



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 4678

To cite this version :

MEDAN, Sylvain. *Formes oculaires du carcinome épidermoïde chez le cheval*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 127 p.

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

FORMES OCULAIRES DU CARCINOME EPIDERMOÏDE CHEZ LE CHEVAL

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2010
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Sylvain, Jean, Dominique MEDAN
Né, le 11 décembre 1984 à Bordeaux (33)

Directeur de thèse : Mr. le Professeur Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :

M. Jean-Louis ARNE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Alain REGNIER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **IRUBETAGOYENA Iban**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Ophthalmologie

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

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Alain REGNIER

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Physiopathologie oculaire

Qui nous a guidé et conseillé avec passion dans l'élaboration de ce travail.

Hommages respectueux.

Madame le Docteur Isabelle RAYMOND-LETRON

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Anatomie pathologique

Dont le soutien et l'aide précieuse ont été déterminants dans ce travail.

Hommages respectueux.

Remerciements tout particuliers,

Au Professeur Alain REGNIER,

Pour cette virtuosité et cet enthousiasme si communicatif à partager votre passion pour l'ophtalmologie. Merci pour cette année riche en enseignements, votre confiance m'honore.

Au Docteur Isabelle RAYMOND-LETRON,

Pour nous avoir toujours éclairé avec passion et disponibilité sur les notions d'histologie.

Aux Docteurs Catherine TRUMEL, Youssef TAMZALI, Didier LANORE et Jean-Philippe JAEG, pour leur implication et leur apport précieux dans les différentes parties de ce travail.

Au Docteur Claire-Lise ETIENNE,

Pour m'avoir aidé dans ce travail, avec tout le sérieux et la gentillesse qui te caractérisent.

Au Docteurs Jean-Yves DOUET et Thomas DULAURENT,

Pour cet exemple que vous représentez, ce charisme et ce talent à partager votre expérience.

A Jean-Yves, pour tout ce que tu nous as transmis cette année, pour ta disponibilité et ton soutien de chaque instant. Merci.

A l'équipe d'ophtalmologie, Julien CHARRON, Pierre BAL et Valentina GIUDICI,

Pour cette année trop vite passée avec vous, conjuguant à merveille sérieux et franches rigolades. A toutes ces toubouloures, ces Machado-Test®, ces chiens d'expo à kératites et autres choses maxi-drôles...

A mes parents,

Tout d'abord, pour m'avoir conçu (sans quoi...rien de tout ça) et m'avoir élevé avec amour.

A toi Papa, à qui je dois vraiment tout, dont cette passion pour l'ophtalmologie.

Parce que toute dernière ligne droite peut en cacher une autre.

A toi Maman, trop vite emportée. Tu me manques.

A mon frère, à toutes mes sœurs,

A Damien, mon modèle. J'ai su trouver mon bonheur en suivant tes pas.

A Cécilia, pour m'avoir supporté tant de belles années.

A Elisa et Morgane, les plus belles. Spéciale dédicace dans cet ouvrage sur les CHEVAUX !!!

A mes grands-parents,

A Papy, roi de l'ordinateur, et Mamie, reine des fourneaux, grâce à qui j'ai eu le concours.

A Mamet, pour son accueil toujours chaleureux. A Papet, que je n'oublie pas.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, pour tous ces bons moments passés ensembles.

A toi Amandine, la plus belle chose qui me soit arrivée.

Pour cet amour, ces rires et ce bonheur que l'on partage chaque jour.

A tous ces récits merveilleux que l'on écrira ensemble les prochaines décennies.

A ma belle famille,

A toute la famille Papillon, pour m'avoir toujours accueilli si chaleureusement.

L'expression belle famille prend avec vous tout son sens.

A Jessica, une belle-sœur extra.

A mes potes véto,

A BiBi et Shyk, pour tous nos délires depuis la prépa, et pour avoir toujours pu compter sur vous. A quand la prochaine rando, ou le prochain rafting ??

A Marion & Marion, Nathou, Anne-Claire, Claire-Lise, Pépé, les lourds, Rominou, Aude, Béra et Cassou, pour ces belles années et toutes ces soirées aux discussions très philosophiques.

A mes amis de toujours, les plus furieux de tous, Nico, Antoine, Claire et Marie.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
INTRODUCTION.....	15
I. EPIDEMIOLOGIE.....	17
1.1 Prévalence	17
1.2 Facteurs prédisposant au carcinome épidermoïde oculaire.....	17
1.2.1 La zone géographique	17
1.2.2 L'exposition aux rayons ultraviolets (U.V.).....	17
1.2.3 L'âge.....	18
1.2.4 La race.....	18
1.2.5 La pigmentation oculaire et périoculaire	19
1.2.6 La couleur de la robe et des crins.....	19
1.2.7 Le sexe	19
1.2.8 Les lésions précurseurs.....	20
1.2.9 L'infection virale	20
1.2.10 Autres facteurs	21
1.3 Physiopathogénie.....	21
II. PRESENTATION CLINIQUE DES FORMES OCULAIRES	23
2.1 Signes cliniques communs.....	23
2.1.1 Uni- ou bilatéralité.....	23
2.1.2 Symptômes.....	23
2.2 Spécificités selon la localisation	24
2.2.1 Paupières.....	24
2.2.2 Membrane nictitante	25
2.2.3 Conjonctive.....	25
2.2.4 Cornée	26

2.2.5	Orbite.....	27
III.	HISTOPATHOLOGIE.....	31
3.1	Données générales.....	31
3.2	Caractéristiques des lésions précancéreuses.....	32
3.2.1	La plaque.....	32
3.2.2	Le papillome.....	33
3.3	Caractéristique des lésions néoplasiques.....	34
3.3.1	Le carcinome <i>in situ</i> (non infiltrant).....	34
3.3.2	Le carcinome épidermoïde (carcinome infiltrant).....	35
IV.	DIAGNOSTIC.....	41
4.1	Diagnostic différentiel.....	41
4.1.1	Les lésions tumorales.....	41
4.1.2	Les lésions non tumorales.....	41
4.2	Examen cytologique.....	44
4.3	Diagnostic de certitude : l'analyse histologique.....	47
4.4	Autre outil diagnostique : l'examen immunohistochimique.....	47
V.	TRAITEMENT.....	49
5.1	Critères de choix.....	49
5.2	Soins préopératoires et anesthésie.....	50
5.3	Exérèse chirurgicale.....	52
5.3.1	L'exérèse tumorale totale.....	52
5.3.2	La chirurgie de réduction tumorale.....	53
5.3.3	Cas particulier de l'exérèse au laser CO ₂	53
5.3.4	Techniques de blépharoplastie.....	56
5.4	Techniques adjuvantes.....	59
5.4.1	Cryothérapie.....	59
5.4.2	Hyperthermie par radiofréquence.....	63

5.4.3	Radiothérapie	65
5.4.4	Chimiothérapie.....	69
5.4.5	Immunothérapie.....	75
5.4.6	Vaporisation au laser CO ₂	77
5.4.7	Photothérapie dynamique	81
5.5	Applications pratiques selon la localisation anatomique.....	84
5.5.1	Traitement des carcinomes épidermoïdes palpébraux.....	84
5.5.2	Traitement des carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante.....	85
5.5.3	Traitement des carcinomes épidermoïdes conjonctivaux	87
5.5.4	Traitement des carcinomes épidermoïdes limbiques	88
5.5.5	Traitement des carcinomes épidermoïdes cornéens.....	88
5.5.6	Traitement des carcinomes épidermoïdes orbitaires	90
5.6	Soins postopératoires et protection du site opératoire.....	91
5.7	Prévention-Prophylaxie	93
VI.	PRONOSTIC	95
6.1	Evolution du carcinome épidermoïde oculaire en l'absence de traitement.....	95
6.1.1	Infiltration locale	95
6.1.2	Cas particulier de l'infiltration orbitaire	95
6.1.3	Métastases	96
6.2	Pronostic après traitement	97
6.2.1	Espérance de vie.....	97
6.2.2	Efficacité des traitements et récurrences	97
6.2.3	Suivi	101
	CONCLUSION.....	103
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105
	ANNEXE 1 : Arrêté du 18 juin 2009	113
	ANNEXE 2 : Arrêté du 29 octobre 2009	120

TABLE DES ILLUSTRATIONS

L'ensemble des photographies de tumeurs oculaires a été confié par le Professeur A. REGNIER.

Les photographies d'histologie ont été réalisées au Laboratoire d'Anatomie Pathologique par le Dr I. RAYMOND-LETRON.

Les photographies de cytologie ont été fournies par le Dr C. TRUMEL.

Figure 1 : Carcinome épidermoïde palpébral.....	29
Figure 2 : Carcinome épidermoïde de la membrane nictitante	29
Figure 3 : Carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante.....	29
Figure 4 : Carcinomes épidermoïdes cornéo-limbiques.....	29
Figure 5 : Carcinome épidermoïde cornéen infiltrant stromal	30
Figure 6 : Carcinome épidermoïde cornéen exophytique.....	30
Figure 7 : Histologie d'un carcinome épidermoïde infiltrant palpébral d'un cheval mâle de 15 ans	37
Figure 8 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin de la membrane nictitante	37
Figure 9 : Histologie d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante d'une jument de 12 ans	38
Figure 10 : Histologie d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante d'un hongre de 10 ans	38
Figure 11 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin de la membrane nictitante	38
Figure 12 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin cornéo-limbique	39
Figure 13 : Histologie d'un carcinome épidermoïde cornéen infiltrant stromal, d'un cheval mâle de 21 ans	39
Figure 14 : Histologie d'un carcinome <i>in situ</i> cornéen d'un cheval mâle de 13 ans	40
Figure 15 : Histologie d'un carcinome épidermoïde cornéen d'une jument Percheron de 8 ans	40
Figure 16 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde oculaire	45
Figure 17 : Cytologies de carcinomes épidermoïdes oculaires	45
Figure 18 : Exérèse d'un carcinome épidermoïde cornéo-limbique	55
Figure 19 : Exérèse et cryothérapie sur un carcinome épidermoïde cornéo-limbique.....	55
Figure 20 : Technique du lambeau d'avancement pédiculé (d'après [2]).....	57
Figure 21 : Technique du lambeau rhomboïde (d'après [2]).....	57

Figure 22 : Cryothérapie sur un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante.....	61
Figure 23 : Cryothérapie par cryosonde sur un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante.....	61
Figure 24 : Kératectomie, cryothérapie et chimiothérapie topique sur un carcinome épidermoïde cornéen.....	73
Figure 25 : Kératectomie et chimiothérapie topique sur un carcinome épidermoïde cornéo-limbique	73
Figure 26 : Exérèse et vaporisation au laser CO ₂ d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante	79
Figure 27 : Kératectomie et vaporisation au laser CO ₂ d'un carcinome épidermoïde cornéo-limbique	80
Figure 28 : Récidive d'un carcinome épidermoïde suite à une exérèse partielle de la membrane nictitante.....	99
Tableau 1 : Tumeurs équinées rapportées par 5 ouvrages, selon leur localisation oculaire	43
Tableau 2 : Modalités d'anesthésie loco-régionale chez le cheval	51
Tableau 3 : Critères de choix d'une exérèse tumorale à la lame ou au laser CO ₂	54
Tableau 4 : Avantages et inconvénients de la cryothérapie	62
Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'hyperthermie par radiofréquence.....	64
Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la radiothérapie interstitielle.....	67
Tableau 7 : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie intralésionnelle au cisplatine	71
Tableau 8 : Avantages et inconvénients de l'immunothérapie non spécifique	76
Tableau 9 : Avantages et inconvénients de la vaporisation au laser CO ₂	78
Tableau 10 : Avantages et inconvénients de la photothérapie dynamique.....	83

INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde, anciennement épithélioma spinocellulaire, est une tumeur maligne de l'épithélium malpighien décrite chez l'homme et de nombreuses espèces animales. En médecine humaine, le carcinome épidermoïde est le deuxième cancer cutané, le plus fréquent étant le carcinome basocellulaire. Il peut apparaître en différentes localisations, dont la peau, la sphère oro-pharyngée, les poumons ou l'appareil uro-génital.

Cette tumeur est également très représentée dans l'espèce équine. Plusieurs structures oculaires peuvent développer un carcinome épidermoïde : les paupières, la membrane nictitante, la conjonctive, le limbe, la cornée et les tissus orbitaires.

La prise en charge des tumeurs oculaires du cheval représente un réel enjeu non seulement médical, mais également économique. En effet, la fonction de l'animal peut être compromise par certaines conséquences fonctionnelles liées à la localisation oculaire, comme un déficit visuel, de l'inconfort, ou un déplacement du globe. Le comportement de l'animal peut alors en être modifié, de même que ses performances.

Depuis le milieu du XXe siècle, de nombreuses études se sont attachées à décrire l'épidémiologie du carcinome épidermoïde équin, à en explorer l'étiologie, et à expérimenter, évaluer et comparer l'efficacité de différentes modalités de traitements anticancéreux. Toutefois, certaines questions concernant les mécanismes physiopathogéniques régissant le développement d'un carcinome épidermoïde et son comportement biologique restent à élucider. Par ailleurs, l'arsenal thérapeutique dont dispose le praticien vétérinaire est en constante évolution, de nombreuses équipes travaillant actuellement au développement de nouvelles thérapies.

L'objectif de ce travail est de regrouper et synthétiser l'ensemble des connaissances actuelles sur les formes oculaires du carcinome épidermoïde équin. Que savons-nous des facteurs prédisposant à cette affection chez le cheval ? Quelles en sont les méthodes diagnostiques ? De quelles options thérapeutiques le vétérinaire dispose-t-il aujourd'hui, et disposera-t-il demain ? Quels résultats peut-on attendre de ces traitements ?

I. EPIDEMIOLOGIE

1.1 Prévalence

Sur l'ensemble des tumeurs équine, sans distinction de localisation, la sarcoïde et le carcinome épidermoïde sont les plus fréquentes.^{2,3,16,37} Lorsque l'on s'intéresse plus spécifiquement aux tumeurs de l'œil et des annexes oculaires du cheval, la plus fréquente est le carcinome épidermoïde,^{2,10,21,36,45,68,73,90,108} représentant 10% des affections oculaires,^{37,100} suivi de la sarcoïde.^{37,96} Le carcinome épidermoïde est également la tumeur la plus fréquente de l'appareil génital externe équin.^{2,108}

Les espèces les plus souvent affectées par le carcinome épidermoïde sont les bovins, suivis des chevaux, puis des chats et des chiens.⁶⁹

1.2 Facteurs prédisposant au carcinome épidermoïde oculaire

1.2.1 La zone géographique

La prévalence du carcinome épidermoïde s'accroît avec l'augmentation de longitude et d'altitude, et avec la diminution de la latitude.^{21,37}

1.2.2 L'exposition aux rayons ultraviolets (U.V.)

L'exposition de l'animal aux rayons U.V. serait un facteur déterminant dans la genèse du carcinome épidermoïde.^{16,68,73,96}

En effet les U.V. jouent le rôle d'agent carcinogène en favorisant les mutations d'un gène suppresseur de tumeur, le gène p53. Plusieurs études ont montré que ce même gène était altéré dans les cellules de carcinomes épidermoïdes équins, suggérant l'implication de ces mutations dans la prédisposition à cette tumeur.^{36,102,111}

D'autres études ont mis en évidence une augmentation de la prévalence des carcinomes épidermoïdes avec celle de l'exposition annuelle moyenne des chevaux aux rayons solaires.^{2,21,37,59,66} Cette exposition est corrélée à la localisation géographique (longitude, latitude, altitude).⁶⁹

1.2.3 L'âge

Les différentes études épidémiologiques diffèrent relativement peu concernant l'âge moyen de diagnostic du carcinome épidermoïde oculaire chez le cheval : 9,8 ans pour l'une,^{35,37} 11,1 ans dans 2 autres études,^{21,36,37,88} et 11,8 ans dans une autre.^{37,100}

En somme, selon les études :

- l'âge moyen de diagnostic serait de 9 à 12 ans,^{2,21,68,100}
- l'âge des animaux diagnostiqués s'étalerait de 3 à 26 ans,^{37,128}
- l'âge moyen d'apparition de la tumeur serait de 7 à 10 ans.^{2,21,22,35,37,51,59,94,97,108}

Ces études montrent que l'incidence du carcinome épidermoïde augmente avec l'âge du cheval.^{21,36,37,68,100}

1.2.4 La race

Toutes les races peuvent être affectées, mais certaines sont prédisposées :

- les Appaloosas,^{21,36,37,59,68,94,100,108,127}
- les races lourdes et chevaux de trait (race Belge, Shires, Clydesdales),^{2,21-23,36,37,59,68,100,108}
- les Paint Horses, et Pintos,^{21,36,37,94}
- les Haflingers.^{11,36}

Les Arabes, Pur-sangs et Quarter Horses auraient les plus faibles prévalences de carcinome épidermoïde oculaire.^{21,36} Toutefois, selon les études et les populations étudiées, certaines races peuvent être plus représentées. Ainsi, selon les chiffres de la VMDB (*Veterinary Medical Database*), en 2005 l'American Quarter Horse était la 2^{ème} race la plus touchée après l'Appaloosa.^{37,127} De la même façon, une étude rétrospective de 2006 dénombrant 36 carcinomes épidermoïdes oculaires équins classait le Paint Horse puis le Quarter Horse en tête des races affectées.¹²³

1.2.5 La pigmentation oculaire et périoculaire

Bien que le carcinome épidermoïde puisse se développer n'importe où sur le tégument, les sites de prédilection incluent les zones hypo- ou non pigmentées, les régions relativement glabres et la peau à proximité des jonctions cutané-muqueuses (Figure 1).^{2,16,37,66}

En effet, 69% des carcinomes épidermoïdes oculaires surviennent chez des individus manquant de pigmentation périoculaire.^{2,113} C'est le cas par exemple des Appaloosas, des Paint Horses et des Pintos, plus enclins à développer un carcinome épidermoïde.^{2,37,94}

Cette observation corrobore la thèse du rôle déterminant des rayons U.V. dans le développement du carcinome épidermoïde, sachant que les pigments des mélanocytes intraépidermiques représentent un filtre protecteur pour les assises plus profondes.

La pigmentation ou non du bord palpébral est un caractère présent à la naissance, et dont l'héritabilité est élevée (part de la composante génétique sur la composante environnementale dans la transmission du phénotype). A l'inverse, la pigmentation conjonctivale a une héritabilité plus faible et se développe au cours de la vie.⁶⁶

La pigmentation périoculaire est en partie corrélée à la race, toutefois certaines races prédisposées au carcinome épidermoïde oculaire ont une peau périoculaire et un bord palpébral pigmentés (ex : race Belge, Shires, Clydesdales).^{22,37}

1.2.6 La couleur de la robe et des crins

Les chevaux à robe et crins clairs (couleurs diluées) sont prédisposés : robes blanches, gris-blanches, creamello, palomino.^{16,21,22,36,37,51,59,68,100,108} Les robes baie, marron et noire ont une prévalence plus faible.³⁶ Cependant, là encore, il n'est pas rare d'observer des carcinomes épidermoïdes chez certains chevaux à robe fortement pigmentée (ex : bais) ou de jeunes adultes de toute couleur de robe.⁶⁸

1.2.7 Le sexe

En 1991, deux études épidémiologiques ont conclu que les hongres étaient 2 fois plus sensibles que les femelles, et 5 fois plus sensibles que les mâles entiers, suggérant la possibilité que les concentrations en androgènes circulants, œstrogènes circulants, ou les

deux, puissent être associées au développement de carcinomes épidermoïdes oculaires chez le cheval.^{21,22,37} A l'inverse, dans deux autres études (1987 et 1991), aucune prédisposition sexuelle n'a été notée.^{37,54,96,100}

1.2.8 Les lésions précurseurs

Certaines lésions tissulaires peuvent prédisposer au développement de carcinomes épidermoïdes oculaires :^{2,21,42}

- les lésions actiniques (causées par les rayons U.V.), comme la kératose actinique
- les dysplasies épithéliales
- les métaplasies tissulaires (causées par des irritations chroniques, l'application topique de produits chimiques, des infections chroniques, des parasites, etc.), comme la kératite chronique induite par agent irritant
- les zones de plaie chronique à mauvaise cicatrisation, ou les sites de précédentes blessures par brûlure pourraient également prédisposer au carcinome épidermoïde.^{2,29,99,108}
- les carcinomes *in situ*

Ces précurseurs peuvent évoluer en carcinome épidermoïde lorsqu'ils sont négligés ou modulés par une variété de facteurs intrinsèques ou environnementaux.^{22,37,94,128}

1.2.9 L'infection virale

Les papillomavirus ont été impliqués dans l'étiologie du carcinome épidermoïde chez l'homme et plusieurs espèces animales (chien, singe, etc.). En effet, ces virus, dont les antigènes structuraux ont été détectés par analyse immunohistochimique sur prélèvements de certains carcinomes épidermoïdes de ces espèces, auraient le potentiel de favoriser une évolution maligne du tissu infecté en carcinome *in situ* et carcinome épidermoïde.

Les papillomavirus, agents causaux des papillomes cutanés acquis chez le cheval, ont pour cible l'épithélium stratifié malpighien. De plus, papillomes cutanés et carcinomes épidermoïdes ont une distribution topographique similaire dans cette espèce.⁵¹

Le rôle favorisant de ces virus sur le carcinome épidermoïde du cheval a été très discuté. En effet, sur l'ensemble des études sur carcinomes épidermoïdes équins,⁵¹ aucun antigène de

papillomavirus n'avait été détecté, jusqu'à une étude de 2007 démontrant la présence d'ADN d'EcPV2 (papillomavirus équin de type 2) sur un carcinome épidermoïde génital équin, puis une étude de 2009 décrivant l'évolution d'un papillome vulvaire en carcinome *in situ* chez une jument.¹⁰⁵ Enfin, en juillet 2010, Vanderstraeten *et al.* ont démontré par PCR la présence d'ADN d'EcPV2 sur l'ensemble de 9 carcinomes épidermoïdes oculaires prélevés, ainsi que sur 57% de 56 prélèvements de muqueuse oculaire de chevaux sains.¹²⁵ L'infection locale à papillomavirus serait donc impliquée, mais ne suffirait pas à elle seule à induire une évolution néoplasique du tissu oculaire (porteurs sains).

1.2.10 Autres facteurs

Une sensibilité génétique individuelle pourrait favoriser ou au contraire limiter le développement tumoral. Parmi les caractères sous influence génétique certains sont apparents (par exemple la race, le sexe, la couleur de robe, la pigmentation oculaire), d'autres inapparents (tels que la sensibilité immunitaire individuelle, liée aux déterminants immunologiques génétiques).^{37,94}

1.3 Physiopathogénie

Bien que le mécanisme physiopathogénique à l'origine de l'évolution d'un tissu en carcinome épidermoïde ne soit pas encore clairement identifié, les rayons U.V. pourraient y avoir un rôle déclencheur.

De manière physiologique, il existe un gène suppresseur de tumeur, le gène p53, qui contrôle le génome et régule le cycle cellulaire, retardant la réplication de l'ADN si ce dernier est endommagé.⁶⁸

L'exposition aux rayons U.V. favoriserait une mutation du gène p53, pouvant alors entraîner :

- une croissance cellulaire incontrôlée et une sélection de clones malins.^{68,102}
- une surexpression de la protéine p53 (codée par ce gène).

La surexpression de cette protéine joue un rôle important dans le développement de la plupart des carcinomes épidermoïdes dans les espèces étudiées.^{14,37,68,85,102,111} Dans 2 études

distinctes, tous les carcinomes épidermoïdes oculaires équins surexprimaient la protéine p53.^{37,68,102,111}

Au delà des rayons U.V., toute irritation chronique semble pouvoir favoriser une évolution néoplasique de l'épithélium en carcinome épidermoïde.³⁷

Par ailleurs, plusieurs recherches ont été réalisées afin d'explorer le rôle des papillomavirus sur l'oncogenèse. Ainsi, il a été montré que le génome de ces virus encode 3 oncoprotéines (E5, E6 et E7) qui interfèrent avec la fonction des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, telles que la p53.^{15,105}

La succession des lésions de stades précancéreux et de carcinomes est développée dans le chapitre III (*Histopathologie*).

II. PRESENTATION CLINIQUE DES FORMES OCULAIRES

2.1 Signes cliniques communs

2.1.1 Uni- ou bilatéralité

L'atteinte unilatérale est la plus fréquente.³⁷ Une atteinte bilatérale (mais non nécessairement symétrique) est observée chez 16% des chevaux.^{22,37,66,68}

Les tumeurs se développent généralement en lésions uniques.² Une multiplicité de lésions unilatérales serait notée chez 8% des patients.⁶⁶

2.1.2 Symptômes

L'apparence varie beaucoup, en fonction de la localisation topographique, de l'extension, du taux de croissance et de la durée d'évolution.^{37,96}

Aspect des masses :

- les lésions précoces peuvent apparaître comme des petits nodules, des lésions rouges surélevées ou ulcérées, et ressemblent à une réaction inflammatoire modérée.²
- lorsque ces lésions évoluent, deux modalités se présentent :^{2,37}
 - o soit la lésion devient proliférante et une masse rebondie se développe : la tumeur développe une **forme dite exophytique** (Figures 3-B, 4-B, 6),
 - o soit la lésion a tendance à l'ulcération et se creuse : il s'agit de la **forme térébrante**.
- parfois, le carcinome épidermoïde présente simultanément une zone exophytique et une zone térébrante (Figure 1)
- la surface du carcinome épidermoïde est généralement irrégulière⁹⁶ et présente des degrés variables d'ulcération, de nécrose (plus de 40% des cas) et d'inflammation.^{37,96}

Symptômes annexes (non systématiques) :

- une inflammation locale : blépharite et conjonctivite,⁶⁶
- une chassie chronique, pouvant répondre temporairement ou partiellement aux traitements antibiotiques,⁶⁶

- une excoriation périoculaire,⁶⁶
- en régions chaudes, les tumeurs peuvent être infestées par des arthropodes ou des larves d'Habronema.⁹⁶

2.2 Spécificités selon la localisation

Les localisations oculaires les plus fréquentes de carcinome épidermoïde sont :^{20,22,37,59,69,89,100}

- la membrane nictitante ou le canthus médial (28%)
- le limbe scléro-cornéen (28%) (conjonctive bulbaire limbique)
- la paupière inférieure (23%)
- d'autres localisations (21%) : cornée, conjonctive, orbite...

Les localisations préférentielles sont les zones à moindre pigmentation mélanique protectrice, et d'exposition accrue aux rayons ultraviolets.⁶⁹

2.2.1 Paupières

Fréquence :

Des tumeurs palpébrales du cheval, le carcinome épidermoïde est de loin la plus fréquente, suivi de la sarcoïde puis du papillome.² Tous les autres types de tumeur palpébrale sont rares.² Parmi les carcinomes épidermoïdes oculaires et périoculaires, 23% sont à localisation palpébrale.^{37,68}

Localisation :

Ces lésions se trouvent généralement sur le bord de la paupière inférieure ou dans la région du canthus médial (Figure 1).^{37,68} Les zones palpébrales de moindre pigmentation sont plus fréquemment impliquées.⁶⁶

Aspect lésionnel :

Le carcinome épidermoïde commence typiquement par une zone hyperhémique sur la paupière, accompagnée d'exsudats sombres, puis évolue en une lésion ulcérateuse (forme térébrante) ou en une masse papillomateuse (forme exophytique).^{2,37}

Parfois les lésions palpébrales sont croûteuses ou hémorragiques.⁶⁶

2.2.2 Membrane nictitante

Fréquence :

Les tumeurs de la membrane nictitante (dont le carcinome épidermoïde) sont fréquentes chez les chevaux et les bovins, mais rares chez les carnivores domestiques.^{60,68}

Le carcinome épidermoïde est la tumeur la plus fréquemment observée sur la membrane nictitante.^{36,45,74,90}

Réciproquement, la membrane nictitante représente également la localisation oculaire la plus courante pour cette tumeur chez le cheval.^{2,21,22,35,51,54,59,68,108} En effet, parmi les carcinomes épidermoïdes oculaires et périoculaires, près de 30% des cas impliquent la membrane nictitante (site primaire),^{37,54,66} avec dans la moitié de ces cas, une implication secondaire des tissus adjacents (paupière, conjonctive du canthus nasal, cornée).^{22,37,54}

Les membranes nictitantes amélaniques ou faiblement pigmentées apparaissent plus sensibles (Figures 2, 3-B).⁶⁶

Aspect lésionnel :

Le carcinome épidermoïde de la membrane nictitante apparaît initialement comme une zone d'hyperhémie.² Puis, la lésion se soulève et prend parfois une apparence papillomateuse (Figure 3-B).²

2.2.3 Conjonctive

Fréquence :

Des tumeurs conjonctivales du cheval, le carcinome épidermoïde est la plus fréquente.^{2,36,68}

Localisation :

Les tumeurs des surfaces conjonctivales ont fréquemment comme origine la membrane nictitante ou la conjonctive près du limbe.⁶⁸

Le carcinome épidermoïde peut impliquer à la fois la conjonctive palpébrale et la paupière, ou la conjonctive bulbaire et la cornée.²

Aspect lésionnel :

Le carcinome épidermoïde conjonctival apparaît initialement comme une zone d'hyperhémie conjonctivale qui peut évoluer en :²

- une lésion ulcéreuse (térébrante),
- une masse conjonctivale rose, légèrement surélevée et rugueuse (forme exophytique). Parfois, cette masse se pigmente.^{2,71} Si elle n'est pas traitée, elle peut également perdre son apparence pavée et papillomateuse pour revêtir un aspect granulomateux disgracieux.²

Les yeux atteints présentent habituellement une conjonctivite et un épiphora associés.²

2.2.4 Cornée

Fréquence :

Des tumeurs cornéennes du cheval, le carcinome épidermoïde est la plus fréquente.³⁷

Parmi les carcinomes épidermoïdes oculaires et périoculaires, 25-30% des cas ont une origine cornéenne ou limbique.^{66,68,89}

Selon les enregistrements de la VMDB depuis 1964 :^{37,127}

- les tumeurs cornéennes de toute nature représentent 8% des affections cornéennes du cheval
- les tumeurs cornéennes les plus fréquentes sont le carcinome épidermoïde (91,4%), loin devant l'hémangiome, l'hémangiosarcome et autres tumeurs vasculaires (2,2%), le mélanome (1,8%) et le papillome (1,4%).

Les tumeurs ne se développent que très rarement à partir de la cornée en raison des capacités mitotiques limitées de ce tissu (Figure 6).⁶⁹

Localisation :

La plupart des tumeurs cornéennes prennent leur origine au limbe (conjonctive bulbaire et sclère), puis s'étendent secondairement à la cornée (Figure 4).^{16,68,69} Elles impliquent donc en général à la fois la cornée et la sclère.²

Bien que le carcinome épidermoïde puisse apparaître en toute localisation limbique, le limbe latéral est plus souvent touché.³⁷

Ces tumeurs se développant au limbe sont confrontées au tissu conjonctif dense et peu vascularisé de la sclère et de la cornée périphérique, c'est pourquoi :⁶⁹

- les métastases aux sites extraoculaires sont retardées,
- l'infiltration du stroma cornéen et de la sclère se produit lentement. Les tumeurs cornéennes restent donc superficielles jusque tard dans leur progression.⁶⁸

De la même façon, l'infiltration intraoculaire est très rare.⁶⁹

Aspect lésionnel :

Les lésions peuvent commencer sous forme de plaques de kératite.²

En général, ces tumeurs sont de couleur claire (blanc-rose), circulaires, rugueuses ou charnues (aspect en chou-fleur).^{16,37}

Certaines tumeurs sont³⁷ :

- fermes avec une surface lisse ;
- de surface plus friable avec nécrose superficielle et infection bactérienne secondaire ;
- infiltrantes et non surélevées : variante morphologique qualifiée de carcinome épidermoïde infiltrant stromal (Figure 5).^{12,37,52,73}

Le carcinome épidermoïde infiltrant stromal présente une croissance non exophytique qui envahit directement les lamelles de stroma cornéen, épargnant l'épithélium cornéen qui reste lisse et intact (Figure 13).^{52,73} Cette tumeur commence par des opacités linéaires cornéennes qui s'étendent et impliquent des zones importantes de tissu cornéen sans produire de nodule d'aspect tumoral.⁷³ Cette variante tumorale présente souvent un tissu de granulation et une vascularisation dense superficielle et profonde, pouvant alors compliquer le diagnostic clinique (Figure 5).⁵²

2.2.5 Orbite

Fréquence :

Les tumeurs orbitaires sont bien moins communes chez le cheval que dans les autres espèces domestiques.³⁷ Les tumeurs les plus fréquentes sont les lymphosarcomes et les carcinomes épidermoïdes.³⁷

Origine :

Les carcinomes épidermoïdes orbitaires proviennent de l'extension d'une tumeur d'une autre partie du globe.³⁷ Ainsi, le taux de suspicion est substantiellement augmenté par l'identification d'une tumeur sur le globe ou les paupières.³⁷

Signes cliniques :

Les symptômes lors de tumeur orbitaire sont :^{7,36,37}

- une exophtalmie progressive
- une prociidence de la membrane nictitante
- une déformation des surfaces osseuses (possible douleur à la palpation)
- un strabisme si la masse est extracônale
- une anisocorie et/ou une cécité (si la tumeur comprime directement le nerf optique)
- un bourrelet conjonctival par déplacement antérieur de la graisse rétrobulbaire

L'envahissement tumoral peut se restreindre à la cavité orbitaire ou, moins fréquemment, progresser vers les cavités adjacentes (sinus, cavités nasales, etc.).³⁷ Dans ce cas, il est possible d'observer une épistaxis, des troubles du comportement ou d'autres signes liés à l'expansion tumorale extraorbitaire.^{36,37}

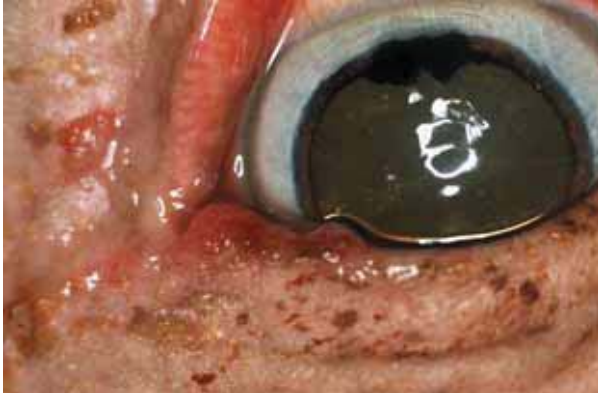


Figure 1 : Carcinome épidermoïde palpébral
Tumeur du bord libre, de forme à la fois térébrante et exophytique.

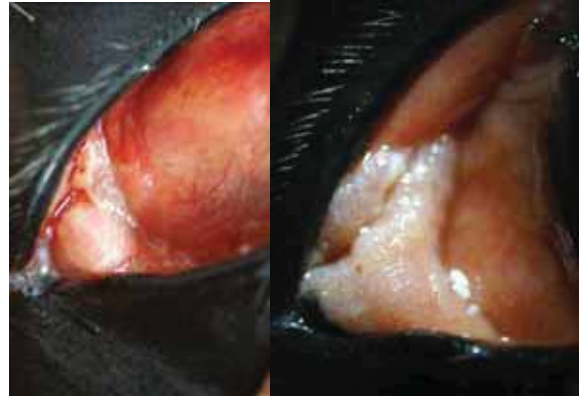


Figure 2 : Carcinome épidermoïde de la membrane nictitante
Développement d'une masse exophytique à la base de la membrane nictitante.



Figure 3 : Carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante
A : Forme étendue peu exophytique. B : Forme exophytique pédiculée.



Figure 4 : Carcinomes épidermoïdes cornéo-limbiques
A : Tumeur de surface lisse. B : Tumeur issue du limbe latéral, de forme exophytique.

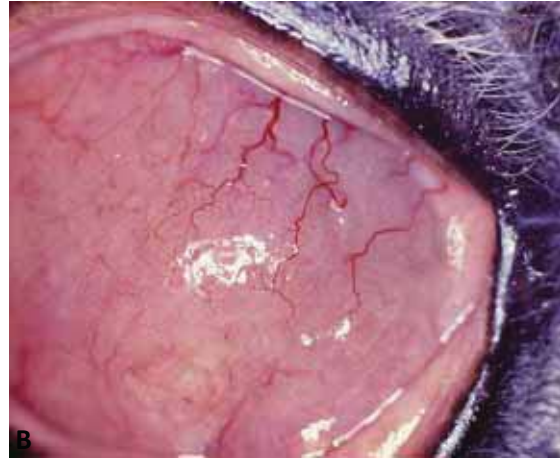
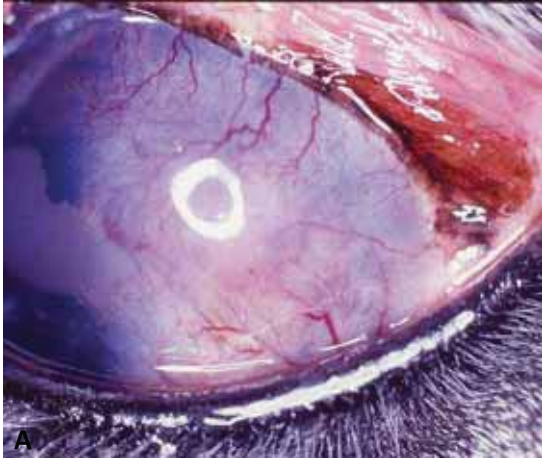


Figure 5 : Carcinome épidermoïde cornéen infiltrant stromal

A : Tumeur infiltrante, non surélevée, épargnant la surface cornéenne. **B :** Même tumeur, de stade plus évolué.



Figure 6 : Carcinome épidermoïde cornéen exophytique

III. HISTOPATHOLOGIE

3.1 Données générales

Histologiquement, toutes les tumeurs sont composées de 2 parties principales⁶⁸ :

- les cellules tumorales : elles comprennent le parenchyme (composant spécifique) et prolifèrent pour élargir la tumeur,
- le stroma non tumoral (trame de support) : il est formé de tissu conjonctif et vaisseaux sanguins néoformés issus des tissus adjacents.

On désigne sous le terme de desmoplasie (ou réaction squirreuse) la réaction stromale de certaines tumeurs, caractérisée par une surproduction de stroma fibreux.⁶⁸

Les carcinomes épidermoïdes sont connus pour leur tendance à inciter une réaction desmoplasique.⁶⁸

Les tumeurs dites bien différenciées ont une maturité cellulaire et une organisation histologique semblables au tissu adulte normal du site d'origine (cas de certaines tumeurs à malignité atténuée).⁶⁸

Les tumeurs faiblement différenciées ou non différenciées montrent un degré plus élevé d'anomalies cytologiques et structurales, et se rapprochent du tissu embryonnaire immature ou des cellules souches douées d'activité proliférative.⁶⁸

Le terme d'anaplasie désigne le degré de variations structurales entre les cellules d'une même lignée tumorale, sur des critères cytologiques de malignité :⁶⁸

- le pléomorphisme : variation structurales augmentées dans la taille et la forme des cellules et noyaux (anisocytose, anisocariose)
- de grands noyaux hyperchromatiques, contenant une trame de chromatine grossière et irrégulière
- un rapport nucléocytoplasmique augmenté
- des cellules géantes
- de gros nucléoles
- des figures mitotiques en nombre augmenté ou atypiques
- des anomalies chromosomiques
- des modifications cytoplasmiques

Le grading d'un cancer est une estimation de son caractère malin, basée sur son degré d'anomalies structurales⁶⁸ et cytologiques. En général, plus l'anaplasie tumorale est marquée, plus le comportement biologique est agressif (ex : récurrences, infiltration, métastases).⁶⁸

Dans la pathogénie du carcinome épidermoïde équin, 4 principaux types lésionnels sont reconnus :

- la plaque (lésion précurseur du globe et de la membrane nictitante)^{16,37,86}
- le papillome^{16,37,86}
- le carcinome *in situ* (carcinome non infiltrant)^{16,37,86}
- le carcinome épidermoïde (carcinome infiltrant)^{16,37,86}

Certains auteurs évoquent une entité supplémentaire, désignée sous le terme de kératoacanthome (terminologie relativement ancienne), pour décrire certaines lésions précancéreuses à localisation palpébrale.^{16,66} Très peu de données sur la forme oculaire de cette entité sont disponibles dans la littérature vétérinaire. De plus, chez l'homme, les avis divergent sur l'appartenance du kératoacanthome aux variantes du carcinome épidermoïde.¹⁹

3.2 Caractéristiques des lésions précancéreuses

Dans toutes les espèces, la tumeur se développe au travers d'une série d'étapes précancéreuses (plaque, papillome) avant d'évoluer sur plusieurs mois ou années en carcinome *in situ* et carcinome épidermoïde.⁶⁹

3.2.1 La plaque

La plaque est une lésion précurseur du carcinome épidermoïde de tout site oculaire.⁶⁶ Elle survient le plus fréquemment au limbe nasal et temporal.⁶⁶

Sur le plan histologique, la plaque est caractérisée par une hyperplasie épithéliale par prolifération des cellules du *stratum spinosum* appartenant à l'épithélium malpighien stratifié

de la cornée ou de la conjonctive.¹⁶ Bien que la formation de plaque implique primitivement la prolifération du *stratum spinosum*, toutes les assises de l'épithélium peuvent être prolifératives.³⁷

Cette hyperplasie s'accompagne d'atypies cellulaires et souvent d'une hyperkératose (non systématique).⁷³ On note⁶⁹ :

- une acanthose marquée
- une kératinisation variable
- une dyskératose
- des projections papillaires épithéliales vers la profondeur

Ces lésions ne présentent pas d'infiltration au travers de la couche basale ou de la membrane basale.⁶⁹

Les plaques peuvent être simples ou multiples.¹⁶ Elles ont des marges lisses, un aspect irrégulier, sont plus ou moins ferme, et apparaissent comme des zones blanc-grisâtres de surface surélevée et d'épithélium aminci.^{16,66,73}

3.2.2 Le papillome

Evolution d'une plaque, caractérisée par :

- en plus de l'acanthose présente dans le stade précédent, une para- et hyperkératose marquées,^{16,37,69}
- la prolifération sous l'épithélium hyperplasique, du conjonctif vascularisé sous-jacent, conduisant à la formation de projections papillaires en profondeur.^{16,37,69} La base se fond souvent avec une plaque sous-jacente.⁶⁶

Il en résulte des masses exophytiques sessiles ou pédiculées (plus ou moins mobilisables), fermes, de surface rugueuse, et souvent ulcérées.^{16,66,69}

Ces papillomes sont souvent localisés au limbe temporal¹⁶, et peuvent atteindre 3 cm de diamètre.⁶⁹

Les cellules épithéliales des lésions précancéreuses (plaques et papillomes) peuvent présenter certains aspects atypiques⁶⁸ :

- des noyaux plus volumineux
- un agencement désordonné
- une activité proliférative plus élevée que la normale

Cette prolifération tissulaire anormale est communément désignée sous le terme de dysplasie.⁶⁸

Les plaques et papillomes semblent régresser spontanément dans environ 30% des cas (25-50% selon la source⁶⁹), et évolueraient vers un carcinome épidermoïde dans seulement 12% des cas.¹⁶

3.3 Caractéristique des lésions néoplasiques

3.3.1 Le carcinome *in situ* (non infiltrant)

Evolution d'une plaque ou d'un papillome, qui développe de nombreux aspects cellulaires de carcinome épidermoïde exceptée l'infiltration sous-épithéliale (la lésion épithéliale reste confinée à la muqueuse conjonctivale et ne traverse pas la membrane basale).^{66,68} Il s'agit donc d'une lésion cancéreuse intraépithéliale (Figure 14).

Le carcinome *in situ* se développe par transformation focale ou multifocale de nids de cellules dysplasiques de plus en plus nombreux dans les couches profondes des lésions précancéreuses.⁶⁹

Cette entité présente certains critères cytologiques de malignité des couches profondes de l'épithélium et à un moindre degré du *stratum spinosum* :^{16,37}

- des noyaux hyperchromatiques
- des figures mitotiques augmentées
- du pléomorphisme
- une perte de polarité

Cette tumeur, aux caractères macroscopiques proches de ceux du papillome,¹⁶ présente une croissance exophytique irrégulière, déformant souvent le profil oculaire, mais ayant peu tendance à envahir les tissus scléaux.⁷³

La surface des carcinomes peut être rugueuse, papillaire, hémorragique ou ulcérée.⁶⁶

3.3.2 Le carcinome épidermoïde (carcinome infiltrant)

Le carcinome épidermoïde s'étend, par infiltration de cellules malpighiennes, au travers de la membrane basale dans le tissu sous-épithélial.^{37,69} On note typiquement des cordons de cellules malpighiennes infiltrant la tunique fibreuse (Figures 7-A, 9, 12-B),⁹⁶ de fréquentes atypies cyto-nucléaires et un indice mitotique parfois élevé (Figures 11-B, 15-C).

Le carcinome épidermoïde peut présenter des degrés variables de différenciation :³⁷

- les tumeurs bien différenciées sont caractérisées par la formation d'enroulements, une tendance à la kératinisation (« perles de kératine », Figures 7-B, 9-B) et des ponts intercellulaires proéminents.^{16,37,69}
- les carcinomes épidermoïdes faiblement différenciés présentent des cellules tumorales fréquemment agencées en cordons ou en îlots, mais présentant une kératinisation minimale.^{37,86,96} Les cellules sont anaplasiques, petites, basophiles, non kératinisées.^{16,73} On note un fort pléomorphisme et des cellules tumorales géantes mononucléées.⁶⁹
- une réaction desmoplastique y est souvent associée.⁷³

Bien que le carcinome épidermoïde oculaire varie de tumeurs anaplasiques à bien différenciées, le potentiel métastatique ou infiltrant n'a pas été corrélé à ces critères histologiques.⁶⁹ Il existe toutefois une corrélation entre le site d'origine et le comportement biologique subséquent.⁶⁹

L'infiltration tumorale est souvent accompagnée d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire (lymphocytes T CD3⁺, lymphocytes B CD79⁺, macrophages, et nombreux plasmocytes à IgG).^{16,37,69,87} Il s'agit d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale de l'hôte aux antigènes tumoraux.^{66,69}

Cette réponse est présumée être responsable de la régression de certaines lésions précurseurs, bien que la régression spontanée des carcinomes entièrement développés soit rare.⁶⁹ Une régression partielle ou totale de tumeurs de petite taille lors d'immunothérapie, par inoculation intralésionnelle d'extraits antigéniques tumoraux ou de stimulants d'une réponse lymphocytaire non spécifique, a été décrite.⁶⁹

Dans une étude, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la nature de l'infiltrat inflammatoire et le grade histologique du carcinome épidermoïde ou son degré d'infiltration.^{37,87} Cependant, l'expression de complexes majeurs d'histocompatibilité de type II par les cellules épithéliales néoplasiques pourrait induire une réponse immunitaire anti-tumorale locale renforcée.³⁷

Le carcinome infiltrant présente une croissance, qui peut être à la fois :

- exophytique (Figures 10, 12-A, 15-A),⁷³
- infiltrante profonde, avec atteinte du chorion sous-conjonctival profond, de la sclère et des structures intraoculaires (Figures 7-A, 8-A, 9).⁷³

Bien qu'une infiltration locale profonde des tissus soit fréquente, les métastases sont rares (cf. Chapitre VI).⁷³ Des embolies lymphatiques peuvent alors être observées (Figures 8, 11-A).

Les marges tumorales sont habituellement très bien délimitées.

Des phénomènes de nécrose en surface apparaissent dans plus de 40% des cas.¹⁶

Dans les sites à muqueuse tels que la conjonctive palpébrale et bulbaire et la membrane nictitante, où l'observation clinique et les prélèvements cellulaires ou tissulaires répétés sont possibles, les carcinomes épidermoïdes apparaissent souvent précédés de lésions non infiltrantes.⁶⁸

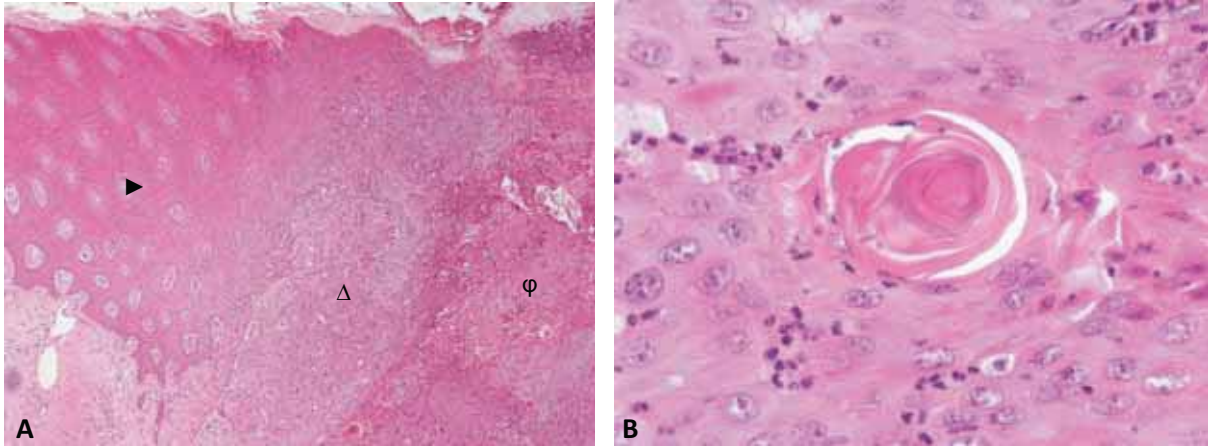


Figure 7 : Histologie d'un carcinome épidermoïde infiltrant palpébral d'un cheval mâle de 15 ans

A : Prolifération tumorale de cellules malpighiennes en continuité avec l'épiderme hyperplasique périphérique (►), formant des cordons anastomosés (Δ) qui plongent dans le derme sous-jacent. A noter, le foyer central étendu de remaniements nécrotiques (φ). (Hémalun-Eosine x40) **B :** Perle de kératine, élément de différenciation malpighienne kératinisante de la prolifération tumorale. (Hémalun-Eosine x400)

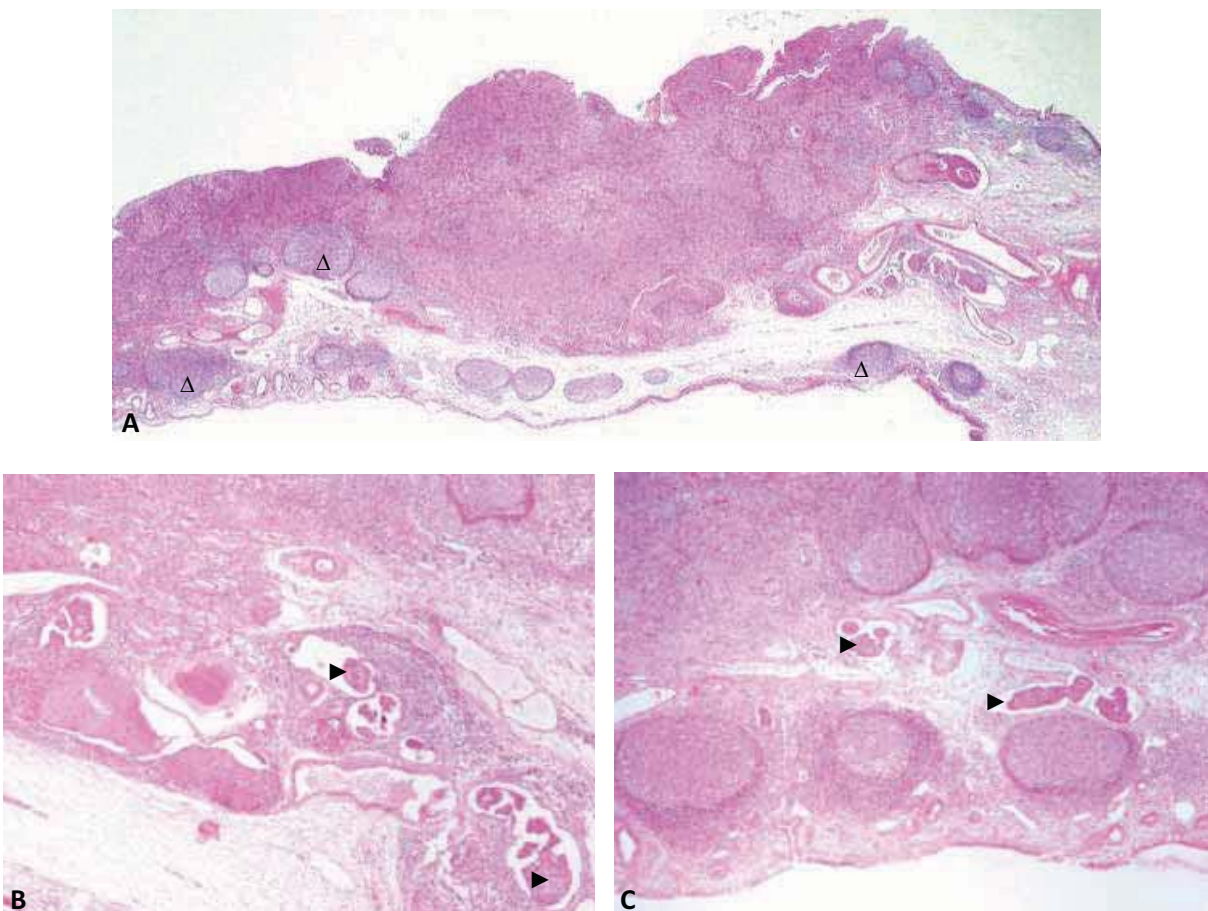


Figure 8 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin de la membrane nictitante

A : Infiltration tumorale épaisse et profonde, avec aspect exophytique, de la face palpébrale de la membrane nictitante, associée à une hyperplasie lymphoïde nodulaire multifocale sévère (Δ). (Hémalun-Eosine x10) **B & C :** Emboles lymphatiques multiples de petits massifs (►) de cellules tumorales malpighiennes. (Hémalun-Eosine x40)

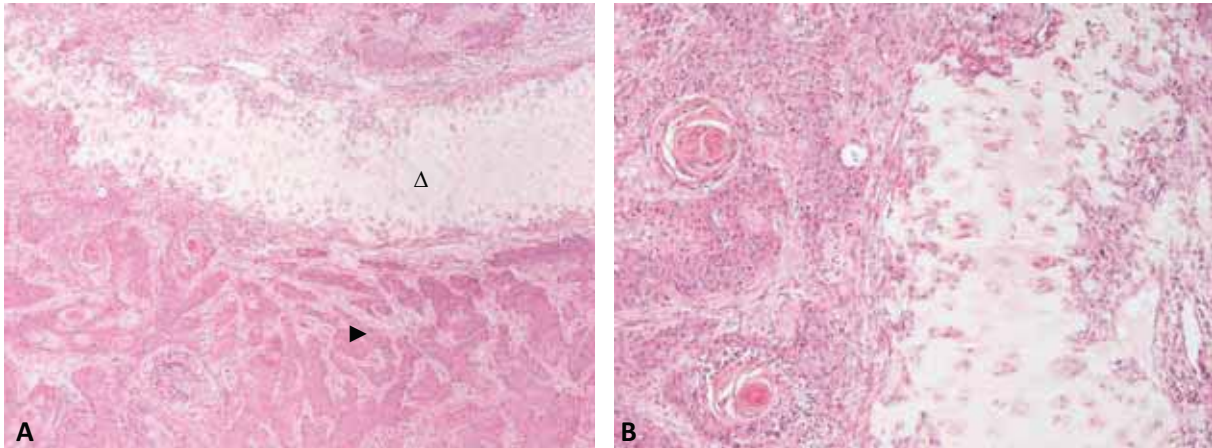


Figure 9 : Histologie d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante d'une jument de 12 ans

A : Cordons anastomosés très largement infiltrants (►), dans le chorion profond de la membrane nictitante, enserrant la lame cartilagineuse (Δ). (Hémalun-Eosine x40) **B :** Multiples perles de kératine, et infiltration tumorale avec destruction du cartilage. (Hémalun-Eosine x100)

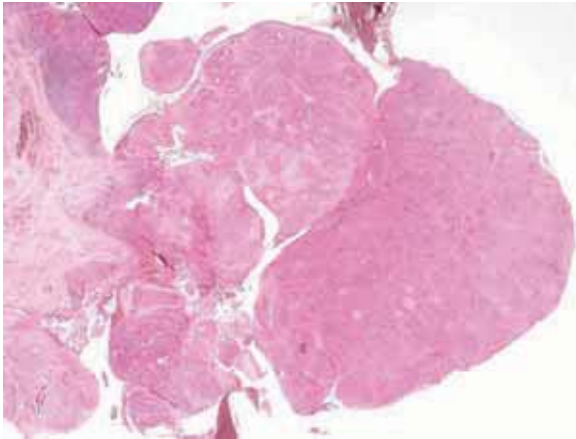


Figure 10 : Histologie d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante d'un hongre de 10 ans

Néoplasme exophytique papillomateuse pédiculée en continuité avec le revêtement épithélial stratifié malpighien de la conjonctive de la membrane nictitante. (Hémalun-Eosine x10)

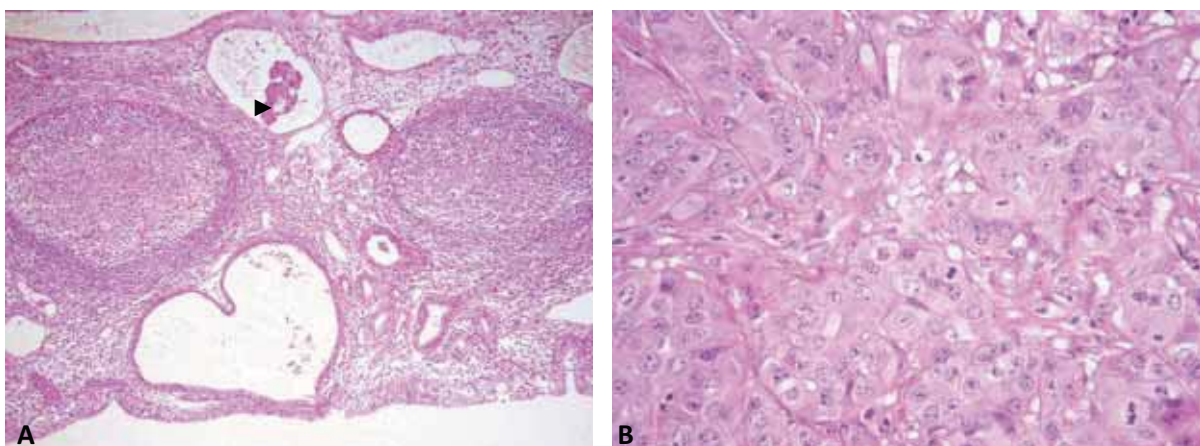


Figure 11 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin de la membrane nictitante

A : Emboles vasculaires lymphatiques de petits massifs (►) de cellules malpighiennes tumorales. (Hémalun-Eosine x100) **B :** Atypies cellulaires multiples et index mitotique élevé. (Hémalun-Eosine x400)

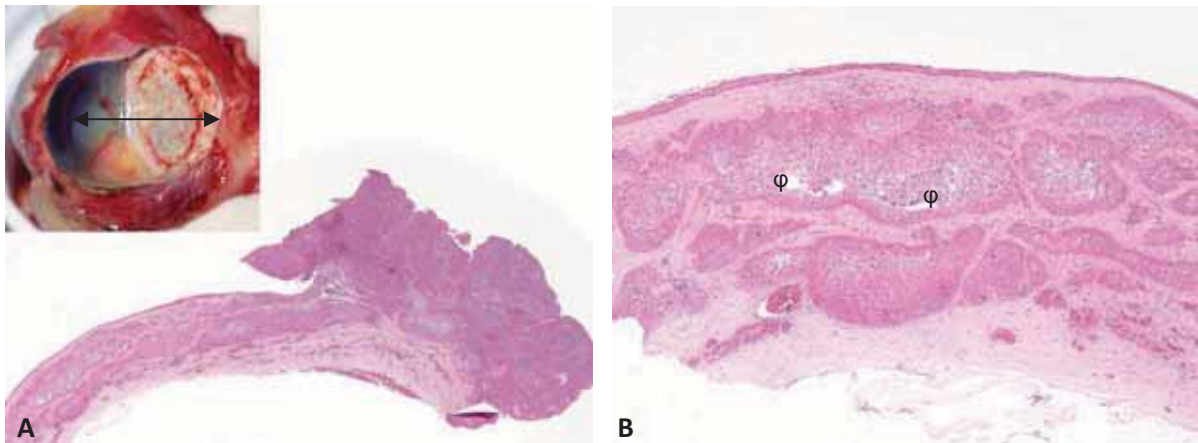


Figure 12 : Histologie d'un carcinome épidermoïde équin cornéo-limbique

A : La tumeur présente à la fois un développement exophytique sur la conjonctive limbique et une infiltration étendue entre les lamelles du stroma cornéen. (Hémalun-Eosine x10) **B** : Cordons tumoraux anastomosés infiltrant le stroma cornéen superficiel et présentant des plages centrales acantholytiques (φ). (Hémalun-Eosine x40)

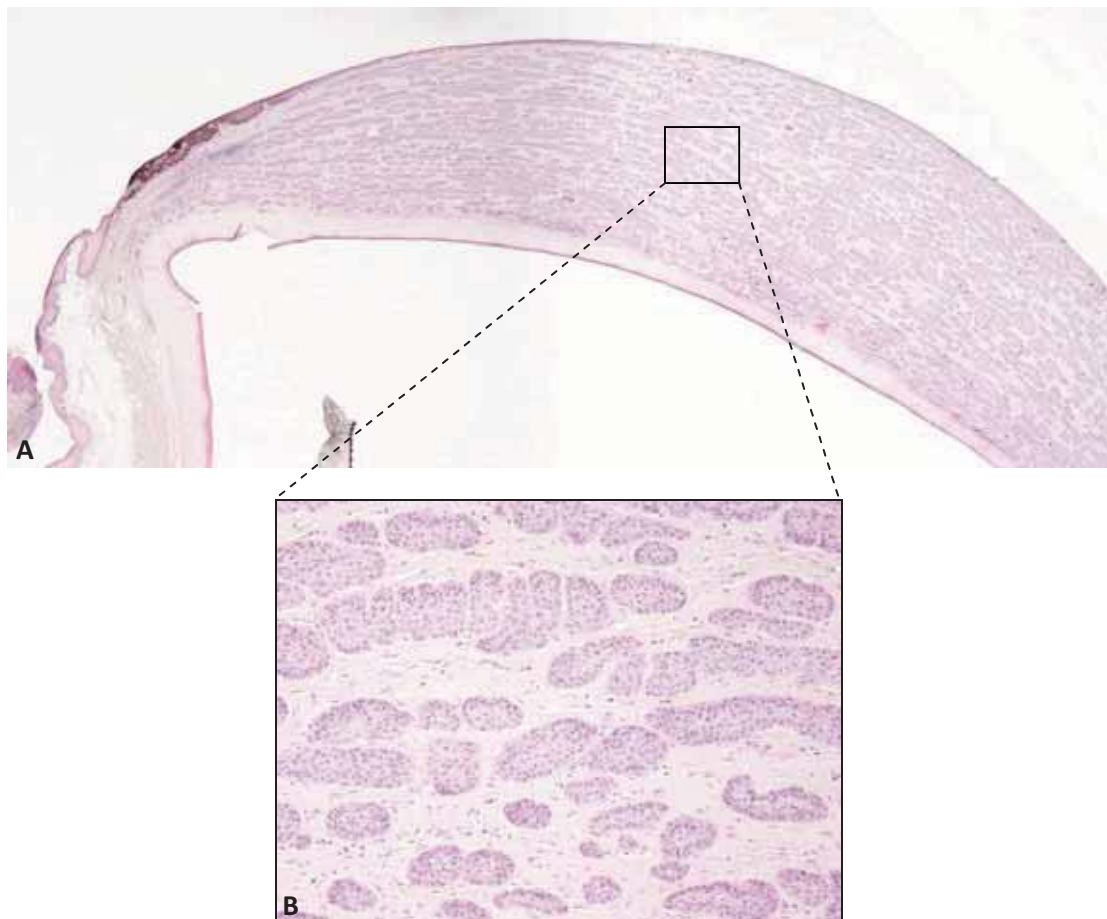


Figure 13 : Histologie d'un carcinome épidermoïde cornéen infiltrant stromal, d'un cheval mâle de 21 ans

A : Le tissu tumoral est formé de cordons de cellules malpighiennes se développant au sein du stroma cornéen, épaississant considérablement celui-ci. On note une bande de stroma profond restée intacte. (Hémalun-Eosine x10) **B** : Détail des cordons de cellules tumorales, à plus fort grossissement. (Hémalun-Eosine x100)

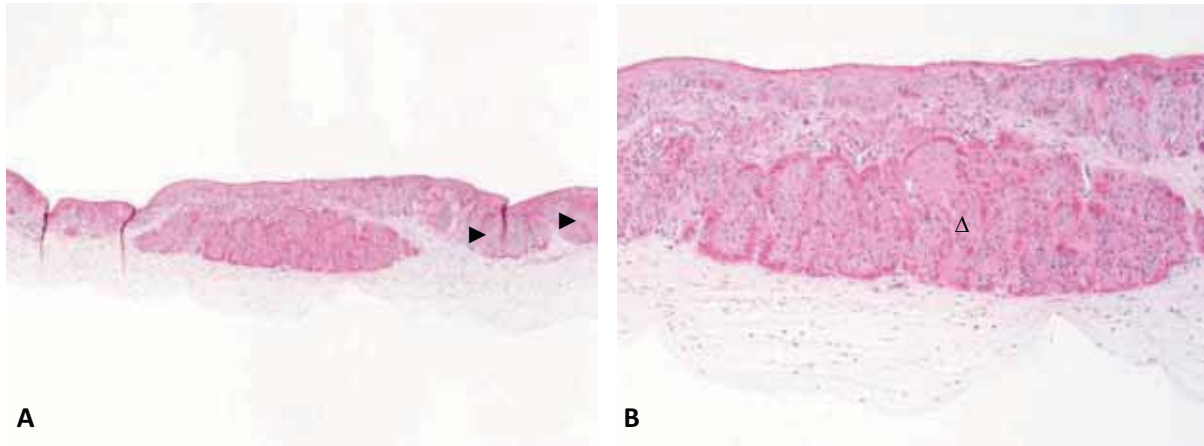


Figure 14 : Histologie d'un carcinome *in situ* cornéen d'un cheval mâle de 13 ans

A : L'épithélium cornéen est épais, irrégulier, avec des projections courtes qui plongent dans le stroma superficiel (►). (Hémalun-Eosine x40) **B :** Focalement, on observe un îlot de prolifération tumorale bien circonscrit (Δ), encore contenu par la membrane basale, qui occupe le stroma superficiel. (Hémalun-Eosine x100)

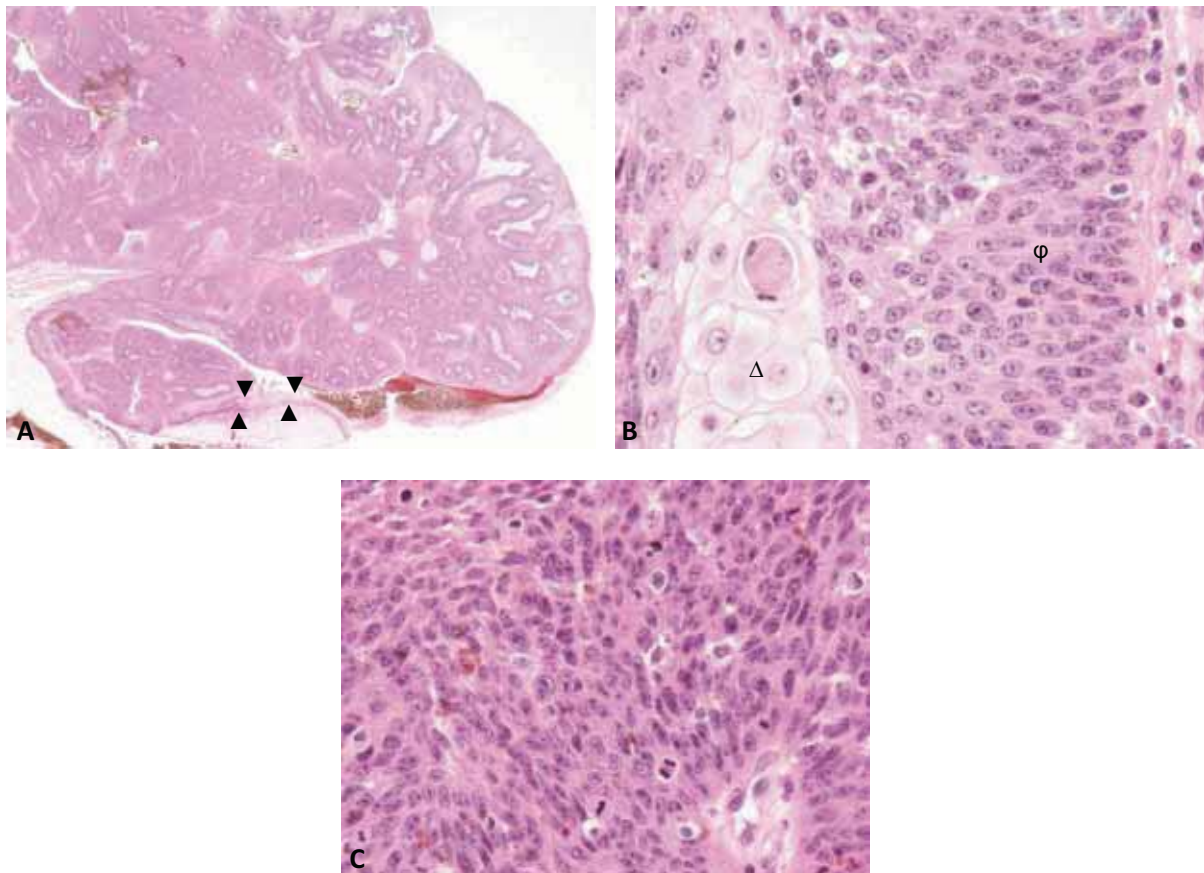


Figure 15 : Histologie d'un carcinome épidermoïde cornéen d'une jument Percheron de 8 ans

A : La tumeur cornéenne présente un aspect exophytique, papillomateux. Elle prend son origine dans le revêtement épithélial stratifié malpighien superficiel, avec lequel elle montre une parfaite continuité en périphérie du prélèvement (►). (Hémalun-Eosine x10) **B :** A plus fort grossissement, les cordons tumoraux montrent une prédominance de cellules basaloïdes (ϕ) mais conservent parfois une différenciation malpighienne typique centrale (Δ) à grandes cellules claires à limites cytoplasmiques proéminentes. (Hémalun-Eosine x400) **C :** Dans d'autres zones, la prolifération présente des atypies cyto-nucléaires marquées et un index mitotique élevé. (Hémalun-Eosine x400)

IV. DIAGNOSTIC

4.1 Diagnostic différentiel

Le carcinome épidermoïde devrait systématiquement être suspecté pour toute masse commençant à grossir sur les annexes jusqu'à élimination de cette hypothèse à l'analyse histologique.³⁷

4.1.1 Les lésions tumorales

De multiples tumeurs oculaires ont été décrites chez le cheval. Celles-ci sont rapportées dans le tableau 1.

4.1.2 Les lésions non tumorales

Il convient de différencier :

- les carcinomes épidermoïdes palpébraux, de toute autre cause de blépharite ;⁶⁶
- les carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante, de lésions inflammatoires (hyperplasie lymphoïde, conjonctivite folliculaire) ;^{37,107}
- les carcinomes épidermoïdes conjonctivaux et cornéens, de dermoïdes (qui ne présentent pas systématiquement de poils), de tissus de granulation suivant tout processus inflammatoire chronique (ex : kératoconjonctivite éosinophilique chez le cheval, ulcères chroniques) ;^{2,37,66}
 - o pour la cornée spécifiquement, de kératite infectieuse périphérique, de kératite chronique non ulcéreuse (NUKU) ;³⁷
 - o pour la conjonctive spécifiquement, de conjonctivites,² de prolapsus de la graisse orbitaire (la graisse peut faire hernie au travers d'un fascia épiscléral aminci ou par un trauma, à l'origine de masses sous-conjonctivales lobulées).^{9,36,63,77,126}
- les carcinomes épidermoïdes orbitaires, de kystes hydatiques orbitaires.³⁶ Ces kystes, décrits en Europe, causent une énophtalmie et une atrophie du nerf optique.^{6,36}

Lésions inflammatoires :

- abcès ;^{36,37}
- tissu de granulation, rencontré lors de tout processus inflammatoire chronique (en particulier la kératoconjonctivite éosinophilique ou les ulcères chroniques chez les chevaux).^{2,16,36,37} Après exérèse d'une tumeur, il peut s'avérer difficile de différencier un tissu de granulation réactionnel, d'une repousse tumorale précoce ;⁶⁶
- réaction à un corps étranger ;^{36,37}
- inflammation par exposition chronique au soleil ;³⁷

Parasites^{36,37} :

- Habronérose (kystes conjonctivaux ou palpébraux) ;⁹⁵
- Onchocercose. (kystes conjonctivaux)

Tableau 1 : Tumeurs équinées rapportées par 5 ouvrages, selon leur localisation oculaire

	Paupière	M. nictitante	Conjonctive	Cornée	Orbite
Carcinome épidermoïde 2,36,37,66,68	X	X	X	X	X
Sarcoïde	X ^{2,36,66}				X ^{36,37}
Mélanome	X ^{2,36,37,66}	X ⁶⁸	X ^{66,68}	X ³⁷	X ^{36,37,96}
Mastocytome	X ^{2,36,37}			X ³⁷	
Hémangiome	X ³⁷	X ^{66,68}	X ^{36,66,68}	X ³⁷	
Hémangiosarcome	X ^{2,36,37}	X ^{66,68}	X ^{36,66,68}	X ³⁷	X ^{36,37}
Papillome	X ^{2,36,37}	X ^{2,68}	X ^{36,68}	X ³⁷	
Lymphome	X ^{2,37}	X ^{2,66,68,96}	X ^{36,66,68}		X ^{36,37}
Adénome*	X ^{36,37}	X ⁶⁸			
Adénocarcinome*	X ^{2,36,37}	X ^{2,66}			X ³⁶
Epithélioma basocellulaire	X ^{2,37}	X ²			
Fibrome	X ^{2,36}				
Fibrosarcome	X ³⁶				
Méningiome					X ^{36,37}
Neurofibrome					X ^{36,37}
Neurofibrosarcome (Schwannome)	X ^{2,36,37}				X ^{36,37}
Sarcome granulocyttaire					X ³⁷
Ostéome					X ^{36,37}
Lipome					X ^{36,37}
Carcinome ethmoïdal					X ³⁷
Médulloépithélioma					X ^{36,37}
Tumeurs neuroendocrines					X ^{36,37}

* Les adénomes et adénocarcinomes palpébraux impliquent les glandes de Meibomius, ceux de la membrane nictitante la glande lacrymale accessoire.

4.2 Examen cytologique

Bien que le carcinome épidermoïde puisse présenter des aspects cliniques caractéristiques ou hautement suggestifs, la confirmation de la nature d'une masse oculaire passe nécessairement soit par un examen cytologique, soit par un examen histologique (examen de choix).

Le prélèvement cytologique est effectué par aspiration, calque ou raclage à la cytobrosse.^{2,66} Si nécessaire, une anesthésie locale peut être réalisée.

Le prélèvement est alors étalé sur lame, fixé à l'air, et coloré de préférence au May-Grünwald Giemsa.¹⁸

Cytologie du carcinome épidermoïde :

Lorsque le prélèvement est représentatif et de bonne qualité technique on observe à fort grossissement, sur un fond plus ou moins inflammatoire et hémorragique, la présence de cellules épithéliales squameuses caractérisées par :¹⁸

- des cellules hétérogènes, de taille globalement augmentée, de forme généralement polygonale et à bord souvent anguleux. L'anisocytose est fréquente ;
- les cellules peuvent être isolées ou regroupées en petits amas cohésifs dont l'organisation est pavimenteuse et, moins fréquemment, papillaire. Quelques cellules sont parfois organisées de façon concentrique autour d'une cellule centrale, donnant un aspect en bulbe d'oignon ;
- le cytoplasme est souvent bleu turquoise, le noyau central, et le rapport nucléocytoplasmique (RNP) est fort à faible.

L'ensemble de ces caractéristiques permet de reconnaître l'origine épithéliale squameuse des cellules.

Pour que la cytologie soit diagnostique, les atypies cyto-nucléaires doivent être marquées, avec notamment (Figures 16, 17) :¹⁸

- un gigantisme cellulaire, nucléaire et nucléolaire,
- une plurinucléation avec anisocariose intracellulaire,
- une nucléolation importante en nombre et en volume, associée à une irrégularité de leur forme dite en carte de géographie,
- d'éventuelles figures de mitoses.

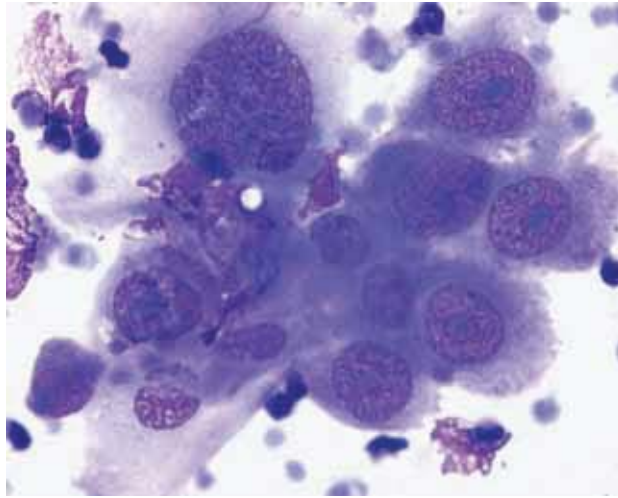


Figure 16 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde oculaire

Les cellules épithéliales, regroupées en amas, présentent des atypies cyto-nucléaires majeures : anisocytose et anisocariose associées à un gigantisme cellulaire et nucléaire, nucléolation importante et irrégulière (May-Grünwald Giemsa).

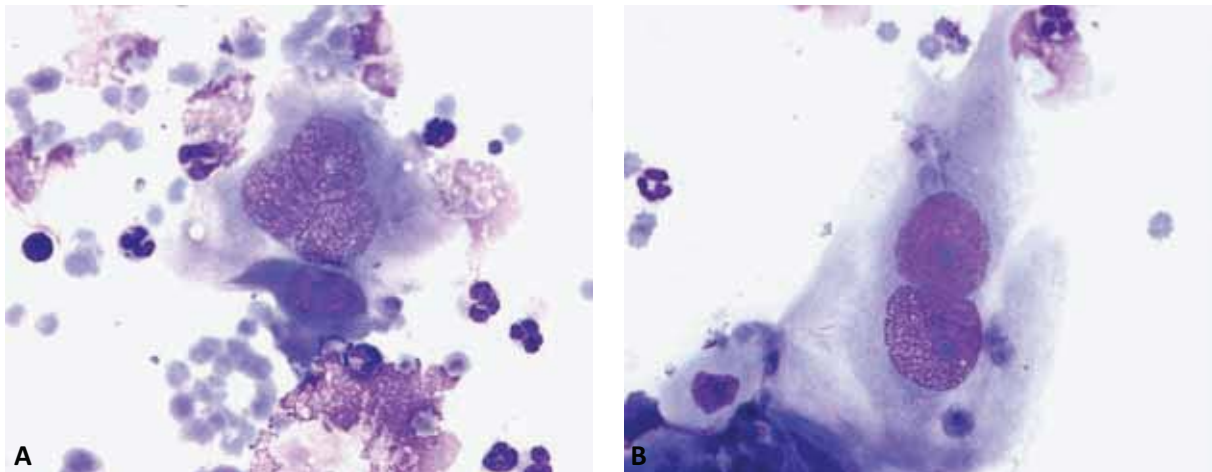


Figure 17 : Cytologies de carcinomes épidermoïdes oculaires

A & B : Cellules épithéliales géantes et plurinucléées (May-Grünwald Giemsa).

L'absence de telles modifications doit être interprétée avec précaution car la fréquence des faux négatifs est plus élevée à l'examen cytologique qu'à l'examen histologique (éventuelle pauvreté du prélèvement, non représentativité, contamination du prélèvement).⁶⁸ En effet, les prélèvements sont souvent nécrotiques, riches en polynucléaires neutrophiles, et parfois pauvres en cellules d'intérêt.

Pour le carcinome épidermoïde comme pour toute autre tumeur potentiellement maligne, les nœuds lymphatiques drainant la zone tumorale doivent être systématiquement ponctionnés pour la réalisation d'un bilan d'extension.

4.3 Diagnostic de certitude : l'analyse histologique

L'examen histologique est l'examen de choix pour confirmer une suspicion de carcinome épidermoïde. Le prélèvement est effectué par biopsie ou exérèse chirurgicale complète.^{2,36,37,66,68} Ces prélèvements sont habituellement diagnostiques, avec jusqu'à 90% de fiabilité rapportée.⁶⁶

L'examen histologique sur pièce de biopsie tumorale peut, dans une moindre mesure que l'examen cytologique, se confronter à un problème de représentativité du prélèvement par rapport à l'examen sur pièce d'exérèse totale. Toutefois, ce type de prélèvement peut être tout à fait indiqué, en complément éventuel d'un prélèvement cytologique, avant d'envisager une chirurgie très délabrante sur une large tumeur oculaire.

Le prélèvement doit être rapidement placé dans un grand volume de liquide fixateur (formol tamponné à 10%) par rapport au volume du prélèvement. Une fois fixé, il peut être transporté ou stocké pendant des périodes relativement longues.

La coloration de base pour l'histologie est celle à l'hématoxiline (ou à l'hémalun) et l'éosine. L'hématoxiline colore les acides nucléiques en bleu alors que l'éosine colore les protéines en rose.

Toute tumeur réséquée devrait systématiquement être soumise à l'examen histologique, non seulement pour confirmation diagnostique, mais également dans un but pronostique (stade lésionnel, examen des marges d'exérèse).^{2,66} Lorsque les marges ne sont pas saines et qu'aucune thérapie adjuvante n'a été pratiquée, la tumeur repousse systématiquement à partir des cellules cancéreuses laissées sur site.

Les caractères histologiques spécifiques permettant le diagnostic de chaque étape lésionnelle (formes précancéreuses et carcinomateuses) sont détaillés dans le chapitre III (*Histopathologie*).

4.4 Autre outil diagnostique : l'examen immunohistochimique

L'antigène p53 muté peut être détecté par examen immunohistochimique sur des tissus fixés au formol de carcinomes épidermoïdes d'animaux domestiques.^{14,37,85,111}

V. TRAITEMENT

5.1 Critères de choix

La technique employée va dépendre de :^{2,36,45,66}

- Les moyens du vétérinaire :
 - o L'équipement disponible
 - o L'expérience du vétérinaire, référé ou non
 - o Les contraintes réglementaires (radiothérapie, chimiothérapie, etc.)
- La motivation et les possibilités du propriétaire :
 - o La fonction de l'animal
 - o Les contraintes financières et la valeur de l'animal
 - o Le consentement éclairé concernant le traitement proposé et les risques inhérents de complications ou récidives
 - o Les possibilités d'observance des soins post-opératoires
- L'état de santé de l'animal (anesthésie possible ou non...)
- Le bilan d'extension
- Le statut visuel
- Les caractéristiques intrinsèques de la tumeur :
 - o Sa taille : possibilités ou non de reconstruction...
 - o Sa localisation (cf. Chapitre 5.5)
 - o Sa malignité, son taux de croissance : détermine l'évolution attendue de la masse, et donc la nécessité ou non d'agir vite et large...
- Le résultat, favorable ou non, des traitements antérieurs et actuels, au même site ou sur un autre

Le bilan d'extension doit permettre de détecter la présence ou non d'une infiltration tumorale locale ou des nœuds lymphatiques régionaux, d'autres masses locales, de métastases.

5.2 Soins préopératoires et anesthésie

Traitement préopératoire :

Antibioprophylaxie :

Une antibiothérapie péri-opératoire, locale et générale, par des antibiotiques à large spectre est souvent indiquée, notamment lors de chirurgie palpébrale.² Celle-ci peut être débutée 24 heures avant l'intervention.

Traitement anti-inflammatoire :

Une inflammation et un œdème palpébraux post-opératoires sont souvent observés lors de chirurgie ou thérapie adjuvante sur tumeur palpébrale. Lorsque le gonflement est marqué, la mobilité palpébrale s'en trouve amoindrie, si bien que l'animal présente un risque non négligeable de séquelles cornéennes (kératite d'exposition pouvant évoluer en ulcère chronique) compliquant notablement le pronostic.

Une pratique courante consiste à minimiser l'inflammation et l'inconfort post-opératoires par l'injection intraveineuse de flunixin méglumine à 1,1 mg/kg une à deux heures avant l'intervention.^{2,38,84}

Modalités anesthésiques :

L'anesthésie générale permet d'opérer sur animal couché et d'éviter tout mouvement gênant de celui-ci durant le traitement. Cela permet un confort et une précision de travail optimaux. Toutefois, certaines contraintes, telles que l'absence d'équipement adéquat ou un état de santé précaire de l'animal, peuvent empêcher ou contre-indiquer le recours à cette anesthésie générale.

Une alternative pour la plupart des modalités thérapeutiques envisagées par la suite consiste en leur réalisation sur animal debout, par recours à une sédation et à l'utilisation d'anesthésies loco-régionales. Le tableau 2 récapitule les différentes modalités d'anesthésie loco-régionale chez le cheval.

Une anesthésie locale de surface peut également compléter l'analgésie oculaire.

Tableau 2 : Modalités d'anesthésie loco-régionale chez le cheval

	Blocs	Tissu cible
Akinésie palpébrale	auriculo-palpébral	Muscle orbiculaire : motricité palpébrale
Analgésie palpébrale	supra-orbitaire	Nerf frontal : innervation sensitive de la paupière supérieure et de la partie supérieure du canthus interne
	lacrymal	Nerf lacrymal : innervation sensitive de la zone du canthus externe
	infra-trochléaire	Nerf infra-trochléaire : innervation sensitive du tiers médial de la paupière inférieure et de la région du canthus interne
	zygomatique	Nerf zygomatique : innervation sensitive des deux tiers temporaux de la paupière inférieure
Akinésie et analgésie du globe oculaire	Injection rétro- ou péri-bulbaire	Muscles oculomoteurs et innervations sensibles du globe.

5.3 Exérèse chirurgicale

Il s'agit de la technique la plus utilisée sur le carcinome épidermoïde.¹⁶ Elle permet, en plus de diminuer la charge tumorale, d'avoir confirmation histologique de la nature de la lésion.³⁷ L'exérèse chirurgicale peut être envisagée en première intention, ou faire suite à une ou plusieurs techniques adjuvantes (notamment en cas de tumeur étendue).

5.3.1 L'exérèse tumorale totale

Les carcinomes épidermoïdes devraient subir une exérèse chirurgicale à chaque fois que cela est possible.⁶⁶ Cette exérèse doit être la plus large possible dans la limite d'une possible reconstruction. En effet, l'exérèse n'est curative que si le bilan d'extension est négatif et si le chirurgien enlève 2 cm de marge saine tout autour de la masse.³⁷ Cette contrainte est en général incompatible avec le maintien du globe pour les lésions de celui-ci, et avec la fonction palpébrale pour les lésions des paupières.³⁷ De plus, chez les chevaux, la peau de la face est fermement attachée au tissu sous-jacent et ne présente qu'une faible irrigation sanguine superficielle, de sorte que les techniques de blépharoplastie sont souvent délicates et de réussite incertaine.^{34,37,62}

En règle générale, le taux de réussite global est meilleur lorsque l'exérèse est combinée à des thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie, la cryothérapie et la radiothérapie.^{36,90}

Le choix d'une exérèse chirurgicale seule devrait être réservé aux petites tumeurs.²

Une excellente marge saine peut également être obtenue, selon la localisation, par exérèse complète de la membrane nictitante (pour un carcinome épidermoïde à petites marges initiales), énucléation ou exentération.³⁷

Les tumeurs du globe récurrentes ou infiltrantes peuvent nécessiter une énucléation.⁶⁶ Le périoste est alors conservé.³⁷

Lorsque la tumeur s'étend à l'intérieur de l'orbite, l'exentération est souvent l'unique option chirurgicale.³⁷ En général, le périoste contient suffisamment le développement des carcinomes épidermoïdes modérément extensifs pour permettre avec succès un retrait chirurgical complet.³⁷ Si la surface du périoste a perdu son apparence fine et brillante, témoignant d'une

infiltration, il doit être retiré et les lésions plus profondes explorées puis traitées de façon appropriée.³⁷

S'il est affecté, le nœud lymphatique régional doit être également retiré.⁶⁶

5.3.2 La chirurgie de réduction tumorale

Lorsqu'il n'est pas possible d'enlever toute la lésion ou que des marges adéquates ne peuvent pas être obtenues, l'exérèse est partielle et on parle alors de chirurgie de réduction tumorale (« debulking » en anglais).³⁶ Celle-ci a pour but de diminuer la charge tumorale, et doit ensuite être complétée par une ou plusieurs techniques adjuvantes pour espérer venir à bout des larges carcinomes épidermoïdes.³⁶

Pour les carcinomes épidermoïdes de la paupière, du limbe et de la cornée, une réduction tumorale jusqu'à un tissu d'aspect sain combinée à une thérapie adjuvante est recommandée (Figures 18-D, 19).³⁷

Dans tous les cas, la plus grosse partie possible de la tumeur doit être enlevée, dans la limite d'une possible reconstruction.⁶⁶

5.3.3 Cas particulier de l'exérèse au laser CO₂

Le principe du laser CO₂ consiste en l'émission d'un rayonnement infrarouge (10600 nm),² absorbé par les molécules d'eau, produisant alors une ablation tissulaire par vaporisation instantanée des cellules.³⁷ Cet effet thermique est modulé par la densité de puissance du faisceau laser.² Lorsque le faisceau est focalisé le tissu est incisé (Figure 26-B), tandis qu'un faisceau défocalisé, de densité énergétique plus faible, vaporise de manière diffuse le tissu exposé (Figures 18-D, 26-C, 27-D).²

Les tumeurs cutanées, telles que les sarcoïdes et les carcinomes épidermoïdes, sont facilement retirées au laser CO₂.^{2,81,82} Cette exérèse est d'autant plus aisée que la tumeur est pédiculée.

Le laser est appliqué en mode focalisé, permettant de délivrer une forte quantité d'énergie sur une faible surface et ainsi de sectionner le tissu.²

Les carcinomes épidermoïdes périoculaires sont d'excellentes indications pour ce mode d'exérèse.²

Tableau 3 : Critères de choix d'une exérèse tumorale à la lame ou au laser CO₂

Avantages d'une exérèse à la lame froide	Avantages d'une exérèse au laser CO ₂ ^{2,26,37}
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coupe nette permettant une reconstruction nette plan par plan ▪ Seule technique possible lors d'énucléation ou d'exentération ▪ Faible coût ▪ Interprétation sans équivoque des marges d'exérèse à l'examen histopathologique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémostase et obturation des vaisseaux lymphatiques <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bonne visualisation du travail ➤ Réduction des risques de métastase de cellules tumorales libérée en peropératoire ▪ Stérilisation des tissus ▪ Diminution de l'inflammation, de l'exsudation et de l'inconfort post-opératoires ▪ Vaporisation des marges du site chirurgical ▪ Possibilité de ne pas suturer les exérèses de petite taille



Figure 18 : Exérèse d'un carcinome épidermoïde cornéo-limbique

A : Tumeur exophytique issue du limbe latéral et infiltrant la cornée en superficie. **B :** Suivi post-opératoire 72 heures après traitement par simple exérèse chirurgicale. **C :** Récidive tumorale après 4 mois. **D :** Aspect post-opératoire immédiat après un second traitement, associant une exérèse et une vaporisation des marges au laser CO₂.

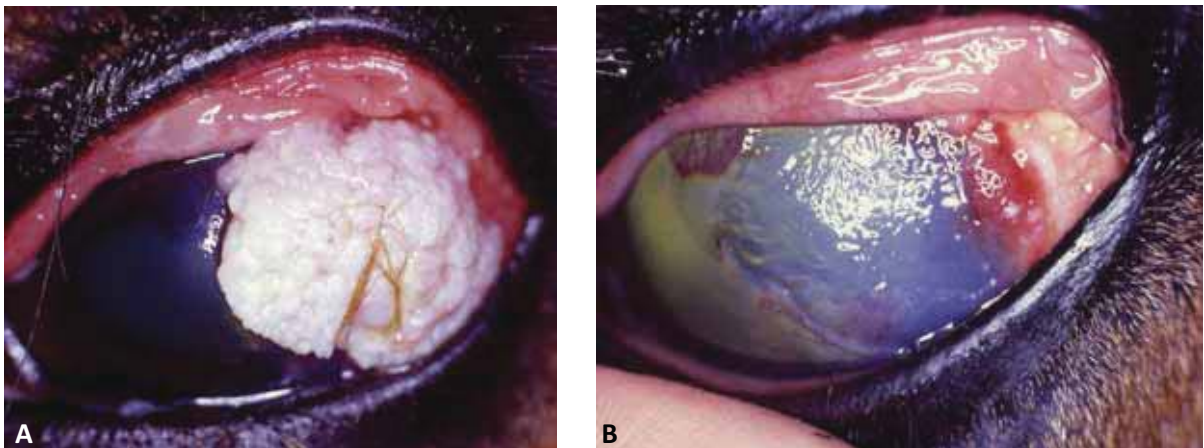


Figure 19 : Exérèse et cryothérapie sur un carcinome épidermoïde cornéo-limbique

A : Tumeur exophytique issue du limbe latéral et infiltrant la cornée en superficie. **B :** Aspect post-opératoire 96 heures après traitement par exérèse chirurgicale suivie d'une cryothérapie.

5.3.4 Techniques de blépharoplastie

L'exérèse des masses impliquant un retrait jusqu'à un tiers de la marge palpébrale, et celle des petites lésions focales à autre localisation peuvent être réparées par une simple suture bord à bord.^{2,36}

Les lésions les plus larges requièrent des techniques de blépharoplastie afin d'assurer le maintien d'une fonction palpébrale correcte.^{2,66} En effet, si la reconstruction palpébrale est impossible, la perte du globe est probable en raison d'une distribution inappropriée du film lacrymal et d'une kératite d'exposition secondaire.³⁸

Les techniques de blépharoplastie chez le cheval incluent :

- le lambeau d'avancement pédiculé (Figure 20)
- le lambeau d'avancement avec transposition de la conjonctive opposée lors de déficit de pleine épaisseur
- le lambeau en pont, ou méthode de Cutler Beard
- le lambeau rhomboïde (Figure 21)
- le lambeau de glissement en Z

Lors de tumeurs étendues impliquant à la fois le globe et les paupières, le manque de peau périoculaire mobilisable peut contraindre le chirurgien à pratiquer, suite à l'exentération, une résection partielle du rebord supra-orbitaire afin de permettre la suture des paupières.^{8,36,37,45}

La partie caudale protubérante du bord dorsal de l'orbite est alors retirée à l'ostéotome.⁴⁵ Si cela ne suffit pas, un relâchement tissulaire peut également être obtenu par de multiples incisions cutanées parallèles en regard des lambeaux (incisions de relâchement, en grillage).^{8,36,37,45}

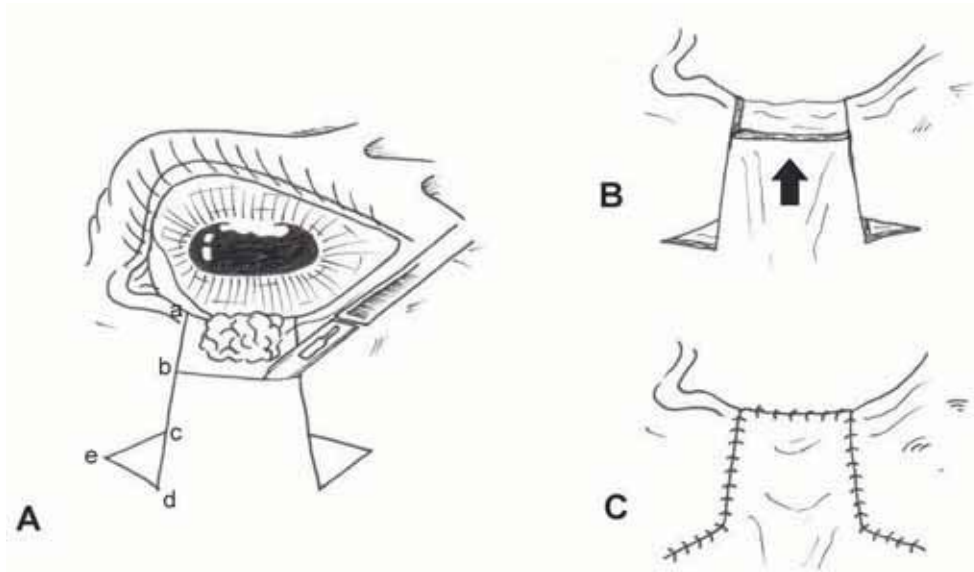


Figure 20 : Technique du lambeau d'avancement pédiculé (d'après [2])

A : Les distances d'incisions sont $ab=bc=cd=de$. **B** : Des triangles cutanés équilatéraux sont excisés, ainsi que la zone palpébrale affectée. Le lambeau cutané et la peau adjacente sont disséqués du plan sous-cutané aux ciseaux. La conjonctive adjacente est mobilisée et suturée au fil résorbable 6-0. **C** : Le lambeau cutané est avancé, et ses bords suturés à la conjonctive et à la peau.

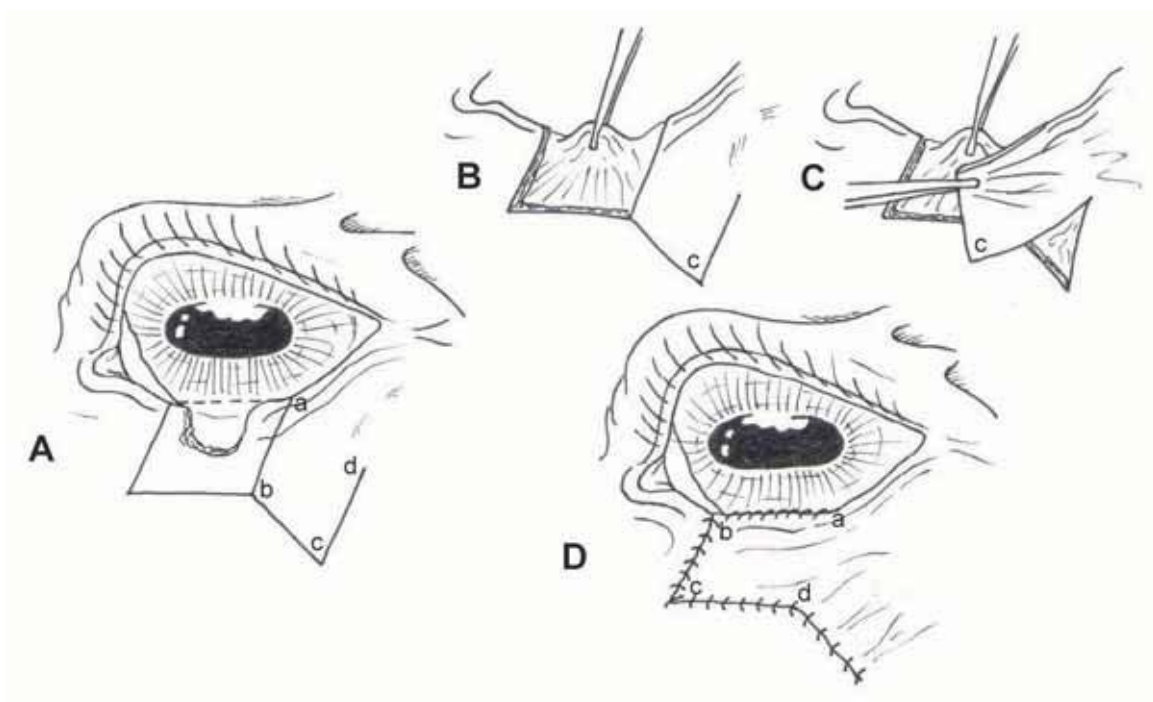


Figure 21 : Technique du lambeau rhomboïde (d'après [2])

A : Un des côtés du rhomboïde est aligné avec le bord palpébral. Les côtés du rhomboïde sont égaux. Le lambeau de remplacement est obtenu par incision d'une ligne (bc) prolongeant la petite diagonale du rhomboïde, sur une distance égale aux côtés du rhomboïde. La seconde incision (cd) est de même longueur, et est parallèle au côté (ab). **B** : La lésion est excisée et la conjonctive est mobilisée pour sous-tendre le lambeau de remplacement. **C** : Le lambeau est disséqué du tissu sous-jacent et dévié pour venir combler le déficit. **D** : Le lambeau est suturé en place, venant former un nouveau bord palpébral.

5.4 Techniques adjuvantes

Lorsque l'exérèse ne suffit pas, l'adjonction de thérapies adjuvantes, dont l'objectif principal est de cibler plus spécifiquement le tissu tumoral afin de conserver une architecture oculaire fonctionnelle, est alors essentielle.

Indications des techniques adjuvantes :

- Avant une exérèse chirurgicale, lorsque la tumeur est très étendue et rend la reconstruction impossible après exérèse seule. Le but est de faire diminuer la taille de la tumeur.
- Après une exérèse incomplète, ou lorsqu'un doute subsiste sur la santé des marges.⁶⁶

L'exérèse chirurgicale a un meilleur taux de réussite global lorsqu'elle est combinée avec des thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie.^{2,54,119}

5.4.1 Cryothérapie

Elle est fréquemment utilisée pour les carcinomes épidermoïdes oculaires, généralement après chirurgie de réduction tumorale (surtout pour les larges tumeurs).^{28,37,46,50,54,68,98}

Matériel :

Les sources cryogéniques incluent l'azote liquide et le protoxyde d'azote comprimé.³⁷

L'azote liquide peut être appliqué par fine pulvérisation ou par l'intermédiaire d'une cryosonde de contact en cuivre (Figure 23).² La pulvérisation de ce cryogène permet une congélation plus rapide et profonde qu'au protoxyde d'azote, et a démontré son efficacité à traiter une variété de tumeurs, tout particulièrement les carcinomes épidermoïdes de toute espèce.^{2,27,37,48,68} La cryosonde est une alternative au spray mais un temps plus long et plusieurs passages sur un même site sont nécessaires pour compenser la lenteur de la congélation et le manque de pénétration.³⁷

Le protoxyde d'azote (Cryopen®), d'une utilisation et conservation plus aisées, est également efficace sur le carcinome épidermoïde (Figure 22).³⁶ Son utilisation se limite à des masses plus petites et superficielles.²

Quel que soit le cryogène employé, l'insertion au sein du tissu traité d'une sonde thermocouple est recommandée afin de s'assurer que la température voulue soit atteinte *in situ*.^{37,45,68}

Utilisation :

La cryothérapie s'effectue par succession de deux ou trois cycles congélation/décongélation, en respectant une congélation rapide jusqu'à -25°C, et une décongélation lente.³⁷ Des études ont montré qu'une cryonécrose optimale des cellules malignes était obtenue entre -20 et -40°C en utilisant une technique à double cycle congélation/décongélation.^{2,36,37,45,90,98}

L'élimination du tissu s'observe 2 à 4 semaines après la cryothérapie, et une dépigmentation tissulaire peut apparaître et perdurer plus de 6 mois.³⁷

Malgré la perte des tissus congelés, la paupière est en général capable de maintenir son architecture sans nécessité de chirurgie reconstructrice secondaire.⁶⁸ Les effets secondaires sont rares lorsque la cryothérapie est utilisée de façon appropriée.³⁷

Par ailleurs, lors d'une cryothérapie n'impliquant pas la cornée, la protection de celle-ci peut être assurée par l'application d'une coque en polystyrène et d'une quantité généreuse de lubrifiant stérile (ex : vaseline).^{37,45}

Des traitements répétés peuvent être indiqués pour des lésions larges ou récurrentes.^{28,37}

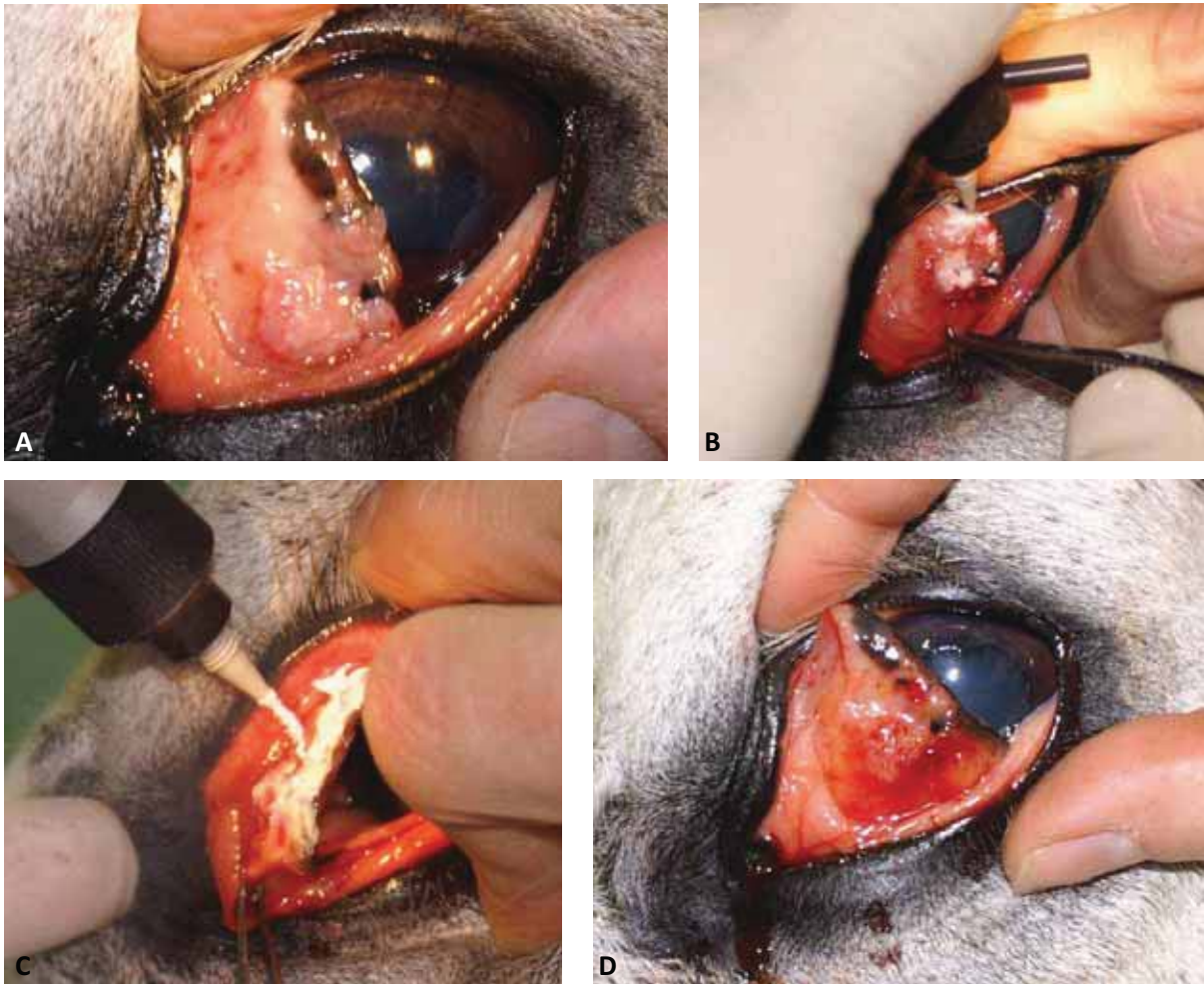


Figure 22 : Cryothérapie sur un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante

A : Tumeur exophytique de la face palpébrale de la membrane nictitante. **B & C** : Traitement de la tumeur par 2 cycles de cryothérapie au protoxyde d'azote (Cryopen®). **D** : Aspect post-opératoire immédiat.



Figure 23 : Cryothérapie par crysonde sur un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante

Tableau 4 : Avantages et inconvénients de la cryothérapie

Avantages ^{2,37,66,68}	Inconvénients ^{2,38}
<ul style="list-style-type: none">▪ Simplicité et rapidité▪ Accessible et peu coûteux▪ Possible réalisation sous sédation (adapté aux chevaux âgés ou débilites)▪ Portabilité▪ Traitement pré- et post-opératoire minimal▪ Bonne préservation des tissus sains▪ Peu de douleur post-opératoire, un minimum d'effets indésirables▪ éventuelle stimulation du système immunitaire contre les cellules néoplasiques.	<ul style="list-style-type: none">▪ Faible pénétration tissulaire▪ Parfois plusieurs traitements nécessaires▪ Possible œdème local▪ Résultats parfois inesthétiques (dépigmentation de la peau et des poils)

5.4.2 Hyperthermie par radiofréquence

Les larges lésions doivent subir une chirurgie de réduction tumorale avant la thérapie par hyperthermie.^{2,40,68}

Matériel :

L'hyperthermie est devenue réellement accessible avec l'arrivée d'une unité commerciale faite pour traiter les carcinomes épidermoïdes bovins.⁶⁸ Toutefois, ce matériel n'est pas disponible en France.

L'application de chaleur se fait par des sondes de surface ou des sondes pénétrantes.

Utilisation :

Typiquement, un appareil à hyperthermie par radiofréquence est placé contre le tissu et est chauffé à 50°C pendant 30 secondes (le temps n'est décompté que lorsque les 50°C sont atteints), jusqu'à 3-4mm à l'intérieur et autour des marges tumorales.^{2,36,37}

Les sondes de surface doivent être serrées contre la tumeur afin d'assurer un contact suffisant pour fournir un chauffage uniforme.²

Rq : Beaucoup d'appareils émettent un signal sonore lorsque la température thérapeutique est atteinte, ce qui peut faire sursauter le cheval lors des procédures sur animal debout.²

Les températures entre 41°C et 45°C vont détruire préférentiellement le tissu néoplasique et non les cellules normales.^{37,49} Des modifications minimales dues à l'hyperthermie ont été notées sur l'œil normal du cheval (Tableau 5).^{37,78} Les résultats esthétiques sont généralement bons, bien qu'une dépigmentation puisse se produire.²

Les résultats du traitement de carcinome épidermoïde par hyperthermie sont très similaires à ceux par cryothérapie.^{41,53,68}

Un taux élevé de régression a été rapporté.^{2,40} La plupart des tumeurs palpébrales régressent dans les 7 à 10 jours, laissant alors une plaie bourgeonnante.²

L'hyperthermie est recommandée pour les carcinomes épidermoïdes palpébraux, conjonctivaux et limbiques.^{36,37,40} Elle est principalement indiquée sur les carcinomes épidermoïdes petits et superficiels, et non pour ceux à pénétration profonde.^{36,37,40}

Parfois, un second traitement par hyperthermie peut être effectué (voire plus).⁶⁸

Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'hyperthermie par radiofréquence

Avantages ^{2,68,78}	Inconvénients ^{2,38,78}
<ul style="list-style-type: none">▪ Rapidité et facilité d'emploi▪ Peu d'effets secondaires sur l'œil	<ul style="list-style-type: none">▪ Utilisation limitée par la taille de la tumeur▪ Lors d'utilisation cornéo-limbique, possibles ulcère et uvéite antérieure transitoires, et persistance d'une discrète fibrose cornéenne

5.4.3 Radiothérapie

Plusieurs types de radiothérapie ont été expérimentés sur le carcinome épidermoïde équin (curiethérapie, plésiothérapie, téléthérapie). Ces modalités de traitement ont été largement expérimentées et documentées aux Etats-Unis, mais leur utilisation sur le carcinome épidermoïde du cheval reste anecdotique en France.

5.4.3.1 Curiethérapie (radiothérapie interstitielle)

La curiethérapie est l'utilisation de petites sources radioactives scellées, émettrices de rayons gamma, introduites au cours d'une intervention au sein du tissu tumoral ou dans une cavité naturelle. Les isotopes utilisés incluent l'iridium 192, le césium 137, l'iode 125, l'or 198, le radon 222 ou le cobalt 60.^{2,32,37,49,64,115,121,122,128,132,133} L'insertion des sources au sein de la tumeur permet de délivrer en continu au tissu une dose élevée de radiations sur un temps donné, et une radiation minimale aux tissus environnants.^{2,36,37,49}

La curiethérapie est indiquée pour les carcinomes épidermoïdes palpébraux et conjonctivaux, et non pour les carcinomes épidermoïdes limbiques ou orbitaires.³⁷ Il s'agirait, pour toutes espèces confondues, du moyen le plus efficace de gérer les carcinomes épidermoïdes palpébraux agressifs.⁶⁸

Les implants sont placés dans la peau palpébrale périoculaire après avoir fait une chirurgie de réduction tumorale et une tarsorrhaphie complète temporaire.² Les sources sont ensuite retirées une fois la dose souhaitée délivrée au tissu.³⁷ La durée requise dépend de l'isotope utilisé.³⁷ L'iridium 192, le plus couramment utilisé, est contenu dans des tiges en acier inoxydable espacées à intervalles de 1 cm dans un revêtement de plastique, ou dans des aiguilles insérées dans la tumeur en rangées parallèles et espacées d'environ 1 cm.^{37,115,122} L'iridium 192, d'une demi-vie de 74,2 jours, requiert environ 7 à 14 jours d'implantation avant son retrait pour obtenir des doses classiques de 50 à 90 Gy.^{37,122} Sur le carcinome épidermoïde, des doses totales minimales de 36 à 100 Gy, selon les études, ont été utilisées.^{2,32,64,121,128,133}

Bien que la curiethérapie ait un taux de guérison très élevé, le coût et les risques d'exposition aux rayonnements pour l'homme modèrent souvent l'attrait de ce mode de thérapie.³⁷

Une hospitalisation et un logement spécial sont nécessaires durant les protocoles de traitement.² Le cheval doit être considéré comme un danger d'irradiation au cours de la période d'implantation (généralement 7 à 10 jours), nécessitant une mise en quarantaine.² La curiethérapie nécessite que l'animal soit isolé de l'exposition aux humains jusqu'à ce que les sources soient retirées.⁶⁸

Une alopécie et une dépigmentation représentent des effets secondaires fréquents de la curiethérapie.² Toutefois, les résultats esthétiques restent généralement bons.^{2,68} D'autres effets secondaires plus rares ont été rapportés dont, à long terme, une fibrose palpébrale, une cataracte, une kératite, un œdème cornéen, un séquestre osseux, ou une ulcération de la cornée.^{2,36,37,56,103,115} Ces rares cas seraient liés à des problèmes de dosage quantitatif des radiations et à l'exposition cornéenne résultant à la fois de la fibrose palpébrale post-opératoire et d'une diminution de la sensibilité cornéenne.^{2,36,103,115} Le traitement est alors symptomatique, et le pronostic réservé quant à la récupération de transparence cornéenne.^{1,36}

La curiethérapie est très efficace après une chirurgie de réduction tumorale, sur les carcinomes épidermoïdes de toute espèce et les sarcoïdes équinés.^{2,32,115,122,128,132,133} En effet, des taux de réussite (par disparition du tissu tumoral) de 73% à 90% ont été rapportés.^{2,32,115,122,132,133}

Appliquée au carcinome épidermoïde équin, la curiethérapie présente un taux de guérison plus élevé que n'importe quelle autre thérapie,³⁷ allant dans différentes études de 60% à 87%, sur des périodes de suivi de 3 mois à 2 ans.^{2,32,64,121,128,133} Dans un article de 1995 sur 115 cas de carcinomes épidermoïdes chez le cheval, le traitement à l'iridium 192 a montré un taux de guérison de 82% à un an, et de 64% à 5 ans.^{68,115}

En France, certains centres sont agréés pour l'usage vétérinaire de la curiethérapie. Toutefois, la taille des locaux est en général inadaptée à l'espèce équine.

Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la radiothérapie interstitielle

Avantages ^{2,31}	Inconvénients ^{2,4,66,68,121}
<ul style="list-style-type: none">▪ Un taux de guérison relativement élevé	<ul style="list-style-type: none">▪ Un coût élevé▪ Un manque de disponibilité (peu de centres agréés en France)▪ La nécessité d'un permis d'exercice, d'un équipement et de logements adaptés aux chevaux.

5.4.3.2 Plésiothérapie

Un applicateur contenant du strontium 90 (rayonnements bêta) est appliqué au contact de la lésion, pendant une durée déterminée par la dose souhaitée. Une dose de 200 Gy par site irradié a été rapportée.⁸⁹

Les rayonnements bêta ont une profondeur de pénétration très faible, c'est pourquoi :

- la plésiothérapie doit être précédée d'une chirurgie de réduction tumorale jusqu'à laisser une épaisseur de moins de 2 mm.^{2,68,80} Ceci peut limiter son utilisation sur de larges tumeurs palpébrales.²
- les carcinomes épidermoïdes superficiels représentent l'indication principale de cette thérapie. En effet, différentes études ont montré une efficacité particulière sur les petits carcinomes épidermoïdes superficiels cornéens, limbiques ou conjonctivaux.^{2,25,31,80} Une kératectomie peut être nécessaire selon l'épaisseur tumorale.^{36,45,93}

La plupart des unités à strontium sont portables et simples d'utilisation et d'entretien.³⁷

En règle générale, la plésiothérapie est bien tolérée. Toutefois, Moore *et al.* (1983) ont décrit un œdème stromal progressif et une kératopathie bulleuse comme séquelles différées du traitement par plésiothérapie d'un carcinome épidermoïde limbique.^{2,36,76}

Les résultats d'une étude ont révélé un taux de guérison de 89% par plésiothérapie.^{2,31}

La plésiothérapie présente l'inconvénient majeur d'exposer directement le praticien à la source radioactive. C'est pourquoi son utilisation est interdite en France.

5.4.4 Chimiothérapie

La réglementation en vigueur relative aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire est rapportée en Annexe 1. La liste positive des médicaments à usage humain accessibles aux vétérinaires est donnée en Annexe 2.

5.4.4.1 Chimiothérapie intralésionnelle

Cisplatine :

Le cisplatine, ou cis-diaminedichloroplatine(II), est un agent alkylant se fixant à l'ADN, inhibant sa réplication et transcription, et aboutissant ainsi à une mort cellulaire.

L'injection de cisplatine en intralésionnel est le type de chimiothérapie le plus fréquent pour les carcinomes épidermoïdes oculaires.^{37,117,119} Elle montre une grande efficacité dans le traitement du carcinome épidermoïde équin, que ce soit en tant que traitement adjuvant après chirurgie de réduction tumorale, ou comme protocole de traitement unique.^{2,116,119}

L'indication essentielle de cette thérapie correspond aux carcinomes épidermoïdes palpébraux.^{37,45,68} En effet, en raison de sa toxicité pour l'œil, le cisplatine n'est pas approprié aux tumeurs de la membrane nictitante, de la conjonctive, du limbe ou de la cornée.^{37,68} Brooks et Matthews rapportent des résultats efficaces, avec ou sans chirurgie de réduction tumorale, sur de larges carcinomes épidermoïdes palpébraux et orbitaires.³⁶

Protocole :

Le traitement consiste en 4 injections d'une émulsion huileuse, à 2 semaines d'intervalles.^{2,36,37,68,120} La concentration du cisplatine dans l'émulsion est de 3,3 mg/ml (10 mg de cisplatine dans 1 ml d'eau et 2 ml d'huile de sésame médicale purifiée).^{2,36} La dose injectée est de 1 mg de cisplatine / cm³ de tissu tumoral.^{2,36,37,120} Ce protocole serait nécessaire pour les tumeurs dont la taille est de 10 à 20 cm³.^{36,45}

L'infiltration tumorale se fait par une série d'injections intra- et péri-tumorales séparées de 6 à 8 mm, en un ou deux plans parallèles séparés de 1 cm selon la taille de la tumeur.¹²⁰ La zone traitée par infiltration inclut une marge de 1 cm autour de la lésion.^{2,45}

Le clinicien doit faire attention lors d'injection intralésionnelle de préparations toxiques comme le cisplatine, car le produit fuit ou suinte fréquemment au travers de la surface tumorale. De même, lorsque la lésion est dense, la seringue peut éjecter l'aiguille, exposant le clinicien au produit.⁶⁸

Une étude de Théon *et al.* (1999) n'a révélé aucune différence de résultat entre les tumeurs traitées au cisplatine en fin de chirurgie de réduction tumorale et celles traitées après cicatrisation cutanée, excepté dans le cas des tumeurs agressives qui reprenaient une croissance cellulaire dès la période post-opératoire.^{37,117} C'est pourquoi il a été recommandé d'infiltrer la tumeur en post-opératoire immédiat lorsque l'index de prolifération de la tumeur était inconnu.^{37,117}

Le cisplatine est idéal pour l'injection intralésionnelle car il n'induit pas de nécrose, ses effets sont dose et temps-dépendants et sa toxicité est indépendante du taux de croissance tumorale.¹²⁰ De plus, le recours à une chimiothérapie au cisplatine n'interférerait pas avec la cicatrisation de la lésion.^{68,119}

5-fluorouracyl :

Le 5-fluorouracil (5-FU) est une antiprimidine fluorée qui interfère avec la synthèse d'ADN nucléaire, aboutissant à une mort cellulaire ou une sensibilité accrue au système immunitaire.¹¹⁴

Son injection intralésionnelle est efficace sur les carcinomes épidermoïdes palpébraux du cheval.⁴⁵ La solution est faite de 10 ml de 5-FU à 50 mg/ml pour 3 ml d'adrénaline 1:1000.^{36,45}

Quatre traitements espacés chacun de 2 à 3 semaines sont classiquement réalisés.

Bléomycine :

La bléomycine est un autre agent anticancéreux, produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*, et agissant par rupture de brins d'ADN.

Théon *et al.* (1997) ont évalué l'injection intralésionnelle de bléomycine en émulsion huileuse comme traitement des carcinomes épidermoïdes oculaires équins.^{36,118} Cette étude sur 25

animaux n'a pas montré de différence significative de taux de guérison à 1 an, entre les chevaux traités au cisplatine et ceux traités à la bléomycine.^{45,118} Toutefois, à efficacité équivalente, le peu d'indications et le coût de la bléomycine en font un anticancéreux moins attrayant que le cisplatine.^{45,118}

Tableau 7 : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie intralésionnelle au cisplatine

Avantages ^{2,37,116}	Inconvénients ^{2,38}
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des effets secondaires minimales ▪ Des résultats esthétiques généralement excellents 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un coût élevé ▪ L'exposition potentielle du personnel ▪ La multiplicité des séances nécessaires ▪ Souvent une nécrose et suppuration au site d'injection

5.4.4.2 Chimiothérapie topique

La chimiothérapie topique est actuellement interdite en France, par application de l'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire (Annexe 1). Seules les injections locales ou par voie générale sont autorisées sous conditions. Les produits et modalités de traitement topique sont donc décrits ci-dessous à titre informatif.

5-fluorouracyl : (Figures 24, 25)

L'utilisation du 5-FU comme seule modalité de traitement est idéalement réservée aux petites tumeurs superficielles.^{2,45}

Il n'existe pas de rapport concernant l'utilisation topique du 5-FU sur le carcinome épidermoïde oculaire équin,³⁷ toutefois :

- son administration topique a été un succès sur 10 carcinomes épidermoïdes de l'appareil génital externe de chevaux.^{30,37}
- 3 cas de carcinomes épidermoïdes superficiels ont été traités avec succès par application répétée d'une crème à 5% de 5-FU.^{2,83} Cette application topique a été associée à une inflammation et un œdème locaux.^{2,83}
- le 5-FU topique, en solution à 1% appliquée 3 fois par jour, peut être efficace sur les carcinomes *in situ* cornéens.^{36,45,134}

Mitomycine C :

La mitomycine C est une substance antibiotique isolée de *Streptomyces caespitosus*.^{67,92} De façon similaire au cisplatine, elle provoque une apoptose cellulaire en bloquant la synthèse d'acides nucléiques par ses propriétés d'agent alkylant.

La mitomycine C a été utilisée avec succès dans une étude récente sur 17 carcinomes épidermoïdes oculaires équin, en association ou non avec une chirurgie de réduction tumorale.⁶⁷ Une quantité de 0,2 ml d'une solution à 0,04% de mitomycine C était instillée dans le cul-de-sac conjonctival, quatre fois par jour, selon des cycles d'une semaine de traitement suivie d'une semaine d'interruption, avec un maximum de quatre cycles.⁶⁷ Aucune complication n'a été rapportée.⁶⁷

La mitomycine C peut également être utilisée en per-opératoire uniquement, par l'application sur les marges du site chirurgical d'un morceau d'éponge imbibé d'une solution de mitomycine C à une dose de 0,4 mg/ml pendant une durée de 5 minutes.⁹²

Aucun effet secondaire n'a été observé suite aux traitements topiques à la mitomycine C.^{67,92}

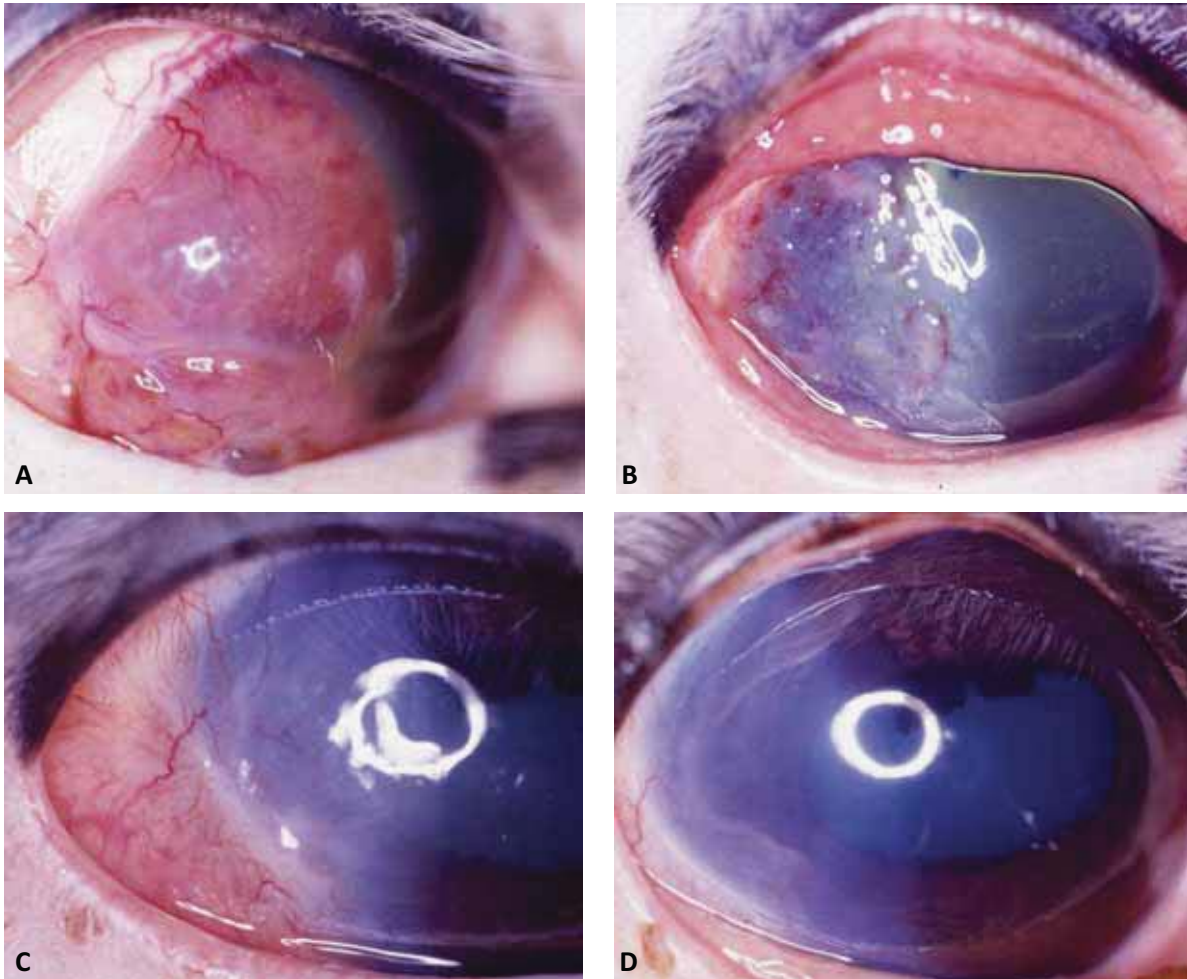


Figure 24 : Kératectomie, cryothérapie et chimiothérapie topique sur un carcinome épidermoïde cornéen
A : Tumeur étendue à la moitié latérale de la cornée. **B** : Aspect post-opératoire immédiat après kératectomie superficielle et cryothérapie. **C** : Suivi post-opératoire après 2 mois de traitement topique au 5-fluorouracile. **D** : Résultat à 6 mois post-opératoires.

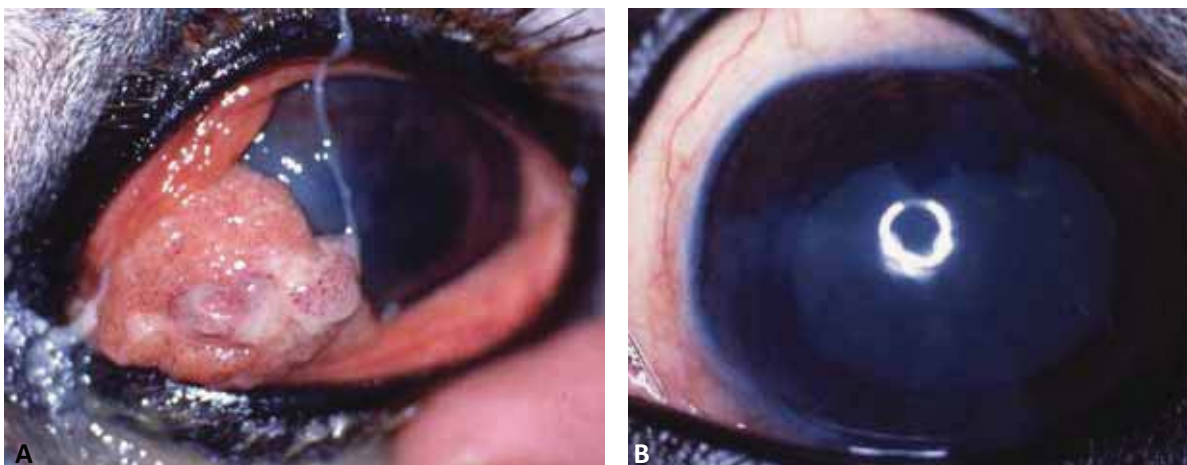


Figure 25 : Kératectomie et chimiothérapie topique sur un carcinome épidermoïde cornéo-limbique
A : Tumeur issue du limbe temporal, avec extension cornéenne. **B** : Résultat 6 mois après kératectomie superficielle et chimiothérapie topique au 5-fluorouracile.

5.4.4.3 Chimiothérapie systémique

Piroxicam (AINS) :

Un carcinome épidermoïde ayant métastasé de la lèvre inférieure aux nœuds lymphatiques sous-maxillaires a été traité avec succès (pas de récurrence 5 ans après la thérapie) par administration de piroxicam per os à une posologie de 80 mg toutes les 24h.^{2,36,37,75} Après 90 jours de traitement, les carcinomes épidermoïdes primaire et métastatique s'étaient résolus.^{37,75} Plusieurs accès de colique sont survenus, et le piroxicam a été réduit à une dose d'entretien de 80 mg toutes les 48h, à vie, sans nouveaux problèmes gastro-intestinaux.^{36,37,75}

Mécanisme d'action :

Les cyclo-oxygénases (COX) sont des enzymes catalysant la production de multiples prostaglandines à partir d'acide arachidonique.^{2,112} Elles jouent un rôle clé dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques (perfusion rénale, agrégation plaquettaire, etc.).¹¹² Les cyclo-oxygénases-2 (COX-2) et prostaglandines synthétisées peuvent induire diverses fonctions oncogènes, telles qu'une stimulation de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse, une inhibition de l'apoptose ou une immunosuppression.^{36,75,112}

Un certain nombre d'études récentes ont évalué la présence de cyclo-oxygénases dans les carcinomes épidermoïdes équin.^{24,72,91,104,112}

L'une d'elles a montré par analyse immunohistochimique sur 37 carcinomes épidermoïdes équin dont 9 à localisation oculaire, que 86% de ces tumeurs exprimaient la cyclo-oxygénase-2, sans différence notable de pourcentage entre les sites prélevés.¹¹²

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont le piroxicam, ayant la propriété d'inhiber les enzymes de la cyclo-oxygénase (COX), ont alors été expérimentés face à certains processus néoplasiques.^{2,75} A ce jour, un seul cas de carcinome épidermoïde oculaire équin traité efficacement au piroxicam a été décrit.^{2,75}

Dans une autre étude sur carcinomes oculaires équin, Smith *et al.* (2008) ont noté que 58,6% (17 cas sur 29) des carcinomes épidermoïdes et 60% (3 cas sur 5) des carcinomes *in situ* exprimaient la COX-2 par analyse immunohistochimique, contre aucun des 10 tissus oculaires sains témoins.¹⁰⁴ Toutefois, la grande majorité des prélèvements (90%) ne présentait que 1% de cellules néoplasiques positives au marquage, remettant alors en question la pertinence d'un traitement inhibiteur des COX-2.¹⁰⁴

5.4.5 Immunothérapie

L'immunothérapie consiste en l'administration de substances visant à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes affections, dont certains cancers. La seule modalité d'immunothérapie rapportée sur carcinome épidermoïde équin est l'injection intratumorale d'extrait de paroi cellulaire du bacille Calmette-Guérin (BCG). L'objectif est de potentialiser le système immunitaire par stimulation des lymphocytes non spécifiques à la tumeur, afin d'induire sa régression partielle ou totale.³⁷

Technique : la tumeur est saturée avec un extrait de BCG (émulsion de paroi cellulaire du bacille), typiquement à une dose de 1 ml / cm² de surface tumorale.^{37,61,68} L'injection est répétée à intervalles variables, en général toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à régression complète de la tumeur.^{37,68} De multiples séances sont nécessaires.⁶⁸

La méthode d'infiltration tumorale est similaire à celle des injections de cisplatine.³⁷

L'immunothérapie a pour seule indication oculaire les carcinomes épidermoïdes palpébraux.^{20,22,37,70}

Dans un seul cas rapporté, un poney à carcinome épidermoïde palpébral n'ayant pas répondu à la cryothérapie et ayant métastasé au nœud lymphatique régional a présenté une régression complète après thérapies au BCG, à la fois de la tumeur périoculaire primaire et de la lésion métastatique non traitée.^{2,37,68,70}

Effets secondaires :

Un œdème, une nécrose et une exsudation au site d'injection peuvent être attendus, la réaction la plus importante survenant après la seconde injection.^{68,70}

Il existe en France deux présentations contenant le bacille Calmette-Guérin : l'Immucyst 81 mg (1,8 à 19.10⁸ UFC) et le vaccin BCG SSI (1 à 4.10⁵ UFC). Le premier, utilisé en oncologie pour traiter les carcinomes urothéliaux, est réservé à l'usage humain hospitalier et ne figure pas dans l'arrêté du 29 octobre 2009. Ce médicament n'est donc pas accessible aux vétérinaires. Le deuxième, vendu en officine, peut être utilisé hors AMM par les vétérinaires, en accord avec la cascade. Le cheval doit cependant être déclaré animal de sport et de loisir.

D'autres substances, dont la cimétidine chez l'homme et des extraits de carcinome épidermoïde bovin ou de paroi cellulaire de Mycobacterium chez les bovins, ont permis la régression de tumeurs palpébrales par immunostimulation.^{47,55,68,101} Toutefois, aucune étude n'a été menée sur leur utilisation face au carcinome épidermoïde équin.

Tableau 8 : Avantages et inconvénients de l'immunothérapie non spécifique

Avantages ⁷⁰	Inconvénients ^{38,70}
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maintien de la fonction palpébrale ▪ Absence de large cicatrice 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La multiplicité des séances nécessaires ▪ Un risque potentiel de choc anaphylactique ▪ Souvent une nécrose et suppuration au site d'injection.

5.4.6 Vaporisation au laser CO₂

L'ablation/vaporisation au laser CO₂ est indiquée :

- en première intention sur des carcinomes épidermoïdes superficiels,³⁶
- suite à une chirurgie de réduction tumorale dans les cas de carcinomes épidermoïdes plus épais.²

Afin de permettre l'ablation tissulaire et non la section, le faisceau laser est appliqué au tissu en mode défocalisé, répartissant alors de manière plus diffuse l'énergie libérée par le laser.² Lors de la mise en action du faisceau, le tissu est alors progressivement rongé, sous contrôle du chirurgien.

La puissance du laser est généralement réglée entre 3 et 8 W pour l'ablation des tissus oculaires.^{2,45}

Après chirurgie de réduction tumorale, le laser est appliqué en mode défocalisé, et tout le tissu tumoral restant est progressivement vaporisé jusqu'à remplacement par une couche marron d'aspect carbonisé (Figures 26-C, 27-D).^{2,36}

On laisse généralement guérir les plaies par seconde intention.² Si les plaies sont refermées, les sutures cutanées doivent être laissées en place assez longtemps pour s'assurer d'une cicatrisation complète avant leur retrait.²

Les avantages de l'ablation au laser par rapport à la cryothérapie incluent un meilleur contrôle des limites de la zone traitée et significativement moins d'œdème et de douleur après retrait de la tumeur car les nerfs, les vaisseaux lymphatiques et les veines sont obstrués.²

L'ablation au laser à dioxyde de carbone a été rapportée pour le traitement du carcinome épidermoïde limbique.^{2,26} Une anesthésie générale est préférée à l'anesthésie locale car cela peut éviter les brûlures tissulaires provoquées par inadvertance lors d'un mouvement du patient.²

Tableau 9 : Avantages et inconvénients de la vaporisation au laser CO₂

Avantages ^{2,45}	Inconvénients ^{2,45}
<ul style="list-style-type: none">▪ Facilité et rapidité.▪ Grande précision de retrait du tissu tumoral▪ Très bonne hémostase▪ Stérilisation des tissus▪ Diminution de l'inconfort post-opératoire▪ Renforcement potentiel de la réponse immunitaire anti-tumorale▪ Faible risque pour la santé lors d'utilisation correcte	<ul style="list-style-type: none">▪ Coût élevé en équipement▪ Temps de cicatrisation prolongé

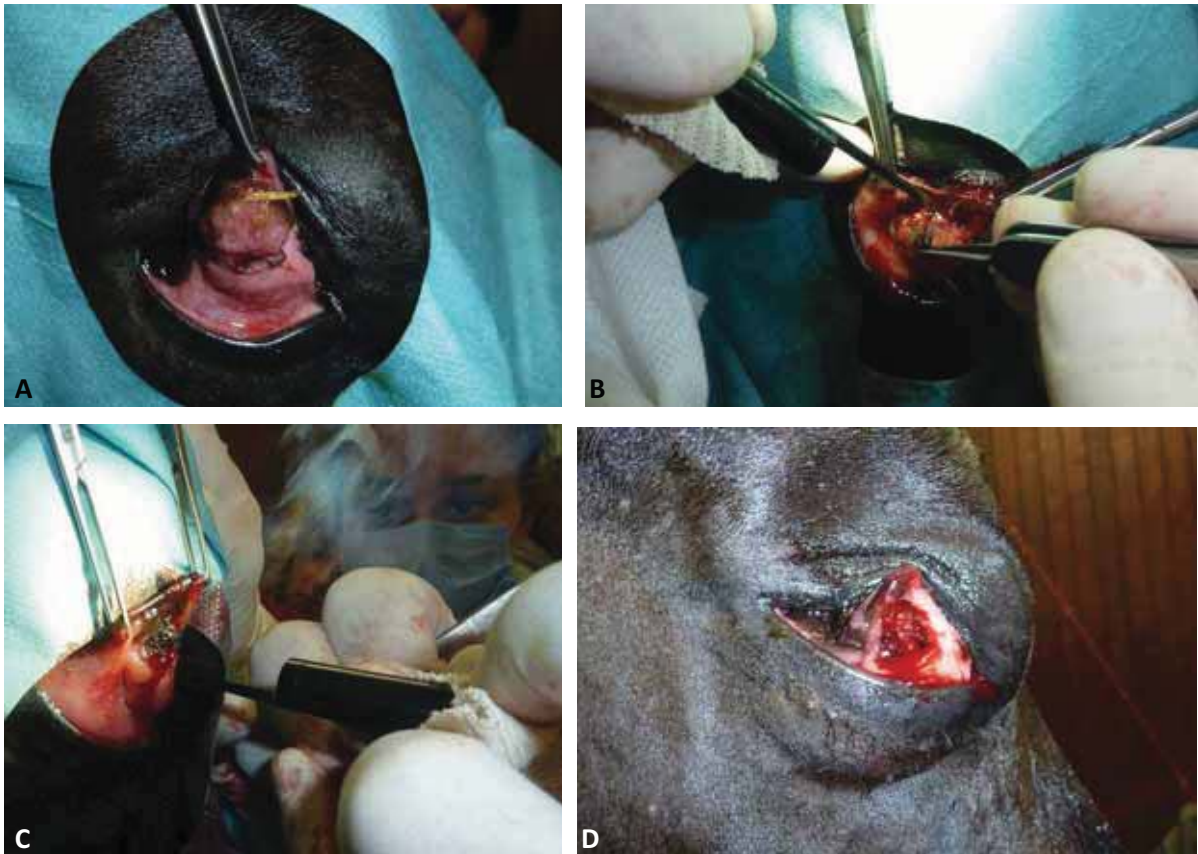


Figure 26 : Exérèse et vaporisation au laser CO₂ d'un carcinome épidermoïde de la membrane nictitante

A : Tumeur exophytique de la face palpébrale de la membrane nictitante. **B :** Chirurgie de réduction tumorale par section au laser CO₂ en mode focalisé de la base de la masse, en prenant soin d'éviter de léser le cartilage sous-jacent. **C :** Vaporisation au laser CO₂ défocalisé des marges du site chirurgical. **D :** Aspect post-opératoire immédiat.

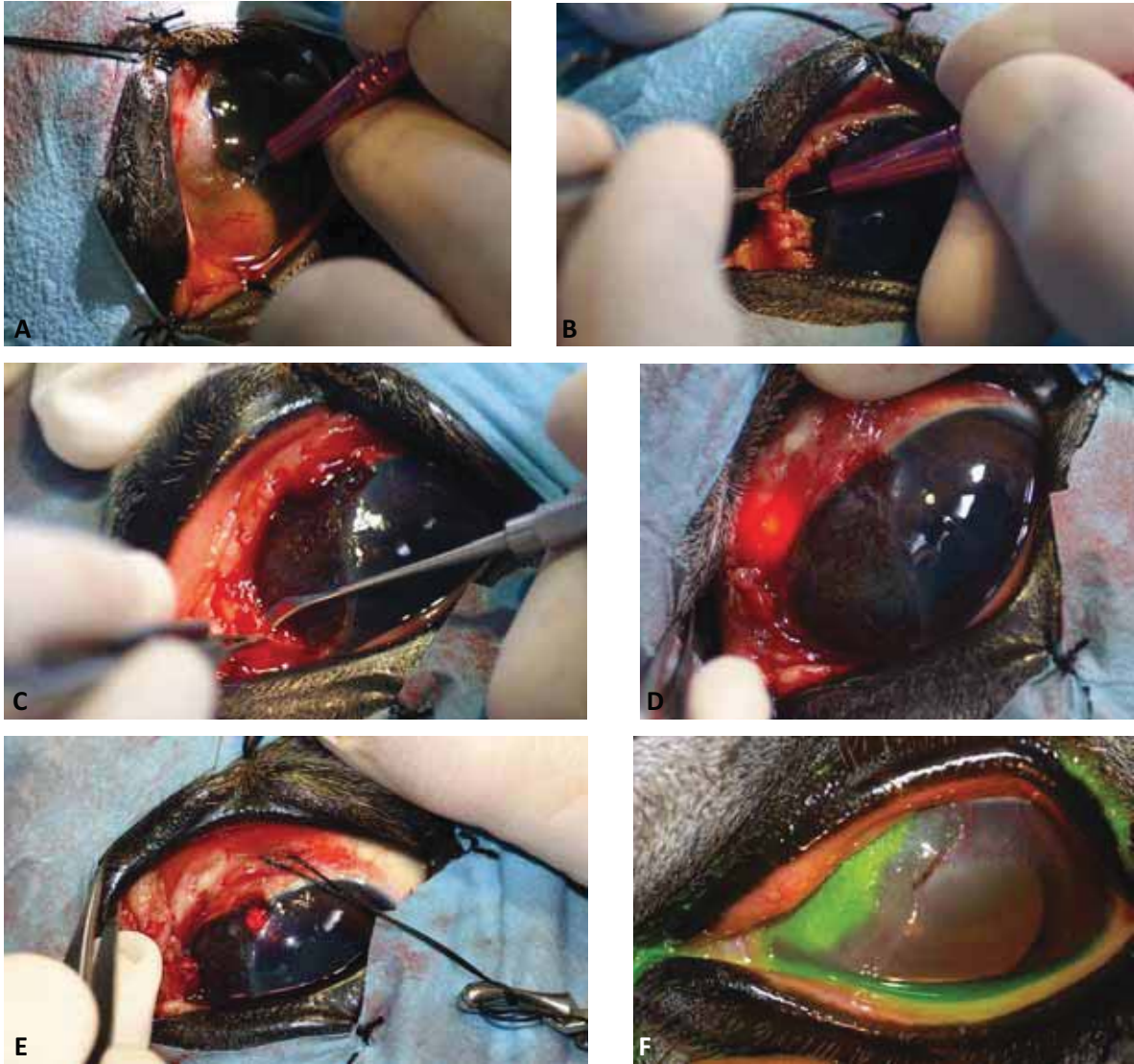


Figure 27 : Kératectomie et vaporisation au laser CO₂ d'un carcinome épidermoïde cornéo-limbique

A, B & C : Exérèse chirurgicale du tissu tumoral par kératectomie superficielle. **D & E :** Vaporisation au laser CO₂ défocalisé des marges du site chirurgical. **F :** Suivi à 5 jours post-opératoires. On note un recul de la prise de fluorescéine, témoin d'une cicatrisation cornéenne en bonne voie.

5.4.7 Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PTD) est un mode de thérapie anticancéreuse dont l'usage est relativement récent en ophtalmologie vétérinaire.

Le principe consiste en l'infiltration du tissu cible par un agent photosensibilisant, agent qui induit l'apoptose des cellules infiltrée lorsqu'il est stimulé par une lumière de longueur d'onde donnée. En effet, cette photostimulation entraîne dans la cellule une transformation d'oxygènes moléculaires en oxygènes singulets, et une production de nombreux radicaux libres.⁶⁵ Ces molécules réactives peuvent alors endommager les structures cellulaires et aboutir à une apoptose lorsque le stress oxydatif est suffisant pour saturer les mécanismes endogènes de réparation cellulaire.⁶⁵

Un certain nombre d'agent photosensibilisants utilisés chez l'homme ont été expérimentés en médecine vétérinaire.

Certaines caractéristiques intrinsèques aux cellules tumorales font que ces agents diffusent préférentiellement dans celles-ci par rapport aux cellules saines. Cette spécificité représente un avantage considérable dans le maintien des tissus et structures oculaires d'origine.

Les produits utilisés incluent, sans s'y limiter, le porfimer sodium (Photofrin®), premier agent autorisé chez l'homme, puis de nombreux agents de nouvelle génération dont la vertéporfine (Visudyne®) ou le HPPH (2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinylpyropheophorbide-a).^{5,38,39,79}

Chaque agent présente une activité maximale pour une longueur d'onde donnée, soit 665 et 688 nm pour le HPPH et la vertéporfine respectivement.^{38,79} Or le pouvoir de pénétration tissulaire de la lumière est proportionnel à sa longueur d'onde.⁶⁵ Ainsi, selon l'agent utilisé, une lumière de longueur d'onde précise devra être projetée, ce qui déterminera une épaisseur maximale de tissu tumoral possiblement traité. De façon générale, les lumières de longueur d'onde supérieure à 630 nm (lumière rouge visible) peuvent facilement pénétrer les tissus et sont idéales pour la PTD.⁶⁵

Chez l'homme et les petits animaux domestiques, le photosensibilisant est injecté par voie intraveineuse, diffuse à l'ensemble des tissus avec une affinité particulière pour les cellules tumorale, augmentant la photosensibilité cellulaire. Puis, la source lumineuse n'est appliquée

que sur la zone à traiter, par apposition à la surface tumorale, ou en regard du site chirurgical en per-opératoire.⁶⁵

Chaque agent possède une période de rémanence propre de photosensibilité de l'organisme, durant laquelle le patient doit éviter l'exposition lumineuse.

L'agent photosensibilisant idéal pour la PTD n'aurait pas de toxicité systémique, serait sélectivement absorbé et maintenu par le tissu tumoral, aurait une bonne efficacité de photosensibilisation par des longueurs d'onde qui traversent facilement les tissus, et serait éliminé rapidement de la peau.⁶⁵

Chez le cheval, le grand volume à injecter par voie intraveineuse, son coût et l'obligation de maintien de l'animal plusieurs jours en intérieur à l'abri de lumières ont poussé les expérimentateurs à recourir à l'injection intralésionnelle de la substance photosensibilisante.^{5,38,79}

A ce jour, seule une étude de Giuliano *et al.* (2008) a été rapportée sur l'utilisation, chez le cheval, de la PTD dans des cas de carcinomes épidermoïdes palpébraux.³⁸ Sur 9 chevaux, après chirurgie de réduction tumorale à la lame, du HPPH (en solution à 2 mg/ml) était injecté en intralésionnel à une dose de 1 mg/cm² de surface tumorale.³⁸ Le lit tumoral était ensuite soumis à un laser diode émettant une lumière d'une longueur d'onde de 665 nm, à un réglage de 100 J/cm² et 100 mW/cm², pendant 25 à 40 minutes.³⁸

Le temps moyen avant récurrence était de 45 mois (récurrences après 25 à 68 mois).³⁸

L'unique effet secondaire, observé dans tous les cas, était un œdème palpébral sévère dans la première semaine post-opératoire.³⁸ Toutefois, aucune gêne palpébrale ni ulcération cornéenne n'ont été notées. L'aspect esthétique a été préservé.³⁸

Tableau 10 : Avantages et inconvénients de la photothérapie dynamique

Avantages ³⁸	Inconvénients ^{38,65}
<ul style="list-style-type: none">▪ La faible rémanence de la photosensibilité (quelques jours) pour les agents de dernières générations▪ L'innocuité de la prodrogue injectée (sécurité du manipulateur)	<ul style="list-style-type: none">▪ Le manque de disponibilité des sources lumineuses et des centres de traitement▪ Le coût de l'équipement▪ Parfois une repousse tumorale précoce nécessitant une 2^{ème} séance▪ Le manque de recul, de données sur le pronostic à long terme

5.5 Applications pratiques selon la localisation anatomique

Ce chapitre vise à synthétiser, en fonction de la localisation du carcinome épidermoïde oculaire, les données de la littérature, afin d'aiguiller le praticien confronté à un cas particulier vers l'association de traitements la plus adaptée.

Les recommandations thérapeutiques tiennent compte essentiellement de la localisation, la taille et l'extension tumorale. Il conviendra ensuite au praticien de moduler ses choix selon l'état de santé de l'animal, le matériel disponible, le consentement des propriétaires ou les résultats d'antécédents thérapeutiques.

5.5.1 Traitement des carcinomes épidermoïdes palpébraux

Les tumeurs palpébrales petites et précoces sont particulièrement adaptées à l'utilisation de la cryothérapie en première intention.^{2,66}

Les autres cas de carcinomes épidermoïdes palpébraux sont gérés au mieux par la combinaison d'une exérèse chirurgicale et d'une :^{37,66}

- cryothérapie
- hyperthermie
- chimiothérapie intralésionnelle
- curiethérapie

La photothérapie dynamique a également été expérimentée sur les carcinomes épidermoïdes palpébraux. Les résultats semblent très prometteurs, mais des études complémentaires et un certain recul (pronostic au long terme) sont nécessaires pour évaluer la place de cette technique au sein de l'arsenal thérapeutique disponible.^{5,38,39,65,79}

Pour les lésions palpébrales les plus larges, une thérapie adjuvante peut être souhaitable en première intention afin de permettre une régression des tumeurs avant exérèse.

Particularités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur palpébrale :

De manière générale, l'exérèse d'une tumeur palpébrale doit minimiser l'exérèse du bord palpébral tout en maximisant le retrait du tissu tumoral.⁶⁸ Une apposition exacte des bords

palpébraux est extrêmement importante pour l'aspect esthétique car cela permet d'éviter le frottement des sutures sur la cornée.⁶⁸

Rappelons que l'exérèse chirurgicale totale d'une tumeur palpébrale est déconseillée sur les larges tumeurs car la reconstruction peut s'avérer délicate au regard du manque de peau mobilisable autour de l'œil du cheval.^{68,129}

Particularités de la cryothérapie palpébrale :

La plupart des tissus palpébraux (appareil naso-lacrymal inclus) sont relativement résistants aux effets de la cryothérapie et la paupière garde sa fonction après une cryonécrose suffisante pour entraîner la mort des cellules tumorales.⁶⁶

5.5.2 Traitement des carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante

De manière générale, le traitement du carcinome épidermoïde de la membrane nictitante nécessite l'exérèse chirurgicale de toute cette structure.² Chez les chevaux, les problèmes majeurs semblent rares suite au retrait de la membrane nictitante.² L'exérèse est donc certainement une meilleure issue que l'extension tumorale aux tissus alentours.²

Toutefois, pour les petites masses, focales et proches du bord libre, une résection de la masse et du tissu normal adjacent en épargnant la structure générale de la membrane nictitante est envisageable (Figure 26), à la condition de pratiquer un examen histopathologique afin de s'assurer que les marges des tissus excisés soient exemptes de tissu tumoral.^{2,66,68} Dans le cas contraire, la membrane nictitante devra être complètement retirée.²

Lorsque la masse ne se cantonne pas au bord libre, si elle apparaît extensive, ou s'il y a le moindre doute quant à l'étendue de surface conjonctivale impliquée, l'exérèse complète est également recommandée.^{2,66}

Si la masse n'implique que la membrane nictitante et qu'1 à 2 cm de conjonctive normale entoure la masse, alors le traitement peut se limiter à l'exérèse totale seule.³⁷ Si la masse s'étend médialement ou latéralement, une thérapie adjuvante est recommandée sur le site d'exérèse et les tissus environnants.^{2,37}

Les thérapies adjuvantes recommandées sont la cryothérapie, la chimiothérapie ou la curiethérapie.^{2,31,36,37,43,45,46,63,74,80,90} Le traitement à l'hyperthermie par radiofréquence a également été rapporté.^{2,40,54}

Particularités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur de la membrane nictitante :

Une attention particulière doit être portée au cartilage de la membrane nictitante.² Lors d'une exérèse totale de la membrane nictitante, il doit être retiré complètement dans le même temps², ainsi que la glande lacrymale à sa base. Après exérèse partielle de la membrane nictitante, une complication possible est une protrusion du cartilage qui peut alors provoquer une irritation cornéenne.² Bien que cela n'ait jamais été décrit sur la membrane nictitante, la propension du cheval à développer des chondrosarcomes sur cartilage lésé dans d'autres sites devrait susciter la prudence lors de chirurgie de la membrane nictitante.²

Le prolapsus de la graisse orbitaire suite à l'exérèse de la membrane nictitante semble rare.² En général, le site chirurgical est laissé cicatriser par seconde intention, sans complication notable.⁸⁴ Ce risque peut toutefois être évité en suturant la plaie conjonctivale inféro-médiale.² La réalisation de l'hémostase ne pose habituellement pas de problème lors d'exérèse de la membrane nictitante.² Elle peut être faite aux pinces hémostatiques complétées d'une éventuelle cautérisation.²

Particularités de la cryothérapie sur la membrane nictitante :

Compte tenu de la propagation locale potentielle du tissu tumoral dans le cul-de-sac conjonctival médial, la cryochirurgie peut être difficile à réaliser en pratique.²

Particularités de la curiethérapie sur la membrane nictitante :

La radiothérapie est une technique intéressante pour le traitement du carcinome épidermoïde dans cette région relativement inaccessible.^{2,54,128} Les sources de radiation peuvent être implantées dans les paupières au niveau du canthus médial.²

5.5.3 Traitement des carcinomes épidermoïdes conjonctivaux

Les carcinomes épidermoïdes de la conjonctive palpébrale sont gérés au mieux par l'association d'une exérèse chirurgicale et d'une cryothérapie, hyperthermie, plésiothérapie ou ablation au laser CO₂.^{35,37} Ceux de la conjonctive bulbaire devraient être gérés de la même façon que les masses limbiques ou cornéennes, par exérèse complétée d'une thérapie adjuvante telle que la plésiothérapie, la cryothérapie ou l'hyperthermie.³⁷

Le carcinome épidermoïde conjonctival infiltrant l'orbite devrait être traité par exentération orbitaire et curiethérapie.² Les implants sont alors insérés dans la peau palpébrale après sa fermeture sur l'orbite exentérée.²

Particularités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur conjonctivale :

Les petites zones de tumeur conjonctivale peuvent être enlevées par exérèse.^{2,35} Des précautions devraient être prises pour exciser en incluant des marges aussi larges que possible (au moins 3 mm).²

Particularités de la cryothérapie conjonctivale :

Certaines précautions doivent être prises pour limiter l'ampleur de la congélation si seule la conjonctive est impliquée.² Cela peut passer par l'utilisation d'une coque de polystyrène pour protéger la surface cornéenne durant la congélation, et l'application d'une pommade sur la cornée et les annexes oculaires.²

Une sonde thermocouple devrait être utilisée pour surveiller les températures tissulaires durant la congélation afin de garantir un traitement adéquat.^{2,50} Les produits cryogéniques les plus fréquemment utilisés sont l'azote liquide et le protoxyde d'azote.²

La lésion est congelée rapidement jusqu'à -20 à -30 °C et laissée décongeler lentement.² Le tissu est ensuite de nouveau congelé rapidement.^{2,27,43,46,50}

5.5.4 Traitement des carcinomes épidermoïdes limbiques

Plusieurs techniques adjuvantes ont été utilisées avec succès, après chirurgie de réduction tumorale, pour traiter les carcinomes épidermoïdes limbiques du cheval :

- l'ablation au laser CO₂,^{26,37}
- la plésiothérapie au strontium 90,^{37,89}
- la cryothérapie (Figure 19),^{2,11,43,46,50,98}
- l'hyperthermie, dont l'indication se limite aux petites tumeurs limbiques (moins de 5 cm).^{2,40,78}

Une anesthésie générale est recommandée pour toute modalité chirurgicale sur carcinome épidermoïde limbique ou cornéen. Toutefois, dans certains cas précis, en particulier lors d'intervention précoce sur de petites lésions, une sédation et une anesthésie loco-régionale peuvent convenir.³⁷

Particularités de la vaporisation au laser CO₂ d'une tumeur limbique :

L'ablation tumorale au laser CO₂ en première intention peut être appropriée pour les carcinomes épidermoïdes limbiques.^{2,26,37}

Bien que l'infection soit rare quelle que soit la thérapie réalisée, la vaporisation au laser CO₂ peut encore réduire l'incidence des kératites microbiennes postopératoires, par vaporisation des bactéries, virus et agents fongiques.²⁶

5.5.5 Traitement des carcinomes épidermoïdes cornéens

Le traitement chirurgical approprié est déterminé principalement par la profondeur de la lésion dans le stroma cornéen, ainsi que l'infiltration ou non des structures oculaires adjacentes.³⁷ Toutefois, les tumeurs cornéo-limbiques présentent certaines limites thérapeutiques :

- l'incapacité à réaliser une exérèse large au sein de la cornée majore le risque de récurrence en cas de restriction à une simple exérèse chirurgicale (Figure 18) ;

- le tissu tumoral est souvent plat et mince, limitant les possibles injections intralésionnelles.⁸⁹

Les tumeurs n'impliquant que la cornée et la conjonctive bulbaire peuvent être traitées chirurgicalement par une kératoconjunctivectomie associée à une thérapie adjuvante sur le lit chirurgical telle qu'une plésiothérapie, une cryothérapie ou une hyperthermie par radiofréquence.^{37,68,93}

Dans le cas des tumeurs superficielles, l'ablation/vaporisation au laser CO₂ peut représenter une alternative à l'exérèse chirurgicale.^{26,68} Les tumeurs plus épaisses devraient subir une chirurgie de réduction tumorale classique avant l'application du laser (Figures 18-D, 27).²

Une greffe cornéenne transfixante peut être requise dans les cas de carcinomes épidermoïdes cornéens persistants ou récurrents.^{37,124}

Enfin, les tumeurs présentant une extension à la conjonctive palpébrale adjacente, aux paupières ou à l'orbite peuvent empêcher une exérèse complète épargnant le globe oculaire.³⁷

Particularités de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur cornéenne :

Le tissu tumoral est retiré par kératectomie superficielle.⁶⁸ Une kératectomie lamellaire facilite le retrait complet de tout le tissu d'apparence anormale.^{37,130}

L'organisation dense du collagène du stroma cornéen ralentit considérablement l'infiltration en profondeur du tissu néoplasique, qui reste superficiel tardivement.^{2,68} Ce dernier peut donc généralement être retiré, même lorsqu'il recouvre la plupart de la surface cornéenne.^{2,68} Une kératectomie sur un tiers de la profondeur est généralement appropriée (Figures 18, 27).^{2,57}

Particularités de la vaporisation au laser CO₂ d'une tumeur cornéenne :

L'ablation au laser CO₂ est particulièrement adaptée à l'exérèse des tumeurs superficielles.²

Lors d'application cornéenne, l'appareil est utilisé en mode continu, et réglé à une puissance de 3 à 8 W.²

Après une éventuelle kératectomie superficielle n'excédant pas une profondeur d'un quart de l'épaisseur cornéenne, le laser CO₂ est utilisé pour l'ablation du stroma superficiel et de l'épithélium cornéen et conjonctival d'aspect normal aux alentours (Figures 18-D, 27-E).³⁷

L'énergie du laser est appliquée à la surface entière du site de kératectomie.³⁷ Le chirurgien doit faire attention à ne pas laisser un faisceau laser défocalisé pénétrer profondément dans la

cornée.³⁷ Ceci pourrait aboutir dans le meilleur des cas à une cicatrice cornéenne significative, et dans le pire des cas à une perforation cornéenne.³⁷

Le traitement peut être réalisé sous anesthésie locale, cependant une anesthésie générale est vivement recommandée.²

Particularités de la cryothérapie cornéenne :

La cryothérapie est indiquée sur les lésions n'excédant pas 2 mm d'épaisseur.³⁷

Les sondes thermocouples ne sont pas adaptées à une implantation cornéenne.² L'étendue de la congélation doit donc être évaluée subjectivement.² Une congélation convenable s'objective par l'extension du gel jusqu'à 1 à 2 mm au-delà des marges visibles de la tumeur.² Des lésions du stroma ou de l'endothélium cornéen sont de possibles complications.²

5.5.6 Traitement des carcinomes épidermoïdes orbitaires

En cas de tumeur orbitaire, un examen d'imagerie médicale est indiqué afin de planifier la résection, notamment lors de carcinome épidermoïde envahissant localement l'orbite.³⁷ Le traitement consiste en général en une exérèse chirurgicale large (exentération orbitaire).³⁷

Cette connaissance préalable de l'extension permet également d'évaluer la pertinence puis la nature d'une thérapie adjuvante nécessaire à la gestion de la tumeur.³⁷ Une thérapie adjuvante rapportée est l'insertion de radio-isotopes dans le tissu palpébral après sa fermeture sur l'orbite exentérée.²

Bien qu'une thérapie préservant le globe et les paupières puisse être d'intérêt aux yeux du propriétaire, les carcinomes épidermoïdes orbitaires peuvent s'étendre très rapidement. Il est donc important de traiter au plus tôt ou, à défaut, de référer précocement pour examens d'imagerie médicale et chirurgie. Des échantillons pour analyse histopathologique devraient être prélevés avant le début de la thérapie.³⁷

5.6 Soins postopératoires et protection du site opératoire

Soins post-opératoire :

Antibioprophylaxie :

Une antibioprophylaxie à large spectre, locale et générale, est préconisée suite à l'exérèse chirurgicale d'un carcinome épidermoïde de tout site oculaire.^{2,38,84} Les antibiotiques locaux sont administrés 2 à 3 fois par jour, pendant 7 à 10 jours post-opératoires.^{2,38,84}

Traitement anti-inflammatoire :

La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex : flunixin méglumine à 1,1 mg/kg/j) est inconstante en post-opératoire. Elle peut être indiquée pour sa valence analgésique, lors d'inconfort manifesté par l'animal vis-à-vis du site opératoire, ou anti-inflammatoire, lorsque l'inflammation oculaire post-opératoire est excessive.

La prise en charge d'une inflammation et d'un œdème palpébraux majeurs peut également passer par l'application de sacs de glace en post-opératoire immédiat, ou s'ils persistent plus de 24 à 48 heures, par une vasodilatation à l'aide de compresses chaudes, afin de stimuler une résorption de l'œdème.²

Traitement mydriatique/cycloplégique :

Le traitement post-opératoire doit inclure un agent mydriatique/cycloplégique (ex : atropine collyre à 1%) lorsqu'une uvéite est présente.²

Cas particulier : traitement post-opératoire d'une chirurgie cornéo-limbique

Suite à l'exérèse chirurgicale d'un carcinome épidermoïde cornéo-limbique par kératectomie et/ou ablation au laser CO₂, l'ulcère cornéen iatrogène et l'uvéite secondaire doivent être traités.³⁷ Sont classiquement prescrits :³⁷

- une antibioprophylaxie topique à large spectre. L'association néomycine/polymyxine B/bacitracine est préférée en raison de son large spectre antimicrobien et de son efficacité prévisible contre les germes Gram positifs.^{2,44}
- de l'atropine, pour ses effets parasympholytique et cycloplégique.² L'atropine à 1 ou 2% est instillée à la fréquence minimale nécessaire au maintien de la mydriase.² Les

coliques, traditionnellement décrites comme une complication du traitement oculaire à l'atropine chez le cheval, sont un problème insignifiant lorsque le traitement est prescrit de façon responsable.^{2,131}

- des anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques.^{2,17,58}

L'œil est réévalué tous les 3 à 5 jours (Figure 27-F) pour contrôler la guérison de l'ulcère cornéen et évaluer le degré d'uvéïte.³⁷ Une fois la cornée réépithélialisée (absence de fixation de la fluorescéine), un traitement topique à la dexaméthasone peut être utilisé pour limiter les opacités cornéennes cicatricielles.³⁷

Intérêt de la mise en place d'un cathéter sous-palpébral :

Le choix du médicament, de l'excipient et de la voie d'administration varie en fonction de la procédure chirurgicale et des besoins du patient.² L'utilisation de pommade est envisageable pour un traitement de faible fréquence, sur un animal coopératif.² Toutefois, les instillations répétées de collyres peuvent s'avérer très contraignantes, surtout chez l'animal nerveux ou violent redoutant l'approche par quiconque de l'œil opéré. La mise en place d'un cathéter sous-palpébral peut alors grandement faciliter l'instillation de collyres, assurant à la fois le confort de l'animal et la sécurité du soignant.^{2,13,33,109}

Protection du site chirurgical :

En cas d'inconfort manifesté par l'animal, le site opératoire doit être protégé des frottements et de l'automutilation.² Cela peut passer par l'utilisation d'un masque renforcé de coques oculaires (œilletons), de longes d'attache, ou de colliers de contention (« *neck cradles* »), pouvant restreindre l'activité de manière adéquate.²

Des lentilles pansement ou de collagène peuvent être utilisées en post-opératoire pour protéger une cornée ulcérée ou suturée.^{2,110} Elles sont parfois immergées dans une solution médicamenteuse avant application, afin d'en permettre une libération prolongée. Une des principales limites à l'utilisation des lentilles chez les animaux est leur tendance à être délogées par les mouvements de la membrane nictitante.²

La prévention des surinfections locales et le confort de l'animal passent également par certaines mesures hygiéniques :

- un nettoyage fréquent des exsudats oculaires ;^{2,84}
- un contrôle des insectes volants, par applications de répulsifs ou port d'un masque.²

Temps de maintien des sutures :

Le plus souvent, les sutures cutanées peuvent être retirées 10 jours après la chirurgie.² Toutefois, les sutures présentant une tension, sur les volets cutanés par exemple, doivent être maintenues plus longtemps.²

Lorsque des points ont été réalisés à proximité du bord palpébral ou sur la membrane nictitante, la cornée doit être étroitement surveillée afin de détecter précocement tout signe d'irritation.²

5.7 Prévention-Prophylaxie

La prévention passe par une limitation de l'exposition aux facteurs de risque, et par un contrôle régulier des animaux à risque.

Limitation des facteurs de risque chez les animaux prédisposés¹⁶ :

- diminuer l'exposition aux UV. Il est conseillé aux propriétaires d'éviter de mettre les chevaux au pré avant la fin d'après-midi si possible, et pour le cheval de porter un masque.⁶⁸
- éviter toute irritation oculaire chronique.

Le tatouage des paupières a été pratiqué un temps puis abandonné. En effet, cela ne permet pas de réduire l'incidence des carcinomes épidermoïdes ni leur récurrence car l'encre est sous-épithéliale et n'offre donc aucune protection des cellules épithéliales aux rayons ultraviolets.^{36,62}

Enfin, la prévention repose sur un dépistage systématique 2 à 3 fois par an des lésions débutantes, afin de permettre la mise en œuvre de traitements précoces.¹⁶

VI. PRONOSTIC

6.1 Evolution du carcinome épidermoïde oculaire en l'absence de traitement

Le taux de progression du carcinome épidermoïde est variable, avec des lésions allant d'une croissance lente à une forte malignité.⁶⁶ Aucun cas de régression spontanée de carcinome épidermoïde n'a été décrit chez le cheval, contrairement aux bovins.^{68,106}

6.1.1 Infiltration locale

L'évolution des carcinomes épidermoïdes non traités est typiquement caractérisée par une agressivité et une infiltration locales.^{2,16,37,66} Cette infiltration peut impliquer les paupières, les tissus et espaces intraorbitaires, et parfois l'os orbitaire, les sinus paranasaux et la voûte crânienne.^{2,36,37,63,66}

Une tumeur de la membrane nictitante, non traitée, peut ainsi s'étendre à la racine de la membrane, puis au cartilage et à l'os de l'orbite, et aux cavités nasales.⁶⁹

Les larges tumeurs infiltrantes sont généralement de mauvais pronostic.

6.1.2 Cas particulier de l'infiltration orbitaire

L'orbite est complètement tapissée par un périoste pluristratifié rigide.³⁷ Ce tissu conjonctif dense et fibreux a une énorme importance chirurgicale car il offre une formidable barrière contre l'extension d'affections orbitaires au-delà des contenus tissulaires mous, vers l'architecture osseuse.³⁷

Lorsque la tumeur s'étend profondément dans l'orbite, le pronostic est réservé.⁶⁸

En général, les tumeurs se développant au sein de l'orbite, des sinus ou des cavités nasales ont un espace considérable pour s'étendre localement avant de provoquer des manifestations cliniques (ex : exophtalmie).³⁷ En conséquence, lorsque la tumeur est diagnostiquée, une bonne partie des fonctions physiologiques a déjà été compromise et la progression de l'affection peut être relativement rapide à ce stade.³⁷ Cela représente donc une situation où les soins palliatifs et le nursing peuvent être une option éventuelle pour permettre une légère prolongation d'une carrière de reproducteur ou permettre à une jument d'atteindre et

supporter un poulinage.³⁷ Les tumeurs à extension rapide ne permettent en général cette approche que sur une courte période et les résultats sont souvent frustrants.³⁷

6.1.3 Métastases

Les métastases sont relativement rares (6-15%) et d'apparition tardive.^{16,35,37,68,100} C'est pourquoi le carcinome épidermoïde est qualifié de tumeur à malignité atténuée.

Ces métastases se retrouvent typiquement aux nœuds lymphatiques régionaux (nœud lymphatique maxillaire) et éventuellement aux glandes salivaires parotidiennes, et aux poumons.^{16,20,36,37,66} La présence de métastases est de très mauvais pronostic pour la guérison.²

Le taux de métastases est plus grand à partir de lésions palpébrales et de la membrane nictitante qu'à partir de la cornée ou de la conjonctive (Figures 8, 11-A).⁶⁶ Ainsi, l'identification d'une tumeur de la membrane nictitante doit stimuler un examen approfondi de l'orbite, des nœuds lymphatiques régionaux et des sites distants à la recherche d'extension ou de métastases.⁶⁶

Les paupières ont un excellent apport sanguin, et un drainage lymphatique substantiel menant en premier lieu à la parotide ipsilatérale et aux nœuds lymphatiques mandibulaires.³⁷ Ceci est particulièrement important avec les carcinomes épidermoïdes périoculaires car les sites primaires de métastase sont ces nœuds lymphatiques drainants.^{37,100}

6.2 Pronostic après traitement

Dans tous les cas, le pronostic est d'autant meilleur que l'intervention est précoce.¹⁶

6.2.1 Espérance de vie

D'après Dugan *et al.* (1991), le temps de survie moyen (temps au bout duquel 50% des animaux sont toujours en vie) des chevaux traités était de 47 mois après diagnostic.^{22,37}

Ce temps de survie moyen serait influencé par :^{2,22,37}

- la localisation : pronostics plus sombres pour les carcinomes épidermoïdes des paupières ou de l'orbite, et meilleurs pour les carcinomes épidermoïdes du limbe ou de la membrane nictitante
- l'extension : les masses étendues, les infiltrations à l'orbite étaient associées à une espérance de vie plus courte
- la récurrence : associée à un temps de survie plus court.

N'auraient pas d'impact sur la survie :^{2,22,37}

- les traitements effectués avant l'admission
- le caractère simple ou multiple des tumeurs à l'examen initial
- les modalités de traitement.

Dans une autre étude, la localisation des carcinomes épidermoïdes et les modalités de traitement n'ont pas eu d'impact sur l'espérance de vie.^{37,68,100} Par contre, la motivation des propriétaires à poursuivre le traitement était corrélée à la qualité des résultats.^{37,100}

6.2.2 Efficacité des traitements et récidives

La plus grande précaution doit être prise lorsque l'on tente de comparer au même plan les résultats de différentes études.³⁸ Régulièrement, la mention de certaines données est omise : étendue de la tumeur, présence ou non et modalités de traitements antécédents, durée d'hospitalisation, nombre de séances nécessaires à la guérison, et coût global.³⁸

On observe également une grande disparité dans la présentation des résultats (taux de récurrence, taux de réussite, espérance de vie, durée avant récurrence...), un faible nombre d'études donnant des résultats se limitant à une localisation oculaire particulière.³⁸ Une plus grande uniformité dans les paramètres évalués est nécessaire.³⁸

De la même façon, la présentation d'un taux de récurrence ne permet aucune interprétation s'il n'est pas associé à une durée de suivi définie.

Le carcinome épidermoïde oculaire, tous sites tissulaires confondus, présente un taux de récurrence un an après traitement relativement élevé (30,4 à 42,2%).^{2,22,37,68,100}

Le pronostic du carcinome épidermoïde palpébral est moins favorable que celui des autres sites oculaires. En effet, la récurrence y est plus fréquente que pour les carcinomes épidermoïdes de la membrane nictitante ou du limbe.^{22,36,37,68}

Les carcinomes épidermoïdes cornéens et conjonctivaux dont la taille est inférieure ou égale à 1 cm de diamètre et la profondeur de moins de 2 mm sont généralement de bon pronostic après traitement et cela quelque soit la technique adoptée.^{37,93}

Exérèse chirurgicale seule :

Dans une étude de King *et al.* (1991), l'exérèse chirurgicale seule de carcinome épidermoïde de la membrane nictitante a présenté un taux de récurrence de 43% (6 cas sur 14), tandis que sur des carcinomes épidermoïdes limbiques ce taux était de 66% (2 cas sur 3).^{37,54} Toutefois, cette étude ne précise pas si l'exérèse de la membrane nictitante était partielle (Figure 28) ou totale. Le taux de récurrence global (toutes localisations oculaires confondues) était de 57% (8 cas sur 18).⁵⁴ Les taux de succès étaient meilleurs lorsqu'une radiothérapie y était associée.⁵⁴

Dans une étude récente de Payne *et al.* (2009), l'exérèse totale de la membrane nictitante comme unique thérapie sur 16 cas touchant cette structure n'a montré aucune récurrence pour une durée médiane de suivi de 41 mois.⁸⁴



Figure 28 : Récidive d'un carcinome épidermoïde suite à une exérèse partielle de la membrane nictitante

Cryothérapie :

Dans 2 études sur des carcinomes épidermoïdes oculaires traités par cryothérapie, un cas sur trois (33%)⁴⁶ et zéro cas sur cinq⁴³ ont récidivé.³⁷ Cependant, Dugan *et al.* (1991) ont noté une récurrence des carcinomes épidermoïdes 2,5 fois plus élevée après cryochirurgie qu'après exérèse de la membrane nictitante.^{22,37}

Les taux de réussite de la cryothérapie sont d'environ 80% après une unique séance.^{2,28,43,46,50}

Dans une étude rétrospective sur 6 carcinomes épidermoïdes oculaires traités par chirurgie de réduction tumorale suivie d'une cryothérapie, le taux de récurrence était de 67%.⁵⁴

Des taux de guérison de 66% à 97% sur carcinome épidermoïde conjonctival ont été rapportés chez les bovins et chevaux, bien que la période de suivi n'ait pas toujours été bien définie.^{2,27,68}

Hyperthermie par radiofréquence :

Plusieurs études ont évalué l'hyperthermie dans le traitement du carcinome épidermoïde équin.^{22,37,40,54,62} Dans une étude, 8 chevaux à carcinome épidermoïde oculaire ont été traités par hyperthermie par radiofréquence, avec pour résultat une régression complète dans 75% des cas, et partielle dans 25%.^{37,40} Une régression complète a été notée pour 66% des tumeurs ayant reçu un second traitement hyperthermique.^{37,40}

Radiothérapie :

Dans deux études sur le traitement par plésiothérapie du carcinome épidermoïde oculaire, les taux de guérison ont varié de 87,5% à 89% sur des périodes de suivi postopératoire allant de 1 à 6 ans.^{2,31,128}

Rebhun (1990) a observé, sur 24 chevaux à carcinome épidermoïde limbique traité par kératectomie et plésiothérapie, un taux de guérison à 2 ans de 83,3% (20 cas sur 24).^{37,93}

Dans une étude rétrospective sur 24 carcinomes épidermoïdes oculaires équins traités par chirurgie de réduction tumorale suivie d'une radiothérapie (15 cas traités par plésiothérapie, 9 par curiethérapie), le taux de récurrence était de 25%.⁵⁴

Van der Woerd *et al.* (1996) ont rapporté un cas de récurrence après traitement d'un carcinome épidermoïde cornéen équin par kératectomie lamellaire, plésiothérapie et hyperthermie.^{37,124}

Cette récurrence a été traitée par une greffe cornéenne transfixante et l'examen histologique a révélé des marges saines sur la pièce d'exérèse.^{37,124} L'utilisation de cette technique a permis de préserver la vision de l'œil atteint.^{37,124}

Chimiothérapie :

Mitomycine C

Dans une étude de Malalana *et al.* (2010) sur 17 carcinomes épidermoïdes oculaires traités par application topique de mitomycine C, un taux de récurrence de 25% (2 cas sur 8) a été observé lors de seul traitement topique, et de 23% (2 cas sur 9) lors de chirurgie de réduction tumorale avant le traitement topique.⁶⁷

Cisplatine

Une équipe a observé une régression tumorale dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes équins traités au cisplatine, avec régression complète dans 5 cas sur 7 (71%).^{2,37,116}

Le taux de guérison à un an pour les carcinomes épidermoïdes équins traités au cisplatine, dont une majorité à localisation périoculaire, était de 65, 89 et 93% dans 3 études.^{36,68,116,118,119}

Lorsque les injections intra-tumorales de cisplatine étaient combinées à une chirurgie de réduction tumorale, l'intervalle de temps moyen avant récurrence était de 41 mois.⁶⁸

Photothérapie dynamique :

Giuliano *et al.* (2008) ont noté, sur 10 carcinomes épidermoïdes palpébraux traités par photothérapie dynamique, une durée moyenne avant récurrence de 45 mois (de 25 à 68 mois).³⁸

6.2.3 Suivi

Après traitement, un suivi fréquent des cas est important afin de détecter et traiter rapidement toute récurrence précoce.^{2,68} Certains auteurs préconisent un contrôle à 3-4 semaines après la thérapie initiale, puis tous les 3 mois la première année.⁶⁸

Les zones suspectes de récurrence sont biopsiées et traitées par cryothérapie sous sédation.⁶⁸

Ce suivi est certainement un des plus importants facteurs de succès.²

Un point important à souligner auprès des propriétaires de chevaux est qu'en raison de la prédisposition génétique sous-jacente, la probabilité de nouvelles lésions sur le même œil ou l'œil adelphe est significative et des examens périodiques toute la vie de l'animal sont indispensables à la mise en place d'un traitement à un stade précoce, d'autant qu'un traitement précoce est souvent très simple.⁶⁸

CONCLUSION

Le carcinome épidermoïde équin peut apparaître en différentes localisations oculaires ou périoculaires. A chacune de ces localisations correspondent à la fois un aspect tumoral différent, une agressivité particulière, et des possibilités thérapeutiques spécifiques. Il convient donc de distinguer les carcinomes épidermoïdes de chaque région oculaire comme des entités bien différentes.

Certains mécanismes physiopathogéniques du carcinome épidermoïde oculaire équin restent à élucider. Plusieurs facteurs sont présumés responsables du développement tumoral : une mutation du gène p53, l'implication de papillomavirus, l'activité de cyclo-oxygénases, etc. Les études à venir permettront certainement de préciser ces mécanismes, et ainsi de développer de nouvelles mesures préventives.

Sur le plan thérapeutique, l'exérèse chirurgicale constitue souvent la pierre angulaire du traitement du carcinome épidermoïde. Toutefois, lorsque cette tumeur se développe en région oculaire chez le cheval, l'exérèse peut se retrouver rapidement limitée par les contraintes de reconstruction. L'adjonction de thérapies adjuvantes est alors essentielle. A ce jour, les options thérapeutiques sont multiples et les récurrences relativement communes, démontrant l'absence de traitement pleinement satisfaisant.

Ces dernières années ont été marquées par l'essor de la photothérapie dynamique dans le traitement du carcinome épidermoïde équin. Un certain recul est encore nécessaire afin de pouvoir comparer les résultats à ceux des autres options thérapeutiques.

Direction de l'Enseignement et de la Vie Universitaire

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr Sylvain, Jean, Dominique MEDAN

a été admis(e) sur concours en : 2004

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 juin 2009

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Alain REGNIER, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

Mr Sylvain, Jean, Dominique MEDAN


intitulée :

« Formes oculaires du carcinome épidermoïde chez le cheval. »

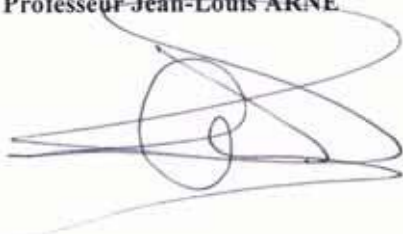
Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain REGNIER



Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jean-Louis ARNE



Vu le : 13 OCT. 2010
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andrew S, Willis A. Diseases of the cornea and sclera. In : Gilger B ed. *Equine ophthalmology*. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier, 2005:157-252.
2. Auer JA, Stick JA. *Equine surgery*. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier, 2006.
3. Baker J, Leyland A. Histological survey of tumours of the horse, with particular reference to those of the skin. *Vet Rec* 1975;96:419-422.
4. Banks W, England R. Radioactive gold in the treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1973;163:745-748.
5. Barnes L, Giuliano E, *et al.* The effect of photodynamic therapy on squamous cell carcinoma in a murine model: evaluation of time between intralesional injection to laser irradiation. *Vet J* 2009;180:60-65.
6. Barnett K, Cottrell B, *et al.* Retrobulbar hydatid cyst in the horse. *Equine Vet J* 1988;20:136-138.
7. Basher A, Severin G, *et al.* Orbital neuroendocrine tumors in three horses. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:668-671.
8. Beard W, Wilkie D. Partial orbital rim resection, mesh skin expansion, and second intention healing combined with enucleation or exenteration for extensive periocular tumors in horses. *Vet Ophthalmol* 2002;5:23-28.
9. Bedford P, Barnett K, *et al.* Partial prolapse of the antero-medial corpus adiposum in the horse. *Equine Vet J Suppl* 1990:2-4.
10. Blodi F, Ramsey F. Ocular tumors in domestic animals. *Am J Ophthalmol* 1967;64:627-633.
11. Bosch G, Klein W. Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Vet Ophthalmol* 2005;8:241-246.
12. Brooks D. *Equine ophthalmology*. In : Gelatt K ed. *Veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:1052-1116.
13. Brooks D. Further development of an indwelling nasolacrimal cannula for the administration of medication to the equine eye. *Equine Pract* 1987;9:12-14.
14. Bucher K, Szalai G, *et al.* Tumour suppressor gene p53 in the horse: identification, cloning, sequencing and a possible role in the pathogenesis of equine sarcoid. *Res Vet Sci* 1996;61:114-119.
15. Campo M. Papillomavirus and disease in humans and animals. *Vet Comp Oncol* 2003;1:3-14.
16. Clerc B. *Ophthalmologie vétérinaire*. Maisons-Alfort: Editions du Point Vétérinaire, 1997.

17. Cooley P, Milvae R, *et al.* Effect of flunixin meglumine on prostacyclin accumulation in the equine eye. *Am J Vet Res* 1984;45:1383-1385.
18. Cowell RL, Tyler RD. *Diagnostic cytology and hematology of the horse*. St. Louis, Mo.: Mosby, 2002.
19. Cribier B. Vous avez dit kératoacanthome ? Dites plutôt carcinome spinocellulaire à type de kératoacanthome. *Ann Dermatol Vénér* 2008;135:541-546.
20. Dugan S. Ocular neoplasia. *Vet Clin N Am-Equine* 1992;8:609-626.
21. Dugan S, Curtis C, *et al.* Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198:251-256.
22. Dugan S, Roberts S, *et al.* Prognostic factors and survival of horses with ocular/adnexal squamous cell carcinoma: 147 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1991;198:298-303.
23. Durham A, Walmsley J. Squamous cell carcinoma of the epidermal laminae. *Equine Vet Educ* 1997;9:30-33.
24. Elce Y, Orsini J, *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. *Am J Vet Res* 2007;68:76-80.
25. Elkon D, Constable W. The use of strontium-90 in the treatment of carcinoma in situ of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1979;87:84-86.
26. English R, Nasisse M, *et al.* Carbon dioxide laser ablation for treatment of limbal squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:439-442.
27. Farris H, Fraunfelder F. Cryosurgical treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1976;168:213-216.
28. Farris H, Fraunfelder F, *et al.* Cryotherapy of equine sarcoid and other lesions. *Vet Med Sm Anim Clin* 1976;71:325-329.
29. Fessler J, Faber N, *et al.* Squamous cell carcinoma associated with a chronic wound in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:615-616.
30. Fortier L, Mac Harg M. Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:1183-1185.
31. Fraunfelder H, Blevins W, *et al.* 90Sr for treatment of periocular squamous cell carcinoma in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 1982;180:307-309.
32. Gavin P, Gillette E. Interstitial radiation therapy of equine squamous cell carcinomas. *J Am Vet Radiol Soc* 1978;19:138-141.
33. Gelatt K. A modified subpalpebral system for the horse. *J Equine Med Surg* 1979;3:141-143.

34. Gelatt K. Blepharoplastic procedures in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1967;151:27-44.
35. Gelatt K, Myers VJ, Perman V, et al. Conjunctival squamous cell carcinoma in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 1974;165:617-20.
36. Gelatt K. *Veterinary ophthalmology*. 2ed. Ames, Iowa: Blackwell, 2007.
37. Gilger BC. *Equine ophthalmology*. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier, 2005.
38. Giuliano E, MacDonald I, et al. Photodynamic therapy for the treatment of periocular squamous cell carcinoma in horses: a pilot study. *Vet Ophthalmol* 2008;11 Suppl 1:27-34.
39. Giuliano E, Ota J, et al. Photodynamic therapy: basic principles and potential uses for the veterinary ophthalmologist. *Vet Ophthalmol* 2007;10:337-343.
40. Grier R, Brewer WJ, et al. Treatment of bovine and equine ocular squamous cell carcinoma by radiofrequency hyperthermia. *J Am Vet Med Assoc* 1980;177:55-61.
41. Grier R, Brewer WJ, et al. Hyperthermic treatment of superficial tumors in cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1980;177:227-233.
42. Hargis A. A review of solar-induced lesions in domestic animals. *Comp Cont Educ Pract* 1981;3:287-296.
43. Harling D, Peiffer R, et al. Excision and cryosurgical treatment of five cases of squamous cell carcinoma in the horse. *Equine Vet J* 1983;2:105-109.
44. Havener WH. *Ocular pharmacology*. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1983.
45. Hendrix DVH. Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Clin Tech Equine Pract* 2005;4:87-94.
46. Hilbert B, Farrell R, et al. Cryotherapy of periocular squamous cell carcinoma in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 1977;170:1305-1308.
47. Hoffmann D, Jennings P, et al. Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinomas with phenol-saline extracts of allogenic carcinomas. *Aust Vet J* 1981;57:159-162.
48. Holmberg D, Withrow S. Cryosurgical treatment of palpebral neoplasms: clinical and experimental results. *Vet Surg* 1979;8:68-73.
49. Houlton JEF. Treatment of periocular equine sarcoids. *Equine Vet J* 1983;2:117-122.
50. Joyce J. Cryosurgical treatment of tumors of horses and cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1976;168:226-229.
51. Junge R, Sundberg J, et al. Papillomas and squamous cell carcinomas of horses. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185:656-659.
52. Kafarnik C, Rawlings M, et al. Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Vet Ophthalmol* 2009;12:6-12.

53. Kainer R, Stringer J, *et al.* Hyperthermia for treatment of ocular squamous cell tumors in cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1980;176:356-360.
54. King T, Priehs D, *et al.* Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). *Equine Vet J* 1991;23:449-452.
55. Kleinschuster S, Rapp H, *et al.* Efficacy of intratumorally administered mycobacterial cell walls in the treatment of cattle with ocular carcinoma. *J Natl Cancer I* 1981;67:1165-1171.
56. Knottenbelt D, Kelly D. The diagnosis and treatment of periocular sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. *Vet Ophthalmol* 2000;3:169-191.
57. Koch S, Cowles RJ. Surgical removal of squamous cell carcinoma of the equine eye. *Vet Med Sm Anim Clin* 1971;66:327-329.
58. Krohne S, Vestre W. Effects of flunixin meglumine and dexamethasone on aqueous protein values after intraocular surgery in the dog. *Am J Vet Res* 1987;48:420-422.
59. Lavach J, Severin G. Neoplasia of the equine eye, adnexa, and orbit: a review of 68 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1977;170:202-203.
60. Lavach J, Snyder S. Squamous cell carcinoma of the third eyelid in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:975-976.
61. Lavach J, Sullins K, *et al.* BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet J* 1985;17:445-448.
62. Lavach J. *Large animal ophthalmology*. St. Louis: Mosby, 1990.
63. Lavach J. *The handbook of equine ophthalmology*. 1st ed. Fort Collins, Colo.: Giddings Studio Pub., 1987.
64. Lewis R. Radon implant therapy of squamous cell carcinoma and equine sarcoid. *P Annu Conv Am Equin* 1964;10:217-220.
65. Lucroy M, Edwards B, *et al.* Veterinary photodynamic therapy. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1745-1751.
66. Maggs DJ, Miller PE, *et al.* *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier, 2008.
67. Malalana F, Knottenbelt D, *et al.* Mitomycin C, with or without surgery, for the treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. *Vet Rec* 2010;167:373-376.
68. Martin CL. *Veterinary ophthalmology*. London: Manson, 2003.
69. Maxie MG, Jubb KVF, *et al.* *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. Edinburgh, New York: Saunders Elsevier, 2007.
70. McCalla T, Moore C, *et al.* Immunotherapy of periocular squamous cell carcinoma with metastasis in a pony. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1678-1681.

71. McCowan C, Stanley R. Pigmented squamous cell carcinoma of the conjunctiva of a horse. *Vet Ophthalmol* 2004;7:421-423.
72. McInnis C, Giuliano E, *et al.* Immunohistochemical evaluation of cyclooxygenase expression in corneal squamous cell carcinoma in horses. *Am J Vet Res* 2007;68:165-170.
73. Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2002.
74. Millichamp N. Third eyelid. In : Auer JA, Stick JA eds. *Equine surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999:472-475.
75. Moore A, Beam S, *et al.* Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet J* 2003;35:715-718.
76. Moore C, Corwin L, *et al.* Keratopathy induced by beta radiation therapy in a horse. *Equine Vet J* 1983;2:112-116.
77. Munroe G, Belgrave J. Surgical repair of an episcleral prolapse of orbital fat in a foal. *Equine Vet J* 1988;20:131-132.
78. Neumann S, Kainer R, *et al.* Reaction of normal equine eyes to radio-frequency current-induced hyperthermia. *Am J Vet Res* 1982;43:1938-1944.
79. Ota J, Giuliano E, *et al.* Local photodynamic therapy for equine squamous cell carcinoma: evaluation of a novel treatment method in a murine model. *Vet J* 2008;176:170-176.
80. Owen L, Barnett K. Treatment of equine squamous cell carcinoma of the conjunctiva using a strontium 90 applicator. *Equine Vet J* 1983;2:125-126.
81. Palmer S. Instrumentation and techniques for carbon dioxide lasers in equine general surgery. *Vet Clin N Am-Equine* 1996;12:397-414.
82. Palmer S. Treatment of common cutaneous tumors using the carbon dioxide laser. *Clin Tech Equine Pract* 2002;1:43-50.
83. Paterson S. Treatment of superficial ulcerative squamous cell carcinoma in three horses with topical 5-fluorouracil. *Vet Rec* 1997;141:626-628.
84. Payne R, Lean M, *et al.* Third eyelid resection as a treatment for suspected squamous cell carcinoma in 24 horses. *Vet Rec* 2009;165:740-743.
85. Pazzi K, Kraegel S, *et al.* Analysis of the equine tumor suppressor gene p53 in the normal horse and in eight cutaneous squamous cell carcinomas. *Cancer Lett* 1996;107:125-130.
86. Peiffer R, Wilcock B, *et al.* Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology. In : Gelatt K ed. *Veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:355-426.
87. Perez J, Mozos E, *et al.* Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with equine squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 1999;121:385-397.

88. Pilsworth RC, Knottenbelt DC. Coat colour changes. *Equine Vet Educ* 2005;17:172-174.
89. Plummer C, Smith S, *et al.* Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanent bulbar conjunctival grafts for corneolimbus squamous cell carcinomas in horses (1990-2002): 38 horses. *Vet Ophthalmol* 2007;10:37-42.
90. Plummer CE. Equine Eyelid Disease. *Clin Tech Equine Pract* 2005;4:95-105.
91. Rassnick K, Njaa B. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in equine ocular squamous-cell carcinoma. *J Vet Diagn Invest* 2007;19:436-439.
92. Rayner S, Van Zyl N. The use of mitomycin C as an adjunctive treatment for equine ocular squamous cell carcinoma. *Aust Vet J* 2006;84:43-46.
93. Rebhun W. Treatment of advanced squamous cell carcinomas involving the equine cornea. *Vet Surg* 1990;19:297-302.
94. Rebhun W. Tumors of the eye and ocular adnexal tissues. *Vet Clin N Am-Equine* 1998;14:579-606.
95. Rebhun W, Mirro E, *et al.* Habronemic blepharoconjunctivitis in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1981;179:469-472.
96. Rooney JR, Robertson JL. *Equine pathology*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1996.
97. Runnells R, Benbrook E. Epithelial tumors of horses. *Am J Vet Res* 1942;3:176-179.
98. Schoster J. Using combined excision and cryotherapy to treat limbal squamous cell carcinoma. *Vet Med* 1992;87:357-365.
99. Schumacher J, Watkins J, *et al.* Burn-induced neoplasia in two horses. *Equine Vet J* 1986;18:410-412.
100. Schwink K. Factors influencing morbidity and outcome of equine ocular squamous cell carcinoma. *Equine Vet J* 1987;19:198-200.
101. Shields C, Lally M, *et al.* Oral cimetidine (Tagamet) for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:362-364.
102. Sironi G, Riccaboni P, *et al.* p53 protein expression in conjunctival squamous cell carcinomas of domestic animals. *Vet Ophthalmol* 1999;2:227-231.
103. Slatter D, Nelson A, *et al.* Ocular sequelae of high-dose periocular gamma irradiation in a horse. *Equine Vet J* 1983;2:110-111.
104. Smith K, Scase T, *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 by equine ocular and adnexal squamous cell carcinomas. *Vet Ophthalmol* 2008;11 Suppl 1:8-14.
105. Smith MA, Levine DG, *et al.* Vulvar squamous cell carcinoma in situ within viral papillomas in an aged Quarter Horse mare. *Equine Vet Educ* 2009;21:11-16.

106. Spradbrow PB, Wilson BE, *et al.* Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinomas. *Vet Rec* 1977;100:376-378.
107. Stoppini R, Gilger B, *et al.* Bilateral nodular lymphocytic conjunctivitis in a horse. *Vet Ophthalmol* 2005;8:129-134.
108. Strafuss A. Squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1976;168:61-62.
109. Sweeney C, Hammel E, *et al.* A new method for placement of the subpalpebral lavage apparatus. *Equine Pract* 1984;6:23-29.
110. Tammeus J, Krall C, *et al.* Therapeutic extended wear contact lens for corneal injury in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:286.
111. Teifke J, Löhr C. Immunohistochemical detection of P53 overexpression in paraffin wax-embedded squamous cell carcinomas of cattle, horses, cats and dogs. *J Comp Pathol* 1996;114:205-210.
112. Thamm D, Ehrhart E, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression in equine tumors. *Vet Pathol* 2008;45:825-828.
113. Theilen GH, Madewell BR. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In : Theilen GH, Madewell BR eds. *Veterinary cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987:238-81.
114. Théon A. Intralesional and topical chemotherapy and immunotherapy. *Vet Clin N Am-Equine* 1998;14:659-671
115. Théon A, Pascoe J. Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. *Equine Vet J* 1995;27:117-121.
116. Théon A, Pascoe J, *et al.* Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:261-267.
117. Théon A, Pascoe J, *et al.* Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1655-1660.
118. Théon A, Pascoe J, *et al.* Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periocular squamous cell carcinomas in horses. *Am J Vet Res* 1997;58:431-436.
119. Théon A, Pascoe J, *et al.* Perioperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous tumors in equidae. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:1170-1176.
120. Théon A, Wilson W, *et al.* Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:1506-1513.

121. Turrel J, Koblik P. Techniques of afterloading iridium-192 interstitial brachytherapy in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasoun* 1983;24:278-283.
122. Turrel J, Stover S, *et al.* Iridium-192 interstitial brachytherapy of equine sarcoid. *Vet Radiol Ultrasoun* 1985;26:20-24.
123. Valentine B. Survey of equine cutaneous neoplasia in the Pacific Northwest. *J Vet Diagn Invest* 2006;18:123-126.
124. Van der Woerd A, Gilger B, *et al.* Penetrating keratoplasty for treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the cornea in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:1692-1694.
125. Vanderstraeten E, Bogaert L, *et al.* EcPV2 DNA in equine squamous cell carcinomas and normal genital and ocular mucosa. *Vet Microbiol* 2010, doi:10.1016/j.vetmic.2010.07.008
126. Vestre W, Steckel R. Episcleral prolapse of the orbital fat in the horse. *Equine Pract* 1983;5:34-37.
127. Veterinary Medical Database (VMDB) [base de données en ligne]. Ind, Purdue University. Adresse URL : <http://www.vmdb.org/>
128. Walker M, Goble D, *et al.* Two-year non-recurrence rates for equine ocular and periorbital squamous cell carcinoma following radiotherapy. *Vet Radiol Ultrasoun* 1986;27:146-148.
129. Welker B, Modransky P, *et al.* Excision of neoplasms of the bovine lower eyelid by H-blepharoplasty. *Vet Surg* 1991;20:133-139.
130. Wilkie D, Whittaker C. Surgery of the cornea. *Vet Clin N Am-Small* 1997;27:1067-1107.
131. Williams M, Spiess B. Systemic effects of topically applied ophthalmic atropine in equine. *17th Annual Meeting of American College of Veterinary Ophthalmologists and Scientific Program of the International Society of Veterinary Ophthalmology*, 1986.
132. Wyn-Jones G. Treatment of equine cutaneous neoplasia by radiotherapy using iridium 192 linear sources. *Equine Vet J* 1983;15:361-365.
133. Wyn-Jones G. Treatment of periocular tumours of horses using radioactive gold198 grains. *Equine Vet J* 1979;11:3-10.
134. Yeatts R, Ford J, *et al.* Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995;102:1338-1344.

ANNEXE 1 : Arrêté du 18 juin 2009

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi
des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire

NOR : SASP0907156A

Le ministre de l'agriculture et de la pêche et la ministre de la santé et des sports,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-8 et R. 5141-112-3,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux prévues à l'article R. 5141-112-3 du code de la santé publique auxquelles doivent se conformer les vétérinaires sont décrites en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Ces bonnes pratiques feront l'objet d'une évaluation dans un délai maximum de trois ans à compter de la date de publication du présent arrêté.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 18 juin 2009.

*La ministre de la santé et des sports,
Pour la ministre et par délégation :
La directrice générale adjointe
de la santé,
S. DELAPORTE*

*Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de l'alimentation,
J.-M. BOURNIGAL*

A N N E X E

GUIDE DE BONNES PRATIQUES RELATIF À L'EMPLOI DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

I – PRÉAMBULE

Ce guide de bonnes pratiques relatif à l'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire a pour objet de définir, en relation avec la réglementation en vigueur :

- les médicaments anticancéreux présentant ce profil C, M, R (cancérogène et/ou mutagène et/ou reprotoxique) utilisés en l'état ou pouvant être reconstitués ou préparés à des fins d'usage vétérinaire, désignés par les termes : « médicaments anticancéreux » dans le présent guide ;
- les acteurs qui réalisent et administrent ces préparations ;
- les espèces animales destinataires ;
- les structures concernées ;
- les locaux et le matériel nécessaires à la réalisation de ces préparations ;
- les conditions de stockage, de préparation et d'administration des médicaments anticancéreux, ainsi que la gestion de leurs déchets ;

- le système qualité à mettre en place autour de cette pratique.

Ce guide vise à maîtriser la toxicité des médicaments anticancéreux vis-à-vis des manipulateurs et de l'entourage des animaux, de façon à garantir une sécurité optimale des personnes et à protéger l'environnement lors de l'élimination des déchets contaminés par ces médicaments anticancéreux.

Il vise également à garantir la qualité du produit fini destiné à l'animal, notamment la stérilité du produit préparé, et le respect de l'administration de la quantité de principe actif prescrite par le vétérinaire.

La plupart des médicaments anticancéreux présentent un potentiel cytotoxique, qui s'exprime de façon immédiate ou retardée.

La toxicité peut s'exprimer localement, par exemple en cas d'extravasation pour les formes injectables, mais aussi de manière plus générale sur un organisme par des effets cancérogènes, mutagènes, ou une reprotoxicité.

Un risque de toxicité existe pour l'ensemble des personnes susceptibles d'entrer en contact avec ces produits ou leurs métabolites, à savoir :

- l'équipe de l'établissement de soins vétérinaires, comprenant le vétérinaire qui manipule et administre, les auxiliaires, les autres membres du personnel dont le personnel chargé de l'entretien des locaux, les éventuels stagiaires ou toute autre personne susceptible d'entrer en contact avec le produit, l'animal traité ou les déchets produits ;
- l'entourage familial de l'animal ;
- le public mis en relation fortuitement avec des animaux traités ou leurs excréta,

ainsi que pour l'environnement, avec pour conséquence finale une contamination potentielle des animaux et des personnes.

Les femmes enceintes ou allaitant, les personnes immunodéprimées et les personnes mineures représentent des catégories particulièrement à risque pour lesquelles toute manipulation ou participation à la manipulation des médicaments anticancéreux est interdite.

II - CHAMP D'APPLICATION

1. Les médicaments concernés

Seules des spécialités anticancéreuses bénéficiant d'une AMM peuvent être employées, en respectant les protocoles validés scientifiquement sur l'animal.

Les règles du guide de bonnes pratiques s'appliquent à tous les médicaments anticancéreux bénéficiant d'une AMM pour usage vétérinaire ou d'une AMM pour usage humain (médicaments ne relevant pas d'une catégorie de prescription restreinte et médicaments relevant d'une catégorie de prescription restreinte (1) et accessibles aux vétérinaires dans les conditions de l'article R. 5141-122 du CSP).

Il est rappelé que, selon le principe dit de la « cascade » (article L. 5143-4 du CSP), un ordre de priorité doit être respecté par le vétérinaire pour la prescription des médicaments.

Celui-ci doit prescrire, en premier lieu, un médicament vétérinaire approprié et disponible bénéficiant d'une AMM nationale ou communautaire. Lorsqu'un tel médicament n'existe pas, le vétérinaire prescrit :

- un médicament vétérinaire autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ;
- si le médicament mentionné précédemment n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ;
- si les médicaments mentionnés précédemment n'existent pas, soit un médicament à usage humain autorisé, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour la même indication thérapeutique ou une indication thérapeutique différente ;
- à défaut des médicaments précités, une préparation magistrale.

Lorsqu'une préparation anticancéreuse doit être effectuée, elle est réalisée selon les règles de bonnes pratiques (2).

Les formes injectables sont privilégiées. Parmi celles-ci, les formes injectables conditionnées en ampoules sont à éviter. Les produits directement administrables sans reconstitution sont à privilégier par rapport aux poudres à reconstituer.

Les formes destinées à l'application locale (pommades, etc.) sont prosrites.

La réalisation de préparation magistrale anticancéreuse par les vétérinaires doit revêtir un caractère exceptionnel. C'est pourquoi il est recommandé aux vétérinaires de faire réaliser les préparations par un pharmacien d'officine (3).

(1) Mentionnées à l'article R. 5121-77 du code de la santé publique.

(2) L'article R. 5132-8 du CSP précise qu'une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'un déconditionnement en vue de son incorporation dans une préparation magistrale. Cependant, le guide de bonne pratique des préparations rédigé par l'AFSSAPS dans sa version du 3 décembre 2007 rappelle qu'à titre exceptionnel, dans le cas où il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM, peut être réalisée.

(3) Il est indiqué que tous les pharmaciens d'officine peuvent réaliser les préparations prescrites par les vétérinaires. Certaines pharmacies d'officine bénéficient d'une autorisation pour la réalisation de préparations pour le compte d'autres pharmacies d'officine (article L. 5125-1 du code de la santé publique).

2. Les espèces animales destinataires

Les animaux pour lesquels l'administration de médicaments anticancéreux est envisageable ne doivent pas être des animaux producteurs de denrées.

D'une façon générale, il convient pour chaque cas de prendre en compte l'ensemble des éléments du contexte (conditions de vie de l'animal, contacts particulièrement rapprochés avec des personnes, motivation du propriétaire ou détenteur, espérance de vie de l'animal, etc.) afin d'apprécier précisément la balance bénéfice/risque avant de proposer ou de mettre en œuvre une thérapie anticancéreuse.

3. Les vétérinaires soumis à déclaration

Vétérinaire référent :

Le nom du vétérinaire référent, identifié pour la mise en place du système d'assurance qualité concernant la manipulation des médicaments anticancéreux dans l'établissement de soins vétérinaires, est précisé et transmis au conseil régional de l'ordre des vétérinaires en même temps que la déclaration d'activité et l'engagement mentionnés au II de l'article R. 5141-112-3 du code de la santé publique.

Le vétérinaire référent est clairement identifié sur l'organigramme de l'établissement de soins vétérinaires au sein duquel il exerce. Ce vétérinaire référent est chargé de la mise en place du système d'assurance qualité, de la formation du personnel et de la transmission d'informations. Il signe les documents rédigés dans le cadre de la mise en place du système d'assurance qualité relatif à l'emploi des médicaments anticancéreux.

Déclaration d'activité :

La déclaration d'activité est antérieure à la mise en œuvre de tout traitement anticancéreux.

Les vétérinaires doivent se prévaloir d'un diplôme de docteur vétérinaire reconnu en France tel que prévu au chapitre I du titre IV du livre II du code rural (art. L. 241-1 et suivants).

Engagements :

Le vétérinaire s'engage à recueillir auprès du propriétaire ou détenteur d'animaux des informations relatives à son entourage qui lui permettront d'apprécier au cas par cas la mise en œuvre du traitement anticancéreux et le choix du mode d'administration.

Il s'engage à informer le propriétaire ou détenteur d'animal des particularités des médicaments anticancéreux et notamment du danger représenté par leur utilisation, particulièrement pour les femmes enceintes ou allaitant, les personnes mineures et les personnes immunodéprimées.

Il s'engage, lorsqu'il prescrit un médicament anticancéreux par voie injectable, ou par voie orale lorsqu'il n'existe pas de forme injectable adaptée, à l'administrer dans des conditions conformes au présent guide, au sein de l'établissement de soins concerné.

Un engagement écrit des titulaires ou associés de chaque établissement de soins vétérinaires concerné est adressé au conseil régional de l'ordre des vétérinaires dont relève l'établissement de soins vétérinaires.

La liste des cliniciens de chaque école nationale vétérinaire est transmise annuellement par son directeur au conseil régional de l'ordre des vétérinaires du ressort de son département d'implantation.

Une liste annuelle actualisée de ces vétérinaires est établie par le conseil régional de l'ordre des vétérinaires et transmise à l'inspection régionale de la pharmacie et aux directions départementales des services vétérinaires concernées.

En outre, chaque vétérinaire s'engage à recueillir le consentement du propriétaire au respect des contraintes liées à la mise en œuvre d'un traitement anticancéreux, en particulier lorsque l'animal est hébergé chez son propriétaire ou son détenteur.

A la fin de la présente annexe se trouvent un modèle de déclaration et d'engagement du vétérinaire (modèle I) et un modèle de consentement destiné à être renseigné par le propriétaire (modèle II).

4. Les structures concernées

Les catégories de domiciles professionnels où les vétérinaires peuvent pratiquer la préparation d'anticancéreux et leur administration sont les cliniques et centres hospitaliers vétérinaires (tels que définis par l'article R. 242-54 du code rural et l'arrêté du 4 décembre 2003 relatif aux catégories de domiciles professionnels vétérinaires) ainsi que les écoles nationales vétérinaires.

Des locaux d'hospitalisation sont nécessaires à la prise en charge des animaux traités par des médicaments anticancéreux.

Le terme général « établissement de soins vétérinaires » sera utilisé dans ce guide.

III. – DISPOSITIONS RELATIVES AU PERSONNEL

1. *Information et formation du personnel*

Tout membre du personnel, quelle que soit sa qualification, bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue adaptées aux tâches qui lui sont confiées et aux procédures d'urgence correspondantes.

Cette formation comporte des données relatives à la dangerosité des médicaments anticancéreux cytotoxiques ainsi que des éléments lui permettant d'éviter la contamination bactérienne des préparations.

Le personnel a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité.

Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement des stocks et à la gestion des déchets.

Des fiches de fonction écrites définissent les tâches spécifiques des membres du personnel impliqués directement ou indirectement dans la manipulation des anticancéreux. Il revient à chacun de respecter scrupuleusement ses attributions.

Les informations relatives à la manipulation, à l'élimination et au nettoyage de ces produits devant être portées à la connaissance du personnel sont regroupées sur des fiches techniques et procédures distribuées à chacun.

2. *Protection du personnel*

Conformément au code de la santé publique et au code du travail, le service de santé au travail (ou le médecin du travail) de l'établissement de soins vétérinaires est informé par le vétérinaire référent, lors de sa déclaration d'emploi de médicaments anticancéreux, de l'activité liée aux médicaments anticancéreux menée au sein de l'établissement de soins vétérinaires concerné. Une surveillance médicale régulière, conforme aux dispositions fixées par le code du travail, est organisée. Le code du travail prévoit qu'une fiche d'évaluation individuelle est tenue pour chaque personne amenée à être exposée à ces médicaments. Cette disposition s'applique au vétérinaire et au personnel de l'établissement de soins vétérinaires qui emploie des médicaments anticancéreux.

La participation des femmes enceintes ou allaitant, des personnes mineures (éventuels stagiaires), des personnes immunodéprimées à toute manipulation de médicaments anticancéreux est interdite.

Les mesures de protection collective et individuelle sont clairement établies et portées à la connaissance de chacun. Leur mise en œuvre est systématique.

Une tenue de protection est obligatoire pour les personnes lors de toute participation à la manipulation, au nettoyage ou à l'élimination de médicaments anticancéreux et des déchets associés, ou en cas de contact avec un animal traité.

Les éléments d'habillement nécessaires (charlotte, masque, blouse, gants, lunettes) sont disponibles au sein de l'établissement de soins vétérinaires, en nombre suffisant et en taille adaptée aux membres du personnel. Il convient de veiller au renouvellement régulier des stocks. Les gants, blouses, masques et charlottes sont à usage unique. Les lunettes de protection sont réutilisables après nettoyage et décontamination.

Les éléments d'habillement portés sont changés de façon à protéger le manipulateur des contaminations générées lors de la manipulation précédente et aussi de façon à protéger les préparations suivantes de contaminations microbiennes éventuelles.

Il est interdit de manger, boire et fumer ainsi que d'introduire, de manipuler et de conserver des denrées alimentaires en dehors des zones réservées à cet effet.

Les mesures de décontamination des locaux et du matériel lourd ainsi que les règles d'élimination des déchets sont strictement suivies.

Les interdictions d'accès à la zone ou au dispositif de stockage, aux zones de préparation et d'administration des médicaments anticancéreux et éventuellement aux zones d'hospitalisation des animaux traités sont respectées de tous.

Tout accident lié aux médicaments anticancéreux est enregistré au sein de l'établissement de soins vétérinaires.

IV. – DISPOSITIONS RELATIVES AUX LOCAUX ET AUX MATÉRIELS

1. *Généralités*

L'agencement des locaux au sein de l'établissement de soins vétérinaires prend en compte les dispositions énoncées ci-dessous.

La superficie des locaux est suffisante pour éviter tout risque de confusion et de contamination lors des différentes opérations.

Des obligations relatives aux revêtements, aux points d'eau disponibles, aux ouvertures et à la signalisation des pièces concernées sont respectées.

L'accès aux locaux est réservé aux personnes autorisées dont la liste est préalablement définie.

Les médicaments anticancéreux sont clairement identifiés à l'aide d'un dispositif connu de l'ensemble du personnel, depuis leur stockage au sein de l'établissement de soins vétérinaires jusqu'à leur élimination.

Un dispositif nécessaire au recueil des déchets est prévu.

2. Equipements

Stockage :

De manière à garantir l'efficacité de ces médicaments, les modalités de stockage préconisées dans l'AMM sont respectées : obscurité, température ambiante ou conservation au froid positif.

Des conditions sécurisées sont recommandées pour le stockage des médicaments anticancéreux. Il convient de prévoir une zone réservée permettant de les séparer des autres médicaments, matériels et objets.

Lorsque des médicaments anticancéreux nécessitent d'être conservés au froid, un réfrigérateur dédié exclusivement au stockage des médicaments est disponible. Les médicaments anticancéreux sont regroupés et identifiés.

Préparation/administration :

Pour les médicaments dont l'administration nécessite une reconstitution ou une dilution, un système de protection adapté est exigé. Il s'agit soit de dispositif de transfert en système clos à usage unique, soit de hotte à flux d'air laminaire vertical lorsque l'importance de l'activité de préparation anticancéreuse le nécessite.

La hotte à flux d'air laminaire vertical fait l'objet d'une qualification avant sa première utilisation et est requalifiée annuellement. Cet équipement est entretenu selon un plan de maintenance planifié et documenté. Chaque opération de maintenance est enregistrée au sein de l'établissement de soins vétérinaires.

Un point d'eau situé à proximité du site de préparation est nécessaire de façon que le manipulateur puisse se laver les mains avant et après la préparation.

Locaux :

Le local de préparation des médicaments anticancéreux est réservé à cette activité, au moins pendant toute la durée de l'opération.

La pièce est de préférence isolée et sans ventilation active pendant la durée des opérations afin de limiter le risque d'aérosolisation et de contamination microbienne des préparations. Toutes les ouvertures extérieures, si elles existent, sont fermées pendant la manipulation.

Les matériaux utilisés sur les murs, plafonds, plans de travail et sols sont lisses, faciles à entretenir, à désinfecter et à décontaminer. Ils sont résistants aux produits de nettoyage.

Le matériel lourd nécessaire à la préparation de ces médicaments est installé dans cette pièce (par exemple hotte à flux vertical) et n'est pas déplacé en dehors.

Ce local est clairement identifié à l'aide d'un dispositif connu de l'ensemble du personnel de l'établissement de soins vétérinaires.

La circulation des personnes autres que celles qui participent aux opérations de manipulation et d'administration des médicaments anticancéreux est strictement interdite.

L'accès à la pièce est interdit pendant la préparation du traitement et son administration de façon à garantir la stérilité du produit fini. Un panneau informant des restrictions d'accès à la pièce est mis en place.

Les mêmes dispositions s'appliquent au local d'administration des médicaments anticancéreux.

Toute nouvelle préparation est effectuée après décontamination des locaux si l'administration de la préparation précédente s'est faite dans le même local.

Le lieu d'hospitalisation d'un animal sous traitement anticancéreux est clairement identifié à l'aide d'un dispositif connu de l'ensemble du personnel de l'établissement de soins vétérinaires. L'accès au lieu de maintien hospitalier de cet animal est réservé aux personnes autorisées.

L'animal sous traitement anticancéreux hospitalisé est isolé des autres animaux séjournant au sein de l'établissement de soins vétérinaires.

La durée totale d'hospitalisation est déterminée en fonction des données pharmacocinétiques relatives à l'élimination des principes actifs employés.

Quelles que soient les données, la durée d'hospitalisation ne peut être inférieure à 24 heures après administration du médicament et doit tenir compte de l'état physiologique de l'animal (persistance d'épisodes de vomissements ou de diarrhées).

Le dispositif dans lequel l'animal est maintenu hospitalisé permet une gestion satisfaisante des déchets.

3. Nettoyage-décontamination

Des procédures de nettoyage-décontamination sont établies par écrit.

Les espaces restreints de préparation et d'administration sont considérés comme contaminés et font l'objet de mesures de décontamination.

Des protocoles spécifiques de décontamination reconnus efficaces sont établis pour le matériel non jetable.

V. – DISPOSITIONS RELATIVES À LA MANIPULATION ET À L'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La préparation et l'administration de molécules anticancéreuses sont réalisées par un vétérinaire au sein d'un établissement de soins vétérinaires.

Le mode d'emploi du médicament défini par l'autorisation de mise sur le marché est scrupuleusement respecté.

Les manipulations sont effectuées à hauteur de taille, loin du visage (prévention des contaminations cutanéomuqueuses, oculaires et respiratoires). Elles ne sont pas interrompues pour réaliser d'autres actes sans rapport avec ces manipulations.

Préparation-administration :

Le système d'assurance qualité mis en place autour de la manipulation de préparations anticancéreuses permet de garantir la qualité du produit fini en termes de stérilité et de dose à administrer et de prévenir tout risque, pour les personnes et l'environnement, lié à la manipulation de produits toxiques et à leur élimination par l'animal.

C'est pourquoi les procédures de préparation, d'administration, de surveillance de l'animal, d'élimination des déchets et de gestion des incidents sont formalisées par le vétérinaire référent, mises à jour régulièrement et consultables facilement au sein de l'établissement de soins vétérinaires.

Les recommandations du fabricant relatives aux conditions de solubilisation, dilution, de conservation des spécialités pharmaceutiques sont respectées.

Le vétérinaire prescrit sur une ordonnance (4) le nom du médicament anticancéreux qu'il souhaite administrer à l'animal. Il précise la dose totale à administrer ainsi que la nature et le volume du solvant de dilution à utiliser si cette opération est nécessaire.

Une feuille de préparation est rédigée pour chaque préparation par le vétérinaire qui réalise la préparation : il note le volume de solvant utilisé pour reconstituer le médicament lyophilisé, le volume de médicament à prélever correspondant à la dose prescrite, le volume de solvant de dilution dans lequel le médicament est dilué.

Un contrôle de la feuille de préparation est réalisé avant la préparation par un autre vétérinaire ou, à défaut, un membre du personnel compétent.

Il ne peut être réalisé qu'une seule préparation à la fois.

Les préparations réalisées sont étiquetées et identifiées conformément à l'article R. 5132-18 du code de la santé publique.

Un contrôle est effectué en fin de préparation si possible par un autre vétérinaire, ou à défaut, un membre du personnel compétent.

Les étapes de préparation, de branchement et de débranchement de la perfusion à l'animal sont obligatoirement réalisées par le vétérinaire selon les procédures et fiches techniques en vigueur dans l'établissement de soins vétérinaires. Le vétérinaire peut être assisté par un auxiliaire pour la contention de l'animal et la surveillance de certaines administrations longues.

Des procédures de gestion des incidents (contamination de l'air ambiant, éclaboussures sur le plan de travail ou d'autres surfaces, bris de flacon, etc.) sont prévues.

Les produits directement administrables sans reconstitution sont à privilégier par rapport aux poudres à reconstituer.

(4) Outre les mentions réglementaires prévues à l'article R. 5141-111 ou R. 5132-3 du CSP.

VI. – DISPOSITIONS RELATIVES À LA GESTION DES DÉCHETS

1. Généralités

De par leurs propriétés toxiques, cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques, les médicaments anticancéreux et leurs déchets sont considérés comme dangereux conformément au code de l'environnement.

Toutes les mesures nécessaires pour éviter la contamination des personnes et de l'environnement sont prises.

Sont considérés comme des déchets :

- les médicaments non utilisés ou les reliquats, les contenants et les emballages contaminés ;
- les matériels, les déchets de soins, les tenues de protection des manipulateurs ;
- les ustensiles de nettoyage des surfaces contaminées ;
- les excréta des animaux traités (urines, fèces, vomissures, salive).

Les modalités de collecte et d'élimination des déchets font l'objet de procédures formalisées par le vétérinaire référent au sein de l'établissement de soins vétérinaires, conformes à la réglementation et garantissant la traçabilité des produits.

2. Excreta

L'animal potentiellement excréteur est placé dans des espaces où la contamination est maîtrisable, grâce à des moyens reconnus efficaces.

Tout excréta ou matériel en contact avec cet excréta est considéré potentiellement contaminé et traité comme tel.

La collecte des excréta est réalisée selon une procédure garantissant toute absence de contamination des personnes et de l'environnement.

3. Locaux et matériels

Le matériel employé pour la décontamination des locaux est lui-même considéré comme contaminé et récolté comme tel par des personnes équipées.

Les matériels lourds et réutilisables (hotte, lunettes...) font l'objet d'une décontamination spécifique après chaque manipulation ou série de manipulations.

VII – DISPOSITIONS RELATIVES AU SYSTÈME QUALITÉ

Le vétérinaire référent met en place un système d'assurance qualité autour de la préparation et de l'utilisation des médicaments anticancéreux dans son établissement de soins vétérinaires, y compris pour les opérations de nettoyage, de décontamination et d'élimination des déchets.

L'organisation générale de l'établissement de soins vétérinaires pour la gestion des médicaments anticancéreux est définie par écrit.

Les procédures et fiches techniques mises en place dans l'établissement de soins vétérinaires sont régulièrement mises à jour et facilement consultables.

La documentation technique nécessaire à la compréhension et à la mise en œuvre du système qualité est disponible.

L'informatisation du système qualité est possible.

Les préparations font l'objet d'un enregistrement dans le registre des préparations. Les informations correspondantes sont consignées conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les feuilles de préparation et les ordonnances sont archivées dans le dossier de soins vétérinaires de l'animal. Les incidents d'administration y sont également inscrits.

Les entretiens de maintenance de la hotte sont archivés ainsi que le rapport de requalification annuelle.

Les opérations de nettoyage et de maintenance et d'enlèvement des déchets sont consignées dans des registres spécifiques.

Les incidents qui surviennent au cours du stockage ou de la manipulation des médicaments anticancéreux sont consignés.

VIII – INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS À L'ATTENTION DES PROPRIÉTAIRES ET DÉTENTEURS DES ANIMAUX TRAITÉS

Le vétérinaire recueille auprès du propriétaire ou détenteur d'animaux des informations relatives à son entourage (environnement familial, conditions d'hébergement et mode de vie de l'animal) et apprécie au cas par cas la mise en œuvre du traitement anticancéreux.

Les propriétaires ou détenteurs des animaux sont informés des particularités des médicaments anticancéreux et notamment du danger représenté, notamment pour les femmes enceintes ou allaitant, les personnes mineures et les personnes immunodéprimées.

L'adhésion et le consentement écrits des propriétaires ou détenteurs des animaux vis-à-vis du schéma thérapeutique proposé sont recueillis préalablement à la mise en œuvre du traitement.

Figure sur le document portant le consentement écrit la mention apposée par le propriétaire ou le détenteur de l'animal par laquelle il déclare avoir été informé par le vétérinaire des risques liés à la mise en œuvre du traitement anticancéreux et des dangers précités. Le propriétaire ou le détenteur de l'animal atteste également avoir communiqué au vétérinaire toutes les informations relatives à l'entourage et aux conditions de vie de l'animal.

Au-delà de la période d'hospitalisation requise pour le médicament anticancéreux et définie au chapitre IV, les propriétaires ou détenteurs s'engagent à respecter les contraintes liées à la mise en œuvre du traitement anticancéreux, notamment à récupérer les excréta de leur animal et à les éliminer selon les recommandations du vétérinaire. Ceci vaut également pour les traitements administrés quotidiennement par voie orale au domicile du propriétaire ou du détenteur.

Une fiche d'information et d'accompagnement est distribuée aux propriétaires ou détenteurs des animaux traités, indiquant l'ensemble des recommandations utiles.

ANNEXE 2 : Arrêté du 29 octobre 2009

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique

NOR : SASP0925431A

La ministre de la santé et des sports et le ministre de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles R. 5141-112-3 et R. 5141-122 ;
Vu le code rural, notamment ses articles L. 242-3 et R. 242-54 ;
Vu l'arrêté du 4 décembre 2003 relatif aux catégories de domiciles professionnels vétérinaires ;
Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 16 juillet 2009 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 23 septembre 2009.

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les médicaments à usage humain bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5121-77 du code de la santé publique que peuvent acquérir les vétérinaires en application de l'article R. 5124-44 du même code, en vue de l'administration dans les conditions prévues aux articles R. 5141-112-3 et R. 5141-122, figurent sur les listes annexées au présent arrêté.

Art. 2. – L'arrêté du 7 février 2007 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 3. – Le directeur général de la santé, la directrice générale de l'alimentation et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 29 octobre 2009.

*La ministre de la santé et des sports,
Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
D. HOUSSIN*

*Le ministre de l'alimentation,
de l'agriculture et de la pêche,
Pour le ministre et par délégation :
La directrice générale
de l'alimentation,
P. BRIAND*

ANNEXE I

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Acétylcholine

MIOCHOLE 20 mg poudre et solvant pour solution intra-oculaire.

Alteplase

ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion.

Amiodarone

AMIODARONE AGUETTANT 50 mg/ml, solution injectable (IV).
CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable, en ampoule (IV).
CORBIONAX 150 mg/3 ml, solution injectable, en ampoule (IV).

Atracurium

NIMBEX 2 mg/ml, solution injectable.
NIMBEX 5 mg/ml, solution injectable.
TRACRIUM 25 mg/2,5ml, (1 %) solution injectable, en ampoule.
TRACRIUM 50 mg/5 ml (1 %), solution injectable, en ampoule.
TRACRIUM 250 mg/25 ml, (1 %) solution injectable, en ampoule.
ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable.

Bupivacaine

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/mL ADRENALINE, solution injectable.
BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/mL ADRENALINE, solution injectable.
BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable.
BUPIVACAINE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT, 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne).
BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable.
BUPIVACAINE B BRAUN 0,25 POUR CENT (2,5 mg/ml), solution injectable.
BUPIVACAINE B BRAUN 0,50 % (5 mg/ml), solution injectable.
BUPIVACAINE MYLAN 2,5 mg/ml, solution injectable, en flacon.
BUPIVACAINE MYLAN 20 mg/4 ml, solution injectable pour voie intrarachidienne, en ampoule.
BUPIVACAINE MYLAN 5 mg/ml, solution injectable, en flacon.

Ciclosporine

SANDIMMUN 50 mg/ml, solution injectable pour perfusion (IV).

Diazoxide

PROGLICEM 100 mg, gélule.
PROGLICEM 25 mg, gélule.

Dihydralazine

NEPRESSOL 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable.

Diltiazem

TILDIEM 100 mg, poudre pour solution injectable (IV).
TILDIEM 25 mg, poudre et solution pour préparation injectable (IV).

Dobutamine

DOBUTAMINE MYLAN 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE WINTHROP 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE SILCAR 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

Dopamine

DOPAMINE AGUETTANT 10 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE AGUETTANT 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE MYLAN 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE MYLAN 5 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 5 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE PIERRE FABRE 50 mg/10 ml, solution injectable (IV), en ampoule.
DOPAMINE PIERRE FABRE 200 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion.

Ephédrine

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml, solution injectable.
EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml, solution injectable, en seringue préremplie.
EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml, solution injectable.
EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/10 ml, solution injectable.

Esmolol

BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon.
BREVIBLOC 10 mg/ml, solution pour perfusion.

Etomidate

ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml, émulsion injectable.
HYPNOMIDATE 2 mg/ml solution injectable.

Fentanyl

FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL JANSSEN 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL MYLAN 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL MYLAN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL PANPHARMA 0,1 mg/2 ml, solution injectable (IV et péridurale).
FENTANYL PANPHARMA 0,5 mg/10 ml, solution injectable (IV et péridurale).
FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml, solution injectable, en ampoule (IV et péridurale).

Flécaïmide

FLECAINE 10 mg/ml, solution injectable.

Ipratropium

ATROVENT 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ENFANTS 0,25 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ADULTES 0,50 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ENFANT 0,25 mg/1 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW ADULTES, 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM TEVA 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Métronidazole

FLAGYL 0,5 %, solution injectable.
FLAGYL 0,5 %, solution injectable pour perfusion, en poche.
METRONIDAZOLE BAXTER 0,5 POUR CENT, solution injectable, en poche.
METRONIDAZOLE BIOSEDRA 500 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
METRONIDAZOLE LAVOISIER 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution injectable pour perfusion.
METRONIDAZOLE MACO PHARMA 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution pour perfusion.
METRONIDAZOLE B BRAUN 0,5 POUR CENT, solution pour perfusion.

Midazolam

HYPNOVEL 1 mg/ml, solution injectable en ampoule.
HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM HAMELN 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM HAMELN 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM MYLAN 1 mg/ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.
MIDAZOLAM MYLAN 5 mg/ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.
MIDAZOLAM PANPHARMA 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
MIDAZOLAM SANDOZ 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM SANDOZ 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM WINTHROP 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM WINTHROP 5 mg/ml, solution injectable.
VERSED 2 mg/2 ml, solution injectable (IV).

Nitroprussiate

NITRIATE, poudre lyophilisée et solution pour préparation injectable (IV).

Pénicilline sodique

PENICILLINE G PANPHARMA 1 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.
PENICILLINE G PANPHARMA 5 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.

Ropivocaïne

NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable, en poche.
NAROPEINE 5 mg/ml, solution injectable.
NAROPEINE 7,5 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
NAROPEINE 10 mg/ml, solution injectable, en ampoule.

Salbutamol

SALBUTAMOL ARROW 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL ARROW 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Tacrolimus

PROGRAF 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.

Tramadol

CONTRAMAL 100 mg/2 ml, solution injectable.
TOPALGIC 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.

Triphosadénine

STRIADYNE 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.

Vécuronium

NORCURON 4 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable.
NORCURON 10 mg, poudre pour solution injectable.

ANNEXE II

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Desflurane

SUPRANE, liquide pour inhalation par vapeur.

Isoflurane

AERRANE, liquide pour inhalation par vapeur.
FORENE, liquide pour inhalation par vapeur.
ISOFLURANE BELAMONT, gaz anesthésique pour inhalation, en flacon.

Protoxyde d'azote

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AGA MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTE FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SAGA MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteilles en cadre avec tube plongeur.

Protoxyde d'azote/oxygène

ANTASOL 135, gaz pour inhalation, en bouteille.
ENTONOX 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille.
KALINOX 170 bar, gaz pour inhalation, en bouteille.
OXYNOX 135, gaz pour inhalation, en bouteille.

ANNEXE III

MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ACCESSIBLES AUX VÉTÉRINAIRES AYANT SOUSCRIT
LA DÉCLARATION PRÉVUE PAR LE II DE L'ARTICLE R. 5141-112-3 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Carboplatine

CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE AGUETTANT 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE G GAM 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion.
CARBOPLATINE INTAS 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE WINTHROP 10 mg/ml, solution pour perfusion.

Cisplatine

CISPLATINE DAKOTA PHARM 1 mg/ml, solution injectable.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 10 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 25 mg/50 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 50 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE MYLAN 1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 25 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pour perfusion.
CISPLATYL 10 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.
CISPLATYL 25 mg/25 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.
CISPLATYL 50 mg, solution injectable IV.
CISPLATYL 50 mg/50 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.

Cytarabine

ARACYTINE 1 g, lyophilisat pour usage parentéral (IV).
ARACYTINE 2 g IV, lyophilisat pour usage parentéral.
ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral.
CYTARABINE EBEWE 1 g/20 ml, solution injectable.
CYTARABINE EBEWE 500 mg/ 10 ml, solution injectable.
DEPOCYTE 50 mg, suspension injectable.

Doxorubicine

ADRIBLASTINE 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
ADRIBLASTINE 150 mg, lyophilisat (à dissolution rapide) pour usage parentéral, en flacon.
ADRIBLASTINE 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
ADRIBLASTINE 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
ADRIBLASTINE 50 mg/25 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DAKOTA PHARM 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral, en flacon.
CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DAKOTA PHARM 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral, en flacon.
DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion.
DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion.
DOXORUBICINE G GAM 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion.
DOXORUBICINE G GAM 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion.
DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 200 mg/100 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 50 mg/25 ml, solution injectable.
MYOCET 50 mg, poudre et pré-mélanges pour solution à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion.

Fluoro-uracile

FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 250 mg/5 ml, solution injectable, en flacon.
FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 50 mg/ml, solution injectable, en flacon.
FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 500 mg/10 ml, solution injectable, en flacon.

Lomustine

BELUSTINE 40 mg, gélules.

Melphalan

ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV).

Méthotrexate

LEDERTREXATE 1 000 mg, lyophilisat pour usage parentéral.
LEDERTREXATE 5 000 mg/ 200 ml, solution injectable, en flacon.
METHOTREXATE BELLON 500 mg/20 ml, solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 2.5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 100 mg/ml, solution injectable.

Mitoxantrone

ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 25 mg/12.5 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE EDEWE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12.5 ml, solution à diluer pour perfusion.

Vincristine

ONCOVIN 1 mg, solution injectable.
VINCRISTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT 1 mg/1 ml, solution injectable IV.
VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml, solution injectable.
VINCRISTINE TEVA 0,1 POUR CENT (1 mg/1 ml), solution injectable (IV).
VINCRISTINE TEVA 1 mg/ ml), solution injectable.

Toulouse, 2010

NOM : MEDAN

PRENOM : Sylvain

TITRE : FORMES OCULAIRES DU CARCINOME EPIDERMOÏDE CHEZ LE CHEVAL

RESUME : Le carcinome épidermoïde est la tumeur la plus fréquente affectant l'œil du cheval. Il peut être localisé sur les paupières, la membrane nictitante, la conjonctive, le limbe, la cornée ou les tissus orbitaires. La physiologie du développement tumoral reste imprécise, bien que vraisemblablement multifactorielle. L'aspect clinique, sans être spécifique, est en général facile à interpréter et à orienter vers un diagnostic. Les examens cytologique et histologique jouent un rôle important dans la confirmation du diagnostic clinique.

Les modalités thérapeutiques incluent l'exérèse chirurgicale, la cryothérapie, l'hyperthermie, les chimiothérapies, les radiothérapies, l'immunothérapie, l'ablation au laser CO₂, et dernièrement la photothérapie dynamique. De nombreuses études ont évalué les résultats de ces traitements sur les carcinomes épidermoïdes équins de différentes localisations oculaires.

MOTS-CLES : Carcinome épidermoïde, Epithélioma spinocellulaire, Tumeur, Œil, Cheval.

TITLE : OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN HORSE

ABSTRACT : Squamous cell carcinoma is the most common tumor affecting horses' eyes. It can be located on the eyelids, third eyelid, conjunctiva, limbus, cornea or orbital tissues. The physiology of the tumor development remains unclear, although it must be multifactorial. Clinical appearance, without being specific, is generally easy to interpret and to diagnose. Cytological and histological examinations play an important role in making the clinical diagnosis.

Treatments involve surgical excision, cryotherapy, hyperthermia, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, CO₂ laser ablation, and recently photodynamic therapy. Many studies have evaluated the results of these treatments on equine squamous cell carcinoma on different ocular locations.

KEYWORDS : Squamous cell carcinoma, Spinocellular epithelioma, Tumor, Eye, Horse.