



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 10878

To cite this version :

Marot, Annabelle. *Utilisation des virus oncolytiques dans le traitement des tumeurs gliales chez le chien*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 178 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

UTILISATION DES VIRUS ONCOLYTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS GLIALES CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MAROT Annabelle

Née, le 26 juillet 1988 à L'ILE MAURICE

Directeur de thèse : **M. Giovanni MOGICATO**

JURY

PRESIDENT :

Mme Isabelle BERRY

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Giovanni MOGICATO

M. Stéphane BERTAGNOLI

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIENNES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Isabelle BERRY,

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Biophysique, Imagerie Médicale

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.*

A Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO,

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Imagerie Médicale / Anatomie

*Qui a accepté d'encadrer ce travail et de me guider tout au long de sa réalisation.
Pour son soutien, sa patience et sa gentillesse.
Pour sa disponibilité et son aide lors de la rédaction de ce manuscrit.
Sincères remerciements.*

A Monsieur le Professeur Stéphane BERTAGNOLI,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie infectieuse

*Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Qu'il soit assuré de ma grande reconnaissance.*

A ma famille,

Ces sept années loin de vous n'ont pas toujours été faciles, et vous m'avez souvent beaucoup manqué, mais ça m'a permis de réaliser à quel point je vous aime et est fière de faire partie de notre famille Marot.

A mes parents : Si je suis là aujourd'hui, c'est surtout grâce à vous deux. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées et qui font qu'aujourd'hui je suis quelqu'un de bien, d'avoir toujours été là pour moi (même à 4h du matin en grande période de stress), de m'avoir encouragé et supporté dans toutes les étapes de ma vie, de m'avoir permis de réaliser mes rêves, et surtout d'être des parents exceptionnels. Si je devais dire toutes les raisons qui font que je vous aime et que je vous suis reconnaissantes, il me faudrait beaucoup trop de pages. Donc je vais me contenter de vous dire que vous êtes mes modèles, que je vous dois tout, et que j'espère un jour avoir une deuxième famille comme la nôtre.

Je vous aime grand comme l'univers jusqu'à Téoka.

A Maman : Merci d'être toujours là pour m'écouter, me tempérer ou me consoler. Merci aussi pour tout l'amour que tu nous donnes chaque jour et d'être une maman parfaite (même si tu es encore plus une madeleine que moi devant les films, mais c'est comme ça qu'on t'aime). Tu as une force incroyable et est vraiment le pilier de la famille : celle qui nous permet d'avancer, qui nous écoute, apaise les disputes...

A mon daddy cool : Merci de toujours tout faire pour réaliser nos rêves et nos désirs les plus fous, pour ton calme et ta gentillesse immense, pour toutes tes blagues et nos délires (qui est jack au ski, on est pot, ou encore « ya des matins ») et de m'avoir inculquer l'esprit sportif. Merci pour ton amour immense que tu me donnes chaque jour. Même si ça désespère Maman quelques fois, je suis tellement fière quand on me dit que je suis la digne fille de mon papa.

A mes deux grandes sœurs :

A Sand : Merci pour ta gentillesse énorme, ton amour débordant, d'être une personne exceptionnelle et pour l'exemple que tu es. Merci pour toutes nos petites conversations et de

t'ouvrir à moi. En tout cas, je suis vraiment très très fière de toi, et de tout ce que tu as accompli, et tu peux vraiment toi aussi en être fière. Je t'aime très fort.

A Tite : Merci pour ta franchise, ton soutien, ton humour (je suis fan de ton côté ti roquet), les moments passés ensemble (les délires, le voyage au sud afrique ou celui à Paris, les soirées bien arrosées enfin surtout pour toi ☺), et surtout d'avoir été et d'être encore aujourd'hui mon modèle. Merci aussi pour ton grand cœur et d'être toujours là pour Sand et moi. Je t'aime très fort.

A mes mémés et pépés : Merci d'être mes mémés et pépés gâteaux. Merci pour tous les moments passés ensemble, pour vos histoires plus folles les unes que les autres, pour toutes les fois où vous nous avait gardé (même si petite, j'étais une sacré chipie et un vrai feu follet) et d'avoir toujours été là pour mes parents et pour nous. Je vous aime très fort.

Aux Sauziers (Dominique, Soph, Mat, Rom et poulette) et aux Houdets (Patrice, Christine, Jo, Caro et Alex) : Merci pour tous les moments passés ensemble, tous nos petits weekends à la maison (journée classique : une virée en bateau, le déjeuner à au moins 15h, et suivi d'une belotte où Dominique nous montre ses talents ou pas ☺), pour la complicité que nos trois familles partagent et d'être comme une deuxième et troisième famille pour moi.

A tous mes autres tantes, tontons et cousins : Merci pour tout et merci de faire partie de ma vie.

A tous mes amis de l'ENVT : Si vous y êtes, c'est que je vous aime et que je vous remercie énormément pour ces années passées ensemble. J'étais certes loin de ma famille, mais j'en ai trouvé une autre ici à l'école. Vous allez tous beaucoup me manquer mais je sais que ce n'est pas des adieux mais qu'un aurevoir, et qu'on se reverra très vite !

A Gio : Merci pour toutes les booms, les trouzes mille shooters, et pour cette année au service d'anat que j'ai adoré (les petits déjs au vin rouge, les apéros d'anat fougou et ceux après les abattages, les moult resta...). Merci beaucoup pour m'avoir donné et encadré pendant cette thèse traquenard ☺ et aussi pour être un ami dans la vie de tous les jours.

A mes amis de promo,

A Julien : Merci pour notre année en clinique ensemble où on s'est vraiment beaucoup trop marré (entre toutes les blagues, les sketches de Jamel le clandestin pré-urgence), pour le weekend GTV de fufufu, pour la semaine de spi movais bonne, pour les zouks en boom et boomette, pour tous nos petits repas, pour la mari de semaine à Aubagne où j'ai conduit une décapotable tout de même, pour avoir toujours été là pour moi, pour m'avoir toujours soutenue, pour être quelqu'un d'attentionné, pour notre complicité et notre belle amitié.

A Arnold et Lili : Non don't worry je rigole !

A Lili : Merci pour cette semaine de brimades (j'aurais pas survécu à Guillemette sans toi), pour tous nos repas fille et nos soirées avec notre gang de 4, pour ces trois années d'AFTV exceptionnel (bon bien que la première soirée de Djerba, je suis sûre que tu t'en serais passée☺), pour notre semaine à la spi à rendre julien fou (« elle est où Lili ? », « elle est où Anna ? »), pour ce petit weekend chez toi à Px que j'ai adoré, pour avoir été une co-A5 au top (on bossait bien mais surtout qu'est ce qu'on a pu rigoler), pour notre gout partagé pour les L5, Céline Dion, 2be3 et nos moult karaoké avec Colette, pour m'écouter et me conseiller à chaque fois que j'en ai besoin, pour ta franchise et ton honnêteté, pour cette amitié qui nous lie.

A Arnold : Merci pour être mon voisin d'île et c'est ce qui fait qu'on se comprend (entre les expressions « néennes », la cuisine et la façon de vivre à la cool), pour notre binôme de bovine génial, pour nos trois années à l'AFTV complètement ouffissime, pour avoir été le seul capable de me raisonner après ma troisième entorse de la cheville (bon okay tu m'as un peu crié dessus mais c'était trop comique), pour ton franc-parler, pour être quelqu'un qui ne se prend pas la tête, pour être toujours là pour nous. On se voit à Maurice ou à la réunion pour sûr.

A Gus : Merci pour ton humour et tes délires que j'adore, pour ton côté accro du shopping et en même temps ton côté pyjama girafe, pour nos moult parties de beer pong 2.0, pour tous les jaggerbombs, pour cette semaine de fou à la spi et surtout notre petite expédition avec Lili, pour le séjour à Toulon que j'ai adoré, pour notre soirée interminable à peindre Colette, pour ce merveilleux film chodaboy que tu m'as fait connaître, pour notre gang de 4,

pour ton cœur immense, ta sincérité et pour cette amitié mari forte. Je serais toujours ton ténia de l'ENVT.

A Clem : Merci pour cette quatrième année beaucoup trop marrante (« ya du boudin partout », « Mais qu'est ce qui dit »), pour notre périple à Nantes bien que tu es essayé de me tuer la main, pour la spi et l'AFTV, pour la capacité que tu as à nous faire mourir de rire, pour toutes les soirées de poulot qu'on continue à faire encore aujourd'hui.

A Romain : Merci pour tous nos délires ensemble et surtout le plus grand notre pseudo-couple depuis la réconciliation, pour notre battle qui aime plus l'autre même si je sais que c'est moi, pour être un sacré phéno, pour être un peu la mascotte de boom et surtout pour cette semaine en coloc à l'AFTV : le petit « Oups j'ai oublié quelque chose », le retour post capitaine bloom ou encore nos petites discussions post soirées. Merci pour ton cœur en or, d'être toujours là et de toujours avoir le mot qui fait plaisir et qui fait sourire. Tu es quelqu'un de legen...WAIT FOR IT...dary!

A Hugues : Merci pour cette semaine à la spi et surtout d'avoir été plus indécent que moi à une certaine soirée ce qui a sauvé mon lendemain, pour notre semaine à l'AFTV qui a permis de se connaître d'avantage, de ce weekend fufou à Barcelone, pour être fan de Li tourné, pour ton côté protecteur avec tes amis, pour ton côté réservé que je comprends et qui fait qu'une petite attention est touchante, pour cette amitié sincère qu'on partage.

A Martoons : Merci pour ce weekend GTV de fufou (je m'en souviendrais toute ma vie et mon écharpe aussi), pour ce weekend de promo à la fête du village de Bezannes, pour le séjour dans le cantal même si je parle trop☺, merci pour toutes les fois où tu m'as aidé et pour tous les moments qu'on a partagé.

A Manon : Merci d'avoir toujours été là pour moi, pour toutes nos discussions interminables (oui oui 1h30 au téléphone, je ne l'avais encore jamais fait), pour ta sensibilité, ton souci des autres, ta gentillesse, ta générosité et pour ton grand moment « tout nu sous ton pull » qui nous a fait jouer les détectives. Tu as vraiment été une amie en or pour moi pendant ces cinq ans : Toujours là pour m'écouter, une de celle qui me comprenait souvent le mieux, toujours là pour délirer.

A Belinette Pouette Pouette : Merci pour tous nos délires ensemble (les cubors en mode bridelight, les bermudes, la danse des minions de boom, alo je m'en branle bonjour), pour ton côté marseillaise qui me fait mourir de rire (j'adore comment un tout petit truc devient tout un événement), pour ton autodérision (in da wall), pour être ma squatteuse number one, pour ton cœur immense et ta sensibilité que tu caches avec ton côté « je déteste l'amour, les cœurs... », et surtout comme tu l'as dit toi aussi pour les valeurs qu'on partage et qui fait qu'on se comprend et que tu es quelqu'un de mari important pour moi.

A Marine de nine : Merci pour toutes nos soirées de révisions mémorables (la camisole avec les boules quies, le bandeau, deux chambres séparées... à mourir de rire), pour notre semaine de stage ensemble chez toi, pour tes talents de cuisinières, pour ton côté cougar ou « vilain petit minou » que j'adore, pour m'avoir hébergé chez toi à 2h du matin parce qu'il y avait des souris dans mon appart, pour ta maturité, ta compréhension, ton côté rassurant, et surtout pour notre amitié qui a commencé au weekend de brimade (Moi : « Bonjour c'est Anna, alors tu bois tout ce que je bois », Toi : « Okay » et là grosse soirée annoncée et début d'une grande amitié) et qui dure depuis ! Tu es vraiment quelqu'un d'exceptionnelle.

A Roulluche de boom : Merci pour notre année de clinique où on a mari rit, pour toutes les fins de soirée qu'on a pu faire, pour me supporter au cinéma, pour notre amour commun pour la lourdeur, pour tous nos fous rires (comment ça on a le rire facile, pas dutout !!), pour notre talent commun à remonter sur un canoë, pour tous les traquenards ensemble, pour notre colocation mémorable pendant une semaine, pour ton côté détaché que j'adore, pour ta générosité et ton cœur immense. Biggest love ever !!

A Léa : Merci pour ton côté bisounours et toutes tes petites attentions trop cœur cœur, ton énergie de fou surtout en soirée, pour la seule fois où tu as été soul même si mon dos en a souffert, pour ta niak et ton côté hargneux au foot, pour être notre SAM officiel, pour ta gentillesse débordante, ta franchise, et notre amitié partagé. Un petit bout de femme, mais un cœur immense.

A Pacatin : Merci pour notre amour commun pour les séries (tu es bien la seule à en regarder plus que moi ☺) et films, pour ton côté accro du shopping que j'adore, pour notre séjour ensemble en Australie et le petit séjour chez toi (où j'ai rencontré l'homme de ma vie Tom ☺), pour nos soirées et après soirées ensemble, pour le fait que mon appart soit ton lieu

de rencontre, pour t'impliquer à 100% dans tout ce que tu fais (au volley comme au foot), pour ta sincérité, ton enthousiasme, et ton cœur et ta générosité que tu caches sous une carapace. Tu es un personnage et je t'aime vraiment comme tu es.

A Zboobs : Merci pour ton côté théâtrale, pour aller toujours trop loin dans tes blagues, pour être depuis quelques semaines ma partenaire de traquenard, pour ton côté mauvaise joueuse qui me fait bien rigoler, pour toutes nos discussions à cœur ouvert, pour tenter de booster ma confiance en moi à chaque fois, pour ta compréhension. En tout cas, si il y a une chose que je sais c'est que je « don't moonwalk away from you ».

A Almatoutmis : Merci pour notre semaine passée à la spi dans notre micro chambre et qui a permis de nous rapprocher, pour toutes nos petites pauses thés à parler de tout et de rien, pour nos valeurs partagés, pour ton bon cœur qui m'étonne tous les jours et que j'admire. Merci d'être ce que tu es, et tu es beaucoup plus forte que tu ne le crois.

A Ju' : Merci pour toutes nos soirées ensemble, pour être un sacré phénomène, pour ce premier WEIET de fou, pour notre petit gang à 4 avec Lili et Gus, pour m'avoir pris pour une canadienne la première année et qui a été le premier contact pour une grande amitié, pour m'avoir fait confiance.

A Vi : Merci pour notre séjour en Australie surtout la semaine à Cairns avec la fameuse soirée fille, pour nos moments passés au foot, au volley et en soirée, pour ton calme exemplaire, ta bonne humeur, et pour notre amitié.

A Soai, ma filleule de la spi : Merci pour cette semaine de fou à la Spi (oui oui même la soirée où j'ai du te porter sur au moins 3km), pour toutes nos micros siestes, pour tes tentatives culinaires hors paire, pour tes histoires incroyables et qui n'arrive qu'à toi, pour toutes nos discussions de trois heures, pour ton humour et ta joie de vivre, pour être ma filleule de la spi et une amie incroyable. Tu es vraiment un personnage hors norme de l'école, et avec qui je suis sûre à chaque fois de passer un bon moment. Tu me manques énormément mais je sais qu'on se verra à Maurice !

A Marion et Céline, les filles les plus fêtardes et folles de l'ENVT : Merci pour nos soirées complètement folle en ville (il y en a eu deux mais olala les soirées de fou), pour

toutes nos razades, pour la lourdeur partagée, pour être trop marrantes (But de Amada ! Celui de notre promo ou ?), et surtout aussi pour être deux filles en or. **A Marion**, merci pour la semaine à Clermont malgré toutes nos péripéties (j'ai trouvé plus poisseuse que moi), pour être quelqu'un de posé, calme avec qui on peut parler de tout. Tu es vraiment quelqu'un que j'admire et que j'aime énormément. **A Céline**, pour notre descente en canoë au weekend de promo où on a vraiment beaucoup trop rigolé, pour ton côté nanard, franky et francis à la fois, et surtout pour m'avoir fait aller chercher le numéro de Mr chocolat ☺.

A Loic (le squatteur du canap), **Jeannou** (ma partenaire complémentaire et ma bocelli girl), **Claire** (pour être la fille la plus gentille et incroyable de l'ENVT, pour notre amour du scoutisme et notre croyance partagé), **Popo** (pour nos dîners presque parfait, notre périple chez Mme Sabatier), **Jojo** (pour tous ces moments à l'AFTV, et tes danses robots), **Sophie** (pour notre première année en partenaire de td), **PE** (pour notre semaine de fou aux urgences et notre fou rire énorme avec la machine à PA), **Charles** (pour m'avoir aidé le fameux soir où j'étais complètement soul), **Dongus** (pour tous les squattages trop cool, les soirées à la couleur de l culotte, le délire en US, pour ta gentillesse et ton côté trop drôle), **Cunif** (pour le séjour à Paris, les soirées chez toi, pour être trop gentille et attentionnée) **et à tous les autres de la promo**, vous êtes les meilleurs et j'ai été trop contente de faire partie de notre promo.

A mes poulots,

A la stabu 2.0 : Merci les filles pour tous nos petits repas et soirées ensemble, pour être un peu votre maman de l'ENVT et pour faire partie de mes « poulottes pref ». Vous êtes vraiment des poulottes en or et je vous #coeurcoeur.

A Gabynounou chouchanou d'amour : Merci pour nos soirées à l'AFTV (« maman il m'embête » ou encore « j'ai faim » et le meilleur reste entre nous), pour nos longues discussions même si je te fatigue, pour ton côté râleur que j'adore, pour tous les moments trop marrant quand tu es soul, pour ta franchise.

A Beorch : Merci pour nos délires (surtout à l'AFTV dans les toilettes), pour ce weekend GTV dans le micro lit, pour tous tes petits massages, pour tes coaching de tennis, pour ton côté lourde que j'adore, pour ton côté nature et sans prise de tête.

A Maudpic : Merci pour cette soirée mémorable chez toi où je me suis autoreversée, pour cette feria de Béziers beaucoup trop marrante, pour toutes nos fins de soirée, pour ta douceur, joie de vivre et motivation sans faille.

A petit manteau : Merci pour ce WEIET où tu es devenu mon idole avec ta fameuse création, pour toutes tes danses endiablées sur le dance floor, pour être momo la reine du vovo, pour ton humour, pour ta gentillesse.

A Floutre : Merci pour toutes ces soirées ensemble, pour nos danses endiablées sur lady marmelade, pour nos moult beer pong 1.0 et 2.0, pour nos délires (« tu as trop le swag », passage claquement de doigt), pour tes histoires complètement fifou, pour être un peu ton « mentor » de boom, pour notre équipe ricard trophy indécente, pour toujours répondre présent à tous les traquenards. Tu es mon poulot Maurice ce qui veut dire que je t'aime énormément et qu'un séjour sur l'île est obligatoire.

A Deol : Merci pour ton rire de cochon, pour être une solide de booms et boomettes, pour être ma partenaire de camicase indécente, pour ta fragilité et ta force à la fois, ta sensibilité et ta gentillesse. Tu es quelqu'un de amazing et qui compte beaucoup pour moi.

A Barto : Mais pourquoi!!

Non je rigole, merci pour tous les moments partagés ensemble aux aiglons, pour notre guerre île Maurice versus Corse, pour ton « ça me vexe », pour être quelqu'un de vraiment génial sur qui on peut toujours compter, qui est toujours là pour les autres, toujours motivé et toujours prêt à organiser dix milles trucs pour ses amis et son équipe.

A Albert : Merci pour cette première année à l'AFTV qui m'a vraiment permis de mieux te connaître et de t'adorer encore plus, pour ton côté lourdingue et ton côté tout gentil à la fois et pour être un peu mon fiston.

A Jadou : Merci pour ce petit haut bleu indécent en boom (Chaudière de boom !!), pour être souvent là en soirée et toujours motivé, pour les camicases et red or black, pour cette entorse en première année qui nous a permis de nous connaître, pour ta maturité et ton franc-parler.

A Julia (pour ta gentillesse énorme, ta douceur, ta solidité en boom et d'être plus en mousse que moi), *Calandre* (pour avoir toujours le smile et être toujours à fond), *Pujol* (pour nos trouzes concours de percutos et tes soirées very bad trip que j'adore), *Lemaître* (pour ton côté touchant et attachant, ta gentillesse), *Coco* (pour être ton Dr Mariotte), *Legal et Casouille* (pour être mes voisines d'île et ce qui fait qu'on traverse les mêmes difficultés et qu'on se comprend), *Eichstadt* (pour tenter d'ouvrir les yeux à chaque boom), *Griff* (pour cette équipe de folie du Ricard trophy), *Caro* (pour nos moments partagés au volley), *Fanny* (pour m'avoir trouvé un travaille excellent avec tes parents), merci pour tous les moments passés ensemble, je vous aime.

Aux cinquième année :

A Mailys : Merci pour tous les repas créoles qu'on a préparé malgré nos disputes entre mettre du curry, du curcuma ou le combava, pour tous les rhums arrangés qu'on a partagé même si le rhum piment m'a tué, pour les battle de chanteurs même si on sait toi et moi que c'est Maurice qui gagne avec Li tourné, pour toutes les booms ensemble et surtout celle où je t'ai récupérée assise contre la vitre du cercle, pour ton côté réunionnaise qui nous a tout de suite rapproché, pour ta simplicité, ta générosité et pour être vraiment une bonne amie. Réunion-Maurice 200 km donc c'est sur on se reverra.

A Gruaud : Merci pour cette semaine de spi où on s'est connu d'avantage et une grande amitié est née, pour cette journée chez toi que j'ai adoré, pour ne pas avoir l'air mais être une vrai lourde (les olives, ou balancé une éponge sur une fille et partir en me laissant seule), pour tous nos petits diners spidettes, pour ton humour, ton franc-parler et cette forte amitié.

A Soso : Merci pour les soirées adossées au bar à parler de choses importantes comme de potins, pour ces semaines au clinique en conta à mourir de rire (même si parfois j'étais relou du Clovis), pour le trajet et moment à l'AFVAC, pour ta joie de vivre, nos délires, ton rire et nos fous rires, pour être une amie géniale.

A Myriam : Merci pour cette soirée de garde à Agen qui était géniale (non terminé à minuit c'est rien, il faut parler jusqu'à 2h ☺), pour ce WEIEL où tu étais ma co-minie, pour être quelqu'un de vraiment génial : posé, marrante, sincère.

A **Guillaume** (pour cette année au foot ensemble, pour ces soirées de soul où j'ai toujours peur pour mon épaule, pour ton côté toujours à la cool que j'adore), **Antoine** (pour cette année de coaching, pour réussir à planer plus que moi), **Hugo** (pour être un peu un créole maintenant, pour nos fameuses disputes avec le savon et la glace carbonique, pour m'avoir piqué la première place à Halloween ☺), **Salim** (pour cette première année en respo poulot, pour ta gentillesse), **Jérémy** (pour ces semaines au clinique où je me suis vraiment beaucoup trop marré), **Cuquemelle** (pour être toujours là pour les autres et toujours plus que motivé), **Chotard** (mon stagiaire de troisième préféré), **Chloé** (pour ces deux semaines à Castres, et pour notre fameuse chanson au gala « J'ai dit ola hey ho, dans la nuit bleu »), **Quentin** (pour cette année de prépa ensemble, pour être un pilier de boom), merci pour tous les moments passés ensemble que ce soit en boom, en clinique, sur le terrain de foot.

Aux quatrième année :

A mes deux bermudes : Merci pour ce triangle de fou qu'on forme, pour être aussi désordonnée, à l'ouest et sans prise de tête que moi. Je vous aime très fort.

A Sochatte : Merci pour cette colocation à l'AFTV (je savais pas dans quoi je m'embarquais entre les vovos, le t*****, le mot accroché à la porte que j'ai pas dutout compris et les histoires inventées par la suite ☺), pour cette semaine chez toi entre nos soirées et surtout le grillage de feu rouge, le concours et le 31 génial, pour être toujours prête à faire une connerie, pour nos repas spidettes, pour ta choré de boom, pour toutes nos conversations et tes révélations trop marrantes, pour ta bonne humeur et ton sourire.

A Chloé : Merci pour tous les moments passés au foot ensemble, pour la soirée aux urgences (la diagonale du vide, le mcdo, les fous rires), pour ce mois magique à la coloc cubor, pour nos longues conversations en train d'arroser les tomates, pour notre soirée à s'inventer des vies (Jasmine reine de Bretagne, wai mon copain fait du tourisme à Maurice), pour tes blagues et ton humour que j'adore, pour notre rihanna move, pour le fait qu'on se ressemble sur pas mal de points et qui fait qu'on se comprend et qu'on s'entend aussi bien et surtout parce que « TU ES TROP MIGNONNE ». Ce soir comme beaucoup d'autres soirs, on touche la mer!

A Quignon, parce que je suis un peu ta maman : Merci pour ce moment magique aux urgences (le retournement de la salle d'attente, le mcdo et le pauvre interne), pour habiter au

bâtiment D même si j'ai mis deux ans à l'intégrer, pour tous nos petits squattages l'une chez l'autre, pour ton côté têtu qui me fait marrer et déprimer en même temps (« Anna j'ai mal au niveau du rein mais je bois quand même »), pour ta casquette à paillette, ton petit mouvement de tête en dansant et surtout pour t'être confié à moi et m'avoir permis d'être là pour toi. Tu es vraiment une amie très proche et j'ai adoré tous les moments passés ensemble, des plus difficiles aux gros délires de boom.

A H : Merci pour cette spi où ta lourdeur a fait des ravages mais nous a fait rigoler aussi, pour ce fameux pierre, pierre, pieeerrre, et surtout pour ces deux années à s'occuper du volley ensemble. Ces deux années nous ont permis de nous connaître et j'ai rencontré un ami vraiment génial : toujours prêt à aider les autres, toujours motivé, de bonne humeur, poser et en même temps complètement fou en boom, d'une lourdeur que j'adore.

A Pierre : Merci pour ce fameux nouvel an (un grand moment avec le sac de couchage), pour toutes ces soirées au cercle avec nos conversations de boom, ou nos moments barmans, pour ce petit repas chez vous, pour cette amitié qu'on a et qui fait que tu vas beaucoup me manquer.

A Barbier et Popo : A tous les deux, j'ai envie de vous dire « Mo content zot ». *A Barbier :* Merci pour ce grand moment de pompom au WEIEL où c'est là que je me suis dit « waouh celui là il est beaucoup trop marrant, c'est génial », pour cette soirée à essayer de parler mauricien, pour tous nos moments en soirée et surtout les moments à se marrer et parler de toute et n'importe quoi. *A Popo :* Merci pour tous ces moments au volley qui a permis qu'on se rencontre et qu'on soit amie.

A jeff et Momo : Vous êtes vraiment deux personnes que j'adore. *A Momo :* Merci pour les entraînements et matchs de volley ensemble, pour cette amitié qui s'est installée très rapidement, pour ta douceur, ton calme et ta gentillesse. *A jeff :* Merci pour cette spi où tu es devenu la statue du bar, pour la danse sur le roi lion ou sur thriller (« Anna c'est moi qui ait tout montré à Mickael », et bin ça se voyait), pour avoir enfumé le cercle et m'avoir fait mourir de rire, pour ton humour que j'adore, ta lourdeur et en même temps ton côté hyper gentil.

A Valoche et Amicie (pour ces deux années ensemble à organiser la spi, pour toutes nos soirées spidette et pour être deux filles géniale), *Morau* (pour être lourd et trop gentil en même temps), *Manon* (pour ton imitation légendaire de guerre), *Hirsch* (pour la féria, les journées et soirées chez maudpic, pour toujours mettre nos chansons en boom même si on est plus que relou avec les L5 et autres), *Thomas* (pour le jésus de boom), *Adjo* (pour l'autodérision et ce délire des murs avec Belin), *JB* (pour connaître dix mille fois plus de série que moi), *Cadieu* (la dernière boom approche vraiment pour moi), *Ti torchon* (pour ces tp d'anat à chanter siffler sur la coline), *Mézard* (pour tes spectacles en boom, ton humour et ta gentillesse), *Nonne* (pour cette année d'entraîneur lourd mais génial), *Denoyaux* (pour ce délire au weekend GTV où tu as fini par t'appeler denoyaux), *Chloé* (pour cette semaine au bloc de chir qui a permis qu'on se connaisse et j'ai découvert une fille géniale), *Malec* (parceque tu es le plus lourd de ta promo et que c'est trop marrant), *Léna* pour les moments passés ensemble en boom, notre semaine au blos et pour être trop marrante). J'ai adoré toutes les soirées et moments passés ensemble. Vous être vraiment géniaux.

A mes docs :

A Claire (pour ce weekend d'inté, ces moments au foot et surtout pour notre coloc au tournoi de foot en salle et pour être une doc en or), *Auré* (pour ces moments au volley, cette semaine à l'AFTV où on s'est vraiment rencontré, pour les danses sur Barry White, pour tous nos petits repas, pour ce WEIET de fou, et pour être une vraie amie), *Julie* (pour cette équipe de fou avec Lili, pour la complicité réunion-maurice, pour ce weekend Virbac), *Fraselle* (pour cette semaine magique à l'AFTV, pour ta gentillesse, ton humour), *Laura* (pour ces soirées à l'école, ce WEIET inoubliable et pour être rester sur Toulouse ce qui nous permet de te voir régulièrement), *Emilie* (pour cette semaine à l'AFTV, et notre double dame trop marrant, pour ce weekend à Virbac), *Hélène* (pour ce weekend d'inté, ta douceur et ta gentillesse), *Gaston* (pour cette semaine d'inté où tu m'as beaucoup fait rigolé, pour toujours essayer de parler en mauricien), *Vincent* (pour cette humour de fou), *Gueydon* (pour cette année de coaching, ce trajet pour le tournoi à Paris où je t'ai tué avec ma chanson bocelli), *Mathieu* (pour le weekend d'inté, la chir d'urgence à minuit et la grosse blague de messmerde), *Sarita* (pour s'être connu dès les premiers jours, pour ces moments passés au foot, pour ta gentillesse).

Merci pour cette semaine d'intégration et d'avoir été des docs géniaux.

A la promo du dessus :

A Nico : Merci pour toutes ces soirées à jouer au jeu du doigt, tes danses de fou sur le dance floor, de m'avoir fait connaître le double dream hands, pour cette soirée dans le cantal, pour cet amour commun pour les jaggërbombs, pour les moments à l'AFTV surtout le premier soir de l'AFTV n°1 (tu m'as lancé le défi de faire un concours de percutos avec toi et poulotte que j'étais je me suis pas méfiée, et bin tu m'as tué), pour revenir nous rendre visite régulièrement, pour toutes tes blagues et ton humour, pour être un ami génial.

A Ximun (Merci pour m'avoir fait préparer des pâtes et tenir la chandelle chez moi, un grand moment qui m'a beaucoup fait rigoler, pour ton côté chasseur du dimanche), *Bala* (pour cette soirée en ville au nain jaune et les trouzes à l'école), *Françou* (pour les booms et surtout une après soirée pâte à la maison où hop tu prends une douche à 4h du mat, ça m'a fait halluciner et mourir de rire), *Margaux* (pour cette soirée chez Maxou où je t'ai rencontré, pour ta gentillesse, ta douceur), *Vince* (pour nos discussions de boom et être quelqu'un d'hyper gentil et drôle en même temps), *Sandra* (pour cette année au clinique que j'ai adoré, nos longues conversations et ce moment magique de toi sur une planche).

Merci à vous tous pour tous ces moments partagés pendant ces cinq ans.

A Ferembach : Merci pour cette semaine à l'AFTV qui m'a vraiment permis de mieux te connaître, pour les délires sur le terrain et aussi en soirée, pour cette soirée où je me suis battue pour t'éviter de te faire avoir et où ça n'a pas marché, pour toutes nos conversations. Tu as été pour moi aussi le meilleur nouveau de cette année et un group de cœur.

Aux aiglones et leurs coachs : Merci pour ces années ensemble et ces bons moments passés que ce soit aux entraînements, les repas, les matchs et le tournoi à Paris pour les anciens. Merci aux coachs de nous avoir toujours motivé et être à fond. Les filles, vous êtes géniales et surtout les meilleures.

Aux volleyeuses : Merci pour les bons moments aux entraînements, et pour les matchs.

Aux nantais (*Mon panda préféré, Thibak, Mitch, Cochette, Florian ou Jean Michel, Fred, Lafond, Majax, Dodo, Jwinnie, Seb, Momo, Boubou, Caro, Thibaud, Charolette...*) : Merci pour ces moments ensemble que ce soit aux WEIET, à la nuit véto, au congrès et surtout à l'AFTV pour certain. Je suis trop contente d'avoir passé ces moments avec vous et de voir la complicité qui peut s'installer en peu de temps. De toute façon Nantes-Toulouse c'est...pour toujours.

A ceux de l'AFTV (*Aude, Mado, Majida, Goupil, Simon, Jammy, Garga, Loul, Piwi, Marchall, Nouille, Matthieu, Marie, Adrien, Courgette, Anne-Claire, Cuban, Oliv, Domi, Lionel, René, Milène, les Florenquins, Didier, les nantais, les toulousains...*) : Merci pour ces cinq semaines passées ensemble. C'est des souvenirs inoubliables et j'ai adoré tous les moments passés que ce soit sur le terrain de tennis, les apéros et les soirées. J'adore aussi la famille qu'on forme tous et le côté détente et zéro prise de tête. J'espère pouvoir revenir un jour.

A mes mauriciens toulousains : *Rédith* (pour nos délires avec les pubs oasis, les moults cinoches, les soirées en ville et aussi à l'école, notre semaine au ski avec mes parents, le séjour à Barcelone, et surtout pour notre année en coloc que j'ai adoré. Tu es une amie hyper importante pour moi que j'admire énormément), *Angelica* (pour cette année ensemble à Toulouse, pour notre weekend à Paris après ta magnifique lettre, pour l'amie que tu es, pour le fait que même si on ne se voit pas pendant longtemps, cette amitié reste intact), *Emule* (pour ces années à Toulouse qui nous a permis de nous retrouver, pour cette semaine au ski, pour les petits diners, pour notre passion commune pour l'équitation, pour être une fille en or que j'adore), *Raf* (pour ces six années ensemble, pour nos cinoches, petits restau, pour avoir toujours été là pour moi. Tu es vraiment une amie en or), *Alice* (pour ces deux années en coloc ensemble à me supporter, pour avoir toujours été là et surtout pendant la prépa), *Just* (pour ce petit exam esthéticienne, pour nos moults conversations où tu as toujours le mot qui fait plaisir), *Vaness* (pour nos années ensemble qui nous a permis de nous connaître et de tisser une jolie amitié), *Mel Pat* (pour avoir été un peu notre maman à Toulouse, pour toujours être là pour moi, ta gentillesse mais aussi ton côté complètement fou que j'adore), *Mel F* (pour ces petites soirées et petit repas le midi à la maison, pour être à la fois franche, gentille et fêtarde), *Cel* (pour t'avoir rencontré à une soirée véto, pour nos petits repas et pour être une rescapé de Toulouse), *Ingrid* (qui aurait dit qu'une petite louvette et sa cheftaine serait en

étude ensemble, hey bin pas moi. Merci pour ces années ensemble, pour ta douceur, ta gentillesse, d'être toujours prête à nous écouter et nous aider et merci pour le mariage que tu nous as permis de vivre), **Guillaume** (pour ces premières années ensemble, pour tous nos petits diners où tu as enfin appris à faire une quiche, pour notre voyage à Barcelone, pour avoir toujours été là, pour être un ami que j'adore), **Yannick** (pour tous ces moments ensemble, nos petits repas, les matchs de rugby, les soirées avec tes copains, et surtout pour ton côté nature et sincère), **Olivier** (pour tous les matchs de rugby, pour être un peu Gad Elmaleh), **Sophie** (pour être un sacré personnage et toujours nous faire rigoler, pour les moments passés ensemble au guide, à l'équitation et à Toulouse), **Josh** (pour nos matchs de tennis, pour les soirées, pour cette semaine au ski, pour ta gentillesse énorme, ton côté nature, ta sincérité), **Nicolas** (pour ces quelques mois ensemble à Toulouse, pour cette semaine au ski, pour ton humour et ce fameux azimboomb...), **Anaïk** (pour être mon amie depuis toutes petites et à la fois ma cousine, pour tous les moments qu'on a traversés, pour cette année de fou à Toulouse avec nos délires, nos soirées...).

A mes amies mauriciennes : **Elo** (pour tous ces moments ensemble à Maurice, pour mon petit weekend à Bordeaux et le tien à Toulouse, pour tous les séjours chez toi, pour toujours se comprendre et être là l'une pour l'autre, pour notre amitié incroyable), **Val** (pour notre amitié qui dure, notre passion commune pour le foot, pour tous les moments partagés chez toi, aux soirées, les petit repas), **Sev** (pour ces retrouvailles à Melbourne, cette douceur, gentillesse, ton grand cœur et d'être toujours là pour moi), **Sarah** (pour ces années ensemble, pour nos soirées dvd, pour avoir été ton témoin et m'avoir permis de partager ce moment avec toi), **Del** (pour ton côté complètement folle, ta franchise et ton amitié sincère), **Vaness** (pour cette semaine de ski géniale, pour toujours se comprendre et pour cette amitié qui reste intact avec la distance), **Laetitia** (pour ces weekend à Montpellier, à Lyon, à Toulouse, pour notre trip à Biarritz à vélo, pour la semaine de ski, pour nos moments ensemble à Maurice), **Missate** (pour être une fêtarde incroyable et être aussi une amie que j'adore), **Jo** (pour notre petite soirée à Paris, et pour être quelqu'un de vrai et hypergentille).

A tous les mauriciens : Si je devais écrire tous les moments qu'on a vécu et décrire l'amitié qui nous lie, ça serait trop long. Mais en gros, j'ai adoré tous les moments passés ensemble que ce soit à Maurice, à Toulouse ou ailleurs. Et vous êtes vraiment des gens que j'aime énormément et vous comptez tous beaucoup pour moi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	28
TABLE DES ABREVIATIONS	31
INTRODUCTION.....	33

PREMIERE PARTIE : RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

35

1. Anatomie du système nerveux central du chien	36
1.1. Subdivisions fonctionnelles de l'encéphale	37
1.1.1. Le télencéphale.....	37
1.1.2. Le diencéphale.....	38
1.1.3. Le mésencéphale	39
1.1.4. Le métencéphale.....	39
1.1.5. Le myélocéphale.....	39
1.2. Les méninges	40
1.2.1. La dure-mère	40
1.2.2. L'arachnoïde.....	41
1.2.3. La pie-mère	41
1.3. Le liquide cérébro-spinal	41
1.4. Le système vasculaire.....	43
2. Histologie du système nerveux central du chien sain	44
2.1. Organisation topographique du tissu nerveux	44
2.1.1. La substance blanche	44
2.1.2. La substance grise	44
2.2. Organisation générale du tissu nerveux	44
2.2.1. Les astrocytes	46
2.2.2. Les oligodendrocytes	47
2.2.3. Les épendymocytes	47

2.2.4. Les cellules microgliales	47
--	----

DEUXIEME PARTIE : LES TUMEURS GLIALES CHEZ LE CHIEN.... 49

1. Epidémiologie	50
1.1. Prévalence des tumeurs du système nerveux central.....	50
1.2. Facteurs prédisposants les tumeurs gliales	50
2. Classifications des tumeurs gliales	51
2.1. Classification histologique	51
2.2. Classification chez l'homme	52
2.3. Classification chez le chien	54
3. Biologie moléculaire des gliomes cérébraux	55
3.1. Altérations génétiques.....	56
3.1.1. Activation des voies de transduction du signal	56
3.1.2. Dérégulation du cycle cellulaire	57
3.1.3. Méthylation du promoteur d'un gène.....	57
3.1.4. Modification du métabolisme.....	57
3.1.5. Altérations chromosomiques.....	58
3.2. Angiogenèse tumorale	58
3.3. Infiltration tumorale	59
4. Etude spéciale des gliomes canins les plus fréquents.....	60
4.1. Les astrocytomes	60
4.1.1. Incidence et localisation	60
4.1.2. Aspect macroscopique.....	60
4.1.3. Aspect microscopique	61
4.1.4. Immunohistochimie.....	63
4.1.5. Biologie moléculaire	63
4.2. Oligodendrogliome	64
4.2.1. Incidence et localisation	64
4.2.2. Aspect macroscopique.....	64
4.2.3. Aspect microscopique	65
4.2.4. Immunohistochimie.....	66

4.2.5. Biologie moléculaire	66
4.3. Glioblastome	67
4.3.1. Incidence et localisation	67
4.3.2. Aspect macroscopique.....	67
4.3.3. Aspect microscopique	68
4.3.4. Immunohistochimie.....	69
4.3.5. Biologie moléculaire	69
5. Diagnostic des tumeurs cérébrales	71
5.1. Suspicion clinique.....	71
5.1.1. Anamnèse et commémoratifs	71
5.1.2. Examen clinique général et examen neurologique.....	72
5.1.3. Signes cliniques et localisation	72
5.2. Examens complémentaires non spécifiques	74
5.2.1. Analyse sanguine.....	74
5.2.2. Analyse du liquide cérébro-spinal	74
5.3. Techniques d'imagerie médicales les plus spécifiques	75
5.3.1. Tomodensitométrie.....	76
5.3.1.1. Principe de la tomodensitométrie	76
5.3.1.2. Indications et contre-indications	76
5.3.1.3. Application pratique	77
5.3.1.4. Interprétation des images et caractéristiques tomodensitométriques des différents gliomes	77
5.3.1.5. Limites de la tomodensitométrie.....	79
5.3.2. Imagerie par Résonance Magnétique	80
5.3.2.1. Principe de l'IRM.....	80
5.3.2.2. Indications et contre-indications	82
5.3.2.3. Application pratique	82
5.3.2.4. Interprétation et modification pathologique de l'IRM lors de néoplasie.....	82
5.3.2.5. Limites de l'IRM	84
5.4. Examens histologiques et cytologiques	85
5.4.1. Les biopsie.....	85
5.4.1.1. La biopsie par résection	85
5.4.1.2. La biopsie à main levée	86

5.4.1.3. <i>La biopsie échoguidée</i>	86
5.4.1.4. <i>La biopsie stéréotaxique assistée par tomодensitométrie</i>	86
5.4.2. Examen cytologique	88
5.4.3. Examen histologique et immunomarquage	88
5.5. Technique de biologie moléculaire	90
6. Traitement des tumeurs gliales	90
6.1. Traitement symptomatique	90
6.1.1. Les corticoïdes.....	91
6.1.2. Les anticonvulsivants	91
6.2. Traitement chirurgical	92
6.2.1. Indications	92
6.2.2. Principe de la chirurgie.....	92
6.2.3. Complications.....	94
6.3. La radiothérapie	94
6.3.1. Principe.....	95
6.3.2. Technique et protocole utilisés dans le cas des gliomes	95
6.3.3. Effets secondaires	96
6.4. La chimiothérapie	96
6.4.1. Principe et choix des agents de chimiothérapie	97
6.4.2. Technique et protocole utilisés dans le cas des gliomes	98
6.4.3. Effets secondaires.....	98
6.5. Approche pratique en canine et chez l'homme	99
7. Nouvelles stratégies thérapeutiques	100
7.1. Immunothérapie	100
7.2. Thérapie moléculaire ciblée	101
7.3. Thérapie génique	102
TROISIEME PARTIE : LA VIROTHERAPIE ONCOLYTIQUE	105
1. La virothérapie oncolytique	106
1.1. Principe	106
1.2. Mode d'action	107
1.2.1. Oncolyse virale directe	107

1.2.1.1. Destruction directe par la réplication virale.....	107
1.2.1.2. Protéines virales oncotoxiques.....	107
1.2.2. Induction d'une immunité anti-tumorale.....	107
1.2.2.1. Oncolysats	108
1.2.2.2. Synthèse et présentation d'antigènes viraux sur les cellules tumorales.....	108
1.2.3. Vecteurs de transgènes thérapeutiques.....	109
1.3. Utilisation en thérapie génique.....	109
1.3.1. Immunothérapie	110
1.3.1.1. Induction d'une réponse immunitaire spécifique	110
1.3.1.2. Induction d'une modulation de la réponse immunitaire	111
1.3.2. Spécificité et sélectivité des virus oncolytiques aux tumeurs	112
1.3.2.1. Entrée spécifique des virus dans les cellules tumorales.....	112
1.3.2.2. Réplication sélective dans les cellules tumorales.....	113
1.3.2.3. Utilisation de cellules-véhicules.....	115
1.3.3. Thérapie « gène suicide ».....	115
2. Les virus potentiels	118
2.1. Caractéristique idéal d'un virus oncolytique.....	118
2.2. Les virus naturellement oncolytiques.....	119
2.2.1. Parvoviridae	119
2.2.1.1. Morphologie et structure.....	119
2.2.1.2. Cycle répliatif.....	119
2.2.1.3. Utilisation en virothérapie oncolytique.....	120
2.2.2. Reoviridae	121
2.2.2.1. Morphologie et structure.....	121
2.2.2.2. Cycle répliatif.....	121
2.2.2.3. Utilisation en virothérapie oncolytique.....	122
2.2.3. Rhabdoviridae	123
2.2.3.1. Morphologie et structure.....	123
2.2.3.2. Cycle répliatif.....	123
2.2.3.3. Utilisation en virothérapie oncolytique.....	124
2.2.4. Paramyxoviridae.....	124
2.2.4.1. Morphologie et structure.....	124
2.2.4.2. Cycle répliatif.....	125

2.2.4.3. <i>Utilisation en virothérapie oncolytique</i>	125
2.2.5. <i>Circoviridae</i>	126
2.3. Les virus génétiquement modifiés.....	127
2.3.1. <i>Adenoviridae</i>	127
2.3.1.1. <i>Morphologie et structure</i>	127
2.3.1.2. <i>Cycle répliatif</i>	127
2.3.1.3. <i>Utilisation en virothérapie oncolytique</i>	128
2.3.2. <i>Retroviridae</i>	131
2.3.2.1. <i>Morphologie et structure</i>	131
2.3.2.2. <i>Cycle répliatif</i>	131
2.3.2.3. <i>Utilisation en virothérapie oncolytique</i>	132
2.3.3. <i>Herpesviridae</i>	133
2.3.3.1. <i>Morphologie et structure</i>	133
2.3.3.2. <i>Cycle répliatif</i>	134
2.3.3.3. <i>Utilisation en virothérapie oncolytique</i>	135
2.3.4. <i>Poxviridae</i>	136
2.3.4.1. <i>Morphologie et structure</i>	136
2.3.4.2. <i>Cycle répliatif</i>	137
2.3.4.3. <i>Utilisation en virothérapie oncolytique</i>	137
3. Résultats actuels sur les tumeurs gliales.....	141
3.1. Utilisation d'un vecteur adénoviral afin de délivrer un transgène <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez le chien	141
3.1.1. Première étude de Candolfi et collaborateurs	142
3.1.1.1. <i>Matériel</i>	142
3.1.1.2. <i>Test in vitro</i>	142
3.1.1.3. <i>Test in vivo</i>	144
3.1.1.4. <i>Conclusion</i>	146
3.1.2. Deuxième étude de Candolfi et collaborateurs	146
3.1.2.1. <i>Utilisation d'un vecteur de type HC-Ads</i>	146
3.1.2.2. <i>Utilisation d'un promoteur CMV murin</i>	147
3.1.2.3. <i>Utilisation des systèmes HSV1-TK/Ganciclovir et Flt3L simultanément</i>	149
3.2. Utilisation d'un virus oncolytique de la myxomatose <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez des modèles murins et rongeurs	149

3.2.1. Première étude de Lun et collaborateurs (2005) : Utilisation du MYXV <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez des souris immunodéprimées	149
3.2.1.1. Matériel	149
3.2.1.2. Test <i>in vitro</i>	149
3.2.1.3. Test <i>in vivo</i>	150
3.2.1.4. Test <i>ex vivo</i>	151
3.2.1.5. Conclusion.....	152
3.2.2. Deuxième étude de Lun et collaborateurs (2005) : Utilisation du MYXV et de la rapamycine <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez des souris immunocompétentes	152
3.2.2.1. Efficacité du rapamycine <i>in vitro</i>	152
3.2.2.2. Test <i>in vivo</i> chez deux modèles immunocompétents	153
3.2.2.3. Mode d'action du rapamycine.....	154
3.2.2.4. Conclusion.....	155
3.2.3. Efficacité oncolytique du MYXV sur des cellules tumorales canines	155
3.3. Utilisation d'un rétrovirus et du système CD/5-FC <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> chez des modèles immunocompétents.....	156
3.3.1. Matériel	156
3.3.2. Test <i>in vitro</i>	157
3.3.3. Test <i>in vivo</i>	157
3.3.4. Conclusion.....	159
3.4. Résultats de la virothérapie oncolytique obtenus en médecine humaine.....	159
3.4.1. Essais cliniques réalisés	159
3.4.2. Un virus oncolytique disponible sur le marché	161
3.4.3. Utilisation de modèle canin.....	163
4. Limite de la virothérapie oncolytique	164
CONCLUSION.....	167

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Topographie du SNC vue en coupe médiale d'une tête de chien.....	36
Figure 2 : Les divisions fonctionnelles du cortex cérébral	37
Figure 3 : Vue en coupe médiale du diencephale	38
Figure 4 : Topographie des méninges sur une vue de coupe de l'encéphale	40
Figure 5 : Circulation et absorption du LCS chez le chien	42
Figure 6 : Distribution de l'artère cérébrale moyenne. Vue latérale	43
Figure 7 : Organisation de la neuroglie	45
Figure 8 : Aspect macroscopique d'un astrocytome diffus sur coupe transverse du lobe frontal d'un chien	61
Figure 9 : Coupe histologique d'un astrocytome fibrillaire chez un chien	62
Figure 10 : Coupe histologique d'un astrocytome protoplasmique chez un chien	62
Figure 11 : Coupe histologique d'un astrocytome gémistocytaire chez un chien	63
Figure 12 : Aspect macroscopique d'un oligodendrogliome sur coupe transverse de l'encéphale chez un chien	65
Figure 13 : Coupe histologique d'un oligodendrogliome canin.....	66
Figure 14 : Aspect macroscopique d'un glioblastome sur coupe transverse au niveau du thalamus	68
Figure 15 : Coupe histologique d'un glioblastome canin	69
Figure 16 : Schéma hypothétique sur les voies alternatives de progression tumorale des gliomes	70
Figure 17 : Images tomographiques post-contraste d'un astrocytome chez un chien	78
Figure 18 : IRM d'un astrocytome gémistocytaire du chien de la figure 16.....	83
Figure 19 : Principales voies d'abord chez le chien	93

Figure 20 : Apprêtement des antigènes viraux par les molécules HLA-1	109
Figure 21 : Diagramme schématique récapitulatif de l'immunothérapie	112
Figure 22 : Voie de signalisation des IFNs et de EGFR/Ras, interaction avec les protéines virales des virus oncolytiques	114
Figure 23 : Illustration du principe de la thérapie gène suicide	116
Figure 24 : Cascade de transformation du ganciclovir (GCV).....	117
Figure 25 : Effet de la thérapie génique du glioblastome chez l'homme	117
Figure 26 : Cycle lytique des parvovirus	120
Figure 27 : Séquence ADN du vecteur parvovirus utilisé lors de thérapie génique	121
Figure 28 : Cycle réplicatif des réovirus	122
Figure 29 : Cycle réplicatif d'un <i>Rhabdoviridae</i>	124
Figure 30 : Cycle réplicatif d'un paramyxovirus	125
Figure 31 : Cycle réplicatif d'un adénovirus.....	128
Figure 32 : Séquence ADN d'un adénovirus normal et d'un vecteur modifié	129
Figure 33 : Mécanisme de fonctionnement simplifié d'un CRADs.....	130
Figure 34 : Cycle réplicatif d'un rétrovirus.....	132
Figure 35 : Cycle réplicatif lytique de HSV-1	134
Figure 36 : Cycle réplicatif des poxvirus	137
Figure 37 : Expression des transgènes <i>in vitro</i>	143
Figure 38 : Expression des transgènes et de la réaction inflammatoire <i>in vivo</i>	144
Figure 39 : Expression des transgènes et de la réaction inflammatoire <i>in vivo</i>	148
Figure 40 : Résultats obtenus chez le groupe U87 après injection de UV-MYXV ou MYXV-GFP.....	151
Figure 41 : Résultats obtenus après administration de MYXV en présence et absence de rapamycine chez les modèles murins RG2 et F98	154
Figure 42 : Résultats obtenus après analyse histologique des tumeurs Tu-2449 à différentes étapes des cycles 5-FC	158

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification histologique des tumeurs gliales	52
Tableau 2 : Classification des gliomes humains selon l’OMS	53
Tableau 3 : Critères de grading selon l’OMS	54
Tableau 4 : Classification des gliomes des animaux domestiques datant de 1999	55
Tableau 5 : Fréquence des altérations génétiques dans les gliomes humains	59
Tableau 6 : Symptômes nerveux exprimés en fonction de la topographie	73
Tableau 7 : Caractéristiques tomодensitométriques des principaux gliomes	79
Tableau 8 : Intensité des différents types tissulaires en fonction des pondérations utilisées à l’IRM	81
Tableau 9 : Caractéristiques des principaux gliomes à l’IRM	84
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des critères histologiques et immunohistochimiques des principaux gliomes canins	89
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des altérations moléculaires et génétiques observés dans les principaux gliomes canins	90
Tableau 12 : Abord chirurgical selon la localisation de la tumeur cérébral	93
Tableau 13 : Propriétés, avantages et inconvénients des différents virus oncolytiques ...	140
Tableau 14 : Essais cliniques menés sur l’utilisation de la virothérapie oncolytique chez des patients atteints de gliomes de haut grade	160
Tableau 15 : Essai clinique en cours d’étude utilisant la virothérapie oncolytique chez des patients atteints de gliomes de haut grade	161

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FC : 5-Fluorocytosine
5-FU : 5-fluorouracil
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
CAR : Coxsackie adenovirus receptor
CAV : Chicken Anemia Virus
CD : Cytosine deaminase
CDK : Cycline dépendant protein kinase
CDV : Virus de la maladie de Carré
CED : Convection-Enhanced Delivery
CEV : Cell-Associated Virions
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CRADs : Conditionally Replicative Adenoviruses
E1, E2, E3 : Early gene 1, Early gene 2, Early gene 3
EEV : Extracellular Envelopped Virions
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
Flt3L : Fms-like tyrosine kinase 3 ligand
GFP : Green Fluorescent Protein
GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HC-Ad : High Capacity – Adenovirus
hCMV : Promoteur du cytomégalovirus humain
HIF : Hypoxia Indced Factor
HN : Hémagglutinine – Neuraminidase
HSV-1 : Virus Herpès Simplex Humain de type 1
HSV1-TK : Thymidine kinase du virus Herpes Simplex Humain de type 1
IDH1 : Isocitrate DeHydrogenase 1
IDH2 : Isocitrate DeHydrogenase 2
IEV : Intracellular Envelopped Virions
IFN : Interféron
IGFBP2 : Insuline Like Growth Factor Binding Protein 2
IMV : Intracellular Mature Virion

IRM : Imagerie par résonance magnétique
Kb : Kilo paire de base
LCS : Liquide Cérébro-Spinal
mCMV : Promoteur du cytomégalo virus murin
MAG : Myelin Associated Glycoprotein
MDM2 : Mouse Double Minute 2 homolog
MGMT : O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase
MYXV : virus de la myxomatose
NDV : Virus de la maladie de Newcastle
NS : Non structural protein
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBS : Phosphate Buffered Solution
PCV : Procarbazine, Lomustine/CCNU, Vincristine
PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PGFA : Protéine Gliale Fibrillaire Acide
PI3 : Phosphatidyl Inositol-3
PKR : Protéine kinase R
PTEN : Phosphatase and Tensin homolog
Rb : Rétinoblastome
SNC : Système Nerveux Central
TAA : Tumor-associated antigen
TE : Temps d'écho
TGF : Transforming Growth Factor
TK : Thymidine kinase
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
TR : Temps de répétition
VACV : Virus de la vaccine
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR : VEGF Receptor
VP : Viral protein
VSV : Virus de la Stomatite Vésiculeuse
B-Gal : β -galactosidase

INTRODUCTION

Parmi les tumeurs du système nerveux central, les tumeurs gliales ou gliomes sont les deuxièmes tumeurs les plus fréquentes chez le chien, et les tumeurs primitives les plus fréquentes chez l'homme. Les gliomes de haut grade sont de mauvais pronostic et les patients ont une espérance de vie faible. En effet, ces tumeurs répondent très faiblement aux traitements actuels. De nouvelles thérapeutiques dirigées contre ces tumeurs ont donc vu le jour ces dernières années, dont notamment la virothérapie oncolytique.

La virothérapie oncolytique utilise deux types de virus : ceux capables de se répliquer dans les cellules tumorales et entraînant la lyse cellulaire, et ceux non répliquatifs porteurs d'un « gène médicament » qui sera produits dans les cellules infectées. Cette thérapeutique offre des résultats prometteurs *in vitro* chez des lignées cellulaires de gliomes humains et canins, et *in vivo* chez des modèles murins. Les essais cliniques réalisés en médecine humaine chez des patients atteints de gliomes de haut grade obtiennent des résultats plus mitigés. Très peu d'études ont été réalisées à ce jour en médecine vétérinaire.

Une étude en projet à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse cherche à évaluer l'efficacité d'un virus oncolytique de la myxomatose dans le traitement des tumeurs gliales chez le chien, en vue de l'appliquer plus tard chez l'homme. Cette étude permettra d'améliorer le diagnostic *in vivo* des gliomes chez le chien, de développer une technique stéréotaxique adaptée, et d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ce virus chez le chien. Les études *in vitro* sont en cours. Cette thèse a donc pour objectif de montrer une efficacité potentielle des virus oncolytiques dans le traitement des tumeurs gliales chez le chien en se basant sur ce qui est décrit dans la littérature. Dans un premier temps, après un bref rappel de l'anatomie et l'histologie du système nerveux central, nous étudierons les tumeurs gliales chez le chien. Nous présenterons par la suite la virothérapie oncolytique en général et l'application en pratique aux tumeurs gliales.

PREMIERE PARTIE :
RAPPEL ANATOMIQUE
ET HISTOLOGIQUE DU
SYSTEME NERVEUX
CENTRAL

1. Anatomie du système nerveux central du chien

Le système nerveux des mammifères est constitué de deux grands secteurs :

- Le système nerveux central (SNC), constitué de l'encéphale et de la moelle spinale dont le rôle est de commander l'ensemble du système nerveux.
- Le système nerveux périphérique, constitué des nerfs et des ganglions dont le rôle est d'établir le lien entre le système nerveux central et le reste de l'organisme. (63)

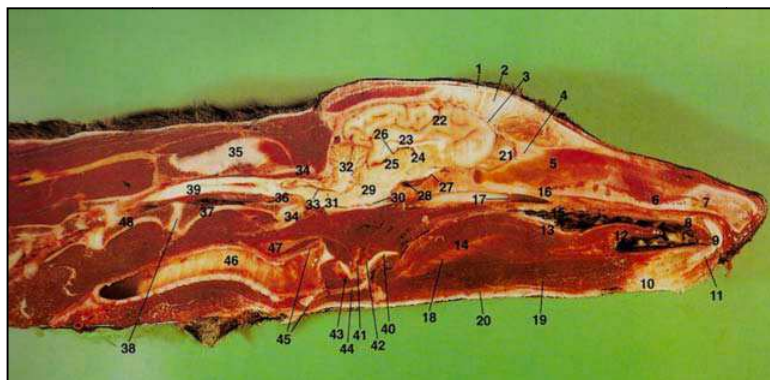
Il convient ici de rappeler de façon succincte les différents éléments anatomiques (figure 1) et histologiques du système nerveux central intracrânien.

La boîte crânienne est divisée en deux parties par la tente cérébelleuse (15) :

- La partie supratentorielle ou prosencéphale où l'on retrouve le télencéphale et le diencephale. Le télencéphale contient les hémisphères cérébraux et les noyaux basaux.
- La partie infratentorielle contient le tronc cérébral, le cervelet et le quatrième ventricule. Le tronc cérébral est lui-même divisé en trois segments : le mésencéphale, le métencéphale (ou pont) et le myélocéphale (ou moelle allongée).

Figure 1 : Topographie du SNC vue en coupe médiale d'une tête de chien (9).

21 : Rhinencéphale	31 : Pont
22 : Hémisphère cérébral	32 : Cervelet
24 : Thalamus	33 : Moelle allongée
25 : Diencephale	34 : Foramen magnum
26 : Organes interhémisphériques	36 : Collet de la moelle
29 : Mésencéphale	39 : Moelle épinière



1.1. Subdivisions fonctionnelles de l'encéphale

1.1.1. Le télencéphale

Le télencéphale constitue la partie la plus rostrale du SNC.

Il comporte deux hémisphères symétriquement disposés, creusés chacun d'une cavité (ventricule latéral) qui communique avec le troisième ventricule (5). Le plafond des ventricules latéraux est constitué par les noyaux de la base et les corps calleux.

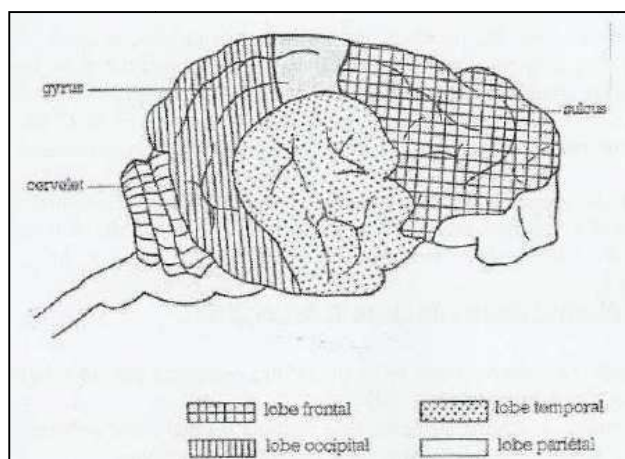
Le manteau cérébral ou pallium donne le cortex dorsalement et le rhinencéphale ventralement.

Le cortex constitue un revêtement de substance grise en six couches et forme des scissures et des circonvolutions. Les scissures délimitent quatre lobes (23) :

- Lobe frontal : rôle moteur avec le départ des fibres corticospinales et corticonucléaires
- Lobe pariétal : rôle sensitif
- Lobe temporal : reçoit des afférences du système vestibulaire et auditif
- Lobe occipital : rôle d'interprétation visuelle

La surface des lobes est elle même parcourue par des sillons moins profonds (sulcus), définissant des reliefs (gyrus) (Figure 2).

Figure 2 : Les divisions fonctionnelles du cortex cérébral (63)



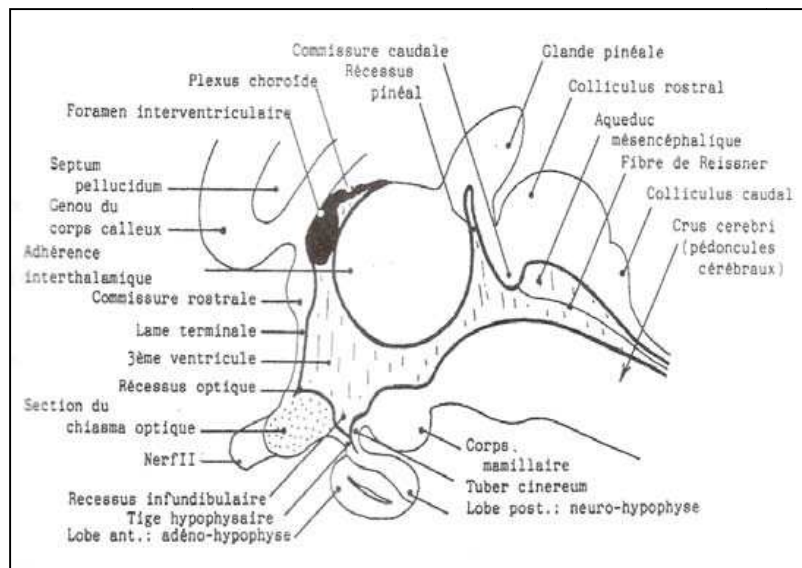
Le rhinencéphale est la partie ventrale des hémisphères en contact avec le nerf olfactif. On y retrouve également en partie rostrale les bulbes olfactifs. Il comprend aussi le système limbique, dont l'hippocampe.

Le télencéphale contrôle donc l'ensemble des fonctions de l'organisme, et il est le siège des facultés cognitives, de la mémoire et de la conscience.

1.1.2. Le diencephale

Le diencephale (Figure 3) occupe l'extrémité rostrale du tronc cérébral et est étroitement associé au télencéphale par la capsule interne.

Figure 3 : Vue en coupe médiale du diencephale (16)



Il est composé par (5) :

- Le troisième ventricule : Il est lui même divisé en deux cavités par l'adhérence interthalamique, contenant des noyaux thalamiques. (53)
- Le thalamencéphale qui forme les parties dorsales et latérales : Il est formé en grande partie par le thalamus. Le thalamus repousse en direction dorso-médiale l'épithalamus, auquel est attaché la glande pinéale, et latéralement les corps géniculés. Il est constitué également des corps mamillaires et vésicules optiques. Le nerf optique émerge de cette zone en décussant au niveau du chiasma optique.
- Le subthalamus : Il est situé ventralement à la partie latérale du thalamus.
- L'hypothalamus : Il occupe le plancher du troisième ventricule et est relié à l'hypophyse par un infundibulum.

Le thalamus, par son rôle de dernier relais des voies sensitives et sensorielles, et l'hypothalamus, centre principal du système végétatif, sont les deux zones principales du diencephale.

1.1.3. Le mésencéphale

Le mésencéphale s'organise autour de l'aqueduc mésencéphalique de Sylvius qui relie le IIIème ventricule au IVème ventricule (Figure 3). Un plan passant par ce conduit divise le mésencéphale en deux parties bien différentes (5) :

- La partie dorsale ou tectum constituée des *colliculus* ou anciennement les « tubercules quadrijumeaux ». Ces derniers sont le relais des voies acoustiques et optiques. Le nerf trochléaire y est également issu.
- La partie ventrale essentiellement constituée des pédoncules cérébraux ou *crus cerebri*. Le nerf oculomoteur y est également issu.

La substance grise périaqueducale comprend le noyau rouge et la substantia nigra, qui sont impliqués dans la régulation de la motricité et dans le tonus musculaire. (52)

1.1.4. Le métencéphale

Ventralement, il est constitué du pont et des corps trapézoïdes. Le pont abrite des centres de relais corticocérébraux et des faisceaux de substance blanche. (5)

Dorsalement, il correspond au cervelet, constitué des deux hémisphères cérébelleux et du vermis. Le cervelet intervient dans la coordination motrice et l'équilibre. (31)

1.1.5. Le myélocéphale

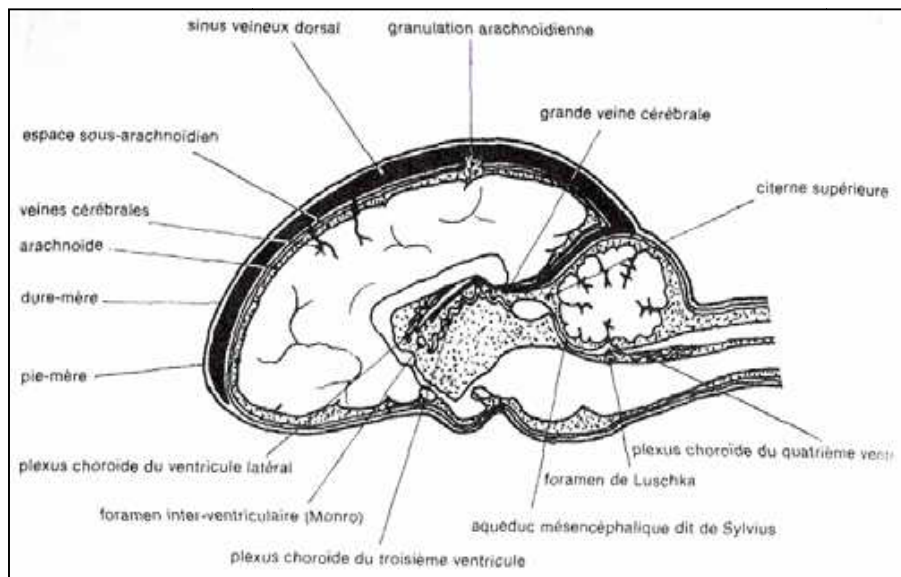
Le myélocéphale se dilate pour donner le bulbe rachidien ou moelle allongée qui se creuse pour donner le IVème ventricule. C'est la partie la plus caudale du tronc.

La moelle allongée est un lieu de passage et de décussations pour différentes fibres : les fibres motrices subissent une décussation pyramidale, alors que les fibres sensitives se croisent dans le lemnisque médian.

1.2. Les méninges

Le système nerveux central est recouvert de trois couches protectrices, les méninges. Ce sont des membranes fibreuses qui dérivent du neurectoderme. La pie-mère est la plus proche et réalise de nombreuses connections avec l'arachnoïde, qui est séparée des parois osseuses par la dure-mère, la plus externe des enveloppes (Figure 4).

Figure 4 : Topographie des méninges sur une vue de coupe de l'encéphale (53)



1.2.1. La dure-mère

La dure-mère est une couche riche en fibre de collagène et très résistante. Elle se confond au périoste interne du calvarium, à l'exception de deux replis où les veines forment des sinus (zone de drainage du sang et du liquide cérébro-spinal (LCS) provenant de l'encéphale). Cela est particulier à l'encéphale car dans le canal vertébral, il existe un espace épidual entre la dure-mère et le périoste. (5)

Elle participe à la formation de trois structures importantes :

- La faux du cerveau qui sépare les deux hémisphères cérébraux
- Le tentorium cérébelleux qui sépare la partie occipitale des hémisphères et le cervelet
- Le diaphragme de la selle turcique qui tapisse la région de la glande pituitaire

1.2.2. L'arachnoïde

L'arachnoïde est une fine couche composée de fibres de collagène recouvertes de cellules épithéliales, qui est présente tout autour de la moelle et de l'encéphale sauf au niveau des bulbes et de l'hypophyse.

L'espace séparant la dure mère et l'arachnoïde est fictif, et est appelé l'espace sous-dural. On ne l'observe que lors d'injection volontaire de produit de contraste. Cependant, il contient tout de même une petite quantité de LCS permettant aux deux membranes de glisser l'une contre l'autre.

L'arachnoïde est finement liée à la pie-mère par des trabécules qui se trouve dans l'espace sous-arachnoïdien. Cet espace est rempli de LCS. (5)

1.2.3. La pie-mère

La pie-mère est un fin stroma constitué de fibres conjonctives parallèles auxquelles se mêlent quelques fibres élastiques. Elle suit toutes les formes du tissu nerveux, et va former des culs de sacs au niveau des sillons et fissures. L'espace, situé entre les cellules méningiales qui sont appliquées sur les vaisseaux et les cellules gliales, est appelé espace péri-vasculaire, très important pour la barrière hémato-méningée.

La pie-mère n'entre jamais en contact direct avec les neurones, et en reste séparée par des prolongements astrocytaires formant le revêtement astrocytaire marginal. (5)

1.3. Le liquide cérébro-spinal

Le LCS est un liquide cristallin translucide et incolore. Il est présent dans le système ventriculaire, le canal central de la moelle et l'espace sous-arachnoïdien. On le retrouve donc à l'extérieur du tissu nerveux, dans les espaces arachnoïdiens, mais aussi à l'intérieur, dans le système ventriculaire du cerveau.

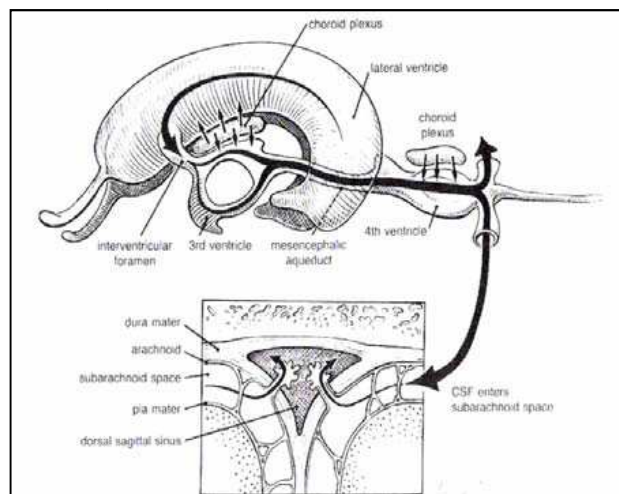
Il est produit en grande majorité par les plexi choroïdiens. Ce sont des structures vasculaires provenant de la pie-mère, et sont situés dans les ventricules latéraux et le plafond des troisième et quatrième ventricules.

La production se fait en permanence par des mécanismes de filtration/diffusion à partir du plasma et de sécrétion. Le mécanisme exact n'est pas entièrement connu et deux hypothèses ont été émises. La première disait que le LCS était produit par filtration passive du plasma

sanguin. Cependant comme la composition du LCS et du plasma est différente en terme de proportions des différents composants, le transport passif ne peut être le seul mécanisme en place. La deuxième hypothèse parle d'une sécrétion active. En effet, un transport actif fait passer les ions sodium au travers des cellules épithéliales, couplé à un flux concomitant de chlorures qui attirent l'eau dans l'espace intraventriculaire. Ce mouvement osmotiquement actif entraîne le glucose dans de faibles proportions alors que les bicarbonates et le potassium quittent le LCS pour les capillaires. (53)

La circulation se fait dans le sens rostrocaudal. Le LCS quitte les ventricules latéraux à travers le foramen interventriculaire vers le IIIème ventricule, et gagne le IVème ventricule par l'intermédiaire de l'aqueduc mésencéphalique. Une petite partie passe par le canal central de la moelle épinière, et la plus grande partie quitte le système ventriculaire et s'écoule via les ouvertures latérales du IVème ventricule dans l'espace sous-arachnoïdien (Figure 5). (53, 63)

Figure 5 : Circulation et absorption du LCS chez le chien (62)



En plus de son rôle de protection mécanique (effet hydraulique et tampon des variations de pressions dans la boîte crânienne et dans le canal vertébral), il est aussi un milieu d'échange et d'excrétion et permet donc d'assurer la nutrition du SNC et de maintenir l'homéostasie. (15)

1.4. Le système vasculaire

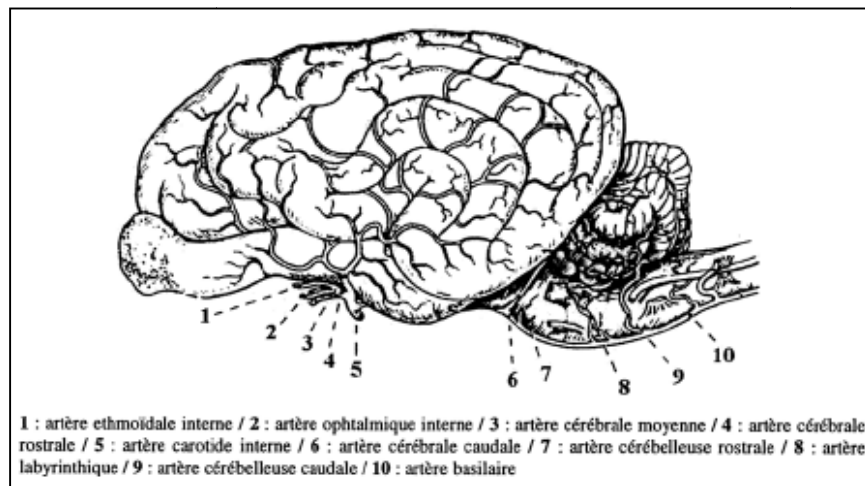
Il est caractérisé par sa variabilité interspécifique au sein même du groupe des carnivores et de sa variabilité intraspécifique raciale et individuelle. (3)

Chez le chien, la disposition des artères de l'encéphale est relativement uniforme et ces artères aboutissent à un système à peu près constant d'anastomoses situées en région ventrale de l'encéphale et d'où partent des artères destinées au tronc cérébral, au cervelet et au cerveau.

La vascularisation artérielle se fait principalement par l'artère carotide interne (latéralement) et par l'artère basilaire (caudalement). Leur anastomose derrière l'hypophyse forme le cercle artériel au sein du sinus caverneux ; au-delà la vascularisation est terminale.

Les artères cérébrales rostrales, moyennes et caudales, desservent les hémisphères cérébraux et les régions profondes (Figure 6). (3, 15)

Figure 6 : Distribution de l'artère cérébrale moyenne. Vue latérale (36)



Le drainage veineux de l'encéphale s'effectue principalement par les veines jugulaires externes et se termine au niveau des sinus veineux :

- Dorsalement : Le sinus sagittal, les sinus transverses, les sinus droits
- Ventralement : Les sinus caverneux, les sinus péteux, sigmoïdes et temporaux.

2. Histologie du système nerveux central du chien sain

2.1. Organisation topographique du tissu nerveux

La réalisation d'une coupe à un endroit quelconque du SNC, sans préparation particulière, montre l'existence de deux substances de coloration différente, l'une grise et l'autre blanche.

2.1.1. La substance blanche

La substance blanche est en position périphérique dans le tronc cérébral et la moelle épinière, et en position intermédiaire, sous-corticale, dans le cervelet et le cerveau. Elle est constituée principalement des faisceaux de fibres nerveuses dont la plupart sont myélinisées, la myéline apparaissant blanche sur du tissu frais. Ces faisceaux nerveux sont accompagnés de cellules spécialisées de la névroglie (astrocytes fibreux et oligodendrocytes) et d'un réseau capillaire moins dense que la substance grise.

Les fibres sont assemblées en courant, et la topographie est déterminée par leurs connexions et leurs fonctions. (5, 69)

2.1.2. La substance grise

La substance grise est centrale dans la moelle épinière et dans la majeure partie du tronc cérébral, mais divisée en une masse centrale et un cortex superficiel dans le cervelet et le cerveau. La substance grise contient presque tous les corps cellulaires des neurones et leurs fibres nerveuses dépourvues de myéline pour la plupart (segments initiaux ou terminaux d'axones, et aussi axone des neurocytes à axone court). Ces corps cellulaires sont associés à des cellules dendritiques et des cellules de la neuroglie qui forme la neuropile.

Les neurocytes ne sont pas dispersés aux hasards, mais forment des groupes définis par leur topographie et leurs fonctions. (5)

2.2. Les cellules de la neuroglie

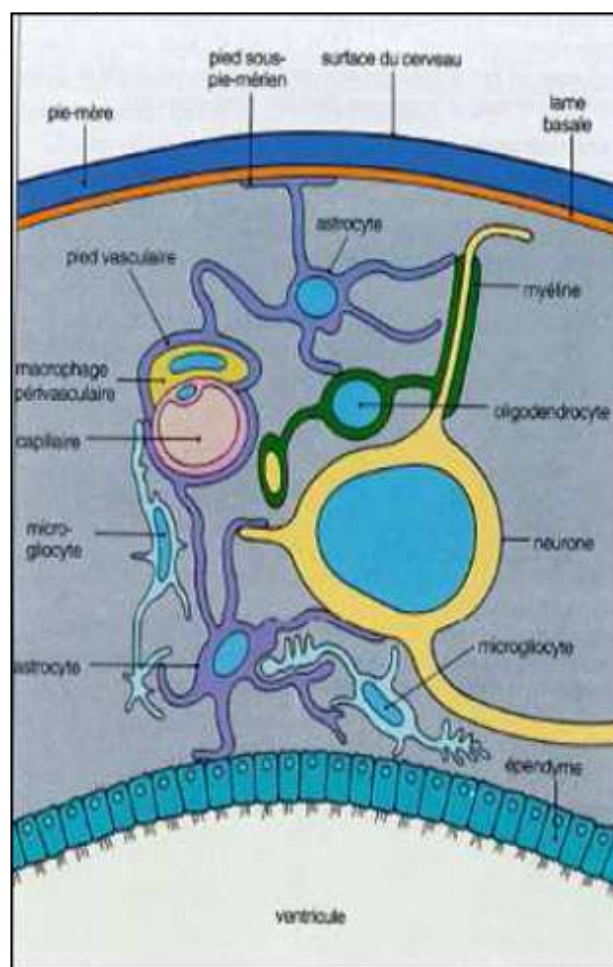
Le SNC renferme de nombreuses cellules de soutien qui ne sont pas des neurones. Ces cellules sont réunies sous le terme de névroglie et sont classées selon leur origine embryologique (Figure 7) :

- Cellules d'origine neuro-ectodermique, formant :
 - o La macroglie : Astrocytes et oligodendrocytes
 - o La névroglie épithéliale : Ependymocytes
- Cellules d'origine mésodermique, formant :
 - o La microglie : Cellules microgliales
 - o Les capillaires sanguins

Contrairement aux neurocytes, ces cellules conservent pendant toute leur vie la capacité de se multiplier.

Ces cellules établissent d'étroits contacts avec les neurones, représentent en volume plus de la moitié du tissu nerveux et sont responsables de la protection, de la nutrition et du maintien de la structure du tissu nerveux. (5, 63, 74)

Figure 7 : Organisation de la neuroglie (74)



2.2.1. Les astrocytes

Les astrocytes sont de volumineuses cellules contenant un noyau ovale et ayant de nombreux prolongements radiaires, ce qui leur donne une forme étoilée. Ces prolongements contiennent un cytosquelette de filaments intermédiaires appelé protéine gliale fibrillaire acide (PGFA). Ils sont au contact d'une part avec les neurones en région non synaptique, et d'autre part avec les capillaires sanguins, contre lesquels ils forment des lames aplaties appelées pieds vasculaires, et avec la pie-mère.

On peut distinguer deux types d'astrocytes :

- Les astrocytes fibreux, surtout dans la substance blanche et en faible nombre. Ils possèdent de longs prolongements riches en PGFA.
- Les astrocytes protoplasmiques, surtout dans la substance grise. Ils possèdent des prolongements pauvres en PGFA, courts, sinueux et très ramifiés.

Ils assurent plusieurs fonctions.

Premièrement, ils assurent une barrière entre le compartiment circulant et les neurones assurant un rôle nourricier, de soutien, d'isolement et de régularisation des échanges. En effet, ils offrent une matrice structurelle dans laquelle baignent les neurones et assurent la régularisation des échanges en formant la barrière hémato-encéphalique. Ils permettent le maintien d'un environnement biochimique et métabolique relativement stable, et isolent les neurones des éventuelles toxines circulantes.

Deuxièmement, ils aident à la migration des cellules nerveuses au cours du développement embryonnaire. En effet, ces cellules jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation des neurones, en servant de guide mécanique lors de la croissance axonale et dendritique en début de vie neuronale.

Troisièmement, ils jouent un rôle essentiel dans les réactions cicatricielles du SNC. En effet, lorsqu'ils sont lésés, il y a alors une hypertrophie des astrocytes qui s'accompagne d'une prolifération de leurs prolongements et d'une production importante de PGFA, formant ainsi une cicatrice astrocytaire dense. Ce phénomène s'appelle la gliose astrocytaire.

Pour finir, ils interviennent dans les défenses immunitaires en assurant le rôle de cellules présentatrices d'antigène, et en produisant de nombreux cytokines et facteurs de croissance lors de réaction inflammatoire. (31, 63, 74)

2.2.2. Les oligodentocytes

Les oligodentocytes sont des cellules plus petites que les astrocytes. Ils ont un noyau arrondi et de nombreux prolongements cytoplasmiques, qui sont plus fins et ne contiennent que peu d'éléments du cytosquelette. Les oligodentocytes représentent 75% de la population gliale et sont surtout localisés dans la substance blanche.

Ils synthétisent la myéline dans le SNC et vont myéliniser les axones des neurones, grâce à leurs prolongements cytoplasmiques qui sont enroulés autour des axones. Un oligodentocyte peut myéliniser plus de 50 axones adjacents.

Ils assurent également un rôle de nutrition par passage transcellulaire des nutriments. (63, 74)

2.2.3. Les épendymocytes

Les épendymocytes ou cellules épendymaires sont des cellules cubiques ou prismatiques de type épithéliale qui tapissent les ventricules et le canal de l'épendyme de la moelle épinière. Ils sont formés d'un petit noyau basal, de cils et de microvillosités. Ces cellules constituent donc un revêtement de type épithélial au contact du LCS.

Les cellules sont unies entre elles par des desmosomes, et sont liées aux astrocytes sous-jacents par des prolongements qui se mêlent aux prolongements des astrocytes.

Ils assureraient un rôle dans le passage de substances du LCS dans le tissu nerveux. (74)

2.2.4. Les cellules microgliales

Le SNC possède un ensemble de cellules immunitaires qui lui est propre, les microgliocytes, qui sont des macrophages spécialisés. Ce sont des petites cellules allongées, ayant un noyau petit et dense et des prolongements cytoplasmiques courts et très ramifiés.

On distingue trois types de cellules microgliales :

- La microglie amoéboïde ou macrophage du cerveau : On la rencontre au cours du développement et suite à une lésion.
- La microglie ramifiée ou résidente : Elle prolifère surtout pendant la période post-natale et peut se transformer en microglie activée suite à une lésion.
- La microglie activée, ou réactive : Elle possède la capacité de phagocytose mais qui reste cependant faible.

Ces cellules jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigène, car elles expriment les molécules de classe II du Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH).

**DEUXIEME PARTIE :
LES TUMEURS GLIALES
CHEZ LE CHIEN**

1. Epidémiologie

1.1. Prévalence des tumeurs du système nerveux central

Il existe peu de données quant à l'incidence des tumeurs du système nerveux central chez le chien, mais il semble que les tumeurs cérébrales sont plus nombreuses chez le chien que les autres espèces. L'incidence communément admise de ces tumeurs est de 14,5 pour 100 000 chiens alors que chez l'homme, l'incidence des tumeurs primitives est de 15 pour 100 000. Cependant une étude récente a évalué l'incidence à 4,5% et qui s'explique possiblement par des découvertes fortuites lors de l'autopsie. (72)

Les tumeurs intracrâniennes primitives sont habituellement uniques, mais des cas de tumeurs multiples ont été rapportés (méningiomes multiples, carcinome des plexus choroïdes...).

Les tumeurs intracrâniennes secondaires qui regroupent les métastases et les tumeurs affectant le SNC par extension locale, sont rares. (72, 82)

Dans l'ensemble de ces tumeurs, les méningiomes sont les plus fréquents suivis des gliomes. En effet, une étude de Snyder et collaborateurs de 2006 rapporte que sur 173 tumeurs canines intracrâniennes, les tumeurs les plus fréquentes sont les méningiomes (45%), les astrocytomes (17%), les oligodendrogliomes (14%), les tumeurs des plexus choroïdes (7%) et les lymphomes (4%). (71)

1.2. Facteurs prédisposants les tumeurs gliales

Chez l'homme, il existe de nombreux facteurs prédisposants, notamment l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les syndromes héréditaires et l'exposition aux fortes doses de radiations ionisantes.

Chez le chien également, il existe des facteurs prédisposants notamment l'âge, la race et la taille de l'animal. L'ensemble de la littérature existant à ce sujet est d'accord sur le fait que le sexe n'est pas un facteur prédisposant chez le chien (80). Les tumeurs gliales ont une incidence augmentée chez les chiens (72) :

- De plus de 8 ans