen : la **leucémie myéloïde** n'a été rapportée que chez un mâle de 13 mois (Meier *et al.*, 1972), tandis que la leucémie

lymphoïde a été décrite chez trois animaux, deux présentaient une **leucémie lymphoblastique** associée à un lymphome (Cloyd et Johnson, 1978 ; Finnie *et al.*, 1980) et le troisième une **leucémie lymphocytaire** associée à un lymphome (Toth *et al.*, 1990). Quelques cas de leucémie myéloïde ont également été décrits chez des lièvres (*Lepus sp.*) en France et en Nouvelle-Zélande (Weisbroth, 1974).

L'examen et les méthodes de **diagnostic ante-mortem** n'ont été décrits que chez les animaux présentant une leucémie lymphoïde. Les symptômes n'ont été que très peu développés et sont assez peu spécifiques. Ils incluaient abattement, anorexie et pâleur des muqueuses. L'**hémogramme** permet de suspecter la présence de la leucémie. Chez l'homme, une leucémie est souvent associée à une thrombopénie et à une anémie, mais une augmentation des leucocytes circulants n'est pas systématique. Chez le lapin présentant une leucémie lymphocytaire, une augmentation du nombre de leucocytes circulants ( $30,4 \times 10^3/\text{mm}^3$  à  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ , pour des valeurs normales de  $4,9$  à  $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) a été notée. La répartition des différents types de leucocytes était très modifiée, avec 97 % de lymphocytes et 3 % d'éosinophiles (valeurs normales : 39 à 68,5 % de lymphocytes). Une anémie a été notée chez le lapin atteint de leucémie lymphocytaire associée à un lymphome ; elle se traduisait par une baisse de l'hématocrite (11 % contre 32,2 à 49,1 % chez un lapin normal), du nombre d'érythrocytes ( $1,61 \times 10^6/\text{mm}^3$  contre  $5,2$  à  $7,8 \times 10^6/\text{mm}^3$  chez un lapin normal), de la quantité d'hémoglobine (4,5 g/dL contre 11,2 à 15,97 g/dL chez un lapin normal). Aucune information n'a été rapportée concernant une éventuelle thrombopénie chez ce lapin. Chez les lapins atteints de leucémie lymphoblastique, le nombre de leucocytes circulants était également très augmenté ( $853 \times 10^3/\text{mm}^3$  à  $1010 \times 10^3/\text{mm}^3$ , pour des valeurs normales de  $4,9 \times 10^3/\text{mm}^3$  à  $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). L'un des animaux était de plus anémié (Cloyd et Johnson, 1978 ; Finnie *et al.*, 1980). Le **myélogramme**, effectué à la suite d'une aspiration de la moelle osseuse réalisée sous anesthésie générale chez le lapin atteint de leucémie lymphocytaire, a permis de diagnostiquer la leucémie. Les précurseurs des érythrocytes et des granulocytes ainsi que les mégacaryocytes n'étaient présents qu'en très faible quantité. Les cellules lymphoïdes étaient majoritairement présentes. Elles présentaient un cytoplasme peu abondant, basophile et vacuolisé. Les noyaux avaient des contours dentelés, un nombre variable de nucléoles (de un à cinq) et une chromatine finement tachetée. L'anisocaryose était modérée. Le nombre de mitoses était faible. A l'**autopsie**, une lymphadénomégalie a été observée, ainsi qu'une hépatomégalie et une splénomégalie. Comme un lymphome était associé à la leucémie, des nodules blanchâtres étaient retrouvés au niveau du foie, du cortex rénal, de l'estomac (Toth *et al.*, 1990).

A l'**analyse histopathologique**, le lapin atteint de leucémie myéloïde présentait une atrophie lymphoïde généralisée : absence de thymus, corpuscules de Malpighi de la rate et follicules lymphoïdes atrophiés. La pulpe rouge de la rate et les sinus lymphatiques étaient envahis par les cellules myéloïdes tumorales. Elles présentaient un pléomorphisme marqué et contenaient un petit noyau irrégulier et segmenté ainsi qu'un cytoplasme pâle et abondant. La plupart étaient des hétérophiles présentant des granulations cytoplasmiques pseudo-éosinophiliques (figure 48) (Meier *et al.*, 1972).

Figure 48. Aspect microscopique du foie d'un lapin européen infiltrée par des cellules tumorales leucémiques (d'après Meier *et al.*, 1972)



Les cellules tumorales, principalement des hétérophiles immatures infiltrent les lobules du foie et les espaces porte. On observe également une fibrose et le vaisseau sanguin apparaît envahi par les cellules néoplasiques.

(Grossissement 150x)

Chez les animaux atteints de leucémie lymphoïde, les lymphocytes ou lymphoblastes envahissaient les différents organes : le foie, la rate, les reins, la moelle osseuse, les poumons, la choroïde, les méninges, les gonades, la muqueuse trachéale et les nœuds lymphatiques (Cloyd et Johnson, 1978 ; Toth *et al.*, 1990). Les cellules tumorales présentaient un cytoplasme éosinophile et un noyau arrondi avec des nucléoles indistincts. Les figures mitotiques étaient rares. Le type de lymphocytes (B ou T) a été déterminé par des **marquages immunohistochimiques**. Ainsi, le cas décrit par Toth *et al.* (1990) présentait une leucémie lymphocytaire à lymphocytes T associée à un lymphome.

**Aucune modalité de traitement des leucémies n'a été évoquée chez le lapin.** Le principal traitement des leucémies chez le chien consiste en plusieurs séances de **chimiothérapie**, utilisant dans le cas d'une leucémie myéloïde des combinaisons de doxorubicine, cytarabine, vincristine et prednisolone. Ce traitement peut être accompagné d'injections de vitamine K<sub>2</sub> (Hisasue *et al.*, 2008). L'administration d'antibiotiques est indispensable afin d'éviter les infections contre lesquelles le patient ne pourrait pas lutter en raison de l'aplasie médullaire induite par la chimiothérapie.

#### *1.1.7.3 Le myélome des plasmocytes*

Le myélome des plasmocytes est une tumeur maligne des plasmocytes. Il n'a été décrit que chez un seul lapin et était situé au niveau de la partie ventrale de l'hémisphère cérébral gauche. Son cas a été brièvement décrit dans la partie 1.1.1.3.

#### *1.1.7.4 Les tumeurs thymiques*

Les thymomes sont des tumeurs du thymus présentant **une composante épithéliale, une composante lymphoïde ou les deux**, localisées au médiastin crânial. Ce sont des tumeurs assez rares, cependant une étude de 55 cas de lapins européens présentant une tumeur indique une incidence d'environ 8 % (Heatley et Smith, 2004). Ces tumeurs n'ont pas été rapportées chez les autres Lagomorphes. Il s'agit de l'une des tumeurs du médiastin crânial les plus fréquentes, avec le lymphome. Les tumeurs thymiques incluent le thymome et le thymome malin ou carcinome thymique. Dans les cas présentés chez le lapin, les thymomes avaient tendance à croître lentement. La survenue de métastases localisés aux reins, au cœur, aux poumons ou aux nœuds lymphatiques régionaux, d'une dissémination pleurale ou d'envahissement local par des cellules cancéreuses était possible bien que peu fréquente (Vernau *et al.*, 1995 ; Heatley et Smith, 2004 ; Wagner *et al.*, 2005). Le développement d'un thymome a été associé à une anémie hémolytique chez des lapins homozygotes pour le gène *ha* ; il a cependant été supposé qu'un virus était responsable du développement de ces tumeurs. Un thymome a également été associé à un neurofibrosarcome chez un autre lapin (Weisbroth, 1974 ; Clippinger *et al.*, 1998).

Les **symptômes** cliniques associés étaient assez variables. Ils étaient la plupart du temps liés à l'occupation de l'espace intra-thoracique par la masse, à savoir souffle court, intolérance à l'effort, dyspnée, respiration bouche ouverte (Florizoone, 2005 ; Morrisey et McEntee, 2005 ; Guzman

Sanchez-Migallon *et al.*, 2006). Des signes causés par la compression partielle de la veine cave crâniale pouvaient être observés, appelés **syndrome vena cava**. Ils regroupaient un œdème de la tête, du cou, des membres antérieurs, ou une exophtalmie bilatérale et non douloureuse qui a été observée chez plusieurs lapins (figure 49) (Vernau *et al.*, 1995 ; Heatley et Smith, 2004 ; Florizoone, 2005 ; Morrisey et McEntee, 2005 ; Wagner *et al.*, 2005).

Figure 49. Exophtalmie bilatérale chez un lapin européen présentant un carcinome thymique (d'après Wagner *et al.*, 2005)



Les **syndromes paranéoplasiques** associés à un thymome étaient assez peu fréquents. Bien que des troubles immunitaires aient été fréquemment rapportés chez les carnivores domestiques et chez l'homme, de tels modifications n'ont pas été décrits chez le lapin jusqu'à ce jour. D'autres symptômes paranéoplasiques ont été décrits chez le lapin, tels qu'une **hypercalcémie** régressant après l'exérèse de la tumeur, une anémie hémolytique (Vernau *et al.*, 1995 ; Morrisey et McEntee, 2005). Une **dermatite exfoliante** a été diagnostiquée chez un lapin présentant également un thymome (figure 50). Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle il s'agissait d'un symptôme paranéoplasique étant donné qu'une dermatite exfoliante a déjà été associée à la présence d'un thymome chez le chat et que la présence de *Malassezia*, de dermatophytes ou d'acariens n'a pas pu

être mise en évidence chez ce lapin. Cette hypothèse n'a cependant pas pu être confirmée étant donné que le thymome était une découverte d'autopsie (Florizoone, 2005).

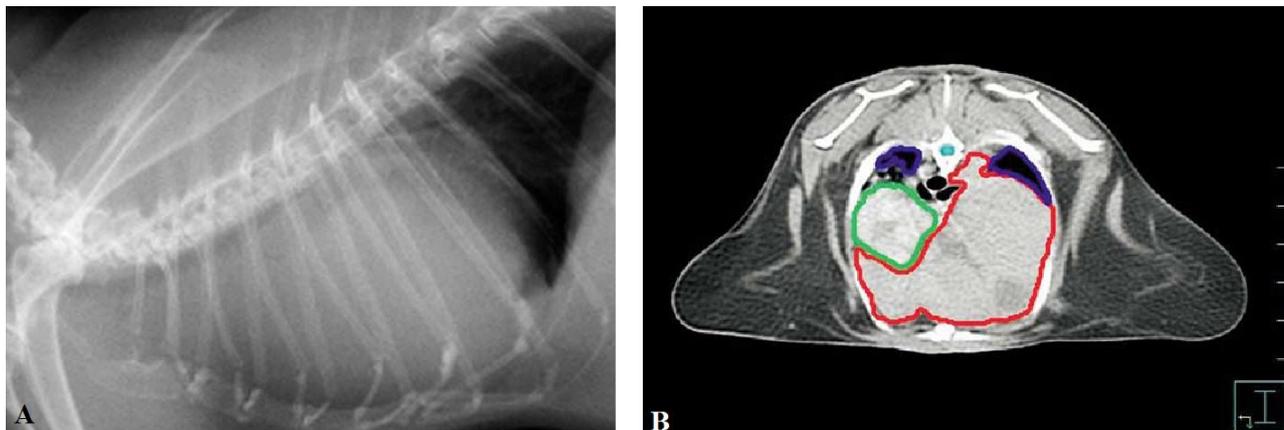
*Figure 50. Dermatite exfoliante associée à un thymome chez un lapin européen (d'après Florizoone, 2005)*



Le lapin présente des zones d'alopecie ainsi que des squames au niveau de la tête et du dos.

Outre les symptômes cliniques qui restent assez frustes, une **radiographie du thorax** constitue l'un des premiers éléments du diagnostic (figure 51). Elle permet éventuellement de mettre en évidence la présence d'une masse médiastinale de densité tissulaire. Il est cependant possible que la tumeur ne soit pas distinguable des autres éléments thoraciques (Morrisey et McEntee, 2005 ; Wagner *et al.*, 2005). L'**échographie** permet également de confirmer la présence de la masse et d'apprécier sa densité (kystique ou solide). Les examens d'imagerie apportant le plus d'informations restent le **scanner avec ou sans injection d'un produit de contraste** par voie intraveineuse (figure 51) et l'imagerie par résonance magnétique qui permettent d'évaluer l'extension de la maladie aux tissus environnants (Morrisey et McEntee, 2005 ; Wagner *et al.*, 2005 ; Guzman Sanchez-Migallon *et al.*, 2006).

Figure 51. Radiographie thoracique et image tomодensitométrique du thorax de deux lapins européens présentant un thymome (d'après Morrisey et MacEntee, 2005 ; Guzman Sanchez-Migallon et al., 2006)

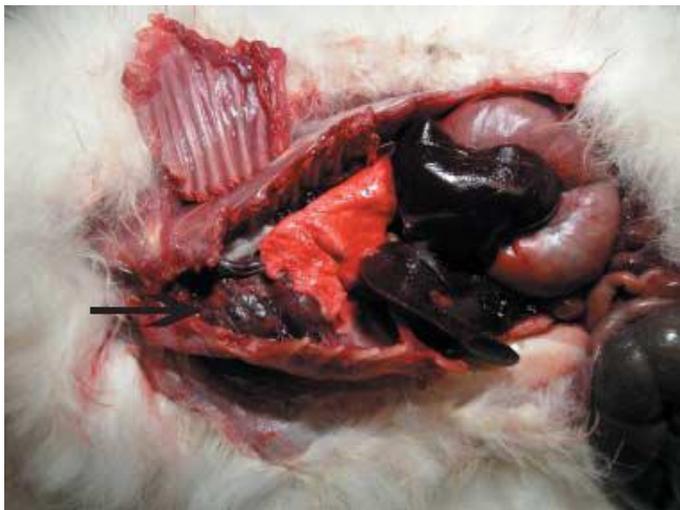


A. Radiographie latérale gauche d'un lapin atteint de thymome. Il est difficile de distinguer la tumeur des autres structures radiographiques.

B. Image tomодensitométrique transverse du thorax d'un second lapin présentant un thymome. La tumeur (ligne rouge) occupe une grande partie de l'espace intrathoracique, entraînant un déplacement du cœur (ligne verte) et des poumons (ligne bleue).

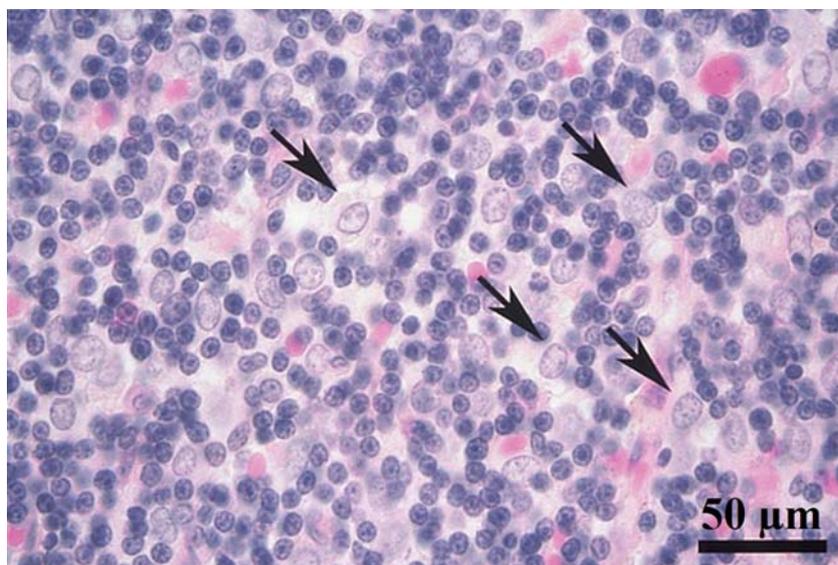
Le diagnostic définitif requiert une cytoponction échoguidée voire une biopsie. Heatley et Smith (2004), Morrisey et McEntee (2005) et Garner (2007) indiquaient qu'à l'**examen cytologique** des petits lymphocytes matures ou un mélange de lymphocytes bien différenciés de taille variable et de cellules épithéliales étaient présents. Même si le lymphome constituait le principal élément du diagnostic différentiel du thymome, la présence d'une population homogène de lymphocytes bien différenciés suggérait plutôt un thymome. D'autres cellules pouvaient aussi être présentes à l'examen cytologique : mastocytes, granulocytes éosinophiles, macrophages, mélanocytes, plasmocytes, hétérophiles. Cependant, la cytologie ne permettait souvent pas de poser un diagnostic. Une biopsie après thoracotomie voire une autopsie en cas de décès de l'animal s'avérait donc souvent nécessaire pour obtenir un diagnostic de certitude (figure 52) (Heatley et Smith, 2004 ; Morrisey et McEntee, 2005 ; Garner, 2007). A l'**examen histopathologique** des cas présentés par Vernau *et al.* (1995), Florizoone (2005) et Wagner *et al.* (2005), les tumeurs présentaient des cellules épithéliales de grande taille, peu différenciées, souvent isolées et entourées de petits lymphocytes matures (figure 53). Les métastases du cas décrit par Wagner *et al.* (2005) étaient constituées d'îlots de cellules épithéliales thymiques entourés de petits lymphocytes matures.

*Figure 52. Aspect macroscopique d'un thymome chez un lapin européen (d'après Florizoone, 2005)*



Une masse volumineuse est retrouvée crânialement au cœur (Flèche).

*Figure 53. Aspect microscopique d'un carcinome thymique chez un lapin européen (d'après Wagner et al., 2005)*



Les cellules épithéliales tumorales solitaires (flèches) sont entourées par de petits lymphocytes matures.

Chez l'homme, une **classification des thymomes** en fonction du degré d'évolution macroscopique et microscopique existe (tableau 13).

*Tableau 13. Classification des thymomes en fonction de leur degré d'évolution macroscopique et microscopique (d'après Morrisey et McEntee, 2005)*

<b>Stade</b>	<b>Définition</b>
I	Tumeur macroscopiquement encapsulée, sans envahissement capsulaire microscopique.
IIa	Envahissement macroscopique du tissu graisseux adjacent ou de la plèvre médiastinale.
IIb	Envahissement microscopique dans la capsule.
III	Envahissement macroscopique des organes adjacents.
IVa	Métastases pleurales ou péricardiques.
IVb	Métastases lymphogènes ou hématogènes.

Cette classification permet chez l'homme de déterminer le traitement le plus adapté. Elle donne également une information sur la réponse au traitement et la durée de survie. Cependant, ces informations ne sont pas encore disponibles chez l'animal (Morrisey et McEntee, 2005).

L'**exérèse chirurgicale** via une thoracotomie est le traitement de choix du thymome s'il s'agit d'une masse solitaire, offrant ainsi la possibilité de retirer la totalité de la tumeur et de se révéler un traitement curatif (Morrisey et McEntee, 2005 ; Wagner *et al.*, 2005). La **sternotomie médiane** est l'abord chirurgical qui permet la meilleure visualisation de l'anatomie intrathoracique pour le retrait d'une masse médiastinale crâniale (Clippinger *et al.*, 1998). La complication la plus fréquente de cette chirurgie est la mort de l'animal en per-opératoire. Ceci est à relier au stress, à la douleur, aux complications anesthésiques ou à une impossibilité de retirer la tumeur. Le taux de survie à la chirurgie semble être de 50 % environ chez le lapin (Vernau *et al.*, 1995 ; Heatley et Smith, 2004 ;).

La **chimiothérapie** est une autre option possible, notamment en cas de métastases. Elle peut également être employée avant ou après exérèse chirurgicale. **Son efficacité n'a actuellement pas été évaluée chez le lapin**, mais chez l'homme des protocoles utilisant des combinaisons de cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide, avec ou sans prednisone, ou de cisplatine, doxorubicine, vincristine, cyclophosphamide, ou encore de cisplatine, étoposide, épiburicine ont engendré des taux de réponse de 79 à 100 % (Morrisey et McEntee, 2005).

La **radiothérapie** est recommandée sur des animaux ayant subi une exérèse chirurgicale incomplète ou si l'animal n'est pas considéré comme un bon candidat à la chirurgie. **Les thymomes sont sensibles aux rayons X**, mais leur proximité avec des organes vitaux tels que le cœur ou les poumons implique une limitation de la dose de rayons utilisés. Une pneumonie et une fibrose peuvent se développer, avec une probabilité reliée avec le volume de poumon irradié. L'utilisation de la radiothérapie sur un lapin a été rapportée chez un animal, à une dose de 8 Gy à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et J<sub>21</sub>. Après le premier traitement, la taille de la tumeur avait considérablement diminué, mais le lapin a été euthanasié un mois après le dernier traitement en raison d'un mauvais état général et d'un épanchement pleural. L'autopsie a révélé une fibrose du tissu irradié et une thrombose de vaisseaux médiastinaux, qui constituaient des effets secondaires de la radiothérapie. Le cas de trois autres lapins traités avec la même dose aux mêmes dates a également été rapporté, tous ont vu leurs symptômes cliniques diminuer et leur qualité de vie s'améliorer nettement. Deux des lapins ont été suivis durant six mois après le traitement sans aucune réapparition des symptômes. Le troisième animal a présenté une rémission de plus de seize mois. Des doses moins fortes, de l'ordre de 3 à 4 Gy, administrées lors d'un nombre de séances plus élevé (une à deux séances par semaine pendant deux à quatre semaines) ont permis de diminuer les effets secondaires et ainsi d'augmenter l'espérance de vie de l'animal jusqu'à 23 mois. Il existe néanmoins un risque anesthésique qui reste non négligeable à l'emploi de la radiothérapie. Morrisey et McEntee (2005) ont décrit un taux de survie de 80 % chez un lapin atteint de thymome à la suite de séances de radiothérapie, mais les récurrences étaient plus fréquentes à la suite d'un traitement par radiothérapie que par exérèse chirurgicale (Morrisey et McEntee, 2005 ; Guzman Sanchez-Migallon *et al.*, 2006).

Le **pronostic** des tumeurs thymiques dépend du degré de malignité du néoplasme : il est bon pour un thymome s'il est retiré chirurgicalement et reste mauvais pour un carcinome thymique, notamment s'il s'accompagne de métastases (Vernau *et al.*, 1995 ; Morrisey et McEntee, 2005 ; Wagner *et al.*, 2005).

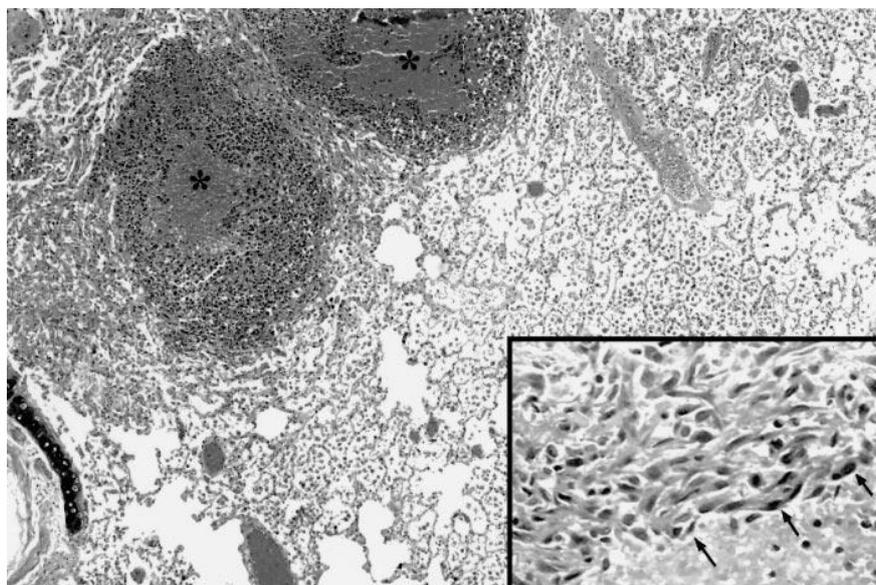
#### *1.1.7.5 L'hémangiome et l'hémangiosarcome*

L'hémangiosarcome est une tumeur maligne issue de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Quelques cas ont été décrits chez des lapins blancs Néo-Zélandais (*O. cuniculus*) d'âge variable (36 mois à 5 ans), des lapins américains (*Sylvilagus sp.*). Quelques cas d'hémangiome, c'est-à-dire de tumeur bénigne de l'endothélium des vaisseaux sanguins, ont été retrouvés chez le lièvre (*Lepus sp.*) et chez le lapin européen mais n'ont pas été décrits (Weisbroth, 1974). Dans les cas

d'hémangiosarcome, les néoplasmes étaient localisés au foie, aux ovaires, à la peau et aux tissus sous-cutanés, avec des métastases aux poumons, cœur, foie ou tractus gastrointestinal. L'hémangiosarcome doit être considéré comme **l'une des causes de mort subite chez le lapin**, comme ce fut le cas pour un lapin européen présentant un hémangiosarcome hépatique à métastases pulmonaires retrouvé mort dans sa cage sans qu'aucun symptôme clinique n'ait été présent avant son décès (Guzman *et al.*, 2000). La tumeur peut également passer inaperçue durant le vivant de l'animal et n'être découverte que lors de son examen nécropsique (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

A l'**autopsie** du cas présenté par Guzman *et al.* (2000), les muqueuses étaient pâles, la cavité abdominale contenait un épanchement hémorragique partiellement coagulé. La tumeur hépatique apparaissait comme de multiples nodules déformant la surface du foie ou enfoncés dans le parenchyme hépatique. Ces nodules étaient fluctuants et remplis de sang. Des métastases pulmonaires étaient présentes (figure 54). A l'**analyse histopathologique**, les cavités nodulaires présentes dans le foie étaient séparées du parenchyme hépatique normal par des cordons de cellules fusiformes qui quelquefois s'étendaient vers le centre du nodule pour former des canaux vasculaires irréguliers. Les cellules, à bords mal définis, présentaient un cytoplasme éosinophile peu abondant et un grand noyau ovale, souvent polylobé et des nucléoles discrets. Les figures de mitoses étaient rares. Des thrombi veineux étaient parfois observés dans les veines hépatiques et pulmonaires. Le **marquage immunohistochimique** des cellules tumorales était positif pour **CD31**, qui est une glycoprotéine permettant l'adhésion des cellules endothéliales aux thrombocytes. La détection immunohistochimique du **facteur de von Willebrand** peut aussi être utilisée pour le diagnostic de tumeurs d'origine vasculaire, mais n'a pas été effectuée chez cet animal.

Figure 54. Aspect microscopique d'une métastase pulmonaire d'un hémangiosarcome hépatique chez un lapin européen (d'après Guzman et al., 2000)



Des espaces caverneux apparaissent remplis de cellules sanguines (étoiles).

Insert. Agrandissement des cellules fusiformes bordant ces espaces caverneux (flèches).

**Aucun protocole de traitement n'a été mis en place chez le lapin.** Chez les carnivores domestiques, le traitement d'un hémangiosarcome consiste en l'excision chirurgicale de la tumeur si elle est possible suivie par une chimiothérapie à base de doxorubicine (Weisbroth, 1974 ; Guzman *et al.*, 2000 ; Heatley et Smith, 2004).

### 1.1.8 Les tumeurs du système endocrinien

Ces tumeurs sont très rarement rapportées et n'ont été décrites que chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*). Elles comprennent l'adénome hypophysaire prolactino-sécrétant et l'adénocarcinome du cortex surrénalien.

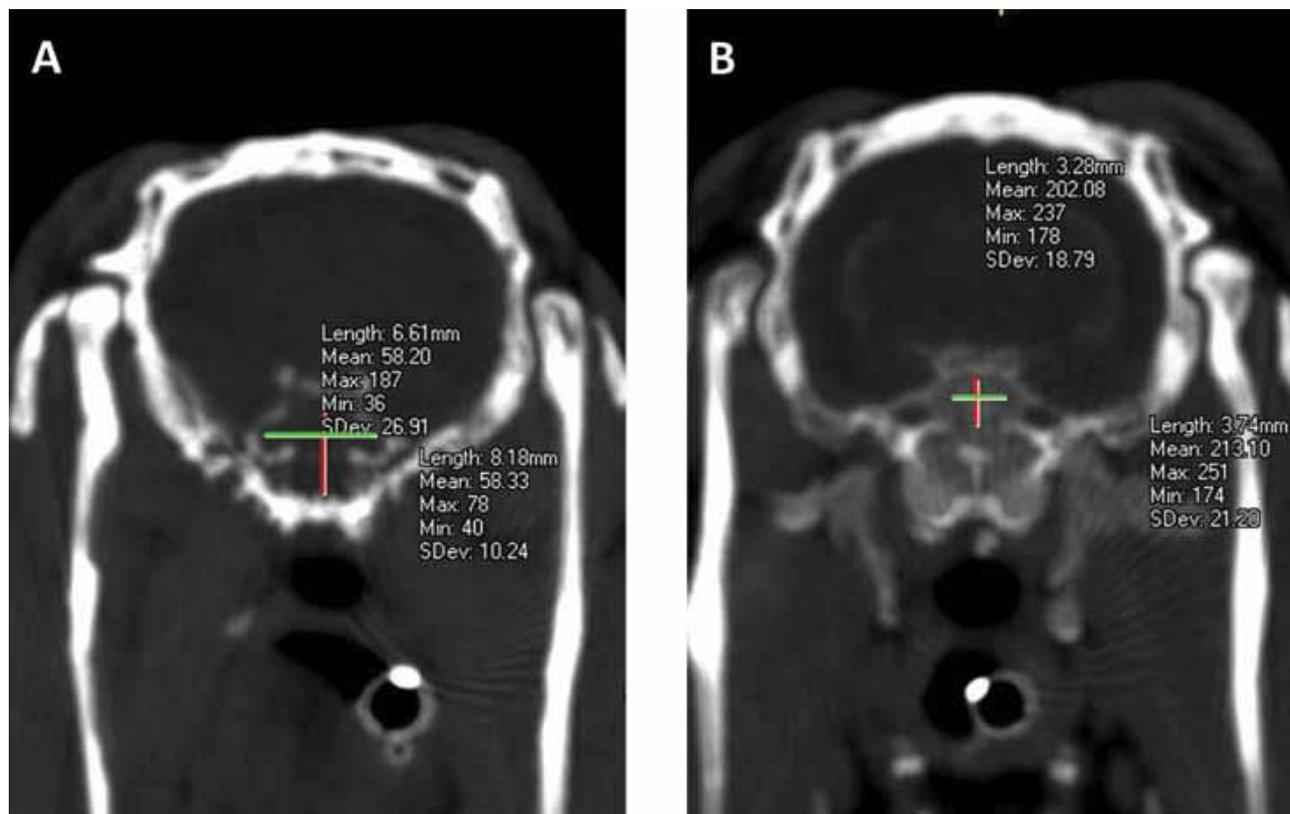
### 1.1.8.1 Le prolactinome ou adénome hypophysaire prolactino-sécrétant

Le prolactinome est une tumeur bénigne de l'hypophyse sécrétrice de prolactine. Ces tumeurs n'ont été que très peu décrites chez les Lagomorphes. Les animaux impliqués étaient des lapins européens femelles adultes, nullipares, âgées de 3 à 4 ans en moyenne. Un taux élevé d'œstrogènes pourrait avoir joué un rôle dans le développement de ces prolactinomes, un traitement aux œstrogènes induisant une augmentation de la sécrétion de prolactine chez certaines espèces. De plus, les lapines atteintes étaient nullipares et n'avaient jamais été saillies. L'ovulation chez la lapine étant provoquée par la saillie, ces animaux présentaient donc un taux plasmatique d'œstrogènes augmenté de façon durable (Lipman *et al.*, 1994 ; Sikoski *et al.*, 2008).

Les prolactinomes pouvaient être **associés ou non à des modifications des mamelles** plus ou moins poussées, telles que hyperplasie, dysplasie voire adénocarcinome mammaire. Ces symptômes, liés à l'effet de la prolactine sur le tissu mammaire, semblent plus souvent associés au prolactinome chez la lapine que chez les autres espèces, comme le rat par exemple. Ceci peut s'expliquer par la plus grande sensibilité du tissu mammaire de la lapine aux propriétés lactogènes de la prolactine : les cellules mammaires présentent un plus grand nombre de récepteurs à la prolactine chez le lapin que chez les autres espèces. Les animaux atteints présentaient ainsi une hypertrophie diffuse bilatérale du tissu mammaire. Les mamelons apparaissaient élargis, décolorés et présentaient des sécrétions muqueuses marron. Des masses fermes pouvaient également être palpées. Le nombre de mamelles atteintes par animal était très variable, de une à huit. Les cas décrits par Lipman *et al.* (1994) et Sikoski *et al.* (2008) présentaient des modifications au niveau des mamelles, à la différence du cas brièvement décrit par Heatley et Smith (2004), le caractère prolactino-sécrétant ou non de cette dernière tumeur n'a pas été précisé.

Dans les cas décrits par Lipman *et al.* (1994) et Sikoski *et al.* (2008), le **diagnostic** s'effectuait par la présentation clinique, ainsi que par l'imagerie. Une augmentation de la taille et une modification de la forme de la glande pituitaire ont été mises en évidence par un scanner de l'hypophyse réalisé sous anesthésie générale. Ainsi, un **scanner** réalisé sur des lapins normaux indiquait une taille de 4 x 5 x 3 mm à 5 x 6 x 3 mm, tandis qu'un scanner chez des lapins atteint révélait une hypophyse mesurant de 6 x 5 x 5 mm à 12 x 8 x 8 mm, soit trois à cinq fois la taille d'une hypophyse normale (figure 55) (Lipman *et al.*, 1994 ; Sikoski *et al.*, 2008).

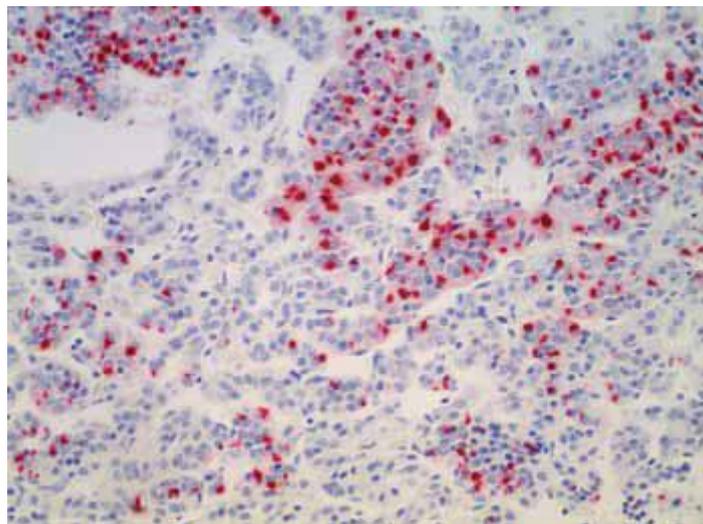
*Figure 55. Images tomodensitométriques de l'hypophyse chez un lapin européen atteint d'un adénome hypophysaire (A) et chez un lapin européen sain (B) (d'après Sikoski et al., 2008)*



La radiographie n'a pas permis de mettre en évidence une modification de la taille de la selle turcique (Lipman *et al.*, 1994). Le **dosage de la prolactinémie** n'est pas effectué en routine chez le lapin, néanmoins une hyperprolactinémie peut être mise en évidence si ce dosage est effectué. Le diagnostic *post-mortem* s'effectue par la mise en évidence d'une hypophyse de taille augmentée chez les animaux atteints (Lipman *et al.*, 1994 ; Sikoski *et al.*, 2008).

A l'**analyse histopathologique**, les adénomes apparaissaient très souvent nodulaires, constitués de cellules arrangées en colonnes ou en amas. Leur cytoplasme apparaissait fortement éosinophile et granuleux. Les noyaux étaient parfois déplacés vers la périphérie de la cellule. Quelques cellules chromophobes pouvaient être dispersées au sein des cellules tumorales. L'activité mitotique était faible voire absente. Le tissu sain résiduel de la glande pituitaire était plus ou moins comprimé selon le degré d'évolution du prolactinome. Les **marquages immunohistochimiques** s'avéraient fortement positifs pour la **prolactine** (figure 56) (Lipman *et al.*, 1994 ; Sikoski *et al.*, 2008).

Figure 56. Résultat du marquage immunohistochimique pour la prolactine d'un adénome pituitaire chez un lapin européen (d'après Sikoski et al., 2008)



Le marquage des cellules tumorales de l'hypophyse est fortement positif pour la prolactine (cellules rouges).  
(Grossissement 200x)

**Aucun traitement n'a été décrit** concernant cette tumeur chez le lapin (Lipman *et al.*, 1994 ; Heatley et Smith, 2004 ; Sikoski *et al.*, 2008).

#### *1.1.8.2 L'adénocarcinome du cortex surrénalien*

Cette tumeur maligne des cellules du cortex surrénalien n'a été rapportée que chez deux lapins européens (*O. cuniculus*) d'âge inconnu.

Chez le premier lapin, la tumeur, bilatérale, a envahi le pôle antérieur des deux reins en sus du cortex surrénalien. Elle était séparée du tissu surrénalien sain par une capsule bien développée. L'aspect histologique de la tumeur composée de cellules rondes ne correspondait pas à celui d'un adénocarcinome surrénalien classique observé chez les autres espèces animales (Weisbroth, 1974).

Chez le second lapin, la tumeur, également bilatérale, a été découverte lors de l'autopsie. Des métastases localisées dans la séreuse duodénale et dans le tissu adipeux situé autour des surrénales étaient présentes. Le tissu surrénalien sain, non séparé des cellules tumorales par une capsule, était largement remplacé par des cellules tumorales très volumineuses et présentant un petit noyau ovale.

Elles étaient disposées en feuillets entre lesquels s'intercalaient parfois des cristaux de cholestérol. Cet aspect histologique correspondait à l'aspect d'un adénocarcinome surrénalien observé chez les autres espèces (Weisbroth, 1974).

### 1.1.9 Les tumeurs de l'appareil musculo-squelettique

Les seules tumeurs de l'appareil musculo-squelettique décrites chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) sont des ostéosarcomes. Aucune tumeur de l'appareil musculo-squelettique n'a été rapportée chez le lièvre ou le lapin américain.

Les ostéosarcomes sont des tumeurs malignes osseuses, caractérisées par la production d'un tissu ostéoïde ou d'os par des ostéoblastes tumoraux. Les ostéosarcomes spontanés sont rares chez le lapin. Ils apparaissent chez des animaux assez âgés : entre 18 mois et 7 ans, principalement après 6 ans, sans distinction de sexe et ont été rapportés chez plusieurs races : Chinchilla Américain, Néo-Zélandais, croisés. Ils sont préférentiellement localisés au niveau du squelette, plus particulièrement au niveau de la **mandibule** chez trois lapins (Weisbroth et Hurvitz, 1969 ; Walberg, 1981), de l'humérus et de la scapula (Kondo *et al.*, 2007), de l'os frontal, des côtes, du tibia. Ils peuvent également avoir une localisation extra-squelettique dans des cas plus rares, par exemple à la lèvre supérieure ou encore au niveau du tissu sous-cutané (Hoover *et al.*, 1986). Cependant, dans le second cas, l'auteur ne pouvait affirmer qu'il s'agissait plutôt de métastases ou d'un ostéosarcome multicentrique. Ce sont des **tumeurs malignes, métastasent précocement** aux poumons par la voie hématogène, mais également au foie, au cœur, au péricarde, à la plèvre, aux muscles thoraciques et abdominaux et aux reins (Weisbroth, 1974 ; Heatley et Smith, 2004).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune classification des ostéosarcomes chez le lapin.

Les **symptômes** sont variables et fonction de la localisation de la tumeur. Ils regroupent hyperthermie, abattement, anorexie, perte de poids, boiterie, écoulements nasal et oculaire, ainsi que la présence d'une ou plusieurs masses souvent volumineuses, évolutives et non fluctuantes (Weisbroth et Hurvitz, 1969 ; Weisbroth, 1974 ; Walberg, 1981 ; ; Heatley et Smith, 2004 ; Kondo *et al.*, 2007). Dans les stades avancés, des difficultés respiratoires peuvent être notées en raison de la présence de métastases pulmonaires (Hoover *et al.*, 1986).

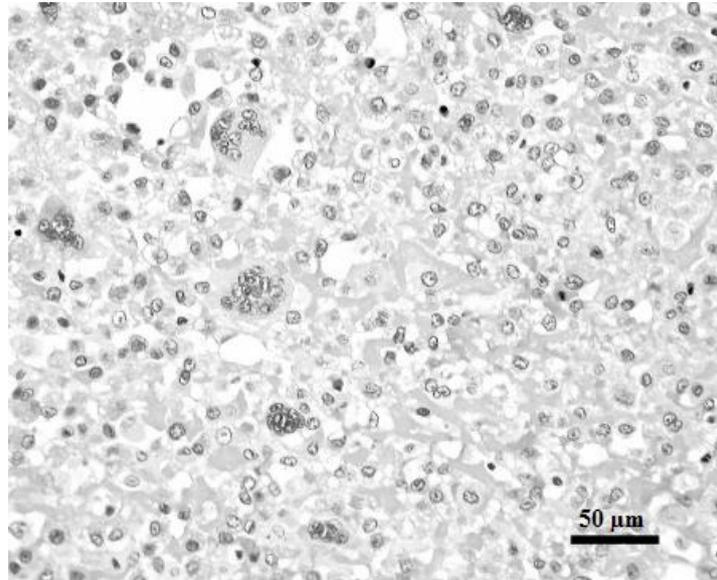
Le **diagnostic** s'effectue en partie par la clinique. Une analyse biochimique sanguine permet d'apprécier le taux sanguin des **phosphatases alcalines** et de la **phosphatase alcaline osseuse**

(bALP, b pour bone). Ces premières enzymes sont retrouvées dans de nombreux tissus, comme le foie, les intestins, les reins, le placenta et les os. Chez le chien, une augmentation du taux sanguin de ces enzymes est retrouvée lors d'ostéosarcomes et leur taux influence le pronostic : plus les valeurs sont élevées, plus la durée de survie de l'animal est courte. Chez le lapin, un animal présentait un taux de phosphatases alcalines augmenté lors d'ostéosarcome, ce facteur a donc été considéré comme utile pour le diagnostic et le pronostic par l'auteur (Kondo *et al.*, 2007). Un autre auteur rapporte un taux de phosphatases alcalines augmenté de façon non significative chez un lapin souffrant d'ostéosarcome (Weisbroth et Hurvitz, 1969 ; Heatley et Smith, 2004).

Une **radiographie** de la zone touchée permet de révéler la présence d'une masse radio opaque, de densité osseuse, à la surface lisse. La présence de métastases pulmonaires peut être mise en évidence par une radiographie du thorax, avec des zones sphériques de densité osseuse réparties dans le champ pulmonaire (Weisbroth et Hurvitz, 1969 ; Weisbroth, 1974 ; Walberg, 1981 ; Hoover *et al.*, 1986 ; Heatley et Smith, 2004). Si la masse est facilement accessible, une **cytoponction** peut être effectuée, révélant la présence de cellules tumorales comme ce fut le cas chez un animal. Un **scanner** de la masse tumorale effectué sous anesthésie générale a permis chez ce même animal la mise en évidence de lésions prolifératives et destructives de l'os et la délimitation précise de l'étendue de ces lésions (Kondo *et al.*, 2007).

Le diagnostic de certitude n'est finalement posé qu'après **analyse histopathologique** de la masse, suite à une biopsie ou une exérèse. Dans les différents cas décrits, les tumeurs étaient ainsi souvent hautement cellulaires et composées de feuillets de cellules rondes à polyédriques, avec un noyau rond à ovale. Le pléomorphisme cellulaire était marqué et l'on notait la présence de nombreux noyaux et cytoplasmes atypiques. Le nombre de figures de mitose par champ était assez élevé (figure 57) (Weisbroth et Hurvitz, 1969 ; Hoover *et al.*, 1986). Des cellules géantes plurinucléées étaient parfois observées (Kondo *et al.*, 2007). De plus, la tumeur présentait souvent des zones de nécrose plus ou moins larges. Les cellules néoplasiques produisaient souvent un tissu ostéoïde abondant et éosinophile (Weisbroth, 1974 ; Walberg, 1981 ; Heatley et Smith, 2004).

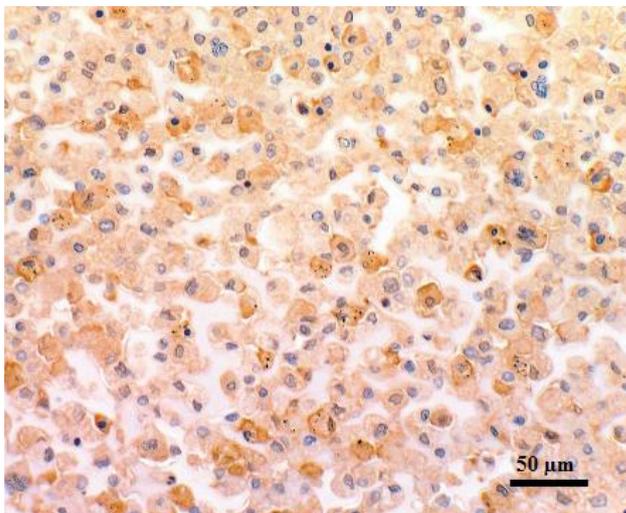
*Figure 57. Aspect histologique d'un ostéosarcome chez un lapin européen (d'après Kondo et al., 2007)*



La tumeur, hautement cellulaire, est composée de feuillets de cellules rondes à polygonales présentant un pléomorphisme prononcé et produisant une matrice ostéoïde. Des cellules géantes plurinucléées sont présentes.

Le **marquage immunohistochimique** d'un ostéosarcome par l'**ostéocalcine** est intéressant pour confirmer le diagnostic, car il s'agit d'une protéine-marqueur spécifique des ostéoblastes (figure 58) (Kondo *et al.*, 2007).

*Figure 58. Marquage immunohistochimique pour l'ostéocalcine d'un ostéosarcome chez un lapin européen (d'après Kondo et al., 2007)*



Le marquage est positif dans la plupart des cellules tumorales au niveau du cytoplasme, mais également au niveau de la membrane cytoplasmique de certaines cellules.

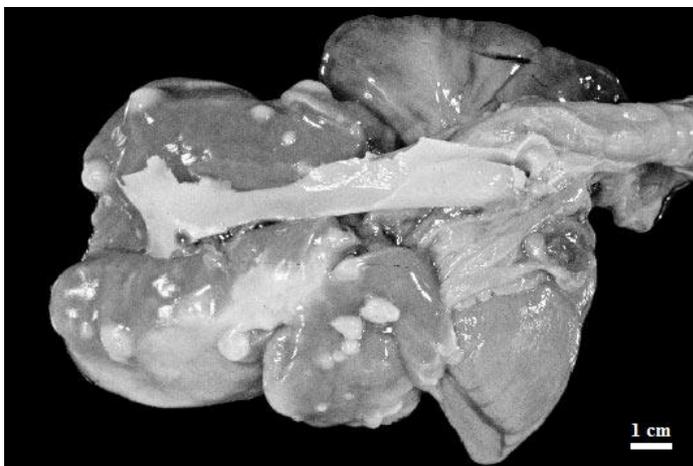
Aucun protocole de traitement n'a été développé chez le lapin. Chez les carnivores domestiques, en raison de la capacité de ces tumeurs à métastaser précocement, l'**exérèse chirurgicale** totale de la masse est le traitement de choix et doit être effectuée le plus tôt possible. Si la tumeur se développe sur l'un des membres de l'animal, l'**amputation** du membre concerné est recommandée. Chez le chien, des séances de chimiothérapie à base de doxorubicine ou de composés à base de platine sont recommandées suite à la chirurgie (Heatley et Smith, 2004).

### 1.1.10 Les tumeurs de l'appareil respiratoire

A l'exception des métastases de différentes tumeurs, comme l'adénocarcinome utérin ou l'ostéosarcome par exemple, peu de cas de tumeurs de l'appareil respiratoire ont été rapportés chez les Lagomorphes. Elles comprenaient un **léiomyosarcome** ou tumeur des cellules musculaires lisses à localisation pulmonaire diagnostiqué chez une hase adulte (*Lepus townsendii*) (Jardine *et al.*, 2004) ainsi que des carcinomes de la muqueuse nasale diagnostiqués chez des lapins européens (Deeb et DiGiacomo, 2000 ; Meredith, 2006).

Chez le lapin présentant un léiomyosarcome pulmonaire, les **symptômes** n'ont été que brièvement décrits : seul un comportement inhabituel suivi de la mort de l'animal a été cité. A l'autopsie, de nombreux nodules de taille variable, blancs, fermes et homogènes parsemaient les deux poumons (figure 59). L'un de ces nodules était plus volumineux et remplaçait le lobe crânial du poumon droit. Un épanchement thoracique hémorragique de 300 mL était également présent. Cette tumeur était associée chez ce lièvre à un fibrome utérin (Jardine *et al.*, 2004).

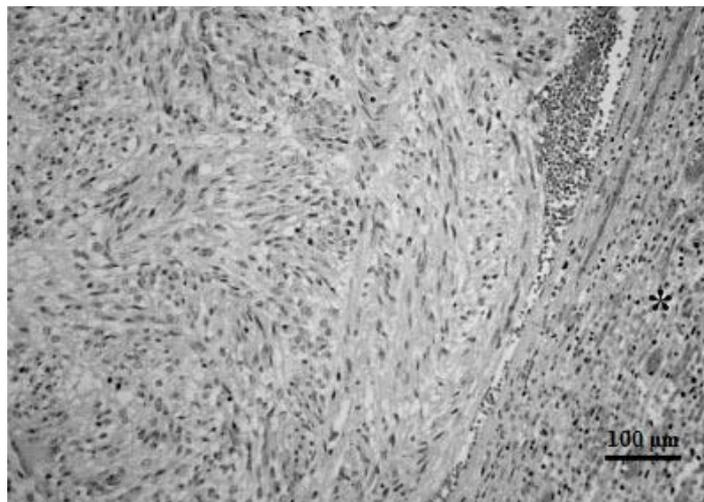
*Figure 59. Aspect macroscopique d'un léiomyosarcome métastatique des poumons chez un lièvre (*Lepus townsendii*) (d'après Jardine *et al.*, 2004)*



De nombreux nodules blancs sont disséminés dans le parenchyme des deux poumons.

A l'**analyse histopathologique**, la tumeur et ses métastases apparaissaient bien délimitées et fortement cellulaires. Elles étaient composées de cellules disposées en cordons entrelacés et en amas. Ces cellules, de forme allongée, présentaient des limites indistinctes, un cytoplasme éosinophile vacuolisé et un noyau central volumineux et de forme allongée (figure 60). Les figures de mitose étaient rares. Parfois, des cellules multinucléées pouvaient être observées. Des zones nécrotiques ou hémorragiques ont été retrouvées dans le nodule tumoral le plus volumineux. Suite à des **marquages immunohistochimiques**, les cellules tumorales apparaissaient positives pour la **vimentine** et négatives pour la cytokératine, indiquant une origine mésenchymateuse, mais également positives pour la **desmine** et l'**actine spécifique du muscle lisse**, ce qui, en accord avec l'analyse histopathologique, permettait de poser le diagnostic de léiomyosarcome (Jardine *et al.*, 2004).

Figure 60. Aspect microscopique d'un léiomyosarcome métastatique des poumons chez un lièvre (*Lepus townsendii*) (d'après Jardine *et al.*, 2004)

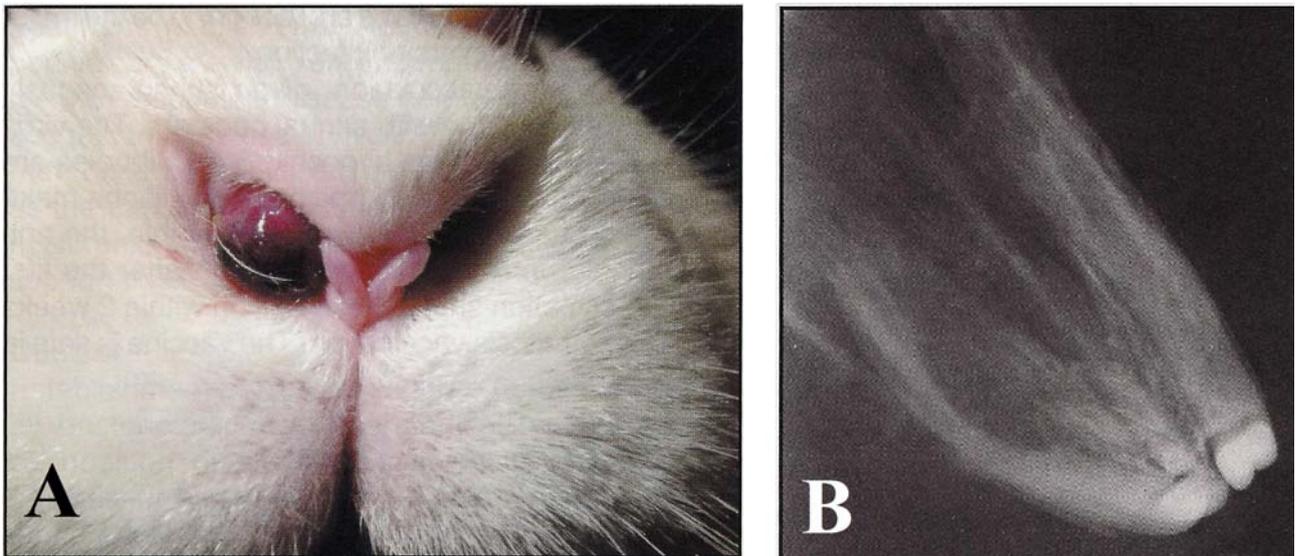


La tumeur, composée d'un assemblage dense de cellules fusiformes présentant un noyau allongé, comprime le parenchyme pulmonaire sain.

Dans le cas brièvement décrit par Meredith (2006), le carcinome de la muqueuse nasale a induit la destruction des cornets nasaux, une obstruction des voies nasales, des éternuements ainsi qu'un écoulement nasal (figure 61). Les autres données concernant ce cas n'étaient pas disponibles.

Deeb et DiGiacomo (2000) indiquaient également que cette tumeur était à l'origine d'une destruction des cornets nasaux visible à la radiographie.

*Figure 61. Aspects macroscopique et radiographique d'un adénocarcinome de la muqueuse nasale chez un lapin européen (d'après Meredith, 2006)*



A. Aspect macroscopique de la tumeur.

B. La destruction des cornets nasaux est visible à la radiographie.

Ainsi, les tumeurs spontanées des Lagomorphes sont très variées et concernent tous les appareils. La plupart de ces tumeurs n'ayant été que peu rapportées dans la littérature, il est parfois difficile de déterminer des standards dans leur description histopathologique et encore plus dans leur présentation clinique, cette dernière n'étant souvent pas décrite par les différents auteurs.

## 1.2 Les tumeurs et pseudo-tumeurs d'origine virale

Chez les lapins et lièvres comme chez les autres espèces animales, certaines tumeurs ou pseudo-tumeurs peuvent être induites par des virus, principalement de la famille des *Papillomavirus* ou des *Poxvirus*.

### 1.2.1 Les tumeurs transmises par un papillomavirus

#### 1.2.1.1 Le papillome de Shope

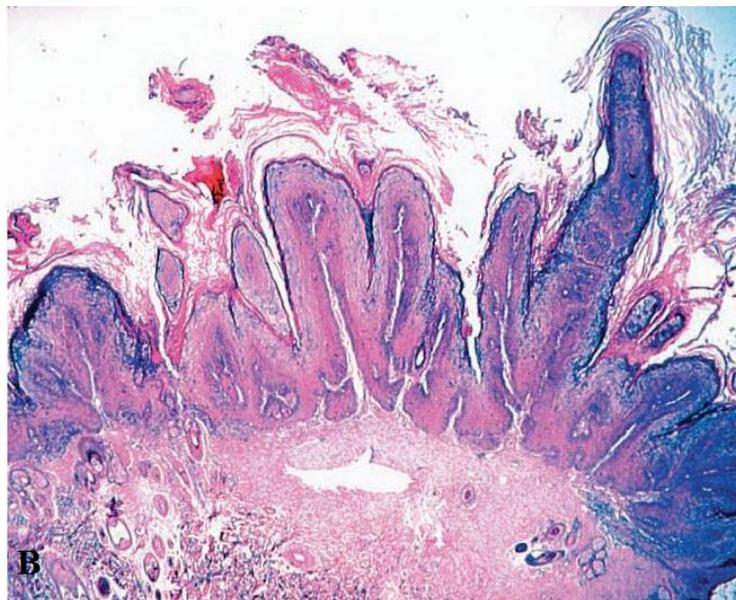
Le virus du papillome de Shope, ou *Papillomavirus* du lapin à queue blanche, constitue le premier virus connu induisant des tumeurs et dont le génome est composé d'ADN ; il est aussi **l'un des premiers virus connus à l'origine de tumeurs chez les Mammifères**. Il a été découvert en 1933, lorsque Richard Shope et E. Weston Hurst ont mis en évidence que des extraits solubles de verrues provenant de lapins américains à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) contenaient un agent filtrable, le virus, capable de transmettre la maladie à d'autres lapins américains à queue blanche sauvages (Shope et Hurst, 1933 ; Javier et Butel, 2008). Ce virus présentait un **potentiel carcinogène**, qui a été démontré en 1935 par Peyton Rous et Joseph Beard (Rous et Beard, 1935 ; Javier et Butel, 2008). En effet, chez le lapin domestique, qui représente une espèce différente du lapin américain à queue blanche, il n'induit pas la formation de verrues mais d'un carcinome épidermoïde après une durée plus longue (Weisbroth, 1974 ; Krogstad *et al.*, 2005).

Le papillome de Shope présente une distribution géographique limitée aux hautes plaines du middle-west des **Etats-Unis d'Amérique**, de l'Oklahoma au Minnesota (Lancaster et Olson, 1982). Les facteurs responsables de cette distribution sont inconnus. L'espèce principalement touchée par le papillome à l'état naturel est le **lapin américain à queue blanche** (*Sylvilagus floridanus*, *Sylvilagus bachmani*), mais cette maladie peut aussi être transmise artificiellement aux lièvres (*Lepus americanus*, *Lepus californicus*) et aux lapins européens sauvages (*Oryctolagus cuniculus*) (Shope et Hurst, 1933). La transmission du virus peut être parfois directe, ou nécessiter l'intervention de vecteurs, tels que les nématodes, les moustiques, les tiques (*Haemaphysalis leporispalustris*) ou les réduves (punaises assassines) (Weisbroth, 1974 ; Krogstad *et al.*, 2005).

Le virus du papillome de Shope (CRPV pour *À queue blanche Rabbit PapillomaVirus*) appartient à la famille des *Papovaviridae*, genre des **Papillomavirus**. Il s'agit d'un petit **virus nu à ADN bicaténaire**. La capsid est un icosaèdre d'environ 50 à 65 nm et présente un nombre de capsomères mal déterminé, variable selon les études (42, 72 ou 96 capsomères). Elle contient une double hélice d'ADN circulaire très enroulée de  $4,2 \times 10^6$  Dalton, qui ne présente pas de séquences homologues avec le *Papillomavirus* humain mais présente des similitudes avec le *Papillomavirus* bovin (Kreider et Bartlett, 1981 ; Lancaster et Olson, 1982). Le génome du *Papillomavirus* de Shope code 6 protéines précoces (E1, E2, E4, E6, E7 et E8 avec E pour *Early*) qui sont des protéines non structurales. Chez l'homme, E1 et E2 jouent un rôle important dans la réplication du génome viral, tandis que E6 et E7 interviennent dans la transformation du papillome en tumeur maligne, les gènes codant ces protéines sont des oncogènes viraux. Leur rôle est d'inactiver la protéine du rétinoblastome pRb et la protéine p53 dont le rôle a été décrit dans la première partie (Première Partie, 2.1.2.4.1, 2.1.3 et 2.2). La protéine E5 présente dans le génome du papillomavirus humain ou bovin n'est pas retrouvée dans le *Papillomavirus* de Shope ; il présente en revanche un cadre ouvert de lecture appelé E8 pouvant coder pour une protéine structurellement apparentée à E5. Le génome du virus du papillome de Shope présente également des séquences codant 2 protéines tardives (L1 et L2, avec L pour *Late*) qui sont les protéines entrant dans la composition de la capsid virale. Il présente également une séquence d'ADN non codante appelée LCR (pour *Long Control Region*) qui intervient dans la régulation de l'expression des gènes viraux. (Münger *et al.*, 2004 ; Nonnenmacher *et al.*, 2006).

Après l'infection d'un lapin par le virus et une phase de **latence** pouvant atteindre 14 jours, des **papillomes bénins** apparaissent au point d'inoculation (Shope et Hurst, 1933 ; Kreider et Bartlett, 1981). Chez les lièvres, la phase de latence est plus longue et la croissance du papillome est plus lente que chez les autres espèces de Lagomorphes. S'ensuit une croissance exponentielle de ces papillomes 30 à 60 jours après l'infection, allant quelquefois jusqu'à donner aux lapins atteints l'aspect de « lapins cornus » (Shope et Hurst, 1933 ; Kreider et Bartlett, 1981 ; Krogstad *et al.*, 2005).

Figure 62. Aspect macroscopique et microscopique d'un papillome de Shope chez deux lapins européens (d'après Han et al., 2010 ; Krogstad et al., 2005)



A. Aspect macroscopique d'un papillome de Shope.

B. La tumeur est composée d'une prolifération bénigne de cellules épithéliales. (Grossissement 15x)

Les lésions peuvent présenter **deux localisations préférentielles** chez le lapin américain à queue blanche: elles se situent soit principalement au niveau de la tête et du cou, soit principalement au niveau du périnée. Leur localisation dépend de la zone géographique dans laquelle vit le lapin, des vecteurs différents selon les régions peuvent en être à l'origine. Chez les lapins européens, les papillomes sont souvent localisés aux oreilles et aux paupières (figure 62) (Krogstad *et al.*, 2005).

A ce stade de l'infection, les lésions peuvent soit régresser spontanément dans 10 à 40 % des cas, soit persister durant toute la vie de l'animal à l'état de papillome bénin dans 20 à 30 % des cas, soit évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif plus d'un an après l'inoculation du virus dans 40 à 60 % des cas (tableau 14) (Kreider et Bartlett, 1981).

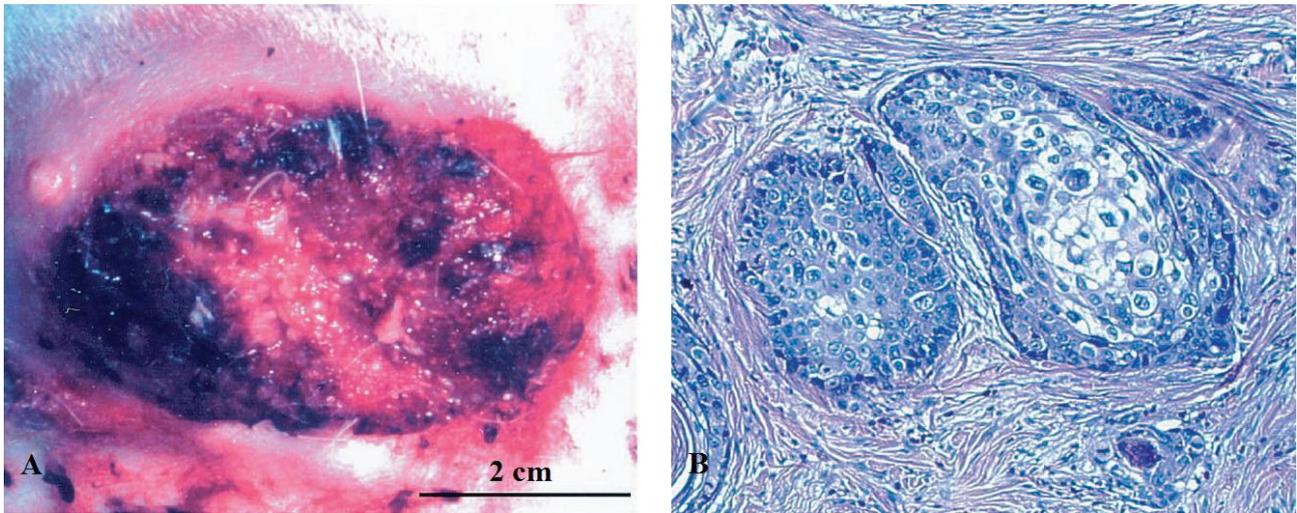
Tableau 14. Stades de la progression et de la régression du complexe papillome de Shope-carcinome épidermoïde (d'après Kreider et Bartlett, 1981)

Stade	Evènement	Jours post-infection	Pourcentage d'animaux atteints
0	Latence	0-14	100
I	Apparition du papillome	14-21	100
II	Croissance exponentielle	30-60	100
	Régression	60-90	10-40
III	Persistance	Durée indéterminée	20-30
IV	Carcinome	350-450	40-60

Le **passage à une tumeur maligne** dépend de certains facteurs :

- **l'espèce touchée** : les lapins domestiques ont plus tendance à développer un carcinome que les lapins américains à queue blanche ;
- **l'âge de l'animal** : plus il est jeune lors de l'infection, plus le temps nécessaire à la transformation en carcinome est court. Ainsi, des lapins infectés *in utero* vont développer un carcinome au bout de 7 mois, contre 6 à 12 mois pour des lapins adultes ;
- **le rôle d'une immunité déficiente** a été évoqué, mais n'a actuellement pas été prouvé ;
- plusieurs arguments sont en faveur d'un **rôle joué par le virus**. Tout d'abord, le génome viral persiste dans les cellules carcinomateuses. De plus, des papillomes induits par l'application quotidienne de goudrons sur les oreilles de lapins ne deviennent jamais malins. Une autre étude indique que la probabilité de transformation carcinomateuse du papillome semble directement proportionnelle à la dose virale utilisée pour induire le développement du papillome ;
- certaines publications mettent en avant le rôle de **cocarcinogènes**, tels que les hydrocarbures polycycliques (Rous et Beard, 1935 ; Kreider et Bartlett, 1981).

Figure 63. Aspects macroscopique et microscopique d'un carcinome dérivé d'un papillome chez un lapin européen (d'après Han et al., 2000)



A. La tumeur présente une croissance invasive dans les tissus adjacents, une surface ulcérée et une zone de nécrose centrale.

B. Aspect microscopique du carcinome épidermoïde. Des cellules épithéliales tumorales sont retrouvées dans le derme. (Grossissement 100x)

Le papillome de Shope est une tumeur qui ne touche que l'épithélium stratifié cutané. A l'analyse histopathologique, les différents auteurs ont rapporté une hyperplasie de la couche des cellules épineuses, ou acanthose (figure 62). Ces cellules présentaient, outre une augmentation de leur taille, un accroissement du nombre de desmosomes et de tonofibrilles, tandis que les autres cellules subissaient une dégénérescence, avec perte des tonofilaments, détachement des desmosomes, atypie nucléaire focale et vacuolisation cytoplasmique. Ces modifications étaient plus marquées dans les couches les plus superficielles qui apparaissaient très kératinisées. La quantité de pigments mélaniques était plus importante que dans l'épiderme sain voisin. Les extrémités des verrues les plus longues pouvaient présenter des zones de nécrose (Shope et Hurst, 1933 ; Weisbroth, 1974 ; Lancaster et Olson, 1982 ; Von Bomhard *et al.*, 2007). L'examen cytologique d'un calque rapporté dans l'étude de Garner (2007) a révélé la présence d'une population uniforme de cellules épithéliales squameuses bien différenciées accompagnées de quelques érythrocytes.

Kreider et Bartlett (1981) ont rapporté que lors de la **transformation du papillome en carcinome épidermoïde**, une zone ulcérée recouverte par un exsudat marron séché se développait en périphérie du papillome puis finissait par s'étendre au reste de la lésion et aux tissus cutanés

adjacents. En microscopie, on observait des nids et des cordons de cellules carcinomateuses avec des perles de kératine qui envahissaient le derme sous jacent (figure 63). Des métastases touchant les nœuds lymphatiques régionaux étaient fréquentes et des métastases pulmonaires étaient retrouvées chez un quart des animaux qui décédaient des suites du carcinome épidermoïde. Une amyloïdose localisée au mésangium glomérulaire rénal, aux capillaires sinusoides hépatiques et à la pulpe rouge de la rate pouvait être retrouvée chez les lapins ayant présenté un carcinome épidermoïde durant plus de trois mois (Kreider et Bartlett, 1981).

La **régression spontanée** de tumeurs établies induites par un *Papillomavirus* était assez fréquente. La plupart des régressions survenaient entre 30 et 60 jours après l'infection, mais certaines débutaient plus tardivement, jusqu'à 90 jours après inoculation. Une fois initiée, la tumeur régressait progressivement en 1 à 2 semaines. Chez un même individu, tous les papillomes régressaient en même temps (Kreider et Bartlett, 1981).

En microscopie, la régression tumorale était marquée par une **infiltration par des cellules mononucléaires** importante, leur nombre étant quatre fois plus grand que dans des tumeurs en cours de progression. Ces cellules se concentraient surtout au niveau de la couche basale. Le nombre de cellules tumorales était au moins diminué de moitié (Kreider et Bartlett, 1981).

Certains **facteurs génétiques** influencent la fréquence et le moment de régression. La fréquence de régression semble légèrement plus faible chez les lapins européens sauvages (*Oryctolagus cuniculus*) que chez les lapins européens de laboratoire. De plus, elle survient plus longtemps après l'inoculation chez les lapins européens sauvages (jusqu'à 7 mois après) et chez les lapins à queue blanche que chez les lapins européens de laboratoire. Elle ne dépend pas de la dose de virus, mais est inversement proportionnelle à la surface cutanée qui a été inoculée et à la taille de la tumeur (Kreider et Bartlett, 1981).

Les caractéristiques des régressions spontanées du papillome de Shope, à savoir l'infiltration de cellules mononucléées, ainsi que leur caractère systémique et anamnétique, suggèrent **l'implication d'un mécanisme d'origine immunitaire**. De plus, la fréquence de ces régressions est augmentée par des stimulations immunitaires spécifiques (vaccination utilisant des broyats de papillomes allogéniques) ou non spécifiques (la flore microbienne et virale indigène particulière à chaque lapin, notamment des bactéries anaérobies telles que *Corynebacterium parvum*, jouant un rôle non négligeable dans la régression tumorale). Elle est en revanche diminuée chez des individus immunodéprimés (suite à un traitement à la méthylprednisolone à forte dose par exemple) et chez

les nouveau-nés. Ces éléments semblent confirmer l'implication d'un mécanisme immunitaire dans les régressions spontanées du papillome de Shope (Kreider et Bartlett, 1981).

En clinique, le diagnostic de papillomatose de Shope est effectué par la présentation clinique et l'analyse histopathologique. Dans les zones où la maladie est endémique, le contrôle des insectes vecteurs peut permettre de limiter les infections naturelles. Le traitement passe par le retrait chirurgical de la tumeur. Les récurrences locales sont fréquentes (Krogstad *et al.*, 2005).

L'étude de Han *et al.* (2000) a permis de mettre en évidence l'intérêt d'une vaccination de lapins européens par des plasmides incluant certains gènes du *Papillomavirus* de Shope. En effet, seulement deux lapins sur les huit ayant reçu cette injection vaccinale trois mois après l'inoculation expérimentale du virus ont développé un carcinome épidermoïde, contrairement aux huit lapins témoins n'ayant pas reçu cette injection qui ont tous développé un carcinome.

### 1.2.1.2 *Le papillome oral du lapin*

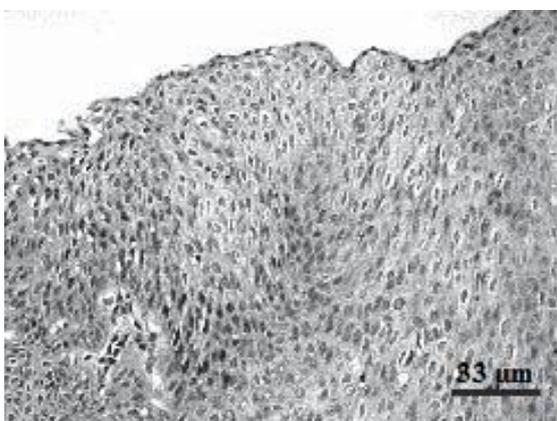
Le papillome oral du lapin est induit par un virus différent de celui du papillome de Shope : il s'agit du virus du papillome oral du lapin (ROPV pour *Rabbit Oral PapillomaVirus*). Ce *Papillomavirus* est à l'origine de la formation de **verrues bénignes de petite taille** localisées presque exclusivement dans la cavité orale et plus particulièrement la face ventrale de la langue chez des lapins assez jeunes, ayant en moyenne 2 à 18 mois (Krogstad *et al.*, 2005). La présence de telles tumeurs a été rapportée aux Etats-Unis d'Amérique, au Mexique, en Europe et en Nouvelle-Zélande. La prévalence de cette papillomatose a été estimée entre 5 et 33 % selon les auteurs (Weisbroth, 1974 ; Krogstad *et al.*, 2005 ; Munday *et al.*, 2007).

La **transmission du virus** s'effectue classiquement de la mère au lapereau lors de l'allaitement. Il s'ensuit alors une période de **latence** plus ou moins longue, jusqu'à ce qu'une lésion de la cavité orale permette le développement de la tumeur. Ceci explique donc la localisation préférentielle du papillome et le jeune âge auquel il survient (Munday *et al.*, 2007). Habituellement, ces **lésions régressent en 60 jours environ**, n'évoluent pas en carcinome malin et ne se redéveloppent pas après excision chirurgicale. Les symptômes associés à ces tumeurs sont peu marqués, étant donné qu'elles sont le plus souvent diagnostiquées à l'occasion de la préparation de l'animal pour une chirurgie ou de l'autopsie (Weisbroth, 1974 ; Krogstad *et al.*, 2005).

Il existe cependant des exceptions. Un papillome oral a été diagnostiqué chez un lapin Flamand géant âgé de 3 ans au niveau de la troisième paupière de l'œil à la suite du son retrait chirurgical par extraction, amplification et séquençage de l'ADN viral. Dix semaines après excision, la tumeur avait réapparu et deux autres papillomes s'étaient développés à proximité. Ils ont été de nouveau enlevés et leur réapparition a été notée deux semaines plus tard. Le lapin a commencé à perdre du poids et est mort trois mois plus tard, soit sept mois après la survenue de la première tumeur. Le papillome n'avait pas régressé au moment de la mort de l'animal. Le décès ne semblait cependant pas être en lien avec la présence des papillomes, l'auteur avançant l'hypothèse d'un système immunitaire défaillant pour expliquer le décès et la persistance de la tumeur. Le cas de ce lapin était aussi étonnant car aucun cas de papillome oral n'avait été diagnostiqué en Nouvelle-Zélande auparavant, ce lapin n'avait de plus jamais été en contact avec des lapins importés (Munday *et al.*, 2007).

A l'**analyse histopathologique**, on observait une hyperplasie épithéliale focale bien délimitée associée à une hyperkératose (figure 64). Certaines cellules situées entre les kératinocytes des couches superficielles pouvaient prendre l'aspect de koïlocytes, caractérisés par un noyau pycnotique entouré par une vacuole périnucléaire. Ces cellules étaient généralement rencontrées lors de l'infection d'une cellule par un papillomavirus. Des inclusions intranucléaires sphériques éosinophiles pouvaient être retrouvées occasionnellement dans certains kératinocytes, rappelant des inclusions virales. Aucun infiltrat massif principalement constitué de lymphocytes CD4+ n'ayant été retrouvé dans les différents papillomes, l'auteur en a déduit que les tumeurs n'étaient pas en cours de régression (Munday *et al.*, 2007).

Figure 64. Aspect histologique d'un papillome oral chez un lapin européen (d'après Munday *et al.*, 2007)



Des koïlocytes contenant un petit noyau sombre entouré par une vacuole périnucléaire proéminente sont observés dans les couches superficielles de l'épiderme.

Le **diagnostic** s'effectue par la clinique, mais aussi par l'identification du virus. Il est en effet important de différencier le virus du papillome oral du virus du papillome de Shope afin de pouvoir fournir un pronostic au propriétaire de l'animal, le papillome de Shope subissant une transformation en carcinome malin dans 75 % des cas chez le lapin domestique, tandis que le papillome oral ne devient jamais malin. Pour cela, une PCR peut être réalisée, utilisant des amorces permettant d'amplifier des séquences d'ADN viral communes à un grand nombre de *Papillomavirus* humain et animal, accompagnée d'un séquençage des fragments amplifiés, comme ce fut réalisé dans le cas décrit par Munday *et al.* (2007).

L'exérèse chirurgicale constitue le **traitement** de base de cette tumeur si jamais celle-ci n'a pas régressé dans les 60 jours. Les cas de récurrence locale sont très rares (Weisbroth, 1974 ; Garner, 2007 ; Munday *et al.*, 2007).

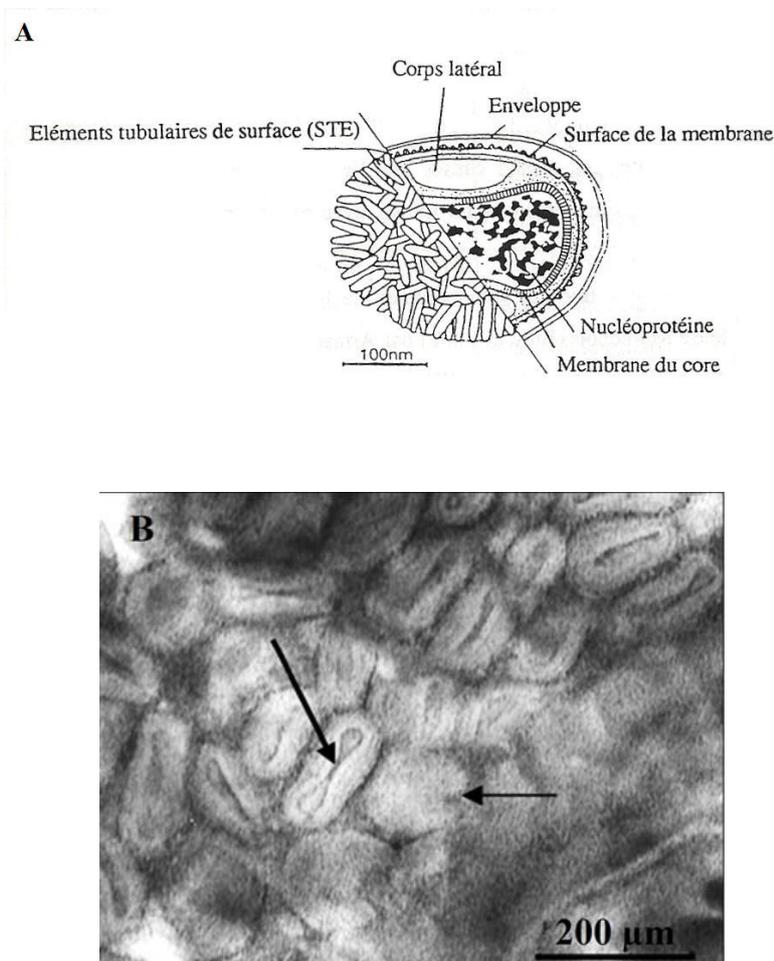
## 1.2.2 Les tumeurs et pseudo-tumeurs transmises par un poxvirus

### 1.2.2.1 La myxomatose

La myxomatose est une maladie infectieuse, **spécifique au lapin**. Les lièvres peuvent être exceptionnellement touchés ; les lapins nains semblent légèrement moins sensibles à la maladie que les autres. Elle présente une importance avant tout médicale du fait de sa haute contagiosité, mais aussi une importance économique par les pertes importantes qu'elle implique (Harkness et Wagner, 1995 ; Stanford *et al.*, 2007).

Elle est causée par un **virus enveloppé à ADN bicaténaire** appartenant à la famille des *Poxviridae*, sous famille des *Chordopoxviridae*, genre des *Leporipoxvirus*. Ce virus est composé d'une enveloppe phospholipidique présentant des éléments tubulaires à sa surface, de deux corps latéraux protéiques et d'une nucléocapside centrale contenant une double chaîne d'ADN linéaire dont les deux brins sont reliés entre eux par une boucle en épingle à cheveux à chaque extrémité (figure 65). Ce virus se réplique uniquement dans le cytoplasme des cellules infectées. La pathogénicité du virus myxomateux peut varier selon les souches : elles ne sont pas toutes létales pour le lapin européen (Fenner, 1990 ; Stanford *et al.*, 2007 ; Catroxo *et al.*, 2009).

Figure 65. Aspect d'un virion myxomateux en microscopie électronique (d'après Fenner, 1990 ; Catroxo et al., 2009)

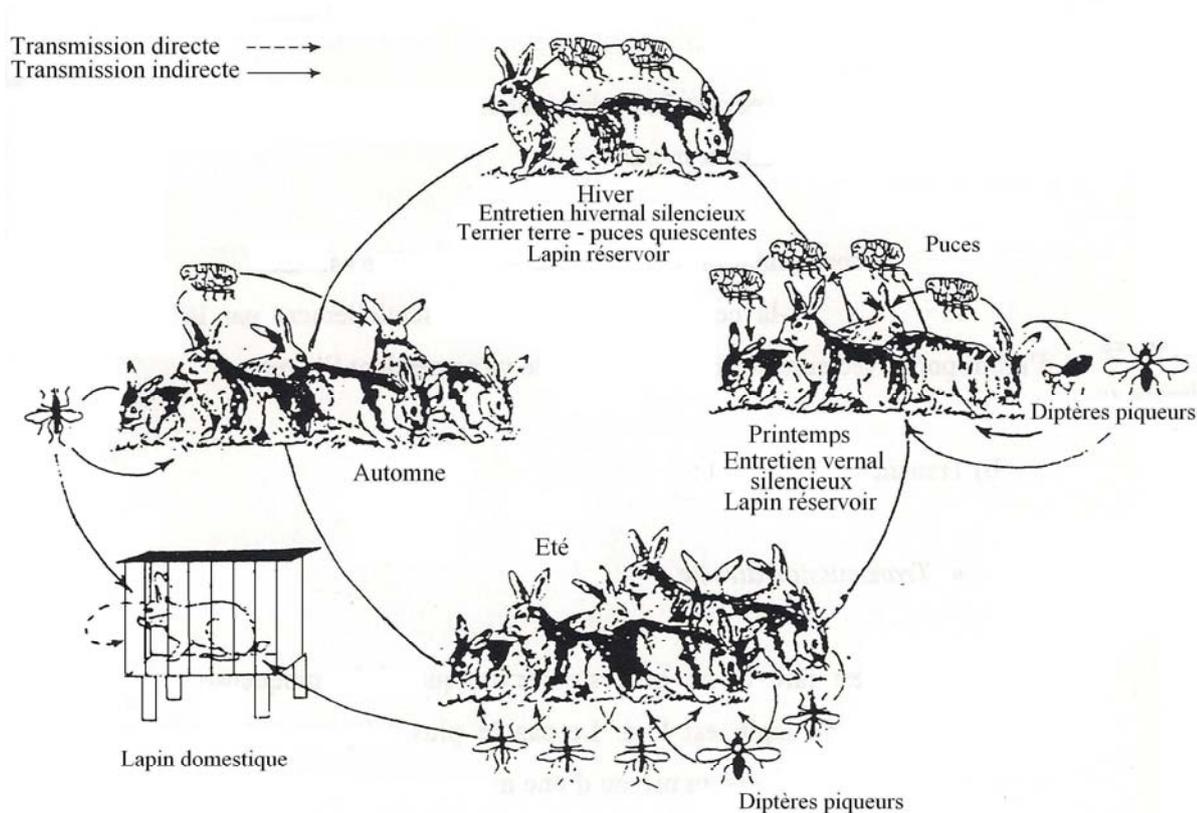


A. Structure d'un virion myxomateux.

B. Les particules virales intracytoplasmiques contiennent une nucléocapside interne biconcave (Grande flèche). Des particules immatures apparaissent vides et entourées d'une membrane (Petite flèche).

Le virus est principalement transmis d'un animal à l'autre *via* un **vecteur** : moustiques appartenant aux genres *Culex*, *Anopheles* et *Aedes*, puces (puce piqueuse du lapin : *Spilopsillus cuniculi*), simoules, plus rarement tiques, poux et acariens. La transmission directe reste rare et ne survient que si la muqueuse ou la peau du lapin est altérée. C'est une maladie **épizootique** qui présente des **variations saisonnières** et annuelles dépendant de l'abondance des lapins, de l'état immunitaire des animaux et enfin de l'abondance et de la diversité des vecteurs (Arthur et Louzis, 1988 ; Harkness et Wagner, 1995). La figure 66 présente le cycle épidémiologique de la myxomatose.

Figure 66. Cycle épidémiologique de la myxomatose (d'après Arthur et Louzis, 1988)



Chez son hôte naturel, à savoir les lapins appartenant au genre *Sylvilagus*, le virus myxomateux est à l'origine de fibromes cutanés bénins, apparus 4 à 8 jours après l'exposition au virus et persistant jusqu'à 40 jours. L'infection des jeunes peut conduire à la mort *via* une infection généralisée (Krogstad *et al.*, 2005 ; Stanford *et al.*, 2007). Chez le lapin européen (*O. cuniculus*), il existe deux formes cliniques de myxomatose :

- la **forme myxomateuse ou nodulaire** est la forme la plus fréquemment rencontrée, notamment chez les lapins nains qui développent la maladie presque exclusivement sous cette forme. Après une incubation de 2 à 18 jours (5 à 8 jours en moyenne), un myxome primaire apparaît au point d'inoculation. S'il s'agit d'une forme aiguë, un gonflement marqué de la face, avec une blépharoconjonctivite aiguë très marquée, puis de la région anogénitale se développe. Des myxomes secondaires se développent ensuite sur tout le corps de l'animal, principalement au niveau de la tête, conférant à l'animal un « profil léonin »

- la **forme amyxomateuse** est moins fréquente. Après une incubation plus longue, de l'ordre de 1 à 3 semaines, des lésions oculaires, génitales et surtout nasales se développent, avec un larmolement, une conjonctivite marquée et un jetage mucopurulent (Harkness et Wagner, 1995 ; Krogstad *et al.*, 2005 ; Catroxo *et al.*, 2009).

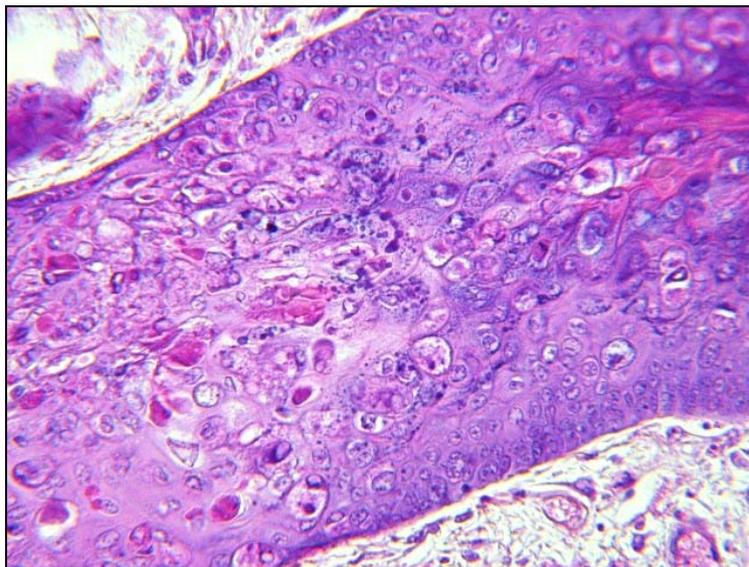
*Figure 67. Aspect d'un lapin atteint de myxomatose (données personnelles)*



Les lésions observées sont principalement les **myxomes** ; il s'agit de **pseudo-tumeurs**. Sacre (1986) indiquait qu'elles apparaissaient sous la forme de nodules cutanés plus ou moins bien délimités, non adhérents aux tissus sous jacents, d'une taille de 1 à 6 cm de large pour quelques mm à 1 cm d'épaisseur, de consistance molle à élastique. Ces myxomes pouvaient être plus ou moins exsudatifs et devenaient rapidement croûteux. Leur aspect était grisâtre ou rosé et homogène à la coupe. A l'**analyse histopathologique**, les cellules présentaient les mêmes lésions qu'il s'agisse de cellules épidermiques, dermiques ou sous cutanées, à savoir une inclusion cytoplasmique éosinophile dense, volumineuse et souvent juxtanucléaire, appelée corps de Splendore. Leur noyau apparaissait tacheté, présentait une hyperchromatose et pouvait évoluer vers la pycnose ou subir des

altérations considérables, avec des contours nucléaires irréguliers et une silhouette déformée. Certaines cellules subissaient une dégénérescence vacuolaire accompagnée d'une forte augmentation de volume, notamment en périphérie des lésions. Ces cellules apparaissaient isolées ou en amas, arrondies, avec un cytoplasme éosinophile et granuleux. Ces lésions se traduisaient par la formation de vésicules au sein de l'épiderme, avec ou sans hyperplasie épithéliale. Dans le derme, les fibroblastes se disposaient en nodules concentriques périvasculaires. La substance fondamentale était très modifiée et présentait une métachromasie : elle apparaissait ainsi plutôt acidophile en périphérie et tendait à devenir basophile lorsque l'on se rapprochait du centre des lésions. Ces modifications induisaient un œdème. Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins s'hypertrophiaient et proliféraient. Les muscles peauciers étaient variablement atteints (figure 68) (Sacre, 1986).

*Figure 68. Aspect microscopique d'une lésion myxomateuse chez un lapin européen (d'après le Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)*



Lésion de dégénérescence ballonnante et de nécrose des acanthocytes du corps muqueux, on note la présence de volumineuses inclusions intracytoplasmiques.

De nombreux organes pouvaient aussi être atteints :

- les **nœuds lymphatiques**, la rate et le thymus présentaient des lésions caractéristiques survenant souvent précocement, à savoir une prolifération de cellules réticulaires associée à une diminution de la proportion de cellules lymphoïdes. Les nœuds lymphatiques étaient également le siège d'une infiltration d'hétérophiles, de la formation de cellules géantes multinucléées et de lésions vasculaires ;
- le **foie** n'apparaissait pas systématiquement atteint. Les lésions n'étaient pas caractéristiques de la myxomatose et englobaient des modifications des vaisseaux sanguins et une hypertrophie des cellules de Küpffer ;
- les **poumons** présentaient souvent des hémorragies alvéolaires, associées à une dégénérescence vasculaire. Dans les cas où l'évolution de la maladie était rapide, une alvéolite exsudative pouvait être présente. Une surinfection bactérienne était observée si l'évolution était plus longue ;
- les **gonades** étaient atteintes dans un quart des cas. Chez le mâle, les testicules présentaient un œdème, une infiltration leucocytaire et une dégénérescence des tubes séminifères. Chez la femelle, l'utérus présentait une atrophie épithéliale, une sclérose interstitielle et une oblitération des trompes ;
- les **surrénales** ne présentaient qu'occasionnellement des lésions, qui étaient d'un type similaire aux lésions du foie ;
- les **reins** présentaient fréquemment une glomérulonéphrose avec dégénérescence de l'épithélium tubulaire ;
- le **cœur** n'était qu'occasionnellement touché.

Enfin, la myxomatose induisait des **modifications hématologiques**, avec une anémie et une forte leucocytose en début d'infection (Sacre, 1986).

Le **diagnostic** s'effectue principalement grâce aux données épidémiologiques et à la présentation clinique. Le diagnostic différentiel inclut différentes viroses telles que la variole du lapin, le papillome de Shope, ou encore la fibromatose du lapin ainsi que des maladies bactériennes comme la tularémie, la pasteurellose ou la tréponématose. Le diagnostic de laboratoire revêt une

importance qui augmente avec l'atténuation des symptômes. Le diagnostic direct est préférentiellement réalisé sur un myxome et peut s'effectuer par culture embryonnaire, culture cellulaire et viroscopie, séroimmunologie. Le diagnostic indirect permet la mise en évidence d'anticorps par séroneutralisation ou par la méthode ELISA (Moleres, 1998).

Il n'existe actuellement **aucun traitement spécifique** de la myxomatose. Les mesures classiques de prophylaxie sanitaire, à savoir la limitation de la densité des lapins en élevage, les mesures d'hygiène et de désinfection des locaux et du matériel, les contrôles à l'introduction de nouveaux animaux, la lutte contre les vecteurs, etc. ne permettent pas à elles seules l'éradication de la maladie. De plus, l'immunité développée suite à une première infection par le virus myxomateux est faible : le lapin n'est pas protégé contre une infection par un autre virus myxomateux qui pourrait être plus pathogène. La vaccination doit être utilisée à titre préventif et n'est pas efficace sur des animaux vaccinés en période d'incubation (Boucher et Nouaille, 2002 ; Stanford *et al.*, 2007). Il existe plusieurs catégories de vaccins :

- les **vaccins hétérologues** sont réalisés à partir du virus du fibrome de Shope utilisé en raison de sa proximité antigénique avec le virus de la myxomatose. Néanmoins, leur inconvénient majeur est leur durée d'immunité limitée et variable d'un animal à l'autre. Ces vaccins ne sont ainsi que peu utilisés. De plus, les lapins nains développent facilement un fibrome cutané sur le site d'injection vaccinale. Cette lésion survient dans près de 40 % des cas. Elle régresse habituellement en quelques semaines, mais elle peut aussi s'abcéder, dans environ 5 % des cas. Les lapins nains peuvent également souffrir d'apathie suite à la vaccination, dans 25 % des cas. Il est par conséquent conseillé de les vacciner de préférence avec des vaccins homologues ;
- les **vaccins homologues** sont créés à partir de souches modifiées du virus myxomateux, la plus utilisée en France est la souche Saurat Gilbert (SG33). Ces vaccins semblent présenter un pouvoir protecteur nettement supérieur à celui des vaccins hétérologues. Il est en revanche conseillé de ne pas utiliser ces vaccins dans un élevage mal contrôlé d'un point de vue sanitaire, le vaccin pouvant agir comme s'il provoquait une immunodépression, permettant ainsi à des bactéries présentes dans le milieu de se développer (Moleres, 1998 ; Boucher et Nouaille, 2002 ; Stanford *et al.*, 2007).

Ainsi, compte tenu de ces données, différents **protocoles de vaccination** peuvent être utilisés. Par exemple, la primovaccination peut être effectuée à l'âge de 4 semaines avec un vaccin

hétérologue, le vaccin homologue pouvant être employé dans un élevage bien maîtrisé d'un point de vue sanitaire. Le premier rappel est effectué ensuite à l'âge de 10 semaines avec un vaccin homologue. Les rappels suivants peuvent être faits tous les 4 mois, voire être plus rapprochés si le contexte épidémiologique le justifie. Le vaccin pour la maladie hémorragique du lapin (VHD) peut être administré en même temps que le vaccin pour la myxomatose, mais doit être injectés séparément s'il ne s'agit pas d'un vaccin combinant les deux maladies (Boucher et Nouaille, 2002).

### 1.2.2.2 Le fibrome de Shope

Le virus du fibrome de Shope (SFV) appartient aussi au genre des *Leporipoxvirus*. Il a été découvert en 1932 par Richard Shope et est à l'origine de la formation de tumeurs fibromateuses chez son hôte naturel, le **lapin à queue blanche** (*Sylvilagus floridanus*) (Shope, 1932), chez d'autres espèces du genre *Sylvilagus* (*S. bachmani*) (Weisbroth, 1974), mais aussi chez d'autres Lagomorphes, comme le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), le lièvre africain (*Lepus capensis*) chez qui des lésions identiques à celles causées par le virus du fibrome de Shope ainsi que des particules virales ont été retrouvées (Karstad *et al.*, 1977). La distribution de cette maladie au sein des populations de lapin au **Canada** et aux **Etats-Unis d'Amérique** semble **enzootique** (Willer *et al.*, 1999). Il s'agit de la seconde tumeur la plus fréquemment diagnostiquée dans l'étude de Von Bomhard *et al.* (2007) qui a été effectuée aux Etats-Unis d'Amérique : un fibrome de Shope a été retrouvé chez 19 des 179 lapins inclus dans l'étude.

Le virus du fibrome de Shope se transmet d'un lapin à l'autre par **piqûre d'insectes** (mouches, moustiques), tout comme la myxomatose. Il ne semble en revanche pas y avoir de transmission directe d'un animal à l'autre. Le virus est à l'origine chez les lapins adultes de **lésions nodulaires fibreuses bénignes**. Chez le lapin à queue blanche, la tumeur atteint sa taille maximale, de l'ordre de 4 à 6 cm de diamètre, au bout de 5 semaines environ, puis n'évolue plus pendant un temps variable et enfin régresse au bout de 4 à 5 mois, suite à l'activation d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (Weisbroth, 1974). **Chez le lapin européen, l'évolution est plus rapide** : une tumeur induite expérimentalement régresse en un mois environ. Si l'infection de lapins adultes par le virus du fibrome de Shope revêt un caractère bénin, il n'en va pas de même chez des individus présentant un déficit immunitaire : l'infection de lapereaux nouveau-nés ou de lapins immunodéprimés peut conduire au décès de l'animal (Willer *et al.*, 1999). Les lésions observées après inoculation du virus à des lapins européens adultes (*Oryctolagus cuniculus*) sont également

bénignes. Les lésions peuvent présenter des localisations variables : parties distales des membres antérieurs ou postérieurs, tête, pavillons auriculaires (figure 69) (Krogstad *et al.*, 2005).

*Figure 69. Aspect macroscopique de fibromes de Shope chez un lapin européen (d'après Krogstad et al., 2005)*

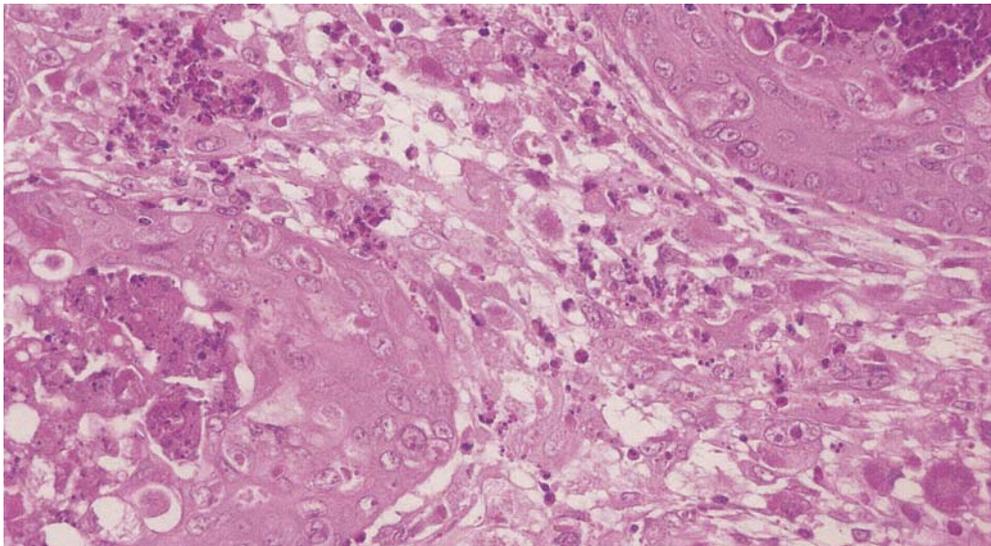


L'animal présente des masses sous-cutanées multifocales localisées à la région génitale, aux extrémités et près des yeux (flèches et tête de flèche).

A l'**analyse histopathologique**, les lésions décrites par les différents auteurs apparaissaient sous la forme de nodules bien délimités localisés dans le derme (figure 70). Elles étaient constituées de cellules volumineuses rondes à ovales, ou encore fusiformes ou étoilées, d'aspect proche de celui des fibroblastes, avec un cytoplasme éosinophile pâle pouvant être rare ou abondant. Certaines de ces cellules pouvaient présenter un cytoplasme vacuolisé. Des inclusions cytoplasmiques éosinophiles à basophiles pouvaient être retrouvées dans les cellules de l'épithélium et du derme ; elles étaient présentes systématiquement chez le lapin à queue blanche et plus occasionnellement chez le lapin européen. Des fibres intercellulaires collagéniques étaient présentes. L'infiltration par

des hétérophiles, des macrophages, des lymphocytes ou des plasmocytes était fréquente. L'épithélium situé au dessus des lésions présentait une hyperplasie plus ou moins marquée, pouvant être localement associée à un œdème ou une nécrose (Krogstad *et al.*, 2005). Trois semaines après l'inoculation, des **papilles épidermiques** pouvaient se développer et faire protrusion dans le nodule tumoral chez le lapin à queue blanche et le lièvre (Shope, 1932 ; Karstad *et al.*, 1977). Elles étaient alors terminées par des amas irréguliers de cellules épithéliales hypertrophiées. Un infiltrat inflammatoire était présent à la base de la tumeur. Il était composé de lymphocytes, de plasmocytes, de macrophages et d'hétérophiles (Weisbroth, 1974 ; Von Bomhard *et al.*, 2007).

*Figure 70. Aspect microscopique d'un fibrome de Shope chez un lapin européen (d'après Lemberger et Nicolier, 2009)*



La tumeur, bien délimitée, est constituée d'une prolifération de cellules mésenchymateuses présentant des inclusions cytoplasmiques.

En **microscopie électronique**, des particules virales pouvaient être observées. Elles présentaient une localisation intracytoplasmique. Leur forme était allongée ; la nucléocapside interne biconcave était bien visible et apparaissait entourée par quelques couches disposées régulièrement. La taille moyenne de ces particules virales était de 244 nm (Karstad *et al.*, 1977).

Le virus du fibrome de Shope présente de grandes **similitudes avec le virus myxomateux**, notamment d'un point de vue génomique. Quelques réarrangements ont néanmoins eu lieu :

- quelques gènes localisés au niveau des télomères sont présents dans le génome du virus myxomateux et absents dans celui du virus du fibrome de Shope. Le rôle de ces gènes reste inconnu ;
- d'autres gènes du génome du virus du fibrome de Shope, également situés au niveau des télomères, sont dupliqués, alors qu'il n'en existe qu'une seule copie au sein du génome du virus myxomateux. La fonction de ces gènes est également inconnue ;
- d'autres gènes sont enfin absents du génome du virus du fibrome de Shope et sont présents dans le génome du virus myxomateux. Le rôle de la majeure partie de ces gènes est inconnu, mais on sait que le gène M008.1 L/R joue un rôle dans la virulence marquée du virus myxomateux chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*). Son absence dans le génome du virus du fibrome de Shope serait donc un des éléments permettant d'expliquer sa faible virulence (Willer *et al.*, 1999).

Ces similitudes sont utilisées dans la prophylaxie de la myxomatose. En effet, il existe un vaccin hétérologue contre la myxomatose utilisant le virus du fibrome de Shope. Après injection intradermique, une zone circulaire congestionnée pouvant se transformer en fibrome apparaît en 3 à 4 jours au point d'injection. L'immunité est induite en 4 à 5 jours, mais la protection ne dure que deux mois. De plus, les anticorps résiduels formés après la première vaccination peuvent neutraliser une seconde injection du vaccin. Les injections vaccinales ne peuvent de ce fait être renouvelées que tous les 3 à 4 mois et la protection induite par ce vaccin contre la myxomatose est donc discontinuée (Boucher et Nouaille, 2002).

Comme ces tumeurs régressent spontanément, aucun traitement n'est à envisager dans la plupart des cas (Krogstad *et al.*, 2005).

### *1.2.2.3 Le fibrosarcome du lapin*

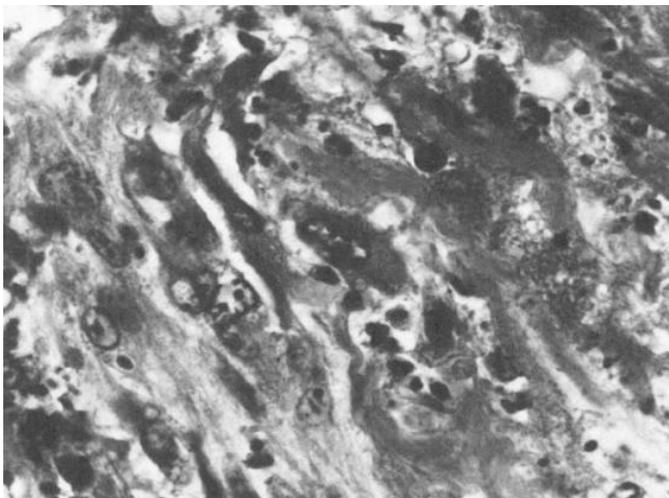
Le virus du fibrosarcome du lapin (MRV pour *Malignant Fibroma Virus*) est un *Poxvirus* résultant de la **recombinaison du virus du fibrome de Shope et du virus myxomateux**. Il a été

mis en évidence pour la première fois en 1983 chez des lapins blancs Néo-Zélandais (*Oryctolagus cuniculus*) porteurs du fibrome de Shope (Strayer *et al.*, 1983).

Les animaux atteints présentaient une tumeur primaire discrète, associée à des métastases de localisation variée : nœuds lymphatiques, narines, yeux, oreilles et de façon moins fréquente membres postérieurs, vulve, anus et tissus sous cutanés thoraciques. L'une des caractéristiques majeures de cette tumeur était le **dysfonctionnement immunitaire marqué** qui lui est associé. Il était à l'origine d'infections par des germes opportunistes mettant principalement en jeu des bactéries Gram négatives : *Pasteurella multocida* principalement, mais aussi *Bordetella bronchiseptica*. Ces infections se traduisaient par une conjonctivite et une rhinite purulentes marquées empêchant l'animal d'ouvrir les yeux et de respirer par les narines et finissaient par provoquer la mort du lapin en 12 à 18 jours (Strayer *et al.*, 1983).

A l'**analyse histopathologique**, la tumeur primaire et les métastases prenaient l'aspect d'un d'un **myxosarcome**, c'est-à-dire d'une tumeur maligne du tissu conjonctif présentant un tissu myxoïde abondant (figure 71). Elle était composée de cellules de grande taille possédant un noyau volumineux et un nucléole proéminent, de quelques cellules d'aspect fusiforme et d'une matrice myxoïde abondante. L'épiderme recouvrant la tumeur était parfois ulcéré et aucune inclusion virale n'était retrouvée dans les cellules épidermiques. Les nœuds lymphatiques régionaux et la rate présentaient une augmentation de la taille du centre germinatif des follicules lymphoïdes (Strayer *et al.*, 1983).

Figure 71. Aspect microscopique d'une tumeur induite par le virus du fibrosarcome du lapin chez un lapin européen (d'après Strayer *et al.*, 1983)



La tumeur est composée de cellules de grande taille contenant un noyau volumineux et des nucléoles proéminents ainsi que de cellules fusiformes baignant dans une matrice myxoïde abondante.

(Grossissement 400x)

L'immunodépression notée chez les animaux porteurs du virus du fibrome malin des lapins comprenait une **baisse de l'immunité spécifique et non spécifique**. La réponse des lymphocytes B et T spléniques à des *stimuli* mitogènes était altérée dès J<sub>6</sub> après l'inoculation du virus, alors que l'animal ne présentait encore aucun symptôme. Elle persistait ou s'accroissait jusqu'à J<sub>10</sub>, les symptômes associés à une baisse de l'immunité étaient alors présents. Cette immunodépression survenait avant le développement des métastases et sans lymphotoxicité ni altération majeure de l'architecture des organes lymphoïdes. La cause de cette baisse majeure de l'immunité n'était pas connue par l'auteur (Strayer *et al.*, 1983).

Le virus du fibrosarcome des lapins présente une communauté antigénique très marquée avec le virus du fibrome de Shope, les deux antiserums neutralisant les deux virus de façon presque identique. Il existe également des réactions immunologiques croisées avec le virus myxomateux, mais ces deux virus restent antigéniquement distincts (Strayer *et al.*, 1983 ; Moleres, 1998).

#### 1.2.2.4 Le fibrome du lièvre

Le virus du fibrome du lièvre est également un *Poxvirus* à l'origine de l'apparition de **petits fibromes bénins chez le lièvre européen** (*Lepus europeus*). L'inoculation du virus chez les lapins de l'espèce *Sylvilagus* ne permet pas le développement d'une tumeur. En revanche, après injection chez le lapin européen adulte (*Oryctolagus cuniculus*), un fibrome de petite taille se développe au bout de 10 à 12 jours. L'inoculation d'un lapereau européen induit le développement d'un fibrome plus volumineux que chez l'adulte (Weisbroth, 1974).

Le mode de transmission n'est pas connu, mais semble nécessiter la présence d'arthropodes vecteurs, les tumeurs n'étant retrouvées chez le lièvre que durant la fin de l'été et l'automne (Weisbroth, 1974).

Les lésions observées se développaient principalement au niveau des oreilles, des paupières et des membres postérieurs. A l'analyse histopathologique, elles apparaissaient semblables à celles du fibrome de Shope (Weisbroth, 1974).

## 1.2.3 Les tumeurs transmises par d'autres virus

Elles comprennent des lymphomes et un hépatocarcinome transmis par des virus.

### 1.2.3.1 Le lymphome d'origine virale

En 1968, Hinze a mis en évidence un *Herpesvirus*, qu'il a nommé *Herpesvirus sylvilagus*, qui était à l'origine d'un lymphome chez le lapin à queue blanche jeune ou adulte (*Sylvilagus floridanus*). L'inoculation du virus chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) n'aboutissait pas au développement de la tumeur. Ce virus était immunologiquement distinct des autres *Herpesvirus* (Weisbroth, 1974).

Après inoculation du virus par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée, une virémie persistante se mettait en place. Elle s'accompagnait 4 à 8 semaines après l'infection d'une **lymphocytose** allant jusqu'à 15 000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> (pour une valeur normale de l'ordre de 4 900 à 10 000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>), le taux de lymphocytes parmi les cellules sanguines pouvant atteindre 97 %, au lieu de 39,0 à 68,5 % chez un lapin normal. Ces lymphocytes étaient pour environ la moitié des lymphocytes immatures, anormaux et volumineux. Au bout de 18 semaines, les valeurs de l'hémogramme semblaient se rapprocher des valeurs normales, malgré une lymphocytose persistante à environ 7 à 8 000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> et la présence de lymphocytes anormaux. Les animaux atteints présentaient une lymphadénomégalie généralisée, une splénomégalie et une augmentation de la taille des reins. Ces organes apparaissaient à l'**analyse histopathologique** infiltrés par des lymphocytes immatures à différents stades de développement, présentant un noyau volumineux, un ou plusieurs nucléoles proéminents et un cytoplasme abondant. D'autres organes pouvaient être touchés, notamment le foie et le myocarde. Parmi les animaux infectés, 10 % des adultes et 27 % des jeunes présentaient la majorité des critères permettant d'aboutir au diagnostic de lymphome : l'architecture des nœuds lymphatiques et de la rate était totalement modifiée, ces organes apparaissaient envahis par les lymphocytes immatures. De plus, de nombreux autres organes présentaient des infiltrats lymphocytaires (poumons, pancréas, glandes salivaires, intestins). Aucune inclusion virale n'a été observée dans les différents organes atteints (Weisbroth, 1974).

En 1976, Gupta a mis en évidence des **particules virales** dans les cellules tumorales d'un lymphome chez un lapin européen sans qu'un lien ait été établi avec la genèse du cancer. Ce cas a été brièvement décrit dans la deuxième partie (Deuxième Partie, 1.1.7.1).

### *1.2.3.2 L'hépatocarcinome de Dos Santos*

Dos Santos a décrit le cas de 35 lapins européens appartenant à la même colonie dans un élevage ayant développé un hépatocarcinome qui leur fut fatal. Parmi ces lapins, seuls 25 présentaient des métastases pulmonaires. L'hépatocarcinome était localisé pour la très grande majorité des animaux au foie seulement, deux étaient localisés au canal biliaire et au foie et enfin un seul concernait seulement le canal biliaire. La présence d'inclusions intranucléaires dans les cellules tumorales a permis à l'auteur de conclure que les tumeurs étaient d'origine virale, sans que cette hypothèse ait été démontrée par ailleurs (Weisbroth, 1974).

Ainsi les tumeurs et pseudo-tumeurs transmises par des virus présentent une importance considérable, d'un point de vue médical et économique (notamment la myxomatose qui engendre des pertes considérables), mais aussi d'un point de vue historique avec le papillome de Shope qui a été la première tumeur transmise par un virus décrite chez un Mammifère.

La pathologie tumorale des Lagomorphes ne se limite pas aux tumeurs spontanées, il existe en effet des tumeurs transplantables chez le lapin, utilisées en expérimentation.

## **2 Les tumeurs transplantables des Lagomorphes**

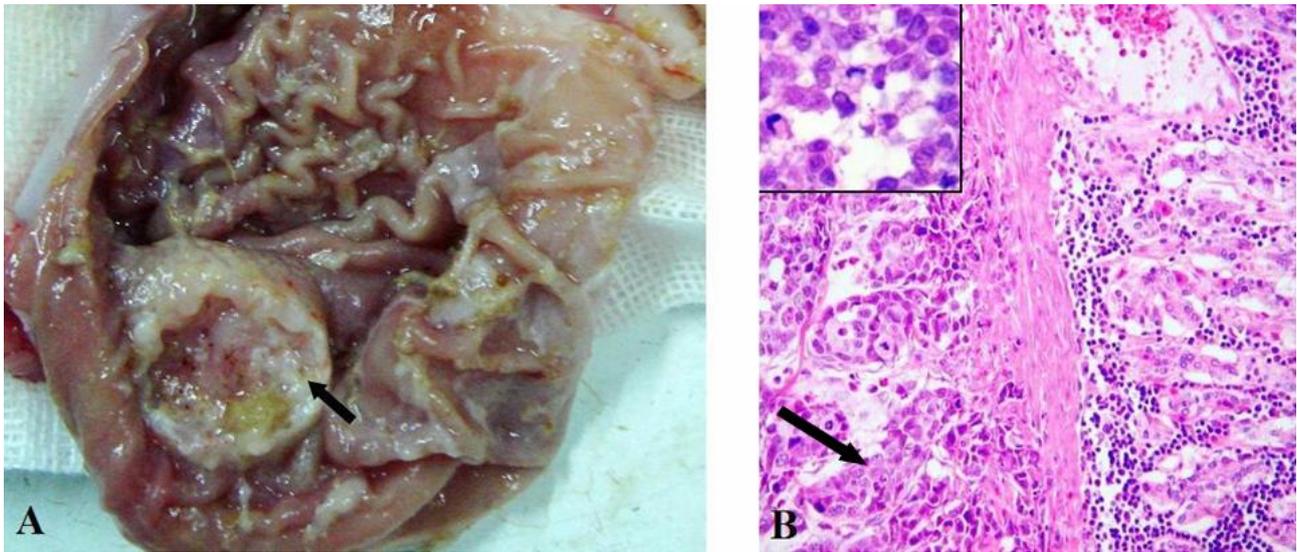
Une tumeur transplantable est une tumeur qui, après prélèvement de cellules tumorales sur un animal, peut se développer suite à leur injection chez un autre animal ou sur un autre site anatomique chez le même animal. Il existe chez le lapin des tumeurs transplantables dont les applications sont très nombreuses, notamment en cancérologie humaine. La plus utilisée de nos jours est le carcinome VX.

### **2.1 Les carcinomes V ou VX du lapin**

Le virus du papillome de Shope, précédemment décrit dans la partie consacrée aux tumeurs spontanées d'origine virale, est à l'origine de papillomes pouvant évoluer vers un carcinome des cellules malpighiennes, ou épithélioma spinocellulaire aussi appelé carcinome épidermoïde. Les carcinomes V (V pour virus, aussi appelés VX) sont des séries de tumeurs transplantables dérivées de ces carcinomes (Kidd et Rous, 1940). La série la plus utilisée et la plus représentative est la série n°2, appelée **carcinome V2 ou VX2**. Le génome du virus du papillome de Shope, au départ conservé dans les cellules carcinomateuses, a fini par ne plus être détectable, faisant du carcinome V2 une tumeur classique sans qu'aucun agent étiologique ne soit détectable (Weisbroth, 1974 ; Kreider et Bartlett, 1981).

Le carcinome V2 présente ainsi des caractéristiques classiques d'un **épithélioma spinocellulaire ou carcinome épidermoïde** combinées à un **potentiel invasif extrêmement marqué**. Il peut être transplanté dans toutes les lignées de lapins, mais son extension et sa vitesse de croissance varient selon les individus. Cette tumeur présente un mode de croissance invasif après implantation sur à peu près n'importe quelle région du corps de l'animal, grâce à la néovascularisation qu'il développe. Des amas de cellules carcinomateuses envahissent presque systématiquement les vaisseaux lymphatiques et sanguins soit préexistants soit néoformés, principalement de faible diamètre. Ils peuvent être mis en évidence par l'analyse histopathologique (figure 72). Des cellules tumorales isolées circulantes peuvent également être retrouvées. Les métastases sont très fréquentes, les nœuds lymphatiques régionaux sont atteints chez la plupart des individus et environ la moitié des animaux présentent des métastases pulmonaires. Les autres sites ne sont qu'occasionnellement touchés (Kreider et Bartlett, 1981 ; Sträuli et Haemmerli, 1984).

*Figure 72. Aspect macroscopique et microscopique d'un carcinome VX2 implanté dans la sous muqueuse de l'estomac d'un lapin européen (d'après Mei et al., 2010)*



- A. Deux semaines après inoculation, l'autopsie du lapin révèle la présence d'une tumeur stomacale ulcérée (flèche).  
B. Les cellules tumorales (Flèche) ont envahi la totalité de la paroi de l'estomac. (Grossissement 100x)  
Insert. Des figures de mitose sont fréquemment retrouvées dans les cellules tumorales. (Grossissement 200x)

### 2.1.1 Mécanismes d'envahissement local par les cellules tumorales

Les mécanismes d'envahissement local peuvent être directs, faisant intervenir l'activité des cellules cancéreuses elles-mêmes, ou indirects, mettant en jeu les réactions de l'hôte face au développement de la tumeur.

Les mécanismes impliquant les cellules V2 sont très variés. Ils englobent :

- la **prolifération des cellules tumorales**. Elle débute après une latence de 24 heures en moyenne et se poursuit jusqu'au décès de l'hôte. Les cas de régression sont très rares ;
- le **mode de croissance** compact ou dissocié. Rapidement après l'implantation, la tumeur prend la forme d'un seul ou de plusieurs petits foyers compacts de cellules. Par la suite, la structure tumorale devient plus lâche, les cellules apparaissent plus dissociées les unes des autres et la tumeur se retrouve majoritairement composée de cellules solitaires ou en petits

- une **action histolytique**. La structure du tissu conjonctif, conservée au début de la croissance de la tumeur, devient profondément modifiée au fur et à mesure que les cellules se dissocient. Ses différents composants (fibres de collagène, protéoglycanes) sont totalement détruits à proximité immédiate de la tumeur, tandis qu'ils sont moins altérés lorsque l'on s'éloigne de la tumeur. Les enzymes responsables de ces modifications sont des collagénases et des protéinases. Ces deux enzymes sont synthétisées par les cellules V2, mais aussi par les cellules de l'hôte. Les cellules carcinomateuses produisent également un facteur, appelé PSF pour *Proteinase Stimulating Factor*, qui a une action à distance sur d'autres sites anatomiques sur l'animal, mais aussi une action locale permettant la stimulation de la production de collagénases et de protéinases ;
- la **mobilité des cellules tumorales**. Après implantation dans le mésentère, les cellules migrent d'abord à la surface du mésentère avant de s'enfoncer entre les cellules mésothéliales. Les cellules V2 présentent alors des formes variées ; elles peuvent se polariser et émettre une extension cytoplasmique principale ou présenter plusieurs petites extensions ayant la forme d'épines. La multiplication de ces cellules en cours de migration induit la formation de foyers compacts qui deviennent au fil du temps plus gros et moins cohésifs. A partir de ces foyers, les cellules tumorales migrent de façon rayonnée puis se divisent à nouveau en cours de migration, donnant naissance à de nouveaux petits foyers compacts épars (Sträuli et Haemmerli, 1984).

Les **réactions de l'hôte** peuvent influencer fortement l'envahissement tumoral, favorisant soit l'hôte soit la tumeur. Elles incluent :

- la **transformation des fibrocytes en fibroblastes et la multiplication de ces derniers**, qui s'effectuent précocement lors de l'envahissement tumoral. La matrice extracellulaire devient alors plus dense ;
- la **néoformation de vaisseaux sanguins** induite par un facteur issu des cellules tumorales, le facteur TAF pour *Tumor Angiogenesis Factor*. Ces vaisseaux sont très dilatés, rapidement colonisés par les cellules V2 et peut constituer le point de départ de leur dissémination par voie hématogène et ainsi de la formation de métastases ;

- la **contraction des cellules mésothéliales** permet de découvrir la membrane basale sous-jacente, facilitant ainsi l'envahissement tissulaire par les cellules tumorales ;
- la **mobilisation de cellules inflammatoires** (granulocytes, puis monocytes et lymphocytes) favorise également l'envahissement tumoral. Les macrophages et lymphocytes présents sur le site d'implantation présentent en effet une activité tumoricide défectueuse. De plus, les polynucléaires arrivant au bout de leur durée de vie extravasculaire se retrouvent à libérer leurs hydrolases avant d'atteindre la tumeur, facilitant la migration des cellules tumorales dans ces tissus lésés ;
- des **dépôts de fibrine** sont retrouvés autour des cellules tumorales sénescents. La sécrétion par les cellules V2 d'un facteur activant directement le facteur X de la coagulation est à l'origine de la formation de ces dépôts. Cependant, comme les cellules tumorales présentent aussi une activité fibrinolytique, la signification de ces dépôts pour le développement du carcinome reste difficile à évaluer ;
- une **hypercalcémie** a été mise en évidence chez la plupart des lapins présentant un carcinome d'un stade avancé. Elle semble être à relier à l'activation des ostéoclastes et à la synthèse de prostaglandine PGE<sub>2</sub> par les cellules tumorales (Sträuli et Haemmerli, 1984).

## 2.1.2 Les applications du carcinome VX2 des lapins

Les applications du carcinome VX2 sont très nombreuses ; ces tumeurs peuvent par exemple être utilisées dans :

- la détermination d'un **modèle animal** pour certaines tumeurs humaines, afin d'en étudier les caractéristiques biologiques ou les modalités de diagnostic et traitement. C'est le cas par exemple pour des carcinomes de la langue et du larynx, notamment des sinus piriformes, mais aussi des carcinomes rectal, pleural, péritonéal ou hépatique (Kreuter *et al.*, 2008 ; Liang *et al.*, 2009 ; Mei *et al.*, 2010) ;
- **l'étude des modalités d'angiogenèse ou d'envahissement tumoral**, par exemple par l'évaluation des taux de métalloprotéases impliquées dans le développement de cancers de la région de la tête et du cou (Mandic *et al.*, 2002) ;

- **l'étude de la faisabilité et de l'efficacité de différentes modalités de traitement**, notamment chirurgical. Les paramètres mesurés sont alors le taux de récurrence locale après retrait de la tumeur ainsi que le taux de développement de métastases. Cela peut concerner par exemple des essais de retrait chirurgical d'un carcinome auriculaire, ou de traitement par cryothérapie d'un carcinome vésical (Sapundzhiev *et al.*, 2005 ; Yang *et al.*, 2001) ;
- **l'étude du syndrome d'obstruction de la veine cave crâniale** causée par le développement d'un carcinome VX2 après injection échoguidée de cellules tumorales dans le tissu sous-cutané du cou (Lv *et al.*, 2007).

## 2.2 Le carcinome de Brown-Pearce

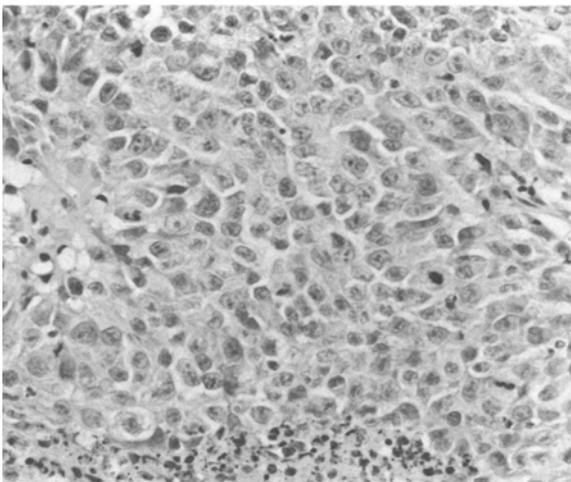
Le carcinome de Brown-Pearce fut **l'une des tumeurs transplantables du lapin les plus utilisées dans les années 1970-1980** ; son utilisation n'a été que peu rapportée depuis. Cette tumeur a été découverte au niveau d'un chancre scrotal d'un lapin utilisé en expérimentation dans l'étude de la syphilis (infection par une bactérie spirochète, *Treponema pallidum*). Il s'agissait d'une tumeur maligne, associée chez ce lapin au développement de métastases dans des localisations très variées : foie, os, moelle osseuse, poumons, rate, reins, testicules, tissu adipeux inguinal et nœuds lymphatiques rétropéritonéaux. Le lapin en cause présentait également d'autres atteintes de son état général en sus du processus cancéreux : une dermatite eczémateuse localisée au scrotum et à l'abdomen ventral, des lésions fibrotiques cutanées avec une prolifération pilofolliculaire anormale, une orchite bilatérale chronique, un aspect anormal des glandes endocrines et enfin des lésions dégénératives et inflammatoires au niveau de la langue, de la cavité orale, de l'œsophage et du tractus respiratoire (Pearce et Brown, 1923a ; Weisbroth, 1974).

La nature exacte du tissu dont est issue la tumeur restait soumise à controverses. En effet, Brown et Pearce, qui ont découvert cette tumeur, l'ont d'abord décrite comme une tumeur cutanée. Puis, devant l'aspect variable des métastases en fonction de leur localisation, soit sarcomateux soit carcinomateux, ces auteurs ont émis l'hypothèse du développement simultané de deux tumeurs primaires, l'une cutanée et l'autre testiculaire (Weisbroth, 1974).

A l'**analyse histopathologique** du cas décrit par Wong *et al.* (1979), la tumeur apparaissait comme un **carcinome anaplasique**, c'est-à-dire une tumeur épithéliale maligne composée de cellules indifférenciées (figure 73). Les cellules tumorales apparaissaient rondes à ovales et

présentaient un noyau central légèrement basophile contenant 2 à 4 nucléoles. Le nombre de mitoses par champ était élevé. Ces cellules étaient disposées en cordons régulièrement disposés dans un stroma conjonctif peu abondant. Quelques fibres et vaisseaux sanguins étaient présents. Des foyers de nécrose pouvaient être retrouvés dans le centre de la tumeur. La réaction inflammatoire locale provoquée par le développement de la tumeur restait faible, à l'exception des cas de régression tumorale.

*Figure 73. Aspect microscopique d'un carcinome de Brown-Pearce induit chez un lapin européen (d'après Wong et al., 1979)*



Les cellules tumorales présentent un pléomorphisme modéré et un noyau rond à ovale uniforme.

(Grossissement 400x)

Les résultats obtenus suite à la transplantation de la tumeur étaient très variables. Tout d'abord, le **taux de succès de la transplantation variait** selon le site anatomique dans lequel elle était effectuée :

- la tumeur se développait dans près de 100 % des cas lors d'inoculation intracérébrale, intratesticulaire, ou dans la chambre antérieure de l'œil.
- le taux de réussite était de 80 à 90 % après injection intramusculaire ou intradermique.
- la tumeur ne se développait que dans 20 à 25 % des cas après inoculation sous cutanée, intraveineuse ou intrapéritonéale (Pearce et Brown, 1923c ; Weisbroth, 1974).

Les résultats obtenus quant à l'évolution de la tumeur étaient également variables :

- la régression tumorale spontanée était fréquente, même après l'apparition de métastases.
- le développement de la tumeur en l'absence de régression pouvait entraîner la mort rapide de son hôte en 6 à 7 semaines, ce délai pouvant s'allonger jusqu'à 6 mois après inoculation. Le décès survenait le plus souvent en 8 à 12 semaines (Pearce et Brown, 1923b ; Weisbroth, 1974).

Le carcinome de Brown-Pearce a été utilisé dans l'**étude de l'immunité tumorale**. La tumeur présentait en effet des antigènes communs aux cellules normales non tumorales, mais aussi des antigènes spécifiques de la tumeur, différents des antigènes des cellules normales. Il s'agissait de ribonucléoprotéines situées au niveau des microsomes des cellules tumorales. Les anticorps dirigés contre ces antigènes spécifiques avaient la capacité d'inhiber le développement tumoral *in vitro* (Weisbroth, 1974).

De plus, après inoculation de cellules carcinomateuses tuées et conservées chez un lapin normal, l'animal devenait plus sensible au développement de la malignité si l'on lui injectait par la suite des cellules tumorales vivantes. Cet effet, qui pouvait durer jusqu'à 7 mois, était lié à la présence d'un facteur appelé facteur XYZ qui était présent dans la préparation de cellules tuées (Weisbroth, 1974).

Cette tumeur a également été utilisée afin de **déterminer l'efficacité d'un traitement par certaines molécules antitumorales**, comme par exemple le méthotrexate. La tumeur de Brown-Pearce était inoculée dans la chambre antérieure de l'œil de lapins blancs de Nouvelle Zélande (*Oryctolagus cuniculus*). En l'absence de perfusion de méthotrexate, la tumeur se développait jusqu'à combler la chambre antérieure en 7 à 10 jours. Au bout de 2 semaines, la cornée finissait par se rompre. En revanche, si le lapin était perfusé avec une solution contenant du méthotrexate, la taille de la tumeur diminuait (Wong *et al.*, 1979).

## 2.3 Autres tumeurs transplantables

### 2.3.1 L'ostéosarcome de Kondrateva

Cette tumeur transplantable a été découverte par Kondrateva en 1963. Elle s'est développée chez un lapin européen (*O. cuniculus*) 2,5 ans environ après la mise en place d'un implant osseux contenant du 9,10-diméthyl-1,2-benzanthracène, un hydrocarbure fortement cancérigène dérivé du benzanthracène, ce dernier étant retrouvé par exemple dans des goudrons, des huiles minérales ou de la fumée de tabac. Le sarcome de Kondrateva est une tumeur maligne, **invasive localement**, induisant la formation de métastases pulmonaires (Weisbroth, 1974).

Après inoculation, la tumeur se développait dans 75 % des cas, ce taux pouvant atteindre 100 % si le sarcome était transplanté dans un tissu osseux. Cette tumeur a induit le développement de métastases dans 100 % des cas dans les premières générations de transplants. Dans les générations suivantes, les métastases apparaissaient moins systématiquement. Le décès de l'animal survenait ensuite en 30 à 95 jours. A l'analyse histopathologique, l'aspect de la tumeur était celui d'un ostéosarcome spontané classique (Weisbroth, 1974).

L'ostéosarcome de Kondrateva a été utilisé en tant que modèle expérimental dans **l'étude de la vascularisation tumorale**, notamment par l'utilisation de la phlébographie intraosseuse (Weisbroth, 1974).

### 2.3.2 Le sarcome I d'Andrews

Cette tumeur transplantable s'est développée suite à l'inoculation par voie intraveineuse de particules de virus du fibrome de Shope chez un lapin ayant préalablement reçu des administrations intramusculaires et locales de goudron (Andrewes *et al.*, 1937 ; Weisbroth, 1974).

Lors des 12 premières générations de transplants, la tumeur présentait l'aspect d'un fibrome de petite taille, avec des cellules fusiformes disposées en amas ou en spirales et de nombreuses fibres dont la nature n'a pas été précisée. Des zones de nécrose situées au centre de la tumeur pouvaient être présentes ainsi que de nombreuses cellules inflammatoires autour de la tumeur. A partir de la douzième génération, devant les échecs de transplantation devenus très fréquents, la tumeur a été réactivée par une nouvelle injection de virus du fibrome de Shope chez des lapins

présentant un fibrome en phase de régression. Malgré cette réactivation, la tumeur ne croissait que dans un tiers des cas. Des métastases pouvaient apparaître, le plus souvent dans les nœuds lymphatiques inguinaux et iliaques. L'aspect histologique de la tumeur a également évolué vers celui d'un sarcome : elle apparaissait alors plus cellulaire, moins différenciée, avec un nombre plus faible de fibres et enfin le nombre de mitoses par champ était augmenté. Le virus du fibrome de Shope n'a pas été mis en évidence dans les cellules sarcomateuses. Il en allait de même pour les anticorps dirigés contre le virus du fibrome de Shope (Andrewes *et al.*, 1937 ; Weisbroth, 1974).

### 2.3.3 Le sarcome de Kato

Il s'agit d'un sarcome transplantable assez agressif survenant de façon naturelle chez le lapin, découvert en 1916 par Kato. Il n'existe aucune référence bibliographique récente concernant cette tumeur, Weisbroth a ainsi émis l'hypothèse selon laquelle la tumeur ne serait plus utilisée à l'heure actuelle (Weisbroth, 1974).



TROISIÈME PARTIE :  
DIAGNOSTIC ET  
TRAITEMENT DES  
TUMEURS CHEZ LES  
LAGOMORPHES



# **1 Méthodes de diagnostic des tumeurs chez les Lagomorphes**

Chez les Lagomorphes, les méthodes de diagnostic sont proches de celles employées chez les carnivores domestiques. Elles comprennent l'examen clinique, les techniques d'imagerie, les analyses biochimiques et hématologiques, l'analyse cytologique et/ou histopathologique de la tumeur et enfin l'autopsie.

## **1.1 La classification T.N.M. et son intérêt dans le diagnostic des tumeurs**

La classification T.N.M. est un bilan anatomo-clinique qui permet de **déterminer le stade clinique d'un cancer**, c'est-à-dire le degré d'extension de la maladie dans l'organisme (Morris et Dobson, 2001 ; Dobson, 2003 ; Ehrhart et Powers, 2007). Cette classification combinant les résultats de l'examen clinique et de l'examen anatomopathologique est basée sur trois éléments :

- la **tumeur primaire (T)** : taille, rapports avec les tissus sains environnants. L'évaluation de la tumeur primaire est habituellement divisée en quatre parties, de T<sub>1</sub> à T<sub>4</sub> répertoriant une taille et une agressivité locale de plus en plus importantes. Des subdivisions supplémentaires peuvent exister dans le cas de certaines tumeurs. Le terme T<sub>is</sub> (is pour *in situ*) est utilisé pour les carcinomes très localisés, respectant les tissus environnants. Le terme T<sub>x</sub> est utilisé si la tumeur n'a pas pu être évaluée ;
- les **nœuds lymphatiques (N)** : degré d'envahissement par les cellules tumorales. L'évaluation des nœuds lymphatiques est habituellement divisée en deux catégories, N<sub>0</sub> et N<sub>1</sub> selon la présence ou l'absence de cellules tumorales. Des subdivisions supplémentaires peuvent également exister dans le cas de certaines tumeurs. De même que pour la tumeur primaire, le terme N<sub>x</sub> est utilisé si l'envahissement des nœuds lymphatiques n'a pas pu être déterminé ;
- les **métastases (M)** : présence ou absence (M<sub>0</sub> et M<sub>1</sub>). Des subdivisions supplémentaires peuvent ici aussi exister dans le cas de certaines tumeurs. De même que pour la tumeur primaire, le terme N<sub>x</sub> est utilisé si la présence de métastases n'a pas pu être

déterminée (Morris et Dobson, 2001 ; Dobson, 2003 ; Ehrhart et Powers, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007 ; Greene et Sobin, 2008).

Les catégories de tumeurs ainsi obtenues sont donc très nombreuses : 16 catégories pour une tumeur présentant 4 degrés T, 2 degrés N et 2 degrés M. Ces catégories ont donc été regroupées en plusieurs nouvelles catégories en fonction du pourcentage de survie des patients, habituellement au nombre de 5 ou 6 : de 0 à IV ou V, des sous-divisions dans chaque catégorie étant ici encore possibles selon les tumeurs. Il existe ainsi chez l'homme de nombreuses classifications T.N.M. différentes, adaptées à de nombreux types tumoraux (Greene et Sobin, 2008).

L'appréciation du stade d'une tumeur permet de déterminer le pronostic et présente une importance capitale concernant le choix du traitement à mettre en œuvre. Le stade ne doit néanmoins pas être confondu avec le grade d'une tumeur, qui consiste en l'appréciation de l'agressivité et du comportement biologique d'une tumeur *via* des critères cellulaires qui seront décrits dans la partie 1.5 (Morris et Dobson, 2001 ; Dobson, 2003 ; Ehrhart et Powers, 2007 ; Greene et Sobin, 2008).

## 1.2 L'examen clinique des Lagomorphes

Nous passerons ici en revue les différentes façons de contenir un lagomorphe puis les modalités de l'examen clinique général mais aussi appliqué au diagnostic d'une pathologie tumorale.

### 1.2.1 La contention des Lagomorphes

Le lapin présente un comportement de proie. Sa réaction face au danger est donc la fuite, l'examen clinique de l'animal peut ainsi s'avérer très stressant car on élimine sa possibilité de fuite. Les réactions de défense du lapin face à au stress de la contention peuvent l'amener à tenter de fuir de façon très brutale, avec des ruades pouvant occasionner des griffures chez le manipulateur, ou à contracter très brusquement sa colonne vertébrale et ainsi lui briser ou luxer les vertèbres lombaires, provoquant une paralysie souvent difficilement récupérable. Il est donc indispensable de maîtriser les gestes de contention, qui doivent être précis, fermes et doux, avant toute manipulation de l'animal. Le geste principal à éviter est de soulever un lapin par les oreilles car il peut être à l'origine d'un réflexe otocardiaque mortel (Froment, 1999).

Pour **sortir le lapin de son panier de transport**, il faut saisir la peau du cou d'une main ou la placer sous le thorax de l'animal, son arrière train d'une autre main, tout en maintenant ses postérieurs puis le sortir l'arrière train en premier. On peut éventuellement couvrir les yeux avec une serviette si l'animal se débat trop. Il est ensuite placé sur la table, de préférence recouverte d'une serviette ou d'un tapis en caoutchouc afin de l'empêcher de déraper. Les tables de consultations métalliques risquent également d'augmenter le stress de l'animal en amplifiant le bruit de ses mouvements (Harkness et Wagner, 1995 ; Brown, 1997 ; Froment, 1999).

Si l'on souhaite **déplacer le lapin**, la meilleure technique consiste à le placer sur son avant-bras, la tête cachée dans le pli du coude, la main du manipulateur soutenant l'arrière-train, pattes pendantes. L'autre main permet de tenir l'animal par la peau du cou (Harkness et Wagner, 1995 ; Froment, 1999).

Une autre technique de contention est la **contention dans une serviette**. Le lapin est déposé au milieu d'une serviette ouverte sur la table d'examen. La partie de la serviette située derrière le train arrière du lapin est repliée, puis la serviette est refermée sur le dos du lapin, ne laissant visible que la tête de l'animal. Le lapin est ensuite fermement maintenu en plaçant les mains au niveau de ses épaules, les avant-bras placés de chaque côté du lapin le long de son corps, l'arrière-train de l'animal calé contre sa poitrine. Cette technique permet un examen minutieux de la tête et de la cavité buccale du lapin (Brown, 1997 ; Paolantoni et Remy, 2003 ; Quinton, 2003 ; Paul-Murphy, 2007).

Le lapin peut être enfin **contenu sur le dos**. Pour cela, l'opérateur est assis, avec une serviette dépliée sur ses genoux. Il saisit l'animal fermement par les lombes d'une main, tandis que l'autre main se place sous le train avant. Le lapin est ensuite retourné puis placé sur les genoux, la tête vers l'opérateur. La serviette est ensuite refermée rapidement sur les postérieurs afin d'éviter les ruades. Cette technique permet l'examen de la région anogénitale, l'auscultation cardiopulmonaire, la palpation abdominale et l'examen d'une partie de la cavité buccale (Brown, 1997 ; Froment, 1999).

La palpation abdominale peut aussi être effectuée l'animal posé sur la table contre le manipulateur, la première main le tenant par la peau des reins et la seconde effectuant la palpation (Harkness et Wagner, 1995).

## 1.2.2 Les modalités de l'examen clinique

L'examen clinique constitue un élément important permettant d'aboutir au diagnostic et doit être effectué avec minutie et dans le calme afin de limiter le stress de l'animal. Le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse permet un recueil d'information sur le comportement biologique de la tumeur, les maladies concomitantes, la mise en place d'un précédent traitement pour cette tumeur et la réponse observée suite à ce traitement. Le lapin est ensuite observé dans son panier de transport : comportement, respiration, mobilité. L'examen clinique à proprement parler s'effectue de la même façon que chez les autres espèces. L'auscultation cardiorespiratoire doit cependant être effectuée en priorité, car le stress peut entraîner une augmentation des bruits respiratoires et ainsi masquer partiellement les bruits cardiaques. De plus, quelques particularités du lapin sont à garder à l'esprit : la respiration se fait obligatoirement par le nez, le degré d'enfoncement de l'œil dans son orbite est un signe plus spécifique de déshydratation que le pli de peau, il n'y a pas de réflexe de clignement à la menace chez le lapin (Brown, 1997 ; Quinton, 2003 ; Mehler et Bennett, 2004).

Les **tumeurs superficielles** peuvent être directement examinées, contrairement aux tumeurs plus profondes qui nécessitent de recourir à une chirurgie (laparotomie, thoracotomie) ou des techniques d'imagerie pour pouvoir être observées. Certains points doivent alors être obligatoirement examinés :

- le site de développement de la tumeur et ses relations avec les structures anatomiques normales environnantes ;
- la taille et le volume de la masse ;
- la mobilité de la tumeur : une tumeur qui apparaît fixée s'infiltré souvent dans les structures adjacentes ;
- la présence d'ulcérations qui dénote l'infiltration de l'épiderme (Morris et Dobson, 2001 ; Mehler et Bennett, 2004).

Si la **tumeur** est **plus profonde**, les symptômes cliniques directement liés à la croissance de la tumeur dans un organe peuvent être mis en évidence (tableau 15).

*Tableau 15. Effets directs de la croissance tumorale sur différents organes (d'après Morris et Dobson, 2001)*

<b>Symptômes neurologiques</b>	
Système nerveux central	Augmentation de la pression intracrânienne Dépression, désorientation Déficits neurologiques Troubles endocriniens
Moelle épinière	Compression ou envahissement de la moelle épinière : douleur, parésie, paralysie
<b>Symptômes cardiopulmonaires</b>	
Région nasopharyngée	Obstruction des voies respiratoires supérieures
Médiastin antérieur	Syndrome veine cave crâniale induisant une exophtalmie bilatérale Epanchement pleural ou médiastinal, dyspnée
Cœur	Arythmies Epanchement péricardique, tamponnade cardiaque
<b>Symptômes gastro-intestinaux</b>	
Estomac, intestin grêle, côlon	Obstruction ou perforation gastrointestinale, péritonite, hémorragie intraabdominale, hémorragie intraluminaire, diarrhée, dyschésie
<b>Symptômes urogénitaux</b>	
Reins, vessie, urètre, prostate	Insuffisance rénale, hématurie, dysurie, obstruction post-rénale avec azotémie

Il est également important de s'attarder sur les **nœuds lymphatiques locaux ou régionaux** afin de déterminer si leur taille est augmentée, ce qui pourrait être le signe d'un envahissement par des cellules tumorales. Les **symptômes pouvant être associés à la présence de métastases** doivent être recherchés : il peut s'agir de difficultés respiratoires en cas de métastases pulmonaires par

exemple suite à un adénocarcinome utérin, ou d'une boiterie dans le cas d'une métastase osseuse (Morris et Dobson, 2001).

La présence de **syndromes paranéoplasiques** doit également être recherchée. Un syndrome paranéoplasique est une altération dans la structure ou la fonction du corps de l'animal associée à la présence d'une tumeur qui survient à un site anatomique distant de la tumeur. Ils présentent un intérêt particulier dans le diagnostic, étant donné que certains peuvent être caractéristiques d'un type tumoral particulier ou l'un des premiers signes de malignité, mais également dans le traitement de la tumeur. En effet, leur présence peut être le reflet du développement sous-jacent de la tumeur : le traitement de cette dernière conduit à la disparition des syndromes paranéoplasiques, tandis que la réapparition de ces syndromes précède souvent la réapparition du néoplasme. Parfois, ils peuvent être à l'origine d'une atteinte majeure de l'état de l'animal, rendant leur traitement prioritaire face au traitement de la tumeur primaire. Leur étiologie est assez variable et comprend souvent la production par la tumeur et le rejet dans la circulation sanguine de petites molécules qui agissent sur des sites anatomiques distants. Ces syndromes paranéoplasiques, bien décrits chez l'homme ou les carnivores domestiques, n'ont été que très rarement décrits chez le lapin européen et n'ont pas été présentés chez les autres Lagomorphes (Cullen *et al.*, 2002 ; Bergman, 2007). Ils comprennent :

- **des manifestations gastro-intestinales** : elles incluent notamment la cachexie cancéreuse, définie comme une perte de poids progressive malgré une prise alimentaire correcte associée à des altérations métaboliques, ainsi que l'anorexie cancéreuse, définie par une altération de l'état de l'animal liée à une diminution de la prise alimentaire. La cachexie cancéreuse est fréquemment décrite en médecine humaine et vétérinaire, associée à de nombreux types tumoraux. Ses conséquences peuvent être graves, allant jusqu'à l'impossibilité d'administrer le traitement approprié contre la tumeur en raison du mauvais état général de l'animal, voire même diminuer son espérance de survie. Une évaluation détaillée de l'état général du patient s'avère donc indispensable (Cullen *et al.*, 2002 ; Bergman, 2007) ;
- **des manifestations endocriniennes** : elles incluent des modifications de la calcémie, de la glycémie et des taux sanguins d'ACTH et d'ADH. L'hypercalcémie est un syndrome paranéoplasique fréquent chez le chien, une hypercalcémie modérée a été décrite chez un lapin présentant un thymome et chez un autre lapin présentant un lymphome thymique (Vernau *et al.*, 1995 ; Pilny et Reavill, 2008). Chez le chien, une hypercalcémie a été associée avec un grand nombre de tumeurs, telles que des leucémies ou des adénocarcinomes des glandes mammaires ou apocrines par exemple. Les symptômes

associés à une hypercalcémie comprennent les symptômes d'une insuffisance rénale (polyuro-polydypsie, déshydratation), mais aussi chez les cas les plus avancés une constipation, une bradycardie, une faiblesse et peuvent conduire au coma voire même au décès de l'animal. Une hypoglycémie, une augmentation du taux sanguin d'ADH, une hyperglycémie associée à une hypocalcémie, ou encore une augmentation du taux sanguin d'ACTH induisant un syndrome Cushing-like ont été retrouvées chez le chien, mais n'ont pas été décrites chez le lapin (Cullen *et al.*, 2002 ; Bergman, 2007) ;

- **des manifestations hématologiques** : l'anémie est le syndrome hématologique le plus fréquent chez le chien et peut présenter diverses origines. Une érythrocytose, une thrombocytopénie, une neutrophilie, une éosinophilie, une hyperaggrégation plaquettaire ou un épisode de coagulation intra-vasculaire disséminée ont également été rapportés chez les carnivores domestiques, mais n'ont pas été décrits chez le lapin (Cullen *et al.*, 2002 ; Bergman, 2007) ;
- **des manifestations cutanées** : elles peuvent comprendre une alopécie, une dermatite exfoliante, une dermatofibrose nodulaire ; une dermatite nécrolytique superficielle et une rougeur cutanée ont été décrits chez les carnivores domestiques. Chez le lapin, seule une dermatite exfoliante a été retrouvée en association avec un thymome, mais le caractère paranéoplasique de cette affection n'a pas pu être confirmé (Cullen *et al.*, 2002 ; Florizoone, 2005 ; Bergman, 2007) ;
- **d'autres manifestations** de syndromes paranéoplasiques ont été décrites chez les carnivores domestiques et l'homme, mais pas chez le lapin : une neuropathie périphérique, une ostéopathie hypertrophique, ou une hyperthermie par exemple (Cullen *et al.*, 2002 ; Bergman, 2007).

### 1.3 Le diagnostic des tumeurs par imagerie médicale

La radiographie et l'échographie sont des techniques d'imagerie complémentaires. L'utilisation combinée de ces deux techniques permet d'optimiser les informations obtenues en vue de préciser le diagnostic, par exemple dans le cas de masses au niveau de la tête. D'autres techniques, telles que le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique, peuvent également apporter une aide au diagnostic mais sont très peu employées chez le lapin en raison de leur coût élevé.

#### 1.3.1 La radiographie

La radiographie est un examen complémentaire de base. Elle est utile pour déterminer la taille, la forme et la position des organes dans le corps de l'animal et les uns par rapport aux autres (Redrobe, 2001).

Les **techniques de positionnement** restent les mêmes que chez les autres espèces. Le lapin ne devant pas bouger lors de l'exposition aux rayons, il peut parfois être nécessaire de le séduire voire de l'anesthésier. Les radiographies thoraciques doivent être prises lorsque l'animal est en inspiration maximale, qu'elle soit naturelle (mais elle peut être difficile à obtenir en raison des mouvements respiratoires parfois rapides), soit en ventilant artificiellement le patient si celui-ci est anesthésié et intubé (Redrobe, 2001).

Les **radiographies sans produit de contraste** peuvent mettre en évidence certaines tumeurs, telles qu'un ostéosarcome. Une radiographie thoracique peut révéler la présence d'une masse intrathoracique, lors de thymome par exemple, ou de métastases pulmonaires d'adénocarcinome utérin, mammaire, d'ostéosarcome. Une radiographie thoracique simple permet ainsi d'effectuer un bilan d'extension de métastases pulmonaires. A la radiographie abdominale, toute visualisation de l'utérus doit être considérée comme pathologique, l'utérus sain n'est jamais visible. Il est situé dans un angle compris entre la vessie et le côlon. Une radiographie de la tête peut mettre en évidence un ostéosarcome ou un adénocarcinome de la muqueuse nasale *via* la destruction des cornets nasaux qu'il engendre (Deeb et DiGiacomo, 2000 ; Redrobe, 2001 ; Quinton, 2003 ; North et Banks, 2009).

Il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des **produits de contraste ou l'injection de gaz dans un organe creux** afin d'améliorer la visualisation de l'organe et de sa paroi. L'injection de gaz dans

l'estomac doit être effectuée avec précaution chez le lapin en raison de son incapacité à vomir, une injection trop importante peut en effet mener à la rupture de la paroi stomacale. Avant l'injection des produits de contraste, il est recommandé d'effectuer une radiographie classique afin de déterminer les constantes optimales de l'appareil. Il est aussi possible de réaliser une **radiographie à double contraste**, combinant ces deux méthodes, permettant de mieux visualiser les parois d'organes creux tels que la vessie ou l'estomac et ainsi de mettre en évidence d'éventuelles tumeurs (Redrobe, 2001).

### 1.3.2 L'échographie

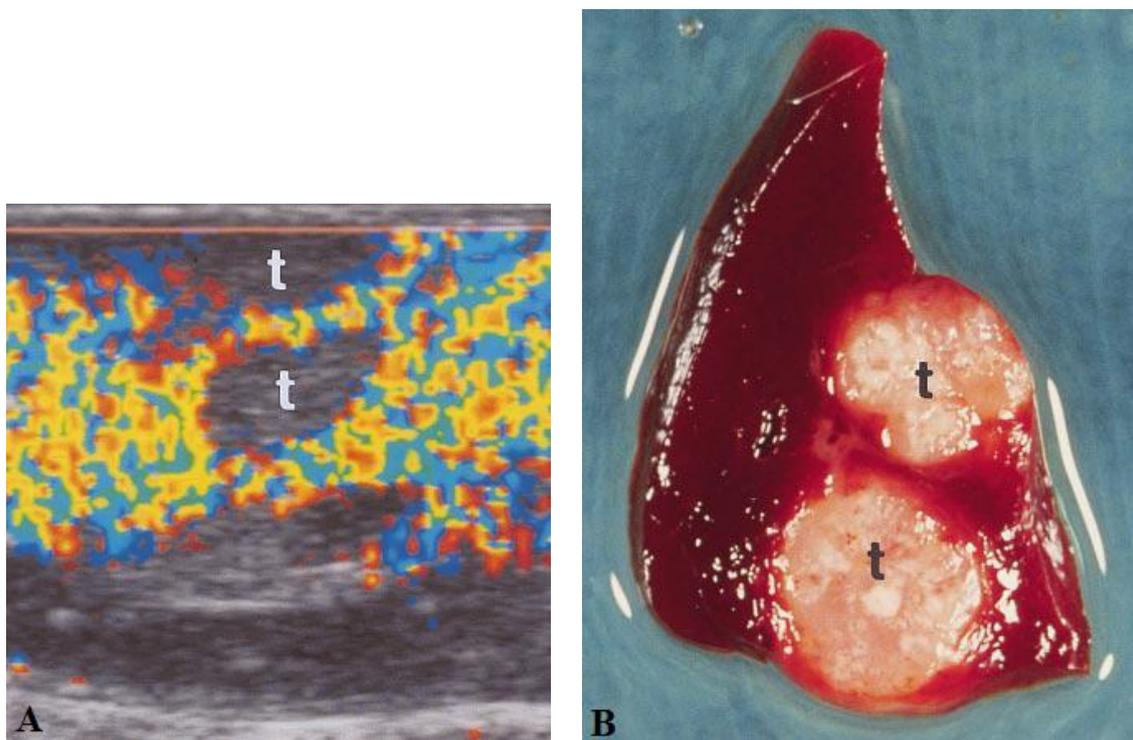
L'échographie constitue l'examen complémentaire de choix pour visualiser les lésions de certains organes tels que la vessie, le cœur ou l'utérus. Cet examen complémentaire nécessite une plus grande expérience que la radiographie de la part du manipulateur. Ce dernier doit également être familier avec l'anatomie normale du lapin (Redrobe, 2001).

La **tonte du patient** au niveau de la zone à échographier est nécessaire afin d'éliminer l'air entre l'échographe et la peau de l'animal et avoir ainsi une visualisation optimale des organes. Il est important de minimiser le plus possible la taille de la zone à tondre afin d'éviter une éventuelle hypothermie, particulièrement si l'animal doit être sédaté ou anesthésié pour procéder à l'examen (Redrobe, 2001).

Une échographie peut **mettre en évidence la structure et l'étendue de nombreuses masses ou tumeurs**, telles que des masses rétrobulbaires, un adénocarcinome utérin, une tumeur hépatique ou rénale (Redrobe, 2001 ; North et Banks, 2009).

Une étude relate l'utilisation avec succès d'un produit de contraste, le **SHU 563A**, qui après injection par voie intraveineuse permet d'augmenter la visualisation de masses spléniques ou hépatiques chez le lapin. Cette molécule est en effet captée par les cellules du système réticuloendothélial du foie et de la rate. Une échographie Doppler couleur permet ensuite de mettre en évidence le produit de contraste dans le parenchyme hépatique et rénal sain et ainsi de détecter des masses qui n'auraient pas pu être détectées par une échographie normale (figure 74) (Forsberg *et al.*, 1999).

Figure 74. Mise en évidence de tumeurs hépatiques VX2 par échographie Doppler couleur après injection de SHU 563 A chez un lapin européen (d'après Forsberg et al., 1999)



A. Image Doppler couleur 20 minutes après injection de 0,2 mL/kg de SHU 563 A. On observe deux tumeurs clairement individualisées séparées par une bande d'1 mm de tissu hépatique sain.

B. Aspect anatomopathologique du foie de l'animal qui confirme la présence de deux tumeurs.

### 1.3.3 Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique

Le scanner et l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ne sont que très peu utilisés chez les nouveaux animaux de compagnie, notamment le lapin en raison de leur coût élevé. Une immobilité totale du patient est nécessaire afin d'obtenir des images les plus nettes possibles, la sensibilité au mouvement de l'IRM est telle que même le péristaltisme intestinal brouille l'image. C'est pourquoi l'anesthésie générale du patient est obligatoire lors du scanner comme lors d'une IRM (Redrobe, 2001).

Le **scanner** peut être recommandé afin de visualiser des lésions intracrâniennes, comme par exemple les prolactinomes, les cavités nasales, les sinus, des masses rétro orbitaires que l'échographie et la radiographie ne permettent pas de bien voir (Redrobe, 2001 ; Morrisey et McEntee, 2005 ; Sikoski *et al.*, 2008).

L'utilisation de l'**IRM** chez le lapin est très rarement rapportée et concerne le plus souvent les animaux d'expérimentation. L'IRM permet une excellente visualisation des lésions intracrâniennes, musculo-squelettiques et articulaires (Redrobe, 2001 ; North et Banks, 2009).

## 1.4 Le diagnostic de laboratoire : les analyses sanguines biochimiques et hématologiques

### 1.4.1 Méthode de réalisation d'une prise de sang chez les Lagomorphes

Le volume sanguin chez le lapin correspond à 6 % de son poids total. Ainsi, un lapin de 3 kg possède environ 180 mL de sang. Jusqu'à 10 % de ce volume peut être prélevé en une seule fois (soit 18 mL de sang pour un seul prélèvement), sans faire courir de risque à l'animal. Sur une période de deux semaines, ce volume peut s'élever jusqu'à 25 % du volume total, soit 45 mL pour un lapin de 3 kg. Une numération formule sanguine ainsi que des analyses biochimiques de routine ne nécessitent que 0,5 à 3 mL de sang (Brown, 1997 ; Melillo, 2007).

L'utilisation d'aiguilles de faible diamètre, de 22 à 25 Gauge, est recommandée. Le site de ponction le plus accessible est l'**artère auriculaire centrale**. Afin de rendre l'artère plus proéminente, il est possible de donner un petit coup sur l'oreille avec le doigt, ou de réchauffer l'oreille. Après avoir introduit l'aiguille non attachée à une seringue, le flux de sang est directement recueilli dans le tube. Cette technique permet de limiter l'hémolyse. Chez les lapins de grande taille, un tube sous vide peut être utilisé. Chez les lapins de plus petite taille, cette technique risque de collaber le vaisseau. Cependant, le sang du lapin coagule rapidement à température ambiante, il est donc important de placer rapidement le sang prélevé au contact d'un anticoagulant, tel que l'EDTA. Afin d'améliorer cette technique qui ne permet souvent que de récolter quelques gouttes avant la coagulation, l'aiguille peut être héparinée en aspirant et rejetant quelques gouttes d'héparine avant de procéder au prélèvement (Brown, 1997 ; Melillo, 2007 ; Paul-Murphy, 2007 ; Jenkins, 2008).

La ponction de la veine marginale de l'oreille est plus souvent infructueuse. La **veine saphène latérale** représente un autre site de ponction, une aiguille 25 Gauge montée sur une seringue peut être utilisée. La **veine céphalique** peut aussi être utilisée avec précaution, cette veine étant très fine et fragile, particulièrement chez les lapins de petite taille. La **veine jugulaire** est également accessible pour un prélèvement sanguin sur l'animal vigile. Pour cela, le lapin doit être positionné

en décubitus sternal, les membres antérieurs en extension vers le bas, tandis que la tête est maintenue en extension vers le haut. Le lapin peut aussi être placé en décubitus dorsal, contenu dans une serviette, la tête en extension (Brown, 1997 ; Melillo, 2007 ; Paul-Murphy, 2007 ; Jenkins, 2008).

## 1.4.2 Les paramètres biochimiques et hématologiques du lapin

La prise de sang permet la mesure de paramètres biochimiques ou hématologiques du patient. Les tableaux 16 et 17 indiquent les valeurs biochimiques et hématologiques normales du lapin.

*Tableau 16. Normes biochimiques chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) (d'après Melillo, 2007)*

<b>Paramètres</b>	<b>Valeurs</b>
ASAT (UI/L)	35-130
ALAT (UI/L)	45-80
PAL (UI/L)	12-96
CPK( UI/L)	140-372
GGT( UI/L)	0-7.0
BIL T. (mg/dL)	0-0.7
Acides biliaires (mmol/L)	< 40
Amylase (U/L)	200-400
Cholestérol (mg/dL)	10-80
Urée (mg/dL)	20-45
Créatinine (mg/dL)	0.5-2.5
Calcium (mg/dL)	11-14
Phosphore (mg/dL)	4.0-6.5
Na (mEq/L)	138-150
K (mEq/L)	3.5-6.9
Glucose (mg/dL)	75-155
Protéines totales (g/dL)	5.4-7.5
Albumine (g/dL)	2.7-5.0
Globuline (g/dL)	1.5-2.7

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase

PAL : phosphatase alcaline ; CPK : créatine phosphokinase ; GGT : glutamyltransférase

BIL T. : bilirubine totale ; Na : sodium ; K : potassium

*Tableau 17. Normes hématologiques chez le lapin européen, le lièvre et le lapin à queue blanche (d'après Moore, 2000)*

Paramètres	Valeurs		
	Chez le lapin européen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	Chez le lièvre ( <i>Lepus sp.</i> )	Chez le lapin à queue blanche ( <i>Sylvilagus sp.</i> )
Erythrocytes (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,2-7,8	5,3-7,8	—
Hématocrite (%)	32,2-49,1	41,2-49,1	34,0-45,0
Hémoglobine (g/dL)	11,2-16,0	14,0-16,0	—
VGM (µm <sup>3</sup> )	59,9-73,9	61,1-63,6	—
TCMH (pg)	20,3-23,0	2,5-20,7	—
CCMH (%)	28,4-35,0	32,5-33,5	—
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,9-10,0	4,9-7,5	—
Lymphocytes (%)	39,0-68,5	42,7-71,5	43,0-62,5
Hétérophiles (%)	26,0-47,0	23,4-50,4	28,5-51,0
Eosinophiles (%)	0,5-4,5	0,9-4,5	0,0-1,0
Basophiles (%)	0,8-5,0	0,4-1,7	0,8-2,0
Monocytes (%)	1-6,6	2,4-6,3	1,5-2,7
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	110-1000	—	—

VGM : volume globulaire moyen

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

Les valeurs marquées par un tiret n'ont pas été précisées.

Ces valeurs peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe ou de la race. De plus, un stress prolongé ou une douleur chronique peuvent induire des modifications de certaines valeurs hématologiques et biochimiques, comme la glycémie par exemple (Melillo, 2007 ; Jenkins, 2008).

Chez le lapin, l'**alanine aminotransférase ne représente pas un indicateur des lésions hépatiques** contrairement aux carnivores domestiques car cette enzyme n'est pas spécifique du foie. De plus, son temps de demi-vie est très court. Les phosphatases alcalines ont une distribution large : foie, os, mais aussi épithélium intestinal, tubules rénaux et placenta. Chez le lapin européen, l'augmentation du taux sanguin de ces enzymes indique plus une stase biliaire que des lésions hépatiques proprement dites. La **calcémie n'est de plus pas étroitement régulée** : la vitamine D et la parathormone ne sont pas indispensable à l'absorption du calcium par les intestins. La calcémie reflète donc le taux de calcium contenu dans l'alimentation (Melillo, 2007 ; Jenkins, 2008).

Les analyses sanguines représentent une aide précieuse dans le diagnostic de la tumeur en elle-même, mais aussi dans celui des syndromes paranéoplasiques qui peuvent être associés. Ainsi, par exemple, une mesure de la calcémie, ou de la glycémie peuvent permettre de mettre en évidence la présence d'une **hypercalcémie ou d'une hypoglycémie paranéoplasique**. Mais encore, des analyses indiquant une urémie et une créatininémie élevées permettent de mettre en évidence un dysfonctionnement rénal, potentiellement lié à une tumeur rénale (lymphome par exemple) ou au dépôt de cristaux de calcium dans le parenchyme rénal en raison d'une hypercalcémie paranéoplasique. Des **analyses hématologiques** peuvent révéler la présence d'une **anémie paranéoplasique** ou suggérer la présence d'une **leucémie**. Un **frottis sanguin** réalisé parallèlement permet de visualiser directement les cellules néoplasiques et présente une importance majeure dans le cas des leucémies (Melillo, 2007 ; Jenkins, 2008).

### 1.5 La biopsie et la cytoponction

Les biopsies et les cytoponctions sont des éléments essentiels du diagnostic d'une tumeur en médecine vétérinaire. Les tissus néoplasiques présentent certaines caractéristiques permettant de les distinguer d'un processus non tumoral et de distinguer une tumeur bénigne d'une tumeur maligne avec certitude. Seule une analyse microscopique permet de diagnostiquer la présence d'une tumeur et ses caractéristiques avec certitude. Dans la mesure du possible, elle doit être faite avant d'envisager un traitement afin que ce traitement soit le mieux adapté à la nature de la tumeur. Cette analyse peut se faire de deux façons.

L'**analyse histopathologique** consiste en l'examen microscopique des composants du tissu tumoral prélevé, de son architecture et de ses rapports avec le tissu sain environnant. Cette méthode d'analyse nécessite le recueil de tissu tumoral *via* une **biopsie soit incisionnelle soit excisionnelle**. Une biopsie au poinçon peut être effectuée pour une tumeur cutanée ou de la cavité orale. Certains facteurs doivent être pris en compte afin d'obtenir une biopsie représentative de la tumeur tout en offrant un risque minimum au patient. Lors de la biopsie, il est important d'éviter de recueillir une zone de nécrose ou d'inflammation trop large ou présentant une ulcération superficielle. Il faut également s'assurer de la profondeur adéquate de la biopsie particulièrement dans les tumeurs de la cavité orale et essayer dans la mesure du possible d'inclure dans le prélèvement la zone limite entre la tumeur et les tissus sains environnants. Cependant, s'il s'agit d'une biopsie osseuse, elle doit être effectuée au centre de la lésion, afin d'éviter de ne recueillir que la réaction périostée qui s'est

développée en réponse à la tumeur. De plus, afin d'éviter la réapparition ou la propagation locale de la tumeur, des précautions doivent être prises lors de la chirurgie : éviter la contamination des instruments, effectuer une hémostase correcte, minimiser autant que possible la manipulation de la tumeur (Cullen *et al.*, 2002 ; Morris et Dobson, 2001 ; Graham *et al.*, 2004 ; Mehler et Bennett, 2004).

L'analyse histopathologique, en sus de diagnostiquer le type de cellules mis en jeu, donne également des informations sur le grade de la tumeur, c'est-à-dire sur son comportement biologique en terme d'envahissement local et de capacité à métastaser. La **détermination du grade tumoral** revêt une grande importance dans le pronostic et le type de traitement à mettre en place (Ehrhart et Powers, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007). Le tableau 18 regroupe certains critères cytologiques et histologiques de malignité.

*Tableau 18. Critères cytologiques et histologiques de malignité (d'après Morris et Dobson, 2001 ; Ehrhart et Powers, 2007)*

<b>Caractéristiques cytologiques</b>	
Population cellulaire	Pléomorphisme
	Présence de figures de mitoses, parfois d'aspect anormal
Caractéristiques cellulaires	Anisocytose, présence de cellules grandes à géantes
	Présence de cellules peu différenciées, anaplasiques
	Rapport nucléo-cytoplasmique élevé
Caractéristiques nucléaires	Noyau volumineux, anisocaryose (variation dans la taille des noyaux cellulaires)
	Présence de cellules multinucléées
	Noyau hyperchromatique, présentant une chromatine tachetée ou en amas
	Présence de nucléoles souvent multiples et proéminents, de forme variable

<b>Caractéristiques histologiques</b>	
Architecture tumorale	Cellules disposées anarchiquement, sans motif reconnaissable
Relations avec les tissus adjacents	Envahissement des tissus adjacents par les cellules tumorales
Métastases	Envahissement d'autres organes par des cellules tumorales ou présence de cellules néoplasiques dans des capillaires lymphatiques ou des veinules

Elle permet enfin d'évaluer l'efficacité du retrait chirurgical d'une tumeur *via* l'étude des marges de la tumeur (Ehrhart et Powers, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007).

Enfin, des **marquages immunohistochimiques** peuvent être effectués sur des échantillons de tissu tumoral. Cette technique est souvent utilisée pour caractériser l'expression d'un antigène particulier ou la lignée cellulaire à laquelle appartiennent les cellules marquées. Par exemple, dans le cas d'un lymphome, elle permet de déterminer si les cellules tumorales sont des lymphocytes B ou T. Elle n'est en revanche pas forcément nécessaire pour effectuer le diagnostic différentiel des tumeurs. Ce marquage met en jeu trois éléments principaux : la préparation microscopique qui contient l'antigène à marquer, un anticorps dirigé contre l'antigène étudié et enfin un système révélateur fixé directement ou indirectement à l'anticorps qui permet de mettre en évidence la réaction (Cullen *et al.*, 2002 ; Garaud et Roussel, 2007 ; Ehrhart et Powers, 2007 ; Kusewitt et Rush, 2007 ; Irizarry-Rovira *et al.*, 2008).

Le tableau 19 présente quelques molécules employées lors de marquages immunohistochimiques chez le lapin.

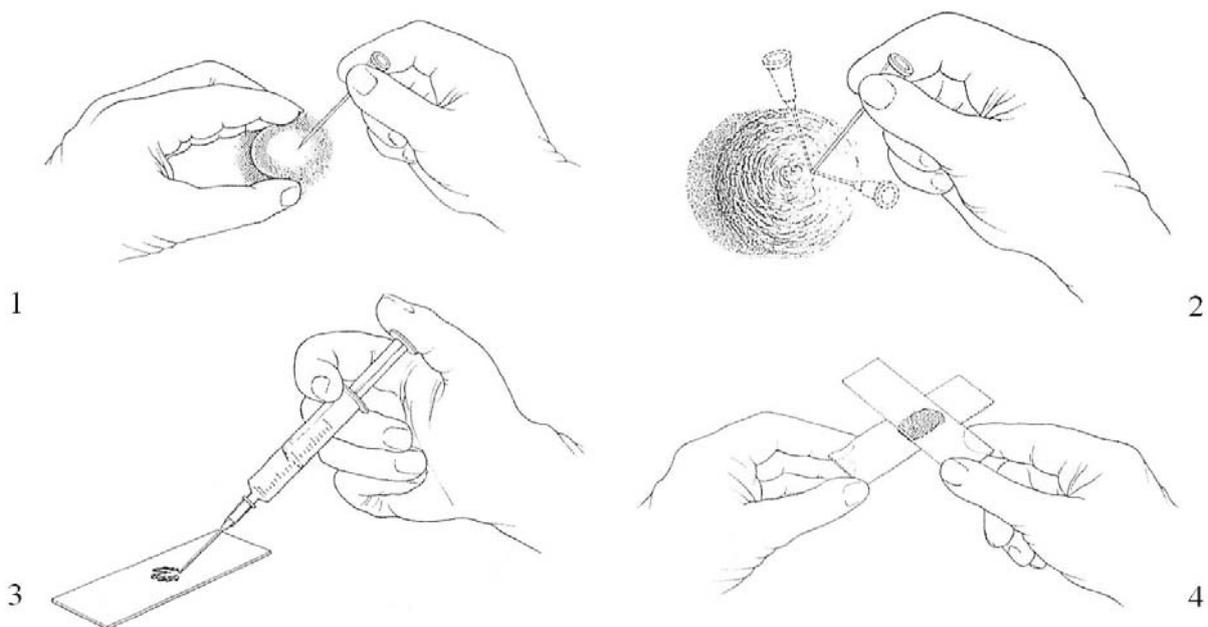
*Tableau 19. Exemples d'antigènes détectés lors d'analyses immunohistochimiques chez le lapin*

<b>Molécules utilisées</b>	<b>Type de cellules marquées</b>	<b>Tumeur associée</b>	<b>Référence bibliographique</b>
Cytokératine	Cellule épithéliale	Adénocarcinome, carcinome épidermoïde, choriocarcinome, tumeur müllérienne mixte	Goto <i>et al.</i> , 2006 Kaufmann-Bart et Fischer, 2008
Vimentine	Cellule mésenchymateuse	Mésothéliome, fibrome, fibrosarcome, léiomyome, léiomyosarcome, rhabdomyome, rhabdomyosarcome, déciduosarcome, tumeur à cellules granuleuses du testicule	Jardine <i>et al.</i> , 2004 Goto <i>et al.</i> , 2006 Von Bomhard <i>et al.</i> , 2007
Actine spécifique du muscle lisse	Cellule musculaire lisse	Léiomyome, léiomyosarcome	Jardine <i>et al.</i> , 2004
Desmine	Cellule musculaire striée	Rhabdomyome, rhabdomyosarcome	Jardine <i>et al.</i> , 2004
Récepteur à la progestérone (PR)	Cellule sensible à l'action de la progestérone	Peuvent être retrouvés dans des adénocarcinomes utérins ou des déciduosarcomes	Asakawa <i>et al.</i> , 2008
Récepteur aux oestrogènes (ER- $\alpha$ )	Cellule sensible à l'action des oestrogènes		
Human Chorionic Gonadotropin (HCG)	Cellules syncytiotrophoblastiques	Choriocarcinome	Kaufmann-Bart et Fischer, 2008
Melan A	Mélanocyte ou cellule productrice de stéroïdes	Leydigome, mélanome, tumeur à cellules granuleuses du testicule	Maratea <i>et al.</i> , 2007 Irizarry-Rovira <i>et al.</i> , 2008
CD31		Hémangiosarcome	Guzman <i>et al.</i> , 2000
Facteur de von Villebrand		Tumeur d'origine vasculaire (hémangiosarcome)	Guzman <i>et al.</i> , 2000
CD79- $\alpha$	Lymphocyte B	Lymphome à lymphocytes B	Volopich <i>et al.</i> , 2005 Ishikawa <i>et al.</i> , 2007
CD3	Lymphocyte T	Lymphome à lymphocytes T	Pilny et Reavill, 2008
Prolactine	Cellule sécrétrice de prolactine	Prolactinome	Sikoski <i>et al.</i> , 2008
Ostéocalcine	Ostéoblastes	Ostéosarcome	Kondo <i>et al.</i> , 2007

L'**analyse cytologique** constitue le second type d'analyse microscopique possible. Elle permet de recueillir des cellules tumorales *via* une **cytoponction** de la tumeur ou une **cyto centrifugation de fluides corporels ou d'épanchements**. Elle est en revanche moins fiable que l'analyse histopathologique. Cette technique permet de donner des informations concernant la population cellulaire présente au sein de la tumeur. La plupart du temps, elle permet de différencier un processus tumoral d'une inflammation voire quelquefois de déterminer si la tumeur est maligne ou non. Cette technique ne permet pas en revanche de visualiser l'architecture tissulaire ni de déterminer le degré d'envahissement tumoral local (Cullen *et al.*, 2002 ; Morris et Dobson, 2001 ; Graham *et al.*, 2004 ; Mehler et Bennett, 2004).

La figure 75 décrit la technique de cytoponction :

Figure 75. Technique de cytoponction d'une masse sous cutanée (d'après Morris et Dobson, 2001)



1. La tumeur est localisée et tenue en place avec une main, tandis que l'autre tient l'aiguille, souvent 23 Gauge.
2. L'aiguille est insérée dans la masse, puis réinsérée dans plusieurs directions en prenant soin de ne pas ressortir l'extrémité de l'aiguille de la tumeur.
3. L'aiguille est retirée de la tumeur, puis reliée à une seringue préalablement remplie d'air. Le contenu de l'aiguille est ensuite éjecté sur une lame microscopique par pression sur la seringue.
4. Le prélèvement est délicatement étalé à l'aide d'une seconde lame placée perpendiculairement à la première.

## 1.6 L'autopsie

Dans le cas où l'état général de l'animal impliquerait son euthanasie, l'autopsie peut se devenir un élément important du diagnostic de certitude. Elle permet la **mise en évidence directe de la tumeur et de ses métastases** et autorise les prélèvements qui seront ensuite analysés en histologie (Boucher et Nouaille, 2002).

Après l'euthanasie, le lapin est placé en décubitus dorsal, les pattes écartées. La peau est incisée en ligne droite du menton jusqu'aux organes génitaux, puis décollée et réclinée de chaque côté. Les membres postérieurs sont ensuite luxés en les repoussant contre la table. La cavité abdominale est ouverte en incisant le long de la ligne blanche. Les côtes sont ensuite coupées de chaque côté de l'animal, le diaphragme est désinséré afin d'avoir accès à la cavité thoracique. Les organes sont d'abord observés en place afin de rechercher une anomalie dans leur positionnement, aspect, forme, taille, puis sont sortis pour un examen plus approfondi. Le tube digestif est séparé du cadavre puis déroulé et incisé sur toute sa longueur. La paroi de l'estomac étant très fine, elle peut apparaître rompue en raison de la distension gazeuse lors de l'autolyse. Les reins, les surrénales sont sortis après avoir observé les uretères, puis incisés. Les reins sont décapsulés. Le foie est séparé du tube digestif et incisé au niveau de plusieurs lobes. La vessie est vidée de son contenu. L'utérus est incisé. Le pharynx est observé après avoir récliné la mandibule sur le côté. La trachée est incisée sur toute sa longueur. Les poumons sont sortis et incisés. Chaque organe est ainsi observé et toute modification de sa forme, couleur, taille, consistance est notée. La présence de métastases macroscopiquement visibles doit être recherchée systématiquement (Boucher et Nouaille, 2002 ; Quinton, 2003).

Ainsi, ces méthodes permettent ensemble d'aboutir au diagnostic de certitude et à la détermination du stade tumoral, autorisant ainsi le clinicien à mettre en place le traitement le plus adapté possible.

## **2 Modalités de traitement des tumeurs**

Le traitement d'une tumeur peut s'effectuer selon différentes modalités, comprenant un traitement ayant pour but l'élimination de la tumeur en elle-même (par exemple exérèse chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie seules ou en association), mais aussi des modalités complémentaires qui permettent d'améliorer la qualité de vie du patient, comme la gestion de la douleur ou la nutrition de l'animal. Chez les Lagomorphes, il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole de traitement clairement défini en fonction du type de tumeur, la plupart des essais thérapeutiques étant des adaptations de protocoles utilisés chez l'homme ou d'autres espèces animales.

### **2.1 L'exérèse chirurgicale de la tumeur**

#### **2.1.1 L'anesthésie chez les Lagomorphes**

L'anesthésie des Lagomorphes fait appel aux mêmes techniques et aux mêmes molécules que chez les carnivores domestiques. Cependant, une anesthésie de longue durée et de bonne qualité est plus difficile à obtenir, en raison de la proximité entre les doses efficaces et les doses létales chez le lapin et de leur grande variabilité selon l'espèce, le sexe et l'âge de l'animal.

##### ***2.1.1.1 Les conditions préopératoires***

Toute anesthésie doit être précédée d'un bilan préopératoire complet, qui comprend examen clinique général, évaluation des fonctions cardiorespiratoires et prise de la température (Froment, 1999 ; Cantwell, 2001).

La mise à jeun n'est pas obligatoire puisque le lapin est incapable de vomir. Si une diète est mise en place, il est préférable de la limiter à une durée de 4 à 5 heures afin qu'elle ne soit pas préjudiciable à la reprise du transit. Afin d'empêcher la caecotrophie, une collerette peut être posée. Il est également important de bien gérer le stress de l'animal, par exemple en l'hospitalisant quelques jours si nécessaire. En effet, si l'animal est stressé, il présentera une certaine résistance à l'anesthésie ; il sera donc nécessaire d'augmenter les doses d'anesthésiques, rendant ainsi leur élimination plus longue (Brown, 1997 ; Cantwell, 2001).

La pose d'un cathéter intraveineux peut s'avérer nécessaire pour l'administration des agents anesthésiques, mais aussi des traitements ou de fluides de perfusion. Il est préférable d'éviter d'utiliser les veines auriculaires notamment pour l'administration des traitements en raison de l'irritation qu'ils peuvent engendrer, les veines céphaliques, jugulaires ou saphènes doivent être privilégiées. Des cathéters 22 à 25 Gauge peuvent être utilisés (Brown, 1997 ; Froment, 1999 ; Paolantoni et Rémy, 2003 ; Paul-Murphy, 2007).

### 2.1.1.2 Les différentes modalités d'anesthésie générale

#### 2.1.1.2.1 La prémédication/tranquillisation

L'usage d'une prémédication varie selon le protocole anesthésique. Elle permet selon les molécules employées de diminuer les doses d'anesthésiques en potentialisant leurs effets, de diminuer l'agitation et le stress de l'animal, ou d'éviter l'hypersalivation (Froment, 1999 ; Cantwell, 2001 ; Bishop, 2002 ; Paolantoni et Rémy, 2003).

Le tableau 20 décrit quelques molécules employées pour la prémédication chez le lapin.

*Tableau 20. Principes actifs utilisés pour la prémédication chez le lapin (d'après Froment, 1999 ; Cantwell, 2001 ; Paolantoni et Rémy, 2003)*

Principe actif	Posologie	Voie d'administration	Remarques
Atropine	0,8-1 mg/kg	I.M. ou I.V.	Diminue les sécrétions salivaires et bronchiques (anticholinergique)
Glycopyrrolate	0,01-0,02 mg/kg	S.C. ou I.M.	Diminue les sécrétions salivaires et bronchiques (anticholinergique)
Acépromazine	0,25-1 mg/kg	I.M.	Sédation modérée
Diazepam	5-10 mg/kg	I.M. ou I.V.	Sédation modérée. Mauvaise diffusion par voie SC.
Xylazine	3-5 mg/kg	S.C. ou I.M.	Risque de bradycardie grave
Propionylpromazine	0,1-0,5 mg/kg	I.M.	A utiliser en complément d'une anesthésie aux barbituriques
Chlorpromazine	3-5 mg/kg	I.M.	—
Midazolam	1-2 mg/kg	S.C. ou I.M.	Meilleure diffusion que le diazepam
Médétomidine	0,25 mL/kg	S.C. ou I.M.	Réversible avec l'atipamézole

Voies d'administration : S.C. = sous-cutanée ; I.M. = intra-musculaire ; I.V. = intra-veineuse.

### 2.1.1.2.2 L'anesthésie générale fixe

Les principales voies utilisables comprennent :

- la **voie intra-veineuse** est peu utilisée car difficile d'accès. Elle permet d'adapter la dose d'anesthésique de façon précise ;
- la **voie intramusculaire** est plus facile d'accès, mais l'ajustement des doses est plus difficile. De plus, une nécrose musculaire au point d'injection peut se développer si des produits acides sont utilisés, comme par exemple la kétamine ;
- la **voie intrapéritonéale** s'utilise facilement. Les produits diffusent rapidement par cette voie ;
- la **voie péridurale** peut aussi être utilisée, l'injection se réalise entre les deux premières vertèbres lombaires.
- D'autres voies peuvent être utilisées, plus rarement, comme les **voies sous-cutanée** et **transrectale** qui offrent des résultats variables, la **voie intrapleurale** utilisée surtout pour les barbituriques (Froment, 1999 ; Paolantoni et Rémy, 2003).

Il existe de **nombreux protocoles anesthésiques**, proposant l'utilisation d'une seule molécule ou l'association de plusieurs principes actifs, décrits dans le tableau 21.

*Tableau 21. Principes actifs utilisés lors d'anesthésie générale fixe chez le lapin (d'après Froment, 1999 ; Paolantoni et Rémy, 2003 ; Quinton, 2003)*

Principe actif	Posologie	Voie d'administration	Remarques
Kétamine	40-60 mg/kg	I.M.	Faible analgésie + résultats inconstants
Kétamine + acépromazine	20-40 mg/kg + 0,25-1 mg/kg	I.M.	—
Kétamine + xylazine	20-40 mg/kg + 3-5 mg/kg	I.M.	Bonne analgésie mais risque de nécrose au point d'injection
Kétamine + diazépam	20-40 mg/kg +5-10 mg/kg	I.M.	Bonne sédation et bonne myorelaxation
Kétamine + médétomidine	20 mg/kg + 0,3 mg/kg	S.C. ou I.M.	—
Tiléramine + zolazépam	5 mg/kg + 10-20 mg/kg	I.V. ou I.M.	Bonne anesthésie mais néphrotoxique si doses élevées
Thiopental	20-30 mg/kg	I.V. ou I.P.	Anesthésie courte, surtout utilisé en induction pour une anesthésie gazeuse, mais nombreux effets indésirables (apnée, hypotension, augmentation des sécrétions bronchiques et salivaires, phase d'excitation accompagnant le réveil
Propofol	5-8 mg/kg	I.V. lente	Anesthésie très courte, pas d'analgésie, dépression respiratoire si injection rapide

Voies d'administration : S.C. = sous cutanée ; I.M. = intramusculaire ; I.V. = intraveineuse.

### 2.1.1.2.3 L'anesthésie générale gazeuse

L'anesthésie gazeuse est plus sûre et plus profonde que l'anesthésie fixe ; elle permet un meilleur ajustement des doses et le réveil est plus rapide. Les principaux anesthésiques gazeux utilisés chez le lapin sont les mêmes que chez les carnivores domestiques :

- l'**halothane** : l'anesthésie et la myorelaxation sont bonnes. Cependant, il induit une dépression cardiorespiratoire et présente une toxicité hépatique ;
- l'**isoflurane** : il constitue l'anesthésique volatil de choix des petits animaux. Sa forte solubilité permet en effet en cas d'apnée de rétablir rapidement la respiration dès l'arrêt de sa distribution. De plus, le réveil est rapide en fin de chirurgie. La dépression cardiaque est moins marquée qu'avec l'halothane, mais provoque une vasodilatation importante et une dépression respiratoire plus marquée (Froment, 1999).

L'**induction** peut se faire avec des agents injectables ou au gaz, soit en utilisant un masque, soit en plaçant l'animal dans une boîte hermétique transparente. Cette dernière solution diminue les risques d'accidents de contention mais est plus coûteuse en anesthésique. De plus, il est conseillé de prémédiquer les animaux afin de diminuer leur stress. L'**intubation trachéale** est possible chez le lapin, mais reste délicate en pratique en raison de l'anatomie particulière de l'animal : une langue épaisse, des molaires massives, un pharynx de petite taille, un voile du palais recouvrant facilement l'épiglotte et la présence de récessus situés dans la partie inférieure de l'épiglotte. De plus, la cavité buccale est difficile à ouvrir et les spasmes du larynx sont fréquents (Froment, 1999 ; Cantwell, 2001 ; Bishop, 2002 ; Paolantoni et Rémy, 2003 ; Lichtenberger et Ko, 2007).

Quelles que soient les modalités choisies d'anesthésie générale, l'utilisation d'un tapis chauffant est conseillée afin de limiter l'hypothermie. De plus, la tête et le thorax de l'animal doivent être de préférence surélevés afin de minimiser la pression sur la cage thoracique qui est de petite taille, ceci notamment si l'animal est en surpoids. Un gel oculaire doit également être appliqué (Brown, 1997 ; Quinton, 2003).

## 2.1.2 Intérêt de l'exérèse chirurgicale dans le diagnostic et le traitement des tumeurs

L'exérèse chirurgicale constitue la modalité de traitement la plus efficace pour la majorité des tumeurs solides et offre la plus grande chance de traiter définitivement ce type de tumeurs. En cas de tumeurs disséminées, la chimiothérapie semble plus adaptée (Mehler et Bennett, 2004).

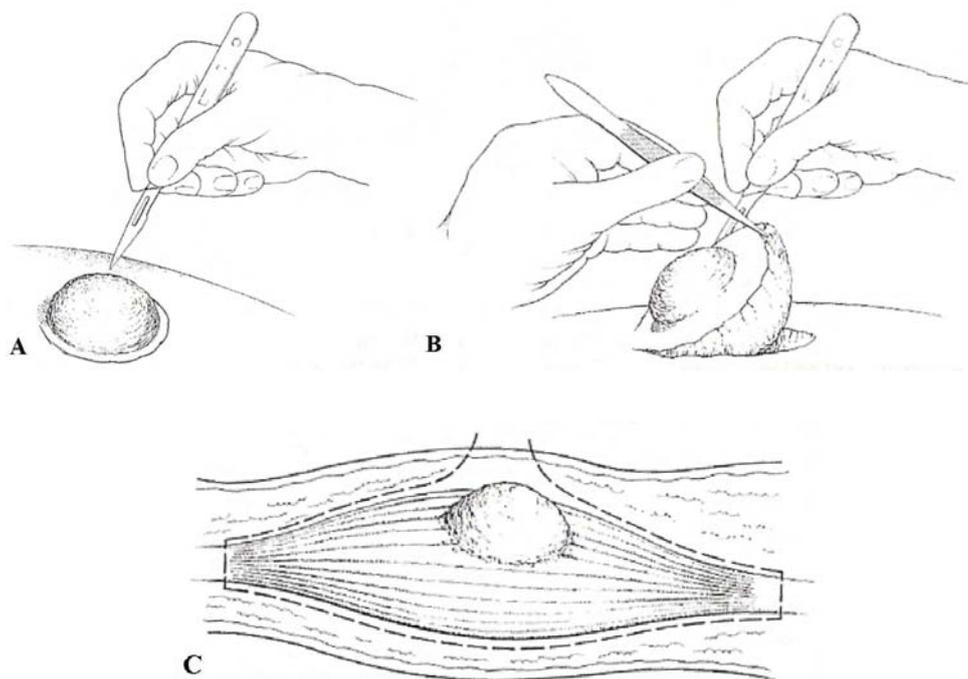
La chirurgie joue de nombreux **rôles dans le diagnostic et le traitement** de ces tumeurs :

- réalisation de biopsies ou de cytoponctions en vue du diagnostic ;
- traitement curatif de tumeurs solides, solitaires et de faible grade ;
- cytoréduction de la masse tumorale avant radiothérapie ;
- gestion de la douleur, par exemple par amputation d'un membre présentant une tumeur douloureuse ;
- prophylaxie, par exemple par une ovariectomie en prévention de la survenue d'un adénocarcinome utérin (Morris et Dobson, 2001 ; Mehler et Bennett, 2004).

### 2.1.3 Modalités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur

L'objectif principal d'une exérèse chirurgicale est de retirer toutes les cellules tumorales. Il sera donc nécessaire dans la plupart des cas d'**inclure avec la partie excisée une marge de tissu sain**. Des tumeurs bénignes, telles qu'un lipome, peuvent être excisées avec une marge minimale de tissu sain. Il s'agit d'une intervention assez simple dans le cas d'une masse de petite taille. Une tumeur que l'on aurait laissée croître peut nécessiter une excision plus large. Il en va de même pour des tumeurs envahissantes localement, telles que le carcinome des cellules basales, qui nécessitent de retirer 1 à 2 cm de marge tout autour de la tumeur. Une marge de cette taille peut être problématique dans le cas d'une tumeur située au niveau de la tête ou des membres où une chirurgie reconstructrice peut s'avérer nécessaire. De plus, une tumeur invasive localement située au niveau de la cavité orale peut envahir l'os sous jacent et nécessiter le retrait d'une partie de cet os. Enfin, dans le cas de certaines tumeurs solides telles que le fibrosarcome, une marge de retrait de 1 à 2 cm n'est pas suffisante. On pratique alors une **excision compartimentale**, aussi appelée excision « en bloc », qui est le retrait de chaque compartiment tissulaire dans lequel se développe la tumeur (figure 76) (Morris et Dobson, 2001 ; Mehler et Bennett, 2004).

Figure 76. Approches chirurgicales possibles en vue de l'exérèse d'une tumeur (d'après Morris et Dobson, 2001)



A. Excision locale. La tumeur est retirée en n'enlevant qu'une quantité minimale de tissu sain environnant.

B. Excision locale large. Les marges prédéterminées de tissu sain sont plus importantes.

C. Résection compartimentale ou « en bloc ». La tumeur et le compartiment anatomique auquel elle appartient sont retirés.

Plusieurs causes sont possibles en cas d'échec du traitement chirurgical. L'exérèse n'a pas été complète ; dans ce cas la tumeur se développera de nouveau sur ou à proximité du site d'exérèse. Une autre cause est la contamination du tissu sain autour de la tumeur par des cellules néoplasiques pendant la chirurgie *via* une hémorragie locale, ou les instruments ou drains chirurgicaux. Enfin, des métastases peuvent être présentes avant la chirurgie, leur développement induisant l'apparition de symptômes cliniques (Mehler et Bennett, 2004).

La réapparition locale d'une tumeur est donc fortement liée à la technique chirurgicale. Quelques principes doivent donc être respectés dans la mesure du possible : éviter de toucher le tissu tumoral ou de traverser la capsule tumorale avec les instruments chirurgicaux, changer de gants et d'instruments en cas de contamination par du tissu tumoral. L'analyse histopathologique de la tumeur excisée permet de confirmer le diagnostic et d'examiner les marges de la tumeur (Morris et Dobson, 2001 ; Mehler et Bennett, 2004).

## 2.2 La chimiothérapie

Il n'y a que peu de références bibliographiques concernant l'utilisation de la chimiothérapie chez le lapin. La plupart de ces données repose sur une extrapolation des données concernant l'homme ou les carnivores domestiques. De nombreux articles décrivent les effets secondaires des agents anticancéreux sur le lapin mais ils étaient souvent administrés à des animaux en parfaite santé et à des doses souvent plus fortes que les doses thérapeutiques.

### 2.2.1 Caractéristiques générales des agents anticancéreux

Le mode d'action de la majorité des agents utilisés en chimiothérapie consiste en la création de modifications de l'ADN cellulaire. Ceci s'effectue selon des mécanismes très variés, tels que l'attachement à l'ADN, l'inhibition d'enzymes essentielles à la réplication ou la transcription de l'ADN, la substitution de bases azotées dans la chaîne de l'ADN, ou encore la création de radicaux libres ayant pour conséquence la rupture de la chaîne de l'ADN. De plus, il existe des agents anticancéreux auxquels les cellules sont plus sensibles à un moment particulier de leur cycle cellulaire, tels que les vinca-alcaloïdes, tandis que d'autres agents ne voient pas leur action influencée par le cycle cellulaire, comme les agents alkylants (Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

A partir du moment où une tumeur devient cliniquement détectable, elle entre dans une phase où sa vitesse de croissance est plus faible, la cinétique des divisions cellulaires est alors moins favorable à une réponse positive à la chimiothérapie. Ainsi, la chimiothérapie a **plus de chances de succès sur des tumeurs de petite taille** et est souvent non curative sur des tumeurs plus volumineuses, qui correspondent au stade clinique atteint par la plupart des patients présentés en consultation (Kent, 2004).

La chimiothérapie est **souvent combinée avec d'autres modalités de traitement**, telles que l'exérèse chirurgicale précédemment décrite, ou la radiothérapie, dans le but de tenter de contrôler la tumeur. Plusieurs termes sont employés pour décrire l'emploi de la chimiothérapie. La **chimiothérapie adjuvante** décrit un protocole de chimiothérapie administré après que la tumeur primaire a été définitivement traitée par radiothérapie ou chirurgie, dans le but d'éradiquer des micrométastases potentielles cliniquement indétectables. La **chimiothérapie néoadjuvante** est donnée avant de tenter un traitement définitif de la tumeur principale. La chimiothérapie peut également être administrée seule, soit comme traitement définitif, en cas de lymphome par exemple,

soit en tant que traitement palliatif afin de réduire les symptômes cliniques ou de ralentir la croissance d'une métastase non sensible à une autre modalité de traitement (Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

Le traitement peut être mené avec **une seule molécule ou une combinaison d'agents**. Les buts de cette combinaison sont de maximiser le nombre de cellules cancéreuses tuées tout en maintenant un niveau de toxicité acceptable, d'élargir les effets thérapeutiques de ces molécules à une population hétérogène de cellules tumorales et de prévenir ou ralentir la croissance de cellules tumorales résistantes. Pour atteindre ces objectifs, les agents doivent être utilisés à une dose proche ou égale de la dose maximale tolérée. Il est également préférable d'utiliser des molécules dont l'action sur le type de tumeur identifiée est connue (Kent, 2004).

L'utilisation d'agents anticancéreux présente néanmoins des effets secondaires importants. Le but du traitement est ainsi d'obtenir des effets thérapeutiques marqués accompagnés de peu d'effets toxiques. La **toxicité des agents anticancéreux** concerne souvent en premier lieu les cellules à division rapide, à savoir les **cellules de la moelle osseuse et du tractus gastro-intestinal**. Il est donc important d'effectuer un suivi de la numération sanguine et de retarder le traitement si le nombre d'hétérophiles est trop faible, soit inférieur à 2 000 cellules/mm<sup>3</sup> chez les carnivores domestiques. Si le nombre de polynucléaires est très faible, il est préférable de placer le patient sous antibiotiques, tout particulièrement s'il présente une hyperthermie. Il est cependant possible qu'un animal présentant un nombre très faible de leucocytes ne développe pas d'hyperthermie face à une infection. La toxicité gastro-intestinale peut être soit immédiate après le traitement soit retardée de quelques jours. Si le patient développe des symptômes de toxicité suite à une administration, les doses lors des administrations suivantes peuvent être diminuées de 20 %, cela a pour effet de diminuer la toxicité mais aussi le nombre de cellules tumorales tuées (Kent, 2004 ; Hahn, 2005 ; North et Banks, 2009).

La chimiothérapie peut échouer au contrôle d'une tumeur car une ou plusieurs cellules sont résistantes à l'agent utilisé, soit parce qu'elles ont développé cette résistance au cours du traitement, soit parce que cette résistance préexistait à la mise en place du traitement. Certains gènes de résistance à la chimiothérapie ont été mis en évidence, comme le gène *MDR* ou le gène *LRP* chez l'homme. Des résistances à la chimiothérapie ont également été associées à une surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 dans certains cancers chez l'homme (Kang et Reynolds, 2009 ; North et Banks, 2009).

## 2.2.2 Les agents anticancéreux

Bien qu'aucun protocole de traitement spécifique au lapin n'ait été développé, de nombreux agents anticancéreux ont été utilisés et étudiés chez cette espèce, notamment en traitement de tumeurs induites expérimentalement comme le carcinome VX2. Ils regroupent la doxorubicine, l'adriamycine, le mitoxantrone, la L-asparaginase, la vincristine, le carboplatine, le cyclophosphamide et la lomustine.

### 2.2.2.1 Les agents alkylants

Les agents alkylants, tels que le **cyclophosphamide** et la **lomustine** (ou CCNU) agissent en formant des ponts covalents entre les groupements alkyles et l'ADN, empêchant ainsi sa réplication. Leur action n'est pas dépendante du cycle cellulaire. Certains peuvent nécessiter une activation au niveau du foie avant d'être actifs, comme le cyclophosphamide. Ces agents sont **embryotoxiques** chez le lapin et le cyclophosphamide est connu pour causer des **cystites hémorragiques** chez de nombreuses espèces. Le traitement doit dans ce cas être arrêté. La lomustine peut créer une **thrombocytémie** marquée et un **dysfonctionnement hépatique** (Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

### 2.2.2.2 Les antibiotiques antitumoraux

Les antibiotiques antitumoraux, tels que la **doxorubicine**, l'**adriamycine** ou le **mitoxantrone**, agissent par plusieurs mécanismes. Ils peuvent s'intercaler entre les paires de base de l'ADN, créant un déroulement partiel de la double hélice et inhibant ainsi l'ADN et l'ARN polymérase. Ils peuvent causer des dommages à l'ADN et aux membranes cellulaires par la formation de radicaux libres. Ils peuvent aussi inhiber la topoisomérase II, qui est responsable du déroulement, du clivage et de la fermeture des brins d'ADN nécessaires lors de la réplication. Ils peuvent enfin créer des lésions de la membrane cellulaire en s'y attachant. Leur action ne dépend pas du cycle cellulaire. Ces molécules sont métabolisées par le foie ; leurs métabolites sont ainsi excrétés en grande partie par la bile. La toxicité pour les tissus hématopoïétiques peut être très prononcée et les **symptômes gastro-intestinaux** sont assez fréquents. Une **cardiomyopathie** peut également être induite par l'administration de ces composés chez le lapin (Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

### 2.2.2.3 *Les vinca-alcaloïdes*

Les vinca-alcaloïdes, tels que la **vincristine**, agissent en inhibant la formation de microtubules intracellulaires, indispensables à la mitose cellulaire. Les cellules tumorales sont plus affectées lorsque la cellule se situe en phase S du cycle, c'est-à-dire au moment où le fuseau mitotique commence à se former. Les cellules tumorales entrent donc en phase M du cycle ; elles sont bloquées lors de la métaphase de la mitose et sont ainsi lysées. Les vinca-alcaloïdes sont métabolisés par le foie et excrétés majoritairement par la bile sous forme de métabolites inactifs. Une neurotoxicité sous la forme d'une **polyneuropathie périphérique** a été rapportée chez le lapin, après injection intraveineuse de sulfate de vincristine chez des lapins blancs Néo-Zélandais (Fiori *et al.*, 1995 ; Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

### 2.2.2.4 *Les composés à base de platine*

Les composés à base de platine sont couramment utilisés en médecine vétérinaire, notamment le **cisplatine** et le **carboplatine**. Leur mécanisme d'action est le même que celui des agents alkylants. Ils peuvent être utilisés autant en injection intraveineuse qu'en injection directement dans la tumeur. Leur excrétion est principalement urinaire. La **toxicité rénale** de ces composés peut être marquée ; les paramètres rénaux doivent par conséquent être surveillés. Le cisplatine est l'agent de choix pour une **injection directement dans des tumeurs solides** car elle est non nécrosante, elle est active sur de nombreux types de tumeurs solides et enfin des effets importants peuvent être obtenus en administrant des doses faibles d'agent anticancéreux (sa courbe dose/effet a une pente élevée) (Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

### 2.2.2.5 *La L-asparaginase*

La L-asparaginase est une enzyme qui entraîne la dégradation de la L-asparagine, un acide aminé nécessaire à la synthèse protéique et de l'ADN. Souvent, les **lymphomes** n'ont pas la possibilité de produire cet acide aminé et nécessitent pour leur croissance une source extracellulaire. La toxicité de cette enzyme regroupe des **réactions anaphylactiques** et une **pancréatite**. De plus, l'injection expérimentale sur des lapins sains de L-asparaginase peut induire une hyperglycémie associée à une hypoinsulinémie lors d'injections quotidiennes à la dose de 1 000 UI/kg durant un mois ou une hyperglycémie associée à une hyperinsulinémie après injection d'un seul bolus de

10 000 UI/kg. Des modifications modérées de la glycémie persistent après l'arrêt de l'administration de L-asparaginase. (Lavine et DiCinto, 1984 ; Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

#### 2.2.2.6 *Les glucocorticoïdes*

Les corticoïdes, en plus de leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, agissent en tant qu'agent de chimiothérapie vrai. Les principes actifs les plus couramment utilisés sont la **prednisolone**, son précurseur métabolique avant activation dans le foie la **prednisone** et la **dexaméthasone**. Leurs effets sont dépendants du cycle cellulaire et leur action peut être cytolytique ou cytostatique. Ils sont **actifs principalement sur les cellules lymphoïdes et les mastocytes**. Ils sont ainsi indiqués dans le traitement des lymphomes ou des leucémies lymphoïdes et sont en revanche inefficaces dans le traitement d'autres types de tumeurs, comme les carcinomes. Ils sont généralement utilisés en association avec d'autres agents anticancéreux. Ils agissent en se fixant sur des récepteurs intracytoplasmiques et ainsi entraînent une fragmentation de l'ADN. L'usage des anti-inflammatoires stéroïdiens doit être fait avec beaucoup de précautions chez le lapin car les effets secondaires sont nombreux dans cette espèce. Certains praticiens déconseillent même fortement leur emploi chez le lapin. Ils peuvent en effet induire une **forte immunosuppression** pouvant conduire à la mort rapide de l'animal ou le développement d'infections secondaires, telles que la pasteurellose. Une **antibiothérapie préventive** doit donc être mise en place systématiquement conjointement à la corticothérapie. Les corticoïdes doivent être évités dans la mesure du possible suite à une chirurgie car ils retardent la cicatrisation tissulaire (Graham *et al.*, 2004 ; Heatley et Smith, 2004).

#### 2.2.2.7 *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens*

Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens possèdent une activité antitumorale, comme l'**aspirine**, l'**indométhacine**, ou le **piroxicam**. Ils possèdent une action antiangiogénique, inhibent la formation de carcinogènes directs et préviennent la formation de métastases par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (Graham *et al.*, 2004).

## 2.2.3 Modalités d'administration des agents anticancéreux

### 2.2.3.1 Précautions d'emploi

L'utilisation d'agents antinéoplasiques requiert le respect de certaines consignes de sécurité de la part du vétérinaire. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir doivent en éviter toute manipulation. Toute personne contenant l'animal ou administrant le traitement doit revêtir des vêtements appropriés à manches longues, des gants, des lunettes de protection, des chaussures fermées. Les déchets doivent être jetés dans des contenants appropriés. Le propriétaire doit également être mis au courant des effets secondaires de ces agents (Morris et Dobson, 2001 ; Kent, 2004 ; North et Banks, 2009).

### 2.2.3.2 Voies d'administration

L'administration d'anticancéreux peut s'effectuer par voie systémique ou directement par injection dans la lésion.

#### 2.2.3.2.1 Administration systémique

La chimiothérapie par voie systémique n'est que **peu réalisée chez le lapin**, car actuellement peu d'informations sont connues concernant la toxicité exacte des molécules et l'étendue de leur action sur les tumeurs. De nombreux agents antinéoplasiques peuvent provoquer une irritation sévère voire une nécrose des tissus voisins s'ils sont mal administrés ou s'ils sont accidentellement extravasés. Les **vaisseaux sanguins auriculaires doivent de ce fait être évités** pour l'administration de la chimiothérapie. L'utilisation de la veine jugulaire et de la veine fémorale est possible *via* l'emploi de cathéters, après s'être assuré qu'ils sont bien en place. La sédation voire l'anesthésie de l'animal peut s'avérer nécessaire. L'administration par voie orale peut s'effectuer *via* une sonde de gavage (Graham *et al.*, 2004 ; Kent, 2004).

### 2.2.3.2.2 Administration intratumorale

L'administration intratumorale d'agents anticancéreux a été évaluée afin d'augmenter leur index thérapeutique dans le traitement des tumeurs solides, telles que les **sarcomes des tissus mous**, ou le **carcinome épidermoïde**. Cette modalité de traitement n'est en revanche pas envisageable pour les tumeurs osseuses, comme l'ostéosarcome, ou des tumeurs ayant envahi le tissu osseux. Ce traitement peut être envisagé seul sur des tumeurs de moins de 2 cm de diamètre et doit être combiné avec d'autres modalités de traitement si ce n'est pas le cas. Les effets de telles injections sont cependant limités si les agents cytotoxiques sont sous forme de solution aqueuse, en raison de leur clairance rapide et de l'exposition systémique qu'ils peuvent ainsi induire. L'utilisation de **cisplatine dans une émulsion eau-huile de sésame** permet d'obtenir une forte concentration de la molécule dans la tumeur. Aucune toxicité systémique pouvant être reliée au cisplatine (néphrotoxicité, myélosuppression...) n'a été observée. Le protocole standard comprend 4 sessions faites à une semaine d'intervalle. Chaque session consiste en une série d'injections faites dans la tumeur et dans le tissu sain entourant la tumeur sur une marge d'un ou deux cm, selon la taille de la tumeur. Le patient doit être sous anesthésie générale afin de placer au mieux les injections et de diminuer la gêne et la douleur de l'animal. La dose administrée est de 1 mg de cisplatine par cm<sup>3</sup> de tissu. La technique d'injection est très importante pour le succès du traitement. L'utilisation d'une aiguille 25 Gauge montée sur une seringue est recommandée. L'aiguille est enfoncée dans la tumeur à la distance souhaitée et le produit est injecté à flux constant tout en retirant l'aiguille de façon à distribuer le produit sur le trajet de l'aiguille. Cette opération doit être répétée de façon à couvrir toute la surface de la tumeur avec une dose uniforme de cisplatine. Comme cette molécule ne diffuse pas à plus de 4 mm du site d'injection, chaque injection doit être séparée des autres lieux injections de 0,6 à 0,7 cm. Les effets secondaires sont strictement locaux et se résolvent rapidement ; ils englobent ulcération focale, inflammation et gonflement de la zone concernée (Graham *et al.*, 2004).

### 2.2.3.3 Calcul de la posologie

Le dosage en chimiothérapie est souvent calculé en fonction de la surface corporelle de l'animal en m<sup>2</sup>, ceci est dû au **faible rapport dose thérapeutique/dose toxique de la plupart des molécules utilisées en chimiothérapie** (Hahn, 2005).

Il existe une formule permettant de calculer la surface corporelle à partir du poids de l'animal :

$$\text{Surface corporelle en m}^2 = (K \times P^{2/3})/10^4$$

avec P le poids vif de l'animal en grammes et K une constante ayant pour valeur 10,0 chez le chat et 9,5 chez le rat. Harkness et Wagner (1995) indiquent une valeur de **9,5** chez le lapin, mais cette donnée n'a pas été reprise avec certitude par d'autres auteurs ayant publié plus récemment. Ils proposent en effet d'extrapoler la formule à partir des données connues chez d'autres espèces, comme par exemple Heatley et Smith (2004) qui indiquent que le dosage utilisé chez le chat peut être appliqué chez le lapin.

Chez les carnivores domestiques, l'ajustement de la dose s'effectue par la mesure de paramètres révélant l'état de fonctionnement de l'organe le plus touché par les effets secondaires d'une molécule donnée, tels que la créatinine pour le carboplatine ou la bilirubine pour la vincristine. Aucune donnée n'existe concernant le lapin (Kent, 2004).

Le tableau 22 regroupe les posologies, indications et effets secondaires des principaux agents utilisés en chimiothérapie chez le lapin.

*Tableau 22. Principaux principes actifs utilisés en chimiothérapie chez le lapin (d'après Heatley et Smith, 2004 ; Hahn, 2005)*

<b>Principe actif</b>	<b>Posologie</b>	<b>Indication</b>	<b>Effets secondaires potentiels</b>
Lomustine (CCNU)	50 mg/m <sup>2</sup> P.O. pendant 3-6 semaines	Lymphome	Neutropénie Toxicité hépatique Toxicité rénale
Cyclophosphamide §	50 mg/m <sup>2</sup> /24h P.O. 2-3 jours par semaine 100-200 mg/m <sup>2</sup> I.V. pendant 1-3 semaines (souvent en combinaison avec la doxorubicine)	Lymphome	Neutropénie Cystite hémorragique Toxicité gastro-intestinale
Doxorubicine* §	1 mg/kg I.V. pendant 2-3 semaines	Lymphome	Toxicité cardiaque et rénale Neutropénie Nécrose locale des tissus en cas d'extravasation Toxicité gastro-intestinale
Mitoxantrone*	5-6 mg/m <sup>2</sup> I.V. pendant 3 semaines	Carcinome	Neutropénie Toxicité gastro-intestinale et rénale
Vincristine*	0,5 - 0,7 mg/m <sup>2</sup> I.V. pendant 1-2 semaines	Lymphome	Nécrose locale des tissus en cas d'extravasation Toxicité gastro-intestinale surtout aux doses élevées Neutropénie surtout aux doses élevées Neuropathie périphérique
Carboplatine	150-180 mg/m <sup>2</sup> I.V. pendant 3-4 semaines	Carcinome	Neutropénie Diminuer les doses en présence de toxicité rénale Toxicité gastro-intestinale
L-asparaginase §	400 U.I./kg S.C. ou I.M.	Lymphome	Anaphylaxie Pancréatite Toxicité gastro-intestinale
Prednisone	0,5-2,0 mg/kg P.O.	Lymphome, Leucémie lymphoïde	Immunodépression et prédisposition à la pasteurellose Polyuro-polydypsie, polyphagie Troubles dermatologiques

Voies d'administration : I. M. = intramusculaire ; I. V. = intraveineuse ; S.C. = sous cutanée ; P.O. = *per os*.

\* Principes actifs administrés par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter à fin d'éviter son extravasation et une nécrose périvasculaire.

§ Le cyclophosphamide dans sa présentation injectable, peut être administré par voie orale à la même dose mais nécessite une dilution dans du propylène glycol. Ce principe actif doit être administré à la clinique afin d'éviter les risques pour le propriétaire.

§ Prémédiquer avec de la diphénhydramine à la dose de 1 à 2 mg/kg, 30 minutes avant l'administration de l'agent anticancéreux afin d'éviter un choc anaphylactique.

## 2.3 La radiothérapie

La radiothérapie peut être une méthode très efficace dans le **traitement de tumeurs localisées**. Elle nécessite cependant l'acquisition d'un **matériel spécialisé** et coûteux aussi bien à l'achat que dans sa maintenance (Morris et Dobson, 2001).

La réponse des cellules vivantes et des tissus aux radiations dépend de la dose appliquée et de la radiosensibilité de la population cellulaire visée, qui varie en fonction de plusieurs facteurs :

- les cellules en division sont généralement plus radiosensibles que les cellules différenciées ne se divisant pas. Ainsi, les tissus présentant une forte proportion de cellules en division, comme la moelle osseuse ou l'épithélium gastro-intestinal, sont plus sensibles à la radiothérapie que les tissus présentant une prolifération limitée, comme les tissus fibreux ou les muscles squelettiques. Il en va de même concernant les tumeurs : les néoplasmes à croissance rapide seront plus sensibles aux rayons que celles qui croissent plus lentement ;
- la radiosensibilité des cellules varie selon la phase du cycle cellulaire dans laquelle elles se trouvent. Les cellules en phase M sont plus radiosensibles que les cellules en phase S ou en phase G<sub>0</sub> ;
- le taux d'oxygénation cellulaire présente aussi une importance : les cellules normalement oxygénées seront 3 à 5 fois plus radiosensibles que les cellules présentant un taux d'oxygénation bas (cellules hypoxiques) (Morris et Dobson, 2001).

Le tableau 23 décrit la radiosensibilité relative de différentes tumeurs.

*Tableau 23. Radiosensibilité relative de certaines tumeurs (d'après Morris et Dobson, 2001)*

<b>Radiosensibilité relative</b>	<b>Tumeur</b>
Très sensible	Trouble lympho ou myéloprolifératif
Sensible	Carcinome à cellules squameuses, carcinome des cellules basales, adénocarcinome
Sensibilité modérée	Mélanosarcome de la cavité orale
Peu sensible	Fibrosarcome, ostéosarcome

La dose de radiation à délivrer s'exprime en Gray (Gy), qui est défini comme la dose absorbée par les tissus en Joules/kg. La **dose totale à délivrer est divisée en de multiples petites doses**, afin de limiter les effets secondaires potentiels d'une irradiation des tissus sains. Le traitement par radiothérapie peut être soit définitif, c'est-à-dire curatif ou permettant d'obtenir un contrôle de la tumeur à long terme, soit palliatif afin de réduire les symptômes cliniques sans forcément allonger l'espérance de vie de l'animal. Habituellement, les protocoles de traitement définitif comprennent 12 à 16 séances réparties sur plusieurs semaines, à raison de 3 à 5 séances par semaine. Les traitements palliatifs sont administrés plutôt une fois par semaine pendant 3 à 4 semaines. Chaque séance de radiothérapie requiert une anesthésie générale. Tout comme la chimiothérapie, la radiothérapie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres modalités de traitement. Par exemple, des injections intratumorales de cisplatine peuvent être associées à des séances de radiothérapie ; le cisplatine, en plus de son action cytotoxique, accroît les effets de la radiothérapie. Cette technique n'a pas encore été validée chez le lapin, mais l'a été chez le chien. La radiothérapie peut également être employée en combinaison avec une chirurgie. Si celle-ci a été effectuée avant le début des séances de radiothérapie, des hémoclips ou d'autres marqueurs métalliques pouvant être visualisés en radiographie simple peuvent être utilisés afin de délimiter les marges de la tumeur. Ainsi, la zone de traitement est plus limitée et le risque qu'une partie de la tumeur ne soit pas irradiée diminue (Graham *et al.*, 2004).

Des **réactions de toxicité** peuvent être observées chez le patient suite à des séances de radiothérapie. Des réactions de **toxicité aiguë** surviennent pendant ou peu après les séances. Elles résultent souvent de la mort de populations cellulaires à division rapide, comme l'épiderme ou les muqueuses. Les lésions se présentent sous la forme d'un érythème cutané plus ou moins marqué, voire d'une desquamation, d'une dermatite exfoliative et peuvent aller jusqu'à la nécrose. Habituellement, ces lésions régressent spontanément au fur et à mesure du renouvellement cellulaire. Une alopecie localisée est possible, avec éventuellement repousse d'un pelage irrégulier et décoloré. Des réactions de toxicité peuvent aussi apparaître **plus tardivement**, des semaines voire des mois après les séances de radiothérapie. Les dommages concernent alors des tissus à renouvellement plus lent, comme le tissu conjonctif ou les os. Les lésions sont souvent plus sérieuses, moins prévisibles, fréquemment progressives et irréversibles. Sur le plan cutané, il peut s'agir de lésions de fibrose et de modifications vasculaires ayant pour conséquence un retard voire une incapacité de guérison des plaies. Des lésions d'ostéonécrose, de dégénérescence ou de nécrose neuronale pouvant aller jusqu'à la paralysie si la moelle épinière est touchée, de dégénérescence rétinienne et de cataracte peuvent aussi survenir (Morris et Dobson, 2001 ; North et Banks, 2009).

A l'heure actuelle, **il n'existe aucun protocole codifié de radiothérapie chez le lapin**. Quelques documents présentent cependant les résultats d'essais ponctuels réalisés chez cet animal pour certains types de tumeurs, comme le thymome (Guzman Sanchez-Migallon *et al.*, 2006).

## 2.4 Autres modalités de traitement des tumeurs

Il existe chez l'homme et les carnivores domestiques d'autres modalités permettant de traiter les tumeurs en elles-même. Elles comprennent l'hyperthermie, la thérapie photodynamique ou encore l'immunothérapie. Elles n'ont été que très rarement utilisées chez les Lagomorphes et en particulier le lapin dans un but curatif. L'hyperthermie, et plus particulièrement la thérapie thermique interstitielle conductive, a en revanche été employée en expérimentation sur des lapins porteurs des tumeurs VX2 localisées aux muscles de la cuisse (Shafirstein *et al.*, 2009). Les animaux dont la tumeur a été partiellement retirée et dont les marges ont été retirées thermiquement ont vu le taux de récurrence tumorale et de métastases fortement diminué par rapport aux animaux témoins dont la tumeur avait été seulement partiellement retirée.

L'immunothérapie consiste en l'administration de substances permettant de stimuler les défenses immunitaires de l'hôte face à certaines maladies. Elle a été employée chez l'homme comme traitement de certaines tumeurs hématologiques. Par exemple, les rétinoïdes sont des dérivés de synthèse de la vitamine A. Leur effet antinéoplasique réside dans l'activation ou l'inhibition de la transcription de certains gènes. Ils ont été utilisés en combinaison avec l'interféron alpha afin de traiter de nombreux types de cancer, ou seuls et ont dans ce cas un intérêt dans le traitement de tumeurs cutanées. Leur emploi n'est que **très peu rapporté chez le lapin**. Il a été démontré que l'isotrétinoïne en combinaison avec l'interféron alpha est inefficace pour le traitement du lymphome à lymphocytes T chez le lapin (White *et al.*, 2000 ; Graham *et al.*, 2004 ; Heatley et Smith, 2004).

## 2.5 Modalités complémentaires de traitement des tumeurs

Ces modalités de traitement ne sont pas utilisées seules, mais associées à un traitement de la tumeur en elle-même. Elles ont pour but d'améliorer le confort et l'état général du patient : gestion de la douleur, alimentation, homéopathie.

### 2.5.1 Le contrôle de la douleur

Le vétérinaire a le devoir de traiter la douleur de son patient pour des raisons d'éthique évidentes. Mais l'atténuation de la douleur est aussi nécessaire pour des raisons physiologiques. La douleur peut induire un stress chez l'animal, qui est associé avec une augmentation des taux d'hormone corticotrope (ACTH), de cortisol, d'hormone antidiurétique (ADH), de catécholamines, d'aldostérone, de rénine, d'angiotensine II, de glucose, ainsi que d'une diminution des taux d'insuline et de testostérone. Ces changements peuvent avoir pour résultat le catabolisme de protéines musculaires et une lipolyse, accompagnés de la rétention d'eau et de sodium et de l'excrétion de potassium. Un stress prolongé peut ainsi impliquer une diminution du taux de guérison. Le stress peut aussi avoir des effets néfastes sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, sur l'homéostasie et le tractus gastrointestinal. Il est donc capital de minimiser le stress du patient et donc d'atténuer au maximum sa douleur en cas de processus tumoral (Gaynor, 2008).

La reconnaissance et l'appréciation des **signes de douleur** est indispensable, ce dès le départ et tout au long du traitement et pas uniquement quand les symptômes deviennent majeurs. Un patient tolère habituellement une douleur légère, sans modification de comportement associée. Il est souvent donc non traité dans ce cas. Une douleur moyenne induit souvent des modifications du comportement, de l'appétit, de l'activité, de posture. Les lapins qui ne manifestent que peu leur douleur, mais paradoxalement ils la supportent très mal. Il existe tout de même des signes de douleur qui regroupent posture voussée, immobilité ou réticence à se déplacer, bruxisme, un rythme respiratoire rapide et superficiel, la tête maintenue élevée en arrière avec une expression vide dans les yeux, le léchage et le toilettage excessifs de la zone douloureuse. La douleur liée à un processus tumoral commence souvent avec une douleur aiguë moyenne et progresse potentiellement vers un état de douleur chronique modérée à sévère, d'où la nécessité d'intervenir le plus tôt possible en prévention. La douleur peut aussi être intermittente. Elle peut être reliée au processus tumoral en lui-même ou au traitement qui a été mis en place (Brown, 1997 ; Flecknell, 2001 ; Graham *et al.*, 2004 ; Paul-Murphy, 2007 ; Lichtenberger et Ko, 2007 ; Gaynor, 2008).

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** permettent d'atténuer une **douleur légère à modérée**. Ils sont surtout efficaces sur la douleur émanant de masses intrathoraciques ou intrabdominales, de tumeurs osseuses ou de métastases. Les effets secondaires principaux sont le risque d'ulcération gastrointestinale ou d'hémorragies, leur néphrotoxicité et leur hépatotoxicité (Flecknell, 2001 ; Gaynor, 2008). Le tableau 24 regroupe quelques molécules administrables au lapin européen ainsi que leur posologie.

*Tableau 24. Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés chez le lapin et leur posologie (d'après Froment, 1999 ; Flecknell, 2001 ; Bishop, 2002 ; Paolantoni et Remy, 2003)*

<b>Principe actif</b>	<b>Posologie</b>	<b>Voie d'administration</b>
kétoprofène	1 à 2 mg/kg	P.O. ou I.M.
flunixin	0,3 à 2,5 mg/kg	S.C.
acide tolfénamique	2 à 4 mg/kg	P.O. ou S.C.
acide acétylsalicylique	100 mg/kg	P.O.
méloxicam	0,5 à 2 mg/kg	P.O.
carprofène	4 à 5 mg/kg	P.O. ou S.C.

Voies d'administration : S.C. = sous cutanée ; I.M. = intramusculaire ; P.O. = *per os*.

Si la douleur est plus marquée, l'utilisation d'**opioïdes** peut s'avérer nécessaire, soit seuls soit en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans ce dernier cas, la dose d'opioïdes doit être réduite. Les principes actifs les plus couramment utilisés chez le lapin sont la **buprénorphine** et le **butorphanol** (tableau 25) (Froment, 1999 ; Flecknell, 2001 ; Lichtenberger et Ko, 2007 ; Gaynor, 2008).

*Tableau 25. Quelques exemples d'analgésiques utilisables chez le lapin (d'après Brown, 1997 ; Froment, 1999 ; Flecknell, 2001 ; Bishop, 2002)*

<b>Principe actif</b>	<b>Posologie</b>	<b>Voie d'administration</b>
buprénorphine	0,01-0,05 mg/kg toutes les 12 heures	S.C., I.M. ou I.V.
butorphanol	0,1-0,5 mg/kg toutes les 4 heures	P.O., S.C., I.M. ou I.V.
morphine	2-5 mg/kg toutes les 4 heures	S.C. ou I.M.
naloxone (antagoniste de la morphine)	0,01-0,1 mg/kg	S.C. ou I.M.

Voies d'administration : P.O. = *per os* ; S.C. = sous cutanée ; I.M. = intramusculaire ; I.V. = intraveineuse.

## 2.5.2 Alimentation et pathologie tumorale

L'un des symptômes paranéoplasiques les plus fréquemment rencontrés lors de tumeur chez un animal est la **cachexie**. Elle résulte d'une altération des métabolismes protéiques, glucidique et lipidique, conduisant à une anorexie, une altération de la fonction immunitaire, une fatigue ou enfin une perte de poids malgré parfois une prise alimentaire correcte. Ces altérations surviennent souvent avant même que les symptômes cliniques soient évidents. Une prise en charge de l'alimentation du patient est à prendre en compte dès le début du traitement (Bergman, 2007 ; North et Banks, 2009).

La nutrition entérale doit être privilégiée autant que possible. En effet, bien que la nutrition parentérale totale chez le lapin ne soit pas bien documentée, il existe un article qui décrit une dégénérescence hépatocellulaire et une inflammation du système porte chez des lapins nourris exclusivement par voie parentérale. Les **sondes nasogastriques** peuvent être utiles chez le lapin, bien que leur petit diamètre limite la taille des fibres pouvant passer par le tube. Les **sondes de pharyngostomie** ne sont pas conseillées car leur mise en place peut s'avérer difficile ou induire la formation d'abcès localement. Des essais de mise en place de **sondes de gastrostomie et d'oesophagostomie** ont été réalisés, mais ces techniques peuvent aussi provoquer de nombreuses complications pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal (Brown, 1997 ; Graham *et al.*, 2004).

### 2.5.3 L'homéopathie

L'homéopathie consiste en l'administration de substances naturelles qui, chez un individu sain, auraient créé des symptômes analogues à ceux de l'individu malade. Ces substances sont ici données à des dilutions infinitésimales. L'homéopathie traite l'individu dans sa globalité. Même s'il ne s'agit pas d'un traitement curatif, l'homéopathie permet néanmoins de diminuer les effets secondaires de la maladie et des traitements tels que la chimiothérapie. Des dilutions de *Gelsemium sempervirens*, *Cantharis*, *Ipeca*, ou *Nux Vomica* peuvent être utilisées (Graham *et al.*, 2004). Cependant, aucun document n'évalue les effets de ce type de traitement chez le lapin atteint de cancer.

Ainsi, toutes les modalités de traitement existant chez l'homme ou les carnivores domestiques n'ont à l'heure actuelle pas été employées chez les Lagomorphes et plus particulièrement le lapin. De plus, il n'existe encore que peu de protocoles de traitement standardisés chez le lapin, mais ces manques sont susceptibles d'être comblés par l'intérêt grandissant pour le lapin en tant que nouvel animal de compagnie.

## CONCLUSION

Il n'existe à l'heure actuelle que peu de références bibliographiques concernant la cancérologie des Lagomorphes : la plupart des publications concernent le lapin européen, quelques références seulement s'intéressent aux tumeurs chez le lièvre ou le lapin à queue blanche. Aucune ne concerne les pikas.

L'âge des animaux atteints de tumeur reste assez variable, même si les individus âgés sont les plus souvent touchés. Chez le lapin, des néoplasmes spontanés ont été rapportés dans chaque appareil, les plus fréquemment décrits étaient l'adénocarcinome utérin et le lymphome. La plupart du temps, les patients ne souffrent que d'une seule tumeur, mais parfois plusieurs tumeurs peuvent être associées chez un même animal. Quelques rares cas de tumeurs mixtes ont également été rapportés. Des pseudo-tumeurs ont été quelquefois décrites chez les Lagomorphes ; il s'agit principalement de l'hamartome cutané, mais aussi des myxomes retrouvés lors de myxomatose, maladie virale dont l'impact économique est non négligeable en raison de sa forte contagiosité et des pertes importantes qu'elle occasionne. D'autres virus appartenant à des familles virales variées peuvent être à l'origine du développement de tumeurs à localisation principalement cutanée ou muqueuse chez les Lagomorphes. Ce sont essentiellement des *Poxvirus* et des *Papillomavirus*.

La cancérologie des Lagomorphes trouve sa principale application dans l'expérimentation, à une époque où le cancer est devenu en France la première cause de mortalité chez l'homme. En effet, les tumeurs transplantables développées chez le lapin européen sont utilisées afin de mettre en place des modèles animaux de tumeurs humaines. Le carcinome VX2 représente la série de tumeurs transplantables la plus connue et la plus utilisée à l'heure actuelle.

Le contexte de publication d'articles traitant de la cancérologie des Lagomorphes a considérablement évolué depuis quelques années. En effet, les publications datant de plus d'une quinzaine d'années concernent principalement les lapins d'expérimentation. Dans la plupart des cas, peu ou aucun élément de diagnostic *ante-mortem* n'était présenté et aucune modalité de traitement n'était abordée. Depuis lors, la littérature s'étoffe de plus en plus de publications s'intéressant aux lapins en tant que nouveaux animaux de compagnie, mettant en avant le point de vue du clinicien.

Malgré ce phénomène, les modalités de diagnostic et de traitement prenant en compte les spécificités du lapin restent peu développées, nécessitant souvent une extrapolation des méthodes employées chez les carnivores domestiques. L'aspect économique est également à prendre en compte : les traitements peuvent être très coûteux et les propriétaires de lapins domestiques ne sont pas encore aussi enclins que les propriétaires de chiens ou de chats à s'investir financièrement d'une façon poussée. On peut imaginer que ces aspects seront développés dans les publications des années à venir.

# BIBLIOGRAPHIE

- ABUKHDEIR AM, PARK BH. P21 and p27: roles in carcinogenesis and drug resistance. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2008, **10**, e19.
- ALTMAN NH, DEMARAY SY, LAMBORN PB. Trichoepithelioma in a rabbit. *Vet. Pathol.*, 1978, **15**, 671-672.
- ANDREWES CH, AHLSTRÖM CG, FOULDS L, GYE WE. Reaction of tarred rabbits to the infectious fibroma virus (Shope). *Lancet*, 1937, **230**(5955), 893-895.
- ARGYLE D. The molecular biology of cancer. In : DOBSON JM, LASCELLES BDX, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2003, 1-9.
- ARGYLE DJ, KHANNA C. Tumor biology and metastasis. In : WITHROW SJ, VAIL DM, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 2007, 31-53.
- ARTHUR CP, LOUZIS C. La myxomatose du lapin en France : une revue. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1988, **7**(4), 937-957.
- ASAKAWA MG, GOLDSCHMIDT MH, UNE Y, NOMURA Y. The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor-alpha and progesterone receptors of normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. *Vet. Pathol.*, 2008, **45**, 217-225.
- BARONE R, PAVAUX C, BLIN PC *et al.* *Atlas d'anatomie du lapin*. Paris : Masson, 1973, 219p.
- BERGMAN PJ. Paraneoplastic syndromes. In : WITHROW SJ, VAIL DM, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 2007, 77-94.
- BISHOP CR. Reproductive medicine of rabbits and rodents. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2002, **5**, 507-535.
- BOUCHER S, NOUAILLE L. *Les maladies des lapins*. Paris : France Agricole, 2002, 271p.

- BOUCHER S, PLASSIART G, NOUAILLE L, ANJOT P. Néphroblastome (tumeur du rein) spontané chez une lapine d'élevage (*Oryctolagus cuniculus*). *World Rabbit Sci.*, 1997, **5**(1), 1-2.
- BROWN SA. Clinical techniques in rabbits. *Semin. Avian Exot. Pet*, 1997, **6**(2), 86-95.
- BROWN WH, PEARCE L. Melanoma (sarcoma) of the eye in a syphilitic rabbit. *J. Exp. Med.*, 1926, **43**(6), 807-813.
- CANTWELL SL. Ferret, rabbit, and rodent anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 2001, **4**(1), 169-191.
- CARLTON WW, DIETZ JM. Two renal tumors in à queue blanche rabbits (*Sylvilagus Floridanus*). *Vet. Pathol.*, 1977, **14**, 29-35.
- CATROXO MHB, BERSANO JG, MARTINS AMCPF, PETRELLA S, PORTUGAL MASC, SOUZA OS. Ultrastructural study of poxvirus causing myxomatosis in rabbits, in São Paulo and Santa Catarina, Brazil. *Int. J. Morphol.*, 2009, **27**(2), 543-552.
- CLARKE PR, ALLAN LA. Cell-cycle control in the face of damage — a matter of life or death. *Trends Cell Biol.*, 2009, **19**(3), 89-98.
- CLIPPINGER TL, BENNETT RA, ALLEMAN AR, GINN PE, BELLAH JR. Removal of a thymoma *via* median sternotomy in a rabbit with recurrent appendicular neurofibrosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, **213**(8), 1140-1143, 1131.
- CLOYD GG, JOHNSON GR. Lymphosarcoma with lymphoblastic leukaemia in a New Zealand white rabbit. *Lab. Anim. Sci.*, 1978, **28**(1), 66-69.
- COOPER TK, ADELSON D, GILBERTSON SR. Spontaneous deciduosarcoma in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, 2006, **43**, 377-380.
- CULLEN JM, PAGE R, MISDORP W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In : MEUTEN DJ, editor. *Tumors in Domestic Animals*. 4<sup>th</sup> ed. Ames : Iowa State Press, 2002, 3-44.
- DEEB BJ, DIGIACOMO RF. Respiratory diseases of rabbits. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, 2000, **3**(2), 465-80, vi-vii.

- DELFORGE FHA. *Pathologie de la reproduction et de l'appareil urinaire chez le lapin de compagnie*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2003, 138p.
- DOBSON JM. TNM classification and clinical staging. In : DOBSON JM, LASCELLES BDX, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2003, 18-20.
- DONNELLY TM. Basic anatomy, physiology and husbandry. In : QUESENBERRY KE, CARPENTER J, editors. *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. Saint Louis : Saunders, 2004, 136-146.
- EHRHART EJ, POWERS BE. The Pathology of Neoplasia. In : WITHROW SJ, VAIL DM, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 2007, 54-67.
- FARNEBO M, BYKOV VJN, WIMAN KG. The p53 tumor suppressor: A master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, **396**(1), 85-89.
- FENNER F. Wallace P. Rowe lecture. Poxviruses of laboratory animals. *Lab. Anim. Sci.*, 1990, **40**(5), 469-480.
- FINNIE JW, BOSTOCK DE, WALDEN NB. Lymphoblastic leukaemia in a rabbit: a case report. *Lab. Anim.*, 1980, **14**, 49-51.
- FIORI MG, SCHIAVINATO A, LINI E, NUNZI MG. Peripheral neuropathy induced by intravenous administration of vincristine sulphate in the rabbit. An ultrastructural study. *Toxicol. Pathol.*, 1995, **23**(3), 248-255.
- FISHER PG. Exotic mammal renal disease: causes and clinical presentations. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2006, **9**(1), 33-67.
- FLECKNELL PA. Analgesia of small mammals. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 2001, **4**(1), 47-56, vi.
- FLORIZOONE K. Thymoma-associated exfoliative dermatitis in a rabbit. *Vet. Dermatol.*, 2005, **16**, 281-284.

- FORMET PRG. *Histopathologie et étiologie des tumeurs du système nerveux central du rat, de la souris et du lapin. Etude bibliographique.* Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1983, 77p.
- FORSBERG F, GOLDBERG BB, LIU JB, MERTON DA, RAWOOL NM, SHI WT. Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology*, 1999, 210, 1, 125–132.
- FOX RR. Taxonomy and genetics. In : WEISBROTH SH, FLATT RE, KRAUS AL. *The Biology of the Laboratory Rabbit.* New York : Academic Press, 1974, 1-22.
- FROMENT A. *Le lapin nain : biologie et pathologie.* Thèse Méd. Vét., Lyon, 1999, 162p.
- GARAUD JC, ROUSSEL G. Immunohistochimie en microscopie photonique et électronique. Théorie et pratique. [[http://myrte.u-strasbg.fr/IHC/IHC\\_manuel/IHC.pdf](http://myrte.u-strasbg.fr/IHC/IHC_manuel/IHC.pdf)] (Consulté le 21 janvier 2010).
- GARNER MM. Cytologic diagnosis of diseases of rabbits, guinea pigs, and rodents. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2007, 10, 25-49.
- GAYNOR JS. Control of cancer pain in veterinary patients. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2008, 38, 1429-1448.
- GIDENNE T. La filière cunicole.  
[<http://www.inra.fr/internet/Departements/phase/spip.php?article68>] (Consulté le 21 mai 2010).
- GOMEZ L, GASQUEZ A, RONCERO V, SANCHEZ C, DURAN ME. Lymphoma in a rabbit: histopathological and immunohistochemical findings. *J. Small Anim. Pract.*, 2002, 43, 224-226.
- GOTO M, NOMURA Y, UNE Y, GOLDSCHMIDT MH. Malignant mixed müllerian tumor in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): case report with immunohistochemistry. *Vet. Pathol.*, 2006, 43, 560-564.
- GRAHAM JE, KENT MS, THEON A. Current therapies in exotic animal oncology. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2004, 7, 757-781.
- GREENE FL, SOBIN LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J. Clin.*, 2008, 58, 180-190.

- GUIGON ALRM. *Etude bibliographique compare entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, 130p.
- GUPTA BN. Lymphosarcoma in a rabbit. *Am. J. Vet. Res.*, 1976, **37**(7), 841-843.
- GUZMAN RE, EHRHART EJ, WASSON K, ANDREWS JJ. Primary hepatic hemangiosarcoma with pulmonary metastasis in a New Zealand white rabbit. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2000, **12**, 284-286.
- GUZMAN SANCHEZ-MIGALLON DG, MAYER J, GOULD J, AZUMA C, Radiation therapy for treatment of thymoma in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Exot. Pet Med.*, 2006, **15**(2), 138-144.
- HAHN KA. Chemotherapy dose calculation and administration in exotic animal species. *Semin. Avian Exot. Pet*, 2005, **14**(3), 193-198.
- HAN R, CLADEL NM, REED CA, PENG X, BUDGEON LR, PICKEL M *et al.* DNA vaccination prevents and/or delays carcinoma development of papillomavirus-induced skin papillomas on rabbits. *J. Virol.*, 2000, **74**(20), 9712-9716.
- HARD GC, FOX RR. Histologic characterization of renal tumors (nephroblastomas) induced transplacentally in IIIVO/J and WH/J rabbits by N-ethylnitrosourea. *Am. J. Pathol.*, 1983, **113**, 8-18.
- HARKNESS JE, WAGNER JE. Biology and husbandry. In : *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Williams & Wilkins, 1995, 13-29.
- HARVEY C. Rabbit and rodent skin diseases. *Semin. Avian Exot. Pet*, 1995, **4**(4), 195-204.
- HEATLEY JJ, SMITH AN. Spontaneous neoplasms of lagomorphs. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2004, **7**, 561-577.
- HENRY CJ. Chemical, physical, and hormonal factors. In : WITHROW SJ, VAIL DM, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 2007, 12-19.
- HINTON M, REGAN M. Cutaneous lymphosarcoma in rabbit. *Vet. Rec.*, 1978, **103**, 140-141.
- HISASUE M, NISHIMURA T, NEO S, NAGASHIMA N, ISHIKAWA T, TSUCHIYA R *et al.* A dog with acute myelomonocytic leukemia. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008, **70**(6), 619-621.

- HOOVER JP, PAULSEN DB, QUALLS CW, BAHR RJ. Osteogenic sarcoma with subcutaneous involvement in a rabbit. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1986, **189**(9), 1156-1158.
- IRIZARRY-ROVIRA AR, LENNOX AM, RAMOS-VARA JA. Granular cell tumor in the testis of a rabbit: cytologic, histologic, immunohistochemical, and electron microscopic characterization. *Vet. Pathol.*, 2008, **45**(1), 73-77.
- ISHIKAWA M, MAEDA H, KONDO H, SHIBUYA H, ONUMA M, SATO T. A case of lymphoma developing in the rabbit cecum. *J. Vet. Med. Sci.*, 2007, **69**(11), 1183-1185.
- JÄNNE OA, ZOOK BC, DIDOLKAR AK, SUNDARAM K, NASH HA. The roles of estrogen and progestin in producing decidosarcoma and other lesions in the rabbit. *Toxicol. Pathol.*, 2001, **29**(4), 417-421.
- JARDINE C, WOBESER GA, SIMKO E. Malignant mesenchymal tumors in two white-tailed jack rabbits (*Lepus townsendii*). *J. Wildl. Dis.*, 2004, **40**(4), 754-758.
- JAVIER RT, BUTEL JS. The history of tumor virology. *Cancer Res.*, 2008, **68**(19), 7693-7706.
- JENKINS JR. Rabbit diagnostic testing. *J. Exot. Pet Med.*, 2008, **17**(1), 4-15.
- KANG MH, REYNOLDS CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clin. Cancer Res.*, 2009, **15**(4), 1126-1132.
- KARSTAD L, THORSEN J, DAVIES G, KAMINJOLO JS. Poxvirus fibromas on African hares. *J. Wildl. Dis.*, 1977, **13**(3), 245-247.
- KAUFMANN-BART M, FISHER I. Choriocarcinoma with metastasis in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, 2008, **45**, 77-79.
- KENT MS. The use of chemotherapy in exotic animals. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2004, **7**, 807-820.
- KIDD JG, ROUS P. A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J. Exp. Med.*, 1940, **71**(6), 813-838.
- KONDO H, ISHIKAWA M, MADEA H, ONUMA M, MASUDA M, SHIBUYA H *et al.* Spontaneous osteosarcoma in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, 2007, **44**, 691-694.

- KREIDER JW, BARTLETT GL. The Shope papilloma-carcinoma complex of rabbits: a model system of neoplastic progression and spontaneous regression. *Adv. Cancer Res.*, 1981, **35**, 81-110.
- KREUTER KA, EL-ABBADI N, SHBEEB A, TSENG L, MAHON SB, NARULA N *et al.* Development of a rabbit pleural cancer model by using VX2 tumors. *Comp. Med.*, 2008, **58**(3), 287-293.
- KROGSTAD AP, SIMPSON JE, KORTE SW. Viral diseases of the rabbit. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2005, **8**, 123-138.
- KUROTAKI T, KOKOSHIMA H, KITAMORI F, KITAMORI T, TSUCHITANI M. A case of adenocarcinoma of the endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. *J. Vet. Med. Sci.*, 2007, **69**(9), 981-984.
- KUSEWITT DF, RUSH LJ. Neoplasia and tumor biology. *In* : McGAVIN MD, ZACHARY JF, editors. *Pathologic basis of veterinary disease*. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis : Mosby Elsevier, 2007, 253-298.
- LANCASTER WD, OLSON C. Animal papillomaviruses. *Microbiol. Rev.*, 1982, **46**(2), 191-207.
- LAVINE RL, DICINTO DM. L-Asparaginase diabetes mellitus in rabbits: differing effects of two different schedules of L-asparaginase administration. *Horm. Metab. Res.*, 1984, **16**, 92-96.
- LE GAL S. *La pathologie digestive du lapin de compagnie*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 2002, 153p.
- LEJEUNE M, TOURAINÉ JL. Rapport sur l'expérimentation animale en Europe. Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ? Rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques n°2145, 2009, [pdf], [<http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-off/i2145.pdf>] (Consulté le 18 juin 2010).
- LEMBERGER K, NICOLIER A. Examen histologique chez les petits mammifères. *In* : BOUCHER S, BULLIOT C, DOUMERC G *et al.*, editors. *Examens complémentaires chez les NAC*. Rueil-Malmaison : Les éditions du Point Vétérinaire, 2009, 98-113.
- LI X, SCHLAFER DH. A spontaneous skin basal cell tumor in a black French minilop rabbit. *Lab. Anim. Sci.*, 1992, **42**(1), 94-95.

- LIANG XM, TANG GY, CHENG YS, ZHOU B. Evaluation of a rabbit rectal VX2 carcinoma model using computed tomography and magnetic resonance imaging. *World J. Gastroenterol.*, 2009, **15**(17), 2139-2144.
- LICHTENBERGER M, KO J. Anesthesia and analgesia for small mammals and birds. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, 2007, **10**(2), 293-315.
- LIPMAN NS, MURPHY JC, NEWCOMER CE. Polycythemia in a New Zealand white rabbit with an embryonal nephroma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **187**(11), 1255-1256.
- LIPMAN NS, ZHI-BO Z, ANDRUTIS KA, HURLEY RJ, FOX JG, WHITE HJ. Prolactin-secreting pituitary adenomas with mammary dysplasia in New Zealand white rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, 1994, **44**(2), 114-120.
- LV FQ, DUAN YY, LIU X, CAO TS, WANG W, YUAN LJ. Establishment of a rabbit model of superior vena cava obstruction. *Exp. Anim.*, 2007, **56**(2), 111-117.
- MACPHERSON L, NEWMAN SJ, MACLEAN N, MACCAIN S, VEMULAPALLI R, KANIA S *et al.* Intraocular sarcomas in two rabbits. *J. Vet. Dagn. Invest.*, 2009, **21**, 547-551.
- MANDIC R, DÜNNE AA, EIKELKAMP N, RAMASWAMY A, SCHULZ S, TEYMOORTASH A *et al.* Expression of MMP-3, MMP-13, TIMP-3 in the VX2 carcinoma of the New Zealand white rabbit. *Anticancer Res.*, 2002, **22**(6A), 3281-3284.
- MARATEA KA, RAMOS-VARA JA, CORRIVEAU LA, MILLER MA. Testicular interstitial cell tumor and gynecomastia in a rabbit. *Vet. Pathol.*, 2007, **44**, 513-517.
- MEHLER SJ, BENNETT RA. Surgical oncology of exotic animals. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, 2004, **7**(3), 783-805, vii-viii.
- MEI LJ, YANG XJ, TANG L, HASSAN AH, YONEMURA Y, LI Y. Establishment and identification of a rabbit model of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *BMC Cancer*, 2010, **10**, 124.
- MEIER H, MAYERS DD, FOX RR, LAIRD CW. Occurrence, pathological features, and propagation of gonadal teratomas in inbred mice and rabbits. *Cancer Res.*, 1970, **30**, 30-34.

- MEIER H, FOX RR, CRARY DD. Myeloid leukemia in the rabbit (*Oryctolagus Cuniculus*). *Cancer Res.*, 1972, **32**, 1785-1787.
- MELILLO A. Rabbit clinical pathology. *J. Exot. Pet Med.*, 2007, **16**(3), 135-145.
- MEREDITH A. Respiratory disorders. In : MEREDITH A, FLECKNELL P, editors. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2006, 67-73.
- MIWA Y, MOCHIDUKI M, NAKAYAMA H, SHIBUYA N, OGAWA H, SASAKI N. Apocrine adenocarcinoma of possible sweat gland origin in a male rabbit. *J. Small Anim. Pract.*, 2006, **47**, 541-544.
- MOLERES B. *Vaccination par voie orale contre la myxomatose et la maladie hémorragique virale des lapins avec un vaccin recombinant myxomatose-VHD*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1998, 105p.
- MOORE DM. Hematology of rabbits. In : FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 1100-1106.
- MORRIS J, DOBSON J. *Small Animal Oncology*. Oxford : Blackwell Science, 2001, 4-49.
- MORRISEY JK, MACENTEE M. Therapeutic options for thymoma in the rabbit. *Semin. Avian Exot. Pet*, 2005, **14**(3), 175-181.
- MUNDAY JS, ABERDEIN D, SQUIRES RA, ALFARAS A, WILSON AM. Persistent conjunctival papilloma due to oral papillomavirus infection in a rabbit in New Zealand. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 2007, **46**(5), 69-71.
- MÜNGER K, BALDWIN A, EDWARDS KM, HAYAKAWA H, NGUYEN CL, OWENS M *et al.* Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol.*, 2004, **78**(21), 11451-11460.
- MUTINELLI F, CARMINATO A, BOZZATO E, MARCHIORO W, TREVISAN L, VASCELLARI M. Retroperitoneal teratoma in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Vet. Med. Sci.*, 2009, **71**(3), 367-370.
- NONNENMACHER M, SALMON J, JACOB Y, ORTH G, BREITBURD F. À queue blanche rabbit papillomavirus E8 protein is essential for wart formation and provides new insights into viral pathogenesis. *J. Virol.*, 2006, **80**(10), 4890-4900.

- NORTH SM, BANKS TA. *Small Animal Oncology : an introduction*. Edinburgh : Saunders Elsevier, 2009, 298p.
- O'MALLEY B. Rabbits. *In : Clinical anatomy and physiology of exotic species. Structures and function of mammals, birds, reptiles, and amphibians*. Elsevier Saunders : Edinburgh, 2005, 173-195.
- PAOLANTONI AA, REMY CMC. *Carnet de clinique des rongeurs et du lapin de compagnie*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2003, 385p.
- PARDEE AB. Regulation of the cell cycle. *In : ALISON MR, editor. The Cancer Handbook*. London : Nature Publishing Group, 2002, 13-23.
- PASCAL RR. Plasma cell myeloma in the brain of a rabbit. *Cornell Vet.*, 1961, **51**, 528-535.
- PAUL-MURPHY J. Critical care of the rabbit. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, 2007, **10**(2), 437-461.
- PEARCE L, BROWN WH. Studies based on a malignant tumor of the rabbit : I. The spontaneous tumor and associated abnormalities. *J. Exp. Med.*, 1923a, **37**(5), 601-629.
- PEARCE L, BROWN WH. Studies based on a malignant tumor of the rabbit : III. Intratesticular transplantation and clinical course of the disease. *J. Exp. Med.*, 1923b, **37**(6), 799-810.
- PEARCE L, BROWN WH. Studies based on a malignant tumor of the rabbit : IV. The results of miscellaneous methods of transplantation, with a discussion of factors influencing transplantation in general. *J. Exp. Med.*, 1923c, **37**(6), 811-828.
- PETTERINO C, MODESTO P, STRATA D, VASCELLARI M, MUTINELLI F, FERRARI A *et al*. A case of interscapular fibrosarcoma in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2009, **21**, 900-905.
- PILNY AA, REAVILL D. Chylothorax and thymic lymphoma in a pet rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Exot. Pet Med.*, 2008, **17**(4), 295-299.
- POZNIC M. Retinoblastoma protein: a central processing unit. *J. Biosci.*, 2009, **34**(2), 305-312.

- QUINTON JF. Lagomorphes : lapin. *In : Nouveaux animaux de compagnie : petits mammifères*. Issy-les Moulineaux : Masson, 2003,57-136.
- RANSON S. Adénome infiltrant de la glande de Harder chez le lapin. *L'action Vet.*, 2001, **1555**, 18-21.
- REDROBE S. Imaging techniques in small mammals. *Semin. Avian Exot. Pet*, 2001, **10**(4), 187-197.
- REED SD, SHAW S, EVANS DE. Spinal lymphoma and pulmonary filariasis in a pet domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*). *J. Vet. Diagn Invest.*, 2009, **21**, 253-256.
- REUSCH B. Rabbit gastroenterology. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 2005, **8**, 351-375.
- REUSCH B. Urogenital system and disorders. *In : MEREDITH A, FLECKNELL P, editors. BSAVA Manual of Rabbit Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2006, 85-95.
- ROCCABIANCA P, GHISLENI G, SCANZIANI E. Simultaneous seminoma and interstitial cell tumour in a rabbit with a previous cutaneous basal cell tumour. *J. Comp. Path.*, 1999, **121**, 95-99.
- ROGER T. Anatomie comparée des animaux de laboratoire.  
[<http://www2.vet-lyon.fr/ens/expa/cours/anatcomparee/anataccueil.htm>] (Consulté le 8 octobre 2009).
- ROUS P, BEARD JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *J. Exp. Med.*, 1935, **62**(4), 523-548.
- RUTLEY M, MACDONALD V. Managing the canine lymphosarcoma patient in general practice. *Can. Vet. J.*, 2007, **48**(9), 977-979.
- SACRE L. *Contribution à l'étude de la pathogénie de la myxomatose du lapin. Etude histopathologique et immunohistologique des lésions cutanées et viscérales*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1986, 123p.
- SAITO K, NAKANISHI M, HASEGAWA A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. *J. Vet. Med. Sci.*, 2002, **64**(6), 495-497.

- SAPUNDZHIEV N, DÜNNE AA, RAMASWAMY A, WERNER JA. The auricular VX2 carcinoma: feasibility of complete tumor resection. *Anticancer Res.*, 2005, **25**(6B), 4209-4214.
- SCHAFF Z, GRIMLEY PM, MICHELITCH J, BANFIELD WG. Spontaneous myxosarcoma in a à queue blanche rabbit (*Sylvilagus floridanus*): observation of tubular structures in the endoplasmic reticulum of tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1973, **51**(1), 293-297.
- SHAFIRSTEIN G, KAUFMANN Y, HENNINGS L, SIEGEL E, GRIFFIN RJ, NOVAK P *et al.* Conductive interstitial thermal therapy (CITT) inhibits recurrence and metastasis in rabbit VX2 carcinoma model. *Int. J. Hyperthermia*, 2009, **25**(6), 446-454.
- SHIBUYA K, TAJIMA M, KANAI K, IHARA M, NUNOYA T. Spontaneous lymphoma in a Japanese white rabbit. *J. Vet. Med. Sci.*, 1999, **61**(12), 1327-1329.
- SHOPE RE. A transmissible tumor-like condition. *J. Exp. Med.*, 1932, **56**(6), 793-802.
- SHOPE RE, HURST EW. Infectious papillomatosis of rabbits : with a note on the histopathology. *J. Exp. Med.*, 1933, **58**(5), 607-624.
- SIKOSKI P, TRYBUS J, CLINE JM, MUHAMMAD FS, ECKHOFF A, TAN J *et al.* Cystic mammary adenocarcinoma associated with a prolactin-secreting pituitary adenoma in a New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp. Med.*, 2008, **58**(3), 297-300.
- SOMMERVILLE LM. Treatment of a uterine adenocarcinoma in a domestic rabbit by ovariectomy. *Vet. Rec.*, 1998, **142**, 550-551.
- STANFORD MM, WERDEN SJ, MCFADDEN G. Myxoma virus in the European rabbit: interactions between the virus and its susceptible host. *Vet. Res.*, 2007, **38**, 299-318.
- STAROST MF. Solitary biliary hamartoma with cholelithiasis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, 2007, **44**(1), 92-95.
- STAVROU D, RIESKE E, ANZIL AP, HAGLID KG, ISENBERG G. Definition of a cell clone with astroglial characteristics derived from a chemically induced rabbit brain glioma. *J. Neurol. Sci.*, 1980, **45**(2-3), 287-301.
- STOTT P, WIGHT N. Female reproductive tract abnormalities in European hares (*Lepus europaeus*) in Australia. *J. Wildl. Dis.*, 2004, **40**(4), 696-703.

- STRÄULI P, HAEMMERLI G. The V2 carcinoma of the rabbit as an integrated model of tumor invasion. *Bull. Cancer*, 1984, **71**(5), 447-452.
- STRAYER DS, SKALETSKY E, CABIRAC GF, SHARP PA, CORBEIL LB, SELL S *et al.* Malignant rabbit fibroma virus causes secondary immunosuppression in rabbits. *J. Immunol.*, 1983, **130**, 399-404.
- SUCKOW MA, REBELATTO MC, SCHULMAN AA, HOGENHESCH H. Sebaceous adenocarcinoma of the external auditory canal in a New Zealand white rabbit. *J. Comp. Path.*, 2002, **127**, 301-303.
- TOTH LA, OLSON GA, WILSON E, REHG JE, CLAASSEN E. Lymphocytic leukemia and lymphosarcoma in a rabbit. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **197**(5), 627-629.
- VERNAU KM, GRAHN BH, CLARKE-SCOTT HA, SULLIVAN N. Thymoma in a geriatric rabbit with hypercalcemia and periodic exophthalmos. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995, **206**(6), 820-822.
- VIALARD JF, LACOMBE F, BELLOC F, PELLEGRIN JL, REIFFERS J. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiother.*, 2001, **5**, 109-129.
- VOLOPICH S, GRUBER A, HASSAN J, HITTMAIR K. M, SCHEWENDENWEIN I, NELL B. Malignant B-cell lymphoma of the Harder's gland in a rabbit. *Vet. Ophthalmology*, 2005, **8**(4), 259-263.
- VON BOMHARD W, GOLDSCHMIDT MH, SHOFER FS, ROSENTHAL KL, MAULDIN EA. Cutaneous neoplasms in pet rabbits: a retrospective study. *Vet. Pathol.*, 2007, **44**(5), 579-588.
- WAGNER F, BEINECKE A, FEHR M, BRUNKHORST N, MISCHKE R, GRUBER AD. Recurrent bilateral exophthalmos associated with metastatic thymic carcinoma in a pet rabbit. *J. Small Anim. Pract.*, 2005, **46**(8), 393-397.
- WALBERG JA. Osteogenic sarcoma with metastasis in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Lab. Anim. Sci.*, 1981, **31**(4), 407-408.

WEISBROTH SH. Neoplastic diseases. In : WEISBROTH SH, FLATT RE, KRAUS AL. *The Biology of the Laboratory Rabbit*. New York : Academic Press, 1974, 331-375.

WEISBROTH SH, HURVITZ A. Spontaneous osteogenic sarcoma in *Oryctolagus cuniculus* with elevated serum alkaline phosphatase. *Lab. Anim. Care*, 1969, **19**(2), 263-265.

WHITE SD, CAMPBELL C, LOGAN A, MEREDITH A, SCHULTHEISS P, VAN WINKLE T *et al.* Lymphoma with cutaneous involvement in three domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Dermatol.*, 2000, **11**, 61-67.

WILLER DO, MACFADDEN G, EVANS DH. The complete genome sequence of Shope (rabbit) fibroma virus. *Virology*, 1999, **264**, 319-343.

WONG VG, GREEN WR, LIU YP, MARSDEN ER. Experimental intraocular malignancy: the effect of intracameral perfusion. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1979, **77**, 63-79.

YANG WH, LIEBERT M, PRICE RE, CROMEENS DN, LIN JS, GROSSMAN HB. Extravesical cryosurgical approach for VX2 bladder tumor in rabbits. *Urol. Res.*, 2001, **29**(5), 345-349.

ZERFAS PM, BRINSTER LR, STAROST MF, BURKHOLDER TH, RAFFELD M, ECKHAUS MA. Amelanotic melanoma in a New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet. Pathol.*, 2010, **47**(5), 977-981.

ZOOK BC, JÄNNE OA, ABRAHAM AA, NASH HA. The development and regression of decidosarcomas and other lesions caused by estrogens and progestins in rabbits. *Toxicol. Pathol.*, 2001, **29**(4), 411-416.