

Année 2006

LE SARCOÏDE ÉQUIN
ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

le

par

Stéphane, Alain, Raymond ROSSOLIN

né le 8 mars 1969 à Saint-Cyr-l'École (Yvelines)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres : MM. MORAILLON R. et FONTAINE J.J.

Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'ALFORT

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

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

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : GENETIQUE MEDICALE ET CLINIQUE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
--	---

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

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHELON Jean-Louis , Professeur

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Melle VIREVIALLE Hameline, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) 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 Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP) Melle LEDOUX Dorothee, Maître de conférences Contractuel (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE D'OPHTALMOLOGIE M. CLERC Bernard, Professeur* Melle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur Mme BLANCHARD Géraldine, Professeur contractuel</p>
---	---

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

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

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* M. TOMA Bernard, Professeur Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECNIE, ECONOMIE RURALE 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, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	---

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

*A Monsieur le Professeur de la Faculté de Créteil
qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.*

*A Messieurs les Professeurs Moraillon et Fontaine,
pour leur patience et leur disponibilité.
Sincères remerciements.*

*À mes parents,
pour tout leur amour et leur soutien indéfectible.*

*À la femme que j'aime,
sans qui je n'aurais pas eu ces deux superbes enfants
et probablement pas non plus mes examens de 4^e année.*

*Au Colonel Krawiecki,
pour son approche toute personnelle de la médecine équine
et pour m'avoir proposé ce sujet.*

TABLE DES MATIÈRES

DÉFINITION DU SARCOÏDE	1
INTRODUCTION	2
<u>I - EPIDEMIOLOGIE</u>	3
A. Prévalence	3
1. Prévalence globale	3
2. Proportion par rapport aux autres tumeurs	3
3. Proportion par rapport aux tumeurs cutanées	3
B. Influence de l'âge	4
C. Influence du sexe	4
D. Influence de la robe	4
E. Influence de la saison	4
F. Influence de la race	4
G. Influence des origines familiales	5
H. Influence de la géographie	5
I. Influence des traumatismes	5
<u>II - ETUDE CLINIQUE</u>	7
A. Classification macroscopique des sarcoïdes	7
B. Description	7
1. Le sarcoïde verruqueux ou de type I	7
2. Le sarcoïde fibroblastique ou de type II	7
a. La forme nodulaire	8
b. La forme évolutive	8
3. Le sarcoïde mixte ou de type III	8
4. Le sarcoïde occulte ou de type IV	8
5. Le sarcoïde malin ou de type V	8
C. Etude clinique	9
1. Nombre de lésions par animal	9
2. Localisation des lésions	9
3. Evolution clinique	10
<u>III - HISTOPATHOLOGIE</u>	12
A. Rappel sur la structure de la peau du cheval	12
1. L'épiderme	12
a. Le stratum basale	12
b. Le stratum spinosum	12
c. Le stratum granulosum	12
d. Le stratum corneum	13
2. La jonction dermo-épidermique	13
3. Le derme	15
a. La substance fondamentale	15
b. Les fibres du derme	15
c. Les éléments cellulaires	15

B.	Histopathologie du sarcoïde équin	16
1.	Composante épidermique	16
2.	Composante dermique	16
3.	Jonction dermo-épidermique	17
4.	Limites de la tumeur	17
5.	Variations histologiques	18
6.	Microscopie électronique	19
<u>IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</u>		20
A.	La biopsie : acte diagnostique capital	20
B.	Particularités du diagnostic différentiel du sarcoïde équin	22
C.	Diagnostic différentiel du sarcoïde occulte	22
1.	Les plaies cutanées de friction	22
2.	Les ectoparasites	22
3.	La phycomyose	23
4.	L'habroménose cutanée	23
D.	Diagnostic différentiel du sarcoïde verruqueux	23
1.	La papillomatose équine	24
a.	La papillomatose virale	24
b.	Les plaques otiques	24
c.	Le diagnostic différentiel	24
2.	L'hyperkératose	25
3.	Sarcoïdose équine	25
4.	Le Molluscum contagiosum équin	25
5.	Le «Horse Pox»	26
6.	Le Carcinome épidermoïde	26
E.	Diagnostic différentiel du sarcoïde nodulaire	26
1.	Le fibrome	28
2.	Le neurofibrome	29
3.	Les nodules dermiques et sous-cutanés	29
a.	Les hypodermoses	29
b.	Les kystes dermoïdes	30
4.	Les nécroses allergiques du collagène	30
5.	Les mélanomes	30
F.	Diagnostic différentiel du sarcoïde fibroblastique	31
1.	La chéloïde et le tissu de granulation	31
2.	Les lésions botryomycotiques cutanées	32
3.	Le fibrosarcome	33
4.	Le neurofibrome et le neurofibrosarcome	33
5.	L'épithélioma spinocellulaire	33
G.	Diagnostic différentiel du sarcoïde malin	34
<u>V - ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE</u>		35
A.	Historique de l'étude de la transmissibilité du sarcoïde	35
1.	Transmission expérimentale	35
a.	Travaux de Cadéac et travaux de Montpellier	35
b.	Travaux d'Olson et travaux de Voss	35
c.	Travaux de Ragland	36
2.	Transmission naturelle	36
3.	Conclusion	36

B. Etude des agents pathogènes éventuellement responsables du sarcoïde	37
1. Relation avec un rétrovirus	37
a. Découverte de particules virales	37
b. Isolement d'un rétrovirus	38
2. Relation avec le papillomavirus	38
a. Récapitulatif sur le papillomavirus	38
b. Historique de la transmission expérimentale	39
c. Acquisitions récentes	40
d. Conclusion	43
C. Rôle des particularités génétiques de l'hôte	44
1. Etude de CMH	44
2. Etudes expérimentales de ELA	45
3. Etudes des mécanismes pathogéniques possibles	49
a. Etude de Broström, Troye-Bomberg, Perlmann	49
b. Etude de Cochrane	49
c. Travaux de Bucher, Szalai, Marti, Griot-Wenk, Lazary	50
4. Conclusion	51

VI - THERAPEUTIQUE **53**

A. Les méthodes chirurgicales	54
1. Exérèse chirurgicale	54
2. Cryochirurgie	55
a. Principe	55
b. Technique	56
c. Post-opératoire et complications possibles	58
d. Limite de la cryochirurgie	58
3. La laserthérapie	59
a. Principe	59
b. Technique	59
c. Post-opératoires et complications possibles	60
d. Limites de la technique	60
B. Méthodes physiques	60
1. Hyperthermie	60
2. Radiothérapie	61
a. Principe	61
b. Technique	61
c. Post-opératoire et complications possibles	63
d. Limites de la technique	64
C. Méthodes immunologiques	64
1. Vaccins autologues et hétérologues	64
2. Le B.C.G.	64
a. Principe	64
b. Technique	65
c. Post-opératoire et complications possibles	66
d. Limites de la technique	67
3. Les dérivés des mycobactéries	67
a. Principes	67
b. Technique	68
c. Post-opératoire et complications possibles	68
d. Limites de la technique	69

D. Méthodes chimiothérapeutiques	69
1. Méthodes topiques	69
a. Podophylline	69
b. 5-Fluorouracyle	69
2. Méthodes intratumorales	69
a. 5-Fluorouracyle	70
b. La Bléomycine	70
c. Le cisplatine	72
3. Autres composés utilisés	74
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	76

DÉFINITION DU SARCOÏDE

Le sarcoïde équin est un néoplasme cutané à forte composante fibroblastique, du cheval, de l'âne et de la mule, qui présente de nombreuses formes cliniques.

Considéré comme bénin, car ne formant jamais de métastases, il est pourtant fréquemment agressif localement.

INTRODUCTION

Le sarcoïde équin étant la tumeur la plus fréquente chez le cheval, il nous est apparu important d'étudier cette maladie de répartition mondiale et qui touche tous les équidés.

Cette recherche bibliographique prend tout son sens dans les importantes avancées scientifiques effectuées ces dernières années postérieurement à la dernière thèse vétérinaire française écrite sur le sujet (33).

Ces avancées concernent surtout les modes de transmission, les mécanismes pathogéniques du sarcoïde et les méthodes thérapeutiques.

C'est à Jackson et à son étude de 1936 en Afrique du Sud (51) que nous devons la définition actuelle de la maladie : le sarcoïde équin. Cette étude portait sur 44 tumeurs cutanées du cheval. Or ces tumeurs, qui étaient rattachées, à l'époque, au groupe des fibromes ou des fibrosarcomes, lui sont apparues comme possédant de nombreuses caractéristiques communes aux papillomes.

En effet, comme les papillomes, ces tumeurs se caractérisaient par une grande fréquence d'apparition, une croissance rapide et une possible extension des tumeurs d'une partie du corps du cheval à une autre.

Ultérieurement d'autres termes furent utilisés pour définir les mêmes tumeurs cutanées, comme neurofibrome (ou schwannome), tissu de granulation récidivant, voire même fibrome ou fibrosarcome, contribuant ainsi à entretenir une certaine confusion terminologique autour de cette affection (33, 67).

Actuellement le terme sarcoïde équin est le plus généralement utilisé.

Nous pensons qu'il est important, à ce stade, de bien faire remarquer qu'il n'existe absolument aucun lien, hormis le nom, entre le sarcoïde équin et les sarcoïdes humains ou la sarcoïdose de l'homme, qui sont des lésions inflammatoires granulomateuses.

Dans ce travail, nous utiliserons indifféremment les termes "sarcoïde", "sarcoïde de Jackson" ou "sarcoïde équin" pour définir la même maladie chez les équidés. S'il est fait référence à la maladie humaine, cela sera précisé.

Au cours de notre étude, nous nous attacherons tout d'abord à préciser les caractéristiques de l'épidémiologie du sarcoïde.

Nous étudierons les aspects cliniques de la maladie, ainsi que les aspects macroscopiques et histopathologiques des lésions de sarcoïdes.

Il en découlera une démarche diagnostique.

Toutes ces données nous permettront, enfin, d'appréhender les différentes méthodes thérapeutiques, leurs intérêts et leurs limites respectifs, selon les différents cas cliniques rencontrés.

I - EPIDEMIOLOGIE

A - PRÉVALENCE

1 - Prévalence globale

Entre 1975 et 1978, d'après DUMONT (33), l'Université du SASKATCHEWAN (Canada) a noté 50 cas de sarcoïdes simples ou multiples sur 6 351 chevaux admis à la consultation : soit une moyenne de 79 pour 10 000.

D'après le rapport sur le premier colloque international (71) traitant du sarcoïde, rapport qui cite une étude de SMITH et JONES (1966), et d'après la grande majorité des études (21, 23, 33, 50, 52, 112, 115), cette tumeur est le néoplasme équin le plus fréquent : 20 % des tumeurs examinées à l'autopsie chez le cheval sont des sarcoïdes (73). Cette affection représente pour certains 1,5 à 2 % de tous les motifs de consultation en pathologie équine (71).

Pour ANGELOS et al., la prévalence du sarcoïde est de 0,7 % toutes espèces équines confondues (3). MARTY et al. et l'Université d'Ohio arrivent à la même conclusion : 0,7 % (71).

Plus spécifiquement, GERBER estime la prévalence du sarcoïde équin dans les races Freidberg et Swiss Warmblood à 0,7 % et 0,4 % respectivement (45).

Quant à H.O. MOHAMMED, REBHUN et ANTCZAK, ils estiment la prévalence du sarcoïde à 0,6 % dans les races qu'ils ont étudiées (74, 75).

Ces chiffres offrent une fourchette raisonnable d'estimation de la prévalence globale de la maladie qui semble se situer entre 0,6 % et 1 %.

2 - Proportion par rapport aux autres tumeurs

Pour CADORÉ et al. ainsi que pour KRAWIECKI, le sarcoïde représente 50 à 65 % des tumeurs du cheval (tableau I, p. 6) (21, 58). Selon STRAFUSS, sur une étude décennale datant de 1973, 55,6 % des néoplasmes équins étaient des sarcoïdes (33).

Quant à l'étude de KERR, entre 1964 et 1974 à l'université de l'Ohio, elle donne un pourcentage de 39,3 % de sarcoïdes par rapport aux 2 250 néoplasmes étudiés (33).

3 - Proportion par rapport aux tumeurs cutanées

Pour WYMAN (1977), 67 % des tumeurs équines cutanées sont des sarcoïdes (24, 119).

Pour SUNDBERG (1977), 82 % des tumeurs équines examinées sont des tumeurs cutanées (99).

Pour GERBER et HERMANN, 90 % des tumeurs cutanées observées à l'université de BERNE étaient des sarcoïdes (71).

Selon d'autres études, les sarcoïdes représentent 35 à 45 % des tumeurs cutanées du cheval (77).

Sur une étude de RAGLAND, KEOWN et SPENCER, 72 des 110 tumeurs observées apparaissent comme étant des sarcoïdes (33).

Même si les pourcentages varient d'une étude à l'autre, il semble censé de dire que les sarcoïdes représentent la plus fréquente des tumeurs cutanées du cheval (de l'ordre de 50 à 60 %) et qu'ils représentent une maladie particulièrement retrouvée en pratique équine.

B - INFLUENCE DE L'AGE

Ce sont les animaux jeunes adultes (moins de 7-8 ans) (58, 99) qui sont le plus concernés par cette maladie : 70 % des cas ont moins de 4 ans (33), 68,1 % entre 3 et 6 ans d'après le colloque international (13, 71), (tableau I et II, p.6).

Les plus jeunes chevaux atteints étaient des Yearlings, même si cela est toutefois rare (13, 71).

D'après MOHAMMED et al., le risque de développer un sarcoïde est associé de façon significative à l'âge, augmentant fortement jusqu'à l'âge de 6 ans, puis plus doucement jusqu'à l'âge de 15 ans et chutant fortement ensuite (74, 75).

C - INFLUENCE DU SEXE

Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur la sensibilité ou l'apparition du sarcoïde, malgré la communication de VANSELOW (71, 58), (cf tableau I, p.6).

Toutefois, il semblerait d'après MOHAMMED, REBHUN et ANTCZAK (74, 75), que les hongres possèdent un plus fort risque de développer des sarcoïdes en comparaison des étalons (47 % contre 17 %), données récoltées sur 979 chevaux, tous sexes confondus entre janvier 1980 et décembre 1989. Les chercheurs de cette étude ont émis l'hypothèse de l'exposition des hongres à l'agent causal au moment du traumatisme de la castration.

D - INFLUENCE DE LA ROBE

La robe ne semble pas influencer sur l'apparition ou la sensibilité du sarcoïde (59, 71, 74, 101).

E - INFLUENCE DE LA SAISON

Les saisons ne semblent pas influencer l'apparition de sarcoïdes (67). Pourtant, de récentes publications soulignent la possible intervention de mouches piqueuses dans la pathogénie et surtout l'épidémiologie du sarcoïde. Ces auteurs étayaient leurs hypothèses par un faisceau de preuves circonstanciées (35, 56).

Ces mouches seraient vues comme un vecteur de contagiosité de type "épidémique" dans certaines régions du monde, ces mouches ne pouvant intervenir que dans certaines conditions climatiques et saisonnières. Tout ceci reste au conditionnel et mériterait de plus amples études.

F - INFLUENCE DE LA RACE

Dans l'importante étude de MOHAMMED, REBHUN et ANTCZAK (74, 75), réalisée aux Etats-Unis d'Amérique, il a été montré une plus grande fréquence du sarcoïde chez les Quarter Horses, les Arabes et les Appaloosas, que chez les autres races étudiées, notamment chez les trotteurs et ce, avec un rapport de 1 pour 4 en faveur des trotteurs, moins atteints : ces données confirment les études plus anciennes de ANGELOS et al. (1988) et MEREDITH (1986) (3, 33, 73).

Des études comparables en Suisse, en Hollande ou en Suède (15, 63, 64, 65, 67, 68) ont amené à des résultats similaires. On peut donc supposer que les résultats américains sont utilisables pour les études européennes.

G - INFLUENCE DES ORIGINES FAMILIALES

Une importante accumulation de cas de sarcoïde dans des familles équines a été notée au fil du temps :

- RAGLAND 1966 - 4 des 5 chevaux d'une famille consanguine (85),
- JAMES 1968 - les 3 produits d'une même jument (53),
- DUMONT citant STANNARD PULLEY 1978 (33),

Conduisant à la suggestion d'un gène de sensibilité au sarcoïde.

L'intervention du C.M.H. sera développée ultérieurement.

H - INFLUENCE DE LA GEOGRAPHIE

Nous avons déjà vu que le sarcoïde était ubiquiste ; il existe pourtant des variations dans son expression clinique en fonction des pays : au Royaume-Uni, les sarcoïdes simples sont rares et les lésions multiples (10 à quelques milliers) sont plus communes que partout ailleurs (56).

De plus, les lésions verruqueuses et occultes semblent beaucoup moins communes en Australie, en Afrique et en Amérique du Nord qu'en Europe (au point d'être inhabituelles) (56).

Nous verrons, en fait, que ces variations sont plutôt dues à des variations de l'agent pathogène probable, le B.P.V., plutôt qu'à d'autres phénomènes.

I - INFLUENCE DES TRAUMAS

Des plaies en cours de cicatrisation ou cicatrisées, compliquées de chéloïdes ou non, semblent plus propices au développement d'un sarcoïde (56, 59), ce qui pourrait expliquer dans l'étude de MOHAMMED, REBHUN et ANTCZAK la différence significative entre le taux d'incidence de la maladie chez les hongres et chez les étalons (74, 75) (tableau II, p.6). De même, le pansage trop énergique, des morsures, voire des piqûres de mouches ont été incriminées dans le développement et la diffusion du sarcoïde (33, 56).

Tumeur	Type	Pourcentage des tumeurs équines	Influence du sexe	Influence de l'âge	Localisations préférentielles
Sarcoïde	bénin	50 à 65% des tumeurs équines	non	fréquent chez les animaux de moins de 8 ans	- tête : 50 % des cas dont œil 15 % et oreille 10 % - membres 25 %
Epithélioma spino-cellulaire (squamous-cell carcinoma)	malin	20 à 30%	les mâles sont plus souvent atteints, fréquentes localisations génitales	chevaux de plus de 8 ans (moyenne 10 ans)	site habituel : jonctions cutanéomuqueuses - œil et annexe : 50 % des cas, la troisième paupière souvent - appareil génital mâle : 25 % - appareil génital femelle, périnée - naseaux, lèvres, bout du nez
Papillome	bénin	5 à 10%	non	- papillomatose multiple des jeunes (3 ans et -) - papillomes isolés des adultes	- lèvres, bout du nez, oreilles - tête, encolure, membres appareil génital
Mélanome	bénin ou malin	très fréquent chez les chevaux gris	non	présent sur 80% des chevaux gris de plus de 15 ans	essentiellement sous la base de la queue, sur le périnée et l'appareil génital. Parfois abdomen, membres, région parotidienne

Tableau I - Principales caractéristiques des tumeurs cutanées les plus fréquentes chez le cheval. D'après KRAWIECKI J.M., le Point Vétérinaire 22 (134) 55-60 (843-848), (1991) : (58)

Localisation	Type de blessure	Age lors de la blessure	Sexe	Apparition de la tumeur
Menton	Piqûre	3 mois	M	6 mois plus tard
Paupière supérieure	Non précisée	3 ans 1/2	F	6 mois plus tard
Cou	Eraflure	2 semaines	M	6 mois plus tard
Jarret	Non précisée	2 ans 1/2	F	22 jours plus tard
Jarret	Barbelé	1 an	M	3 mois plus tard
Boulet	Barbelé	6 mois	M	3 mois plus tard
Périnée	Castration	7 ans	M/C	8 mois plus tard

Tableau II - Relation du sarcoïde équin avec les blessures, d'après DUMONT (1992) : (33).

II - ETUDE CLINIQUE

A - CLASSIFICATION MACROSCOPIQUE DES SARCOIDES

Les sarcoïdes sont classés parmi les tumeurs cutanées bénignes. Ce sont des tumeurs fibroblastiques avec composante épithéliale variable (21, 24, 33, 56, 91, 98).

Ils sont généralement considérés comme bénins étant donné l'absence de métastases (33, 52, 56, 71).

Toutefois, l'agressivité locale ou loco-régionale de la tumeur peut être importante (50, 56, 67, 98).

Cette agressivité locale a conduit certains auteurs à considérer l'existence de sarcoïdes authentiquement malins (56).

La classification la plus communément utilisée comprend 4 catégories (21, 32, 33, 50, 101) avec une 5ème apparue récemment (56) et qui sont :

- le sarcoïde verruqueux ;
- le sarcoïde fibroblastique ;
- le sarcoïde mixte ;
- le sarcoïde occulte ;
- le sarcoïde malin.

Chaque catégorie de tumeur peut se présenter sous une forme sessile ou pédonculée (33, 67, 98, 101).

B - DESCRIPTION

1 - Le sarcoïde verruqueux ou de type I

Ce sarcoïde est une tumeur exophytique et villositaire peu capillarisée, microscopiquement proche d'un papillome (71, 101).

Sa surface est par endroit hyperkératosique, partiellement ou totalement alopecique. Sa composante épidermique est très importante, plus que dans les autres types de sarcoïdes et sa surface est parfois parsemée de structures semblables à des villosités.

Son diamètre dépasse rarement les 6 cm avec une marge en général mal définie (21, 33, 50, 56, 59, 67, 101).

Le sarcoïde verruqueux peut apparaître quiescent pendant des années et évoluer de façon brutale suite à un stimulus, aperçu ou non, comme un traumatisme par exemple (33, 56, 59). Une évolution brutale de la lésion ne s'explique pourtant pas toujours par un stimulus extérieur.

Cette brusque croissance sans raison extérieure reste actuellement inexplicée. Le sarcoïde verruqueux peut aussi se transformer en sarcoïde fibroblastique.

2 - Le sarcoïde fibroblastique ou de type II

C'est un sarcoïde d'aspect très variable. Il est considéré comme provenant en général d'un sarcoïde verruqueux qui aurait évolué, même si parfois il constitue la forme primitive de cette maladie (33, 59).

Ce type de sarcoïde peut se diviser en 2 sous-catégories :

- la forme nodulaire
- la forme évolutive.

a - La forme nodulaire

Le sarcoïde nodulaire est généralement entièrement sous cutané, d'apparence plus ou moins sphérique et parfois bosselé.

Les nodules, de quelques centimètres au plus (la plupart du temps moins d'1cm) sont totalement englobés par le derme et soulèvent la peau à priori intacte.

La masse est adhérente à la peau et une alopecie se développe fréquemment sur la lésion, suite à l'ischémie et l'écrasement subis par les follicules pileux lors de la croissance de la tumeur.

La peau prend alors un aspect brillant, s'affine jusqu'à se craqueler, donnant naissance au vrai sarcoïde fibroblastique évolutif (33, 56, 59).

b - La forme évolutive

Certaines lésions sessiles ou pédonculées à base large ou non sont composées de plusieurs nodules joints donnant un net aspect bosselé.

Les sarcoïdes fibroblastiques ont un potentiel évolutif et invasif nettement supérieur au sarcoïde verruqueux, donnant fréquemment des lésions de 20 cm et plus, surtout lors d'une localisation aux extrémités des membres.

En raison d'une croissance forte, de fréquents frottements ou de traumatismes, il n'est pas rare que ces tumeurs s'ulcèrent (21, 33, 50, 56, 59, 67, 101).

Le sarcoïde fibroblastique ulcéré, de couleur rose jaunâtre à rouge cerise vif, se recouvre de croûtes et de débris nécrotiques ; il est fortement vascularisé. Cette vascularisation conduit à d'importants saignements lors de l'ablation chirurgicale ou accidentelle des croûtes. Ces ulcères s'infectent souvent.

3 - Le sarcoïde mixte ou de type III

Le sarcoïde mixte est constitué d'une association en proportion variable de parties comparables à un sarcoïde de type I et de parties comparables à un sarcoïde de type II.

Son évolution est intermédiaire, et dépend surtout de la partie fibroblastique.

Son aspect lui aussi est mixte, alliant des parties verruqueuses à des parties fibroblastiques, souvent ulcérées et / ou infectées (12, 23, 33, 35, 56, 59, 68, 71, 91, 99).

4 - Le sarcoïde occulte ou de type IV

Ce sarcoïde est aussi appelé "FLAT SARCOID" en anglais du fait de son aspect plat et nummulaire.

Les lésions de ce type sont limitées à l'épiderme superficiel qui devient gris, épaissi, plat, alopecique, parfois squameux et parfois "croûteux" (33, 56, 71).

Il est considéré comme ayant une croissance lente (PASCOE 1973) (33).

Parfois, il peut être quiescent pendant des années (33, 56, 71).

Il évolue principalement vers la forme fibroblastique (33).

5 - Le sarcoïde malin ou de type V

Il a été décrit pour la première fois en 1995 par KNOTTENBELT et al.. Il se définit comme un sarcoïde particulièrement invasif qui infiltre les vaisseaux lymphatiques.

Cette infiltration cause l'apparition de multiples tumeurs le long de ces mêmes vaisseaux et en regard de nœuds lymphatiques (56).

Il résulte fréquemment d'un traumatisme, accidentel ou chirurgical, subi par une tumeur fibroblastique. Il se retrouve le plus souvent sur les membres et la mâchoire et s'étend rapidement le long des voies lymphatiques en produisant un chapelet de tumeurs sur toute leur longueur.

Cette définition récente explicite certains cas cliniques de sarcoïdes très agressifs localement et pourtant considéré comme bénin par la définition générale de cette maladie.

C - ETUDE CLINIQUE

1 - Nombre de lésions par animal

D'après une compilation d'auteurs, le sarcoïde multiple représenterait de 14 à 84 % (67) du total des sarcoïdes avec de fortes variations quant au nombre de tumeurs par animal atteint (34, 50).

Par exemple, les statistiques australiennes montrent principalement l'existence de chevaux présentant un faible nombre de lésions (inférieur à 10). De même, la plupart des études européennes et d'Amérique du Nord (59, 80, 85) mettent en exergue un nombre de tumeurs fréquemment compris entre 2 et 10 (avec plus d'un tiers des chevaux atteints porteurs de lésions multiples). En outre, il est rare de trouver des chevaux atteints avec moins de 10 tumeurs au Royaume-Uni.

Dans ce pays, la quantité de tumeurs affectant un cheval atteint de sarcoïde dépasse fréquemment la centaine, voire le millier. Nous verrons plus loin dans l'étude que cela peut être dû à des particularités génétiques de races anglaises (33).

2 - Localisation des lésions

Les sarcoïdes peuvent apparaître partout sur le corps du cheval (33, 56, 59, 71). Toutefois, l'encolure, l'abdomen, la tête dans son ensemble (yeux, oreilles, lèvres, ...) et les membres semblent les localisations les plus communes (21, 51, 67, 91, 101), voir tableau III, p.10. 50 % sont localisés sur la tête (dont œil 15 %, oreilles 10 %) et 25 % sur les membres pour J-M. KRAWIECKI. (58) Alors que pour SULLINS et al., la localisation aux membres représente 45,8 % alors que tête et encolure ne représentent "que" 31,6 % : Etude faite sur 662 tumeurs en 1986 (98).

Bien que moins citées, d'autres localisations apparaissent régulièrement dans le tableau clinique du sarcoïde, tels que :

- l'inter ars et le thorax	: 8,8 %		pour SULLINS et al. (98).
- l'abdomen et les flancs	: 6 %		
	: 4,2 %		pour J-M. KRAWIECKI (58).
- la sphère génitale	: 4,4 %		

Il semble que dans les pays à climat chaud (Australie, Etats-Unis du Sud), la localisation sur les membres est plus fréquente qu'en Europe (67).

Certains types de sarcoïdes se répartissent plus particulièrement dans des localisations précises :

- **le sarcoïde verruqueux**, par exemple, est souvent retrouvé sur la face (naseaux, base des oreilles, ...), d'où des difficultés de diagnostic clinique différentiel avec les papillomes.

- **le sarcoïde fibroblastique nodulaire**, lui, se retrouve régulièrement sur les paupières, les naseaux et les lèvres (33).

- **le sarcoïde fibroblastique évolutif** est très commun sur d'anciens sites de traumatismes. On le retrouve donc souvent sur les membres, les flancs, la poitrine, le dos, l'encolure et parfois sur d'anciens sites de biopsies.

- **le sarcoïde mixte** est retrouvé particulièrement en région axillaire et sur la face (naseaux, lèvres). (33, 56).

- **le sarcoïde occulte** ne semble pas posséder, quant à lui, de localisation spécifique.

- **le sarcoïde malin**, enfin, est principalement présent sur les membres.

Il est intéressant de noter que les sarcoïdes agressifs, de type nodulaire, fibroblastique ou malin, se retrouvent très souvent sur une partie du corps où la peau est fine et bien irriguée : paupière, intérieur des membres, face (56, 59), ce qui concourt à favoriser l'ulcération rapide des lésions.

Tumeur	Sarcoïde	Epithelioma	Papillome	Schwannomes	Mélanome	Lipome	Fibrome	Autres	Total par localisation	% localisations
<i>Localisations</i>										
œil	17	29	0	7	0	1	1	0	55	30,22
oreille	10	0	1	0	1	1	1	0	14	7,69
maxillaires	7	1	0	0	0	0	2	0	10	5,49
lèvres	4	0	0	0	0	0	0	0	4	2,20
nez	1	0	2	0	0	0	0	0	3	1,65
tête (non précisé)	4	0	0	0	0	0	0	0	4	2,20
total tête	43	30	3	7	1	2	4	0	90	49,45
encolure	9	0	1	2	1	0	0	0	13	7,14
membres	28	0	4	1	1	2	1	1	38	20,87
app. génital femelle	0	3	2	0	2	0	0	0	5	2,75
app. génital mâle	4	15	1	0	0	0	0	0	22	12,09
périnée	0	3	0	0	4	0	0	0	7	3,85
total sphère génitale	4	21	3	0	6	0	0	0	34	18,68
autres	6	0	0	0	0	1	0	0	7	3,85
total général	90	51	11	10	9	5	5	1	182	100
<i>% type tumeur</i>	<i>49,45</i>	<i>28,02</i>	<i>6,04</i>	<i>5,49</i>	<i>4,95</i>	<i>2,75</i>	<i>2,75</i>	<i>0,55</i>	<i>100,00</i>	-

Tableau III - Répartition des principales tumeurs du cheval selon leur type et leur localisation d'après DUMONT (33).

3 - Evolution clinique

Les sarcoïdes régressent rarement spontanément (56, 87, 112) même si, chez les chevaux atteints par de multiples tumeurs sarcoïdiennes, leur taille peut varier au fil du temps jusqu'à disparaître parfois et réapparaître plus tard.

Les sarcoïdes ne sont ni douloureux, ni prurigineux et les différents types de sarcoïdes peuvent exister sur un même cheval, à la faveur de traumatismes causant la transformation de sarcoïdes occultes ou verruqueux en sarcoïdes fibroblastiques et même

parfois de sarcoïdes fibroblastiques en sarcoïdes malins, selon la définition qu'en a fait KNOTTENBELT et al. (56).

Malgré leur classification dans les tumeurs bénignes et de par leur croissance parfois importante et rapide, les sarcoïdes peuvent considérablement gêner le cheval :

- vue altérée à cause de sarcoïdes nodulaires sur les paupières, ouïe altérée pour cause de tumeurs sur le pavillon ou le conduit auditif externe,
- gêne dans les allures par frottements des lésions d'un sarcoïde volumineux sur un membre.

Les sarcoïdes peuvent aussi compromettre la présentation du cheval à l'épreuve "MODELES et ALLURES" (concours national sur le physique des chevaux) du fait de l'aspect disgracieux des lésions, diminuant par là même la valeur intrinsèque de l'animal.

III - HISTOPATHOLOGIE

Avant de procéder à la description histopathologique de cette maladie du cheval, dont dépendra, nous le verrons, le diagnostic différentiel, il nous paraît important de rappeler la structure normale de la peau des équidés (fig. 1) (116).

A - RAPPEL SUR LA STRUCTURE DE LA PEAU DU CHEVAL

L'histologie de la peau du cheval est en tout point conforme à celle des autres mammifères.

Elle comprend 2 couches principales : l'épiderme et le derme, ce dernier étant indissociable de l'hypoderme, couche conjonctivo-adipeuse d'épaisseur variable recouvrant le muscle panculaire.

La peau d'un cheval varie en épaisseur de 1 à 5 mm. Elle est très innervée, donc très sensible aux interventions extérieures (fig.1).

1 - L'épiderme

C'est un épithélium malpighien kératinisé, reposant sur une membrane basale qui marque la limite entre l'épiderme et le derme (fig.2). Les couches de l'épiderme sont au nombre de 4 (fig.3) :

- le stratum basale
- le stratum spinosum
- le stratum granulosum
- le stratum corneum.

a - Le stratum basale

Le stratum basale, composé de cellules cubiques ou cylindriques, est la couche la plus profonde de l'épithélium.

Les cellules sont appliquées et fixées à la membrane basale par des hémi-desmosomes. Elles contiennent fréquemment des granules de mélanine et sont souvent séparées par des mélanocytes.

Le stratum basale, appelé aussi stratum germinativum, est une zone de très nombreuses mitoses.

b - Le stratum spinosum

Ce stratum comprend de nombreuses couches de cellules de taille supérieure à celle du stratum basale, reliées entre elles par des desmosomes. Plus on se dirige vers la surface de l'épithélium, plus ces cellules s'aplatissent.

c - Le stratum granulosum

Il se compose de plusieurs couches de cellules aplaties contenant de nombreux granules de kératohyaline basophiles, fortement réfringents. Les noyaux sont picnotiques à différents stades de sénescence.

d - Le stratum cornéum

Il est constitué par les couches les plus superficielles. Ces cellules sont mortes, kératinisées, sans noyau et éosinophiles. Son épaisseur est variable.

2 - La jonction dermo-épidermique

Cette jonction est formée par la membrane basale, nettement visible chez le cheval. Contrairement à l'homme et au porc, les crêtes épidermiques ne se retrouvent chez le cheval que dans les zones glabres (point commun avec la vache, la chèvre et le mouton).

Dans les régions pileuses, la limite inférieure de la jonction dermo-épidermique reste parallèle à la surface cutanée (fig.4 et 5).

Ainsi, la mise en évidence de ces crêtes dans des zones pileuses associées à des papilles dermiques sera toujours liée à un contexte pathologique et caractérisera une hyperplasie épidermique (56).

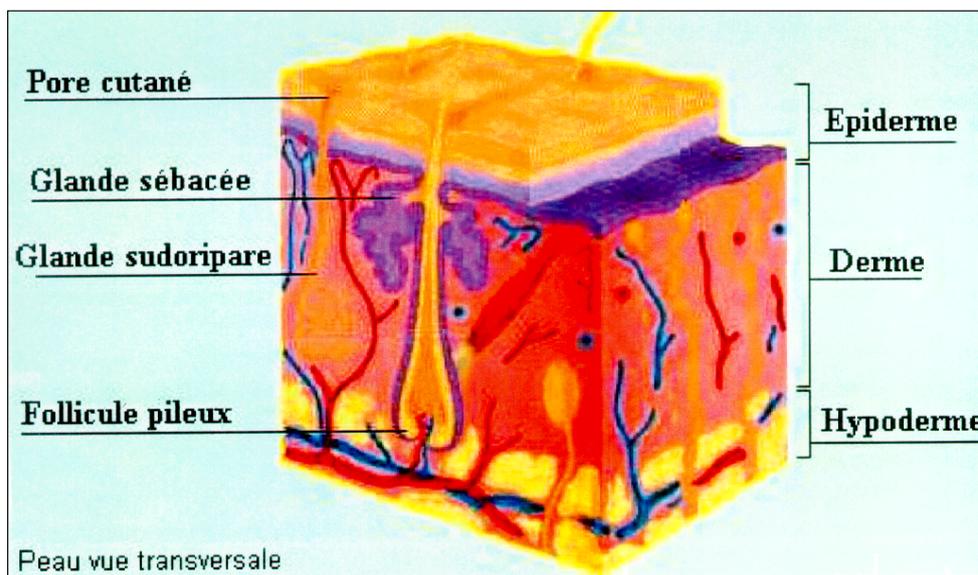


Figure 1 - Schéma de peau de cheval (www.galopin-fr.net) (116)

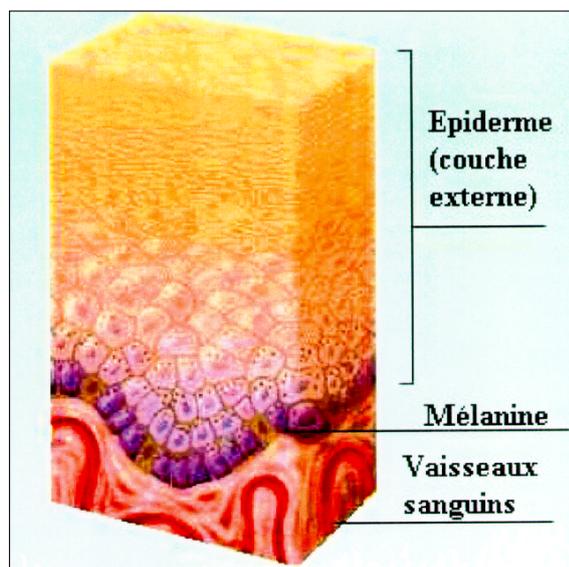


Figure 2 :
Schéma d'épiderme de cheval
(www.galopin-fr.net) (116)

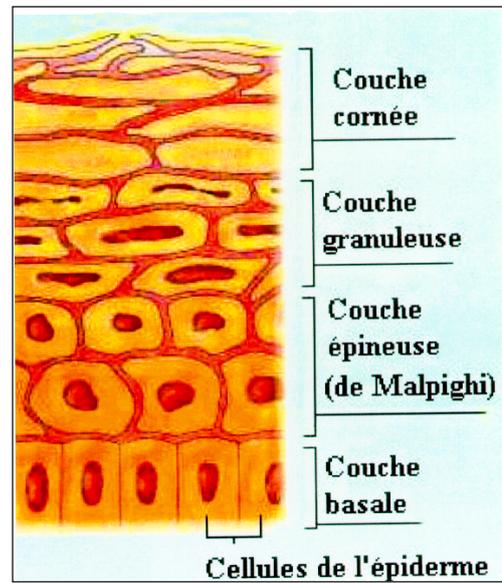


Figure 3 :
Différentes couches
de l'épiderme de cheval
(www.galopin-fr.net) (116)

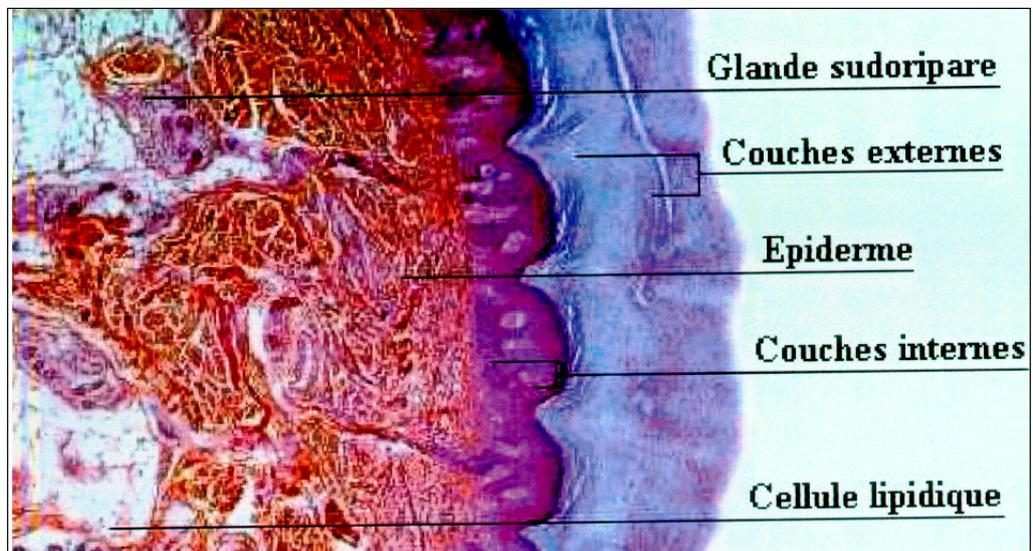


Figure 4 - Coupe histologique de peau de cheval (www.galopin-fr.net) (116)

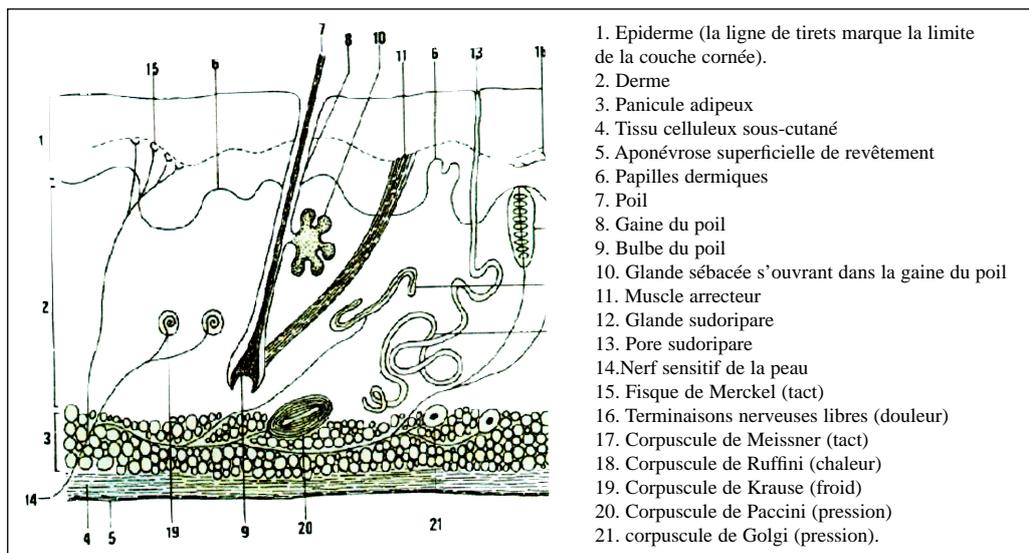


Figure 5 - Coupe de peau humaine (www-rocq.inria.fr) (117)

3 - Le derme

Le derme comprend 3 types de structures (fig. 1) :

- la substance fondamentale
- les fibres
- les cellules.

Il contient aussi les annexes pilosébacées et sudoripares, les muscles arrecteurs des poils, les nerfs, les vaisseaux sanguins et lymphatiques. En l'absence de crêtes épidermiques dans les zones pileuses, les papilles dermiques n'existent pas. Il n'y a donc ni stratum papillare ni réticulaire, on parle, par conséquent, chez le cheval de derme superficiel et profond avec pour limite la région profonde des glandes sébacées.

a - La substance fondamentale

C'est la principale composante quantitative du derme. Cette substance est riche en eau et en éléments solubles qui sont en échange permanent avec le compartiment circulant. Ses constituants spécifiques, sécrétés par les fibroblastes sont : l'acide hyaluronique, la chondroïtine-4-sulfate, la chondroïtine-6-sulfate et le dermatan-sulfate.

La substance fondamentale est en même temps le support et le milieu nutritif des autres composantes du derme.

b - Les fibres du derme

Ce sont aussi les fibroblastes qui produisent les molécules constitutives de ces fibres, qui sont de 3 types :

- les fibres de collagène
- les fibres de réticuline
- les fibres d'élastine (ou fibres élastiques).

Le derme superficiel est un réseau de fins faisceaux de fibres de collagène mêlées de fibres élastiques.

Le derme profond, lui, comprend de plus larges faisceaux de fibres de collagène entrelacées à angle droit et s'étirant, surtout, parallèlement à la surface.

De même, les fibres élastiques forment un filet à large maille de fibres plus épaisses et anastomosées.

Sur le dos du cheval se retrouve une structure dermique spécifique appelée MIROIR ou "HORSE MIRROR".

Cette couche dermique spéciale est constituée de fines fibres de collagène entrecroisées avec de fines fibres de réticuline et d'élastine.

Cette couche possède une structure morphologique caractéristique dite arborescente.

c - Les éléments cellulaires

Les fibroblastes, en faible nombre, sont régulièrement disséminés. Des mélanocytes et des macrophages se concentrent en région périvasculaire dans le derme superficiel.

Les granulocytes éosinophiles sont peu nombreux et uniformément répartis. Quant aux mastocytes, ils sont eux aussi très nombreux autour des vaisseaux de surface et autour des annexes dermiques.

B - HISTOPATHOLOGIE DU SARCOÏDE ÉQUIN

Histopathologiquement, le sarcoïde se présente sous la forme d'une prolifération de fibroblastes, disposés en PALISSADE à la jonction DERMO-EPIDERMIQUE, concomitamment avec un épiderme hyperplasique (30, 33, 57).

Selon le type de sarcoïde (verruqueux, mixte, fibroblastique), les composantes épidermiques et dermiques se retrouvent en proportion variable (31, 57).

Toutefois, comme nous le verrons par la suite, nous pouvons retrouver certains caractères histopathologiques communs à différents types de lésions sarcoïdiennes, si ce n'est pathognomoniques du sarcoïde équin (fig. 6 et 7).

1 - Composante épidermique

C'est l'épithélium hyperplasique qui représente, principalement, cette composante. L'hyperplasie dite pseudo épithéliomateuse, s'associe à une hyperkératose et une parakératose (57, 67).

L'épithélium d'une tumeur sarcoïde présente des prolongements profonds dans le derme, ce que l'on ne retrouve pas sur une peau de cheval normale (33, 67).

Les cellules de l'épithélium lésionnel reposent sur une couche basale non altérée, sauf érosion ou inflammation secondaire, et possèdent souvent des grains de kératohyaline de taille variable (33, 67).

Parfois, certains follicules pileux dilatés et dégénérés se transforment en kystes épithéliaux intradermiques (33, 67).

2 - Composante dermique

Il n'existe pas de lésions histologiques réellement pathognomoniques du derme. Plusieurs types de dispositions peuvent se retrouver ensemble dans la même lésion : les fibroblastes pourront se disposer en chevrons, en tourbillons ou entrelacs (tableau IV).

Les deux dernières propositions, il est vrai, se retrouvent très fréquemment (67, 85, 95).

Les lésions de sarcoïde à croissance rapide tels que les sarcoïdes fibroblastiques ou malins, possèdent de très nombreux fibroblastes ovoïdes dont une grande proportion sont en mitose.

Disposition	Nombre de sarcoïdes
En chevron	29
Au hasard	45
En tourbillon	65
Entrelacée	50
Linéaire	23
«Basket weave»	5

Tableau IV - Organisation des fibroblastes et des fibres de collagène rencontrée dans le derme de 100 sarcoïdes (33).

Dans ces fibroblastes, nous remarquons des nucléoles de grande taille ainsi que de l'anisocaryose (33).

Infiltrés dans ces lésions, nous pouvons retrouver des monocytes en disposition diffuse ainsi que des amas de mastocytes et de granulocytes éosinophiles éparpillés.

Nous pouvons retrouver aussi une grande quantité de mucopolysaccharides acides principalement de l'acide hyaluronique, alors que le collagène lésionnel n'existe qu'en quantité limitée (40, 33).

3 - La jonction dermo-épidermique

C'est à cette jonction que l'on retrouve les éléments les plus caractéristiques des sarcoïdes équins, ceux que le laboratoire d'histopathologie devra rechercher lors du diagnostic différentiel, (tableau V).

Dans la structure lésionnelle, nous observons très fréquemment des prolongements épidermiques ainsi qu'une disposition perpendiculaire des fibroblastes par rapport à la membrane basale, formant ce que l'on appelle communément une ORGANISATION EN PALISSADE ou "PICKET FENCE" en anglais (fig. 6 et 7, p.18) (31, 33, 40, 46, 67, 85).

Observation	Présent	Absent
Amincissement épidermique	43	57
Erosion/ulcération	5/69	26
Tissu de granulation	33	67
Prolongements épidermiques	88	12
Aspects en Palissade	91	9

Tableau V - Variations histologiques observées sur 100 sarcoïdes équins (33)

Cette organisation peut pratiquement être considérée comme pathognomonique des sarcoïdes équins, par l'histopathologiste. La jonction dermo-épidermique présente, qui plus est, une quantité particulièrement importante de mucopolysaccharides acides.

4 - Limites de la tumeur

Alors même qu'aucun cas de sarcoïde équin n'a montré de prolifération métastatique viscérale, le bilan d'extension de la tumeur reste compliqué à déterminer du fait de la grande difficulté à différencier la tumeur du tissu sain.

En effet, la limite entre les deux est floue.

En partie profonde d'une lésion sarcoïdienne, on retrouve du collagène et des mucopolysaccharides neutres en grande quantité, rendant pratiquement impossible la différenciation lésion - tissus sains (33, 67).

Cette difficulté de différenciation tumeur - tissu sain n'existe pas pour le sarcoïde de type IV ou sarcoïde occulte, celui-ci étant principalement formé de fibrocytes peu enclins à la mitose et des polysaccharides en quantité limitée. Dans ce cas, la limite est nettement visible.

Toutefois, dans le cas général, la coloration Fer Colloïdal - PAS révèle la pénétration dans le tissu sain de fibroblastes alignés les uns contre les autres et produisant des mucopolysaccharides acides (33).

Ce sont ces excroissances tumorales qui expliquent très probablement les nombreuses récurrences dans le cadre d'une exérèse chirurgicale simple, et expliquent le caractère localement envahissant d'une tumeur considérée par ailleurs comme bénigne (la plupart du temps) (67).

5 - Variations histologiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les sarcoïdes présentent très souvent une composante dermique et une épidermique en proportion variable selon le type de sarcoïde. Les sarcoïdes verruqueux, par exemple, principalement épithéliaux ne possèdent qu'une très fine composante dermique, alors que les sarcoïdes fibroblastiques développent une très importante proportion de tissus dermiques.

Tout cela complique fortement le diagnostic, surtout en cas de disparition de la composante épidermique du fait d'une ulcération.

D'après DUMONT (33) citant l'étude de TARWID, l'hyperplasie épidermique est absente dans 33 de ses 100 cas et lorsqu'elle apparaît, elle peut être simplement focale. Cette hyperplasie est toujours associée aux prolongements épidermiques mais eux-mêmes varient beaucoup en longueur, en largeur et en nombre (33).

Soixante neuf des lésions dont 33 présentant en plus un tissu de granulation, sont ulcérées compliquant encore la tâche de l'histopathologiste. Dans 9 cas, seulement, sur les 100, la jonction dermo-épidermique ne montre pas de fibroblastes en palissade. Hélas, même quand cette structure existe, elle peut ne pas être continue sur toute la jonction, obligeant l'observateur à pratiquer plusieurs examens.

Rarement, enfin, dans 5 cas, la lésion présentait une infiltration du tissu musculaire.



Figure 6 :
Sarcoïde de Jackson
(HES x 40)
(Cliché institut hippique Bourgelat)
(www.vet-lyon.fr) (118)

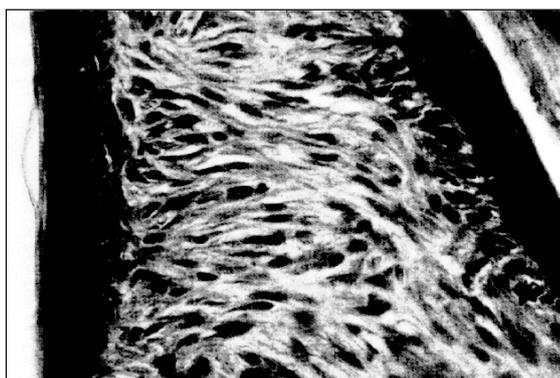


Figure 7 :
Sarcoïde équin sur un selle français
hongre de quatre ans en région de l'ars
(HES x 100)
(Cliché institut hippique Bourgelat)
(www.vet-lyon.fr) (118)

6 - Microscopie électronique

En microscopie électronique, les fibroblastes lésionnels se présentent sous forme ovoïde avec des nucléoles de grande taille. L'hétérochromatine est en mottes minuscules réparties le long de la membrane nucléaire :

- le réticulum endoplasmique est généralement bien développé et présente des dilatations vésiculaires .
- l'appareil de Golgi est lui aussi bien développé.

Des inclusions tubulo-réticulaires, sous forme de filaments connectés irrégulièrement et associés au réticulum endoplasmique ont été décrites par MADEWELL et MUM, cités par DUMONT (33).

On les retrouve dans différents états pathologiques, leur structure et leurs fonctions restant inconnues à ce jour (33).

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Du fait des nombreuses ressemblances du sarcoïde avec d'autres types d'affections, tumorales ou non, l'examen clinique ne peut aboutir qu'à un diagnostic de présomption, fondé sur les localisation, aspect, apparition et évolution.

Seul un examen histologique approfondi permet de poser un diagnostic de certitude.

A - LA BIOPSIE : ACTE DIAGNOSTIC CAPITAL

La biopsie est un acte chirurgical à part entière, particulièrement chez le cheval dont la peau très innervée nécessite souvent que l'on anesthésie totalement l'animal pour tout acte chirurgical même bénin.

L'anesthésie d'un cheval est, par ailleurs, une procédure délicate car relativement risquée par rapport à l'anesthésie des carnivores : sensibilité accrue des chevaux aux anesthésiques, risque de fractures toujours graves chez le cheval lors du "tombé" même dans un boxe capitonné, etc... (mon expérience personnelle et 58, 59).

De plus, la biopsie doit être réalisée avec des précautions drastiques dans le cadre du diagnostic différentiel du sarcoïde équin.

En effet, comme nous le verrons ultérieurement, la caractérisation de la lésion est très délicate.

La biopsie doit donc s'attacher à réduire autant que possible l'altération de la pièce, limitant fortement par là même l'infiltration péri-lésionnelle d'anesthésiques locaux ou de tout autre produit (6,21).

En conséquence de quoi, il faudra pratiquer fréquemment une anesthésie générale sur le cheval à biopser avec les risques flagrants, explicités plus haut, que cela comporte dans cette espèce.

De même, la désinfection ne se fera qu'à l'alcool à 70° (21) et la déterision se devra d'être douce pour éviter l'altération des couches superficielles de la pièce à biopser.

L'acte biopsique peut être précédé par un examen anatomo-pathologique sur frottis. Le frottis peut par exemple confirmer une présomption clinique de tumeur carcinomateuse : des cellules épithéliales à gros noyaux peuvent être observées après coloration May-Grünwald-Giemsa.

Après une coloration de Papanicolaou, l'anatomo-pathologiste peut mettre en évidence une anisonucléose, un hyperchromatisme ou un rapport cytoplasmique augmenté (30). Mais le frottis n'offre qu'une orientation dans le diagnostic du fait des nombreuses réactions inflammatoires "parasites" de la lésion qui peuvent fausser le diagnostic et compte tenu du fait que sur un frottis il est rare d'atteindre la jonction dermo-épidermique, élément capital, nous le verrons, pour séparer les différentes hypothèses. Si la cytologie permet de confirmer une hypothèse tumorale, seule l'histologie permettra un diagnostic différentiel (30).

Ce frottis, quand il est réalisé, doit l'être avec certaines précautions, (tableau VI, p. 21) :

- commémoratifs détaillés (espèce, race, âge, sexe, couleur de robe, antécédents traumatiques, traitements antérieurs, localisation, aspect lésionnel microscopique, évolution, état des nœuds lymphatiques loco-régionaux (N₀ ou N₁), N₀ pour des noeuds lymphatiques non cliniquement palpables et N₁ dans le cas contraire (30).
- fixation du frottis, sur une lame dûment étiquetée, à la laque en respectant une distance minimale de 20 cm.

Pour un examen biopsique on s'attachera, de même, à soigner les commémoratifs permettant à la vue des résultats anatomo-pathologiques, d'orienter le traitement et d'évaluer le pronostic.

A la biopsie partielle, nous devons préférer l'exérèse complète de la tumeur lorsque cela est possible (nombre et taille peu importants, localisation aisée, etc...). En effet, l'agression provoquée par une exérèse partielle peut stimuler de façon importante la croissance de tissu tumoral résiduel. Cette stimulation intempestive peut entraîner un accroissement de l'agressivité locale de la tumeur (19, 59).

Si une biopsie partielle est nécessaire, celle-ci doit toujours comprendre du tissu sain et les prélèvements devront être représentatifs de tous les types de lésions, tant sur le plan quantitatif que qualitatif.

Dans le cadre d'une biopsie partielle sur une tumeur de taille importante, on prélèvera plusieurs échantillons à différents endroits de la lésion afin d'être aussi représentatif que possible.

De plus, tout instrument ayant touché la tumeur ne devra pas être utilisé sur les structures saines, car l'autotransplantation du sarcoïde équin est possible.

L'échantillon prélevé doit être séché au buvard puis fixé pendant une minute sur du carton par sa face profonde, évitant la rétraction de la pièce.

Enfin, la pièce sera immergée dans un volume 10 fois supérieur de formol du commerce à 10 %.

Afin d'assurer sa fixation, l'échantillon ne devra pas dépasser 1 cm d'épaisseur.

L'examen anatomopathologique peut se faire à partir d'un frottis, mais on sait la limite de cet examen qui ne sert qu'à orienter le diagnostic et se doit d'être confirmé par une histologie sur biopsie ou pièce opératoire.

Les frottis parviendront à l'anatomopathologiste, après fixation à la laque en respectant une distance d'au moins 20 cm.

Les lames seront soigneusement étiquetées et accompagnées des renseignements cliniques suivants :

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - espèce, - race, - âge, sexe, - couleur de robe, - antécédents : traumatisme et/ou traitement antérieur, | <ul style="list-style-type: none"> - durée d'évolution, - état des nœuds lymphatiques locorégionaux, noté «NO» si pas de nœuds lymphatiques cliniquement palpables ; noté «N1» dans le cas contraire. |
|---|---|

Si d'emblée le prélèvement est la pièce opératoire, les mêmes renseignements permettront un dialogue entre le clinicien et l'anatomopathologiste afin de déterminer ensemble le meilleur schéma thérapeutique en fonction de la situation particulière. La Biopsie devra parvenir avec un minimum d'altération tissulaire, c'est-à-dire qu'il convient de fixer le fragment dans du formol à 10% tamponné dès son prélèvement sans le laisser à l'air et encore moins sur une compresse, même imbibée, la pièce opératoire sera elle aussi mise à fixer dans du formol à 10% tamponné, en essayant de respecter la règle de 10 fois le volume de la pièce en quantité de formol. En outre, la pièce sera orientée et doit parvenir dans sa totalité, afin de pouvoir préciser en particulier la qualité des limites de l'exérèse.

Ces modalités fixées, il sera plus riche d'enseignement d'étudier les lésions, d'en suivre les évolutions ultérieures et de les comparer les unes avec les autres.

B - PARTICULARITES DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE EQUIN

Il apparaît que, même en prenant les précautions citées dans le paragraphe précédent, le diagnostic différentiel pose problème, cela pour différentes raisons :

- la définition exacte du sarcoïde équin reste sujette à controverse et nécessiterait probablement une actualisation et une uniformisation.
Le sarcoïde pourrait intégrer le vaste groupe des tumeurs à cellules fusiformes, en acceptant le fait qu'elles représentent des tumeurs dites limites ("Border-line"), ni franchement malignes ni clairement bénignes (pas de métastases, mais fort pouvoir invasif local).
L'OMS préconise l'utilisation du terme fibrosarcome à différents grades de malignité selon les résultats anatomo-pathologiques (30).
Toutefois, cette définition n'a pas encore été adoptée en médecine vétérinaire équine.
- la différenciation anatomo-pathologique même, entre le sarcoïde et d'autres lésions est très délicate. Lésions au nombre desquelles nous retrouvons : les fibromes, neurofibromes, fibrosarcomes, neurofibrosarcomes, chéloïdes, papillomes équins, et tissu de granulation.
- le processus tumoral dû au sarcoïde est fréquemment accompagné par d'autres phénomènes : inflammation, infections diverses, tissu de granulation, nécrose, mycoses, compliquant évidemment le diagnostic.

Nous l'avons vu, ce diagnostic différentiel n'est pas aisé, mais il faut tout de même s'y attacher dans l'espoir de la mise en place d'un traitement efficace.

C - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE OCCULTE

Le sarcoïde occulte doit être différencié de 4 principales maladies : les lésions d'ectoparasites, les lésions traumatiques de friction, la phycomyose et l'habronémose cutanée.

1 - Les plaies cutanées de friction

Celles-ci, d'apparition plus ou moins brutale, dues à un trauma cutané, rétrocedent généralement bien à un traitement local, conduisant à un diagnostic thérapeutique, exception faite des plaies de friction chroniques sur un cheval nerveux ou stressé, qui se blesse régulièrement au(x) même(s) endroit(s) (56).

Celles-ci nécessiteront de plus amples investigations. Là encore, une biopsie peut être envisagée et permettra, la plupart du temps, avec l'examen histologique associé de faire la différence avec un sarcoïde occulte.

En effet, la plaie de friction présentera une structure normale de la jonction dermo-épidermique (sauf abrasion très importante) contrairement au sarcoïde occulte.

2 - Les ectoparasites

La mise en évidence des parasites, agents causaux de la maladie, suffira en général à établir le diagnostic différentiel (33).

3 - La phycomyose

Les agents causaux de cette affection très prurigineuse sont : HYPHOMYCES DESTRUENS et ENTOMOPHTORA CORONATA.

C'est le prurit intense qui entraîne des lésions proches du sarcoïde occulte, avec granulome, ulcères et fistules.

La mise en évidence d'HYPHES par la coloration à l'Acide Périodique-Schiff (PAS) forme la base du diagnostic (33).

Cette affection a été décrite principalement dans des zones tropicales ou semi-tropicales (50) aux Etats Unis d'Amérique et en Australie.

Or, pour le Sarcoïde occulte, le taux d'hygrométrie ambiant importe peu. Cela peut représenter un critère de diagnose, du moins dans les zones où sévit la phycomyose.

4 - L'habronérose cutanée

Cette maladie cutanée (50, 83) de la saison chaude est due à la prolifération de larves de nématodes (espèce HABRONEMA plus particulièrement HABRONEMA MUSCAE) (8, 30) sur des parties humides du corps du cheval telles que l'œil ou le fourreau. Ces larves de nématodes sont déposées là par des mouches (8).

Cette pathologie très prurigineuse est récidivante. On l'appelle aussi "Maladie des plaies d'été" (33). Son apparition correspond à la période d'activité de ses vecteurs insectes (67). Le prurit constant conduit à la formation d'un tissu de granulation envahissant. Ce prurit intense n'existe pratiquement jamais dans le cas d'un sarcoïde et peut constituer un critère de diagnostic important.

La plaie, au départ irrégulière, devient sphérique lisse (30) avec des phénomènes de fibrose et de nécrose et une calcification assez pathognomonique (33), les zones lésées correspondent aux zones d'agrégation des insectes vecteurs : yeux, prépuce, pénis et plaies (8, 67).

Histologiquement, l'habronérose cutanée se caractérise par de nombreuses zones de nécrose de coagulation devenant envahissantes dans lesquelles on retrouve des larves de nématodes en nombre variable, de taille allant de 3µm à 50 µm (33, 67).

Hélas, la présence de ces larves n'est mise en évidence que dans 50 % des échantillons examinés. Les lésions sont infiltrées par de nombreux mastocytes, des polynucléaires éosinophiles. Des granulomes palissadiques se forment autour des foyers de nécrose (33). En outre, l'habronérose peut compliquer de nombreuses lésions cutanées y compris un sarcoïde équin ulcéré (33).

Dans cette éventualité, la découverte des larves ne peut conduire à un diagnostic de certitude et l'observation de la lésion doit se prolonger afin de déterminer si le traitement de l'habronérose fait disparaître toute lésion ou pas.

D - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE VERRUQUEUX

Le sarcoïde verruqueux doit être différencié de 6 principales maladies dont la fréquence et l'importance varient grandement (56) :

- la papillomatose équine,

- l'hyperkératose,
- la sarcoïdose équine,
- le molluscum contagiosum équin,
- la poxvirose équine,
- le carcinome épidermoïde.

1 - La papillomatose équine

C'est une infection due à des virus à ADN appartenant au groupe des PAPOVAVIRUS, famille des papillomaviridae (33, 35, 104).

La présence et l'expression du génome de ces virus stimulent une prolifération épithéliale et conduit au développement d'une tumeur bénigne.

Il semble qu'il y ait au moins deux virus différents qui infectent les chevaux, s'exprimant en 2 types de lésions cliniques d'aspect et d'évolution différents (35).

La première de ces lésions est appelée PAPILLOMATOSE VIRALE

La seconde est communément appelée PLAQUES OTIQUES.

a - La Papillomatose virale

Elle atteint généralement des chevaux jeunes, de 6 à 18 mois, très rarement au-delà de 3 ans (35) même si cela a été rencontré (33).

La transmission peut se faire par contact direct entre chevaux ou indirectement par le matériel de pansage ou l'environnement, à travers de petites plaies ou des abrasions cutanées (77).

Les mouches noires pourraient être des vecteurs de ce type de virus, en plus d'être une cause d'inflammation et donc de fragilisation de la peau.

Toutefois, l'intervention de ces mouches doit encore être explicitée (56).

b - Les plaques otiques

Ces lésions également appelées dermatites hyperplasiques de l'oreille, ou plaques auriculaires, représentent une entité clinique distincte pour différentes raisons (21).

Tout d'abord, cette maladie n'intéresse généralement que les oreilles, de façon bilatérale (21, 35).

Ensuite, elle touche des chevaux de tous âges, et s'exprime sous la forme de petites papules dépigmentées dans le pavillon de l'oreille et le conduit auditif. Ces papules coalescentes vont jusqu'à former de grandes plaques hyperkératosiques (21, 33, 35).

Ce type de lésion a toutefois été retrouvé parfois en périphérie de l'anus et de la vulve (33, 35).

Enfin, son évolution ne tend pas spontanément vers la régression. Il n'existe aucun traitement même si ces lésions sont considérées comme bénignes (21).

c - Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel entre le sarcoïde équin et ces lésions est difficile et fait intervenir les spécificités non constantes de la papillomatose, par conséquent seul l'ensemble des observations est concluant.

Les papillomes sont généralement très nombreux (plus que les sarcoïdes), de petite taille (<

2 cm) et régressent la plupart du temps en 6 mois, ce que ne fait pas - dans la grande majorité des cas - le sarcoïde (8, 33, 104).

Dans les cas douteux, l'examen histologique est de rigueur.

Histologiquement, les papillomes n'ont aucune composante dermique. Dans l'espèce équine il n'y a pas de prolifération fibroblastique autonome dans le papillome, il se caractérise par une prolifération épithéliale avec de nombreuses crêtes épidermiques et des papilles vasculaires (33), contrairement au sarcoïde qui possède une composante fibroblastique principale (104).

Sont présents, les phénomènes de para et d'hyperkératose, de la dégénérescence ballonisante ainsi que des amas de granules de kératohyaline et des corps d'inclusion intranucléaires basophiles, dans les cellules épithéliales (8, 33, 58).

Toutes ces caractéristiques permettent de distinguer le sarcoïde équin du papillome car le fibro-papillome (avec association du tissu conjonctif) n'a jamais été décrit chez les équidés.

Les plaques otiques ne régressent pas spontanément. Toutefois la dépigmentation fréquente, ainsi que la localisation de cette lésion à la face interne du pavillon auriculaire, en font une maladie relativement facile à différencier des sarcoïdes (14).

2 - L'hyperkératose

L'hyperkératose est une lésion élémentaire dont l'étiologie est multiple et variée :

- dermatite chronique, due à une irritation persistante et répétée de la peau,
- papillome,
- sarcoïde,
- poxvirose,
- conséquences d'une plaie cutanée de friction (33, 56).

Il est donc parfois difficile de faire la différence entre un sarcoïde verruqueux et une lésion d'hyperkératose.

Seul un examen histologique de la jonction épidermo-dermique, allié à des commémoratifs précis, permettra de poser le diagnostic. Dans le cas d'une hyperkératose «simple», la jonction dermo-épidermique est normale, ce qui n'est pas vrai pour le sarcoïde occulte (33).

3 - Sarcoïdose équine

Cette pathologie représente une dermatite exfoliatrice avec inflammation granulomateuse généralisée à de multiples systèmes organiques.

La sarcoïdose équine est une maladie rare et assez similaire au syndrome du "Leucocyte paresseux" chez l'homme.

C'est l'atteinte générale très importante qui permet de poser le diagnostic différentiel avec les symptômes cutanés différents du sarcoïde.

4 - Le Molluscum contagiosum équin

Cette maladie développe de multiples petites papules grises ou blanches, séborrhéïques et limitées.

Les localisations préférentielles sont la région inguinale et la région faciale. Cette infection est due à un pox-virus non classé et c'est la recherche de ce virus et l'aspect des lésions nettement dissemblables à celles du sarcoïde qui définit la base du diagnostic différentiel (56).

5 - Le "Horse Pox"

C'est une pathologie rare, limitée et bénigne. Elle cause des croûtes et des vésicules autour de la face, des parties génitales et la partie terminale des membres (56).

6 - Le Carcinome épidermoïde

C'est l'autre nom de l'épithélioma spinocellulaire. Le sarcoïde équin peut s'apparenter à la forme cutanée de cette maladie.

Pour plus de détail sur le diagnostic différentiel se référer au diagnostic du sarcoïde équin par rapport à l'épithélioma spinocellulaire (partie F).

E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE NODULAIRE

Nous avons vu que nous avons pu faire une distinction entre les 2 formes de sarcoïde fibroblastique, avec d'un côté le sarcoïde nodulaire et de l'autre le sarcoïde fibroblastique proprement dit .

C'est pourquoi nous étudions séparément leurs diagnostics différentiels, (tableau VII p.27). Celui du sarcoïde nodulaire comprend 5 types de lésions (50, 56, 67, 98) :

- le fibrome
- le neurofibrome
- les nodules dermiques et sous-cutanés bénins
- la nécrose allergique du collagène
- le mélanome

Tumeur	Particularités morphologiques, évolution	Caractères histologiques	Principaux traitements
Sarcoïde	<p>Trois types principaux, d'évolutivité croissante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - verruqueux : nodules ou plaques kératinisés - fibroblastique : nodules fermes, arrondis, épithélium conservé, souvent aminci - fibroblastique ulcéré : disparition de l'épithélium ; croûtes peu adhérentes qui laissent voir une tumeur lisse rose jaunâtre, saignant facilement - nombreuses formes mixtes aucune métastase n'a jamais été observée. 	<p>Tumeur fibroblastique d'origine dermique avec une participation épithéliale variable selon le type. Mal délimité des tissus voisins. Seule l'histologie permet le diagnostic différentiel avec des tumeurs fréquentes (papillomes) ou rares (fibromes, neuro-fibromes, neurofibrosarcomes).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - chirurgie classique (50% de récurrence) - cryochirurgie-laser-immunothérapie BCG. - chimiothérapie intra-tumorale.
Epithélioma spino-cellulaire (squamous-cell carcinoma)	<p>Deux formes principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - forme proliférative : tumeurs de taille variable, lobées et/ou ulcérées, saignant facilement, de couleur gris rosé - forme infiltrante : ulcère d'abord peu profond, ne cicatrisant pas, croûteux, qui se creuse et forme un cratère ; invasion progressive des tissus voisins ; évolution d'abord lente et insidieuse, fréquemment suivie d'une prolifération très brutale et invasive. Métastases tardives dans les ganglions lymphatiques régionaux, puis les poumons. 	<p>Tumeurs épithéliales développées à partir des acanthocytes du corps muqueux de Malpighi. Elles sont caractérisées par des îlots de cellules kératinisées environnées d'un important infiltrat inflammatoire, qui envahit le derme, puis les tissus sous-jacents. Taux de mitoses en général élevé.</p>	<p>Exérèse chirurgicale très large des régions présentant des lésions importantes et/ou très évolutives (énucléation, amputation du pénis souvent nécessaires).</p> <p>Chirurgie conservatrice et/ou radiothérapie des lésions bien délimitées.</p> <p>Récidives fréquentes.</p>
Papillome	<p>Affection virale due à un papillomavirus spécifique des équidés. Petites tumeurs très kératinisées, de diamètre inférieur à 20mm, isolées les unes des autres mais parfois confluentes, en nombre variable entre quelques uns et plus de cent. Guérison spontanée en 3-4 mois. Sur tête, encolure et membres aspect comparable mais taille supérieure.</p>	<p>Tumeurs épidermiques, présentant une acanthose et une hyper-kératose marquées.</p> <p>Pas de différence histologique avec les formes juvéniles</p>	<p>Traitement inutile, puisque la guérison est constante en quelques mois, sans cicatrice. L'exérèse ou la cautérisation chimique laissent souvent des cicatrices dépigmentées.</p> <p>Généralement inutile, sauf pour motifs esthétiques. Exérèse chirurgicale classique.</p>
Mélanome	<p>Tumeurs arrondies, fermes, souvent multiples, de taille variable et de couleur noirâtre. L'ulcération des lésions est un caractère de malignité. Les métastases atteignent les nœuds lymphatiques régionaux, les séreuses, le foie, la rate et le poumon.</p>	<p>Prolifération des mélanocytes. Les cellules tumorales envahissent les tissus avoisinants.</p>	<p>Exérèse chirurgicale : à un stade précoce sur des tumeurs bien isolées. Chirurgie déconseillée en cas d'intervention tardive sur des tumeurs infiltrantes et sur certaines localisations (parotide par ex.). Dans de tels cas, la radiothérapie a été utilisée.</p>

Tableau VII - Principales caractéristiques des tumeurs cutanées les plus fréquentes chez le cheval, d'après KRAWIECKI J-M., BOURE L., THOULON F. (1991) (59)

1 - Le fibrome

Les fibromes sont des tumeurs rares chez le cheval, environ 9 % des tumeurs cutanées pour DUMONT (33) et moins de 3 % pour KRAWIECKI (58), d'origine fibroblastique et intéressant seulement le derme et le tissu sous-cutané, pas l'épiderme (98) (tableau VIII, p.28).

Les fibromes touchent les animaux adultes à âgés et les lésions sont le plus souvent uniques. Les fibromes se présentent sous deux formes macroscopiques : une forme dure ou Fibroma durum et une forme molle ou Fibroma molle.

C'est une particularité qui peut permettre d'orienter le diagnostic macroscopique différentiel, du moins avec la forme molle, car le sarcoïde nodulaire est plutôt de consistance dure (33).

Le fibrome est une tumeur très fréquemment périoculaire, touchant les paupières et les annexes de l'oeil (30, 58).

Le fibrome ne possède pas de composante épithéliale, ni d'aspect palissadique de la jonction épidermo-dermique (98).

Les deux caractéristiques étant typiques du sarcoïde équin, l'examen histologique permettra, à coup sûr, de poser le diagnostic.

Toutefois, comme dans le sarcoïde, l'épithélium qui recouvre un fibrome peut être modérément hyperplasique et posséder en surface des crêtes épidermiques courtes (moins de 20 cellules de profondeur) et peu nombreuses (24, 30).

De plus, le fibrome est une tumeur expansive donc comprimante, caractère s'opposant à la nature infiltrante du sarcoïde (24).

Le diagnostic devient plus ardu si les limites de la lésion ne sont pas observables à l'examen histologique.

Là, il convient de rechercher les foyers de fibroblastes nombreux et de structures variées dans le cas d'un sarcoïde et rares dans un fibrome.

	Fibrome	Sarcoïde
Exérèse chirurgicale	34 % ont des limites franches	difficile de distinguer les limites
Type de croissance	expansive, comprime les tissus environnants	infiltrative
Crêtes épithéliales (Rete pegs)	courtes, moins de 20 cellules de long	plus longs
Follicules pileux kystiques	absence	présence
Aspect palissadique (picket-fence)	absent	présent
Irrigation sanguine	faible	plus importante
Mitoses	rares	nombre variable
Récidives	rares	50 % de récidives après exérèse chirurgicale

Tableau VIII - Comparaison du fibrome et du sarcoïde équin, d'après DUMONT (33).

2 - Le Neurofibrome

Les neurofibromes ou schwannomes sont des tumeurs assez rares chez le cheval, 3% pour Mc CONAGHY, DAVIS et HODGSON (67), pas plus de 4 % des tumeurs cutanées du cheval pour MULLOWNEY et FADOK (77) et moins de 5,5 % pour KRAWIECKI (58). Ils ont comme source les cellules de Schwann des nerfs tant dermiques que sous-cutanés (98).

Les neurofibromes touchent principalement les paupières (10, 56, 67), surtout les paupières supérieures et ils apparaissent sous la forme de papules allant de 2,3 mm à 10 mm (56).

A ce stade, un neurofibrome ressemble beaucoup à un sarcoïde nodulaire naissant.

Le diagnostic différentiel clinique est fonction de zones alopéciques.

En effet, les zones alopéciques sont fréquentes dans une sarcoïde équin alors qu'on ne les retrouve jamais dans un Schwannome. Toutefois le granulome inflammatoire précoce provoqué par le prurit intense dans le cas d'un Schwannome peut cliniquement s'exprimer par une alopecie (33).

A moins d'être précoce, le diagnostic clinique peut ne pas suffire à différencier les deux tumeurs.

Les neurofibromes, comme les sarcoïdes nodulaires, sont adhérents à la peau et la tumeur primaire possède souvent de petites tumeurs satellites difficiles à retirer.

Histologiquement, bien que les faisceaux de cellules tourbillonnants du schwannome peuvent induire en erreur l'observateur novice, et le faire prendre pour un sarcoïde, le diagnostic différentiel peut être affiné jusqu'à la certitude en recherchant 2 critères précis :

- recherche de sections de nerfs présentes dans les schwannomes et pas dans les sarcoïdes.
- présence d'une double population cellulaire : les cellules d'Antoni de type A et de type B. Le réseau de cellules de type A est constitué de fines fibres faiblement éosinophiles et de cellules fusiformes dont les noyaux sont disposés parallèlement. Le réseau de cellules de type B est lui constitué d'un faible nombre de cellules éparses baignant dans un stroma oedémateux (33).

3 - Les nodules dermiques et sous-cutanés

Cette catégorie comprend principalement les hypodermoses (50, 68) et les kystes dermoïdes.

a - Les hypodermoses

Cette maladie est une affection aberrante, peu commune, chez le cheval. Elle est due à l'infection, à différents stades larvaires, par des larves d'*Hypoderma bovis* ou *Hypoderma lineatum* (8, 33).

Cette maladie, communément appelée Varron chez les bovins, peut causer l'apparition de nodules chez les chevaux.

Les larves éclosent d'oeufs déposés sur les membres des bovins (et des chevaux en l'occurrence) et pénètrent la peau activement pour migrer vers leur site de repos hivernal : l'œsophage pour *Hypoderma lineatum* et le tissu épidual pour *Hypoderma bovis* (8). Il peut exister chez le cheval des migrations aberrantes, par exemple vers le cerveau, causant de graves symptômes neurologiques (8).

Le cycle s'arrête là en général chez le cheval.

C'est lors d'un état de promiscuité avec des bovins (hôtes principaux) et sur des chevaux jeunes et / ou en mauvais état, que certaines larves parfois complètent leur cycle sous la peau de la ligne du dos des-dits chevaux causant des lésions nodulaires (8, 33).

Un ou plusieurs nodules apparaissent, alors, au printemps.

Ces nodules disposent d'un pore respiratoire caractéristique (8, 33).

C'est l'examen clinique et la mise en évidence de la larve qui constituent le diagnostic différentiel, la biopsie n'étant en général pas nécessaire.

Le diagnostic se complique de temps à autre par des lésions de fibrose, par une inflammation ou des lésions granulomateuses ou suppuratives dues au prurit intense et à la douleur cutanée parfois vive (8, 27).

b - Les kystes dermoïdes

Ces kystes seraient des lésions congénitales, certains même posséderaient un facteur héréditaire (8).

Ils sont considérés comme des lésions bénignes ne demandant en général pas de traitement.

Ils consistent en des structures nodulaires ou kystiques le long de la ligne du dos, non douloureuses et se développent entre les omoplates et la croupe.

La peau recouvrant ces lésions est en général normale (8).

Aux Etats Unis d'Amérique, les chevaux de race Quarter Horse semblent prédisposés à cette maladie.

Contrairement aux kystes épidermoïdes, les kystes dermoïdes présentent des structures annexes, telles que des follicules pileux et des glandes sébacées (8).

Le diagnostic clinique différentiel se fonde sur les commémoratifs, l'examen clinique et éventuellement un examen histologique. L'exérèse est rarement envisagée et doit l'être avec prudence car le site opératoire est au mieux délicat et la cicatrisation, sur la ligne du dos, pour le moins problématique.

Il est souvent préférable de préparer des harnachements spéciaux, quand le nodule gêne ou frotte, que d'envisager une solution chirurgicale.

4 - Les nécroses allergiques du collagène

Cette nécrose idiopathique provoque des nodules intradermiques en région axillaire et au niveau de la sangle, rarement ailleurs. Or, la région axillaire est une zone du corps qui peut être atteinte par un sarcoïde (33).

Le diagnostic différentiel sera donc essentiellement histologique. Il s'attachera à rechercher les altérations du collagène présentes dans la nécrose et non dans le sarcoïde.

La biopsie est évidemment nécessaire.

5 - Les mélanomes

Cette maladie ne représente un réel obstacle que chez les chevaux de robe grise.

En effet, l'influence de la robe est très importante.

Le développement d'un mélanome est en général limité aux chevaux de robe grise (33).

Ces tumeurs sont présentes sur plus de 80 % des chevaux gris de plus de 15 ans (8, 58) et se situent en général sous la base de la queue, sur le périnée et l'appareil génital, même si parfois, on peut les retrouver sur l'abdomen, les membres et la région parotidienne (8, 55, 56, 59).

L'examen clinique permet fortement d'orienter le diagnostic différentiel : une tumeur sur un cheval de robe grise en région périnéale a de fortes chances d'être un mélanome. Toutefois sur un cheval de robe autre que grise ou pour une localisation plus fréquemment retrouvée lors d'un sarcoïde équin ou tout simplement pour asseoir un diagnostic de certitude, un examen histopathologique sera nécessaire.

A l'examen histopathologique, c'est la présence importante de mélanocytes anormaux envahissant les tissus avoisinants qui sera considérée comme pathognomonique d'un mélanome ; de plus, l'examineur retrouvera des dépôts importants de mélanine dans la couche basale de l'épiderme et surtout dans le derme (59).

Toutefois la biopsie pose problème. En effet les mélanomes sont des tumeurs très agressives qui nécessite, en général, une exérèse rapide et très large, ce qui n'est pas toujours aisé étant donné les localisations les plus fréquentes des tumeurs : sous la base de la queue, sur le périnée et l'appareil génital.

C'est pourquoi la biopsie risque de provoquer "une flambée" dans le développement de la maladie, avec des métastases envahissant principalement les noeuds lymphatiques régionaux, le foie, la rate, les séreuses et les poumons (59).

F - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE FIBROBLASTIQUE

Le sarcoïde fibroblastique est, nous l'avons vu, plus agressif que le sarcoïde nodulaire, c'est pourquoi les maladies desquelles il faudra différencier le sarcoïde fibroblastique sont elles-mêmes, en principe, très agressives.

Il faudra différencier le sarcoïde fibroblastique :

- des chéloïdes et tissus de granulation,
- des lésions botryomycotiques cutanées,
- des fibrosarcomes,
- des neurofibromes et neurofibrosarcomes,
- des épithélioma spinocellulaires appelés aussi carcinomes épidermoïdes.

1 - La chéloïde et le tissu de granulation

La chéloïde est une lésion relativement fréquente chez le cheval, qui fait généralement suite à une plaie ou une cicatrice. Histologiquement, les chéloïdes sont constituées d'un tissu conjonctif dense, pauvre en cellule, riche en fibres de collagène et recouvert d'un épiderme acanthosique (33, 67, 84, 98).

Le problème diagnostique est qu'une chéloïde peut devenir très rapidement envahissante et agressive localement comme le sarcoïde fibroblastique. L'existence de véritables chéloïdes a été remise en question par plusieurs auteurs (67, 98). Toutefois, il semblerait qu'il existerait une prédisposition héréditaire à son développement (8).

Une chéloïde se situe, de plus, fréquemment sur les membres (8), les flancs ou la face, zones préférentielles des traumatismes mais aussi des sarcoïdes. La difficulté disparaît toutefois, à l'examen histologique.

Un tissu de granulation, composant nécessaire à la cicatrisation des blessures peut parfois devenir exubérant et de ce fait, ressembler à un sarcoïde.

Les rôles du tissu de granulation dans la cicatrisation sont multiples (10) :

- combler l'espace vide,
- diminuer la taille de la plaie par apport de myofibroblastes pour la contraction des lèvres de la plaie,
- formation d'une barrière protectrice contre les contaminations externes.

Pourtant le tissu de granulation peut parfois ralentir la cicatrisation en contrant la migration épithéliale et la contraction de la plaie, s'il est excessif, s'il fait saillie des lèvres de celle-ci, il est alors appelé tissu de granulation exubérant (10).

Les équidés ont en général une plus forte propension que d'autres espèces à générer des tissus de granulation en grande quantité et de façon précoce (10).

Cela conduit, fréquemment chez les équidés, à des lésions exubérantes, parfois énormes, dans les régions anatomiques «traditionnelles» du sarcoïde équin et cela peut prêter à confusion.

Comme pour la chéloïde, l'examen histologique des tissus de granulation est concluant. Les lésions de granulation ne possèdent pas l'organisation en palissade des cellules de la jonction dermo-épidermique mais possèdent en revanche, des néocapillaires à la frontière entre le derme et l'épiderme que l'on ne retrouve pas dans le sarcoïde équin.

De plus l'organisation de la croissance fibroblastique dans un tissu de granulation n'est jamais ni tourbillonnante ni en chevron (67).

Enfin une des caractéristiques d'un tissu de granulation est la perpendicularité des fibres de collagène par rapport aux capillaires (10, 67).

Hélas, un sarcoïde traumatisé peut présenter un tissu de granulation important à sa surface ou sa périphérie, accroissant par là-même la difficulté du diagnostic (33).

2 - Les lésions botryomycotiques cutanées

Ces lésions représentent une maladie chronique constituée de multiples micro-abcès causés par une infection staphylococcique, à staphylococcus aureus sur un tissu de granulation exubérant.

Elles représentent une complication du cas précédent (8, 35, 77).

Ce type de réaction granulomateuse de la peau des équidés à une infection staphylococcique est relativement peu connue.

La réaction nodulaire qui en résulte peut être considérée comme une réaction aberrante, de type hôte-parasite, à la présence de la bactérie.

Il a été suggéré comme mécanisme que l'hôte pouvait contenir et isoler le pathogène mais pas l'éradiquer d'où la réaction aberrante (35).

Cette réaction est fréquemment associée à un traumatisme ou à la présence d'un corps étranger (8, 77).

Les commémoratifs et le suivi des lésions sont, ici, capitaux pour différencier un sarcoïde d'avec les lésions botryomycotiques. En effet, les nodules peuvent évoluer vers l'ulcération avec exsudation de liquide mucopurulent jaunâtre (77).

Ces dernières sont souvent retrouvées, qui plus est, sur la partie distale des membres et du scrotum (8, 77).

La biopsie, là encore peut être nécessaire. Elle montrera dans le cas des lésions botryomycotiques une dermatite pyogranulomateuse avec des granules éosinophiliques contenant des colonies bactériennes.

Une culture et un antibiogramme pourront par la suite aider au traitement qui sera aussi bien chirurgical que médical comme pour le sarcoïde.

Occasionnellement, les lésions peuvent être dues à d'autres bactéries, en particulier *Actinobacillus equuli* (35).

3 - Le fibrosarcome

Le fibrosarcome, tumeur très rare chez le cheval (0,5 % des tumeurs cutanées) (59) peut être confondu avec un sarcoïde fibroblastique surtout dans sa forme palpébrale. Le diagnostic différentiel nécessite un examen histologique.

En effet, même si elles sont souvent uniques contrairement aux sarcoïdes, les tumeurs fibrosarcomateuses sont aussi infiltrantes, sous cutanées, sans nodule constitutif net et donc sans limite nette.

Infection et ulcération, compliquent souvent le tableau clinique comme dans le sarcoïde équin. Dans le fibrosarcome les faisceaux de fibroblastes s'entrecroisent et s'arrangent souvent en figure dite en encorbellement (ou "basket weave").

De même les fibres de collagène en nombre variable forment des faisceaux en encorbellement (30).

Dans le fibrosarcome la disposition en chevrons est plutôt caractéristique, alors qu'elle n'est que parfois retrouvée dans un sarcoïde.

L'élément intéressant de cette observation, en plus de la forme des fibroblastes (fusiforme ou polygonale) est l'aspect polymorphe des noyaux selon les zones de prélèvements (85).

Cela va d'un aspect très basophile allongé sans structure intra-nucléaire visible à un aspect globuleux avec chromatine fine, nucléole bien visible et limite nucléaire fine et elle est aussi bien visible (30).

Il n'y a pas de séparation précise entre ces 2 aspects de noyaux sauf peut-être parfois une zone de nécrose très inflammatoire.

Les mitoses sont en nombres variables en fonction du grade du fibrosarcome et les métastases sont observées dans 25 % des cas (33).

Seule la jonction des différents éléments diagnostiques permettra la différenciation d'avec un sarcoïde équin.

4 - Le neurofibrome et le neurofibrosarcome

Pour différencier un sarcoïde fibroblastique d'un neurofibrome, il faut se référer au diagnostic différentiel du sarcoïde nodulaire ; en effet, les caractéristiques des deux tumeurs permettant leur différenciation sont les mêmes.

Quant au Neurofibrosarcome, tumeur rarissime chez le cheval (33), sa seule particularité vis-à-vis du neurofibrome est un important degré de malignité (agressivité locale très importante, métastases fréquentes ...).

5 - L'épithélioma spinocellulaire

Cette tumeur appelée aussi carcinome épidermoïde est une tumeur commune chez le cheval, 20 à 30 % des tumeurs équinées (58) et 16,4 % des tumeurs équinées aux Etats-Unis en 2005 (8).

Les chevaux atteints sont en général âgés (33, 58).

Comme le sarcoïde, les lésions touchent principalement la tête et les organes génitaux dans leurs zones de jonction cutanéomuqueuse (8, 58, 67).

L'épithélioma spinocellulaire se localise très fréquemment à la membrane nictitante et la conjonctive (l'oeil et ses annexes représente 50 % des cas) (58, 67).

L'autre localisation principale est l'appareil génital mâle (25 % des cas) (58).

Cette tumeur est souvent unique, en "chou-fleur", infiltrante, inflammatoire et ulcérée (ulcère térébrant).

L'accumulation de smegma a été mise en cause lors du développement de carcinome épidermoïde pénien du cheval (8). Il a été aussi suggéré l'intervention d'un virus, sans que cette hypothèse ne soit étayée pour l'instant (8).

Excepté dans sa localisation génitale, c'est une tumeur dont les métastases n'apparaissent que tardivement malgré une forte agressivité locale, qui débute d'abord incidieusement pour ensuite proliférer de façon brutale (58).

Les métastases atteignent par voie lymphatique, les noeuds lymphatiques régionaux puis les poumons (58).

Le diagnostic histopathologique des carcinomes épidermoïdes permet de poser un diagnostic de certitude.

En effet, c'est une lésion épithéliale tumorale développée à partir des acanthocytes du corps muqueux de Malpighi (58).

Cette lésion est caractérisée par des îlots de cellules kératinisées, dont la kératinisation évolue de façon centripète (33, 58, 67).

Ces îlots entourés d'une forte réaction inflammatoire peuvent envahir le derme puis le tissu sous-cutané, formant ainsi des kystes ou «perles de kératine», lorsque la kératinisation des cellules est complètement achevée (33, 58, 67).

Les cellules encore vivantes présentent toutefois un fort taux de mitose (58). Des complications ulcéraires et inflammatoires sont très fréquentes.

À nouveau, c'est un examen histologique précis qui permet de poser le diagnostic différentiel.

G - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SARCOÏDE MALIN

Ce diagnostic reste encore un territoire à défricher ; en effet, la description du sarcoïde malin n'a été pratiquée que récemment par un seul auteur (et son équipe), le Dr KNOTTENBELT (56). Jusqu'à cette publication de 1995, le sarcoïde n'était pas considéré comme pouvant donner des métastases et donc comme bénin (91).

Le terme «malin» est utilisé, par le Dr KNOTTENBELT, pour décrire des tumeurs sarcoïdiennes particulièrement invasives, provoquant une infiltration des vaisseaux lymphatiques avec, comme conséquence, la dissémination de nombreux nodules tumoraux sarcoïdiens sur le trajet desdits vaisseaux.

Généralement un sarcoïde malin succède à un sarcoïde fibroblastique souvent situé sur un coude ou une mandibule, et produit rapidement un chapelet de nodules tumoraux sur les trajets lymphatiques (56). Si le diagnostic de sarcoïde fibroblastique a déjà été posé, le diagnostic de sarcoïde malin en découlera, il suffira de considérer l'agressivité loco-régionale de la tumeur.

Si le diagnostic de sarcoïde n'a pas encore été posé lors du premier examen du cheval, alors il convient de considérer toute forme de tumeur cutanée, très agressive localement, comme étant potentiellement un sarcoïde malin. Un examen histologique devra nécessairement être pratiqué. Le sarcoïde malin devra être différencié des lymphangites, incluant les formes chroniques ou infectieuses, telle que la lymphangite épizootique ou l'histoplasmosse cutanée, formes peu connues en Europe.

V - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

L'étiologie et la pathogénie sont les 2 aspects de cette maladie pour lesquelles les lacunes de notre savoir sont les plus importantes.

Ces 2 considérations sont regroupées dans la même partie car elles nous semblent étroitement liées.

Cette maladie apparaîtra dans les lignes à venir comme multifactorielle, un agent causal ne pouvant, seul, entraîner l'expression clinique de la maladie.

De très nettes avancées dans la connaissance de cette maladie ont été pratiquées ces dernières années, progrès suivant de près la découverte de nouvelles technologies en génétique et en biochimie.

Remontons tout d'abord le temps afin d'appréhender l'évolution des connaissances sur la maladie ainsi que les difficultés auxquelles ont dû faire face les chercheurs.

A - HISTORIQUE DE L'ETUDE DE LA TRANSMISSIBILITE DU SARCOÏDE

1 - Transmission expérimentale

Certains chercheurs français contemporains de JACKSON, voire antérieurs, ont étudié des tumeurs cutanées qui semblaient être des sarcoïdes équins.

a - Travaux de CADEAC et travaux de MONTPELLIER

En 1901, CADEAC déclare avoir causé l'apparition de tumeurs sur 2 chevaux après friction sur leurs peaux d'extraits d'une tumeur cutanée d'un troisième cheval. Ces tumeurs apparaissent après un temps de latence de 3 à 6 semaines (33).

En 1939, MONTPELLIER, lui, réalisa l'autotransplantation d'une tumeur cutanée d'une mule, de son abdomen à son encolure.

Ces deux expériences suggèrent une transmissibilité par contact, la possibilité d'autotransmission de la maladie et donc une propagation sur plusieurs parties du corps (33, 98).

b - Travaux d'OLSON et travaux de VOSS

En 1948 OLSON réussit, en inoculant une suspension fraîche de tissu tumoral pulvérisé, l'autotransplantation d'un sarcoïde sur la peau scarifiée d'une mule.

Intéressé, il fit d'autres expériences.

Une application superficielle de la suspension fraîche sur une peau saine ne produisit aucune lésion, de même pour l'injection de cette même préparation par voie intradermique ou sous-cutanée.

En outre, la suspension bouillie et filtrée ne provoqua aucune lésion, même inoculée à une peau scarifiée.

Dans le cadre d'une autotransplantation réussie, le temps de latence fut de 6 mois environ et aucune des lésions originelles ou induites ne régresa.

Hélas OLSON ne réussit pas à reproduire cette expérience sur d'autres équidés ni même, plus tard, sur cette mule (80, 98).

Vingt ans après en 1968, VOSS mena à bien les transferts autologues et homologues du sarcoïde avec un morceau de tumeur (112).

L'inoculation de la peau scarifiée avec une suspension de sarcoïde hâché ainsi qu'avec le surnageant acellulaire (détermination au microscope) après centrifugation de la même suspension est tout aussi productive.

Le transfert autologue, toutefois est significativement plus efficace (80 % de réussite pour 17 % au transfert homologue) et les lésions ont connu un développement deux fois plus rapide (57 jours contre 115) (112).

Les mêmes inoculats administrés par voie sous-cutanée, intradermique et sur peau saine n'ont eu aucun effet.

De plus les lésions induites sur les membres ressemblent parfaitement du point de vue macroscopique au sarcoïde fibroblastique naturel.

Ces 2 travaux suggèrent la présence d'un agent pathogène, probablement un virus (efficacité d'un inoculat acellulaire) mais d'une faible contagiosité (faible reproductibilité des expériences).

c - Travaux de RAGLAND

En 1970 RAGLAND tente de reproduire avec un succès mitigé, les travaux de VOSS.

L'inoculat représentait un extrait de sarcoïde acellulaire après une incubation de 5 à 10 mois.

Il obtint des lésions chez 2 mules sur 5 inoculées par inoculation intradermique.

Toutefois à l'examen histologique, ces tumeurs ne présentaient pas la même caractéristique fibroblastique du derme et de la jonction dermo-épidermique que la tumeur d'un sarcoïde équin (33, 85).

2 - Transmission naturelle

Il existe un cas épizootique, rapporté par RAGLAND, en 1965, de sarcoïde dans un élevage de l'état de Washington.

Cette épizootie comprenait l'apparition de 5 cas en 6 semaines dans un élevage indemne de sarcoïde depuis sa création en 1961.

Or l'éleveur avait introduit des nouveaux chevaux 8 mois auparavant.

RAGLAND en conclut à l'existence d'un virus introduit par les chevaux fraîchement achetés (33, 85, 98).

Un autre aspect important de l'épizootie frappa RAGLAND : 4 des 5 chevaux atteints étaient fortement consanguins.

Peu enclin à incriminer des facteurs environnementaux dans cet élevage bien tenu RAGLAND suggera l'existence d'une prédisposition génétique de certaines lignées d'équidés pour le sarcoïde, conclusion suggérée ensuite par MOHAMMED et al (33, 74, 75).

3 - Conclusion

Tous ces travaux posèrent la base des recherches actuelles en émettant l'hypothèse d'une maladie multifactorielle, tant pour son étiologie que pour sa pathogénie, avec possible intervention de plusieurs souches d'agents pathogènes et peut-être une prédisposition génétique de certains équidés.

B - ETUDE DES AGENTS PATHOGENES EVENTUELLEMENT RESPONSABLES DU SARCOÏDE

Les épizooties, les exemples de cas multiples dans des familles de chevaux vivant ensemble, la présence possible de multiples lésions, le jeune âge moyen des équidés concernés par la maladie, l'efficacité comme inoculat de solutions acellulaires de même que le développement préférentiel des tumeurs sur les zones fréquemment lésées suggèrent fortement un virus comme agent pathogène.

Toutefois la faible morbidité de la maladie, sa faible contagiosité, ainsi que les cas "familiaux" de sarcoïde suggèrent l'intervention de conditions prédisposantes chez l'animal-hôte :

- l'âne
- le cheval
- et le mulet

Il a été envisagé que ces conditions étaient des particularités génétiques.

De nombreux travaux récents ont permis de progresser dans la connaissance de l'agent pathogène et des mécanismes pathogéniques de la maladie.

C'est ce que nous allons développer maintenant.

1 - Relation avec un rétrovirus

a - Découverte de particules virales

C'est en 1972 que WATSON et al., en travaillant sur une lignée cellulaire MC1 provenant d'un sarcoïde naturel, ont découvert dans cette lignée des caractéristiques cancéreuses (33, 114) :

- perte de l'inhibition de contact
- changements morphologiques cellulaires
- croissance sur AGAR
- agglutination par le concanavale A

puis ENGLAND et al. (33, 34) ont observé sur cette lignée des particules semblables à des virus.

Les particules découvertes possédaient une double enveloppe de 80 nm à 100 nm de diamètre avec un core de 60 à 70 nm de diamètre peu dense aux électrons (33, 56). Ces particules incluses dans la lignée de cellules MC1 sont similaires à la description de certains oncovirus (34).

Des expériences indiquent que les cellules MC1 relargue un rétrovirus endogène de cellules équines normales.

Le rôle, s'il existe, de ce rétrovirus dans l'étiologie du sarcoïde équin demande des investigations plus poussées (38).

En outre, des lymphocytes provenant de chevaux ayant développé des sarcoïdes et mis en culture montrent une réponse proliférative supérieure s'ils sont exposés aux cellules MC1 par rapport aux fibroblastes normaux (38).

De plus, les lymphocytes provenant de chevaux atteints de sarcoïdes montrent une cytotoxicité légèrement supérieure envers la lignée MC1 par rapport à des lymphocytes de chevaux sains (16, 18, 98). Tous ces résultats suggèrent une certaine sensibilité de la lignée MC1 au sarcoïde équin.

b - Isolement d'un rétrovirus

Ce même groupe de recherche réussit à implanter des cellules de la lignée MC1 dans des souris "Nudes", cette implantation produisant par là-même des sarcomes indifférenciés (33, 34).

CHEEVERS et al., eux, isolèrent un rétrovirus à partir d'une tumeur induite par une culture MC1 chez la race pur sang arabe (25, 26, 98).

Ce rétrovirus, purifié, était différent du seul rétrovirus connu chez le cheval : celui de l'Anémie Infectieuse Equine (ou A.I.E.).

Ce virus est pourtant classé parmi les rétrovirus car il possède les caractéristiques qui définissent ce type de virus :

- reverse transcriptase
- génome à ARN
- gradient de centrifugation identique aux autres rétrovirus.

Toutefois, dans une autre étude en 1986, CHEEVERS et al. indiquent que, comme le virus de l'A.I.E., celui isolé ne semble pas oncogène (25, 33, 98), ce qui est un des caractères de certains rétrovirus endogènes.

De plus les cellules normales du cheval s'avèrent contenir un provirus homologue au génome du virus isolé, mais qui est réprimé par les cellules elles-mêmes (25).

CHEEVERS et al. en arrivent à la conclusion que le rétrovirus isolé a une origine endogène et qu'il est réprimé dans les cellules normales mais pas dans les cellules tumorales de type MC1.

Ces observations sont confirmées par FATEMI-NAINIE et al. en 1984 qui qualifie le rétrovirus d'endogène et sans relation avec les tumeurs sarcoïdiennes (37, 38).

Sans recherches ultérieures le rôle de ce rétrovirus endogène dans une quelconque tumorigénèse reste encore incertain, quoique peu probable au vu des expériences citées (25).

2 - Relation avec un papillomavirus

Etant donné l'importance des découvertes de ces dernières années dans la compréhension de l'étiologie et de la pathogénie du sarcoïde en relation avec des expériences suggérant la présence de papillomavirus dans cette maladie (2, 33, 66, 86, 87, 88, 89, 98, 103, 108), un rappel sur leurs particularités s'impose.

a - Récapitulatif sur le papillomavirus (33)

Les polyomavirus forment avec les papillomavirus la famille des Papovaviridae.

Ce n'est que très récemment que des progrès conséquents ont été accomplis, tant sur le plan de la classification de ces virus, que sur le plan de la compréhension de leurs mécanismes d'actions chez l'animal aussi bien que chez l'homme.

Ce sont des techniques de typage moléculaire qui ont permis de différencier les types de papovavirus, soulignant leur hétérogénéité selon les différentes espèces. Les papillomavirus font 50 à 55 nm de diamètre, ne possèdent pas d'enveloppe et ont une forme icosaédrale. Chez les bovins, 6 types différents de papillomavirus existent et peuvent causer la papillomatose, maladie assez fréquente dans cette espèce :

- le papillomavirus bovin de type I ou BPV I provoque chez les bovins de moins de 2 ans

des fibropapillomes caractéristiques sur les trayons ou le pénis, qui régressent en 1 à 12 mois.

- le BPV II induit des fibropapillomes sur l'encolure, la tête et quelquefois les tétines et les membres des bovins de moins de 2 ans. Là encore les lésions, très souvent multiples, fermes, grises, de 0,1 cm à quelques centimètres de diamètre et hyperkératosiques, régressent en 1 à 12 mois, ne laissant toutefois qu'une immunité incomplète avec possibilité de réinfection.
- le BPV III peut atteindre toutes les parties du corps, donnant des lésions circulaires, sessiles, à petites végétations superficielles et non régressives spontanément.
- le BPV IV concerne le tractus digestif tandis que le BPV V induit sur les tétines des verrues multiples en grains de riz.
- dans le cadre des papillomatoses interdigitées et oculaires, d'autres types de virus sont suspectés mais non encore mis en évidence.

Les 2 papillomavirus qui nous intéressent ici sont les BPV I et BPV II qui, contrairement aux autres papillomavirus, sembleraient moins spécifiques d'une espèce et causeraient des lésions chez le cheval.

b - Historique de la transmission expérimentale

- *Travaux d'OLSON et COOK*

C'est OLSON et COOK en 1951 (33, 80, 98) qui pour la première fois ont l'idée de l'intervention d'un papillomavirus dans le sarcoïde équin.

Ils montrent qu'un papillomavirus bovins, isolé par centrifugation d'un homogénat de papillome et inoculé par voie intradermique chez de jeunes chevaux, induit en 12 à 27 jours des nodules fibreux qui croissent jusqu'aux 30ème à 50ème jours et disparaissent en 100 à 150 jours.

En outre, 1 des 5 chevaux inoculés, par application épidermique après scarification de la peau, développe une tumeur persistante dont la croissance rapide, les caractères histologiques et la triple récurrence après excision rappellent le sarcoïde équin.

- *Travaux de RAGLAND et SPENCER*

En 1969 RAGLAND et SPENCER (33, 86, 87, 98) affinent les travaux d'OLSON et COOK en inoculant des chevaux à plusieurs âges et avec différentes voies d'inoculation.

Chez les chevaux adultes, l'inoculation cause une fibrose dermique régressant rapidement et dont l'histologie est très différente de celle d'un sarcoïde avec notamment l'absence de composante épidermique.

Chez les jeunes poneys inoculés par voie intradermique, toutefois, les résultats sont plus probants. Quelques lésions papillomateuses se développent nettement jusqu'à parfois devenir ulcératives.

De plus, chez certains jeunes poneys, les lésions persistent au delà de 6 mois et furent indifférenciables macroscopiquement d'un sarcoïde avec de surcroît des caractères histologiques compatibles avec ce type de lésions : alignement des fibroblastes à la jonction

dermo-épidermique et prolifération épidermique nette.

Malgré tout, les lésions régressèrent après 1 an, ce qui est rare dans le cas d'un sarcoïde. Dans une étude ultérieure, RAGLAND et SPENCER réalisèrent l'inoculation de bovins par un broyat de sarcoïde équin sur peau scarifiée et par voie intra-dermique, sans réponse aucune, de la part des bovins qui ne développèrent aucune lésion alors qu'ils développèrent des verrues après inoculation de BPV (87).

Enfin RAGLAND et SPENCER ne détectèrent aucun anti-corps neutralisant le BPV chez des chevaux développant des sarcoïdes spontanés, alors que c'était le cas pour des sarcoïdes induits.

- *Conclusion*

Ces dernières expériences remettaient en question l'intervention du virus BPV dans la maladie sarcoïdienne. Toutefois les poneys dont le système immunitaire n'était pas mature, développèrent des lésions très proches de la maladie naturelle.

Il y avait, peut être, des facteurs prédisposant ou favorisant la maladie chez les jeunes chevaux ou dans certaines lignées d'équidés.

c - Acquisitions récentes

- *Travaux d'AMTMANN, MULLER et SAUER*

En 1980, AMTMANN, MULLER et SAUER démontrent - par réassociation ADN - ADN, Southern blot et technique d'hybridation - la présence d'ADN du papillomavirus bovin dans une tumeur sarcoïdienne, sous forme d'un ADN non intégré épisomal (2, 33).

Ils suggèrent aussi que tout changement dans l'expression phénotypique de la tumeur dû au virus se fait sans intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte.

- *Travaux de TRENFIELD (109) SPADBROW et VANSELOW (108)*

En 1985, grâce aux techniques d'hybridation moléculaire, ces 3 chercheurs ont pu examiner le contenu ADN de sarcoïdes à l'aide de clones de papillomavirus.

Des séquences d'ADN de papillomavirus similaires mais non identiques aux souches clonées utilisées de BPV I et II, étaient présentes dans 12 des 14 cas et migraient en même temps que le BPV I et le BPV II.

La démonstration de leur similarité (et non leur identité) fut faite par analyse de leurs profils de restriction.

- *Travaux de REID et SMITH (88, 89)*

C'est grâce à la PCR (Polymerase Chain Reaction), méthode sensible et rapide d'amplification de l'ADN, que les deux chercheurs ont pu détecter en 1990, dans des lésions sarcoïdiennes, des quantités non négligeables d'ADN papillomaviral provenant de trois zones d'oligonucléotides interespèces (de 15 bases) sélectionnées dans les séquences ouvertes de lecture (ou ORF : open reading frame).

Ces 3 zones dites E1, L1 et L2 sont communes au génome papillomaviral des BPV I et II,

du HPV-6 (papillomavirus humain de type 6) et de l'EEPV (ou papillomavirus de l'élan européen).

Par analyse de leurs profils de restriction, il apparaît des différences dans le nombre de sites de restrictions Kpn I et BamH I suggérant l'intervention de plusieurs sous types de papillomavirus dans l'étiologie de la maladie.

Les résultats sont visualisés sur un gel d'agarose teinté au bromure d'éthidium.

Il est intéressant de noter que REID et SMITH détectèrent la présence d'ADN papillomaviral dans les 24 cas de sarcoïdes histologiquement confirmés qu'ils étudièrent.

Ils suggérèrent de plus que l'utilisation de plus nombreuses enzymes de restriction permettront dans l'avenir de différencier cet ADN viral en plusieurs sous-types.

- *Travaux de LORY, VON TSCHARNER, MARTI, BESTETTI, GRIMON et WALDVOGEL (66)*

L'expérience consistait, en 1993, en une hybridation in situ de tissus de 24 sarcoïdes équins, confirmés par histologie, fixés au formol et inclus dans la paraffine.

La sonde utilisée pour l'hybridation consistait en un plasmide pBR-322 contenant le génome entier du BPV I. La sonde était marquée avec du Biotine-16-UTP.

Des séquences d'ADN du BPV ont pu être localisées sur 10 des 24 tissus sarcoïdiens principalement dans les noyaux pléomorphiques des fibroblastes néoplasiques.

LORY et al. envisagent plusieurs hypothèses expliquant la non découverte de l'ADN viral dans 14 échantillons sur 24.

Soit la méthode n'était pas assez sensible quand il s'agit d'un très petit nombre de génomes viraux dans les cellules sarcoïdiennes, soit les tumeurs étaient à un stade où l'ADN viral ne pouvait pas être détecté.

- *Travaux de TEIFKE, HARDT et WEISS (103)*

Dans cette étude de 1994, 108 sarcoïdes avérés du département de Pathologie Vétérinaire, Université Justus Liebig (Giessen, Allemagne) et 19 de l'Université de Columbus (Ohio / USA) ont été testés par PCR et southern blot, de même que 33 papillomes équins et que des échantillons de peau équine saine.

10 papillomes ou fibropapillomes bovins ont été testés par PCR, de même que 10 échantillons de peau équine saine et d'ADN de veau, afin de réunir des témoins de contrôle. 20 sarcoïdes positifs à la PCR ont, en outre, subi une hybridation non-radioactive in situ (ou NISH), (tableau IX, p.42).

Après digestion tissulaire par une solution de protéine-Kinase à 200 µg/ml, les échantillons sont disposés dans des cupules de 2,5 µl pour la réaction d'amplification.

Les amorces d'oligonucléotides sont choisies dans l'E5-ORF du BPV I et du BPV II ; en effet cette zone est hautement stable et principalement responsable d'une transformation maligne (102).

À la température de 66° C (température de mélange théorique pour les amorces), 40 cycles d'amplification sont effectués, chaque cycle se divisant en quatre phases :

- 1 phase de dénaturation à 93,5° C pendant 1 minute,
- 1 phase de fixation des amorces à 63° C pendant 1 minute,
- 1 phase d'extension des amorces à 72° C pendant 2 minutes,
- 1 phase d'extension finale à 72° C pendant 5 minutes.

Pour le Southern Blot et la NISH, des sondes marquées à la digoxigénine ont été utilisées selon la technique de SAMBROOK (102).

La NISH a été pratiquée selon les méthodes standards proposées par BRIGATTI et HOFLER (102) avec de très légères modifications.

L'ADN de BPV a pu être amplifié dans toutes les tumeurs bovines, mais ni dans la peau saine, ni dans les papillomes équins à une exception.

Dans 97 cas sur 108 (90,0 %) les sarcoïdes de Giessen se sont avérés posséder de l'ADN de BPV.

De même 19 cas sur 19 (100 %) de l'Université de Columbus possédaient de l'ADN d'un BPV.

L'étude utilisait le génome du BPV I et du BPV II.

Il existe à l'évidence des différences géographiques quant à la distribution de ces 2 virus.

En effet, par une analyse à enzymes de restriction il apparaît que :

- 90,7 % des sarcoïdes de GIESSEN présentent une réaction propre au BPV I et 9,3 % de réaction propre au BPV II.

- tandis que sur les cas de Columbus la répartition est de 47,4 % pour le BPV I et 52,6 % pour le BPV II.

Origine du sarcoïde	n	PCR +	PCR -	BstXI	Hinfl
Giessen	108	97	11	88	9
Columbus, Ohio, USA	19	19	0	9	10

Tableau IX - Résultats de PCR et d'analyse à Enzyme de restriction sur des sarcoïdes équins (n = 127), d'après Teifke, Hardt et Weiss (103)

Les 10 % de résultats négatifs à la PCR pour les sarcoïdes de GIESSEN peuvent s'expliquer par une fixation au formol trop longue ou inappropriée et par les difficultés du diagnostic histopathologique.

La réaction positive à la PCR d'un papillome équin peut s'interpréter par le fait que ce papillome était en fait un sarcoïde verruqueux.

La PCR a utilisé pour cette étude une sonde composée par le gène E5 des BPV I et BPV II. Cette expérience a montré que l'ADN du BPV n'était détectable que dans les noyaux de cellules tumorales fibroblastiques, plus particulièrement près de la jonction dermo-épidermique.

Cet ADN de BPV n'a jamais été retrouvé dans des cellules épithéliales, contrairement aux résultats d'études pratiquées sur des papillomes bovins. Ces résultats semblent caractéristiques car les 20 sarcoïdes testés ont donné les mêmes résultats.

La conclusion de TEIFKE, HARDT et WEISS est que les sarcoïdes équins résultent d'une infection non productive de BPV chez un hôte étranger non sensible, en l'occurrence le cheval.

Mais ils n'expliquent toutefois pas pourquoi certains chevaux expriment la maladie et d'autres pas.

Ces résultats ont confirmés les travaux de LANCASTER, OLSON et MEINKE de 1977, qui

notaient la présence de parties du génome du BPV dans 4 des 5 échantillons de sarcoïdes équins naturels testés (60).

Ces travaux montraient aussi la présence de partie du génome du BPV dans une tumeur induite par injection d'une suspension partiellement purifiée de BPV (60).

Les chercheurs suggéraient la présence probable d'un segment de BPV riche en adénosine et thymine (A+T) ce qu'ils mettaient en corrélation avec le HPV dont l'ADN possède beaucoup de zones riches en A+T (60).

Ces travaux confirment les travaux de PFISTER cités par DUMONT (33), qui montrent que, dans le cadre d'infections non productives à papillomavirus (assez fréquentes semble-t-il) le virus ne se réplique pas mais existe sous forme d'un ADN extrachromosomal pouvant affecter la différenciation cellulaire jusqu'à parfois provoquer des tumeurs.

- *Travaux de REID, SMITH et JARRETT (89)*

REID et SMITH associés cette fois à JARRETT étudient 18 sarcoïdes spontanés provenant d'âne (*Equus asinus*), un tissu de granulation et un échantillon de peau saine d'âne.

En utilisant une analyse de profils de restrictions, des techniques d'électrophorèse sur gel d'agarose, de photographie, de southern blot, d'hybridation sur clones complets des génomes des BPV II, IV et V et d'autoradiographie, ils ont démontré la présence d'ADN papillomaviral similaire à celui du BPV I et du BPV II dans 15 des 18 cas. Le type d'ADN n'était spécifique ni du type de lésion, ni du site de celle-ci, ni du sexe de l'âne.

L'analyse de la séquence des nucléotides d'un élément papillomaviral cloné à partir d'un sarcoïde a montré une homologie avec les ORF L1 et E5 du BPV I respectivement de 96 % et 98 %.

Résultat d'autant plus probant quand on sait qu'il existe plus de similitude, dans cette étude, entre l'élément papillomaviral provenant du sarcoïde des ânes (appelé DoPV) et le BPV I qu'entre le BPV I et le BPV II. Or, les virus BPVI et II sont connus pour être génétiquement très proches (89).

Il apparaît donc que le DoPV serait un sous-type du BPV I.

L'ORF E5 interviendrait peut être dans l'oncogénèse du sarcoïde, puisque l'on sait que l'ORF E5 possède une fonction de transformation dans la biologie du BPV I.

d - Conclusion

Les expériences présentées ci-dessus prouvent la présence, sous forme du génome complet, de l'ADN des virus BPV I et II dans des cellules sarcoïdiennes fibroblastiques proches de la jonction dermo-épidermique (66, 79, 81, 88, 89, 103). Elles suggèrent, aussi, la participation de l'ORF-E5 à l'oncogénèse du sarcoïde (89).

Le sarcoïde serait donc la résultante d'une infection non productive de BPV chez les équidés (103), les différences cliniques pouvant découler de l'intervention de différents sous-types de BPV (88).

Toutefois, ces expériences laissent encore des questions sans réponse telles que :

- Quel est le facteur, lié à l'hôte, limitant le développement d'un sarcoïde ?
- Quel est le type de transmissibilité de ce virus de cheval à cheval ? ou d'un bovin à un cheval ?
- La transmissibilité est-elle directe ou indirecte ? (42).
- Pourquoi existe-t-il une telle variété dans le type de ces tumeurs, tant en terme de nombre, de localisation que de morphologie ?

- Qu'est-ce qui différencie un sarcoïde traité de façon fructueuse du sarcoïde possédant une longue histoire de récurrence ?

En outre, au vu des dernières découvertes, il semblerait que l'isolement d'un rétrovirus dans des lésions sarcoïdiennes n'aboutisse pas à des progrès sur la pathogénie de cette maladie, personne jusqu'à présent, n'ayant pu prouver son rôle dans la genèse d'un sarcoïde (35).

Cela mériterait toutefois, une vérification par l'expérience.

Toutes ces questions et ces remarques laissent apparaître les lacunes d'une définition virale stricte de l'étiologie du sarcoïde.

D'autres mécanismes intrinsèques à l'hôte semblent en jeu.

C'est ce que nous allons voir dans le chapitre suivant.

C - RÔLE DES PARTICULARITÉS GÉNÉTIQUES DE L'HÔTE

Au regard des études sur l'étiologie et la pathogénie du sarcoïde équin, l'hypothèse d'une sensibilité variable au virus des chevaux a été émise.

Cette hypothèse pourrait expliquer la faible prévalence du sarcoïde (même si cette maladie est le néoplasme le plus fréquent des chevaux) malgré une étiologie virale fort probable.

Certaines études se sont attachées à étudier le taux de morbidité du sarcoïde en fonction de la race des chevaux, de leur sexe, de leur âge et de leur origine géographique (74, 75). Le but de ces études était de rechercher des facteurs de risques de la maladie.

Les études rétrospectives et statistiques américaines, déjà étudiées dans le chapitre d'épidémiologie, ont montré une nette influence de la race du cheval et de l'âge. L'influence du sexe n'était pas, elle, majeure : seuls les hongres avaient plus de risque de développer la maladie, probablement suite au trauma chirurgical exposant le hongre à l'agent causal (74). D'autres études ont suggéré une influence de certaines lignées sur le risque de développement d'un sarcoïde équin (43, 45).

Pour certains auteurs, tels que Kristin BRANDT, le sarcoïde est une maladie aux facteurs génétiques complexes. Pour le Docteur BRANDT, le praticien ne doit prendre en compte que le cheval en tant qu'individu s'il souhaite soigner le sarcoïde. Pour elle, il faut s'attacher à étudier « l'individu cheval ».

Pour d'autres auteurs, la réponse à l'interrogation sur l'influence de l'hôte est à chercher sur le plan génétique, en particulier dans le fonctionnement **du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (ou CMH)**. (4, 12, 21, 42, 43, 44, 45).

1 - Etude du CMH

Chez le cheval, la région du CMH se situe sur le chromosome 20 (42). Dans cette région, au moins 3 loci sont connus pour contenir des séquences d'ADN agissant comme des gènes codant pour des **Antigènes Leucocytaires Equins (ELA)**. Ces ELA se retrouvent sur les membranes de toute cellule nucléée (42).

Les gènes du second locus (appelé locus B) codent pour des antigènes de membrane qui sont probablement de classe II. Ces antigènes de classe II sont connus pour agir sur la pathogénie de certaines maladies (42, 47).

Le CMH et sa région chromosomique ont été fortement étudiés depuis 3 décades et ce dans de nombreuses espèces.

Cela est dû à son rôle important dans la régulation des réponses immunitaires (4).
 Pour le cheval ces recherches ont été entreprises plus récemment.
 Plus de 100 gènes ont été identifiés dans la région du CMH mais il en reste encore plus à découvrir.

Le nombre de gènes qui sont exprimés et qui encodent des protéines, varie grandement entre les espèces et évidemment aussi entre les individus d'une même espèce (4).

Ces variations amenant à des différences fonctionnelles, il paraît important de déterminer quels gènes sont exprimés chez les équidés.

Comparé aux autres espèces le nombre de gènes de classe I du CMH exprimés à la surface des leucocytes du cheval semble faible.

De plus certains chevaux expriment des gènes de classe I solubles retrouvés en forte concentration dans le plasma (4).

En outre, chez les chevaux nouveaux-nés, les gènes du CMH de classe II sont exprimés à la surface des lymphocytes à un niveau très faible par rapport aux chevaux adultes ayant donc atteint leur maturité immunitaire.

Ce fait pourrait contribuer à expliquer la sensibilité plus importante des poulains aux maladies infectieuses et donc éventuellement aux BPV I et BPV II (4).

Ce sont les professeurs GERBER et LAZARY qui furent les précurseurs des recherches sur l'association entre des formes particulières des gènes (appelés Allèles) du CMH et la sensibilité ou la résistance à certaines maladies, et plus particulièrement le sarcoïde équin (4, 41, 42, 43, 44, 45).

L'évolution de ce CMH chez les équidés est assez bien comprise grâce aux fossiles bien préservés que nous avons des ancêtres de cette espèce.

Comparé aux autres gènes, le CMH apparaît inhabituel de par son important polymorphisme, et ce dans toutes les espèces (4).

Le nombre total d'allèles pour un locus individuel chez le cheval reste encore inconnu mais est très probablement proche de 100 pour les principaux gènes de classe I.

Il existe de bonnes preuves que beaucoup des allèles du CMH sont très anciens. Cela suggère fortement que les fondateurs des nouvelles espèces furent à priori très nombreux, ce qui peut expliquer un tel polymorphisme de CMH équin (4).

Cette évolution serait encore mieux connue avec des études plus poussées des cousins du cheval tel que le zèbre par exemple.

2 - Etudes expérimentales de ELA

C'est en étudiant les antigènes leucocytaires équins (ou ELA en anglais) que les chercheurs sont arrivés aux découvertes les plus probantes.

Jusqu'à ce jour 2 séries alléliques d'antigènes leucocytaires équins (ELA) peuvent être sérologiquement déterminées.

La première série dite de classe I contient 17 Allèles encodés dans le locus A et internationalement acceptés (A1 à A10, A14, A15, A19, W16, W18 et W20) et 5 spécificités reconnues localement en Suisse (Be 22, 24, 25, 26 et 108).

La deuxième série dite de classe II contient 3 spécificités internationalement reconnues (W13, W22, W23) et 2 antigènes localement définis (Be VIII et Be 200) tous encodés dans le locus D (47, 63, 64, 65, 100).

La désignation des loci A et D suit la désignation humaine pour laquelle les loci de classe I sont désignés par les lettres A, B et C et ceux de classe II par la lettre D (DP, DQ, DR).

La détermination du poids moléculaire par immunoprécipitation des antigènes représentant les 2 séries d'ELA justifie aussi la désignation des loci A et D.

En effet, les produits glycoprotéiniques représentant le locus A ont un poids moléculaire de 42 à 44 kilodaltons (kDa) tandis que ceux des locus D ont un poids moléculaire légèrement plus faible de 28 à 33 kDa (47, 63).

La première étude importante de la relation entre les ELA et le sarcoïde équin est due à LAZARY et al. en 1985 :

Dans cette étude, 134 chevaux atteints de sarcoïdes avérés et 522 chevaux non atteints ont vu leurs ELA sérologiquement typés. Les chevaux, de tous sexes, représentaient principalement des Selle Suisse (n = 55), des Selle Irlandais (n = 24) et des Selle Français (n = 17). Ils ont été tirés au sort à partir de la population de chevaux possibles (présentés à la consultation à l'Université de Berne depuis plusieurs années) et avaient entre 2 et 18 ans. Une technique de microcytotoxicité, dont le taux de reproductibilité dépasse les 95 %, a été utilisée. La méthode utilisée pour le typage et la définition des spécificités de ELA est celle de LAZARY et al. (64).

La distribution des ELA chez les chevaux affectés par le sarcoïde a été comparée à celle des chevaux témoins.

A l'époque, seules 11 spécificités alléliques avaient été identifiées : de W_1 à W_{11} .

LAZARY et al. ont montré que l'ELA-haplotype W_3 , B, était significativement plus fréquent chez les individus sarcoïdiens des races Selle Française, Selle Suisse et Selle Irlandaise, par rapport aux individus témoins des mêmes races.

Simultanément la spécificité des ELA W_{11} était significativement plus fréquente chez les chevaux sarcoïdiens Selle Irlandais, tandis que c'était la spécificité W_5 qui était significativement la plus fréquente chez les Selle Français et les Selle Suisse.

Les résultats suggèrent fortement à LAZARY et al. que la prédisposition des chevaux aux sarcoïdes était associée ou liée au CMH.

Cette étude suggérait, en outre, que les antigènes de classe I identifiés participaient à l'élimination des cellules tumorales sarcoïdiennes. LAZARY et al. se basaient sur des travaux de BROSTRÖM datant de 1979, qu'il a développés depuis (18).

De plus, LAZARY et al. émettaient l'hypothèse que les antigènes de classe I ne remplissaient qu'un rôle de marqueur pour d'autres gènes associés (gènes de classe II) (64).

La présence et la fréquence de certains antigènes ELA a été étudiée la même année (1985) par VAREWYCK et al. sur les quatre populations de chevaux majeures en Belgique. Les techniques utilisées étaient semblables à celles de l'étude de LAZARY et al. (110).

Cette étude avait pour but de développer les connaissances sur les ELA et leurs spécificités dans la population équine belge.

De même, de multiples études de typage des ELA ont été effectuées sur de multiples races d'équidés au fil des ans, aboutissant à la connaissance que l'on en a actuellement.

Cette connaissance est résumée dans l'étude de LAZARY et al. de 1994 (65).

Dans cette étude de la fréquence et de l'association entre les ELA et le sarcoïde, 2 026 chevaux ont été sérologiquement typés.

Les 2 026 chevaux représentaient cinq races (Arabes, Freiburger, Selle Français, Selle Irlandais et Selle Suisse), les plus nombreux étant les chevaux de races Selle Suisse (n = 1 071) et Freiburger (n = 517).

Une analyse statistique des résultats a permis de déterminer la distribution des antigènes ELA dans un échantillon de chevaux atteints de sarcoïde équin.

Il en ressort que c'est l'ELA-spécificité DW13 du locus D qui est le sérotype le plus associé à la susceptibilité de développer un sarcoïde dans les races Selle Irlandais, Selle Suisse et Selle Français (associé, pour cette dernière race à l'allèle de classe I A3) (65).

Pour la race Freiburger, c'est l'Haplotype ABe 108 qui apparaît le plus lié à la susceptibilité de développement d'un sarcoïde.

Quant aux chevaux de race arabe, c'est l'ELA A1 qui représente la plus forte association avec la susceptibilité, même si le résultat n'est pas significatif du fait du faible nombre d'animaux atteints (n = 8) sur les 118.

BROSTRÖM, en 1995, a montré la relation entre différents allèles des ELA et le sarcoïde équin (15), (Tableau X, p.47).

Le chercheur Suédois a étudié, épidémiologiquement et cliniquement, 23 paramètres sur 120 chevaux Suédois présentant des sarcoïdes diagnostiqués cliniquement et même histologiquement sur 64 chevaux traités chirurgicalement.

	Spécificité des ELA presents (+) ou absents (-)							
	A2+	A2-	A3+	A3-	A5+	A5-	W13+	W13-
Apparition (moyenne ± ET)	4.1±1.7	3.6±2.0	3.6±2.1	3.8±1.8	2.9±1.1	4.2±2.1	3.4±1.8	4.1±2.1
N° des chevaux	16	46	29	33	24	38	31	31
Significatif	ns		ns		p = 0.009		ns	

Tableau X - Spécificité des ELA en relation avec l'apparition de sarcoïdes, d'après BROSTRÖM, (1995) (15)

Parmi les 23 paramètres, il existait les mêmes spécificités alléliques des ELA pour 78 chevaux sur 120.

Cette étude (15) a confirmé, pour les chevaux étudiés, que :

- le sexe, ou la robe, n'avaient pas d'impact significatif sur le nombre de chevaux développant un sarcoïde, ni sur la localisation ou la taille des tumeurs.
- l'apparition précoce de la maladie était significativement liée à la présence de l'allèle de Classe I A₅.
- la prévalence de la maladie était significativement plus élevée en présence simultanée des allèles A₃ (Classe I) et W₁₃ (classe II).
- la récurrence était significativement plus élevée avec la présence de l'allèle W₁₃ (classe II) dans le génome du CMH.

En fait, pour cette étude, 40 % du risque de développer un sarcoïde dans la race suédoise est associé au bagage génétique de ce cheval, (tableau XI, p.48).

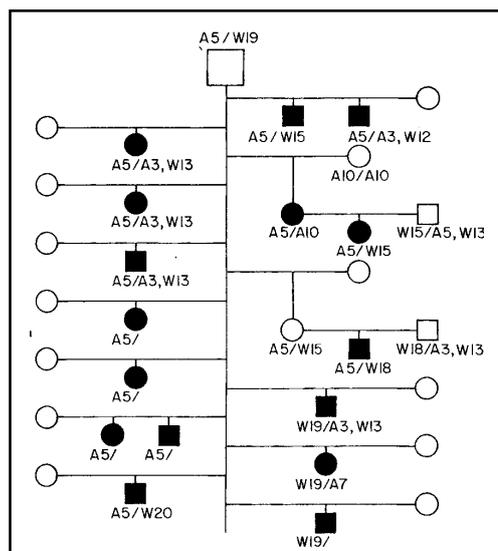
A2+	Nbre de chevaux avec récurrence	Nbre de chevaux sans récurrence	Significatif *
W13+	14	11	p = 0.049
W13-	5	14	
A3+/W13+	12	10	ns
A3-/W13-	5	14	
A5+	9	7	ns
A5-	10	18	
A2+	3	8	ns
A2-	16	17	

* 2x2 table d'analyse du χ^2 . Non significatif = ns / Tous les A3+ étaient aussi W13+, trois W13+ étaient A3-

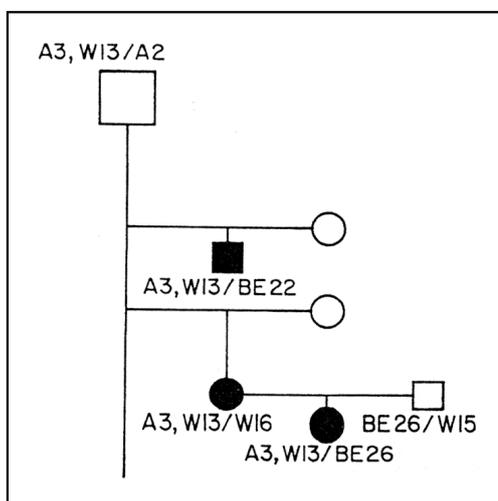
Tableau XI - Spécificité des ELA relative à la récurrence de sarcoïdes, d'après BROSTRÖM, (1995) (15)

Une autre voie de recherche initiée par GERBER et al. en 1989, est le typage des ELA dans des lignées équines fortement affectées par le sarcoïde, (fig. 8 et 9) (42). Ce type d'étude a été repris par d'autres chercheurs, tels que LAZARY et al. (63, 65) et nous offre une bonne vision des allèles les plus fréquemment associés au développement de la maladie.

Ces études peuvent être résumées par les deux figures suivantes :



Figures 8 et 9
Résultats de typage des ELA dans des familles sujettes aux sarcoïdes.
Association avec l'haplotype A5.
Tiré de GERBER et al. (1989) (42)



n mâles indemnes
l femelles indemnes
n mâles affectés par le sarcoïde
l Femelles affectées par le sarcoïde

Au vu de ces études (15, 17, 42, 63, 65, 73), il apparaît une très forte relation entre les allèles A₃, A₅ (de classe I), l'allèle W₁₃ de classe II d'une part et la sensibilité au sarcoïde, d'autre part. Ces études sont à mettre en relation avec les études pratiquées chez la femme et qui ont mis en évidence une liaison forte entre les gènes codant pour les HLA A, B, C, DQ et DP (présent dans le CMH) et de nombreuses maladies telles que le carcinome épidermoïde du Cervix. Dans cette dernière maladie le risque est significativement plus important chez les femmes possédant le HLA DQW3 (113). Or, il apparaît que le carcinome épidermoïde est très probablement induit par un virus (113), ce qui est à mettre en parallèle avec ce que l'on sait de l'étiologie du sarcoïde équin : Les similitudes entre ces deux maladies sont intéressantes.

Toutefois cette relation n'est pas absolue : même s'il est vrai qu'une très forte proportion d'animaux malades portent ces antigènes, seule une petite proportion de chevaux les portant sont cliniquement affectés (63).

Enfin personne ne sait encore si ce sont les molécules pour lesquelles code le CMH, elles-mêmes, ou si un ou des gène(s) associé(s) joue(nt) un rôle dans cette pathogénie

3 - Etude des mécanismes pathogéniques possibles

De récentes recherches suggèrent des mécanismes pathogéniques possibles.

a - Etude de BROSTRÖM, TROYE-BOMBERG, PERLMANN (18)

D'après cette étude de 1995, il semblerait qu'un système de défense naturel existe : des lymphocytes qui reconnaissent préférentiellement et lysent les cellules tumorales déficientes en antigènes de surface du CMH et ce sans intervention des anticorps, ou de récepteurs conventionnels aux cellules T.

Ce type particulier de lymphocyte peut être généré in vitro mais la connaissance des phénotypes de surface des lymphocytes équins est encore très limitée.

D'autres études sont nécessaires afin de déterminer le phénotype des cellules cytotoxiques mis en cause.

De plus, les mécanismes par lesquels un sérum allogénique du cheval génère, in vitro, des lymphocytes avec des capacités cytotoxiques de type NK (Natural Killer) restent encore inconnus.

b - Etude de Christine COCHRANE (28)

Cette étude sur les modèles in vivo de cicatrisation chez le cheval permet d'appréhender, de façon indirecte, la pathogénie du sarcoïde équin.

Cette étude remarque que le sarcoïde fait partie des trois principales complications d'un processus de cicatrisation chez le cheval, avec la chéloïde (ou tissu d'hypergranulation) et les plaies atones.

La cicatrisation est souvent plus compliquée chez le cheval que chez d'autres espèces domestiques (28).

Le sarcoïde, ainsi que les deux autres complications, peuvent aboutir à une plaie chronique. La cicatrisation possède trois phases :

- la phase inflammatoire,
- la phase de réparation proliférative dite phase de granulation,

- la phase de remodelage.

Chacune de ces phases peut être interrompue dans le cadre d'une plaie chronique.

Dans le cas qui nous intéresse, c'est à dire le sarcoïde équin, il est flagrant au vu de cette étude, qu'une lésion sarcoïdienne diffère grandement d'un tissu normal et d'un tissu de granulation (28) :

- la lésion sarcoïdienne contient significativement moins d'Hydroxyproline qu'un tissu normal ou qu'un tissu de granulation, tandis que la peau d'une tumeur sarcoïdienne possède plus d'hydroxyproline qu'une peau normale.
- une tumeur sarcoïdienne possède un taux de procollagène PICP de type I (ou «Carboxyterminal Propeptide of type I Collagen») significativement supérieur à celui des échantillons de peau normale ; or, celui-ci intervient dans l'agrégation plaquettaire et en tant qu'élément clé de la fibroplasie et de la contraction d'une plaie.
- le taux de croissance des fibroblastes du derme normal est significativement plus grand que dans des cellules de sarcoïdes. Ce taux diminue si on ajoute aux cellules étudiées du TGFβ1 (ou transforming growth factor β1) ou du FGFb (Fibroblast Growth factor b).
- les fibroblastes de sarcoïdes possèdent une apparence très différente des fibroblastes de tissus sains. En outre, les fibroblastes de sarcoïdes possèdent souvent une morphologie différente les uns des autres.

Il ressort de cette étude que le déséquilibre entre protéinases et inhibiteur de croissance, dans les plaies chroniques, peut aboutir, comme un fort taux de métalloprotéinases activées, à un retard dans la cicatrisation (28).

Cet état de fait peut participer à la pérennisation d'une tumeur sarcoïdienne.

L'étude de ces mécanismes de cicatrisation peut aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes de croissance d'un sarcoïde, voire peut permettre d'offrir des voies de recherche sur de nouveaux moyens thérapeutiques (TGFβ₁). En effet, la TGFβ₁ peut réduire la prolifération et le taux de croissance des fibroblastes, entraînant un meilleur contrôle voire une diminution de la croissance tumorale.

c - Travaux de BUCHER, SZALAÏ, MARTI, GRIOT-WENK et LAZARY (20)

Des recherches sur le gène suppresseur tumoral p53 suggèrent son possible rôle dans la pathogénie du sarcoïde équin.

La protéine suppresseur de tumeur p53 augmente la stabilité génétique de la cellule et joue donc un rôle crucial dans la suppression des tumeurs.

Cette protéine supprime chez l'homme l'action du FGF (Fibroblast Growth Factor) et inhibe l'angiogénèse en augmentant par une régulation haute le taux de Thrombospondine-1 (29). D'une déficience en protéine p53, fonctionnelle ou structurelle, peut donc résulter une prolifération incontrôlée de fibroblastes et une stimulation de l'angiogénèse (29).

Le gène équin codant pour la protéine p53 a été analysé en séquençant les exons 5 à 9, région incluant la majorité des mutations connues et toutes les zones mutagènes dans toutes les espèces pour lesquelles des investigations ont déjà été pratiquées (20).

Ces séquences géniques, amplifiées et clonées, ont été comparées avec les séquences connues d'autres animaux : par exemple ces séquences sont à 92 % identiques à celle du chat (20).

En outre, il s'est avéré en étudiant du tissu sarcoïdien et des leucocytes périphériques sur 28 chevaux atteints de sarcoïde et en les comparant aux tissus de 11 chevaux sains que la fréquence de mutations naturelles sur le gène p 53 semblait basse chez le cheval (20).

En effet, sur les 39 chevaux étudiés, aucune mutation n'a été détectée.

Cette remarque n'est pas en faveur du développement de sarcoïde chez un cheval par mutation spontanée dans la région des exons 5 à 9.

Il existe d'autres mécanismes par lesquels la protéine p53 peut perdre sa fonction de suppresseur tumoral.

La forte incidence de l'infection au BPV dans le sarcoïde équin semble indiquer une inactivation fonctionnelle de la protéine p53 par la protéine appelée "BPV encoded E6 Protéin" (5).

Il existe des exemples bien documentés en médecine humaine de ce phénomène de "neutralisation" fonctionnelle de la protéine p53 humaine par la protéine encodée en E6 du papillomavirus humain ou HPV (5, 20, 29).

Un mécanisme similaire peut être en cause dans le développement du sarcoïde équin.

La transfection de cellules mammaires humaines normales par la protéine BPV-E6 cause une réduction drastique des taux de p53 (démontrée par immuno-précipitation) suggérant que la BPV-E6 et la HPV-E6 ont des effets similaires (5). D'autres recherches, en particulier des recherches immuno-histo-chimiques avec des anticorps anti-BPV-E6, permettraient de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse de l'action de neutralisation fonctionnelle de la protéine p53 par la BPV-E6 dans la pathogénie du sarcoïde.

4 - Conclusion

Il a été démontré, par WANK et THOMASSEN en 1991, qu'une femme portant l'allèle HLA-DQW 3 du gène de classe II du CMH avait un risque très augmenté de développement d'un carcinome épidermoïde (ou épithélioma spino-cellulaire) du col de l'utérus induit par papillomavirus (65, 113).

De même, certains allèles de gènes de classe II du CMH chez le lapin sont en relation avec le développement de tumeurs induites par le papillomavirus de SHOPE. Cela laisse entrevoir des interactions hôte-virus, similaires à celles retrouvées chez la femme, chez les animaux (65).

En effet, si des transformations oncologiques, dues à un papillomavirus et avec intervention de certains allèles des gènes de classe II du CMH, sont retrouvées chez le lapin, il est possible d'envisager ces interactions chez le cheval.

Comme nous l'avons déjà vu, personne ne sait encore si l'association statistique CMH-Sarcoïde est due à des gènes proches ou liés directement aux gènes du CMH.

De plus amples études devraient clarifier la question.

Pourtant une hypothèse séduisante apparaît :

Comme les sérologies des ELA de classe II sont DQ β locus spécifiques (93) et que les associations avec la maladie sont retrouvées tant avec les antigènes de classe I (A5, ABe 108) que de classe II (DWB) il serait possible que les loci A et DQB ne soient que des marqueurs génétiques, ne jouant pas de rôle réel dans la pathogénie, et que plus probablement il existe un gène fonctionnel ou une région non-codée entre le Locus A et le Locus DQB qui serait responsable de cette sensibilité au sarcoïde.

Pour en savoir plus sur le volet génétique de cette maladie il est nécessaire de cartographier le plus possible de marqueurs polymorphiques génétiques dans la région du CMH particulièrement entre les loci A et D (93).

La première pierre à cette édification d'une carte génétique du cheval a été posée le 20

octobre 1995 lors du premier colloque sur la cartographie génétique du cheval, qui eut lieu à Lexington (Kentucky, USA) (41).

Il a été décidé, entre autre, de travailler, avec 25 laboratoires, à l'élaboration d'une carte génétique du cheval et ce, en 3 parties :

- une carte génétique de liaison.
- une carte génétique physique.
- une carte génétique comparative.

La cartographie génétique de liaison fait intervenir des marqueurs (150 au minimum) régulièrement espacés.

Les marqueurs sont espacés de 20 CMorgans le long du génome (estimé à 3000 CM). Un gène intéressant pour l'étude, ne devrait donc pas être à plus de 10 CM d'un marqueur.

Pour pallier à tous les aléas, un groupe de 300 marqueurs a été choisi.

Ce sont des marqueurs ADN microsatellites, c'est à dire de courtes séquences répétitives de 1 à 4 paires de bases la plupart du temps (TG)_n, T et G représentant respectivement la Thymidine et la Guanine et n un nombre de nucléotides compris entre 10 et 60 (41).

Ces marqueurs sont hautement polymorphiques et l'on pense qu'il en existe plus de 100 000 distribués aléatoirement à travers le génome eucaryotique.

Cette cartographie génétique comprend différents types de cartes :

- La carte physique représente simplement l'identification de la localisation de gènes sur le chromosome ou sur de longs clones ADN.

L'identification de ces localisations utilise le principe de fluorescence après hybridation in situ (ou FISH).

Ce sera un travail long car non encore pratiqué sur les 33 chromosomes équins (31 autosomes et 2 chromosomes sexuels).

- La carte comparative permettra, comme son nom l'indique, de comparer l'organisation du génome équin avec celui d'autres espèces.

Cela permettra d'initialiser des recherches prospectives plus précises à partir de données connues dans d'autres espèces.

En l'état actuel des connaissances, le sarcoïde équin peut donc être défini comme :

une maladie tumorale induite par un virus, avec une grande variété de manifestations résultant de l'interaction entre l'agent étiologique, l'environnement et le génome de l'hôte (15).

Voyons maintenant comment, malgré les lacunes des connaissances sur cette maladie, les moyens thérapeutiques ont évolué.

VI - THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du sarcoïde équin, l'évaluation de toute méthode de traitement est difficile parce que les tumeurs peuvent varier en taille dans le temps jusqu'à disparaître parfois pour réapparaître ensuite (43).

Les lésions verruqueuses, comme nous l'avons vu, peuvent stagner des années avant de se transformer en sarcoïde fibroblastique très agressif (19), laissant le praticien devant le dilemme suivant :

Est-il plus judicieux de pratiquer l'exérèse de la tumeur verruqueuse au risque de provoquer une "flambée" fibroblastique ou doit-on laisser le sarcoïde verruqueux stagner ? (94)

Certains estiment qu'une intervention thérapeutique doit toujours être envisagée en fonction du préjudice esthétique ou fonctionnel causé par le sarcoïde (7, 21).

D'autres auteurs estiment qu'il faut considérer la situation dans son ensemble, surtout si le praticien estime le cas trop sévère par les moyens thérapeutiques conventionnels existants (55).

Ainsi, le praticien peut et doit s'abstenir de traiter les cas graves dès lors que d'autres contingences, nécessitant la prolongation de la vie du cheval, interviennent telle que la gestation.

En corollaire, si le type de contingence citée ci-dessus n'intervient pas, le praticien se doit d'envisager et de préconiser l'euthanasie de l'animal (56).

Ces questions ainsi que la taille de la (ou des) lésion(s), leur nombre et leur localisation vont conditionner la décision thérapeutique, tant sur le plan décisionnel pur que sur la technique employée (50).

Il est communément reconnu (19, 72) qu'une lésion unique et de faible diamètre et loin des membres et des extrémités (50), possède un pronostic bien meilleur que des lésions multiples sur les membres.

L'exérèse simple, nous le verrons, est le traitement de base sur lequel s'appuient les autres techniques, qu'elles soient chirurgicales, physiques, immunologiques ou chimiques. (19, 58, 59, 71, 72).

La littérature rapporte un taux de récurrence d'environ 50 % après exérèse simple (33, 43, 50, 59). Cela est dû au fait qu'en général il est difficile de pratiquer une exérèse totale de la lésion souvent placée dans une zone peu accessible et/ou ne possédant que peu de chair à retirer. De plus, le sarcoïde équin est localement très invasif (19), sans limite nette, ce qui rend l'exérèse tout au plus approximative.

En outre, la taille, souvent très importante, de la tumeur complique encore la tâche du chirurgien.

En effet, les praticiens ne découvrent en général le cas que très tard dans l'évolution de la maladie, les propriétaires ne consultant que quand les tumeurs deviennent trop gênantes dans le travail du cheval ou pour sa vente.

Pour toutes ces raisons, les praticiens et les chercheurs ont essayé de découvrir des traitements adjuvants autre que la chirurgie simple.

Lors de la gestion thérapeutique d'un sarcoïde équin, le traitement fait intervenir la plupart du temps un traitement combiné chirurgie / autre technique, sauf si la localisation ne le

permet pas (telle que la localisation péri-oculaire) (71). Toutefois, pour plus de clarté dans le propos, nous étudierons les techniques séparément en les subdivisant en 4 groupes distincts :

- les méthodes chirurgicales
- les méthodes physiques (ou physiothérapie)
- les méthodes immunologiques (ou immunothérapie)
- les méthodes chimiques (ou chimiothérapie)

A - LES METHODES CHIRURGICALES

1 - Exérèse chirurgicale

Cette méthode est la première méthode thérapeutique, servant souvent de base aux autres. En effet, en limitant le volume et / ou la surface de la lésion sarcoïdienne, la chirurgie permet une meilleure efficacité des autres techniques.

Compte tenu de la difficulté de percevoir la limite tissu sain/lésion (59), l'exérèse requise se doit d'être large (0,5 à 1 cm de tissu macroscopiquement sain retiré autour de la tumeur) (19, 59).

Cette technique apparaît parfois difficile voire irréalisable, principalement aux abords des oreilles, des paupières, des ligaments et des tendons, ou des capsules articulaires des membres (19, 59, 106).

Le taux de récurrence est parfois considéré comme supérieur à 50 % pour certains auteurs, atteignant même 60 % (32).

De plus, les récurrences sont dans 90 % des cas, plus agressives localement que la tumeur primaire, dans une étude portant sur la chirurgie conventionnelle sur 14 chevaux à sarcoïdes avérés (32).

Après exérèse, les tumeurs réapparaissent parfois jusqu'à 10 à 15 ans après, mais en général, elles réapparaissent dans un délai de 3 ans, la majorité avant 6 mois (19, 21, 59).

La technique utilisée se doit d'être très précise car si le sarcoïde ne métastase pas, il peut s'"auto-transplanter" dans les environs de la plaie chirurgicale "transporté" par les instruments chirurgicaux ou par friction et grattage de la plaie causant une récurrence précoce (19, 59, 69).

Les instruments qui touchent la tumeur ne doivent pas toucher le tissu sain, cette technique est dite technique du "no-touch" (69).

Lorsque la tumeur est simple, de faible taille et semble bien différenciée, la chirurgie simple recherchera au maximum une cicatrisation par première intention.

Celle-ci devra être surveillée régulièrement, les chevaux ayant une forte propension à développer des chéloïdes (ou tissu de granulation exubérant), voire des plaies atones, entraînant une chronicité du phénomène de cicatrisation et des complications infectieuses (10, 11, 28, 84).

Les complications doivent être gérées, selon la situation, par différentes pratiques thérapeutiques telles que le bandage, l'application de topiques (spray au N-butyl Cyanoacrylate ou Corticostéroïdes) (10), ou par une autogreffe de peau (59).

Il arrive parfois, lors d'ablation des tumeurs particulièrement volumineuses, que la cicatrisation par seconde intention soit la règle imposée par les circonstances.

Pour limiter les risques de dissémination de cellules tumorales, postérieurement à la chirurgie, particulièrement lors de l'ablation de tumeurs volumineuses dans des régions

difficiles d'accès ou proches de structures anatomiques importantes qui doivent rester intactes, le praticien peut envisager d'exécuter un examen histologique de la surface de coupe des marges de l'exérèse, afin de rechercher la présence de cellules tumorales résiduelles démontrant que l'exérèse n'a pas été assez large et que le pronostic s'oriente plutôt vers la récurrence, si la situation reste en l'état (1).

La présence de ce tissu tumoral à des endroits précis de la plaie entraîne une exérèse complémentaire très précise du fait de la "carte" histologique réalisée sur la plaie (1).

L'électrochirurgie avec électrocautérisation apparaît alors comme une bonne extension de la technique chirurgicale car elle brûle et donc limite les cellules tumorales dans le bassin de la plaie (30, 50).

L'exérèse au bistouri électrique peut être complète, large ou juste pour l'abrasion des lésions (30).

La chirurgie n'est donc parfois pratiquée que pour réduire la lésion afin de la rendre plus réceptive à une autre thérapie.

2 - La cryochirurgie

Cette technique est utilisée avec succès par de nombreux praticiens, souvent après une exérèse chirurgicale même partielle et donne des résultats satisfaisants dans environ 70 % des cas (les études donnent des résultats variant entre 60 et 90%) (21, 30, 55, 69, 72, 83), du moins pendant la durée d'observation des cas qui se situe entre 6 mois et 3 ans (tableau XII).

Protocole	Nombre d'animaux	nombre de non récidive (durée d'examen)	Références
Cryothérapie après exérèse chirurgicale	50	34 (12 mois)	Fretz (1980)
Cryothérapie après exérèse chirurgicale	10	1 (6-35 mois)	Klein (1986)
Cryothérapie après exérèse chirurgicale	10	8 (6-18 mois)	Steiner (1988)

Tableau XII - Nombre de non récurrence après exérèse et cryochirurgie dans trois études, d'après CADORÉ et al (21).

a - Principe

Cette technique utilise conjointement deux principes : la cryogénèse et la cryoimmunité.

- la cryogénèse représente la destruction des cellules et des tissus par le froid. Cette destruction résulte de différents mécanismes se divisant en trois phases (27).
- la phase immédiate comprend tous les événements situés au moment du contact. Cela comprend la cytolysse due à la formation de cristaux de glace intra et extra cellulaire, de même que l'augmentation des concentrations de solutés (hypertonie) et les altérations des membranes.

La dénaturation des protéines et le choc thermique empêchent, de plus, toute fonction biochimique dans cette phase.

Le refroidissement rapide se montre d'ailleurs plus destructeur que le refroidissement lent

de par la formation rapide - presque instantanée - de cristaux de glace très vulnérants pour les tissus.

Toutefois, lors d'une congélation lente, les cristaux subissent un processus de recristallisation : les cristaux s'agrandissent causant une augmentation de la sévérité des dommages.

La technique de refroidissement devra donc utiliser les deux principes (lent et rapide) pour maximiser la mort cellulaire.

- la phase retardée de la cryonécrose est due à la thrombose des vaisseaux sanguins dans les régions gelées. Celle-ci apparaît dans les heures qui suivent la congélation et cause des dommages endothéliaux. Cette thrombose et cette ischémie entraînent une mort cellulaire bien au-delà de la zone directe de dommages cryogéniques (27).
- la phase tardive est en fait la phase de cryoimmunité.

En effet, il semble que la cryonécrose augmente la réponse immunitaire de l'organisme à certains cancers (13, 27, 61) et ce par des mécanismes tant humoraux qu'à médiation cellulaire.

Certains rapports cliniques suggèrent la régression de lésions tumorales distantes après cryochirurgie sur une tumeur sarcoïdienne isolée.

Cette réponse immunitaire pourrait être la cause du faible taux de récurrence de la cryochirurgie par rapport à la chirurgie conventionnelle (27, 33) avec évidemment une destruction plus effective des cellules tumorales.

b - Technique

Le cryogène utilisé peut être toute substance capable de produire une température très basse, le but étant d'atteindre rapidement des températures intracellulaires inférieures à -20°C .

En pratique, l'azote liquide, l'oxyde nitreux et le dioxyde de carbone sont les 3 produits les plus utilisés, mais d'autres pourraient l'être tels que le fréon, l'oxygène, le propane ou l'air liquide (54).

L'azote liquide a plusieurs avantages : un point d'ébullition plus bas que les autres (-196°C), il est inodore, incolore, biologiquement inerte et non toxique. Il est de plus relativement peu cher et se stocke assez facilement.

Son plus gros désavantage est sa faible vie de stockage. Même dans un récipient sous vide il perd 8 % par jour (27, 69).

L'oxyde nitreux peut atteindre -89°C et possède donc un pouvoir réfrigérant plus lent que l'azote liquide, mais il peut aussi facilement se stocker. Il est généralement utilisé sur des lésions superficielles et de petites tumeurs.

Son plus gros désavantage est que l'exposition prolongée du patient et du manipulateur à un fort taux d'oxyde nitreux peut être toxique, cela nécessite donc une bonne ventilation.

Le dioxyde de carbone peut être utilisé sous deux formes : sous forme solide pouvant atteindre -79°C et sous forme de gaz atteignant -75°C . La encore la nécrose est moins rapidement atteinte qu'avec l'azote liquide.

Comme l'oxyde nitreux, le dioxyde de carbone permet une congélation superficielle plus contrôlée et une cryoadhésion, c'est-à-dire l'adhésion du cryogène sur la lésion, par le principe du froid.

La technique d'utilisation la plus simple de ces cryogènes est l'application par spray ou

pulvérisation à l'aide d'applicateurs appropriés, (fig. 10) (27, 36).

L'azote liquide peut être déposé ou injecté à l'aide de sondes dans ou sur la lésion après l'avoir isolée du reste du tissu sain par du polystyrène expansé ou des gazes imbibées de vaseline, pour éviter une cryonécrose excessive du tissu sain.

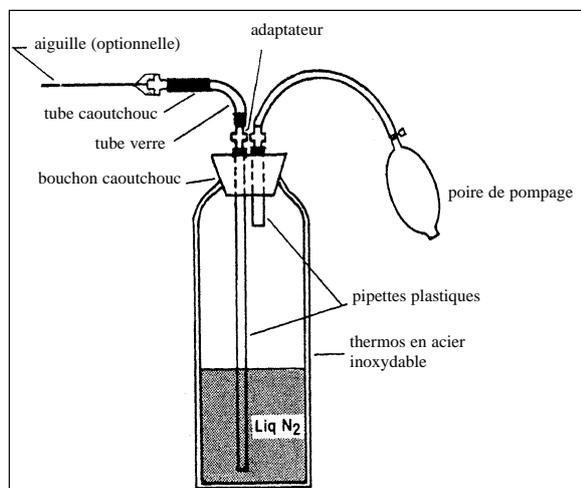


Figure 10
Diagramme d'une bouteille thermos transformée en pulvérisateur d'azote liquide pour utilisation directe sur site de cryochirurgie, d'après CLEM et DE BOWES (27)

Ces techniques utilisent le principe d'expansion JOULE-THOMSON (27). Pendant le refroidissement, différentes méthodes de contrôle sont possibles :

la palpation et l'observation sont en général suffisantes dans une cryochirurgie de zones non vitales.

Si le cas le requiert, il existe des thermocouples mesurant la température : ils sont recommandés lorsqu'une cryogénèse excessive causerait des lésions plus sévères que la lésion initiale (36). Les températures mesurées le sont à la base (à 0,5 cm sous la base de la lésion) et à la périphérie (à 0,5 ou 1 cm du bord de la tumeur). Les aiguilles du thermocouple ne doivent pas trop toucher de tissus sains au risque de leur transmettre, via le métal de l'aiguille, la très basse température émise par le cryogène (27, 59, 72, 90).

Même si les aiguilles à thermocouples sont en place, l'observation et la palpation doivent toujours être entreprises pour pallier de possibles erreurs de mesure - une aiguille piquée près d'un vaisseau sanguin refroidira moins vite - ou à des malfunctions de l'appareil.

La température à atteindre est de l'ordre de -25°C en intralésionnel, entre -20°C et -30°C selon les auteurs (21, 27, 36, 49, 59).

Il est conseillé de pratiquer deux à trois cycles gel - dégel afin d'être sûr de geler la base de la tumeur. (27, 59, 69)

La température adéquate doit être maintenue 1 minute avant de réchauffer la lésion à la température ambiante.

Une tranquillisation de l'animal alliée à une anesthésie locale est souvent suffisante, surtout si les lésions tumorales sont petites et peu nombreuses.

Toutefois l'anesthésie générale du cheval est parfois nécessaire ; cela dépend du caractère du cheval, ainsi que de la taille, de la localisation et du nombre de tumeurs.

Certains auteurs estiment que cette technique n'est pas appropriée pour le traitement de sarcoïdes dans certaines localisations telles que l'oeil et les zones préarticulaires (50, 56).

La pulvérisation sera préférée pour les lésions volumineuses et la sonde sur des lésions de moins de 4 cm de diamètre.

Si la lésion est proche d'un vaisseau sanguin d'importance, il conviendra au préalable de le ligaturer.

c - Post-opératoire et complications possibles

L'évolution de la lésion dans les heures et les jours suivant l'opération devra être bien expliquée au propriétaire du cheval.

En effet, 3 à 4 heures après l'intervention apparaît un oedème exsudant un liquide sérohémostatique qui persiste 24 à 48 heures, suivi d'une escarre, elle aussi exsudative, hyperhémique, ne laissant la place à un tissu de granulation qu'après 10 à 14 jours. Pendant toute cette période la plaie exhale une odeur nécrotique normale mais très désagréable (27). Dans les zones humides de type cutanéomuqueuses par exemple, l'escarre est massivement purulente alors qu'elle est parcheminée dans les zones sèches. Cela justifie amplement une prophylaxie tétanique post-opératoire immédiate et l'emploi d'antibiotiques jusqu'à apparition du tissu de granulation, soit 15 jours environ (21, 30, 59).

La cicatrisation par seconde intention est assez rapide et progresse de la périphérie vers le centre de la lésion. La région cicatricielle, initialement dépilée, sera plus tard recouverte de poils blancs.

Un contrôle à 2 ou 3 mois est préconisé afin de repérer d'éventuelles récurrences.

Les complications pouvant apparaître, sont de 4 ordres et varient en fonction de la localisation de la lésion (33) :

- chéloïde ou tissu de granulation exubérant souvent retrouvé sur les membres.
- pertes fonctionnelles dues à une paralysie faciale, la chute d'une paupière ou d'un cartilage auriculaire, dénotant une mauvaise utilisation de la technique.
- une arthrite septique, avec des lésions souvent irréversibles dénotant une mauvaise maîtrise de la technique, avec lésions des structures sous-jacentes de la lésion.
- une infection post-opératoire qui reste toujours possible.

d - Limites de la cryochirurgie

La cryochirurgie est déconseillée à proximité immédiate de l'oeil ou des extrémités distales, zones anatomiques sensibles où des problèmes de cicatrisation peuvent apparaître (59).

Mal utilisée, les conséquences de la cryonécrose peuvent être désastreuses.

La durée des narcoses, parfois importante, peut être un facteur limitant (111).

De plus l'aspect et l'odeur de la lésion peuvent indisposer certains propriétaires même avertis.

En outre, cette technique est plus efficace sur les petites tumeurs que sur les grosses.

Enfin, reste une question importante : le coût. Celui-ci est dû au matériel et au temps passé, et tout possesseur de cheval ne pourra pas se permettre une telle dépense.

Malgré tout, la cryochirurgie reste une technique rapide, reproductible et peu douloureuse.

Elle représente une bonne alternative à la chirurgie simple et peut s'avérer nécessaire dans des zones où l'exérèse seule aurait posé des problèmes de cicatrisation insolubles (36, 54).

C'est, de plus, une technique relativement abordable sur le plan pratique (36, 54).

La cicatrice n'entraîne, en général, que peu de gêne si les précisions rappelées ci-dessus sont respectées.

Le post-opératoire est simple quoique un peu choquant pour les propriétaires, et la cryonécrose, rappelons-le, possède un taux de succès très acceptable d'environ 70 %.

3 - La Laserthérapie

a - Principe

La laserthérapie est apparue dans le traitement du sarcoïde au milieu des années 1980 et paraît prometteuse. Elle met en oeuvre le principe d'une émission de lumière dite cohérente (photons de même fréquence et même longueur d'onde) à effet incandescent (102).

L'émission d'une radiation électromagnétique par la source (cristaux, métaux ou gaz) est due à la stimulation des ses électrons par un fort voltage.

Les électrons de la source passent par un état dit excité et reviennent ensuite à leur état normal en émettant des photons cohérents. C'est le principe connu sous le terme de pompage (102).

Le faisceau de photons est ensuite dirigé et focalisé par une série de miroirs puis envoyé dans l'appareil de dissection via un bras articulé ou une fibre optique (fig. 11).

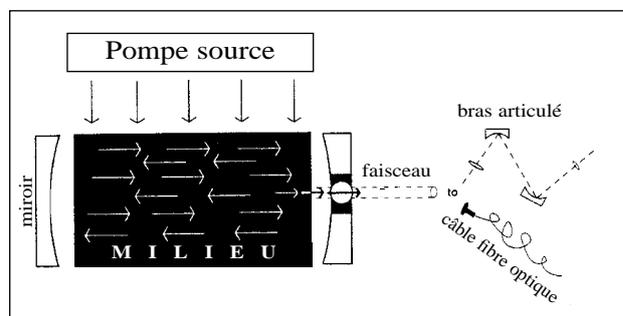


Figure 11

Schéma d'une source laser :

Le milieu détermine la fréquence et la longueur d'onde produites.

Le faisceau de longueur d'onde spécifique peut être dirigé sur le tissu cible via un bras articulé ou une fibre optique (102).

Les deux paramètres déterminant l'efficacité du laser en tant qu'outil chirurgical sont la longueur d'onde et sa densité énergétique exprimée en joules (ou watts/seconde).

Quand une incision rapide est demandée, un point d'arrivée du faisceau de petite taille est recommandé. Cela permet de concentrer une plus grande quantité de joules dans les cellules conduisant à une vaporisation rapide et une incision nette.

Ces incisions sont d'autant plus nettes aujourd'hui, que les lasers modernes utilisent le mode "Super-pulse" - c'est à dire avec des cycles d'irradiation très rapides - entraînant des incisions plus nettes encore et des dommages collatéraux moindres (102).

En médecine Vétérinaire, le laser le plus utilisé est le laser au CO₂, émettant dans les infrarouges (7).

Avec cet appareil et la technique expliquée ci-dessous, VINGERHOEST (111) rapporte un taux de récurrence de moins de 16 % en 1988 alors que CARSTANJEN et al. (22) notent un taux de récurrence moyen chez les chevaux traités de 38 %, allant de 18 % pour les tumeurs solitaires à 50 % pour les tumeurs multiples. DIEHL et al. en 1987 (32) eux rapportent un taux de récurrence de 19 % sur 50 chevaux traités par le laser et ce sur 1 an d'observation.

b - Technique

Le laser au CO₂ est un excellent instrument, tant pour l'incision que pour l'hémostase, car son bras manipulateur peut être utilisé focalisé ou non. Il peut, de plus, être utilisé sous microscope.

Le laser peut coaguler des vaisseaux de 0,5 mm de diamètre et des vaisseaux lymphatiques. Quand le laser est utilisé, l'eau intracellulaire bout, entraînant une explosion des membranes. Les tissus sont vaporisés, les particules cellulaires sont pyrolysées et se

transforment en fumées parfois toxiques (7, 69, 111).

Après résection et évaporation des tissus, le site chirurgical est en principe sec, propre et non exsudatif. De plus le site n'est pas douloureux à la palpation (71, 111).

Pendant la chirurgie, certaines précautions sont obligatoires :

Il faut prévoir une évacuation des fumées de vaporisation ainsi que des lunettes protectrices pour toute personne présente pendant l'opération. Les femmes enceintes sont proscrites de l'opération du fait des risques pour le fœtus (71, 111).

Le champ opératoire doit être délimité par des gazes stériles humidifiées afin d'éviter les dommages collatéraux.

Il est parfois judicieux dans le cas de sarcoïdes multiples de prévoir un "opérateur laser" et plusieurs chirurgiens assurant les sutures.

Cela permet de gagner du temps, donc de réduire le temps de narcose pour le cheval.

c - Post-opératoire et complications possibles

Si toutes les précautions requises sont prises, il n'existe que peu de complications. La désintégration tissulaire va de pair avec la formation d'un film recouvrant et protégeant la plaie et aucune granulation proliférative n'a été retrouvée, même dans le cadre de cicatrisation par seconde intention.

Cela est sûrement dû à la diminution de formation de collagène en post-opératoire après utilisation d'un laser (111)

La cicatrisation par première intention est toujours possible et souhaitable. Toutefois, l'épithélialisation de la plaie et sa contraction peuvent être lentes (71).

Il peut exister une légère inflammation et parfois des infections se développent. Le post-opératoire est simple pour le propriétaire et consiste principalement en des soins locaux (Bétadine, Mercurochrome...) et l'administration d'antibiotiques.

d - Limites de la technique

Le laser à CO₂ est un matériel potentiellement dangereux nécessitant des mesures de protection importante et une technicité pointue des opérateurs. C'est le facteur limitant le plus important pour son utilisation (7, 111).

D'autre part, l'extension des dommages thermiques est minime de part et d'autre de l'incision au laser à CO₂, garantissant une survie de cellules néoplasiques si l'exérèse a été incomplète.

Enfin le coût exorbitant de l'appareil et la technicité de son entretien en font, à notre avis, une technique réservée à l'élite de la médecine vétérinaire (écoles vétérinaires, universités, très grandes cliniques spécialisées) (83).

Cette technique est, par ailleurs, assez séduisante, malgré son taux de récurrence très variable selon les auteurs (59, 83, 111).

B - METHODES PHYSIQUES

1 - Hyperthermie

L'hyperthermie intratumorale est induite par un courant haute fréquence : 2MHz. Il semble malgré le peu d'études rapportées, que cette technique aurait une certaine efficacité dans le

traitement des petites tumeurs sarcoïdiennes, principalement verruqueuses (33,48, 56, 69). Un champ électrique est utilisé via une sonde de surface ou une sonde-aiguille, afin d'amener le tissu visé à une température de 50°C et pendant une durée préconisée de 30 secondes (90).

De cette hyperthermie résulte la mort des cellules tumorales.

Les sondes de surface traitent une zone d'environ 1 cm² pour 3 à 4 mm d'épaisseur (19), tandis que les sondes-aiguilles traitent une zone d'environ 1 cm³ à chaque application.

De multiples traitements à 2, 3 semaines d'intervalle sont nécessaires pour atteindre la disparition complète de la tumeur traitée (48, 90).

Sur quelques cas rapportés, cette technique aurait vu la régression de la tumeur traitée, sans récurrence, à 7 ou 12 mois après le dernier traitement. De plus cette technique, peu utilisée, peut être pratiquée en synergie avec la radiothérapie (33, 48, 71).

La faible zone d'action de cette technique permet une grande précision dans le traitement, de même que les séances répétées potentialisent son utilisation lors de sarcoïdes péri-oculaires.

Toutefois ce dernier argument est aussi une limite de la technique qui ne permet de soigner que de petites tumeurs (56).

De plus le fait de revenir très souvent et un grand nombre de fois (59, 90) peut devenir fastidieux (50).

Enfin il apparaît que cette technique ne possède pas réellement de bénéfice par rapport aux autres techniques connues.

2 - La radiothérapie

La radiothérapie, principalement la brachythérapie, a fait l'objet de plusieurs études dans le domaine du traitement des sarcoïdes.

Les techniques utilisées sont principalement des techniques de radiothérapie intratumorale.

a - Principe

Le principe fait intervenir une irradiation aux radiations gamma émises par de petits implants radioactifs disposés régulièrement en différents points stratégiques de la tumeur.

Les sources émettrices de gamma sont diverses (or 198, iridium 192, radon 222, radium 226, césium 137, cobalt 60 ou tantalum 182).

Les émissions bêta nuisibles sont souvent arrêtées en insérant la source émettrice dans une gaine de platine (59).

Les sources se présentent sous forme de graines ou de fils avec guide de nylon souple afin de faciliter la mise en place.

Les cellules sont détruites, de façon contrôlée, par irradiation, comme "brûlées" de l'intérieur.

Les trois sources les plus utilisées, car les plus efficaces, sont l'or (Au 198), le radium (Ra 226) et surtout l'iridium (Ir 192) (21, 49, 56, 59, 69, 105).

b - Technique

L'implantation se pratique sous anesthésie générale ou sédation avec anesthésie locale, selon le caractère de l'animal, la taille et le nombre de tumeurs.

L'implantation, par exemple, de graines d'iridium 192, est possible parce que celles-ci sont

enchâssées dans des rubans de nylon et espacées d'un centimètre. La technique est facile justement grâce aux tubes souples de nylon qui servent de guides. Les graines font entre 2 et 4mm de long (7).

L'implantation fait intervenir une géométrie à 1 ou 2 plans selon la taille de la tumeur. La force de chaque graine est de 2,2 à 3,7 10.8 Bq (becquerel).

Les rubans, quand la tumeur en nécessite plusieurs, sont eux-mêmes espacés d'un centimètre environ.

Le taux de référence de la dose de radiation nécessaire à la destruction tumorale est de 0,4 Gy/h, pour un nombre de graines comprises entre 38 et 65 (105).

La dose de radiation planifiée est de 60 Gy (dose minimale cible). Les chevaux sont, de plus, confinés dans une écurie spéciale, radio-protégée.

Un traitement et un suivi informatique prévisionnel de chaque implant est mis en place. La dose de radiation est délivrée en 4 à 9 jours, en tous cas pour l'Ir 192 (4,8 à 8,9 jours (105). Une fois la dose délivrée, les implants sont retirés.

Le taux de résolution totale de la tumeur sarcoïdienne péri-oculaire avec cette technique est très important.

Selon la source utilisée, la technique et le critère retenu, ce taux de réussite oscille entre: 86,6 % (soit 55 régressions sur 63 sarcoïdes périoculaires avérés) (105) et 98 % (soit 49 guérisons totales sur 50 sarcoïdes périoculaires traités (55). Ce taux de guérison de la radiothérapie sur le sarcoïde périoculaire peut même être de 100 %, c'est-à-dire 3 guérisons totales sur 3 lésions traitées, du moins dans l'expérience pratiquée par CADORÉ (tableau XIII, p.62) (21).

Dans le cas des sarcoïdes se situant sur d'autres sites, KNOTTENBELT et al. notent 10 guérisons totales sur 11 lésions traitées, soit un taux de 91 % (56).

De plus, pour THEON et PASCOE, le taux de P.F.S. à 5 ans, après le dernier traitement par cette technique, est de 74 % pour le sarcoïde (P.F.S. : Progression-Free Survival : survie de l'animal sans progression de la tumeur, à 5 ans en l'occurrence) (21, 105).

Le principal avantage de la technique de brachythérapie est la délivrance continue de hautes doses de radiations localement à la tumeur, tandis que les tissus sains adjacents sont épargnés (71).

En outre cette technique offre des résultats esthétiques très acceptables avec des cicatrices minimales (56).

Protocole	Nombre d'animaux	nombre d'animaux sans récurrence
Aiguilles de Ra ²²⁶ , 3000 à 4000 GY	3	3
Ru ²²² , 6000 GY	5	3
Aiguilles de CO ²⁶⁰ <2000 GY	9	1
2000 GY-4000 GY	166	83
>4000 GY	42	25
Au ¹⁹⁸ 7000 GY	18	15
Rn ²²² 6000 GY	12	11
Ir ¹⁹²	23	22

Tableau XIII - Traitement du sarcoïde : principaux résultats obtenus après radiothérapie d'après Cadore et al. (21)

c - Post-opératoire et complications possibles

Les complications post-opératoires sont surtout connues par l'utilisation la plus commune et la plus efficace de cette technique : le traitement du sarcoïde péri-oculaire.

THEON et PASCOE (105) signalent une résorption tumorale souvent lente (parfois supérieure à un an) avec pour leur étude sur 115 chevaux, les complications suivantes :

- Fibrose palpébrale 10,4 %
- Cataracte 7,8 %
- Kératite plus ulcères cornéens (parfois) 6,9 %

Ils signalent, en outre, des changements esthétiques moins graves tels que :

- Dépilation permanente dans 21,7 % des cas
- Dyspigmentation des poils (en blanc) dans 78,3 des cas.

En résumé, cette technique cause des changements esthétiques dans 100 % des cas et des complications oculaires ou des annexes de l'oeil dans 25,1 % des cas.

A ces complications post-opératoires s'ajoutent des complications pré et péri-opératoires.

La Radiothérapie nécessite une demande à l'organisme d'état concerné, afin de pouvoir disposer de la ou des source(s) de radiations nécessaires.

C'est un processus très difficile, long et fastidieux en France et seules quelques cliniques ou les écoles Vétérinaires peuvent se le permettre et aboutir.

La technique est pointue et nécessite de multiples répétitions afin de réduire au minimum le temps d'exposition des opérateurs.

Ces mêmes opérateurs disposeront d'une radiosurveillance poussée, grâce à des dosifilms nominatifs mis à leur disposition ainsi que deux anneaux - Dosimètres de type TLD (105). Evidemment les femmes enceintes n'ont pas le droit d'officier, ni même d'assister à l'implantation, du fait du risque encouru pour leur foetus.

Toutefois, le bénéfice thérapeutique d'une initialisation précoce de l'irradiation peut grandement contrebalancer les risques potentiels de complication de cicatrisation, même dans le cas d'une tumeur réduite chirurgicalement avant irradiation.

Les meilleurs résultats par cette technique et donc les meilleurs pronostics sont obtenus pour des tumeurs de faible volume dites T1 ou T2 dans la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé), c'est à dire de diamètre maximal égal à 5 cm, (tableau XIV).

Classification (OMS) tumorale	Taille	Carcinome	Sarcoïde
T1	diamètre maximum <2 cm	15	12
T2	diamètre maximum = 2-5 cm	29	27
T3	diamètre maximum >5 cm	8	24

Tableau XIV - Classification OMS et types histologiques de 115 tumeurs périoculaires, d'après THÉON et PASCOE (105).

d - Limites de la technique

Bien que la radiothérapie soit une arme efficace dans la panoplie de traitements du sarcoïde proposés aux praticiens, le danger rencontré par celui-ci lors de cette technique doit toujours être mis en balance par rapport au bénéfice thérapeutique potentiel (39).

Cette technique requiert, donc, une équipe de radiothérapie qualifiée.

En outre, l'équipe et les installations doivent répondre à un cahier des charges très précis et draconien pour obtenir de l'Etat une licence d'utilisation de radio-isotopes, radio-isotopes eux-mêmes difficiles à obtenir, et d'un prix de revient très élevé.

Enfin la taille de la tumeur inférieure ou égale à 5 cm est un facteur limitant au succès et donc à l'utilisation de cette thérapie dite de Brachythérapie.

Tous ces faits concordent et se conjuguent pour limiter, de facto, l'utilisation de la brachythérapie.

C - METHODES IMMUNOLOGIQUES

Certains auteurs fondent l'efficacité de l'immunothérapie sur l'hypothèse d'une étiologie infectieuse de la maladie (59), dans ce sens, elle leur paraît être une thérapie de choix.

Il a été montré que les cellules sarcoïdiennes contenaient des antigènes très différents de ceux de cellules saines et que les chevaux porteurs de tumeurs développent une certaine immunité à médiation cellulaire, même sans mise en évidence de particules virales (33).

Partant de ce principe, différentes voies thérapeutiques ont été explorées avec plus ou moins de succès (97).

1 - Vaccins autologues et hétérologues

Le principe consiste en la tentative de stimuler le système immunitaire de l'hôte par l'injection d'homogénats de tumeurs ou d'extraits acellulaires tumoraux.

Cette technique donna des résultats variables et plutôt décevants : elle stimulait parfois l'apparition de nouvelles tumeurs au lieu d'entraîner la régression des tumeurs existantes (33).

Bien que les mécanismes n'en soient pas encore élucidés, il semblerait que la localisation du transfert d'homogénats ou d'extraits acellulaires tumoraux ait une influence sur le résultat.

L'injection sur les membres entraînerait le développement d'une nouvelle tumeur et non la régression de la tumeur initiale. C'est l'opposé pour le transfert sur le cou.

D'autres tentatives utilisant d'autres produits (vaccins autogènes frais composés de tissu tumoral phénolé après homogénéisation et filtré ou fragments de tumeurs frais ou congelés implantés par voie sous-cutanée) ont été pratiquées sans aucun succès (24).

2 - Le B.C.G.

a - Principe

Depuis longtemps nous savons que le B.C.G. (ou bacille de Calmette et Grézin), c'est à dire une souche vaccinale atténuée de *Mycobacterium bovis*, est un puissant stimulant non spécifique de l'immunité, un immuno potentialisateur.

C'est un puissant stimulant réticulo-endothélial (39, 57).

Il stimule l'immunité à médiation cellulaire par activation des lymphocytes T et des macrophages (30, 49, 50, 71, 119).

Il est principalement utilisé dans le cas de petites tumeurs ou de tumeurs sarcoïdiennes péri-oculaires (24, 62, 84) avec de bons résultats de 83,5 % (71), voire 96% à 100 % de réussite au traitement sur 36 cas (62).

Parfois cela nécessite une exérèse chirurgicale précédant le traitement par le B.C.G. (39, 84, 90).

b - Technique

Les protocoles d'utilisation du B.C.G. varient selon les auteurs, non pas quant au nombre d'injection (tous les protocoles comprennent plusieurs injections, (en général 4 au maximum), mais quant à la quantité et au type du B.C.G. employé :

les protocoles prennent en compte le volume de la tumeur : 2 ml/cm³ (90), la surface de la tumeur : 0,0090 ml/mm² (39), 1 ml / cm² (59), ou le diamètre tumoral : 1 ml / 2,5 cm de diamètre (30).

Certains auteurs ont des protocoles plus radicaux que d'autres : 1 ml / tumeur (19, 24).

Quant aux types de B.C.G. pouvant être employés : ils apparaissent dans le tableau XV, page 66.

Tous s'accordent, cependant, sur le fait que les injections doivent intéresser toutes les tumeurs (84), être intratumorales et multiples afin d'agir sur tous les nodules de la tumeur (57).

En outre, il est communément admis de ne pas pratiquer plus de quatre injections (19, 24, 30, 59, 78). En effet, il apparaît que le risque de choc anaphylactique augmente de façon importante sans une meilleure efficacité de traitement (30).

L'intervalle entre deux injections fluctue aussi en fonction des auteurs, mais il se situe entre 1 et 3 semaines (19, 30, 59), l'état du cheval est toujours pris en compte (59).

Il apparaît, de plus, que les injections sous-cutanées de B.C.G. augmentent l'action du produit, mais aussi les risques de chocs et les complications. C'est pourquoi ces injections sous-cutanées sont à proscrire (30).

Les tumeurs volumineuses devront être réduites chirurgicalement avant de procéder au traitement immunothérapeutique, ceci afin d'en accroître l'efficacité (19, 24, 39). Il est parfois proposé une limite de 6 cm de diamètre au dessus de laquelle la chirurgie est obligatoire (39).

L'anesthésie générale n'est, dans la plupart des cas, pas de mise, même si une tranquillisation reste nécessaire (19, 24, 30, 78).

La dose d'1 ml de B.C.G. vaccinal apporte 4 à 9 10⁶ bacilles viables (119).

Voici résumé sur deux tableaux les différents protocoles possibles avec, pour certains, leurs résultats thérapeutiques (tableaux XV et XVI, p. 66).

Type	Protocole	Nombre d'animaux	Nbre de non récidive (durée de l'examen)	Références
B.C.G inactivé par la chaleur	10 ³ bacilles/ml 0,25 ml/cm ²	61	36 (à 24 mois)	Vanselow (1988)
B.C.G vivant	10 ⁸ bacilles dans 0,63 ml 0,25 ml/cm ² injections multiples (1 à 6 fois)	10	6 (6-29 mois)	Klein (1988)
Cellules de la paroi du B.C.G.	3 mg/ml 0,25 ml/cm ² injections multiples (1 à 6 fois)	10	7 (4-40 mois)	Klein (1988)
Préparation de cellules de paroi de B.C.G. purifié	0,75 mg/ml / 1 ml/cm ²	31	31 (24 mois)	Lavach (1985)
cellules de paroi B.C.G. lyophilisé	0,75 mg/ml / 1ml/cm ²	11	tous les cas dans les cas de tumeurs péri-oculaires 1 sur 5 pour les autres (1-72 mois)	Owen (1987)

Tableau XV - *Traitement du sarcoïde : principaux résultats obtenus après immunothérapie d'après Cadoré et al. 1996 p.34 (21).*

Tableau XVI
Protocole
d'utilisation du
B.C.G.
Desbrosses et al.
1992 (30).

Protocole d'utilisation du B.C.G.

- administration de flunixin méglumine (Finadyne N.D.)
- administration de xylazine (Rompun N.D.)
- désinfection : savon de Marseille
- administration du vaccin B.C.G. Pasteur N.D. (lyophilisat. 10 ml + solvant)
 - ◊ bien mélanger : 2 minutes
 - ◊ aiguilles fines : 25 G (oranges) bien montées
 - ◊ multiples injections lentes, faites obligatoirement depuis plusieurs angles différents dans la tumeur
 - ◊ doses : par 1/10 ml = 5 ml/2,5 cm de diamètre tumoral (au total : environ 1/2 à 3/4 d'ampoule pour une tumeur de la grosseur d'une petite mandarine)
 - ◊ être le plus intratumoral possible, et le moins sous-cutané possible
 - ◊ éviter les trajets fistuleux qui entraînent une perte de vaccin
 - ◊ rythme : 2 à 4 injections à 2 à 3 semaines d'intervalle, jamais plus de 4 injections !
 - ◊ réactions possibles dans l'heure qui suit :
 - œdème, choc : Azium N.D. (10 ml I.V.), adrénaline à 1⁰⁰⁰ (3 à 5 ampoules intratrachéales)
 - hospitalisation : une journée
 - ◊ surveillance : une semaine
 - risques d'œdème local, nécrose, écoulement
 - risques de C.I.V.D. : surveiller température, jugulaire, crottins

c - Post-opératoire et complications possibles

Les réactions inflammatoires, parfois importantes, sont communes lors de B.C.G. - thérapie intralésionnelle.

Le propriétaire du cheval doit être informé que les lésions traitées auront un aspect qui pourra s'aggraver lors des deux premières injections.

La tumeur peut prendre un aspect tuméfié, oedématisé, voire nécrotique, la plaie ulcérée produisant une odeur très forte et très désagréable. De plus la zone d'injection peut devenir douloureuse (réaction inflammatoire) (19, 24, 30, 39, 50, 56, 71).

Des réactions systémiques peuvent apparaître : anorexie, fièvre modérée à forte, abattement, parfois une colique modérée (71).

Des cas de chocs anaphylactiques ont été décrits, de même que des C.I.V.D. (Coagulations Intra-Vasculaires Disséminées) (30, 39, 56) ; il convient donc d'être prudent et de prendre quelques précautions avant et après chaque injection de B.C.G. :

AVANT : . injection 30 mn avant d'antiprostaglandines
 ex : Flunixin-Méglumine (Fynadine N.D.) 1 mg / kg IV (30, 72)
 . injection 30 mn avant de Corticoïdes :
 ex : Prednisolone 2 mg / kg IM (39, 56, 72).

APRES : . surveillance 30 mn en post injection de B.C.G. pour repérer un éventuel choc anaphylactique
 . s'il le faut : Azium N.D. 10 ml IV + Adrénaline 3 à 5 ampoules intratrachéales (30).

d - Limites de la technique

La première limite est inhérente à la taille maximale de la tumeur qui puisse être traitée (6 cm). Cela oblige à un traitement combiné pour des tumeurs plus grandes.

La deuxième limite est représentée par le risque de choc anaphylactique, potentiellement mortel pour le cheval (49, 56, 71).

Une information précise du propriétaire du cheval est nécessaire et c'est celui-ci qui, en dernier ressort, prendra, ou pas, la décision de traiter son cheval.

Le propriétaire doit, en outre, être averti par le praticien de l'aspect lésionnel parfois répugnant lors des deux premières injections.

Le traitement peut être fastidieux, dans le cas de sarcoïdes multiples comprenant, parfois, plusieurs dizaines de tumeurs, car il faut infiltrer toutes les tumeurs (84).

Les surinfections sont rares et la cicatrisation est très rapide après drainage des exsudats et des tissus nécrotiques (84).

Malgré ces inconvénients, l'immunothérapie par B.C.G. reste une technique efficace, peu chère et facile à mettre en place. Cette méthode peut être aussi précédée d'une chirurgie ou de cryochirurgie, ce qui permet de limiter la surface à traiter (49, 119).

Avec cette méthode, le pronostic est lié à la surface tumorale (les tumeurs inférieures à 50 cm³ répondent mieux au traitement) et à une forte leucocytose après la première injection.

Afin de mieux suivre la leucocytose, il est possible de pratiquer une numération-formule avant la première injection et une semaine après. Toutefois, le principal critère d'appréciation de l'efficacité du traitement sera la régression clinique de la lésion et la cicatrisation de la plaie induite.

Curieusement, les tumeurs aux jambes répondent moins bien au traitement (33).

2 - Les dérivés des mycobactéries

a - Principe

Certains essais d'utilisation d'agents immunothérapeutiques provenant de fragments cellulaires isolés de mycobactéries tuées ont été pratiqués avec succès par SCHWARTZMAN et al. qui notaient en 1984 une disparition totale des tumeurs sarcoïdiennes traitées dans 90 % des cas (93).

Le principe actif allié à un excipient huileux est injecté dans la tumeur où il stimule les lymphocytes T résidants. L'excipient huileux permet un «effet dépôt» prolongeant l'administration du principe actif directement sur le site d'action. Les lymphocytes T résidants relarguent des lymphokines, médiateurs recruteurs de macrophages et de polynucléaires neutrophiles. C'est l'effet dépôt qui permet une stimulation immunitaire à médiation cellulaire à long terme. Les parois bactériennes apportées par le produit sont ensuite éliminées par les macrophages qu'elles ont contribué à recruter.

Dans l'étude de SCHWARTZMAN et al, le produit utilisé était le **Cell-Wall Skeleton-Threolose Dimycolate Biologic (Ribi Immunochem Research inc.)**. Il semblerait que l'utilisation de fragments cellulaires ou de préparations de membranes cellulaires modifiées ne provoque pas de choc anaphylactique, même si les réactions inflammatoires peuvent toujours être impressionnantes avec douleur, oedèmes, nécrose et suintements des produits de cette nécrose.

Ces réactions sont généralement le reflet d'une réponse immunitaire forte, faisant partie du processus thérapeutique (62, 76).

Un autre produit très prometteur utilisé est le **Nomagen R** (Fort Dodge U.S.A.) (76, 90, 96).

b - Technique

La technique utilisée par MONTAVON (76) servira de base à l'exposé, car toutes les techniques d'utilisation de dérivés de mycobactéries se sont révélées, après étude, similaires.

Dans cette étude, 20 chevaux de races et d'âges divers ont été traités, par injections intratumorales de Nomagen, à raison de 2 ou 3 (et exceptionnellement 4) injections à 3 semaines minimum d'intervalle.

L'étude a ensuite suivi l'évolution des tumeurs sur 5 ans (1989-1994).

Le diamètre tumoral moyen était de 3,7 cm (écart-type 1,44). Il a fallu en moyenne 2,6 injections (écart-type 0,80) et la disparition des tumeurs sarcoïdiennes s'est produite en moyenne en 5,2 mois (écart-type 2,39).

Cette technique a été utilisée sur des sarcoïdes de localisations diverses, périoculaires et autres.

Les tumeurs du poitrail, des ars et de la sangle représentaient 50 % des tumeurs.

25 % de ces tumeurs se retrouvaient en région génitale, 15 % sur la tête et enfin 10 % sur l'encolure et le garrot.

Les injections de produit furent pratiquées à l'intérieur du tissu tumoral en de multiples endroits et par le biais d'angles d'injections différents autant que cela fut possible (76).

L'étude note la disparition définitive des tumeurs dans 18 des 20 cas (soit un résultat de 90 % de réussite) avec un P.F.S. moyen de 36 mois.

Une baisse ou un arrêt de la croissance n'a pas été considéré comme un succès. Il est à remarquer, cependant, qu'aucun diagnostic histologique de confirmation n'a été pratiqué et que seul un examen clinique a déterminé la nature sarcoïdienne des tumeurs. De plus, la dose de Nomagen R utilisée n'a pas été donnée dans l'étude.

c - Post-opératoire et complications possibles

Le suivi post-opératoire est moins compliqué que pour un traitement par le B.C.G.

En effet, aucune réaction générale n'a été retrouvée.

Dans 30 % des cas, toutefois, peuvent apparaître des réactions inflammatoires parfois importantes, mais toujours localisées (76).

d - Limites de la technique

La forte diminution du nombre et de l'intensité des effets secondaires de cette technique par rapport à l'utilisation du B.C.G. autorise le praticien à l'utiliser de façon plus générale.

Sous réserve de son utilisation sur un plus grand nombre de sujets, il semble que cette technique puisse être utilisée isolée ou combinée à d'autres traitements afin de soigner efficacement tous les types de sarcoïdes quelques soient les tailles ou leurs localisations. Il est important toutefois de prévenir le propriétaire quant à l'aspect de la lésion (ou des lésions) au début du traitement.

D - METHODES CHIMIOTHERAPIQUES

Plusieurs antimétabolites ou antimitotiques ont été utilisés principalement sous forme topique (utilisés depuis 100 ans). Des méthodes d'injections intratumorales ont vu le jour récemment avec l'utilisation de produits prometteurs tels que la Bléomycine (9) ou le Cisplatine (106). C'est ce que nous allons décrire maintenant.

1 - Méthodes topiques

Depuis plus de 100 ans, une grande variété de produits chimiques à action cyto-toxique ont été utilisés en application locale. Il existe l'acide sulfurique, le podophyllum, le nitrate d'argent, le 5-fluorouracyle, le nitrate de plomb, le sulfate de cuivre et de nombreux sels de plomb et d'antimoine (56).

Certains essais sont en cours à l'Université de Liverpool, utilisant des onguents mélangeant des sels de métaux lourds et des composés antimitotiques avec un taux de non-récidive de 70 %, semble-t-il. Toutefois aucun résultat n'a encore été publié (56).

a - Podophylline

Ce produit est un irritant cathartique sous forme de poudre. Il s'administre en applications au coton-tige, mélangée à part égale à de la teinture de benzoïne (72).

Ces applications courent sur une période allant de 30 à 90 jours, sur de petites tumeurs éloignées de l'oeil. Les applications sont quotidiennes ou jusqu'à formation d'une croûte noirâtre qui tombe en 3 à 4 jours. Le traitement suspendu est alors repris après la chute de la croûte jusqu'à formation d'une nouvelle croûte noirâtre (72).

Les résultats semblent inconstants (59,71).

La peau saine ne doit pas être en contact avec le produit qui provoque une très forte inflammation et donc une cellulite importante (72).

Les limites de cette méthode sont le fait qu'elle soit assez fastidieuse pour le propriétaire et que le résultat est moyen et inconstant.

b - 5-Fluorouracyle

Ce produit en onguent (Efudex : Hoffman-Laroche) a été utilisé avec un succès certain chez le cheval.

Le 5-Fluorouracyle est un produit antimitotique à usage humain, utilisé sous forme de crème à 20 %. Il est très irritant pour la peau, qui doit donc être protégée par de la vaseline

à chaque application, même si un pansement occlusif est appliqué pour augmenter la durée d'action du produit (72, 95).

Les applications de ce produit doivent être quotidiennes, pendant 30 à 90 jours (72). Pour plus d'efficacité, l'utilisation de 5-Fluorouracyle peut être consécutive à une exérèse chirurgicale (71, 95).

Le 5-Fluorouracyle peut aussi être utilisé sous forme d'injection intratumorale, facilitant grandement l'application du traitement. Cette méthode sera développée dans le chapitre suivant (12).

2 - Méthodes intratumorales

Ces méthodes font intervenir différents produits mais le principe reste le même : l'utilisation d'un antimétabolite, implanté de façon intralésionnelle, en association avec un excipient de fort poids moléculaire, qui permet une diffusion plus lente du principe actif et, donc, d'augmenter la durée de son action.

Ce composé peut être utilisé avec de l'Épinéphrine, dont l'action vasoconstrictrice limite la diffusion systémique du principe actif.

a - 5-Fluorouracyle

Le produit, allié à une matrice collagénique de haut poids moléculaire, peut être implanté directement dans la lésion sarcoïdienne (12).

La matrice collagénique permet de maintenir une concentration intralésionnelle du produit pendant des périodes très longues (12).

Utilisé trois à cinq fois à 1 à 3 semaines d'intervalle, il semble nettement réduire la taille des tumeurs sarcoïdiennes.

Dans une expérience de TURREL en 1985, les sarcoïdes traités ainsi voient leur taille diminuer de moitié pour 80 % des chevaux suivant le protocole (81 chevaux sur 101) (12, 33).

Par extension, il est possible d'utiliser le 5-Fluorouracyle en période post-chirurgicale, afin de prévenir une récurrence, le principe actif agissant sur les cellules tumorales résiduelles, ne laissant qu'une très faible cicatrice.

b - La Bléomycine

La Bléomycine N.D. est un antinéoplasique cytostatique de type polypeptidique produit par *Streptomyces verticillus* (9, 30) (tableau XVII, p.71).

Elle s'oppose à l'incorporation de la thymidine dans l'ADN causant une dépolymérisation de celui-ci, sa fragilisation puis sa scission (action radiomimétique) (9, 30).

Elle inhibe, par là, la division cellulaire. Par son action sur les ADN polymérase, elle est aussi potentialisatrice d'une éventuelle radiothérapie.

Elle a été utilisée avec succès, tant pour traiter des sarcoïdes que des carcinomes épidermoïdes ou des épithélioma malpighiens.

La Bléomycine N.D. a donné des résultats encourageant selon certaines expériences de 1991 (12).

Sur 4 chevaux traités, 3 ont répondu au traitement en moins de 4 injections à 15 jours d'intervalle.

La technique utilisée résumée par le tableau XVIII p.72 est simple et comprend jusqu'à 5 injections à 15 jours d'intervalle.

Ces injections font de 1 à 10 ml selon la taille de la tumeur. Les effets secondaires de la Bléomycine sont modérés : elle a peu d'effets myélo ou immunosuppresseurs et on note une réaction hyperthermique faible à modérée.

Il peut exister des lésions cutané-muqueuses réversibles après arrêt du traitement et parfois des lésions de fibrose pulmonaire graves, car irréversibles surtout chez les sujets âgés et en cas de fort dosage (9, 12).

Lorsqu'elle a lieu, la chute de la tumeur se fait par énucléation, laissant un cratère cicatrisant vite par seconde intention. Plus le cratère est grand, plus la cicatrisation sera longue.

Cette technique permet d'éviter le recours à la chirurgie, surtout dans les zones difficiles d'accès ou dont on sait qu'elles cicatrisent mal.

De plus son coût est faible (12).

Toutefois il est à noter que l'étude citée n'a été pratiquée que sur un faible nombre de chevaux (4 chevaux pour 7 sarcoïdes) , 6 pour 8 sarcoïdes dans le cadre de l'expérience de BOURE (9) et nécessiterait confirmation par l'expérience, (tableau XIX, p. 73).

De plus le résultat n'est "que" de 75 % avec une nette réponse négative de la part du saccoïde verruqueux, probablement due à sa structure histologique (hyperkératosique, hyperplasique et pseudo-épithéliomateuse) ainsi qu'à sa nature quiescente.

Une seule récurrence à 6 mois a été notée (12).

La bléomycine (DCI)

Définition et pharmacologie (dans l'espèce humaine)

- Antibiotique cytosatique de la classe des **polypeptides** produit par *Streptomyces verticillus*.
- Utilisé sous forme de sulfate de bléomycine, hydrosoluble et stable 1 an en solution aqueuse à température ambiante.

Propriétés :

- Cytostatique par inhibition de la synthèse et dépolymérisation de l'A.D.N.
- Passage rapide dans la circulation, quelle que soit la voie d'administration.
- Concentration importante dans les cellules carcinomateuses.

Indications majeures :

- **Epithéliomas malpighiens**

Autres indications :

- **Epithéliomas spino-cellulaires.**
- Carcinomes épidermoïdes.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Voie d'administration :

- Intra-artérielle locorégionale, intraveineuse, intramusculaire et intratumorale.

Effets secondaires :

- **Peu d'effets myelo- ou immunosuppresseurs.**
- Réaction hyperthermique.
- Lésions cutané-muqueuses réversibles.
- Lésions de fibrose pulmonaire grave.

Présentation :

Lyophilisat pour usage parentéral, dosé à mg par flacon/ampoule

Tableau XVII

**La Bléomycine
(DCI)**

*Définition et
pharmacologie.
D'après Boure L.,
Krawiecki J-M.,
Thoulon F. 1991
(12)*

***Protocole d'utilisation de la bléomycine
dans le traitement des sarcoïdes du cheval***

Préparation de la bléomycine :

Dilution d'un flacon de 15 mg dans 20 ml d'eau ppi.

Conservation de la solution :

Plusieurs mois, de préférence au réfrigérateur.

Matériel d'injection :

- Seringues à usage unique,
- Aiguilles de **petit diamètre** (à insuline ou à mésothérapie)

Contention :

- Tord-nez,
- L'infiltration est peu douloureuse, nécessitant rarement une tranquillisation.

Mesure du diamètre moyen de la tumeur au pied à coulisse avant chaque infiltration.

Préparation de la zone :

- Savonnage et désinfection avec Vétédine N.D. (savon et solution 10 %).

Voie d'injection :

- Intratumorale multifocale

Quantité injectée :

- De 1 à 10 ml de solution suivant la taille de la tumeur, soit environ 1 ml pour 10 mm de diamètre.

Rythme d'injection :

- Infiltration **tous les 8 à 15 jours**, jusqu'à chute du sarcoïde, soit généralement **1 à 5 injections**.

Tableau XVIII

***Protocole d'utilisation de la
Bléomycine dans le traitement
des sarcoïdes du cheval.***

*D'après Boure L.,
Krawiecki J-M.,
Thoulon F.
1991 (12)*

c - Le cisplatine

Le Cis (II) platine diaminedichloride, ou cisplatine, possède une activité majeure contre un grand nombre de tumeurs solides (56, 59).

Pourtant, elle ne possède, malgré cette activité démontrée, qu'un faible index thérapeutique, sous forme systémique, du fait d'une toxicité avérée : néphrotoxicité, neurotoxicité et toxicité gastro intestinale (106).

C'est en recherchant de nouvelles approches pour en diminuer la toxicité, que le cisplatine a été envisagé comme agent chimiothérapeutique local ; c'est-à-dire en injection intratumorale.

Le principe est le même que pour la Bléomycine, l'excipient huileux étant de l'huile de sésame.

Cette formulation dite à relargage contrôlé permet de plus, de profiter au mieux, de l'action temps - dépendante du Cisplatine.

L'autre avantage de l'huile de sésame est qu'elle est connue comme un excipient biologiquement inerte et non irritant.

La technique utilisée est pratiquement identique à la précédente :

une injection de cisplatine à raison de 1 mg environ / cm³ de tumeur (0,97 plus ou moins

0,17 pour l'étude de THEON et al) 4 fois à 15 jours d'intervalle. Il est possible de trouver le cisplatine sous l'appellation Cis-DPP Thérapeutic Implant N.D. (106).

Le dosage utilisé est de 3,3 mg de Cisplatine par ml d'émulsion. Les injections intratumorales peuvent être pratiquées selon les 2 méthodes ci-dessous :

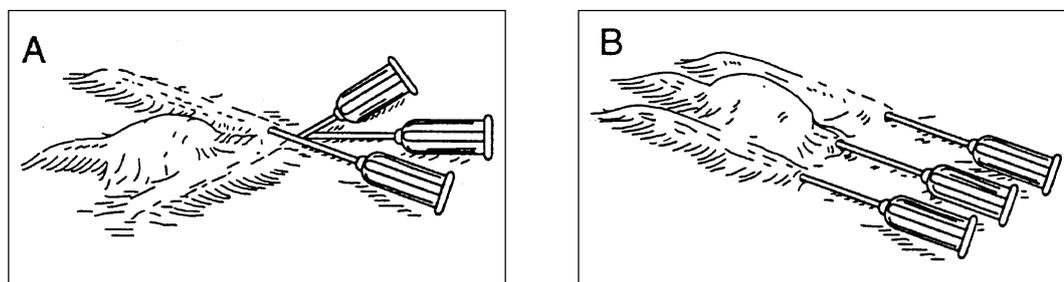


Figure 12 - Illustration de techniques utilisées pour l'injection intratumorale de cisplatine. Le choix entre A : technique de champ bloqué et B : technique de sillons parallèles dépend de la forme et de la localisation de la tumeur. D'après Theon A-P. et al 1993 (106).

La sédation et une anesthésie locale à la lidocaïne sont parfois recommandées. Dans l'étude déjà citée de THEON, PASCOE et al. les tumeurs font entre 10 et 20 cm³, incluant 19 sarcoïdes de localisation très diverses (péri-oculaire, sur le flanc, sur les membres) (106).

Il semblerait selon cette étude, que la dose utile soit légèrement plus forte pour des petites tumeurs et légèrement plus faible que la moyenne pour les tumeurs plus grandes.

Selon THEON et al. 18 des 19 sarcoïdes ont connu une résolution complète avec un taux de non-récidive de 85 % à 1 an. Il est remarquable que dans 70 % des récurrences, les tumeurs secondaires sont réapparues en dehors des zones précédemment traitées (106) (Tableau XIX, p.73).

La toxicité du cisplatine s'est de plus montrée minimale. Aucune nécrose massive des tumeurs n'a été observée et les injections de cisplatine n'interfèrent jamais avec la cicatrisation de tumeurs ulcérées.

Quand une chirurgie est envisagée il serait prudent, d'après THEON et al., d'injecter du cisplatine en intratumoral avant l'exérèse, surtout si l'index de prolifération est connu (107).

Il serait intéressant, en outre, de pratiquer d'autres études afin d'améliorer la technique, en particulier dans la détermination de la distribution du principe actif dans la tumeur afin d'ajuster la dose et l'intervalle entre les injections.

Produits utilisés	Protocole	Nombre d'animaux	Résultats	Références
Bléomycine 0,75 mg/ml solution aqueuse	injection intra-tumorale 1 ml/10mn de diamètre 1 à 5 injections à 8 ou 15 jours d'intervalle	8	6 de disparition	Boure (1991)
Cisplatine	1 mg/cm ³ dose répétée en moyenne 4 fois toutes les deux semaines	21	19 non récidive à 1 an 16 à quatre ans	Théon (1994)

Tableau XIX - Traitement du sarcoïde : principaux résultats obtenus après chimiothérapie, d'après Cadoré et al., 1996 (21).

3 - Autres composés utilisés

Une étude de OTTEN et al. de 1994 (82) a montré une certaine efficacité dans le traitement du sarcoïde avec l'utilisation d'un composé Xanthate : le Tricyclodécan-9-YL-Xanthogénate (ou D609) allié à un sel de potassium d'acide laurique (le KC12) ainsi qu'avec le facteur de nécrose alpha recombinant de tumeur humaine (ou rh-TNF α) (70).

Le D 609 est connu (comme les autres xanthates) pour inhiber la réplication et la transcription des ADN - et ARN - virus, incluant le BPV 1.

L'acide laurique permet au D 609 de fonctionner aux valeurs de pH physiologiques et le rh-TNF α , dont l'action est potentialisée par les 2 autres produits, cause une nécrose dans les cellules de carcinome humain (70).

Les résultats de cette étude sont encourageants mais moins que ceux de l'étude sur le cisplatine.

Ils mériteraient malgré tout de plus amples recherches.

D'autres traitements ont été envisagés, plus ou moins anecdotiques, comme l'homéopathie, sans que les résultats ne soient, pour l'instant, probants.

CONCLUSION

Même si le sarcoïde reste un mystère sur de nombreux sujets, essentiellement sa pathogénie et sa transmissibilité, la connaissance sur cette tumeur cutanée, qui, rappelons-le, est la tumeur équine la plus fréquente, devrait nettement progresser dans les années à venir.

Les cartes génétiques (de liaison, géographique et comparative) du cheval sont en cours de détermination et devraient nous en apprendre davantage sur les bases génétiques de la maladie : quel est le rôle exact du CMH et des gènes proches de celui-ci ?

D'autres études déjà esquissées devraient nous permettre de découvrir la pathogénie exacte de la maladie : étude sur le rôle pathogénique exact du facteur p53 ou étude sur les transformations du collagène dans l'oncogénèse.

L'identification exacte et précise des Virus BPV-1 et BPV-2 dans des cellules sarcoïdiennes est un autre volet important des recherches à venir.

Leur identification et la connaissance de leurs interactions avec l'organisme de l'hôte restent capitales.

De plus amples études sur les ORF L1 et E5, par exemple, ou sur la protéine BPV-E6 pourraient nous en apprendre beaucoup sur les mécanismes pathogéniques de cette maladie, permettant ainsi le développement d'une prophylaxie médicale du sarcoïde équin, impossible à ce jour.

Un corollaire des recherches futures sera une amélioration de la démarche thérapeutique, tant concernant les principes actifs que les modalités des traitements, par l'évolution possible de la définition même du sarcoïde équin. Certains auteurs le considèrent déjà comme un fibrosarcome à faible grade de malignité (30). Les recherches apporteront, peut-être, la preuve définitive permettant, à coup sûr, au biologiste de classer le sarcoïde équin dans la catégorie des sarcomes mixtes limites (dits «border-line») et parfois malins.

D'autres recherches devront s'attacher à confirmer ou définitivement infirmer le rôle de rétrovirus endogènes dans la pathologie de la maladie.

Il est même possible que les recherches génétiques en cours sur le sarcoïde équin fasse évoluer de façon radicale l'élevage équin tel qu'il est pratiqué de nos jours.

Alors même qu'il existe des lignées de chevaux plus sensibles aux sarcoïdes et pour lesquelles les récurrences de la maladie sont plus fréquentes, peut-être faudrait-il envisager pour ces chevaux une interdiction de reproduction ?

Quant aux traitements, de grands progrès ont été effectués ces dernières années mais aucun des traitements envisagés pour le sarcoïde équin n'est exempt de désavantage, d'effets secondaires ou de contre indications. Une amélioration de la démarche thérapeutique peut s'attacher à une évolution des principes actifs et des modalités d'administration du traitement, mais aussi peut s'orienter vers la thérapie génique dans le but précis d'éradiquer les causes génétiques de développement de la maladie tout en permettant à l'homme de mieux connaître le génome de sa plus noble conquête.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS R., CALDERWOOD-MAY M.B., PEYTON L.C. Excision of cutaneous tumors in the horse using histologic guidance. *Vet. Surg.*, 1999, **17** (5), 241-245.
2. AMTMANN E., HERRMANN M., SAUER G. Equine connective tissue tumors contain unintegrated bovine papilloma virus DNA. *Journal of Virology*, 1980, **35**, 962-964.
3. ANGELOS J., OPPENHEIM Y., REBHUN W., MOHAMMED H., ANTCZAK D.F. Evaluation of breed as risk factor for sarcoid and uveitis in horses. *Animal Genetics*, 1988, **19**, 417-425.
4. ANTCZAK D.F. The major histocompatibility complex of horse : structure, function and polymorphism. *In : Genetics and Disease in horse : Heinz Gerber International workshop*, Interlaken : Suisse, 7-8 septembre 1994, *Equine Vet. J.*, 1995, **27** (6), 411-415.
5. BAND V., DALAL S., DELMOLINO L., ANDROPHY E.J. Enhanced degradation of p53 protein in HPV-6 and BPV-1 E6-immortalized human mammary epithelial cells. *The EMBO Journal*, 1993, **12** (5), 1847-1852.
6. BAXTER G.M. The biopsy technique. Chapter 14 : Diseases of the skin. *In : Equine Medecine and Surgery*. 4th edition, **Vol. II**, 1992, 1577.
7. BAXTER G.M. Management of skin tumors. Chapter 14 : Diseases of the skin. *In : Equine Medecine and Surgery*. 4th edition, **Vol. II**, 1992, 1630-1642.
8. BAXTER G.M. Diseases characterized by nodules or tumors. Chapter 14 : Diseases of the skin. *In : Equine Medecine and Surgery*. 4th edition, **Vol. II**, 1992, 1654-1677.
9. BELLON R. Bleomycine : forme et présentation, composition, sort du médicament, propriétés, indications, contre-indications, mise en garde, précautions, effets indésirables, mode d'emploi et posologie. *In : Vidal*, 2002, 202-203.
10. BERTONE A.L. Management of exuberant granulation tissue. *The Veterinary clinics of North America : Equine Practice*, 1989, **Vol. 5** (3), 551-562.
11. BERTONE A.L., MC CLURE J.J. Therapy for Sarcoids. *Compend. Cont. Educ.*, 1990, **12** (2), 262-265.
12. BOURE L., KRAWIECKI J-M., THOULON F. Essai de traitement des sarcoïdes du cheval par injections intratumorales de bléomycine (DCI). *Le Point Vétérinaire*, 1991, **23** (136), 91-96 (199-204).
13. BRANDT K., HARPS O., OHNESORGE B. Equine sarcoid - occurrence and therapy. *In : Genetics and Disease in Horse : Heinz Gerber International workshop*, Interlaken : Suisse, 7-8 septembre 1994, *Equine Vet. J.*, 1995, **27** (6), 411-415.
14. BROSTRÖM H. Surface antigens on equine sarcoid cells and normal dermal fibroblasts as assessed by xenogeneic antisera. *Research in Veterinary Science*, 1989, **46**, 172-179.
15. BROSTRÖM H. Equine sarcoids : A clinical and epidemiological study in relation to equine leucocyte antigens (ELA). *Acta Vet. scand.*, 1995, **36** (2), 223-236.
16. BROSTRÖM H., BREDBERG-RÅDEN U., ENGLAND J., OBEL N., PERLMANN P. Cell-mediated immunity in horses with sarcoid tumors against sarcoid cells in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1979, **40** (12), 1701-1706.

17. BROSTRÖM H., FAHLBRINK E., DUBATH M-L., LAZARY S. Association between equine leucocyte antigens (ELA) and equine sarcoid tumors in the population of Swedish Halfbreds and Some of their families. *In : Veterinary immunology and immunopathology*, **19**, Amsterdam : Elsevier science publishers B.V., 1988, 215-233.
18. BROSTRÖM H., TROYE-BOMBERG M., PERLMANN P. Generation of in vitro natural cytotoxicity of horse lymphocytes against sarcoid-derived tumor cells not expressing major histocompatibility complex antigens. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57** (7), 992-999.
19. BROWN M.P. Surgical treatment of equine sarcoid. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : WB Saunders, 1983, 537-538.
20. BUCHER K., SZALAI G., MARTI E., GRIOT-WENK M.E., LAZARY S., PAULI U. Tumor suppressor gene p53 in the horse : identification, cloning, sequencing and a possible role in the pathogenesis of equine sarcoid. *Research in Veterinary Science*, 1996, **61**, 114-119.
21. CADORÉ J-L., FLEURY C., MARTINOT S., LE NINIVIN A., KRAWIECKI J-M., CHARY J-F. Les principales tumeurs cutanées du cheval : actualités et perspectives. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **27** (173), 31-36 (935-940).
22. CARSTANJEN B., LE PAGE O.M., JORDAN P. Carbon dioxide (CO₂) - laser excision and/or vaporisation as a therapy for sarcoids. A retrospective study on 60 cases. *ECVS abstracts*, 1996, 268.
23. CATTICOTT J., SMITHCON P. Viral diseases. *In : Equine Medicine and Surgery*. 2th edition, Philadelphia : WB Saunders, 1970, 73-77.
24. CHAMBERY C. Deux cas de sarcoïdes de la paupière traités par le BCG. *Pratique équine vétérinaire*, 1983, **Vol. XV** (4), 157-158.
25. CHEEVERS W.P., FATEMI-NAINIE S., ANDERSON L.W. Spontaneous expression of an endogenous retrovirus by the equine sarcoid-derived MC-1 cell line. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47** (1), 50-52.
26. CHEEVERS W.P., ROBERSON S.M., BRASSFIELD A.L., DAVIS W.C., CRAWFORD T.B. Isolation of a retrovirus from cultured equine sarcoid tumor cells. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, **43** (5), 804-806.
27. CLEM M., DeBOWES R. Cryosurgical applications. UNIT 1 : New surgical technology. Sector editor : SULLINS K.E. *In : Current practice of equine surgery*, WHITE and MOORE, 1990, 12-16.
28. COCHRANE C. Models in vivo of wound healing in the horse and the role of growth factors. *Veterinary Dermatology*, 1997, **8**, 259-272.
29. DAMERON K.M., VOLPERT O.V., TAINSKY M.A., BOUCK N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of Thrombospondin- 1. *Science*, 1994, **265**, 1582-1584.
30. DESBROSSES A.M., DEBROSSES F., GARNAULT M. Tumeurs oculaires et périoculaires chez le cheval ; étude rétrospective de 6 cas. *Le Point Vétérinaire*, 1992, **24** (143), 59-72.
31. DEGOS R. Sarcoid : *clinical case*. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : WB SAUNDERS, 1983, 124-125.
32. DIEHL M., VINGERHOETS M., STORNETTA D. Spezifische Methoden zur Entfernung des Equinen Sarkoides. *Der Praktische Tierarzt*, 1987, **Collegium Veteriarium XVIII**, 14-17.
33. DUMONT V. *Contribution à l'étude du sarcoïde équin*, thèse médicale vétérinaire, ENVL, Lyon, 1992, 59p.
34. ENGLAND J.J., WATSON R.E., LARSON K.A. Virus-like particles in an equine sarcoid cell line. *Am J. Vet. Res.*, 1973, **34** (12), 1601-1603.

35. FADOK V. A. Overview of equine papular and nodular dermatoses. *Dermatology. In : Veterinary clinics of North America : Equine practice*, Texas : Texas A and M University, 1995, **11** (1), 61-74.
36. FARRIS H.E., FRAUFELDER F.T., MASON C.T. Cryotherapy of equine sarcoid and other lesions. *Veterinary medicine / Small animal clinician : Equine Practice*, 1976, **71** (3), 325-329.
37. FATEMI-NAINIE S., ANDERSON L.W., CHEEVERS W.P. Identification of a transforming retrovirus from cultured equine dermal fibrosarcoma. *Virology*, 1982, **120**, 490-494.
38. FATEMI-NAINIE S., ANDERSON L.W., CHEEVERS W.P. Culture characteristics and tumorigenicity of the equine sarcoid-derived MC-1 cell line. *Am J. Vet Res.*, 1984, **45** (6), 1105-1108.
39. FLEMMING D.D. B.C.G. therapy for equine sarcoid. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : W.B. SAUNDERS, 1983, 539-540.
40. FRETZ P.B., BARBER S.M. Sarcoid clinical case. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : W.B. SAUNDERS, 1983, 126-127.
41. GERBER H. *Genetics and disease in the horse : Heinz Gerber International workshop*, Interlaken : Suisse, 7-8 septembre 1994, *Equine Vet. J.*, 1995, **27** (6) 411-415.
42. GERBER H. The genetic basis of some equine diseases. *Equine Vet. J.*, 1989, **21** (4), 244-248.
43. GERBER H., ANTCZAK D.F. Viruses, tumors and the MHC. *Equine Vet. J.*, 1993, **25** (5), 395.
44. GERBER H., BAILEY E. Genetics and disease in the horse. *Editorials, Equine Vet. J.*, 1995, **27** (6) 400-401.
45. GERBER H., DUBATH M-L., LAZARY S. Association between predisposition to equine sarcoid and MHC in multiple-case families. *Research in veterinary science*, 1989, **46**, 272-277.
46. HABER H. Sarcoid : clinical case. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : W.B. SAUNDERS, 1983, 120-121.
47. HESFORD F., LAZARY S., CURTY-HÄNNI K., GERBER H. Biochemical evidence that equine leucocyte antigens W13, W22 and W 23 are present on horse major histocompatibility complex class II molecules. *Animal genetics*, 1989, **20**, 415-420.
48. HOFFMANN K.D., KAINER R.A., SHIDELER R.K. Radio-frequency current-induced hyperthermia for the treatment of equine sarcoid. *Equine practice*, 1983, **Vol. 5** (7), 24-31.
49. HOULTON J.E.F. Treatment of periocular equine sarcoids. *Equine ophthalmology. In : Equine veterinary journal supplement 2*, Cambridge : England, 1983, 117-122.
50. HOWARTH S. Sarcoids : The story so far. *Veterinary annual*, 1990, **30**, 145-154.
51. JACKSON C. The incidence and pathology of tumours of domestic animals in south Africa. *Orderstepoort Journal of veterinary science and animal industry*, 1936, **6** (1), 378-385.
52. JAKSCH W. Sarcoids. Chapter 9.7.2 Skin tumours. *In : Neoplastic diseases*, Vienne : Autriche, 1983, 347.
53. JAMES V.S. A family tendency to equine sarcoids. *The southwestern veterinarian*, 1968, **21**, 235-236.
54. JOYCE J.R. Cryosurgery for removal of equine sarcoids. *Veterinary medicine/small animal clinician : Equine practice*, 1975, **70** (2), 200-203.

- 55 KNOTTENBELT D. et al. Scrotal/preputial/penile sarcoid. 4/ the stallion : Neoplasms et 10/ the mare : neoplasms. In : *Equine stud farm medicine and surgery*, 4th ed., 1995, 102-104 et 350-352.
- 56 KNOTTENBELT D., EDWARDS S., DANIEL E. Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. In *Practice*, 1995, 123-129.
- 57 KLEIN W.R. BCG-Immuntherapie für das Sarkoid beim pferd. *Der Praktische Tierarzt*, 1987, **Collegium Veterinarium XVIII**, 17-18.
- 58 KRAWIECKI J-M. À propos des tumeurs cutanées du cheval. *Le Point Vétérinaire*, 1990, **22** (134), 51-54 (839-842).
- 59 KRAWIECKI J-M., BOURE L., THOULON F. Le sarcoïde du cheval. *Le Point Vétérinaire*, 1991, **22** (134), 55-60 (843-848).
- 60 LANCASTER W.D., OLSON C., MEINKE W. Bovine papillomavirus : Presence of virus specific DNA sequences in natural occurring equine tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1977, **74** (2), 524-528.
- 61 LAVACH J.D., SEVERIN G.A. Neoplasia of the Equine eye, Adnexa and orbit : a review of 68 cases, *JAVMA*, 1977, **170** (2), 202-203.
- 62 LAVACH J.D., SULLINS K.E., ROBERTS S.M., SEVERIN G.A., WHEELER C., LUEKER D.C. BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet. J.*, 1985, **17** (6), 445-448.
- 63 LAZARY S. Untersuchungen über die Anfälligkeit für die Erkrankung an equinem Sarkoïd. *Der Praktische Tierarzt*, 1987, **Collegium Veterinarium XVIII**, 12-13.
- 64 LAZARY S., GERBER H., GLATT P.A., STRAUB R. Equine leucocyte antigens in sarcoid-affected horses. *Equine Vet. J.*, 1985, **17** (4), 283-286.
- 65 LAZARY S., MARTI E., SZALAÏ G., GAILLARD C., GERBER H. Studies on the frequency and associations of equine leucocyte antigens in sarcoid and summer dermatitis. *Animal Genetics*, 1994, **25** (1) 75-80.
- 66 LORY S., VON TSCHARNER C., MARTI E., BESTETTI G., GRIMM S., WALDVOGEL A. In situ hybridation of equine sarcoids with bovine papillomavirus. *The Veterinary record*, 1993, **132**, 132-133.
- 67 MC CONAGHY F.F., DAVIS R.E., HODGSON D.R. Equine Sarcoid : A persistant therapeutic challenge. *Compend. Cont. Educ.*, 1994, **16** (8), 1022-1030.
- 68 MARTENS A., De MOOR A., Sarcoïden bij het paard, Deel I : klinische vormen, voorkomen, epidemiologie, etiologie en pathogenese. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 1996, **65**, 10-17.
- 69 MARTENS A., De MOOR A., Sarcoïden bij het paard, Deel II : chirurgische excisie, lasertherapie, hyperthermie, cryo en radiotherapie. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 1996, **65**, 18-24.
- 70 MARTENS A., De MOOR A., Sarcoïden bij het paard, Deel III : chemotherapie, homeopathie en biologische therapie. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 1996, **65**, 25-30.
- 71 MARTI E., LAZARY S., ANTCZAK D.F., GERBER H., Report of the first intenational workshop on equine sarcoid. In : *first international workshop on equine sarcoid*, Interlaken : Suisse, 17-21 avril 1990, *Equine Vet. J.*, 1995, **27** (6), 411-415.
- 72 MAUSMANN, MC ALLISTER. Diseases characterized by granulomatous reaction. Chapter 16 : SKIN, In : *Eq. Med. Surg.*, 3d ed., Philadelphia : WB SAUNDERS, 1981.
- 73 MEREDITH D., ELSER A.H., WOLF B., SOMA L.R., DONAWICK W.J., LAZARY S. Equine leucocyte antigens : Relationships with sarcoid tumors and laminitis in two pure breeds. *Immunogenetics*, 1986, **23**, 221-225.

- 74 MOHAMMED H.O., REBHUN W.C., ANTCZAK D.F. Factors associated with the risk of developing sarcoid tumours in horses. *Equine Vet. J.*, 1992, **24** (3), 165-168.
- 75 MOHAMMED H.O., REBHUN W.C., ANTCZAK D.F., ANGELOS J. Risk factors associated with sarcoid tumours in horses. *Equine Infectious Diseases*, 1992, **6**, 326.
- 76 MONTAVON S., Traitement des sarcoïdes équin par immunothérapie : revue de 20 cas en clientèle (1989-1994). *Prat. Vet. Equine*, 1994, **26** (4), 249-253.
- 77 MULLOWNEY P.C., FADOK V.A. Dermatologic diseases of horses, Part. II : Bacterial and Viral skin diseases. *Compend. Cont. Educ.*, 1984, **6** (1), 16-26.
- 78 MURPHY J.M., SEVERIN G.A., LAVACH J.D., HEPLER D.I., LUEKER D.C. Immunotherapy in ocular equine sarcoid. *JAVMA*, 1979, **174** (3), 269-272.
- 79 OLIVRY T. Sarcoïde équin : le rôle de papillomavirus bovins. *La Semaine Vétérinaire*, 1993, n°**714**, 22-23.
- 80 OLSON C. Equine sarcoid, a cutaneous neoplasm. *Am. J. Vet. Res.*, 1948, **9** (33), 333-341.
- 81 OTTEN N., VON TSCHARNER C., LAZARY S., ANTCZAK D.F., GERBER H. DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids : PCR detection and direct sequencing. *Arch. Virol.*, 1993, **132**, 121-131.
- 82 OTTEN N., MARTI E., SÖDERSTRÖM C., AMTMANN E., BURGER D., GERBER H. et al. Experimental treatment of equine sarcoid using a Xanthate compound and recombinant Human Tumour Necrosis Factor Alpha. *J. Vet Med. A.*, 1994, **41**, 757-765.
- 83 PISCOPO S.E. The complexities of sarcoid tumors. *Equine Practice*, 1999, **21** (8), 14-18.
- 84 RAGLAND W.L., Immunotherapy. Unit 1 : new surgical technology. Sector editor : SULLINS K.E. *In : Current Practice of equine surgery*, WHITE and MOORE, 1990, 25-26.
- 85 RAGLAND W.L., KEOWN G.H., SPENCER G.R. Equine Sarcoid. *Equine Vet. J.*, 1970, **2**, 2-11.
- 86 RAGLAND W.L., SPENCER G.R., Attempts to relate bovine papillomavirus to the cause of equine sarcoid : Immunity to bovine papillomavirus. *Am. J. Vet. Res.*, 1968, **29** (7), 1363-1366.
- 87 RAGLAND W.L., SPENCER G.R., Attempts to relate bovine papillomavirus to the cause of equine sarcoid : Equidae inoculated intradermally with bovine papillomavirus. *Am. J. Vet. Res.*, 1969, **30** (5), 743-752.
- 88 REID S.W.J., SMITH K.T. The equine sarcoid : Detection of papillomaviral DNA in sarcoid tumours by use of consensus primers and the polymerase chain reaction. *Equine Infectious Diseases*, 1992, **6**, 297-300.
- 89 REID S.W.J., SMITH K.T., JARRET W.F.H. Detection, cloning and characterisation of papillomaviral DNA present in sarcoid tumours of Equus asinus. *Veterinary record*, 1994, **135**, 430-432.
- 90 REINERSTON E.L. Equine Sarcoid. Unit 3 : wound healing. Sector Editor : LINDSAY W.A. *In : Current practice of equine surgery*, WHITE and MOORE, 1990, 148-151.
- 91 ROSSDALE P.D., RICKETTS S.W. Equine Sarcoid. General Medecine. *In : Equine Stud Farm Medecine*, 2nd ed., 1980, 456-500.
- 92 ROSSDALE P.D., ALLEN W.R., JESSCOTT L.B., TAVERNOR W.D., WHITWELL K.E. Editorials : The equine sarcoid : An audit of progress. *Equine Vet. J.*, 1982, **14** (4), 261-262.

- 93 SCHWARTZMANN S.M., CANTRELL J.L., RIBI E., WARD J. Immunotherapy of Equine sarcoid with Cell Wall Skeleton (CWS) - Trehalose Dymicolate (TDM) Biologic. *Equine practice*, 1984, **6** (8), 13-23.
- 94 SCOTT D.W., MILLER W.H. Jr. Sarcoid. Neoplastic and non-neoplastic tumors. *In : Equine Dermatology*, 2003, 719-731.
- 95 SERRI F. Sarcoid : Clinical case. *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : WB. SAUNDERS, 1983, 122-123.
- 96 STEINER A. Prüfung des Immunotherapeutikums NOMAGEN® zur Behandlung des Equinen Sarkoids in Vergleich zur Kryochirurgischen Therapie. *In : Dissertationen der Veterinär-Medizinischen Fakultät Zürich*, Zürich : Suisse, 1988, 52-53.
- 97 STUDER U., MARTI E., STORNETTA D., LAZARY S., GERBER H. Zur therapie des Equinen sarkoids mit einen unspezifischen Immunostimulator-Beitrag zur Epidemiologie und zur spontanen Regression des sarkoids. *Shweizer Archiv für Tierheilkunde*, 1997, **139** (9), 385-391.
- 98 SULLINS K.E., ROBERTS S.M., LAVACH J.D., SEVERIN G.A., LUEKER D. Equine sarcoid. *Equine practice*, 1986, **8** (4), 21-27.
- 99 SUNDBERG J.P., BURNSTEIN T., PAGE E.H., KIRKHAM W.W., ROBINSON FR., Neoplams of Equidae. *JAVMA*, 1977, **170** (2), 150-152.
- 100 SZALAI G., BAILEY E., GERBER H., LAZARY S. DNA sequence analysis of serologically detected ELA Class II haplotypes at equine DQ β locus. *Animal Genetics*, 1993, **24**, 187-190.
- 101 TARWID J.N., FRETZ P.B., CLARK E.G. Equine sarcoids : A study with emphasis on pathologic diagnosis. *Compend. Cont. Educ.* 1985, **7** (5), 293-300.
- 102 TATE L.P. Jr., NEWMANN H.C. Applications of laser surgery. Unit 1 : New surgical technology. Sector editor : SULLINS K.E. *In : Current practice of equine surgery*, WHITE and MOORE, 1990, 26-34.
- 103 TEIFKE J.P., HARDT M., WEISS E. Detection of bovine papillomavirus DNA in formalin-fixed and paraffin-embedded equine sarcoids by polymerase Chain Reaction and non-radioactive in-situ hybridation. *European Journal of Veterinary Pathology*, 1994, **year 1** (1), 5-10.
- 104 THEILEN G.H. Papillomavirus (warts). *In : Edward Robinson's current therapy in equine practice*, Philadelphia : W.B. SAUNDERS, 1983, 536-537.
- 105 THEON A.P., PASCOE J.R. Iridium-192 Interstitial brachytherapy for equine periocular tumours : treatment results and prognostic factors in 115 horses. *Equine Vet J.*, 1994, **27** (2) 117-121.
- 106 THEON A.P., PASCOE J.R., CARLSON G.P., KRAG D.N., Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *JAVMA*, 1993, **202** (2), 261-267.
- 107 THEON A.P., PASCOE J.R., GALUPPO L.P., FISHER P.E., GRIFFEY S.M., MADIGAN J.E. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *JAVMA*, 1999, **215** (11), 1655-1660.
- 108 TRENFIELD K., SPRADBROW P.B., VANSELOW B. Sequences of papillomavirus DNA in equine sarcoids. *Equine Vet. J.*, 1985, **17** (6), 449-452.
- 109 VANSELOW B.A., SPRADBROW P.B. Equine and bovine papillomavirus infections. Chapter 7 : Virus infections of equines. *In : Virus infections of vertebrates*, Editor : ELSEVIER, 1996, p. 83-94.

- 110 VAREWICK H., BOUQUET Y., LAZARY S. GUERIN G., VAN DE WEGHE A., VAN ZEVEREN A. Equine lymphocyte antigens in four major Belgian horse populations. Contribution to serology and antigen distribution. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics*, 1985, **16**, 217-228.
- 111 VINGERHOETS M., DIEHL M., GERBER H., STORNETTA D., RAUSIS C. Traitement de la sarcoïde équine au laser à gaz carbonique. *Schweiz. Arch. Tierheilk*, 1988, **130**, 113-126.
- 112 VOSS J.L. Transmission of Equine sarcoid. *Am. J. Vet. Res.*, 1969, **30** (2), 183-191.
- 113 WANK R., THOMSEN C. High risk of squamous cell Caranoma of the cervix for women with HLA-DQW₃. *Nature*, 1991, **352**, 723-725.
- 114 WATSON R.E. Jr., ENGLAND J.J., LARSON K.A. Cultural characteristics of a cell line derived from an Equine Sarcoid. *Applied Microbiology*, 1972, **24** (5), 727-731.
- 115 WILLIAMS I.F., HEATON A., MC CULLAGH KG. Connective tissue composition of the equine sarcoid. *Equine Vet. J.*, 1982, **14** (4), 305-310.
- 116 www.galopin-fr.net/peau/peau.1
- 117 www.rocq.inria.fr
- 118 www.vet-lyon.fr
- 119 WYMAN M., RINGS M.D., TARR M.J., ALDEN C.L. Immunotherapy in equine sarcoid : A report of two cases. *JAVMA*, 1977, **171** (5), 449-451.

LE SARCOÏDE ÉQUIN, ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

NOM et Prénom : ROSSOLIN Stéphane

RÉSUMÉ : Le sarcoïde équin est une maladie néoplasique ubiquiste touchant tous les équidés, découvertes en 1936 par JACKSON.

Il existe 5 types de sarcoïde : le verruqueux, le fibroblastique, le mixte, l'occulte et le malin uniquement décrit par le Pr Knottenbelt.

Les tumeurs en nombre variable se retrouvent souvent sur la tête, les membres et l'aire génitale. le diagnostic différentiel histologique montre souvent des amas de fibroblastes en entrelacs ou en tourbillon à la jonction dermo-épidermique.

La maladie est multifonctionnelle : interviendrait un **papillomavirus bovin (BPV type I ou II)** et des allèles du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** dans les zones codant pour les **Antigènes Leucocytaires Équins (ELA)**.

La pathologie du sarcoïde ferait intervenir les ELA de classe I A₃/A₅, de classe II W₁₃ et leur association.

Le traitement de base est l'exérèse chirurgicale alliée à 4 techniques d'avenir : la chimiothérapie, l'immunothérapie, la laserthérapie et la cryothérapie.

mots-clés :

SARCOÏDE, TUMEUR, ÉQUIDÉ, CHEVAL, BPV, CMH, ELA, LASERTHÉRAPIE, IMMUNOTHÉRAPIE, CHIMIOTHÉRAPIE.

JURY :

Président : Pr.

Directeur : Pr. Moraillon R.

Assesseur : Pr. Fontaine J.J.

Adresse de l'auteur :

M. Stéphane ROSSOLIN
2, rue Desteur
37000 Tours
France

**EQUINE SARCOID
EVOLUTION OF KNOWLEDGE :
BIBLIOGRAPHIC STUDY**

SURNAME : ROSSOLIN

Given name : Stéphane

SUMMARY : Equine sarcoid is an ubiquitous neoplastic disease touching all species of equidae. It was discovered by JACKSON in 1936.

There's 5 types of sarcoid : the verrucous, the fibroblastic, the mixt, the occult and the malevolent only described by Professor Knottenbelt.

Tumours most often occur on head, limb and genital area, in variable number.

Differential histologic diagnosis usually shows blocks of fibroblasts intertwined or in whirl in the dermo-epidermic junction.

The disease is multifunctional : it would need a **bovine papillomavirus (BPV type I or II)** and some alleles of the **Major Histocompatibility Complex (MHC)** especially in zones coding for the **Equine Leucocyts Antigens (ELA)**.

Sarcoid pathogeny seems to be linked with class I A_3/A_5 and class II W_{13} ELA and their associations.

Basic treatment is the surgical exeresis allied with 4 promising techniques : chemotherapy, immunotherapy, lasertherapy and cryotherapy.

Key words :

SARCOID, TUMOUR, EQUIDAE, HORSE, BPV, HMC, ELA, LASERTHERAPY, IMMUNOTHERAPY, CHEMOTHERAPY.

JURY

President : Pr.

Director : Pr. Moraillon R.

Assessor : Pr. Fontaine J.J.

Author's Address :

Mr Stéphane ROSSOLIN

2, rue Desteur

37000 Tours

France