



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 : 5078](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/5078)

To cite this version :

De Jongh, Thibault. *La cryothérapie en ophtalmologie vétérinaire (traitement du glaucome excepté)*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2011, 113 p.

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

LA CRYOTHÉRAPIE EN OPHTALMOLOGIE VÉTÉRINAIRE (TRAITEMENT DU GLAUCOME EXCEPTÉ)

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

DE JONGH Thibault
Né, le 27 juillet 1986 à AURILLAC (15)

Directeur de thèse : M. Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :

M. Jean-Louis ARNE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Alain REGNIER

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme. Patricia MEYNAUD-COLLARD

Maître de Conférences à l'École 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. ECKHOUTTE	
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. **AUTEFAGE** André, *Pathologie chirurgicale*
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. **MARTINEAU** Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT** Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN** Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT** Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
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. **REGNIER** Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET** Jean, *Anatomie*
M. **SHELCHER** 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. **BOUSQUET-MELOU** Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD** Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS** Alain, *Zootchnie*
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

- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

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 **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
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*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **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*

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Louis ARNE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Ophthalmologie

Pour nous avoir 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

Directeur des cliniques

Physiopathologie oculaire

Pour nous avoir encadré et soutenu lors de la réalisation de ce travail,
Hommages respectueux.

Madame Patricia MEYNAUD-COLLARD

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Praticien hospitalier

Pathologie chirurgicale

Pour nous avoir fait l'honneur d'être assesseur à notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A mes chers parents,

pour leur amour, leur soutien indéfectible, leur confiance et leur courage.

A mon « pappie », si fier de moi pour ce métier que j'ai appris.

A ma « moekie », qui m'offre tout et même plus que cela.

A mon cher frère,

pour sa proximité, ses attentions et sa liberté. J'espère que nous continuerons à vivre en osmose, dans l'amour, le respect et le bonheur, comme toujours.

A ma Princesse,

pour son aide et son implication, et pour tout l'amour qu'on partage. Notre chemin longe le pays des Rêves, en passant par la porte du Petit Cou...

A mes copains,

A **Pierrot**, pour tous les moments passés ensemble, les consults', les gardes, les week-ends, les voyages... Ce n'est que le début d'une belle amitié !

A **Dédé**, pour sa joie de vivre et ses bouffonneries, et pour son Activia d'avant exams.

A **Didi**, classe et glamour à la fois, qui fait vivre notre côté rural à tous, avec la plus absolue simplicité.

A **Morv'**, pour sa gentillesse et aussi pour ses petits gâteaux !

A **Golden**, pour m'avoir supporté même après une bronchite asthmatiforme aigüe.

A **Manou**, grande gagnante de « L'amour est dans la pampa », pour son originalité et pour ses deux petits lapinoux d'amour des champs.

A **Aline**, pour que Robert Pattinson devienne vraiment vétérinaire...

A tous les autres, Barbara, Aurélien, Edouard, Arthur, Auréline, Marc, ... pour les bons moments passés au cours de ces cinq années d'école, et pour ceux à venir.

A tous ceux qui m'ont aidé ou soutenu dans l'écriture de cette thèse, et notamment toute l'équipe d'ophtalmologie de l'ENVT, qu'ils se trouvent ici remerciés.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
Introduction	17
Histoire de la cryochirurgie	18
Première partie : physiopathologie de la cryonécrose, effets cliniques et complications possibles de la cryothérapie	19
I- Mécanismes de la cryonécrose ou comment le froid induit la mort cellulaire	19
I- 1°) La phase immédiate	19
I- 1°) A- Formation de cristaux de glace	19
I- 1°) B- Déshydratation cellulaire et hyperosmolarité	20
I- 1°) C- Dénaturation protéique	21
I- 1°) D- Choc thermique	21
I- 2°) La phase différée.....	21
I- 3°) La phase tardive	22
Etude immunologique comparative sur les tumeurs : (NEEL, 1980).....	22
II- Les modifications tissulaires après une cryothérapie	23
II- 1°) Les effets cliniques de la cryonécrose en général	24
II- 1°) A- Dans les premières heures	24
II- 1°) B- Dans les premiers jours	24
II- 1°) C- Dans les premières semaines	24
II- 2°) Les particularités des réponses tissulaires à la cryonécrose	25
II- 2°) A- Cas des tissus nerveux	25
II- 2°) B- Cas des annexes cutanées	25
II- 2°) C- Cas des vaisseaux sanguins	25
II- 2°) D- Cas du tissu osseux.....	26
II- 2°) E- Cas des tissus oculaires.....	26
II- 2°) F- Cas d'autres tissus	26
III- Complications possibles de la cryothérapie	26
III- 1°) L'hémorragie.....	26
III- 2°) L'infection.....	27
III- 3°) Les lésions nerveuses	27
III- 4°) Les lésions osseuses	27

III- 5°) La cryonécrose massive	27
Deuxième partie : matériels et techniques de la cryothérapie.....	28
IV- Les différents agents cryogéniques.....	29
IV- 1°) Le dioxyde de carbone CO ₂ (g) (s)	29
IV- 2°) Le protoxyde d'azote N ₂ O (l) (g).....	30
IV- 3°) L'azote liquide N ₂ (l).....	30
IV- 4°) Les fréons (g)	31
V- Les différentes techniques de congélation	31
V- 1°) Congélation par contact avec la sonde	31
V- 2°) Congélation par pénétration	32
V- 3°) Congélation par vaporisation ou par spray.....	32
V- 4°) Congélation par application directe	34
VI- Facteurs d'efficacité de la cryonécrose.....	34
VI- 1°) La température de la sonde	34
VI- 2°) Les dimensions de la sonde	34
VI- 3°) Les durées de congélation – décongélation	35
VI- 4°) Le nombre d'applications	35
VI- 5°) La perfusion des tissus	36
VI- 6°) La teneur hydrique des tissus.....	36
VII- La maîtrise de la température tissulaire.....	36
VII- 1°) La méthode clinique : visualisation et palpation	37
VII- 2°) La méthode directe par thermocouples (ou méthode thermique).....	38
VII- 3°) La méthode électrique ou cryoimpédancemétrie.....	38
VII- 4°) La méthode volumétrique ou imagerie cutanée.....	39
VII- 5°) L'utilisation d'isolants.....	40
Troisième partie : matériels disponibles et exemples de procédures.....	41
VIII- Les unités de cryothérapie disponibles en ophtalmologie vétérinaire	41
VIII- 1°) Description d'une unité cryochirurgicale.....	41
☐ La bouteille de gaz.....	41
☐ Le cryogène	42
☐ La jauge de pression du gaz.....	42
☐ Le pistolet de cryothérapie.....	42
☐ Les cryosondes	42

VIII- 2°) Les unités à l'azote liquide.....	42
VIII- 2°) A- Quelques systèmes à azote liquide.....	43
VIII- 2°) B- Exemple de l'erbocryo-derm (ERBE).....	44
VIII- 3°) Les unités au protoxyde d'azote et au dioxyde de carbone.....	45
VIII- 3°) A- Quelques systèmes à N ₂ O ou CO ₂	45
VIII- 3°) B- Exemple de l'Erbokryo AE (ERBE)	45
VIII- 3°) C- Exemple du CryoPen.....	46
IX- 4°) Les autres unités disponibles	47
IX- 5°) Etude comparative de plusieurs unités.....	48
☐ Cabot MT-700.....	49
☐ Frigitronics CryoPlus.....	49
☐ GyneTech GT-1S	50
☐ Leisegang LM-900	51
☐ Spembly PCG 9R	52
☐ Wallach LL100.....	53
☐ Wallach WA-1000B	53
☐ Brymill Mini-Cryogun.....	54
☐ Appréciation globale du panel expérimental.....	55
X- Exemples de procédures pratiques de cryothérapie	56
X- 1°) Utilisation de l'impédancemètre	56
Exemple d'utilisation du cryo-moniteur Erbe en mode monopolaire :	56
X- 2°) Réalisation pratique d'une cryochirurgie	57
Quatrième partie : indications de la cryothérapie	59
XI- La cryochirurgie des anomalies ciliaires	60
XI- 1°) Les différentes anomalies ciliaires rencontrées	60
XI- 1°) A- Le distichiasis	60
XI- 1°) B- Le cil ectopique.....	61
XI- 1°) C- Le trichiasis.....	61
XI- 1°) D- La trichomégalie et l'entropion	62
XI- 2°) La détection des anomalies ciliaires	62
XI- 3°) La microcryoépilation des cils anormaux	63
XI- 3°) A- Modalités cryochirurgicales	63
XI- 3°) B- Effets et efficacité de la cryoépilation	64
XI- 3°) C- Causes d'échec de la microcryoépilation.....	65

XI- 3°) D- Etude histopathologique de la microcryoépilation chez le lapin	66
XI- 3°) E- Etude expérimentale sur le trichiasis humain	66
XI- 3°) F- Etude expérimentale avec le protoxyde d'azote.....	67
XI- 4°) Les alternatives à la cryothérapie des anomalies ciliaires	67
XI- 4°) A- L'épilation mécanique	68
XI- 4°) B- L'électroépilation.....	68
XI- 4°) C- Les techniques chirurgicales.....	68
XII- La cryochirurgie des tumeurs palpébrales.....	69
XII- 1°) Les différents types de tumeurs palpébrales.....	69
XII- 1°) A- Les tumeurs palpébrales du chien	69
☐ Les adénomes sébacés	72
☐ Les adénocarcinomes sébacés.....	73
☐ Les papillomes.....	73
☐ Les mélanomes	74
☐ Les histiocytomes	74
☐ Les mastocytomes	74
☐ Les carcinomes des cellules basales	74
XII- 1°) B- Les tumeurs palpébrales du chat.....	75
☐ Les carcinomes épidermoïdes	75
☐ Les épithéliomas basocellulaires	76
☐ Les fibrosarcomes.....	76
☐ Les mastocytomes	76
☐ Les autres néoplasies palpébrales du chat.....	76
XII- 1°) C- Les tumeurs palpébrales du cheval.....	77
XII- 1°) D- Les tumeurs palpébrales des bovins	78
XII- 2°) Le traitement cryochirurgical des tumeurs palpébrales.....	78
XII- 2°) A- Description de la procédure de cryothérapie des tumeurs palpébrales	78
XII- 2°) B- Résultats d'études cliniques dans les différentes espèces	80
☐ Chez le chien	80
☐ Chez le chat	80
☐ Chez le cheval	81
☐ Chez le bovin.....	81
XII- 3°) Alternatives à la cryothérapie des tumeurs palpébrales.....	83
XII- 3°) A- La prise en charge chirurgicale	84
XII- 3°) B- L'immunothérapie	84

XII- 3°) C- La radiothérapie.....	85
XII- 3°) D- L'hyperthermie.....	85
XIII- Cryothérapie des tumeurs de la conjonctive et de la membrane nictitante	86
XIII- 1°) Les différents types tumoraux	86
XIII- 1°) A- Chez le chien.....	87
☐ Les adénocarcinomes de la glande nictitante	87
☐ Les mélanomes conjonctivaux	87
☐ Les papillomes.....	87
☐ Les carcinomes épidermoïdes	88
XIII- 1°) B- Dans les autres espèces	88
XIII- 2°) Traitements des tumeurs de la conjonctive et de la membrane nictitante	88
XIII- 2°) A- Exemples chez l'homme	89
XIII- 2°) B- Applications chez les animaux.....	90
☐ Chez le chien	90
☐ Chez le cheval	90
☐ Chez les bovins.....	90
XIV- Cryothérapie des tumeurs et pseudotumeurs de la sclère	91
XIV- 1°) Les néoplasies de la sclère	91
XIV- 2°) Traitements des tumeurs sclérales	92
XV- Cryothérapie des atteintes cornéennes	92
XV- 1°) Les kératites herpétiques	93
XV- 1°) A- Indications de la cryothérapie pour les kératites herpétiques.....	93
XV- 1°) B- Etudes comparées sur la cryothérapie des kératites herpétiques.....	93
XV- 2°) Traitement des pigmentations de la cornée	94
XV- 2°) A- Les pigmentations superficielles de la cornée.....	94
XV- 2°) B- Les traitements des pigmentations de la cornée	95
XV- 3°) Autres indications de la cryothérapie cornéenne.....	96
☐ Le mélanome cornéen.....	96
☐ L'hémangiosarcome de la cornée	96
☐ L'épithélioma	96
☐ Le fibrosarcome.....	96
☐ La papillomatose virale	96
☐ L'histiocytome.....	96
☐ Les pseudotumeurs	97
☐ Les kystes d'inclusion épithéliale	97

□ L'adhérence vitréo-cornéenne	97
XVI- La cryothérapie du cristallin	98
XVI- 1°) La cryoextraction du cristallin en cas de cataracte	98
XVI- 2°) La cryoextraction d'un cristallin luxé	98
XVII- La cryothérapie de l'iris.....	99
XVII- 1°) Indications générales de l'iridocryothérapie.....	99
XVII- 2°) Les tumeurs de l'iris	99
XVII- 3°) Modalités de l'iridocryothérapie	100
XVIII- La cryothérapie chorio-rétinienne	100
XVIII- 1°) Les décollements de rétine	101
XVIII- 2°) Les tumeurs chorio-rétiniennes	102
XVIII- 3°) Modalités de la cryothérapie chorio-rétinienne	102
XVIII- 4°) Etude comparative cryothérapie / laser	104
 CONCLUSION	 106
BIBLIOGRAPHIE	108

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tabl.1 : Systèmes de cryothérapie à l'azote liquide.....	43
Tabl.2 : Systèmes de cryothérapie à N ₂ O ou CO ₂	45
Tabl.3 : Systèmes vétérinaires pour l'extraction du cristallin cataracté, utilisant du fréon.....	47
Tabl.4 : Races prédisposées au distichiasis.....	60
Tabl.5 : Prévalence des tumeurs palpébrales chez le chien.....	71
Tabl.6 : Tumeurs palpébrales majoritaires chez le chien.....	72

ILLUSTRATIONS :

Ill.1 : Les différentes techniques de vaporisation.....	33
Ill.2 : Schématisation de la boule de glace.....	37
Ill.3 : Variation de la résistance d'une solution saline lors d'un cycle de congélation (1) et de décongélation (2).....	39
Ill.4 : L'Erbocryo-derm (ERBE).....	44
Ill.5 : L'Erbokryo AE (ERBE).....	46
Ill.6 : Le Cryopen (H&O-equipments)	47
Ill.7 : Cabot MT-700.....	49
Ill.8 : Frigitronics CryoPlus.....	50
Ill.9 : GyneTech GT-1S.....	51
Ill.10 : Leisegang LM-900.....	52
Ill.11 : Spembly PCG 9R.....	52
Ill.12 : Wallach LL 100.....	53
Ill.13 : Wallach WA-1000B.....	54
Ill.14 : Brymill Mini-Cryogun.....	54
Ill.15 : Les anomalies ciliaires.....	62

Introduction

Le mot « cryochirurgie » vient du grec *Kruos* (froid) et *Kherurgia* (geste thérapeutique manuel) et désigne l'utilisation de très basses températures pour produire une nécrose tissulaire (ARAGON, 1998). C'est une technique de destruction tissulaire contrôlée, fiable, reproductible, non sanglante, rapide et aisée. Les utilisations principales se rencontrent en dermatologie et ophtalmologie humaines, mais les intérêts augmentent quant à l'utilisation en thérapeutique vétérinaire, et notamment en ophtalmologie vétérinaire.

L'intérêt de ce travail est de regrouper un ensemble de données actualisées sur les utilisations cliniques de la cryothérapie, et de présenter une revue non-exhaustive des matériels disponibles pour le praticien. Les mécanismes physiopathologiques de la cryonécrose sont également expliqués, avec leurs effets voulus, secondaires et indésirables. L'approche effectuée insiste sur des données techniques et physiques dont la compréhension est indispensable pour une bonne maîtrise de la cryochirurgie, et propose des exemples pratiques de mise en œuvre d'une telle modalité thérapeutique.

Dans une première partie, nous verrons ainsi les mécanismes de la cryonécrose, les modifications tissulaires, et les complications possibles d'une cryochirurgie. Ensuite nous présenterons les outils et les techniques de mise en œuvre d'une cryothérapie. Notre troisième partie portera sur les unités de cryothérapie disponibles et sur leurs protocoles d'utilisation. Enfin, nous détaillerons les différents indications de l'utilisation du froid en ophtalmologie vétérinaire, avec des données expérimentales et cliniques, que ce soit dans le traitement des anomalies ciliaires, des néoplasies palpébrales, péri-oculaires et oculaires, ou encore dans d'autres indications de cette technique polyvalente.

Nous débuterons cet exposé par un rapide historique de l'utilisation du froid au travers des âges, depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours.

Histoire de la cryochirurgie

L'utilisation thérapeutique du froid a débuté empiriquement à l'époque des Egyptiens (2500 ans avant JC) avec l'utilisation de compresses froides pour soulager les patients traumatisés. Homère et Hippocrate ont rapporté dans leurs écrits que l'emploi du froid permet de réduire l'œdème et de contrôler l'hémorragie (ARAGON, 1998).

Par la suite, Larrey, en 1807 a utilisé le froid comme agent anesthésique pendant des interventions chirurgicales (ORAIN, 2005). En 1845, James Arnott a obtenu des températures de -10°C à l'aide d'un mélange de glace et de sel, puis en 1851, il a été le premier à se servir de compresses froides pour le traitement local du cancer du sein et de la peau. En 1883, Openchowski a congelé des portions de cortex cérébral de chien par évaporation rapide d'éther ou d'air, puis a été le pionnier du traitement des cervicites chroniques chez la femme par irrigation du vagin avec de l'eau froide. En 1887, Cailletet a décrit le mécanisme de liquéfaction de l'air et en 1890 Dewar a inventé un récipient de stockage adiabatique de l'air liquéfié, ce qui a facilité et popularisé l'utilisation des basses températures dans le traitement des lésions cutanées (ARAGON, 1998).

La production industrielle d'air liquide et d'azote liquide a commencé en 1895 avec Karl von Linde. La liquéfaction de l'hydrogène a attendu 1898, réussie par Dewar. En 1930, Lortat-Jacob a utilisé le tamponnement à l'azote liquide pour traiter des verrues et des chéloïdes (ORAIN, 2005). A partir de 1950, Allington a effectué des congélations par tamponnement avec de l'azote liquide pour traiter des affections cutanées (ARAGON, 1998).

La compréhension des réponses cellulaires à la congélation ne s'est faite qu'à partir des années 1960, suite au développement des techniques cryogéniques grâce auxquelles les cliniciens pouvaient assurer avec contrôle et précision la destruction des tissus lésionnels. C'est ainsi qu'en 1961 est née la cryochirurgie moderne avec l'invention par Cooper et Lee d'un système cryogénique à l'azote liquide atteignant -190°C à l'extrémité de la sonde, utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson par destruction d'une aire précise du thalamus (ARAGON, 1998). Bory évoque en 1963 l'action biostatique et immunisante de la cryothérapie (ORAIN, 2005).

C'est à la même époque que les applications en ophtalmologie apparaissent, avec l'utilisation de cryosondes pour congeler, manipuler et extraire des cristallins cataractés grâce à Bellows en 1964, ou pour traiter des décollements de la rétine grâce à Lincoff ou Mac Lean (ARAGON, 1998).

Dans les années 1970, les dermatologues ont popularisé l'utilisation de la cryochirurgie sur les lésions cutanées et notamment les tumeurs malignes, qui répondent bien à la cryocongélation (TORRE, 1970). Depuis, la cryothérapie n'a de cesse de s'étendre à des domaines et des indications multiples et variées.

Première partie : physiopathologie de la cryonécrose, effets cliniques et complications possibles de la cryothérapie

La cryothérapie utilise des températures très basses pour induire une destruction, ou tout du moins une inactivation, d'un certain groupe ou type de cellules cibles, tout en préservant au maximum les tissus sains environnants. Mais quels sont les mécanismes physiopathologiques mis en jeu à l'échelle cellulaire ? Et comment être sûr de l'effet recherché, sans pour autant être trop délabrant ?

I- Mécanismes de la cryonécrose ou comment le froid induit la mort cellulaire

La congélation d'un tissu biologique ne suit pas les mêmes règles que celle de l'eau pure. En effet, le changement d'état ne se produit pas au point de congélation de l'eau, mais à une température inférieure. Le tissu est alors dans un état dit de « surfusion ». C'est un état instable où le tissu est à moins de 0°C mais où le milieu reste liquide. Avec la formation des premiers cristaux de glace, la température remonte au point de congélation, puis redescend lors du changement de phase du milieu dans son intégralité.

La cryonécrose consiste en la destruction par le froid d'un pool de cellules préalablement défini dans une zone, tout en minimisant les dommages aux cellules environnantes supposées saines. Les températures utilisées sont de l'ordre de -20°C voire moins, ce qui cause une destruction cellulaire directe, une stase vasculaire et une anoxie secondaire. La congélation de l'eau intracellulaire détruit les membranes cellulaires et donc les cellules et les tissus à éliminer. La cryonécrose résulte donc de deux procédés de destruction : les dommages cellulaires directs et un infarctus dû aux lésions vasculaires. De plus, les cellules malignes seraient plus sensibles au froid que les cellules saines, d'où l'intérêt de cette technique (GELATT, 1991).

En pratique on distingue trois phases dans la cryonécrose : la phase immédiate, la phase différée et la phase tardive, que nous allons détailler respectivement.

I- 1°) La phase immédiate

Cette phase accompagne le cycle de congélation-décongélation qui caractérise la cryothérapie, et se déroule en quatre étapes de destruction cellulaire. Ces étapes peuvent en pratique être simultanées.

I- 1°) A- Formation de cristaux de glace

La congélation des tissus s'accompagne de la formation de cristaux de glace selon deux processus. Une congélation lente occasionne de gros cristaux extracellulaires, tandis qu'une congélation rapide crée plutôt de petits cristaux localisés dans la cellule, et donc plus

traumatisants. Cela est relié à la possibilité pour la cellule de rétablir ou non un équilibre hydrique avec son environnement au fur et à mesure que les cristaux se forment. La membrane plasmique a donc un rôle protecteur contre la congélation. Lorsqu'on observe la formation de cristaux extracellulaires, pendant une congélation lente, les cellules peuvent survivre à des températures allant jusqu'à -100°C (RICKARDS, 1980). On rappelle que la glace occupe un volume de 10% supérieur à celui du liquide.

Pour bien comprendre les mécanismes physiques en jeu, on doit d'abord définir un seuil dans ce processus de congélation cellulaire, appelé température eutectique. C'est la température en dessous de laquelle on obtient une cristallisation complète de l'eau et des solutés extracellulaires, ce qui se révèle létal pour la cellule même si l'eau intracellulaire n'est pas entièrement cristallisée. En pratique, la congélation de l'eau extracellulaire commence à partir de -5°C , formant des cristaux de glace pure disséminés, qui deviennent coalescents par amas, ce qui entraîne un enrichissement en solutés de l'eau restante, d'où un abaissement de son point de congélation. A ce stade, l'eau intracellulaire ne cristallise pas encore du fait d'une plus forte concentration en solutés et de l'inhibition membranaire sur le développement cristallin. A partir de -15°C , la congélation de l'eau extracellulaire se poursuit jusqu'à atteindre le seuil de température eutectique. On a alors formation de cristaux de solutés et de cristaux d'hydrates, en plus des cristaux d'eau pure déjà formés. On affirme ainsi que la température de congélation d'un milieu est inférieure à la température de congélation de chaque système de solutés qui composent ce milieu, et qui sont à des concentrations variées. La congélation du milieu se fait lorsque le point d'eutexie de tous les constituants est atteint (ORAIN, 2005) (ARAGON, 1998).

Lors d'une congélation rapide, la cellule n'a pas le temps d'évacuer l'eau pour maintenir un équilibre hydrique. Elle devient « superfroide », dans un état de surfusion. Mais des cristaux formés trop rapidement peuvent devenir tellement petits qu'ils se révèlent inoffensifs, même en intracellulaire, et il existe donc un optimum de vitesse de congélation pour réaliser une destruction cellulaire efficace (SEIM, 1980).

La vitesse de décongélation agit également sur l'efficacité de la cryonécrose, puisqu'un dégel lent occasionne le réarrangement des petits cristaux inoffensifs en gros cristaux, localisés cette fois en intracellulaire et donc très destructeurs. Le mécanisme utilise la fonte des cristaux aux différentes températures eutectiques, selon leur composition, ce qui libère de l'eau qui va aller se fixer sur les différents cristaux encore présents et ainsi augmenter leur volume. La décongélation et la « recristallisation migratrice » à température eutectique seraient ainsi plus létales que la formation initiale des cristaux de glace intracellulaires (ORAIN, 2005). Les gros cristaux extracellulaires peuvent également recristalliser, sans conséquence notable. En cas de dégel rapide, les cristaux instables fondent avant d'avoir eu la possibilité de se réarranger et de croître, et la cellule congelée augmente ainsi ses possibilités de survie (SEIM, 1980).

La meilleure cryonécrose sera donc obtenue grâce à une congélation rapide suivie d'un dégel lent. La cristallisation intracellulaire entraîne des lésions mécaniques des différents organites, ce qui expliquera une des modalités de la cryonécrose (ORAIN, 2005).

I- 1°) B- Déshydratation cellulaire et hyperosmolarité

Lors de la phase de congélation, les cristaux de glace se forment à partir de l'eau libre qui est principalement extracellulaire, d'où une majorité de cristaux extracellulaires. Cela entraîne une concentration des solutés physiologiques dans l'eau libre restante, d'où une hyperosmolarité du secteur extracellulaire, occasionnant un appel d'eau à partir du secteur intracellulaire. En conséquence, les cellules se déshydratent, ce qui s'accompagne d'une

concentration cellulaire toxique en électrolytes, d'une modification de la structure des macromolécules, d'une extraction des lipides de la membrane cellulaire et d'importantes variations du pH (ARAGON, 1998).

On estime que ce phénomène, combiné à la formation de grands cristaux intracellulaires, est responsable de la majorité des lésions immédiates et irréversibles causées aux cellules (SEIM, 1980).

I- 1°) C- Dénaturation protéique

En temps normal, la membrane cellulaire est constituée de complexes lipoprotéiques établissant entre eux des liaisons faibles instables, mais pas de liaison covalente. Son intégrité est nécessaire aux régulations internes et externes des métabolismes propres. La congélation entraîne d'importantes modifications physiques de l'environnement cellulaire et des constituants moléculaires, ce qui fragilise voire dénature les complexes lipoprotéiques. On aboutit à un endommagement voire à une destruction des membranes cellulaires. La perte de phospholipides rend la membrane perméable aux ions et aux fluides, et par conséquent la cellule gonfle et finit par éclater. Cette lyse peut se dérouler à la fois pendant la phase de congélation et de dégel. On pense par ailleurs que les membranes des organites cellulaires, tels que le noyau, les mitochondries, les microsomes et autres, subissent également des dommages irréversibles durant la congélation, par dénaturation de leurs complexes lipoprotéiques (SEIM, 1980).

I- 1°) D- Choc thermique

On considère qu'une variation rapide de température peut endommager la cellule avant même que les niveaux létaux de congélation soient atteints. Cela renforce encore l'indication d'une congélation rapide. Le mécanisme concerné dans le choc thermique serait la variabilité importante des coefficients d'expansion des membranes en fonction des variations de température dans les différents composants cellulaires (SEIM, 1980).

I- 2°) La phase différée

Cette phase se déroule quelques heures après le dernier cycle de congélation. Elle consiste principalement en une stase vasculaire dans les tissus superficiels exposés au cryogène, qui est responsable de la destruction tissulaire par anoxie. On expliquait auparavant ce phénomène de stase par une forte augmentation de la perméabilité vasculaire occasionnant une hémococoncentration. Mais actuellement, on ne relie plus l'élévation de perméabilité vasculaire, effectivement constatée systématiquement, au phénomène de stase vasculaire. On peut en effet observer de fortes augmentations de perméabilité vasculaire sans qu'il y ait de stase, tandis qu'à l'inverse cette dernière s'accompagne habituellement d'une augmentation modérée de la perméabilité vasculaire. L'explication résiderait dans une augmentation de l'adhérence des cellules sanguines les unes aux autres ainsi qu'à la paroi endothéliale, assimilable à un état d'hypercoagulabilité. Cet état ferait suite à des lésions endothéliales (ARAGON, 1998), ou à une action indirecte de l'endothélium vasculaire au travers de modifications plasmatiques (SEIM, 1980).

Lors d'arrêt circulatoire au sein du tissu gelé, on observe une brève vasoconstriction, puis une vasodilatation, une formation d'embolies et de thrombi, causant l'ischémie puis l'anoxie des tissus traités. D'importantes modifications du pH précèdent alors la mort cellulaire. Histologiquement, ces effets précoces de la congélation miment un infarctus

(SEIM, 1980). Notons que cela ne concerne que la microcirculation, qui est la seule détruite (ARAGON, 1998).

I- 3°) La phase tardive

Sur le plan théorique, c'est une phase immunologique qui fait suite à la nécrose tumorale, avec reconnaissance des antigènes spécifiques des cellules tumorales, qui vont subir une réponse cytotoxique à l'échelle systémique (SEIM, 1980). Cela n'est donc pertinent que dans le traitement de lésions tumorales. Chez les rongeurs, suite à la destruction d'une tumeur par cryochirurgie, on observe une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire et humorale dirigée spécifiquement contre la tumeur, et significativement plus marquée que celle observée suite à une exérèse chirurgicale ou à une électrocoagulation. Pourtant cette réponse immunitaire ne suffit pas à altérer la vitesse de croissance des tumeurs récidivantes, même à ce haut degré d'immunité spécifique. Elle offre cependant une protection contre l'injection expérimentale de petites doses tumorales *in vitro* (ARAGON, 1998).

De nombreuses études ont confirmé ces observations dans plusieurs espèces, même si chaque type tumoral mériterait d'être documenté dans chaque espèce. Dans des études de laboratoire, en étudiant un seul type tumoral bien déterminé, l'équipe de Néel a montré que l'immunité cellulaire spécifique de la tumeur est supérieure après une cryothérapie qu'après une simple excision de la tumeur primaire, ce qui rejoint les observations précédentes (NEEL, 1980). On peut même potentialiser cet effet en injectant un immuno-adjuvant dans la tumeur 1 à 5 jours avant la cryothérapie (ORAIN, 2005). La cryothérapie sera donc un choix thérapeutique très intéressant dans la prise en charge d'un cancer, avec de bons résultats cliniques chez des patients sélectionnés, et un effet immunologique bénéfique et non toxique. Aucun cas d'effet pervers de facilitation de la croissance tumorale n'a été rapporté.

Etude immunologique comparative sur les tumeurs : (NEEL, 1980)

Cette étude portait sur des souris consanguines (donc sans variabilité génétique majeure) et sur des tumeurs dont l'immunogénicité était démontrée. Ces tumeurs étaient produites grâce à des virus ou des produits chimiques sur quelques souris, puis implantées sous forme de dilutions de suspensions cellulaires injectées aux souris de chaque groupe. Cette inoculation était répétée après qu'elles aient reçu un traitement de leur tumeur primaire, afin d'évaluer l'apparition d'une éventuelle réponse immunitaire. Le traitement comprenait soit une excision complète, soit une cryothérapie à travers la peau intacte, soit cette même cryothérapie puis une excision après 4h, soit cette même cryothérapie puis une excision après 24h, soit une électrocoagulation, soit enfin une ligature de la tumeur. Les résultats étaient observés de 7 à 21 jours après le traitement, tous les 3 à 4 jours. Le développement de l'immunité était évalué par l'intermédiaire du pourcentage de souris chez lesquelles la tumeur se développait au site d'inoculation, le délai avant apparition suite à l'inoculation, et la croissance en volume de la tumeur dans le cas où elle se développait.

On a constaté que les tumeurs étaient apparues précocement et avaient grandi rapidement dans le groupe témoin et dans le groupe ayant subi l'excision chirurgicale. On a observé une absence ou un moindre développement tumoral au site d'inoculation suite à la cryothérapie, la ligature ou encore l'électrocoagulation de la tumeur primaire. Le délai d'apparition de la tumeur était supérieur chez les souris ayant subi la cryothérapie, la ligature ou l'électrocoagulation. Des trois techniques de production de nécrose, l'électrocoagulation

semblait être celle qui entraînait le moins d'immunogénicité, notamment en tenant compte du facteur de volume de la tumeur engendrée. On a également noté que l'immunité était un peu moins forte lorsqu'on réalisait une excision de la tumeur 4 ou 24h après la cryothérapie, donnant des résultats équivalents à une excision simple sans cryothérapie. Le fait de laisser la tumeur nécroser sur site avait donc un rôle bénéfique dans la création d'une immunité spécifique contre la tumeur.

Faraci et al. (FARACI, 1975) ont montré *in vitro* sur un modèle de fibrosarcome que les deux branches de la réponse immunitaire sont mises en jeu, à la fois la médiation humorale et la médiation cellulaire. Ces deux voies sont augmentées suite à une cryothérapie. La cytotoxicité des lymphocytes contre les cellules tumorales est bien plus importante sur des cellules issues de souris traitées par cryothérapie que sur des cellules de souris ayant subi une excision ou du groupe témoin. Cette forte immunité persiste plus de 14 jours après la cryothérapie, et elle est spécifique puisqu'elle n'agit pas sur d'autres types tumoraux. La réponse immunitaire à médiation humorale (anticorps) est également augmentée pendant les 21 jours durant lesquels elle a été évaluée, chez les souris traitées par cryothérapie (NEEL, 1980).

De plus, Néel et Ritts ont montré que cette immunité pouvait être transférée par l'intermédiaire du sérum ou de cellules lymphoïdes de la rate, prélevés sur des souris préalablement sensibilisées. L'effet protecteur pour le même type tumoral est équivalent après une destruction cryochirurgicale de la tumeur et après injection de ces prélèvements (NEEL, 1980).

En conclusion, on peut dire que la preuve a été faite que la cryothérapie augmente la réponse immunitaire spécifique dirigée contre la tumeur dans le cas de plusieurs types tumoraux murins. Cette immunité est à la fois à médiation humorale et cellulaire. La protection est supérieure après une cryothérapie qu'après une excision chirurgicale sur une tumeur qui a eu le temps de grandir, et qu'après une électrocoagulation. Toutefois, le degré d'immunité après cryothérapie n'est pas encore suffisant pour enrayer la croissance de tumeurs récidivantes. *In vitro*, la protection a été évaluée comme suffisante contre des doses d'inoculation tumorale allant jusqu'à un million de cellules, chez un animal considéré comme sain. Cette protection pourrait probablement être améliorée en injectant dans les tumeurs accessibles un immuno-adjuvant non spécifique 1 à 5 jours avant la cryothérapie (NEEL, 1980).

II- Les modifications tissulaires après une cryothérapie

Les effets post-opératoires de la cryothérapie sont connus, conséquents et prévisibles. On doit de ce fait essayer au maximum de prévenir et de limiter les effets indésirables. Certains sont quasi-systématique, d'autres dépendent du type d'opération. La plupart constituent des réactions biologiques normales au traitement. Il faudra dans tous les cas les expliquer au client pour le préparer à ce qu'il va constater au fur et à mesure de l'évolution de la lésion. Généralement, les effets indésirables gênent davantage le propriétaire que l'animal, d'autant plus s'ils sont pris en charge grâce à la thérapeutique post-opératoire (FRETZ, HOLMBERG, 1980). Le chirurgien doit également bien les connaître pour pouvoir adapter son action.

La réponse tissulaire à la cryothérapie présente des caractéristiques uniques qui permettent de regrouper ces particularités sous le terme de « cryonécrose ». Celle-ci sera similaire dans tous les tissus, avec simplement quelques différences sensibles en fonction de la densité tissulaire (SEIM, 1980).

II- 1°) Les effets cliniques de la cryonécrose en général

II- 1°) A- Dans les premières heures

Cliniquement, en 1 à 2h après la cryothérapie, on observe un érythème de surface et un œdème de la zone congelée. Un chémosis est assez fréquent dans le cas de cryothérapie oculaire, mais non systématique. Il est observé précocement après quelques heures et rétrocede spontanément ou après traitement anti-inflammatoire local de 2 à 3 jours (ex : Maxidrol ND).

Ces signes cliniques persistent pendant 24 à 48h, en lien avec la stase vasculaire, les dommages des vaisseaux sanguins, les thromboses et l'ischémie locale des tissus, caractéristiques de la phase différée de la cryonécrose. On constate parfois un écoulement séro-hémorragique qui ne doit en aucun cas être une hémorragie vraie, signe de complication du traitement d'une lésion ulcérée ou d'un site de biopsie (ARAGON, 1998).

II- 1°) B- Dans les premiers jours

Après 24h, la zone devient sombre suite à l'hémorragie et à la diapédèse cellulaire à partir des vaisseaux abimés, en plus de l'afflux de cellules inflammatoires. Cela dure environ 3 à 4 jours. En cas de nécrose, l'œdème persiste plus longtemps, les tissus détruits rapetissent et se dessèchent, formant une escarre puis une croûte en 7 jours, à la jonction entre le tissu sain et le tissu nécrotique. Dans le cas d'une lésion située sur une jonction cutanéomuqueuse, le suintement peut être plus important et on observera une croûte plus humide, avant qu'elle ne mue. Cela reste peu fréquent (WITHROW, 1980).

Un écoulement oculaire séreux voire légèrement purulent est habituellement présent après une cryothérapie oculaire, pendant une durée variable selon la nature de l'opération. Cela peut durer jusqu'à 14 jours pour une cryothérapie d'une tumeur palpébrale (HOLMBERG, 1980).

II- 1°) C- Dans les premières semaines

La régénération se poursuit alors avec la production d'un tissu de granulation et une revascularisation primaire. Au bout de 4 jours à 6 semaines (14 jours en moyenne), la croûte tombe laissant place à une couverture de peau lisse et légèrement érythémateuse, issue de l'évolution du tissu de granulation. L'épithélialisation et la rétraction de la plaie se font progressivement en moins de 21 jours (SEIM, 1980). La cicatrisation se déroule généralement sans problème, mais dure donc plus longtemps que dans le cas d'une plaie chirurgicale classique. On n'a généralement pas besoin d'avoir recours à des greffes cutanées ou autres. La cicatrice est d'ailleurs souvent peu visible (KRAHWINKEL, 1980).

II- 2°) Les particularités des réponses tissulaires à la cryonécrose

II- 2°) A- Cas des tissus nerveux

On estime que la douleur disparaît après une douzaine d'heures, suite à la nécrose des fibres nerveuses sensibles particulièrement sensibles au froid (ARAGON, 1998). La congélation des tissus étant un acte douloureux, il est essentiel de gérer l'analgésie de la phase pré-opératoire jusqu'à ce délai minimal de 12 heures post-opératoires. Par la suite, le site chirurgical n'entraîne généralement pas de démangeaison ou de douleur. Dans le cas contraire, il faudra avoir recours à des pansements, au port d'une collerette voire à la sédation de l'animal (WITHROW, 1980). Un contrôle post-opératoire systématique sera indiqué, comme suite au traitement d'une tumeur maligne. La dégénérescence de l'axone intervient rapidement, mais les manchons de myéline et la gaine de Schwann qui l'entourent résistent à la cryothérapie, restent en place et permettent une régénération en 5 à 6 semaines de l'innervation de la zone (ORAIN, 2005). Cette régénération nerveuse sera possible en se servant de la gaine comme guide, à raison de 1 mm par jour (ARAGON, 1998). Concrètement, on observe une régénération le long du tronc nerveux avec une reprise de la fonction nerveuse dans les 25 jours suivants la cryochirurgie (FRETZ, HOLMBERG, 1980) (WITHROW, 1980).

II- 2°) B- Cas des annexes cutanées

Certaines structures particulières peuvent être détruites au cours d'une cryochirurgie de la peau, comme les mélanocytes, l'épithélium germinale des follicules pileux ou d'autres structures annexes du derme, du fait de leur localisation et de leur grande cryosensibilité. On peut donc les détruire par congélation sélectivement, avec de meilleurs résultats que par électrolyse par exemple (MARTIN, 2005). Mais ce phénomène pourra également occasionner des conséquences indésirables, comme une alopécie de la zone traitée, la repousse de poils blancs, une dépigmentation cutanée ... Ces anomalies peuvent prendre plusieurs mois pour disparaître, grâce notamment à la migration de mélanocytes à partir des tissus environnants. Les follicules pileux ne se régénèrent souvent pas, occasionnant une alopécie irréversible (RICKARDS, 1980) (HOLMBERG, 1980) (KRAHWINKEL, 1980).

La dépigmentation du limbe palpébral est par exemple assez fréquente si cette zone a été congelée. Elle apparaît dans les 12 à 24h suivant la cryothérapie, systématiquement dans les cas de tumeurs palpébrales. La repigmentation est effective 2 à 6 mois plus tard, mais peut parfois être absente. On observera une ligne légèrement indentée et arrondie, sans conséquence fonctionnelle ou esthétique cependant. Les glandes palpébrales, tout comme le système lacrymal, sont englobés dans un tissu fibreux important qui les protège contre les effets du froid, donc on pourra traiter ces zones par cryothérapie sans trop s'inquiéter pour les conséquences fonctionnelles sur ces structures (HOLMBERG, 1980).

II- 2°) C- Cas des vaisseaux sanguins

Les parois des grosses artères montrent une résistance aux effets destructeurs du cryogène, grâce à leur composition en collagène et en fibres élastiques. Par contre les fibres musculaires lisses sont détruites mais régénèrent rapidement. Globalement, les vaisseaux se reforment et refontionnent après congélation, sans modification de leur architecture (ORAIN, 2005). Cela peut être un inconvénient, mais également un avantage si on a à traiter une tumeur très proche d'un gros vaisseau : la tumeur pourra être entièrement congelée et détruite, et le vaisseau vital sera conservé (SEIM, 1980). Cependant, la congélation peut se

révéler problématique lors du détachement du tissu nécrosé si celui-ci entraîne un traumatisme hémorragique grave ; pour l'éviter, on pourra ligaturer les vaisseaux à risque en amont et en aval de la lésion (ARAGON, 1998).

II- 2°) D- Cas du tissu osseux

Le tissu osseux, pauvre en eau et riche en fibres, est peu sensible au froid. La cryothérapie permet de détruire des éléments cellulaires normaux ou malins, mais la trame osseuse minérale n'est pas affectée et des ostéoblastes et des vaisseaux sanguins la recolonisent rapidement (ORAIN, 2005). Dans le cas des tumeurs osseuses, la cryochirurgie détruit ainsi toutes les cellules, saines ou tumorales, mais la recolonisation de la trame minéralo-fibreuse devra se faire avec des cellules osseuses saines (BORTHWICK, 1972).

II- 2°) E- Cas des tissus oculaires

Les tissus oculaires les plus cryosensibles sont l'endothélium cornéen, les cellules pigmentaires de l'uvée, le muscle sphincter de l'iris et les muscles dilatateurs de l'iris, la musculature des corps ciliaires, la neurorétine, l'épithélium pigmentaire de la rétine et les petits vaisseaux de l'uvée et de la rétine (MERIDETH, GELATT, 1980).

On peut effectuer une congélation dans la région du canalicule lacrymal sans que celui-ci ne subisse de dégâts apparents (MARTIN, 2005).

II- 2°) F- Cas d'autres tissus

D'autres structures vitales peuvent être lésées par la congélation : les tendons, les ligaments, les capsules articulaires, ... notamment si elles se situent juste en dessous de la tumeur traitée par cryothérapie. La cryonécrose des tendons et des ligaments est généralement irréversible donc ce sont des structures à bien respecter (thermocouple ou impédancemètre dédié) (ARAGON, 1998).

Il faudra prendre en compte les caractéristiques tissulaires pour obtenir une cryonécrose satisfaisante des lésions tout en préservant les tissus sains. Cela passe par une bonne connaissance des mécanismes de mort cellulaire, des caractéristiques des instruments de cryochirurgie et des propriétés des différents cryogènes disponibles.

III- Complications possibles de la cryothérapie

III- 1°) L'hémorragie

Une hémorragie est fréquente lors du traitement des tumeurs, dont on coupe l'épaisseur excessive ou que l'on biopsie avant de réaliser la cryothérapie, ou dans le cas de lésions ulcérées. En l'absence de traitement spécifique, cette hémorragie peut durer quelques heures. On peut la limiter en administrant en pré-opératoire des coagulants par voie locale, ou en réalisant des sutures (HOLMBERG, 1980). Cette hémorragie est en général profuse par rapport aux dimensions de la plaie (FRETZ, HOLMBERG, 1980). Elle ne met jamais en jeu le pronostic vital mais peut être gênante à la fois esthétiquement et cliniquement.

Parfois, un vaisseau sanguin majeur traversant une tumeur peut être congelé, et subir des lésions irréversibles. Il pourra alors se produire une hémorragie lors de la chute des tissus

nécrosés, qui peut être importante mais qui ne sera jamais dangereuse dans ce cas non plus. On peut éviter ces désagréments en ligaturant pendant la chirurgie les vaisseaux à risque, à la fois proximale et distale à la lésion (FRETZ, HOLMBERG, 1980).

III- 2°) L'infection

On n'a pas trop à craindre d'infection de la plaie de cryochirurgie. En effet, la croûte agit comme un pansement biologique, qui est suffisant pour protéger la plaie, tant qu'il est bien en place. Même si la partie superficielle de la lésion peut s'infecter, la nécrose, le suintement et l'odeur sont des réactions normales à la congélation des tissus (FRETZ, HOLMBERG, 1980). Une chute prématurée de la croûte peut cependant entraîner une infection de la lésion chirurgicale (ARAGON, 1998). Les propriétaires peuvent dans tous les cas désinfecter régulièrement le site chirurgical jusqu'à guérison complète. Le taux de guérison est directement relié à la taille de la zone congelée, et les soins post opératoires n'auraient pas beaucoup d'importance (GELATT, 1991). L'infection post opératoire guette surtout le tissu osseux en phase nécrotique exposé aux germes, ce qui est une situation très rare (WITHROW, 1980).

III- 3°) Les lésions nerveuses

La paralysie faciale a été décrite comme complication d'une cryothérapie localisée à la base de l'oreille. La dégénération wallérienne concerne les extrémités des nerfs périphériques qui ont été congelés, digérés par les macrophages et les cellules de Schwann. Heureusement, si le tissu de soutien non-cellulaire n'a pas été détruit, on peut s'attendre à une régénération le long de la gaine nerveuse. L'utilisation pertinente de thermocouples devrait permettre de minimiser l'occurrence de ces problèmes (FRETZ, HOLMBERG, 1980).

III- 4°) Les lésions osseuses

On redoutera les fractures spontanées suite à une cryothérapie osseuse. En effet, on estime que la congélation de l'os cortical réduit la solidité du segment osseux de 70%. Les cellules osseuses nécrosées sont remplacées par un tissu prolifératif comme dans tous les cas de réparation osseuse. Ce risque peut persévérer jusqu'à trois mois après traitement, chez le chien. On devra donc prescrire une activité réduite pendant plusieurs mois suite à une cryothérapie osseuse (FRETZ, HOLMBERG, 1980).

Il faudra par ailleurs se méfier lors de vaporisation d'azote liquide dans de l'os cortical ou spongieux : il risque de se former un embolie de gaz au niveau des sinus veineux, qui peut causer un arrêt cardiaque aigu s'il se loge dans le cœur droit (FRETZ, HOLMBERG, 1980).

III- 5°) La cryonécrose massive

On peut observer une cryonécrose massive si on a eu un débordement d'azote liquide sur les tissus périphériques, suite à une vaporisation trop rapide ou suite à l'utilisation d'une sonde à orifices trop larges. C'est souvent la conséquence d'un manque d'expérience. Cependant, cette complication peut également concerner le chirurgien expérimenté (FRETZ, HOLMBERG, 1980). Le risque principal d'un débordement dans notre cas est de créer un ulcère cornéen central suite à une projection directe d'azote liquide sur la cornée (ARAGON, 1998).

Ces complications, effets secondaires et réponses biologiques à la cryothérapie sont à bien connaître, pour pouvoir les expliquer au client, et afin de pouvoir donner un pronostic de guérison.

Deuxième partie : matériels et techniques de la cryothérapie

IV- Les différents agents cryogéniques

On définit un cryogène comme un liquide ou un gaz qui a la capacité d'extraire de la chaleur d'une surface donnée en causant un flux de chaleur depuis le tissu traité vers la surface d'application du réfrigérant (HOYT, 1981). Ce flux varie en fonction de la forme, des dimensions et de la température des sondes, et en fonction de la température d'ébullition du cryogène (BRYNE, 1980).

Les cryogènes les plus communément utilisés sont l'azote liquide, le dioxyde de carbone (neige carbonique) et le protoxyde d'azote. D'autres fluides ou gaz cryogéniques sont parfois utilisés, comme certains fréons, l'oxygène liquide (danger de combustion), l'air liquide ou le propane liquide (danger d'inflammation). Voyons-les plus en détails.

IV- 1°) Le dioxyde de carbone CO₂ (g) (s)

Le dioxyde de carbone gazeux est incolore, inodore, ininflammable et légèrement acide. Dans sa forme solide de glace carbonique, le CO₂ est utilisé depuis plus d'un siècle et on connaît des applications médicales en France depuis les années 1930. La forme solide ne se stocke malheureusement pas, il faut l'obtenir fraîche ou la fabriquer, contrairement à la forme gazeuse qui a une durée de vie illimitée. Qu'il soit utilisé sous forme de glace solide ou sous forme gazeuse, ce cryogène permet d'atteindre une température de -78.9°C. C'est un cryogène très sûr et peu onéreux.

En ophtalmologie, le dioxyde de carbone a été utilisé pour l'extraction de cristallin luxé en chambre antérieure. La forme gazeuse est stockée dans des instruments cryochirurgicaux qui permettent sa libération à partir de cylindres à haute pression au travers d'un petit orifice d'une sonde cryochirurgicale ; on a alors une expansion rapide du gaz dans une aire à pression réduite selon l'effet Joule-Thompson (expansion adiabatique d'un gaz au travers d'un petit orifice, donc sans échange de chaleur avec l'extérieur) et ainsi refroidissement du cryogène. Les sondes peuvent aller jusqu'à -75°C. Les premières sondes à CO₂ ont été développées pour un usage ophtalmologique, et ont depuis acquis d'autres usages avec des surfaces de contact allant désormais jusqu'à 2.5 cm de diamètre.

Lorsqu'il n'y a pas assez d'échange de chaleur au niveau de la sonde, il peut se former de petits cristaux de glace qui s'accumulent à l'extrémité de la sonde et peuvent en obstruer l'orifice. Il faudra alors les enlever manuellement.

Malgré leur faible coût, leur durée de vie et leur grande disponibilité, les cylindres de CO₂ trouvent peu d'applications car la pénétration tissulaire du CO₂ est limitée (5mm environ) et sa capacité de refroidissement maximal est inférieure de 10°C à celle du protoxyde d'azote. Le dioxyde de carbone est cependant plus écologique que le protoxyde d'azote, qui utilise également l'effet Joule-Thompson.

(ARAGON, 1998) (BRYNE, 1980) (RICKARDS, 1980)

IV- 2°) Le protoxyde d'azote N₂O (l) (g)

C'est un cryogène stockable à durée de vie illimitée, utilisé dans des unités cryochirurgicales variées, aisément disponible et qui produit des températures allant jusqu'à -89°C selon l'effet Joule-Thompson à l'extrémité de la sonde. Son application est facile, soit à la sonde (forme liquide et gazeuse), soit par vaporisation (forme liquide uniquement). Il est moins destructeur que l'azote liquide. Mais sa capacité de pénétration tissulaire limitée (5 mm) et son long délai de descente en température rendent son utilisation restreinte aux petites lésions superficielles (<1 cm), non infiltrantes et bénignes (KRAHWINKEL, 1980). Le N₂O se révèle coûteux si on en utilise de grandes quantités. Enfin, la forme gazeuse nécessite des pressions élevées pour être utilisable, et la fin de la bonbonne ne pourra donc pas être utilisée (RICKARDS, 1980).

Si on l'utilise sous forme de spray, on observe la formation d'une pellicule hydrophile de cristaux de glace de protoxyde d'azote qu'il faut constamment retirer pour maximaliser la pénétration du froid. Dans la plupart des cas, les sondes à protoxyde d'azote sont équipées pour dégeler rapidement, à l'aide d'une valve qui interrompt l'effet Joule-Thompson, et permet d'obtenir la compression du gaz résiduel de la sonde. On obtient ainsi une chaleur liée à la compression à l'extrémité de la sonde, et par conséquent un réchauffement rapide de la sonde (ARAGON, 1998). De plus, ce cryogène présente un risque de combustion important. Si on utilise des quantités importantes de protoxyde d'azote sous forme de spray, le local de traitement devra être convenablement aéré afin de rester sous le seuil de 25 ppm de N₂O fixé par les autorités.

L'utilisation du protoxyde d'azote et du dioxyde de carbone est généralement réservé à des lésions de taille réduite, inférieures à 3 cm de diamètre, à cause de leur faible température d'ébullition et de l'obligation d'utiliser une sonde de contact pour obtenir des températures assez froides avec ces cryogènes (BRYNE, 1980).

IV- 3°) L'azote liquide N₂ (l)

C'est le cryogène le plus employé en médecine vétérinaire. Il permet d'aller jusqu'à -195.8°C (point d'ébullition) ce qui provoque une destruction tissulaire maximale en un temps très court. L'azote liquide est capable de geler n'importe quel tissu du corps humain (SEIM, 1980). Il est utilisable en spray ou en sonde, et même versable ou tamponnable, sur des lésions de toutes tailles. Il se présente sous la forme d'un liquide transparent, inodore, incolore, ininflammable, non explosif et non toxique. Il a l'apparence de l'eau. Il est totalement inerte et respecte donc les surfaces métalliques et biologiques. Il est assez peu coûteux et facilement disponible (nombreuses indications médicales, industrielles et agricoles) chez un fournisseur industriel ou un centre d'insémination artificielle.

Les précautions de manipulation sont minimales et répondent au sens commun : faire attention à la température avant de manipuler, ne pas verser à côté du patient, n'utiliser que des récipients de stockage adaptés, qui ne doivent jamais être totalement étanches, ne jamais utiliser de récipient en verre et se méfier de ceux en plastique qui peuvent se fissurer ou se briser au moment du contact avec l'azote liquide.

L'azote liquide est aisément stockable dans des récipients isolants de type Dewar allant de 10 à 50 litres. Un vase Dewar est un récipient à double paroi de verre argenté entre

lesquelles on a fait le vide. Dans sa partie supérieure, il comporte un système de contrôle du débit, avec une double tubulure reliée à la cryosonde, permettant l'apport d'azote liquide et le retour d'azote gazeux (ORAIN, 2005). L'embout des sondes comporte soit un applicateur, soit un pulvérisateur.

La durée de vie de l'azote liquide est limitée : on estime que 8% de son volume s'évapore quotidiennement (HOYT, SEIM, 1981). Le prix de l'azote liquide peut varier assez fortement selon le pays et la région d'utilisation, mais restera le cryogène le moins cher s'il est utilisé en routine.

L'utilisation en spray comporte un mélange de forme liquide et gazeuse, qui utilise un changement d'état au contact direct de la zone à traiter, ce qui occasionne un effet maximal de congélation. C'est le cryogène avec la plus forte capacité de pénétration, et il peut donc servir dans le traitement des grandes comme des petites lésions. Il faut toutefois bien contrôler cette pénétration pour ne pas détruire du tissu et des structures vitales.

(ARAGON, 1998) (BRYNE, 1980)

IV- 4°) Les fréons (g)

De nombreux fréons sont disponibles et permettent d'atteindre des températures de -40 à -60°C. Mais ces fréons sont dangereux pour l'environnement et leur usage est réservé aux instruments de cryothérapie ophtalmologique existants qui en consomment peu. Les fréons sont parfois insuffisants pour atteindre des températures assez basses pour obtenir une cryodestruction cellulaire suffisante. Ceux-ci servent notamment à l'extraction de cristallins et atteignent la température optimale de cryoadhésion de -30°C sur des surfaces humides (BRYNE, 1980). Ils sont majoritairement utilisés dans des dispositifs de cryoextraction stériles jetables (RICKARDS, 1980).

V- Les différentes techniques de congélation

Pour abaisser la température d'un tissu, le plus simple est de le mettre en contact avec un instrument pré-refroidi tel qu'une tige de cuivre ou qu'un tampon de coton imbibé d'azote liquide. On peut également appliquer directement le réfrigérant, tel que la neige carbonique, sur une surface donnée. L'inconvénient de ces techniques simples est que l'on contrôle mal la surface de cryonécrose.

A l'inverse, les cryosondes à changement de phase sont plus précises et donc plus sûres car moins destructrices. Elles exploitent la perte de chaleur latente lors d'un changement de phase (liquide à gaz très souvent), soit à l'intérieur de l'extrémité de la sonde, soit suite à la vaporisation fine d'un liquide réfrigérant sur la zone à traiter.

V- 1°) Congélation par contact avec la sonde

On utilise ici le phénomène de cryoadhésion : la mise en contact de la sonde refroidie (à l'azote liquide ou au protoxyde d'azote) à -30°C minimum avec la lésion crée un contact ferme, qui permet un échange thermique efficace et d'une durée suffisante. Cela nécessite une

certaine humidité au niveau de la zone de contact, comme après application d'une solution isotonique salée ou de vaseline. Toutefois, la quantité de fluide ne devra pas être excessive sinon on aurait un phénomène d'isolation de la lésion et une inefficacité de la congélation. Les adhésions les plus solides se font avec le sang, le sérum, ou le suintement d'un tissu ulcéré. Cette condition peut également être créée à la suite d'une biopsie préalable à la cryothérapie.

En pratique, on place la sonde à température ambiante sur la lésion, on comprime légèrement celle-ci pour effectuer une légère ischémie, et on libère le cryogène. La position doit être stable durant toute l'opération. Après quelques secondes de congélation, l'adhésion étant effective, on peut tirer légèrement sur la sonde pour décoller la lésion des tissus sous jacents, ce qui les protégera des effets destructeurs de la boule de glace. La sonde capte alors la chaleur libérée par les tissus, par échange thermique avec le cryogène circulant à l'intérieur. Entre deux cycles de congélation, il faudra attendre le retour à température ambiante de la sonde et de la lésion afin de maximiser le phénomène de cryoadhésion durant l'application suivante (ARAGON, 1998). Certains systèmes chirurgicaux possèdent un mécanisme de réchauffement intégré à la sonde pour permettre une libération plus précoce de l'adhésion aux tissus traités, mais son utilisation est réservée aux situations s'accompagnant de problème de manipulation (adhésion avec la mauvaise structure notamment) (WITHROW, 1980).

Des sondes de taille et de forme variées existent pour correspondre à chaque utilisation, selon les caractéristiques lésionnelles et les indications. Elles sont pour la plupart circulaires.

Dans le cas de tumeurs volumineuses, il pourra être nécessaire de réduire le volume de tissu à traiter chirurgicalement à la lame froide, dans la mesure du possible, à la fois pour réduire la quantité de cellules à congeler et pour pouvoir appliquer la cryosonde sur une surface plane et régulière, afin d'augmenter son efficacité.

Les effets secondaires sont réduits grâce à la précision d'application du cryogène. Cette technique nécessite donc moins d'expérience et est donc plus abordable en pratique courante.

V- 2°) Congélation par pénétration

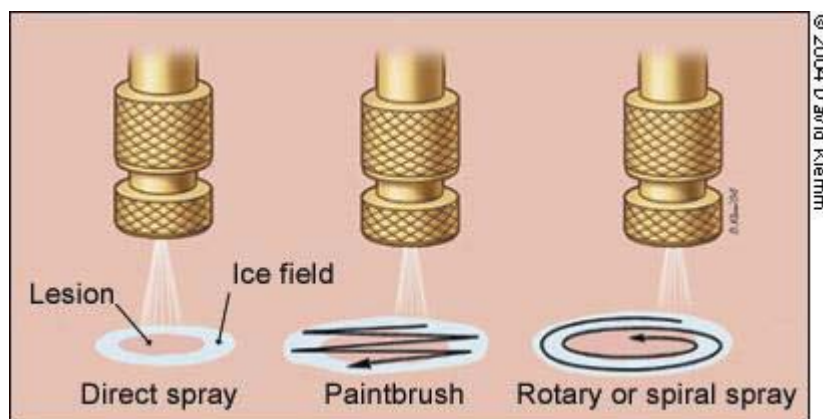
C'est le même mécanisme qui est mis en jeu mais la surface de contact est ici bien plus importante, et située en profondeur dans la masse, d'où une extraction de chaleur plus efficace et un degré de cryonécrose augmenté. Cela est donc très utile dans la cryothérapie de grosses masses approximativement circulaires, avec une faible surface au niveau cutané. Il faut préalablement retirer un échantillon de biopsie de la taille de la sonde pour permettre son introduction en profondeur, puis insérer la sonde et effectuer la congélation. Si une hémorragie se produit lors de la biopsie ou même à la fin de la congélation, une suture du vaisseau devra être réalisée, qui sera éliminée avec la chute du tissu nécrosé (ARAGON, 1998) (WITHROW, 1980).

V- 3°) Congélation par vaporisation ou par spray

L'application directe d'azote liquide sur la lésion est la technique la plus destructrice, donc très efficace mais difficile à maîtriser même si la méthode semble simple. En pratique,

on verse l'azote liquide dans un récipient que l'on ferme ensuite hermétiquement. On atteint rapidement le point d'ébullition de l'azote liquide, d'où une libération de gaz sous pression. Cette pression va pousser le liquide au travers de l'embout relié au manche de l'appareil. On contrôle la vitesse de vaporisation grâce à un bouton situé sur la poignée de l'instrument. Le volume de cryogène libéré est proportionnel au diamètre de l'embout. Il faut choisir ce diamètre et régler la vitesse de vaporisation de telle sorte que le cryogène s'évapore aux marges de la lésion traitée. Une augmentation du débit augmente la vitesse de congélation mais également le volume de tissu congelé, et le risque de répandre de l'azote liquide sur les tissus sains environnants.

Dans certains cas, pour des tumeurs volumineuses par exemple, il sera utile de vaporiser par un mouvement circulaire ou de balayage pour avoir un effet uniforme. Trois méthodes de vaporisation peuvent être utilisées selon la conformation de la lésion, pour obtenir une congélation effective et homogène. Un schéma en spirale, en commençant au centre de la lésion, procure une congélation circulaire qui s'agrandit progressivement. Cette méthode s'utilise surtout sur des lésions circulaires. Un deuxième schéma est appelé « en coup de pinceau », en partant d'un bord de la lésion vers le bord opposé, en faisant des allers-retours. On pourra réaliser le deuxième cycle de congélation dans une direction orthogonale à la première, pour une efficacité maximale. Cette technique est adaptée aux lésions rectangulaires ou ovoïdes. Le troisième mode opératoire consiste à concentrer le spray sur un point à mi-distance entre le centre et la périphérie de la lésion, puis à faire le tour du cercle fictif centré sur le centre de la lésion. Cette dernière technique est également destinée aux lésions circulaires (KRAHWINKEL, 1980).



III.1 : Les différentes techniques de vaporisation

La méthode par vaporisation permet une pénétration tissulaire du froid plus profonde que les techniques précédentes. Il faudra donc une maîtrise parfaite de l'instrument et une juste appréciation du volume congelé pour éviter tout débordement de cryogène qui peut se révéler problématique. Cette méthode est donc polyvalente et efficace, mais requiert beaucoup plus de pratique que les méthodes de congélation par sonde (contact ou pénétration), notamment sur des lésions irrégulières (WITHROW, 1980).

Il est à noter que le système CryopenND, très employé en pratique courante, rentre dans cette catégorie de congélation par vaporisation. Le cryogène utilisé est alors du protoxyde d'azote, stocké sous pression dans une cartouche, et non de l'azote liquide qui monte de lui-même en pression dans un récipient hermétiquement clos. Voir paragraphe [VIII- 3°) C-] pour des précisions sur le CryopenND.

V- 4°) Congélation par application directe

On verse directement l'azote liquide sur ou dans la lésion, ce qui est très destructeur mais également incontrôlable. Cette méthode est donc à proscrire (WITHROW, 1980).

VI- Facteurs d'efficacité de la cryonécrose

Tous les tissus ne sont pas équivalents en termes de cryorésistance, comme nous l'avons vu, du fait de la variabilité de la vascularisation, de la teneur hydrique et de la densité notamment. L'efficacité d'une cryothérapie ne pourra donc pas être prédite précisément pour chaque tissu ou organe, d'autant plus qu'il existe une autre variabilité en fonction de l'instrumentation utilisée.

VI- 1°) La température de la sonde

La taille de la zone traitée par cryothérapie est proportionnelle à la baisse de température de la sonde, du fait du gradient thermique qui s'établit sur une plus grande surface de tissus périphériques. La profondeur est également affectée par ce mécanisme, mais on la relie plus facilement à la température initiale du cryogène.

Même si la sonde est refroidie lors de l'activation de l'unité cryochirurgicale, il faut la considérer comme un puits à chaleur. La sonde extrait en effet la chaleur des tissus, ce qui cause un refroidissement progressif de ces tissus. La taille, la matière, la composition et la température de la sonde sont les caractéristiques qui déterminent sa capacité à extraire la chaleur. D'autres facteurs entrent en jeu comme l'humidité des tissus, l'étendue du contact tissulaire, la durée de congélation et la pression exercée sur la sonde, qui modifient la diffusion de chaleur (FERRIS, HO, 1992).

VI- 2°) Les dimensions de la sonde

On choisira la sonde de telle manière que le diamètre de son extrémité soit le plus proche possible de la taille de la lésion à traiter. En effet, le volume de tissu congelé est proportionnel à la taille de la sonde. Le choix doit permettre d'obtenir une congélation aussi rapide que complète des tissus à éliminer.

De même, les orifices de vaporisation devront être les plus grands possibles afin de libérer le plus possible de cryogène au sein de la lésion pour obtenir une congélation rapide et complète de tout le volume à traiter. On rappelle que l'application en spray de l'azote liquide occasionnera une pénétration plus rapide et plus profonde du froid que l'utilisation d'une sonde de contact. Par contre, cette méthode est moins précise et nécessite de l'expérience (SEIM, 1980).

VI- 3°) Les durées de congélation – décongélation

La cryonécrose d'un tissu vivant débute théoriquement après une congélation d'une minute à -20°C ou moins. C'est donc le temps minimal d'application. Si on augmente la durée, on augmente le volume de tissu congelé et donc la surface de cryonécrose. Il n'y a *a priori* aucune raison de prolonger la congélation des tissus une fois que celle-ci est effective (WITHROW, 1980). Les deux cryogènes les plus utilisés sont l'azote liquide et le protoxyde d'azote qui permettent d'atteindre respectivement les -196 et -87°C. Sur de petites tumeurs régulières, on pourra utiliser l'un des deux indépendamment. Mais sur des tumeurs plus grosses et plus irrégulières, il faudra opter pour l'azote liquide.

On rappelle que la cryonécrose la plus efficace est constituée par une phase de congélation rapide suivie d'un dégel lent. On relie la vitesse de congélation à l'extension et au degré de cryonécrose. On relie également la durée du dégel au degré de destruction cellulaire. Ce dégel se réalise habituellement à température ambiante, sans système de réchauffement additionnel, et en évitant de manipuler la boule de glace sans raison pour ne pas faciliter son réchauffement. Concernant la phase de congélation, il n'existe pas de véritable critère de vitesse. Les méthodes usuelles d'application d'azote liquide montrent des vitesses de congélation des tissus acceptables, avec des durées parfois inférieures à une minute en pratique (SEIM, 1980).

VI- 4°) Le nombre d'applications

On conseille généralement deux applications successives de cryogène portant les tissus à -20 ou -30°C afin d'obtenir une nécrose tissulaire complète. L'utilité de la répétition des applications s'explique par une sensibilisation des tissus au froid, d'où une augmentation de la conductivité thermique et une augmentation de l'efficacité de la congélation. On explique ce phénomène par la probable destruction des barrières intercellulaires contre le froid, entraînant une pénétration plus importante et une progression plus facile du froid. Les congélations successives seront de plus en plus rapides et profondes. Ainsi pour des tissus difficiles à congeler (os ou tumeurs denses, fibreuses et très vascularisées) on peut aller jusqu'à trois ou quatre applications avant d'arriver aux températures requises de -20 ou -30°C (ARAGON, 1998). On pourrait penser qu'il faut systématiquement augmenter le nombre d'applications, mais la plus forte augmentation en efficacité de la cryonécrose se déroule pendant les premiers cycles de congélation. Il n'y a donc pas d'intérêt thérapeutique à congeler dix fois une lésion, tandis que cela augmente les risques et la gravité des effets secondaires (WITHROW, 1980).

D'autre part, on a montré que la répétition des congélations retardait le moment du dégel. On peut expliquer cette constatation par une imprégnation des tissus par le froid et par un défaut dans la microcirculation, d'où un transfert de chaleur moins efficace avec la boule de glace (SEIM, 1980). On rappelle qu'une phase de décongélation rallongée augmente le phénomène de recristallisation migratrice et donc la cryonécrose (ORAIN, 2005).

VI- 5°) La perfusion des tissus

La vascularisation des tissus est l'intermédiaire d'un apport de chaleur sur la zone, ce qui ralentit la congélation et réduit la zone congelée, puis accélère le dégel. Cela compromet l'efficacité de la cryonécrose. Idéalement, on peut parfois être amené à essayer d'interrompre la circulation sanguine d'une lésion avant application de la crysonde, ce qui diminue la perfusion et permet de réduire le nombre d'applications de cryogène requises. L'ischémie favorisera également la nécrose tissulaire. Elle pourra se réaliser par injection intra-lésionnelle de produits vasoconstricteurs (adrénaline par exemple), par application de pinces (pince à chalazion sur une lésion palpébrale par exemple), ou par ligature des vaisseaux majeurs (rarement fait en pratique). Cette condition n'est pas négligeable puisqu'on estime qu'une application de cryogène avec une technique de réduction de la perfusion tissulaire équivaut à 2 ou 3 applications sans ischémie (SEIM, 1980).

VI- 6°) La teneur hydrique des tissus

La congélation est facilitée dans des tissus à forte teneur hydrique. On a montré que les tissus néoplasiques ont une teneur hydrique sensiblement plus élevée que les tissus somatiques adultes. Cependant, en pratique, tous les tissus possèdent environ les mêmes propriétés thermiques, relativement constantes, donc sans grande influence sur l'efficacité de la cryocongélation, mis à part l'os peut être. Une exception à cette homogénéité tissulaire est, comme nous l'avons dit ci-dessus, la présence dans la zone à traiter par cryothérapie, d'un vaisseau sanguin de taille importante, qui va causer un apport permanent de chaleur sur le site, ainsi qu'une extraction du froid, jusqu'à ce qu'il soit entièrement gelé (SEIM, 1980).

On peut dire que la cryodestruction de tissus différents se fera à des températures différentes. En pratique, on vise au minimum les -20°C dans les tissus à détruire. Des températures plus basses peuvent être souhaitables mais vont également affecter possiblement les tissus sains environnants. On réservera donc ces températures inférieures aux tissus denses, à faible teneur hydrique, ou fortement vascularisés (WITHROW, 1980).

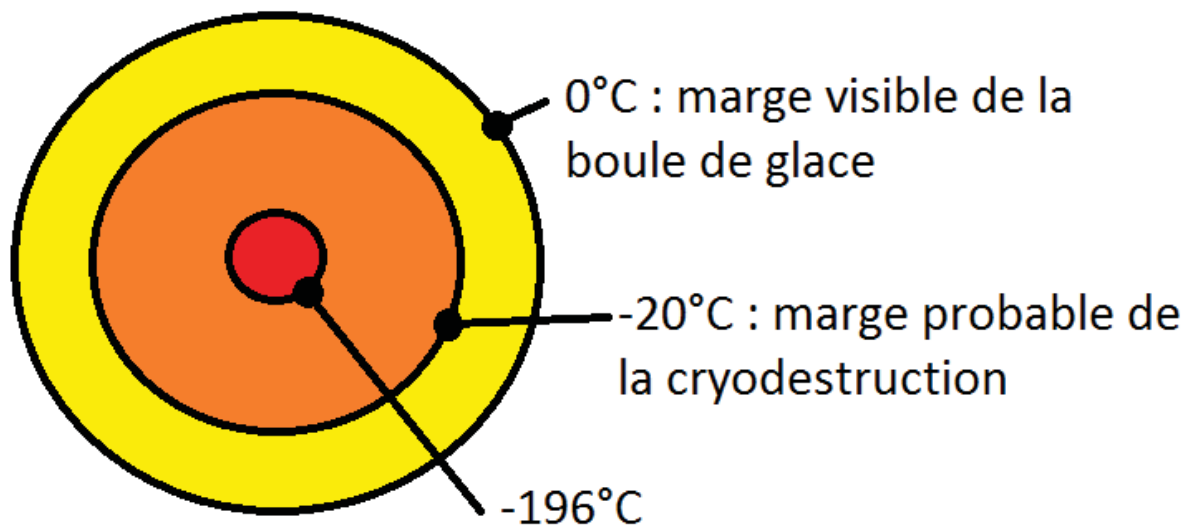
VII- La maîtrise de la température tissulaire

Le but de la cryothérapie est de porter les tissus lésionnels à -20 voire -30°C tout en préservant les tissus sains périphériques. On peut descendre à des températures encore inférieures dans le cas de tissus hautement vascularisés ou à forte densité cellulaire. La difficulté de l'évaluation de la température tissulaire est qu'un tissu à -5°C a le même aspect qu'un tissu à -95°C (RICKARDS, 1980). Dans tous les cas il faut contrôler précisément l'étendue tridimensionnelle de la boule de glace et utiliser une instrumentation lorsqu'elle est disponible et pertinente. Ainsi une bonne évaluation de la température tissulaire lors de la phase de congélation rapide permet de réduire considérablement le nombre de complications post-opératoires, allant de la lésion de structures vitales à un défaut de destruction de cellules tumorales entraînant une récurrence. On dispose pour cela de différentes techniques exposées ci-après.

VII- 1°) La méthode clinique : visualisation et palpation

Il faut restreindre cette méthode de contrôle aux petites lésions bien visibles et facilement palpables. La limite périphérique de la boule de glace que l'on visualise est à une température proche de 0°C (isotherme 0°C : limite de la zone de guérison) qui n'est pas suffisamment basse pour entraîner une cryodestruction certaine des tissus sans renouvellement de l'application. En effet, les tissus gèlent à partir de -2 ou -3°C mais leur destruction n'est effective qu'en dessous de -20°C. On conseille ainsi de respecter une marge de 5 mm de tissu sain pour les lésions bénignes et de 5 à 10 mm pour une tumeur maligne afin d'être sûr de provoquer la mort de toutes les cellules indésirables.

La congélation consiste en l'établissement d'un gradient de température allant de -160°C au contact direct de la sonde jusqu'à 0°C en périphérie de la boule de glace. En pratique, on recherchera l'isotherme -25°C (moyenne visée car limite de la zone létale) qui se situe entre la moitié et les deux tiers du rayon de la boule de glace. A partir de mesures du rayon de congélation, on pourra donc estimer le rayon de cryodestruction cellulaire effectif et adapter notre application du cryogène (ARAGON, 1998).



III.2 : Schématisation de la boule de glace

Pour la visualisation, la reconnaissance des tissus congelés à 0°C ou moins est aisée puisqu'ils prennent une coloration blanche très caractéristique. Des mesures plus précises existent cependant. La palpation du bord est destinée à contrôler l'extension de la boule de glace, dans les trois dimensions de l'espace, même si l'on sait que 75% seulement de ce volume sera réellement détruit et éliminé. Dans le cas de masses cutanées non adhérentes aux structures plus profondes, le chirurgien peut se faire une idée de la profondeur de la congélation en manipulant les tissus gelés. En cas d'adhérence, cela signifie que cette limite tissulaire est à une température de 0°C ou moins (WITHROW, 1980).

Torre a établi un rapport entre la diffusion en surface (DS) et la diffusion en profondeur (DP) de la congélation concernant le phénomène de cryoadhésion sur de petites tumeurs. Il a montré la proportionnalité suivante :

$$DP = DS * 1,3$$

Cela signifie que la diffusion en profondeur sera 30% plus importante que la diffusion en surface, ce qu'il faudra garder à l'esprit pour protéger des structures vitales situées sous les lésions (TORRE, 1983).

Mais ces deux types d'évaluation très subjective de l'action du froid devront toujours être cantonnés au traitement de tumeurs bénignes de petite taille, et complétés de mesures quantitatives du degré de congélation à l'aide d'instruments de mesure, notamment dans le cas de tumeurs malignes ou de grand volume.

VII- 2°) La méthode directe par thermocouples (ou méthode thermique)

Des thermocouples sont des systèmes qui mesurent un flux de courant proportionnel au changement de température ressenti au point de jonction non isolé de deux fils métalliques (en cuivre et nickel) dissymétriques, situé à l'extrémité proximale de l'aiguille du thermocouple. En pratique on implante des aiguilles en profondeur et en périphérie de la lésion afin de mesurer la température tissulaire pendant l'application de cryogène. En général, on utilise deux thermocouples placés à l'interface lésion – tissu sain, l'un en profondeur et l'autre en périphérie, à une profondeur déterminée, ce qui permet d'obtenir une évaluation assez précise de l'extension de la congélation à la fois en profondeur et en surface (ARAGON, 1998).

Les thermocouples permettent de garantir une extension effective du froid, à la température souhaitée, et donc de prédire l'apparition d'une cryonécrose optimale, à la fois en superficie et en profondeur. La géométrie de la boule de glace est influencée par les caractéristiques tissulaires et par la perfusion des tissus, donc l'appréciation visuelle de l'aire de congélation ne sera jamais qu'indicative. Les thermocouples sont des appareils indiquant la température, qui lorsqu'ils sont utilisés conjointement à un pyromètre (thermomètre spécial), permettent d'évaluer précisément la température atteinte à l'intérieur des tissus lésionnels. En se documentant sur les températures létales pour chaque type tissulaire, on peut alors éradiquer le tissu lésionnel tout en préservant les tissus sains alentours (FERRIS, HO, 1992).

Cette méthode a pour défaut de ne donner que la température des tissus, qui ne peut pas être directement reliée à la cytodestruction à cause des phénomènes de conservation cellulaire ; de plus, les mesures effectuées sont ponctuelles, sans prise en compte de volume tissulaire, et on observe un délai d'affichage qui peut se révéler gênant à l'usage (ARAGON, 1998).

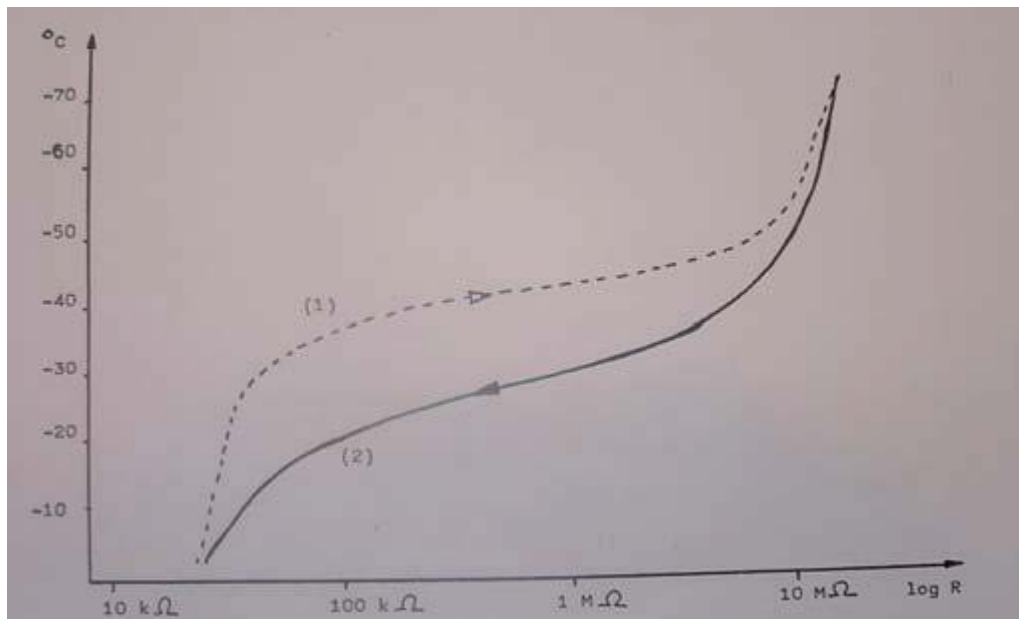
VII- 3°) La méthode électrique ou cryoimpédancemétrie

Elle a été inventée par P. Lepivert (ORAIN, 2005). Elle consiste à placer sous anesthésie locale des électrodes en périphérie de la lésion, puis de mesurer l'impédance des tissus voisins des électrodes lorsque celles-ci sont soumises à une tension électrique constante. On peut relier l'impédance au taux de cristallisation eutectique de l'eau extracellulaire significative de la cryodestruction complète des cellules. On a évalué que dans le cas de suspensions cellulaires ou de tissus comme la peau, assimilés à des suspensions liquides ionisées, le courant passait dans le milieu extracellulaire, sans pénétrer dans les cellules. Si

on travaille avec un courant basse fréquence (alternatif ou continu), on observe que l'impédance Z est alors égale à la résistance du milieu extracellulaire R_e :

En basses fréquences : $Z = R_e$

Lors d'une chute de température, la formation des cristaux de glace (considérés comme isolants) s'accompagne d'une diminution de la quantité de liquide ionisé disponible. Par conséquent la résistivité augmente. Lorsqu'on arrive au seuil de température eutectique, le milieu extracellulaire se solidifie complètement et la résistivité augmente brutalement jusqu'à devenir infinie (ORAIN, 2005).



Ill.3 : Variation de la résistance d'une solution saline lors d'un cycle de congélation (1) et de décongélation (2)

(d'après ORAIN, 2005)

La mesure de l'impédance Z dans les tissus, par le biais des électrodes, permet alors de calculer le point de congélation eutectique du milieu extracellulaire au-delà duquel se situera le front de cryodestruction complète. En pratique, la congélation eutectique de la peau s'obtient pour des impédances supérieures à 500 kOhms (ARAGON, 1998). On peut également utiliser des moniteurs qui indiquent la température à partir d'une mesure de conductivité des fluides extracellulaires. Ces moniteurs montrent surtout leur utilité dans le suivi d'une cryothérapie superficielle (BRYNE, 1980).

VII- 4°) La méthode volumétrique ou imagerie cutanée

On utilise l'échographie à base d'ultrasons. Le mode A permet de mesurer ponctuellement l'épaisseur d'une tumeur cutanée tandis que le mode B permet de visualiser en deux dimensions les structures profondes de la peau et donc d'évaluer le volume de lésion à détruire. Les sondes échographiques utilisées sont à haute résolution avec des fréquences élevées (20 à 25 MHz).

Cette utilisation de l'échographie reste assez limitée du fait du coût de l'équipement, mais elle devrait dans l'avenir servir non seulement à évaluer les limites exactes de la lésion, sa profondeur et son architecture, mais aussi à déterminer les limites de la cryonécrose obtenue après cryothérapie (ARAGON, 1998).

VII- 5°) L'utilisation d'isolants

La maîtrise de la température passe également par l'utilisation d'isolants. Ce sont des matériaux non conducteurs que l'on place autour de la zone à traiter afin d'empêcher la cryodestruction des tissus adjacents ou sous-jacents par effet de progression ou de pénétration du cryogène. On peut utiliser des cupules de polystyrène, la mousse, le bois, le plastique, les films radiographiques ou encore des gazes imprégnées de vaseline. Ces isolants peuvent être très utiles pour protéger des structures importantes comme l'œil, des nerfs, des vaisseaux... Très souvent on utilise une mousse préalablement découpée dans la forme voulue et collée autour de la zone à l'aide de vaseline.

Il faut se méfier du faux sentiment de sécurité que les isolants donnent à l'utilisateur. Cela ne dispense pas d'une observation attentive et d'une technique maîtrisée, d'autant plus que la perception de l'extension de la congélation peut être faussée par ces dispositifs. Il faut à tout prix éviter les isolants poreux, qui laissent passer l'azote liquide, ou encore de congeler l'isolant en entier. La congélation de l'isolant peut entraîner des lésions importantes sur toute la zone avec laquelle il est en contact, sans que le chirurgien ne s'en aperçoive. Il faut donc respecter des règles d'utilisation simples :

- Découper le matériau de manière à garder une visualisation satisfaisante des marges de la lésion à traiter
- Etanchéifier la jonction entre l'isolant et le tissu sain grâce à une pommade à base d'antibiotique ou de vaseline
- Positionner le patient de telle sorte que le tissu sain soit le moins possible touché par la congélation
- Contrôler fréquemment la température de l'interface tissu sain / isolant

Dans tous les cas, le choix du type de sonde et du diamètre des orifices de vaporisation doit être raisonné selon la nature de la lésion afin de rendre la nécessité d'utilisation d'un isolant la plus superflue possible. Cela permettra alors la visualisation directe par l'opérateur de la progression de la boule de glace (ARAGON, 1998) (WITHROW, 1980).

Il pourra par ailleurs être utile d'entourer le manche des sondes de cryothérapie avec un tissu isolant, afin d'éviter tout contact non voulu entre le manche et un tissu cryosensible (MERIDETH, GELATT, 1980).

Troisième partie : matériels disponibles et exemples de procédures

VIII- Les unités de cryothérapie disponibles en ophtalmologie vétérinaire

De nombreuses unités cryochirurgicales sont disponibles dans le commerce, et elles sont toutes différentes. Leur design, leurs fonctions et leurs performances sont variables. La cryothérapie actuelle utilise du matériel abordable, polyvalent et facile d'emploi et d'entretien. Les équipements les plus populaires sont de petites unités portables polyvalentes comprenant de nombreuses sondes différentes pour augmenter leur flexibilité d'utilisation, et permettant des températures allant de -20 à -80°C. Le panel actuellement disponible répond adéquatement aux utilisations qui en sont faites dans l'activité vétérinaire, en attendant de nouvelles indications qui ne manqueront pas d'arriver avec le développement de la cryothérapie dans le futur. Le choix de l'achat d'une unité de cryothérapie devra être raisonné en fonction des attentes d'utilisation et des techniques que l'utilisateur maîtrise, mais l'expérience dans son utilisation permettra de rapidement élargir le champ des activités (BRYNE, 1980).

L'équipement cryochirurgical commun pourra être utilisé pour les tumeurs péri oculaires, mais pour les petites lésions sur le globe des unités cryochirurgicales ophtalmologiques seront nécessaires. Elles permettent un placement précis et des capacités de gel et dégel bien contrôlables. Elles comportent de petites sondes d'un diamètre d'environ 3 mm, pour permettre d'accéder aux espaces confinés et de traiter des tissus délicats. Elles sont refroidies au protoxyde d'azote pour pouvoir, de manière rapide voire instantanée, atteindre les -30 à -40°C pour la cryoadhésion et les -70 à -80°C pour la cryodestruction (MERIDETH, GELATT, 1980). Toutes ces unités utilisent le principe de Joule-Thompson sur l'expansion rapide des gaz pour créer de l'ultrafroid. On peut citer l'exemple du Frigitronics N₂O qui atteint les -89°C pour une utilisation ophtalmologique directe grâce à un large éventail de sondes, dont les plus utilisées sont les sondes à glaucome et les sondes à cristallin (SLATTER, 1990).

VIII- 1°) Description d'une unité cryochirurgicale

Une unité cryochirurgicale comprend 5 éléments principaux : une cartouche ou une bouteille de gaz, un cryogène, une jauge de pression, une cryopistolet entouré d'un tube en plastique qui fait la jonction avec la bouteille, et un panel de cryosondes. L'unité est généralement montée sur un chariot pour faciliter son déplacement. Des accessoires sont souvent disponibles, notamment des moniteurs de contrôle et des thermocouples (FERRIS, HO, 1992).

□ La bouteille de gaz

Une bouteille de gaz de 9 kg sans siphon est conseillée. Les tailles inférieures contiennent moins de gaz et doivent être remplies plus souvent. L'efficacité de la cryothérapie

est liée à la capacité de maintenir une pression suffisante dans la bouteille. La pression interne du gaz décroît pendant la congélation, et doit revenir à 760 psi (environ 52 bars) à température ambiante lors de la phase de décongélation, afin de maintenir une pression adéquate. La plupart des systèmes comportent des régulateurs pour réduire et contrôler la pression à l'extrémité de la sonde, pour des raisons de sécurité et d'économie. Ces régulateurs assurent des performances constantes pour des pressions variables dans la bouteille de gaz (FERRIS, HO, 1992).

□ Le cryogène

Les différents types de cryogènes sont détaillés plus haut.

□ La jauge de pression du gaz

Toutes les unités au protoxyde d'azote comportent une jauge de pression située entre la bouteille de gaz et le pistolet de libération du cryogène. Cette jauge indique la pression du gaz dans la bouteille, donnée en kg/cm² la plupart du temps (1 Bar = 1,019716 kg/cm²). Le cadran indicatif est divisé en trois zones. La zone haute indique une pression de gaz excessive, entraînant un danger d'utilisation. La zone de pression trop basse ne permet pas une utilisation adéquate et une congélation efficace. Il faut donc travailler avec des pressions moyennes, en vérifiant régulièrement cette pression lors des opérations de congélation (FERRIS, HO, 1992).

□ Le pistolet de cryothérapie

Il se compose d'une poignée ou d'un manche, d'une gâchette d'activation, d'un corps ou d'une tige et d'une cryosonde à son extrémité. Sur certaines unités, le bouton marche/arrêt de la valve d'arrivée du gaz est situé sur le pistolet. La fonction de la gâchette est différente selon les unités : parfois elle permet d'activer la libération du cryogène, d'autres fois elle permet de dégeler la sonde. La plupart des gâchettes comprennent une position bloquée afin de ne pas être obligé d'appuyer dessus pendant toute la phase de congélation (FERRIS, HO, 1992).

□ Les cryosondes

Les cryosondes doivent être fabriquées dans un métal qui conduit bien la chaleur, tel que l'argent, l'or ou le cuivre. Les sondes interchangeables sont disponibles en diverses formes et tailles, afin de permettre un contact maximal avec les tissus à détruire tout en évitant de toucher les tissus à préserver. Ces sondes devraient être désinfectées après chaque traitement, avec un désinfectant ordinaire, même si certaines peuvent passer à l'autoclave. Certaines unités cryochirurgicales fournissent des pyromètres, qui indiquent la température effectivement atteinte par l'extrémité de la sonde. Cette mesure confirme l'efficacité de la délivrance du cryogène et de la baisse en température de la sonde, mais ne concerne pas les tissus (FERRIS, HO, 1992).

VIII- 2°) Les unités à l'azote liquide

De nombreux systèmes de cryochirurgie utilisent l'azote liquide, par l'intermédiaire de sondes de tailles et de formes très variées, avec des orifices de vaporisation de diamètres divers, couvrant la plupart des modalités thérapeutiques de la cryothérapie en médecine vétérinaire. L'azote liquide peut circuler dans la sonde et abaisser sa température à -195,8°C, peut être utilisé sous forme de spray, ou encore être déposé au contact direct des tissus sous forme liquide ou gazeuse. On obtient de très bons résultats en déposant un mélange

liquide/gazeux, en proportions variables, car cela potentialise la congélation en facilitant l'extraction de chaleur depuis la surface cible (ARAGON, 1998).

VIII- 2°) A- Quelques systèmes à azote liquide

Nom déposé	Fabricant	Réservoir	Technique opératoire	Prix indicatifs
Cryogun*	Brymill corp.	Récepteur Dewar en acier inoxydable 0.6L	Portable : spray ou sondes	\$395 à \$995
Erbocryo-derm*	Erbe	Récepteur en acier inoxydable	Portable : spray ou sondes	1230 euros (+200/sonde) [°]
Kryospray*	Nemco	Récepteur en acier inoxydable	Portable : spray ou sondes	–
Kryospray*	Brymill corp.	Acier inoxydable non isolant de 0.5L	Portable : spray ou sondes	\$695
CE-8*	Frigitronics	Récepteur de stockage d'azote liquide 17-31L	Fixe : spray ou sonde	\$1095 à \$1924
CS-76*	Frigitronics	Récepteur Dewar en acier inoxydable 1L	Unité fixe mais mixte : spray ou sonde	\$1295
C-21*	Frigitronics	Récepteur en plastique 0.3L	Maniable : spray ou sonde	\$495
Nitrospray	Tower Mfg. Co.	Récepteur Dewar en acier inoxydable 1L	Maniable à 2 mains : spray ou sonde	\$225
Cryomyst	DVM	Bouteille thermos en verre 0.45L	Maniable : spray	\$115

* : unités disponibles avec ou sans dispositif de mesure de température

[°] : prix fabricant récent, en France (octobre 2011)

Tabl.1 : Systèmes de cryothérapie à l'azote liquide
(HOYT et SEIM, 1981) (SLATTER, 1990) et (BRYNE, 1980)

Pour le choix d'unités de sprays d'azote liquide, il faut considérer la proportion de liquide et de gaz qui sont pulvérisés par le spray, qui détermine les capacités d'extraction de chaleur. Le Kryospray (85% de cryogène sous forme liquide), le Cryogun (45%) ou encore l'unité cryochirurgicale Zacarian C-21 (15%) qui fonctionnent à des pressions internes, des températures et avec des diamètres d'orifices identiques, ont des capacités d'extraction de la chaleur croissantes avec la proportion de cryogène gazeux. Le pourcentage le plus élevé de liquide disponible dans la crysonde conduit à un potentiel cryochirurgical plus important en comparaison à des sprays à teneur élevée en gaz. Cela est particulièrement important dans le traitement de tumeurs profondes.

Certaines unités à l'azote liquide (CE-8 et Zacarian C-21) ont été conçues avec des échangeurs thermiques au sein du flux d'azote liquide, afin de transformer le liquide en gaz avant sa sortie du pistolet. L'intérêt est de réduire ou d'éliminer le risque de répandre du cryogène liquide sur la surface à traiter, ce qui occasionnerait de grandes lésions. D'autres unités (Kryospray) n'autorisent qu'un très faible changement d'état à l'intérieur de l'unité mais atomisent le liquide en fines gouttelettes à la sortie du pistolet. Dans tous les cas, il ne faudra jamais voir de liquide s'écouler de la zone traitée, même si une faible quantité de liquide est observable sur la lésion en cours de traitement (ARAGON, 1998) (BRYNE, 1980).

VIII- 2°) B- Exemple de l'erbocryo-derm (ERBE)

C'est une unité portable de cryochirurgie à l'azote liquide destinée initialement à la dermatologie humaine. Ce système comprend :

- un récipient d'azote liquide en acier inoxydable recouvert d'un enduit plastique protecteur (comme une bouteille isotherme).
- un capot supérieur muni d'une poignée et d'une espèce de pistolet, composé d'un polymère de haute densité qui garantit une certaine qualité cryogénique
- des embouts de deux types : des cônes de pulvérisation ou des cryodes de contact, de diamètres variés, qui se montent sur le pistolet

Dimensions : 40.6 cm de hauteur sur 8.9 cm de diamètre

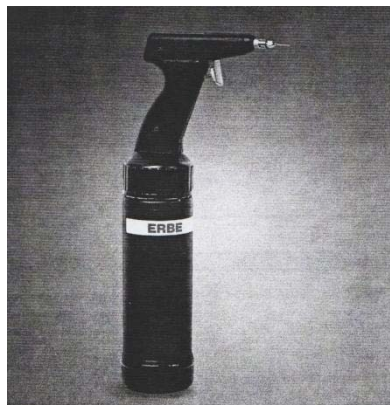


Figure 15 : l'Erbocryo-derm

III.4 : L'Erbocryo-derm (ERBE)

(d'après ARAGON, 1998)

Capacité : 0.5 L d'azote liquide

Poids : de 1.25 kg à vide à 1.6 kg plein

Pression de travail : 4.4 +/- 0.13 bar

Avantages : zone d'application d'azote liquide précise et adaptable à la lésion ; débit continu, réglé par une vis, contrôlé ; arrêt immédiat possible par relâchement du bouton pression ; poignée ergonomique isolée ; centre de gravité bas donc très maniable ; prise en main aisée ; point d'ébullition bas (-196°C) ; utile également en dermatologie.

Inconvénients : nécessité d'avoir de l'azote liquide (cuve onéreuse).

(ARAGON, 1998)

VIII- 3°) Les unités au protoxyde d'azote et au dioxyde de carbone

Les unités destinées à l'ophtalmologie humaine sont souvent trop onéreuses pour l'utilisation vétérinaire.

VIII- 3°) A- Quelques systèmes à N₂O ou CO₂

Nom déposé	Fabricant	Technique opératoire	Prix
Kry-Med VS 750	Cryomedics	Sondes portées à -85°C et spray	\$650 + \$730 pour chaque sonde
CM-73	Frigitronics	Sondes à -85°C : extrémités de sondes interchangeables	\$995
Cryo Vet	Spembly	Sondes de -70 à -80°C : avec extrémités interchangeables	-
N20	Frigitronics	Sondes à -89°C : extrémités de sondes interchangeables	\$995
CryoPen	H&O-equipments	Spray à -89°C	895 euros

Tabl.2 : Systèmes de cryothérapie à N₂O ou CO₂

(HOYT et SEIM, 1981) (SLATTER, 1990) et (BRYNE, 1980)

(www.ho-equipments.com consulté le 30.08.2011)

VIII- 3°) B- Exemple de l'Erbokryo AE (ERBE)

L'Erbocryo AE est un appareil utilisé principalement en ophtalmologie, mais également en chirurgie cardiaque et thoracique. Il fonctionne selon l'effet Joule-Thompson :

le passage d'un gaz sous haute pression via une buse d'expansion provoque une chute de température brusque et importante. Ce phénomène est utilisé en cryochirurgie pour la dévitalisation des tissus.

Le processus de congélation est activé par une pédale. La température minimale de -85°C est atteinte en moins de 5 secondes. La température de la sonde et le temps de congélation sont affichés sur un écran digital et peuvent être préréglés sur l'appareil. Lorsque la pédale est relâchée, la phase de décongélation commence et la sonde est dégelée automatiquement en deux secondes sans avoir recours à un réchauffage électrique.

Les avantages revendiqués de cet appareil sont un large choix de cryosondes, avec ou sans capteur de température ; des sondes autoclavables jusqu'à 134°C ; un microfiltre intégré à l'arrivée de gaz ; un préréglage possible des paramètres de congélation ; l'utilisation préférentielle du protoxyde d'azote mais la possibilité d'utiliser du gaz carbonique ; des utilisations possibles en chirurgie, gynécologie, dermatologie, ORL, chirurgie vasculaire et thoracique.



III.5 : L'Erbokryo AE (ERBE)

(d'après <<http://www.erbe-med.com/fr/technologie-medicale/public/Produits/Cryochirurgie/Appareils-pour-la-Cryochirurgie/ERBOKRYO/ERBOKRYO---AE.1156>> consulté le 31.08.2011)

Au niveau technique, on travaille à une pression de service de 45 bars, avec un volume maximal d'échappement de 40 à 60 L/min. La consommation de gaz est de 36 g/min en congélation et de 3 g/min en décongélation. L'appareil mesure 530 * 330 * 460 mm pour un poids de 10.6 kg.

VIII- 3°) C- Exemple du CryoPen

Le CryoPen est un des appareils les plus employés en pratique courante. Il utilise du protoxyde d'azote, ce qui autorise de multiples indications, et une conservation aisée. Il doit n'être utilisé que sur des masses petites et superficielles. Bien qu'aucune étude clinique ne l'ait évalué, ce système est réputé pour donner de bons résultats en pratique courante (MEDAN, 2010).

C'est un outil sûr et simple d'utilisation. Dès que l'on retire le capuchon, le cryogène est libéré au travers d'un micro-applicateur (plusieurs dimensions sont disponibles). Dans la cartouche, 87% du protoxyde d'azote est sous forme liquide, le reste étant sous forme gazeuse. C'est ce gaz sous pression qui permet l'expulsion du liquide, ce qui oblige à manipuler le Cryopen avec l'embout vers le bas, avec un angle maximal de 45° , sous peine de laisser échapper le gaz et de rendre la cartouche inutilisable. La pointe doit être tenue à une distance de 3 à 5 mm de la zone traitée, pour être efficace. En s'éloignant, on perd l'effet de congélation, et en se rapprochant, on augmente la force de congélation mais on prend le risque d'occasionner des écoulements de cryogène sur des zones de tissu sain. La pénétration du froid est estimée à un millimètre toutes les 5 secondes, avec un maximum de 5 millimètres de profondeur. Le second cycle de congélation, débuté après environ 30 secondes de réchauffement à température ambiante, sera plus rapide. Des cartouches de 8 et de 16

grammes sont disponibles, pour recharger l'appareil, et se conservent longtemps avant ouverture. Aucun entretien n'est par ailleurs nécessaire. Des systèmes dérivés ont été développés, munis d'un bouton de marche/arrêt. Dans tous les cas, cela reste un des instruments de cryothérapie les plus abordables (HO-EQUIPMENTS, 2011).

En France, ce matériel est notamment distribué par diverses centrales d'achat.



Ill.6 : Le Cryopen (H&O-equipments)

(d'après <<http://www.medicalsearch.com.au/Products/CryoPen-15074>> consulté le 31.08.2011)

IX- 4°) Les autres unités disponibles

Nom déposé	Fabricant	Prix
Cryophake	Alcon laboratories	\$18.75
F20/20	Frigitronics	\$19

Tabl.3 : Systèmes vétérinaires pour l'extraction du cristallin cataracté, utilisant du fréon

(HOYT et SEIM, 1981) (SLATTER, 1990) et (BRYNE, 1980)

IX- 5°) Etude comparative de plusieurs unités

En 1991, tous les fabricants et distributeurs d'unités cryochirurgicales aux Etats-Unis ont été sollicités pour fournir des équipements et la documentation annexe pour réaliser une étude critique des différents modèles disponibles (FERRIS, HO, 1992). Tous les fabricants ont acceptés. Chaque unité a donc été indépendamment évaluée par les auteurs de l'étude, par un cryothérapeute expérimenté et par un ingénieur en mécanique. Des observations qualitatives du design et du fonctionnement, ainsi que des mesures des performances ont été rassemblées pour sept unités au protoxyde d'azote et pour une unité à l'azote liquide. Les participants à l'étude n'étaient pas au courant des prix des équipements jusqu'à la fin de l'expérience.

Les conditions expérimentales avaient été standardisées et vérifiées pour toutes les étapes de l'évaluation. La température ambiante de la pièce, la quantité de gel aqueux (0.1 ml), l'échelon médical du protoxyde d'azote ou de l'azote liquide, la force d'application des cryosondes sur les tissus, le degré de contact avec la sonde, et la taille de la cryosonde (plate de 19 mm) avaient été standardisés. Des matériaux biologiques non-vivants avec des teneurs en eau et des osmolalités comparables aux tissus vivants avaient été utilisés pour simuler le comportement thermo-physique des tissus lors de l'expérimentation des propriétés des différentes unités de cryochirurgie. En pratique, de la gélatine et de la viande maigre de porc avaient servi comme tissu cible.

Un thermocouple et un pyromètre LCD digital avaient préalablement été étalonnés pour confirmer la représentativité des indications de température. Le même pyromètre avait servi en pratique pour toute la durée de l'expérimentation, fournissant des données de température en continu. Les réservoirs de cryogène étaient remplis avant le début de chaque phase d'évaluation. Les jauges de pression avaient servi à vérifier l'adéquation entre les pressions de gaz délivrées tout au long de l'évaluation et la fenêtre de pression optimale pour réaliser la congélation. Après chaque cycle de congélation, les réservoirs de gaz étaient laissés toute la nuit pour revenir à l'état initial.

Les performances techniques de chaque unité avaient été évaluées objectivement. L'extension latérale de la congélation pour chaque unité représentait la performance moyenne de l'équipement pendant les trois derniers essais, basés sur le degré maximal d'uniformité et de constance atteint. Des mesures linéaires entre l'isotherme 0°C et le bord de la sonde avaient été enregistrées toutes les 15 secondes. Les durées de congélation étaient déterminées par le temps que mettaient les thermocouples, placés à 3 mm du bord de la cryosonde, pour indiquer la température de -20°C. Le milieu de gélatine subissait une décongélation jusqu'à 0°C avant qu'un nouveau cycle de congélation soit effectué. L'intervalle de temps pour que le thermocouple indique les -20°C requis, ainsi que le temps de recongélation, avaient été enregistrés. La valeur retenue avait été la moyenne des durées obtenues pendant les trois essais optimaux, indiquant la durée que chaque unité mettait pour générer une isotherme de -20°C dans les tissus de gélatine. La distance latéralement à cette isotherme de -20°C correspondant à l'isotherme 0°C étaient également enregistrée, correspondant à la zone appelée de récupération ou de guérison. Les cryosondes de 19 mm étaient congelées pendant 60 secondes, puis le mode de décongélation était activé à pleine puissance (grâce à la gâchette notamment). Le délai jusqu'au dégel complet de la sonde était enregistré comme le temps de décongélation.

Les différentes unités cryochirurgicales suivantes avaient été étudiées :

▣ Cabot MT-700

Le Cabot MT-700 (de Cabot Medical Corporation, Langhorne, Pennsylvanie) au pistolet vert caractéristique est une unité cryochirurgicale connue de nombreux cryothérapeutes. Il est fabriqué avec des matériaux de bonne qualité. Son design est populaire grâce à la présence du bouton marche/arrêt sur le manche du pistolet. Pourtant la gâchette unique permettant trois positions gêne les mouvements, notamment pendant les colposcopies (examens du col utérin), lorsqu'elle est verrouillée en position avancée. La maniabilité est également compromise par un manche de pistolet assez long et par l'insertion du tube à l'arrière du pistolet. La sortie d'échappement de gaz sur le régulateur de pression existe horizontalement, et s'il n'y a pas de tube collecteur en place, il peut arriver accidentellement qu'un spectateur reçoive un jet de cryogène.



III.7 : Cabot MT-700

(d'après <www.meenammedical.com> consulté le 16.03.2011)

En pratique, la congélation est initiée soit en poussant la gâchette en position avancée, soit en la tirant au maximum. La décongélation est permise en remettant la gâchette en position neutre, au milieu, ou alors en éteignant l'unité en totalité. Les boutons sont convenablement disposés pour faciliter la manipulation. On note également que le manche se refroidit pendant la congélation et même que le bout de la tige peut geler ensemble avec le pourtour de la gâchette.

Le Cabot MT-700 a été noté au dessus de la moyenne, sauf pour ses performances, et s'est révélé être une unité fiable et robuste.

▣ Frigitronics CryoPlus

Le Frigitronics CryoPlus (Frigitronics, Shelton, Connecticut) incorpore de nombreuses possibilités qui ne sont pas permises par d'autres unités de cryothérapie standards. Les matériaux de fabrication sont tous de bonne qualité, et de nombreux designs de qualité existent. L'extrémité de la cryosonde et le manche sont intégrés dans une des unités disponibles. L'ensemble s'attache proximale au corps du pistolet, ce qui évite tout contact du patient avec les joints d'étanchéité de pression. Ce design permet également de désinfecter ou de stériliser simultanément la sonde et le manche. Une couverture en nylon bleu favorise l'apparence globale de l'unité de cryothérapie. Ce système propose un pyromètre analogique qui permet de déterminer à la fois la température de l'extrémité de la sonde et des thermocouples associés. Un bouton situé sur le pyromètre permet une sélection instantanée de l'indication de l'une ou l'autre des températures.



III.8 : Frigitronics CryoPlus

(d'après <http://allbiomedical.com/company/product_detail-Frigitronics-Cryo-Plus-Surgical-System-46.html> consulté le 31.08.2011)

Un bouton marche/arrêt est situé sur l'assemblage de la jauge de pression et du pyromètre. La congélation est initiée en tournant simplement le bouton. La décongélation débute lorsque l'on presse la gâchette du pistolet. Il se peut que du gel s'accumule à la partie distale de la tige, lors de la congélation, et également à un point situé sur le tube d'arrivée du protoxyde d'azote, à 46 cm de l'entrée du tube dans le pistolet. La forme carrée du manche rend sa préhension délicate et empêche un contrôle optimal de la cryochirurgie.

Le Frigitronics CryoPlus permet de mesurer à la fois la température générée et la température tissulaire, qui sont deux données essentielles pour réaliser une cryothérapie fiable et performante. Plusieurs types de design sont considérés comme intéressants et novateurs. Les performances de cette unité ont été jugées au-dessus de la moyenne.

□ GyneTech GT-1S

Le GyneTech GT-1S (GyneTech Instrument Co., Burbank, Californie) est fabriqué avec des matériaux de qualité dits « high-impact ». Cette unité développe plusieurs designs novateurs. Une gâchette à trois positions située sur le cryopistolet permet de contrôler toutes les opérations du bout des doigts, puisque chaque opération est indépendante des commutateurs situés ailleurs sur l'unité. Les joints circulaires sont enfoncés dans l'extrémité de la sonde pour éviter leur éclatement ou un autre défaut. Le tube d'arrivée du gaz entre dans le bas du manche donc ne gêne pas lors de la manipulation.



III.9 : GyneTech GT-1S

(d'après <<http://www.dotmed.com/listing/cryosurgical-unit/gyne-tech/cryo-probe-gt-1/1035724>> consulté le 31.08.2011)

La congélation commence lorsque la gâchette est mise en position n°2 où elle se bloque automatiquement. La décongélation est activée en pressant la gâchette en position n°3. Lorsqu'on relâche cette troisième position, la gâchette se remet naturellement en position n°1. Une caractéristique unique de cette unité est que l'on peut changer d'extrémité de sonde sans couper l'arrivée de cryogène ou tourner un quelconque bouton. C'est l'unité qui permet le plus de fonction grâce à la commande d'un seul bouton situé sur le pistolet.

Le GyneTech GT-1S montre des caractéristiques de conception impressionnantes, est supérieur dans son fonctionnement aux autres unités, et démontre des performances générales excellentes.

□ Leisegang LM-900

Le Leisegang Model LM-900 (Leisegang Medical Inc., Boca Raton, Floride) est une unité très compacte. Le support de la cryosonde possède quatre positions et est intégré à la console de la jauge de pression. Le bouton marche/arrêt est également disposé sur cette console. Le manche sculpté du pistolet est un des plus confortables en comparaison des autres unités évaluées. Le tube d'arrivée du protoxyde d'azote entre dans le manche et la tige du pistolet n'est pas très longue. Leisegang produit également des embouts de nettoyage qui peuvent être visés au bout de la sonde avant de l'immerger dans le désinfectant.



III.10 : Leisegang LM-900

(d'après <http://www.goldstarmedical.com/obgyn_cryoguns.html> consulté le 31.08.2011)

La congélation est commandée en mettant le bouton de la console sur la position « on », et en déplaçant la gâchette vers l'avant ou vers l'arrière. La décongélation est permise en éteignant complètement l'unité ou en pressant brièvement la gâchette. Une faible quantité de gel peut s'accumuler sur le bout de la tige ou sur le pourtour de la gâchette, comme dans le cas de l'unité Cabot étudiée.

L'unité Leisegang LM-900 supporte bien la comparaison avec les autres unités étudiées, même si les performances générales de cette unité sont un peu en dessous de la moyenne.

□ Spembly PCG 9R

L'unité Spembly PCG 9R (Surgical Medical Instrument Corporation, Old Saybrook, Connecticut) est un appareil profilé d'apparence très moderne. Cette unité nécessite un adaptateur pour être branché à un réservoir standard de protoxyde d'azote de 9 kg. Spembly propose un large panel d'accessoires pour les sondes détachables. Le bouton de mise en marche est constitué d'un grand cadran situé sur le régulateur de pression qui peut être facilement ajusté. A noter qu'il n'y a pas « d'aiguille à gaz » au bout de la tige de la sonde, mais seulement des fils pour attacher les embouts. La tige du pistolet est commercialisée en deux tailles pour permettre différentes utilisations.



III.11 : Spembly PCG 9R

(d'après <<http://www.anagrammer.com/scrabble/cryosurgical>> consulté le 31.08.2011)

Pour activer la congélation, le cadran doit être sur la position « on ». Pour la décongélation, le cadran ne bouge pas mais la gâchette doit être enfoncée.

L'unité Spemby convient aux usages en cabinet, mais ses performances se sont situées sous la moyenne.

□ Wallach LL100

Le Wallach LL100 (Wallach Surgical Device Inc., Milford, Connecticut) est bien conçu et présente des composants d'un design unique. Le support de la crysonde est inclus dans la console à côté du bouton de régulation de pression. Le manche du pistolet Wallach est façonné de manière unique pour permettre une prise en main confortable et est orienté de manière à optimiser la visualisation. Le tuyau sort de la base du manche.



Ill.12 : Wallach LL100

(d'après <<http://www.soldierside.com/alamo/shop/features.asp?page=2&sortby=price>> consulté le 31.08.2011)

Le pistolet Wallach comporte deux gâchettes. Celle de gauche active la congélation et se bloque en position lorsqu'on la presse. Lorsqu'on appuie sur la gâchette de droite pour initier la décongélation, celle de gauche est automatiquement relâchée. De cette manière, toute confusion du cryothérapeute est évitée sur le fait qu'il est en train de congeler ou de décongeler, grâce à l'utilisation des deux gâchettes. Le joint d'étanchéité est encapsulé afin qu'il n'y ait pas besoin de le remplacer.

Le Wallach LL100 est une unité de cryothérapie de base, avec des caractéristiques de conception uniques qui facilitent les procédures cryochirurgicales. Ses performances ont été jugées bien au dessus de la moyenne.

□ Wallach WA-1000B

L'unité Wallach WA-1000B est plus élaborée que le modèle LL100. C'est un système de congélation mobile, qui renferme une bouteille de gaz et dispose d'une console de travail située au dessus du présentoir. Le réceptacle du pistolet est situé sur cette console à côté du bouton de mise en marche. Un minuteur digital LCD muni d'un bouton de remise à zéro ainsi qu'un pyromètre digital LCD sont situés au-dessus du plan de travail. Le pyromètre contrôle à la fois la température de la sonde et le thermocouple en affichant alternativement les deux valeurs, ce que l'on peut régler grâce à une commande située sur le côté de l'appareil. La jauge de pression est également située au-dessus de la console. Cette unité est visuellement attirante.



Ill.13 : Wallach WA-1000B

(d'après <http://www.batammedicalshop.com/product.php?id_product=47&id_lang=2> consulté le 31.08.2011)

Les caractéristiques de fonctionnement et les performances de cette unité sont d'une qualité équivalente à celle du modèle LL100. Le modèle WA-1000B est une unité cryochirurgicale performante, équipée pour assurer des fonctions spéciales avec des dispositifs de contrôle de la température inclus.

□ Brymill Mini-Cryogun

Le Brymill Mini-Cryogun (Brymill corporation, Vernon, Connecticut) est une unité à l'azote liquide, différente des unités au protoxyde d'azote étudiées jusqu'ici. Cet appareil portable est très léger et doit être rempli manuellement avec de l'azote liquide. Cette unité est fournie avec une valise de transport, incluant une unité de contrôle avec un thermocouple et un pyromètre analogique.



Ill.14 : Brymill Mini-Cryogun

(d'après <<http://www.dorset-nursing.co.uk/products/cryosurgery-1505/brymill-mini-cry-ac-cryogun-300ml-3582.aspx>> consulté le 31.08.2011)

Les caractéristiques de fonctionnement de cette unité sont en deçà de celles des autres appareils étudiés. Elle est difficile à prendre en main. Le tuyau d'échappement bouge dans tous les sens après le début de la congélation. Le tuyau en silicone peut geler et se fracturer en

petits morceaux au moindre choc, et de la condensation peut se former sur le haut de la bombe pendant la congélation. L'ensemble est assez encombrant, surtout si on l'utilise avec un spéculum par exemple. La congélation est commandée en appuyant sur la gâchette, et la décongélation est permise dès qu'on la relâche. La bombe doit être tenue à la verticale, ou alors à moins de 45° d'angle, afin d'éviter une perte soudaine de pression du gaz expulsé par la valve.

L'unité Brymill Mini-Cryogun est au final un appareil bon marché en comparaison des autres, mais avec des limites d'utilisation clairement démontrées.

□ Appréciation globale du panel expérimental

Les unités cryochirurgicales au protoxyde d'azote évaluées dans cette étude différaient par leur conception, leur fonctionnement et leurs performances. Des distinctions cliniques importantes avaient été notées. Par exemple, la conception unique de la sonde Frigitronics minimisait le risque de blessure thermique accidentelle du patient. La longue tige, le blocage automatique de la gâchette, le réservoir et le tuyau d'arrivée du modèle Cabot rendaient certaines utilisations compliquées, comme lors de l'utilisation au travers d'un spéculum, et pouvaient empêcher une bonne visualisation des tissus. La forme profilée et l'arrivée du tuyau du pistolet Wallach permettaient la meilleure visibilité, notamment lors de l'utilisation dans une zone confinée. Le traitement des lésions cutanées tumorales ou pré-tumorales bénéficiait de l'utilisation d'un thermocouple, comme celui fourni sur les modèles Wallach, Brymill et Frigitronics.

Le fonctionnement des unités variait. L'unité GyneTech permettait le maximum de fonctionnalités avec une commande unique située sur le manche. Les systèmes à pyromètre des unités Frigitronics et Wallach permettaient un contrôle de la température à l'extrémité de la sonde, ce qui assurait un retour immédiat sur l'efficacité du fonctionnement de l'unité. La mise en route des unités se faisait par des modalités variées, mais cela n'avait pas d'importance clinique, bien que cela ait une grande importance dans l'appréciation individuelle qu'en aura chaque utilisateur.

Une variabilité énorme dans les performances des unités avait été constatée. Les délais de congélation et de recongélation très rapides (268 secondes) de l'unité GyneTech contrastaient fortement avec celles de l'unité Spemby (806 secondes). La différence d'efficacité démontrée équivalait à une différence de près de 9 minutes, soit trois fois le temps de congélation. Le délai d'arrivée à l'isotherme -20°C de l'unité Wallach (229 secondes), quelque soit la cible étudiée, montrait également une grande différence avec celle de l'unité Spemby (361 secondes), équivalent à plus de 50% de variation de délai. Ces facteurs peuvent prendre une importance critique dans une clinique très active. La décongélation très lente de l'unité Brymill doit également être signalée, car elle prolonge la manipulation de plus de 5 minutes. Il est vrai que la décongélation peut être accélérée par l'application d'eau tiède pour libérer la sonde, mais cela nécessite une manipulation supplémentaire.

Les différences enregistrées concernant les mesures de zones de guérison, bien que minimales, montraient une variabilité marquée qui pouvait avoir une certaine influence sur le résultat final de la cryothérapie. En pratique, on prendra une marge de 2 mm au-delà des tissus lésionnels pour assurer une zone létale suffisante (adaptable selon les cas).

Il est impossible de recommander une unique unité de cryothérapie. Cependant, si l'on se base exclusivement sur le critère objectif des performances, on constate que trois unités de cryothérapie au protoxyde d'azote sortent du lot. Les unités Wallach, GyneTech et Frigitronics ont démontré un résultat final scientifiquement évalué comme supérieur à celui des autres unités. Cette constatation a été faite sans tenir compte du prix de ces unités. Le

choix est basé sur la connaissance qu'une congélation plus rapide entraîne de meilleurs résultats thérapeutiques. De plus, la vitesse d'utilisation influence le choix du thérapeute puisqu'il gagne en productivité et en efficacité. Une procédure rapide diminue par ailleurs l'inconfort du patient.

La variabilité étonnante du coût des équipements, de leur design, et de leurs fonctionnalités permet au cryothérapeute de choisir une unité qui satisfait ses attentes techniques et lui procure un confort d'utilisation. Il est important de souligner que chaque unité permet des performances adéquates de cryochirurgie. Cependant, un traitement satisfaisant dépend fortement des connaissances du manipulateur concernant la technique cryochirurgicale et de ses compétences techniques.

Les résultats in vitro de l'extension latérale moyenne de la congélation à 180 secondes allaient de 5.8 mm pour le Frigitrionics CryoPlus à 4.6 mm pour le Leisegang LM-900. Le délai moyen de génération de l'isotherme -20°C , mesuré grâce à un thermocouple placé à 3 mm du bord latéral de la cryosonde, s'étalait de 229 secondes pour le Wallach WA-1000B à 361 secondes pour le Spembly PCG 9R. Les temps de décongélation variaient de 2 secondes pour le Wallach WA-1000B à 320 secondes pour le Brymill Mini-Cryogun. Le temps de recongélation était le plus rapide pour le GyneTech GT-1S (36 secondes). L'étendue moyenne des zones de récupération variait entre 1.6 et 2.1 mm.

Cette étude a permis de documenter à la fois les similitudes et les différences entre les nombreuses unités cryochirurgicales testées, en termes de conception, de fonctionnalités, et de performances. Trois unités au protoxyde d'azote semblent au final supérieures aux autres en termes de performance. Notons par ailleurs que cette étude date de 1992, avec les unités et les technologies de l'époque, et qu'un choix d'achat devra tenir compte des évolutions apparues depuis.

X- Exemples de procédures pratiques de cryothérapie

X- 1°) Utilisation de l'impédancemètre

C'est un système permettant de contrôler l'étendue de la nécrose tissulaire au cours de la cryochirurgie. Il mesure l'évolution de la résistivité tissulaire entre deux électrodes soumises à une tension électrique constante. Il est souvent livré avec l'unité de cryothérapie.

En pratique il se compose d'un boîtier électronique affichant l'impédance sur un Bargraph (échelle lumineuse) gradué de 0 à 1500 $\text{k}\Omega$, disposant d'un bouton test et d'un bouton rotatif permettant de régler le seuil d'alarme. L'alarme peut être inversée selon si l'impédance est croissante ou décroissante. Les branchements comprennent l'alimentation électrique sur secteur et la prise de connexion du câble qui mesure l'impédance (en mono ou bipolaire). Le tout est protégé par des fusibles et dispose d'une borne équipotentielle (ARAGON, 1998).

Exemple d'utilisation du cryo-moniteur Erbe en mode monopolaire :

Ce moniteur permet de contrôler la cryodestruction en mesurant l'impédance cutanée, de manière monopolaire ou bipolaire. En mode monopolaire, l'impédance est mesurée

directement entre la cryosonde de congélation (cryode) et une électrode neutre placée le plus près possible du champ d'intervention. C'est une mesure non invasive. En mode bipolaire, l'impédance est mesurée entre deux électrodes aiguilles implantées en périphérie de la zone à traiter (souvent des tumeurs). C'est une mesure invasive. Un connecteur placé sur la cryosonde permet de la relier au cryo-moniteur. L'impédance mesurée est affichée dans ce système par une échelle lumineuse appelée Bargraph, graduée en Ohm. Un seuil d'alarme est réglable pour connaître le moment où l'impédance nécessaire à la cryodestruction est atteinte (ARAGON, 1998).

On commence par brancher le moniteur. Ensuite il faut relier les fils de la cryosonde et de la plaque neutre, placée au plus près de la zone opératoire. L'appareil est alors mis sous tension : le Bargraph luminescent est alors totalement activé ; il indique une impédance de 1500 kOhm. Avant de commencer la cryochirurgie, il faut tester le cryo-moniteur : lorsque la cryosonde est au contact de la plaque neutre, l'impédance affichée doit être de 0 kOhm. Ensuite on règle le seuil d'alarme en pressant le bouton test et en le maintenant enfoncé tout en tournant le bouton de réglage jusqu'au seuil d'alarme choisi qui s'affiche sur le Bargraph. Lorsque l'on relâche le bouton test, le Bargraph affiche de nouveau 1500 kOhms. La dernière étape consiste à rapprocher au maximum l'électrode neutre de la zone opératoire sur le patient, sans toutefois gêner l'approche du chirurgien. La cryodestruction peut alors commencer (ARAGON, 1998).

X- 2°) Réalisation pratique d'une cryochirurgie

Même si la cryochirurgie ne requiert pas d'asepsie stricte, puisque tous les cryogènes sont bactéricides, le site chirurgical doit quand même être préparé selon les procédures de routine (ARAGON, 1998). Des débris ou de la saleté formerait une barrière thermique agissant comme une isolation. De même, la tonte permet non seulement de mieux visualiser le site et la progression de la boule de glace, mais également de faciliter les échanges thermiques lors de l'application du cryogène. Cela s'avèrera déterminant lors d'utilisation de la technique en spray, où le cryogène pourrait couler sous les poils sans que le manipulateur ne s'en rende compte, et occasionner des lésions sévères.

L'injection d'un anesthésique local, en dehors de son effet sur la douleur, peut permettre de faciliter la congélation par une augmentation sensible de la teneur en eau des tissus (KRAHWINKEL, 1980). Certains anesthésiques locaux possèdent également des propriétés vasoconstrictrices, tels la ropivacaïne ou la mépivacaïne. Pour sa part, la lidocaïne communément utilisée est peu vasodilatatrice, et pourra utilement être associée à de l'adrénaline afin de réduire le flux sanguin et ainsi de faciliter la congélation des tissus. Notons cependant que la plupart des anesthésiques locaux, aux doses généralement employées et sans association avec l'adrénaline, ont un effet vasodilatateur à prendre en compte.

En général, une cryochirurgie se réalise sous anesthésie générale de courte durée, avec des protocoles anesthésiques variables. On peut citer par exemple l'utilisation du Zolétil ND (tilétamine et zolazépam) à 5 mg/kg en IV chez le chien et en IM chez le chat.

Dans la plupart des cas, un échantillon de biopsie doit être prélevé avant de commencer la cryothérapie. L'intérêt est non seulement de poser un diagnostic définitif, mais également de faciliter par la suite l'application de la sonde et la réalisation d'une congélation complète. On peut toutefois réaliser les biopsies après la cryothérapie, même si celles-ci seront de moins bonne qualité. Lors d'une cryothérapie par application de sonde, une biopsie punch large ou une biopsie par tréphine peut permettre de créer un trou assez grand pour

introduire la sonde. Sinon, dans le cas d'une cryothérapie par spray, la biopsie peut permettre d'aplanir et de régulariser la surface à traiter, et de retirer une épaisseur excessive de tissu pour une congélation optimale. L'électrocautérisation peut servir à aplanir la surface, sans hémorragie incontrôlable. Mais cela ne doit en aucun cas brûler les tissus destinés à l'histologie.

L'hémostase doit être effective dès que la biopsie a été réalisée, qu'elle soit obtenue par cautérisation, par suture directe (qui tombera suite à la cicatrisation), par compression ou par application locale de nitrate d'argent ou de coagulants de synthèse. Cette hémostase est essentielle dans l'obtention d'un résultat esthétique final optimal, mais surtout dans l'action directe du cryogène sur les tissus à traiter sans qu'il n'y ait de couche intermédiaire de sang gelé, qui ferait office d'isolant. L'utilisation d'un tourniquet ou l'instillation locale d'adrénaline sont d'autres méthodes pour réaliser une hémostase locale, qui ont en plus l'avantage de produire une ischémie transitoire, qui potentialise l'efficacité de la cryonécrose en réduisant les capacités de réchauffement de l'organisme. Mais ces techniques ne sont utilisées en routine que dans le traitement de grosses tumeurs cryorésistantes, et se révèlent superflues dans la cryothérapie des petites lésions (WITHROW, 1980).

De plus, afin d'assurer une hémostase correcte, nécessaire à une cryodestruction d'efficacité optimale, les zones à traiter pourront être préalablement entourées à l'aide d'une pince à chalazion, maintenue en place pendant toute la durée de l'opération.

On implantera un thermocouple dans le cas de lésions bénignes non infiltrantes, disposé en profondeur dans le tissu situé directement sous la lésion. Un deuxième thermocouple implanté en périphérie de la lésion sera toujours conseillé, voire indispensable dans le cas de tumeurs malignes, infiltrantes, étendues ou aux marges imprécises. On ne pourra se passer de thermocouples que dans le cas de la cryothérapie de lésions très petites (< 5mm), bénignes, et pour lesquelles l'implantation du thermocouple serait plus douloureuse que le reste de la procédure. On pourra alors vérifier l'étendue de la congélation par les autres méthodes décrites, et notamment l'adhérence aux tissus situés sous la lésion, et notamment à l'os, aux tendons ou au cartilage sans crainte de conséquences pour ceux-ci.

On réalisera alors la mise en place des isolants, afin de protéger les structures vitales environnantes.

On réalisera enfin deux à quatre cycles de congélation, de -25 à -40°C, selon la nature maligne ou bénigne de la lésion et selon son rang de récurrence (KRAHWINKEL, 1980). Le seuil de congélation sera arbitrairement fixé à une valeur d'impédance de 1500 kOhm, qui permet habituellement la congélation des tissus traités en routine. Chaque point d'application de la cryosonde comprendra en général deux cycles de congélation – décongélation. En pratique, on mettra la cryosonde au contact de la zone à traiter puis on activera l'unité cryochirurgicale en enfonçant le bouton pression, et en le maintenant enfoncé jusqu'à ce que la valeur seuil de l'impédancemètre soit atteinte. Le bouton sera alors relâché, et le temps de dégel spontané sera évalué grâce au détachement automatique de la sonde du contact avec la cryolésion (environ 120 secondes généralement).

Les soins post-opératoires consisteront généralement en un traitement local à base d'une pommade antibiotique et anti-inflammatoire (ex : Maxidrol ND) pendant 7 jours.

Quatrième partie : indications de la cryothérapie

En dermatologie, la cryothérapie est la méthode de référence pour le traitement des tumeurs bénignes, notamment depuis l'apparition de l'impédancemètre qui a rendu les techniques fiables et reproductibles. Elle bénéficie de meilleurs résultats esthétiques (phénomène de contraction quasi-nul pendant le remodelage cicatriciel ; chéloïdes ou hypertrophies cicatricielles très rares car contenu en collagène de la cicatrice plus réduit). Elle permet le traitement de lésions surinfectées ou de récidives post-radiothérapie. Elle est simple d'utilisation, bien tolérée même chez des sujets âgés, elle n'est pas contre-indiquée chez les porteurs de pacemaker (pas d'électrocoagulation) ou chez les malades sous anticoagulants (pas de technique sanglante).

Les applications en dermatologie vétérinaire sont très nombreuses, avec des protocoles adaptés à chaque utilisation. De nombreuses tumeurs, accessibles directement ou non, peuvent être traitées par cryochirurgie. La cryothérapie est donc très utilisée en oncologie vétérinaire, notamment lorsque les tumeurs concernent la peau, mais aussi la cavité buccale (mélanomes malins, épithéliomas spinocellulaires et fibrosarcomes) et la zone péri anale (circumanalomes et fistules périnéales) (ORAIN, 2005). Les résultats de la prise en charge par cryothérapie sont équivalents voire supérieurs à ceux de la chirurgie classique, avec une plus grande facilité de réalisation (ARAGON, 1998). En dermatologie humaine, avec les mêmes appareils, la cryothérapie se réalise à 500 kOhm en bipolaire et 750 kOhm en monopolaire, ce qui occasionne une cryodestruction efficace pour de petites tumeurs. Mais la peau du chien est plus épaisse, donc il faudra adapter les protocoles.

En ophtalmologie, la cryothérapie s'appuie sur la possibilité de détruire certains tissus à l'intérieur de l'œil tout en épargnant d'autres structures vitales. En effet, la cryosensibilité des tissus varie : on peut sélectionner et détruire par cryochirurgie l'endothélium cornéen, les cellulaires pigmentaires de l'uvée, les muscles sphincters et dilatateurs de l'iris, la musculature du corps ciliaire, la rétine neurosensorielle, l'épithélium pigmentaire de la rétine ou encore la petite vascularisation de l'uvée et de la rétine (ARAGON, 1998). Ces particularités sont notamment intéressantes dans le traitement par cryothérapie du glaucome, que nous n'étudierons pas ici.

La cryothérapie permet donc de traiter le glaucome, mais aussi des anomalies ciliaires, des tumeurs oculaires et péri-oculaires, des tissus de granulation réactionnels, des follicules pileux anormaux, ainsi que certaines autres indications moins communes. Elle est utilisable sur œil voyant et renouvelable si nécessaire. Les inconvénients sont un matériel onéreux, un fonctionnement onéreux, des effets parfois insuffisants et une récurrence possible (CLERC, 1997).

On distingue deux modalités d'utilisation thérapeutique de très basses températures : la cryoadhésion d'une part, qui sert à l'extraction de cristallin luxé en chambre antérieure, au débridement d'ulcères cornéens, au prélèvement de matériel pour une cytologie, et à la manipulation du globe ; la cryonécrose d'autre part, utilisée pour le traitement des néoplasies, du glaucome, de la kératite chronique superficielle du chien, des synéchies antérieures, des adhérences vitrées et du décollement de rétine. Le pouvoir d'adhésion des sondes refroidies commence à partir de -2°C et perdure jusqu'à -100°C . On pourra donc, par adhésion entre l'extrémité de la sonde congelée et les tissus péri-oculaires, mobiliser le globe oculaire en portant des cryosondes à -5 ou -10°C à l'aide principalement de protoxyde d'azote à faible pression. Cela crée une adhésion forte avec des dommages cellulaires minimes, et on peut la prolonger sans crainte. On rappelle que le phénomène de cryonécrose ne se déroule que pour

des températures tissulaires inférieures à -20 ou -25°C. Cette technique de manipulation reste cependant utilisée surtout chez l'homme (RICKARDS, 1980).

XI- La cryochirurgie des anomalies ciliaires

XI- 1°) Les différentes anomalies ciliaires rencontrées

L'implantation normale des cils est située sur le bord externe de la paupière supérieure avec une orientation crâniale. Une anomalie ciliaire regroupe tout défaut d'implantation ou d'orientation des cils.

L'espèce féline se distingue par l'absence de cils. La paupière supérieure est la seule à posséder des cils chez le chien. Les chevaux ont une rangée de cils longs et courbés dorsalement sur la paupière supérieure, avec une orientation vers le haut. On peut parfois rencontrer quelques vibrisses sur la paupière inférieure.

XI- 1°) A- Le distichiasis

Un distichiasis constitue la présence de cils implantés dans la région du tarse voisine des glandes de Meibomius et émergeant par l'orifice de ces glandes tarsales sur le bord libre des paupières (à l'extrémité de la lame interne des paupières). Cette affection est fréquente chez le chien, notamment pour les races prédisposées (voir tableau). A noter que 90% des cockers américains seraient concernés (GELATT, 1991). Elle touche autant les mâles que les femelles. Elle est plus rare chez le chat.

Airedale Terrier	Bulldog Anglais	Epagneul Breton	Saint Bernard
Alsacien	Bull-terrier	Elkhound Siberian	Schnauzer nain
Bedlington Terrier	Caniche nain et toy	Flat-coated Retriever	Setters
Berger Allemand	Chow Chow	Fox Terrier	Shetland
Berger d'Ecosse	Cocker Spaniel Américain	Golden Retriever	Shih Tzu
Berger Shetland	Cocker Spaniel Anglais	Labrador Retriever	Teckel à poils longs
Bobtail	Corgi	Lhasa Apso	Terrier Tibétain
Boxer	Dachshund miniature	Pékinois	Yorkshire Terrier
Braque de Weimar	Doberman	Pointer	

Tabl.4 : Races prédisposées au distichiasis

(SCHMIDT-MORAND, 1997) (GELATT, 1991) (BARNETT, 2005)

(STADES, 1998) (ARAGON, 1998)

La plupart des auteurs s'accordent à dire que cette affection est héréditaire, même si l'on n'a aucune certitude sur le mode de transmission (STADES, 1998). Elle apparaît à quelques mois ou années d'âge, voire à la naissance (BARNETT, 2006) (GELATT, 1991). L'origine présumée a donné lieu à diverses hypothèses : une mauvaise différenciation embryonnaire d'une glande tarsale qui devient un follicule pileux (SCHMIDT-MORAND, 1997), une métaplasie des tissus glandulaires qui se transforment en follicules pileux suite à une inflammation chronique (chez l'adulte plutôt), ...

On pensait que chez le chien, la glande tarsale était modifiée mais restait fonctionnelle, à la différence de l'espèce humaine où la glande est remplacée par un follicule ciliaire (ARAGON, 1998). Des données plus récentes montrent qu'en cas de distichiasis congénital, occasionné par une anomalie du développement de la glande tarsale, celle-ci n'est plus une glande spécialisée, isolée et dénuée de poils mais une glande sébacée associée à une ou plusieurs tiges pilaires, à l'identique d'un complexe pilo-sébacé cutané (ROUSSEAU, 2005). Plus précisément, le distichiasis est issu d'un bulbe pileux associé à une glande tarsale, et empruntant généralement le conduit sébacé donc émergeant par le méat naturel. Au niveau histologique, la glande tarsale n'est en rien modifiée. Ce sont donc des follicules pileux ectopiques qui sont à l'origine du distichiasis chez le chien. Leur apparition pourrait être reliée à une régulation anormale de la morphogénèse des follicules pileux dans le tissu mésenchymateux de la lamelle tarsale (RAYMOND-LETRON, 2011¹).

En temps normal, les glandes tarsales produisent une sécrétion grasse qui se mélange aux larmes et aide à la lubrification de la cornée (CLERC, 2005). Les cils en distichiasis peuvent se situer tant sur la paupière supérieure qu'inférieure, être nombreux ou sporadiques. Ils sont souvent fins, longs, soyeux, flottant dans la rivière lacrymale qui coule le long du limbe palpébral. Parfois ces cils sont petits et raides, à dix par follicule, et sont alors très irritants pour l'œil (SCHMIDT-MORAND, 1997).

XI- 1° B- Le cil ectopique

On distingue le distichiasis du cil ectopique bien qu'ils aient la même origine (les glandes de Meibomius) par le fait que ce dernier traverse la paroi glandulaire et émerge au niveau de la conjonctive palpébrale. Cette affection est fréquemment rencontrée sur les paupières des races prédisposées comme les cockers anglais ou américain, le bull-dog anglais, le boxer, le pékinois, le Lhasa-Apso, le terrier tibétain et le shih-tzu. Cela concerne généralement les jeunes adultes puisque le cil du chiot est trop souple pour provoquer des symptômes visibles (ARAGON, 1998). Un cil mal positionnée peut traverser le film lacrymal s'il est assez épais et rigide, mais la plupart des cas sont asymptomatiques (PEIFFER, 1992).

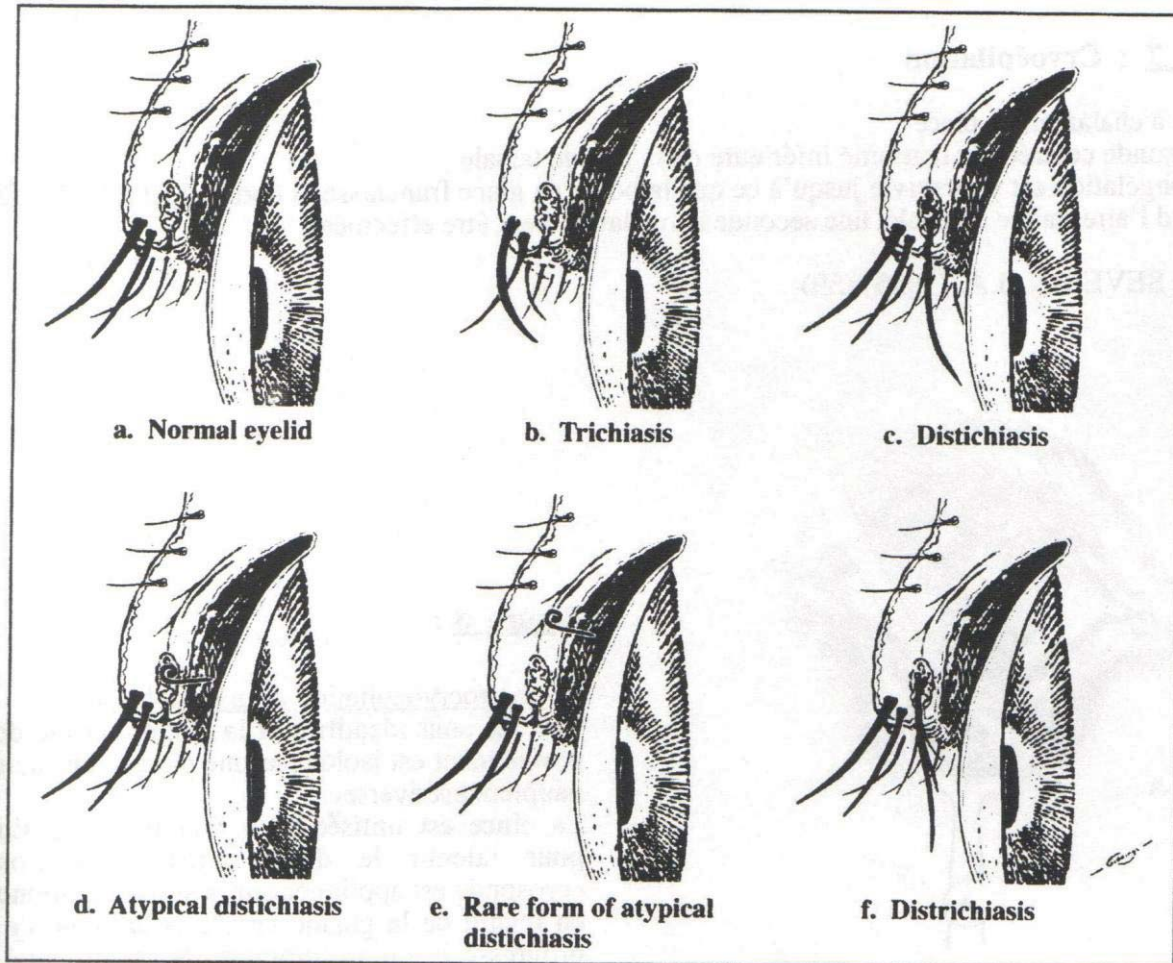
XI- 1° C- Le trichiasis

Chez l'homme, le trichiasis est une anomalie ciliaire caractérisée par des cils de direction ou de longueur anormale qui viennent frotter sur la cornée, bien que leur localisation soit normale. Cette définition est élargie chez l'animal à tous les poils de la région péri-oculaire qui sont en contact anormal avec la cornée, sans qu'il n'y ait d'anomalie palpébrale telle qu'un entropion. On retrouve le trichiasis chez des races brachycéphales à poils longs telle que le pékinois, qui montre des plis de peau de part et d'autre du nez à l'origine des symptômes de trichiasis (ARAGON, 1998).

¹ RAYMOND-LETRON et al. Histopathologic features of canine distichiasis. *Veterinary Ophthalmology* 2011 [en cours de publication]

XI- 1°) D- La trichomégalie et l'entropion

On peut également signaler dans ces anomalies ciliaires la trichomégalie, c'est-à-dire des cils anormalement longs et épais (CLERC, 2005) et l'entropion, qui consiste en un enroulement de la paupière vers l'intérieur de la fente palpébrale, ce qui porte les poils péri-oculaires au contact permanent de la cornée. On distingue facilement l'entropion et le trichiasis puisque dans le premier cas le bord libre est totalement exempt de poils ou de cils (STADES, 1998). Les races prédisposées à l'entropion sont le Doberman Pinscher, le Setter irlandais, le Golden retriever, le Saint Bernard, le Chow-Chow, le Caniche et les races brachycéphales (KETRING, 1980).



Ill.15 : Les anomalies ciliaires

(d'après SEVERIN, 1995)

XI- 2°) La détection des anomalies ciliaires

Pour mettre en évidence une anomalie ciliaire, il peut être utile de se servir d'un éclairage focal associé à un grossissement adéquat après éversion du bord de la paupière. Attention au fait que plusieurs cils peuvent émerger d'un même orifice et prendre un aspect unique du fait qu'ils sont collés par le film lacrymal.

La symptomatologie des différentes anomalies ciliaires décrites ci-précédemment est très similaire. Le frottement des cils sur la cornée provoque un blépharospasme et un épiphora

(larmolement) par stimulation de l'arc réflexe lacrymal (irritation ou douleur) avec débordement lacrymal. Le clignement des paupières peut causer une abrasion permanente de l'épithélium cornéen et conduire à la formation d'un ulcère cornéen superficiel avec un œdème cornéen en périphérie de l'ulcère. L'irritation chronique de la cornée provoque une kératite caractérisée par une pigmentation et une néovascularisation cornéenne superficielle. Le frottement des cils sur la conjonctive est responsable d'une hyperhémie conjonctivale voire d'un chémosis dans les cas les plus sévères. La longueur, la direction et le nombre de cils défectueux influenceront l'importance de la symptomatologie.

On estime cependant que l'incidence pathologique des anomalies ciliaires est très faible, avec une absence de gêne physique et d'irritation dans la grande majorité des cas. Toutefois, un phénomène douloureux de la sphère oculaire peut révéler le pouvoir pathogène de ces cils anormaux après que le blépharospasme les ait dirigés vers la cornée (ARAGON, 1998).

XI- 3°) La microcryoépilation des cils anormaux

L'idée d'utiliser la cryonécrose dans le traitement des anomalies ciliaires est née de l'observation de la destruction des cils situés dans l'aire de congélation des affections cutanées telles que le carcinome basocellulaire. Elle a donc par la suite été testée sur le trichiasis ou le distichiasis humain, avec de bons résultats grâce à une technique rapide, simple et sans complications (SULLIVAN, BEARD, BULLOCK, 1976).

La cryosensibilité des follicules pileux est supérieure à celle des glandes tarsales environnantes, d'où la possibilité d'une cryodestruction sélective des cils qui n'endommagent pas le reste de la paupière. On utilise des températures de -20°C pour détruire le follicule ciliaire sans entraîner de nécrose ni de cicatrice sur la paupière (ARAGON, 1998). Une température de -10°C suffirait même pour obtenir les effets escomptés (JOHNSON, COLLIN, 1985).

En médecine humaine, on rapporte un taux de guérison de 95% après une étude portant sur 1 690 cas constitués de trichiasis (94% des cas) et de distichiasis (6% des cas) traités à l'azote liquide en spray. Il s'agit de la seule technique vraiment efficace d'après les auteurs, tant que le spray est assez fin pour permettre de geler la marge palpébrale sans endommager les tissus alentours (MATTHAUS, MATTHES, 1990). Cette technique de vaporisation d'azote liquide n'est cependant pas la méthode de choix dans tous les cas, et nécessite des précautions d'utilisation.

XI- 3°) A- Modalités cryochirurgicales

On opère habituellement sous loupe ou microscope opératoire (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002). On identifie le cil et la glande tarsale en cause, on les stabilise à l'aide d'une pince à chalazion et on érève la paupière. Cette pince permet à la fois de contrôler la zone d'exposition au cryogène et de ralentir le dégel (ischémie locale).

Dans l'idéal, la cryochirurgie des cils anormaux utilise une sonde à glaucome de 2 mm de diamètre, voire une sonde plus large si possible (4x3mm donnant de meilleurs résultats selon (JOHNSON, COLLIN, 1985)), refroidie au protoxyde d'azote (ou à l'azote liquide plus rarement). Mais en pratique, la technique de vaporisation au Cryopen est la plus utilisée actuellement.

On pose la sonde sur la conjonctive palpébrale en regard du site probable où se situe le follicule à l'origine du distichiasis. Ce site se situe en arrière du bord libre (à 5 mm environ)

de la paupière et de la ligne grise des orifices des glandes de Meibomius. Cette position permet une congélation plus rapide et une marge de sécurité vis-à-vis des follicules adjacents. Certains auteurs préconisent d'inciser préalablement la zone à traiter en suivant la ligne grise, afin de maximiser la pénétration du froid jusqu'aux glandes de Meibomius en minimisant les dégâts collatéraux, et notamment la dépigmentation (ANDERSON, HARVEY, 1981).

La paupière est alors congelée à -20°C au centre de l'épaisseur palpébrale, pendant plusieurs secondes (45 secondes conseillés mais à adapter) jusqu'à ce que les bulles de glace remontent jusqu'au bord libre en dépassant de 1 mm la ligne grise. L'extrémité de la sonde est alors à -80°C mais au contact de structures moins cryosensibles, donc non altérées de façon permanente (épiderme, tissu conjonctif...). On attend que la paupière dégèle pendant quelques instants puis on recommence l'opération pour environ 25 secondes, et on réalise ce double cycle de congélation pour chaque site d'importance clinique.

Pour l'utilisation du protoxyde d'azote, certains auteurs vont jusqu'à des applications de 45 secondes répétées après 4 minutes (DELANEY, ROGERS, 1984). Ces durées ne sont toutefois qu'indicatives, et l'expérience du chirurgien devra être suffisante pour juger de l'effectivité de la congélation puisque l'utilisation d'un thermocouple se révèle impossible par manque de place.

On observe rapidement un œdème modéré à marqué des paupières traitées et un chémosis, même sous traitement anti-inflammatoire, mais cela rentre dans l'ordre après quelques jours. Une douleur modérée peut être présente après le traitement de grandes surfaces. La réaction post opératoire est souvent la plus importante suite à une cryothérapie comparativement aux autres techniques, mais on évite généralement les complications de cicatrice erratique, distorsion de paupière et entropion, fibrose, instabilité du film lacrymal... (GELATT, 1991).

Le gonflement post-opératoire peut être réduit par l'administration en pré-opératoire de flunixin méglumine (Finadyne ND) à 0.5 mg/kg par voie intraveineuse et par l'application en post-opératoire d'une pommade antibiotique et stéroïde (SLATTER, 1990). De plus, le traitement post opératoire comporte habituellement un anti-inflammatoire non stéroïdien par voie générale (tel que la flunixin) pour réduire le chémosis et la douleur associés à la cryonécrose. Enfin, on peut prescrire une pommade ophtalmique antibiotique et corticoïde pour prévenir une infection bactérienne secondaire à l'inflammation et à la cryonécrose tissulaire, pendant 5 à 7 jours. Il est important de vérifier la fonction globale des glandes tarsales après la destruction des follicules pileux car elles produisent la partie lipidique du film lacrymal. Cela se fait par la mesure du temps de rupture du film lacrymal, ou break-up time.

XI- 3°) B- Effets et efficacité de la cryoépilation

On observe parfois, quelques jours après traitement, une dépigmentation des bords palpébraux chez les individus très pigmentés, concernant à la fois la peau et les poils. On a constaté que les mélanocytes périfolliculaires sont plus cryosensibles que les mélanocytes épidermiques, mais la dépigmentation de la paupière est minimisée par l'approche trans-conjonctivale et l'utilisation d'une cryosonde de petites dimensions (SLATTER, 1990). Cette dépigmentation est rarement définitive, et rentre dans l'ordre en 6 semaines à 6 mois (GELATT, 1991).

Histologiquement, on peut visualiser la nécrose du follicule pileux après 4 jours. En pratique, on réexamine la paupière traitée 14 jours après la chirurgie et on retire tous les cils restants dans la zone traitée, qui ne sont plus attachés aux follicules détruits. On estime que

les glandes tarsales détruites par le froid régénèrent en 4 semaines (ARAGON, 1998) (SLATTER, 1990).

La prolongation de la durée de la cryothérapie n'augmente pas son efficacité mais peut causer des dégâts plus importants, comme une escarre, une nécrose ou une dépigmentation irréversible (GELATT, 1991). La récurrence sur un cil correctement épilé est négligeable (SLATTER, 1990).

Dans le cas du traitement d'un trichiasis, la cryothérapie est la technique la plus communément usitée et donne de bons résultats, mais les techniques au laser permettraient un meilleur placement et contrôle de l'action de la sonde, et les résultats finaux seraient ainsi meilleurs, d'après une étude portant sur 77 patients humains souffrant de trichiasis et traités au laser sous anesthésie locale (WOOD, ANDERSON, 1981). Néanmoins, la cryothérapie appliquée selon les techniques éprouvées et avec un matériel adapté, même sans thermocouple, donne de très bons résultats avec des complications mineures et peu fréquentes (JOHNSON, COLLIN, 1985).

Dans le cas de trichiasis de poils et non de cils, on peut utiliser la cryothérapie sur les paupières et notamment dans le canthus médial. Les zones congelées doivent idéalement se chevaucher. La dépigmentation habituellement observée dure de 6 à 8 semaines. Les cils blancs ne reprennent pas de pigmentation (SLATTER, 1990) (ARAGON, 1998).

La cryochirurgie se révèle donc être un traitement efficace et aisé du distichiasis et du trichiasis chez le chien, avec une expérience pratique et un matériel suffisants. On peut congeler sélectivement le follicule ciliaire sans léser la glande tarsale du fait de sa contiguïté anatomique avec la surface conjonctivale. L'isolement à l'intérieur d'une pince à chalazion permet de traiter séquentiellement des cils multiples ou une rangée de glandes anormales. Elle stabilise la paupière pendant l'application de la sonde et limite l'apport vasculaire de la zone traitée. On préférera une sonde à glaucome plutôt qu'une sonde à rétine afin d'agrandir la surface congelée et de diminuer la durée de congélation. On diminue ainsi la consommation de protoxyde d'azote et on réduit le temps de l'anesthésie. On conseille l'utilisation conjointe du microscope opératoire et des thermocouples pour avoir un contrôle le plus précis possible de l'extension de la boule de glace, notamment pour restreindre le risque de congélation des paupières fines du chien et de dépigmentation étendue. Certains auteurs recommandent d'éviter toute tentative d'épilation physique immédiatement après la cryothérapie, sauf s'il y a une irritation cornéenne directe. Cela devra alors être remis au moment du contrôle à 14 jours (ARAGON, 1998). En pratique, les cils sont souvent épilés sitôt après la congélation.

XI- 3°) C- Causes d'échec de la microcryoépilation

On peut avoir l'apparition de défauts suite à une cryothérapie dans plusieurs cas :

- Lors de l'utilisation d'un système à décompte basé sur le temps pour déterminer la taille de la boule de glace, plutôt que sur l'observation précise et concrète de l'aire de congélation à l'aide du microscope opératoire.

- Lors d'un problème d'appréciation de la sphéricité de la boule de glace, et la possibilité d'un problème de congélation en profondeur, lorsque les zones adjacentes sont elles correctement gelées. Pour éviter ce problème, on gèle successivement des zones adjacentes qui se recoupent.

- Lorsque l'on ne respecte pas les principes de la cryonécrose contrôlée, c'est-à-dire une congélation rapide et une décongélation lente en 2 cycles successifs.

- Lorsqu'il existe une difficulté de localisation précise du cil aberrant ou d'immobilisation suffisante de la paupière lors de la cryothérapie. Il faut toujours se référer aux méthodes publiées et bénéficier d'une expérience efficace.

(SLATTER, 1990)

XI- 3°) D- Etude histopathologique de la microcryoépilation chez le lapin

Une étude expérimentale a été conduite par Sullivan à propos de la cryocoagulation des follicules pileux de lapins à différentes températures tissulaires, contrôlées par un microthermocouple implanté à 2 mm de la marge palpébrale. Le système expérimental utilisait de l'azote liquide. Les lapins étaient ensuite sacrifiés pour réaliser un examen histopathologique des zones traitées après 8 semaines post-chirurgie.

A -5°C, la majorité des cils restait en place et on n'observait aucune modification histopathologique de la structure palpébrale. A -15°C, on notait une hyperplasie des épithéliums cutané et conjonctival, avec une faible désorganisation tissulaire hormis pour le bulbe du follicule pileux qui se vacuolisait. A -30°C, la région traitée devenait alopécique et l'examen microscopique montrait une réaction cicatricielle des structures palpébrales profondes, une hyperplasie des épithéliums et une aplasie des glandes sébacées. La régénération ciliaire était quasi absente. A -70°C, on constatait une perte totale des cils et un remplacement des structures palpébrales par un tissu cicatriciel dans lequel on ne reconnaissait plus que les glandes sébacées.

On peut conclure de ces résultats que la destruction du follicule sans atteinte structurale ou fonctionnelle des tissus périphériques s'obtient pour une température moyenne de -30°C (SULLIVAN, BEARD, BULLOCK, 1976). C'est bien la gamme de température avec laquelle on travaille généralement.

XI- 3°) E- Etude expérimentale sur le trichiasis humain

Sullivan et al. ont traité les premiers trichiasis humains, en réalisant un suivi de 23 cas sur 6 à 14 mois. Le procédé de cryoablation ciliaire était toujours identique. On commençait par une anesthésie locale à la lidocaïne associée à de l'adrénaline qui assure une vasoconstriction locale (permettant une congélation rapide et un dégel plus lent). L'application de l'azote liquide pouvait se faire soit par l'application d'une sonde, soit par vaporisation du cryogène. On atteignait une température tissulaire de -30°C vérifiée par thermocouple en 30 à 45 secondes. Le dégel spontané durait jusqu'à 5 minutes. On appliquait ensuite un second cycle de congélation obtenu en 10 à 15 secondes. Les expérimentateurs ont constaté un œdème modéré de la surface traitée dans les douze premières heures. Puis ils observaient un gonflement modéré des tissus adjacents associé à une exsudation de 48 à 72h après la cryothérapie et ce jusqu'à 7 à 10 jours. Dans le même temps, les cils tombaient et la pigmentation cutanée disparaissait.

Dans 5 des cas étudiés, le trichiasis était réapparu, en lien avec l'absence d'utilisation de thermocouple pendant la cryothérapie ou l'absence d'un second cycle de congélation. Les cils avaient repoussé en 4 semaines. Mais un nouveau traitement, complet cette fois, a été couronné de succès.

Cette série de cas a mis en lumière l'importance du contrôle de la température tissulaire, à la fois pour détruire le follicule ciliaire et pour préserver les tissus adjacents, notamment dans la méthode par vaporisation. Le cryogène doit ainsi être délivré avec une dose minimale efficace, que l'on obtient progressivement grâce au contrôle de la température tissulaire.

Notons par ailleurs que cette méthode opératoire n'est pas très sélective, ne permettant pas de choisir individuellement les cils qui seront détruits. On conseille de travailler sous microscope opératoire. En effet, la cryosensibilité est aussi élevée pour les cils mal implantés que pour les cils normaux, souvent très proches, et il faudra donc étroitement contrôler l'étendue de la boule de glace pour préserver le maximum de cils fonctionnels (ARAGON, 1998).

XI- 3°) F- Etude expérimentale avec le protoxyde d'azote

Une étude expérimentale a évalué la cryothérapie au protoxyde d'azote sur 4 chiens sains et 8 chiens présentant un distichiasis. Les cils restants dans le tarse étaient retirés à la pince manuelle. Tous les individus ont présenté une dépigmentation du bord palpébral plus ou moins étendue, détectable à l'éversion de la paupière. Ces zones retrouvaient leur pigmentation en 1 à 2 mois. Sur les 6 mois de suivi, aucune repousse de cil n'a été constatée (ARAGON, 1998).

Un trichiasis sur un chien a par ailleurs été traité par application directe de la cryosonde sur la surface palpébrale épidermique au voisinage du cil anormal. Au contrôle à deux semaines post-op, les cils correspondants aux follicules traités étaient tombés ou ont pu être retirés à la pince sans difficulté. La repigmentation sur ce chien a commencé à partir de 4 semaines mais n'a été complète qu'après 10 semaines (ARAGON, 1998).

Les chiens témoins sains de cette étude ont subits une cryocoagulation focale de la paupière puis un examen histologique de l'aire congelée. On a observé une nécrose de l'épithélium conjonctival en regard de la zone traitée à 24h post-op, une séparation entre l'épithélium et la membrane basale, la présence d'une couche de cellules inflammatoires, des granules de mélanine libérés au sein des couches basales de la conjonctive et une thrombose des capillaires. La régénération de l'épithélium conjonctival a débuté à 5 jours post-op. Les prélèvements à 15 jours montraient une couche d'épithélium conjonctival plus épais et une régénération des glandes sébacées. Après 30 jours, l'épithélium conjonctival et les glandes sébacées ont retrouvé leur aspect normal (ARAGON, 1998).

Chez le chien, la cryoépilation en cas de distichiasis ou de trichiasis est donc une méthode de choix, mais ne permet pas toujours d'éviter le recours à une correction chirurgicale.

XI- 4°) Les alternatives à la cryothérapie des anomalies ciliaires

La prise en charge d'une anomalie ciliaire est globalement assez simple, bien que non sans risque. Le pronostic est donc toujours bon. Toutefois, il pourra arriver que le chirurgien oublie de traiter certains cils très petits ou qui n'ont pas encore émergé, d'où une récurrence fréquente. La papille folliculaire n'est pas toujours détruite ou extraite, ce qui occasionne également des récurrences dans les mois ou les années qui suivent, indépendamment du traitement (SLATTER, 1990). On ne traite généralement que les cils aberrants qui ont des répercussions cliniques, bien que toute anomalie visible doive être corrigée dans la mesure du possible. Dans tous les cas, les animaux présentant ce genre d'anomalies, reconnues comme héréditaires, devraient être écartés de la reproduction (STADES, 1998).

XI- 4°) A- L'épilation mécanique

C'est une méthode très simple, qui soulage immédiatement la zone lésée, mais qui ne dure que jusqu'au terme de la repousse d'un nouveau cil, avec réapparition quasi-systématique des signes cliniques au bout de 3 à 4 semaines (ARAGON, 1998) (SLATTER, 1990). Certains auteurs vont même jusqu'à déconseiller cette technique puisqu'ils considèrent que le poil qui repousse est encore plus agressif (SCHMIDT-MORAND, 1997).

XI- 4°) B- L'électroépilation

Il s'agit de l'électrolyse des follicules pileux grâce à un courant de très faible ampérage (2 à 3 mA) délivré par une très fine électrode insérée dans le follicule du cil pathologique jusqu'à la racine, pendant 20 à 30 secondes. Cette méthode requiert un placement très précis de l'électrode, mais ensuite l'épilation du cil est aisée puisqu'il se retrouve adhérent à l'électrode suite à la destruction du follicule (ARAGON, 1998).

Cette méthode est très simple mais elle nécessite un matériel adéquat. Il est parfois nécessaire de renouveler l'opération si le follicule n'a pas entièrement été détruit et que le poil a été coupé à la base. Le travail sous loupe ou sous microscope opératoire est conseillé.

On travaille toujours avec des courants de faible intensité pour éviter une contraction du muscle orbiculaire qui perturberait la pénétration de l'électrode dans le follicule. Cela évite également la nécrose palpébrale et l'apparition d'une cicatrice inesthétique (ARAGON, 1998). Le temps de coagulation électrique doit également être réduit afin d'éviter la création d'un tissu cicatriciel, qui pourrait se révéler irritant pour la cornée (STADES, 1998).

Les inconvénients de cette méthode sont une durée assez importante du geste, qui doit fréquemment être répété avant d'être totalement efficace sur la destruction complète du follicule. On risque alors la formation d'une cicatrice, une déformation des marges palpébrales, particulièrement chez le chien qui a des paupières anatomiquement fines (CHAMBERS, SLATTER, 1984).

XI- 4°) C- Les techniques chirurgicales

On peut corriger un distichiasis en effectuant une résection d'une lamelle tarso-conjonctivale depuis le bord palpébral, ce qui retire les cils accessoires et les glandes tarsales associées. On risque par cette technique de créer un entropion secondaire au blépharospasme (irritation palpébrale post-opératoire) et à la rétraction cicatricielle, non forcément pathologique mais toujours disgracieux (ARAGON, 1998).

Ces inconvénients sont réduits si on se contente d'une résection partielle d'une bande tarso-conjonctivale à la base des glandes de Meibomius. On commence par exposer la face interne de la paupière à l'aide d'une pince à chalazion, puis on pratique deux incisions parallèles au bord libre, la première à quelques millimètres de celui-ci, l'autre en arrière du cul de sac des glandes tarsales. Une troisième incision est réalisée parallèlement à la surface de la muqueuse à mi-épaisseur de la paupière. La bande de tissu ainsi disséquée est éliminée, ce qui retire les glandes de Meibomius et les follicules des cils surnuméraires. L'avantage est de respecter le bord libre ce qui réduit les complications de rétractation et d'entropion (ARAGON, 1998).

La meilleure technique reste la résection tarso-conjonctivale focale des cils ectopiques, lorsqu'elle est réalisable. Le principe est globalement le même que ci-dessus, mais sur une zone beaucoup plus réduite.

On peut utiliser la technique de correction chirurgicale d'un entropion pour améliorer un trichiasis, en éversant légèrement le bord palpébral. Cependant le lambeau cutané retiré dans ce cas est beaucoup plus petit que dans le cas d'un entropion, et limité à la zone palpébrale atteinte. Dans les cas sévères de trichiasis cicatriciel, une résection de l'ensemble de l'épaisseur palpébrale peut s'avérer nécessaire (SLATTER, 1990).

On évitera l'amputation large limbo-conjonctivale ou la cautérisation qui sont des techniques désormais archaïques et aux conséquences souvent catastrophiques (SCHMIDT-MORAND, 1997).

XII- La cryochirurgie des tumeurs palpébrales

Pendant une cryothérapie, il faudra faire attention à la paupière des petits chiens qui est très fine, et qui subira rapidement des dégâts en cas de trop forte congélation, parfois masquée par le clamp ou la pince à chalazion (MARTIN, 2005).

Les tumeurs palpébrales sont communes dans la plupart des espèces domestiques.

XII- 1°) Les différents types de tumeurs palpébrales

XII- 1°) A- Les tumeurs palpébrales du chien

Elles constituent les néoplasies les plus fréquemment diagnostiquées chez le chien (5%), notamment le chien âgé (78% à plus de 8 ans), mais se diagnostiquent à tout âge même chez le chiot (BARNETT, 2006) (HOLMBERG, 1980). L'aspect histologique est habituellement bénin, même si certains de ces types tumoraux peuvent montrer des caractères malins prononcés, notamment des infiltrations. Le risque de récurrence est donc surtout local. Néanmoins, les métastases sont toujours possibles, bien que très peu décrites (JONGH, 1997) (SCHMIDT-MORAND, 1997). Tous les tissus peuvent occasionner des néoplasies : le tissu glandulaire, le tissu de soutien fibreux, le tissu conjonctif. Les néoplasies de la région oculaire concernent majoritairement les paupières. Elles sont souvent primitives (JONGH, 1997).

Un diagnostic cytologique devra toujours être réalisé, notamment sur les lésions ulcératives, et on préférera si cela est réalisable une biopsie. On pourra sinon réaliser des cytoponctions à l'aiguille fine ou éventuellement des calques par apposition. Dans tous les cas, comme nous l'avons dit, les métastases à distance sont rares, contrairement au cas des néoplasies intraoculaires. On peut relier cette constatation à la moindre vascularisation des annexes oculaires comparativement à la choroïde ou aux corps ciliaires (ARAGON, 1998).

Les trois principaux types tumoraux rencontrés sont les adénomes et adénocarcinomes des glandes sébacées et de Meibomius, les papillomes squameux et les mélanomes bénins. Une étude de Krehbiel et Langham en 1974 évaluait que ces trois entités regroupaient 82,1% des tumeurs de la paupière (ARAGON, 1998). D'autres auteurs considèrent que les adénomes à aspect glandulaire constituent 85% des néoplasies palpébrales, sans caractère de malignité particulier (STADES, 1998). Le type de tumeur semble relié à l'âge.

D'autres types tumoraux peuvent être cités : épithélioma spinocellulaire ou basocellulaires sur les peaux non pigmentées, papillome viral, mélanome malin, mastocytome, lymphosarcome, histiocytomes fibreux malins, carcinome des cellules basales

et carcinome des cellules squameuses, fibromes et fibrosarcomes, hémangiopéricytome, angiosarcomes (SCHMIDT-MORAND, 1997) (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002) (BARNETT, 2006). Le carcinome épidermoïde est anecdotique chez le chien, à la différence du chat (ARAGON, 1998).

Le diagnostic différentiel se fera également avec la leishmaniose, une cicatrice exubérante, un chalazion isolé ou encore un orgelet (furoncle du bord libre palpébral) (JONGH, 1997).

Voici deux tableaux présentant les types tumoraux rencontrés avec leur fréquence propre, d'après deux études distinctes réalisées il y a plus de trente ans.

Classification	Total	Pourcentage
Adénome sébacé	58	28.7
Papillome squameux	35	17.3
Adénocarcinome sébacé	31	15.3
Mélanome bénin	26	12.9
Mélanome malin	16	7.9
Histiocytome	7	3.5
Mastocytome	5	2.5
Carcinome des cellules basales	5	2.5
Carcinome des cellules squameuses	5	2.5
Fibrome	4	2.1
Fibropapillome	2	1.0
Lipome	2	1.0
Carcinome annexiel	1	0.5
Hemangiopéricytome	1	0.5
Lymphome malin	1	0.5
Neurofibrome	1	0.5
Neurofibrosarcome	1	0.5
Epithelioma atypique	1	0.5
Indéterminé	1	0.5
Total bénin	148	73.3
Total malin	54	26.7
Totaux	202	100.0

Tabl.5 : Prévalence des tumeurs palpébrales chez le chien
(d'après Krehbiel JD et Langham RF. Eyelid neoplasms of dogs.
Am J Vet Res 1975 ; 36 : 115)

Classification	Total	Pourcentage
Adénome des glandes sébacées	21	27
Papillome	18	23
Carcinome des cellules basales	15	19
Mélanome	15	19
Carcinome des cellules squameuses	6	4
Autres types	3	8
Totaux	78	100

Tabl.6 : Tumeurs palpébrales majoritaires chez le chien

(d'après Holmberg DL. Cryosurgical treatment of canine eyelid tumors. VCNASAP 1980 ; 10(4) : 831)

Ces tumeurs, selon leur taille et leur emplacement, peuvent altérer la mobilité palpébrale voire causer un entropion, être inesthétiques, irriter la surface oculaire (blépharospasme, hyperhémie conjonctivale persistante, ulcération cornéenne, kératoconjonctivite), ou encore obturer les voies lacrymales (épiphora). Le chien pourra être amené à se gratter à cet endroit. Les symptômes sont toujours la conséquence d'une irritation mécanique du globe, aucun cas n'ayant jamais montré d'implication néoplasique du globe oculaire (HOLMBERG, 1980). Cette dernière observation d'Holmberg pourra être remise en cause dans certains cas peu fréquents.

Chaque type tumoral sera succinctement présenté, en précisant la possibilité de les traiter par cryothérapie. Des détails seront donnés pour quelques-unes des néoplasies citées.

▣ Les adénomes sébacés

Les adénomes sébacés constituent environ 50% des tumeurs palpébrales du chien. C'est la néoplasie la plus rencontrée, notamment chez l'animal d'âge moyen à avancé, avec des prévalences fréquentes à d'autres endroits du corps. Les adénomes sébacés sont des néoplasies bénignes qui dans le pourtour oculaire concernent les glandes de Meibomius (STADES, 1998).

Ils apparaissent sous la forme de nodules habituellement pigmentés et bien délimités au niveau du bord palpébral, sans forcément dépasser du bord libre. Il faudra donc parfois éverser la paupière pour observer l'extension de la tumeur (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002). Chez les chiens âgés notamment, les tumeurs sébacées apparaissent histologiquement fortement inflammatoires ou avec une forte malignité. Elles sont très infiltrantes et grossissent rapidement, mais ont un faible potentiel métastatique (ARAGON, 1998).

Le phénomène tumoral est parfois concomitant de lésions non néoplasiques de type granulomateuses, localisées à l'intérieur du stroma palpébral, appelées chalazions. Ils sont la conséquence d'une rétention de sécrétions lipidiques après obstruction de l'orifice d'une ou plusieurs glandes de Meibomius, qui sont alors bien visibles sur la face interne des conjonctives palpébrales (JONGH, 1997). Ces chalazions peuvent également être traités

efficacement par cryothérapie, donnant des résultats équivalents à l'électrocoagulation (RICKARDS, 1980).

Les adénomes sébacés peuvent causer une irritation et une conjonctivite, et devraient être retirés rapidement après le diagnostic, avant qu'ils ne soient trop gros. L'excision chirurgicale de toute l'épaisseur palpébrale est la technique la plus indiquée. La cryothérapie sera indiquée sur des lésions de taille très réduite, mais les résultats esthétiques seront moins bons qu'après une chirurgie dans le cas de tumeurs plus importantes (SLATTER, 1990). La cryothérapie sera utilisée si on doit se passer d'anesthésie générale. Il faudra congeler toute l'épaisseur cutanée, donc jusqu'à ce que la peau soit adhérente aux tissus sous-cutanés (KRAHWINKEL, 1980).

Les adénomes sébacés peuvent donc être traités par excision chirurgicale, par cryothérapie ou par ces deux techniques combinées. Les taux de récurrence pour ces deux techniques utilisées isolément sont respectivement de 10.5% et 15.1% après 28.3 mois post-chirurgie et 7.4 mois post-cryothérapie. Les effets secondaires sur le long terme sont équivalents, mais le résultat cosmétique serait meilleur après une cryothérapie (PEIFFER, SIMONS, 2002).

▣ Les adénocarcinomes sébacés

Les adénocarcinomes sébacés ressemblent cliniquement aux adénomes des glandes de Meibomius. Histologiquement, ils montrent des signes de malignité, mais ils occasionnent habituellement peu de métastases (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002) (SLATTER, 1990). Ce sont des tumeurs cutanées rares qui apparaissent sporadiquement. La récurrence peut être fréquente lorsque le traitement n'aura pas été assez agressif. Ces tumeurs sont de plus souvent très infiltrantes, mal délimitées, et leur traitement sera difficile, même s'il est précoce, avec de larges marges et un suivi consciencieux (KRAHWINKEL, 1980).

▣ Les papillomes

Les papillomes ont un aspect verruqueux et sont souvent pédiculés, de 5 à 10 mm de diamètre. Ils affectent la peau et les jonctions cutané-muqueuses des paupières, et sont superficiels. Ils ne concernent donc que rarement le bord libre, ce qui les différencie facilement des adénomes palpébraux. Dans le cas où ces lésions sont humectées en permanence par des larmes, elles prennent un aspect blanc crayeux et sont molles. On les retrouve donc sur les paupières et parfois sur la conjonctive. Chez le jeune chien, c'est fréquemment un papovavirus qui en est la cause avec une topographie parfois disséminée : association d'un néoplasme palpébral avec une papillomatose buccale. Ce sont donc des lésions non tumorales, qui peuvent régresser spontanément notamment chez le jeune chien (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002). Chez l'animal plus âgé, c'est une néoformation isolée plus classique, et très fréquente, présente à la fois sur les paupières et sur le reste du corps (SLATTER, 1990). Les papillomes sont autolimitants. Histologiquement, les masses sont bien circonscrites sans tendance à l'infiltration du derme sous-jacent. Le retrait ne sera à envisager que s'il existe une gêne au niveau de la cornée ou alors si la croissance est très rapide. Un traitement systémique avec du cyclophosphamide peut être indiqué (SLATTER, 1990). Les papillomes sont très sensibles au froid, et la cryothérapie pourra souvent être réalisée facilement, même sur patient vigile, avec simplement une anesthésie locale (KRAHWINKEL, 1980).

▣ Les mélanomes

Les mélanomes sont habituellement bénins et se rencontrent sur la face tégumentaire de la paupière, sous forme de multiples petites masses rondes superficielles, sans originalité par rapport aux mélanomes cutanés. On les retrouve préférentiellement chez les vieux chiens à robe très pigmentée. La croissance est lente. Les mélanomes sont également très sensibles au froid (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002).

▣ Les histiocytomes

Les histiocytomes sont des tumeurs primaires des jeunes chiens en croissance et à développement rapide. Elles présentent un aspect dressé, rose, dépilé, de moins d'un centimètre de diamètre généralement. Elles peuvent parfois régresser spontanément en quelques semaines (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002). La cryothérapie donne de très bons résultats (KRAHWINKEL, 1980).

Cette néoplasie est rare sur les paupières de chien. On différencie deux syndromes : l'histiocytomatose multiple et le syndrome de kératoconjonctivite proliférative. L'histiocytomatose multiple se caractérise par de nombreuses masses rosées et dépilées qui poussent autour des paupières et sur la face, qui s'ulcèrent rapidement la plupart du temps. Elle se traite par chimiothérapie (corticostéroïdes ou cyclophosphamide) avec les précautions d'usage. C'est une affection auto-limitative, qui guérit généralement sans laisser de cicatrice. Le syndrome de kératoconjonctivite proliférative, ou histiocytome fibreux, de son côté, apparaît majoritairement chez les colleys, et particulièrement chez des animaux peu pigmentés exposés à des rayonnements solaires intenses. Il montre des masses rosées dressées sur le limbe ou sur la face externe de la membrane nictitante. Cela peut s'accompagner d'une opacification de la cornée en cas d'extension au stroma cornéen, liée à l'accumulation stromale de lipides. Ce syndrome concerne moins fréquemment les paupières, avec de petites masses rosées. Il n'est pas auto-limitatif dans ce cas, et répond peu à la cryothérapie. On rencontre également des cas d'histiocytomes qui sont intermédiaires entre ces deux syndromes (SLATTER, 1990).

▣ Les mastocytomes

Le mastocytome est une tumeur cutanée fréquemment rencontrée chez le chien, qui touche également les paupières et parfois la membrane nictitante. Une infiltration de la conjonctive puis de la cornée est également possible, même sans nature néoplasique. Plus rarement on observe un développement sur le limbe ou l'orbite (SAUNDERS, 1975). Le mastocytome est difficile à traiter par les méthodes conventionnelles, occasionnant des récurrences fréquentes et des métastases aux nœuds lymphatiques de drainage. La cryothérapie donne de bons résultats, avec des marges minimales de 1 cm, et d'autant mieux qu'elle est combinée avec une chimiothérapie. Le suivi post-opératoire régulier (toutes les 2 à 4 semaines) est essentiel. On prendra garde à la libération massive d'histamine et d'héparine suite à la cryonécrose de cellules tumorales. L'apparition d'une hypotension ou d'une hémorragie est cependant peu probable, sauf pour des tumeurs très massives (KRAHWINKEL, 1980).

▣ Les carcinomes des cellules basales

L'excision et la cryothérapie peuvent être utilisées séparément, mais leur utilisation conjointe donne les meilleurs résultats. Il faut néanmoins que la tumeur ne soit pas trop profonde pour être éligible à la cryochirurgie. Une étude sur 262 cas humains a montré que la cryothérapie à l'azote liquide est la technique qui permet de sauvegarder le maximum de tissus sains, notamment dans des zones particulières comme le bord palpébral et les trajets des

voies lacrymales. C'est également une des techniques les plus rapides, et qui nécessite le moins de ré interventions. Elle ne sera cependant pas indiquée sur des tumeurs infiltrantes ou massives, où des techniques chirurgicales spéciales seront appliquées (BUSCHMANN, 1992). Le taux de récurrence à 5 ans est de 5.5% d'après une étude portant sur 1 540 cas humains traités par cryothérapie (MATTHAUS, SCHOLZ, 1981).

Lors du traitement par cryothérapie d'un carcinome des cellules basales sur la paupière, on peut observer une « conjonctivalisation » des glandes de Meibomius, en tout cas chez l'homme. En effet, la cryothérapie détruit les éléments cellulaires de la région congelée, mais préserve les structures de soutien en collagène. Pendant la phase de cicatrisation, les cellules environnantes vont migrer sur cette structure. Certaines glandes de Meibomius, ayant perdu leurs cellules sébacées durant la congélation, mais ayant préservé leurs loges collagéniques, peuvent se voir épithélialiser par l'épithélium conjonctival qui migre dans la zone alentour. Cette situation semble faciliter l'extension et maintenir une certaine inflammation exogène de la lame tarsale (DAICKER, BUCHNER, KRAUS, 1994).

XII- 1°) B- Les tumeurs palpébrales du chat

Dans l'espèce féline, les néoplasies cutanées sont généralement malignes et la plupart peuvent concerner les paupières. Elles restent quand même rarement diagnostiquées (STADES, 1998). Les tumeurs primaires sont plus nombreuses : adénome tarsal de la paupière, mélanome malin... (JONGH, 1997). Mais la dominante pathologique est le carcinome épidermoïde. On retrouve ensuite globalement les mêmes types tumoraux que chez le chien. Il faudra toujours dans cette espèce distinguer les néoplasies des granulomes éosinophiliques, qui peuvent prendre des aspects variés.

□ Les carcinomes épidermoïdes

La tumeur la plus régulièrement diagnostiquée est le carcinome épidermoïde ou carcinome des cellules squameuses, encore appelé épithélioma palpébral nécrosant (CLERC, 2005). On la rencontre sous la forme d'une lésion ulcérée, en dépression ou en légère surélévation, mais jamais exubérante, couverte par une fine croûte, rouge ou noire, parfois exsudative et localisée sur le bord palpébral ou son voisinage. Les signes cliniques seront un épiphora permanent, une excoriation périoculaire, une conjonctivite chronique, une blépharite parfois crouteuse ou hémorragique. Ces signes sont habituellement unilatéraux. Leur manque de spécificité rendra le diagnostic histologique ou cytologique incontournable (SLATTER, 1990).

On peut également la retrouver sur les lèvres et sur les oreilles (STADES, 1998). Histologiquement, la lésion se distingue par des amas irréguliers de cellules épithéliales atypiques migrant vers les couches cellulaires sous-jacentes après rupture de la membrane basale épithéliale. Les métastases sont souvent tardives mais l'invasion locale peut être extensive jusqu'aux nœuds lymphatiques régionaux. Le degré de malignité est généralement bas (SLATTER, 1990). On peut constater un envahissement secondaire de la conjonctive, de la membrane nictitante ou de l'orbite. Le pronostic dépend alors du degré de différenciation cellulaire estimé à l'analyse histologique (ARAGON, 1998). L'extension est rapide, érosive voire nécrosante et persistante (CLERC, 2005). Une prédisposition existe chez les chats non pigmentés, à cause d'une probable hypersensibilité aux rayonnements ultra-violet. La prévalence serait également plus importante dans les régions très ensoleillées ou situées en altitude (SLATTER, 1990).

La cryothérapie donne de bons résultats, notamment si elle est effectuée avec des marges importantes, à cause de la mauvaise délimitation tumorale. Un suivi post-opératoire

consciencieux et régulier est essentiel, et toute suspicion de récurrence doit donner lieu à une nouvelle biopsie. Dans le cas, d'une localisation auriculaire, tout le bord du pavillon peut être congelé (KRAHWINKEL, 1980).

Une étude récente a porté sur le traitement par cryothérapie à l'azote liquide de 100 lésions de carcinome des cellules squameuses sur 50 chats domestiques, situées sur des zones non pigmentées de l'oreille (32), des paupières (12) ou du nez (40) ou autres (16). Un traitement unique a occasionné une rémission sur 36 chats (72%) et 80% des lésions. Des complications sont cependant apparues chez 13 chats (26%). Les auteurs rapportent également la prédisposition des chats blancs pour cette néoplasie (LUCAS, LARSSON, 2004).

▣ Les épithéliomas basocellulaires

Les épithéliomas basocellulaires sont relativement peu fréquents (à la différence de l'espèce humaine), majoritairement bénins et peuvent affecter la paupière. Ils sont généralement bien circonscrits mais leur tendance à s'ulcérer les rend très semblables aux épithéliomas spinocellulaires (ARAGON, 1998).

La cryothérapie est souvent utilisée sur ces lésions, selon des techniques très variables, avec de un à trois cycles de congélation. Il est néanmoins recommandé de ne pas traiter des lésions agressives, pour lesquelles l'histologie a montré une forte malignité, afin d'espérer un fort taux de rémission. Dans le cas de la paupière, des défauts peuvent apparaître suite à la congélation de toute l'épaisseur palpébrale, et devront être traitées par des techniques de reconstruction chirurgicales. Des récurrences sont possibles, et la cryothérapie ne sera alors pas la technique de choix. Les résultats esthétiques sont habituellement excellents sur des cas indiqués (STERRY, 2006).

▣ Les fibrosarcomes

On rencontre fréquemment des fibrosarcomes des paupières dans l'espèce féline. Chez l'individu âgé, ils sont généralement focaux, nodulaires situés dans le derme ou en sous-cutané, avec une ulcération de surface quasi systématique. Les caractéristiques histologiques sont une dissémination des fibroblastes entre les amas de fibres de collagène. Le pronostic est corrélé à l'index mitotique. Les fibrosarcomes du jeune chat sont induits par le virus du sarcome félin (FeSV), qui est un mutant du virus leucémogène félin (FeLV), et se présentent sous une forme multicentrique (ARAGON, 1998). Ces tumeurs sont généralement assez cryorésistantes, du fait de leur teneur élevée en tissu fibreux. La cryothérapie comprendra donc un triple cycle de congélation à -40°C (KRAHWINKEL, 1980).

▣ Les mastocytomes

Les mastocytomes peuvent prendre la forme de masses palpébrales uniques ou multiples, surélevées, ulcérées, plus ou moins circonscrites, intradermiques, sous-cutanées ou épidermiques. Leur apparence est en pratique très variable (ARAGON, 1998).

▣ Les autres néoplasies palpébrales du chat

Les papillomes et les tumeurs des glandes sébacées sont plus rares chez le chat. La prise en charge des autres types tumoraux chez le chat pourra se faire sur un modèle chien, étant donné la faible quantité de données spécifiques à cette espèce.

XII- 1°) C- Les tumeurs palpébrales du cheval

Les mélanomes palpébraux sont fréquents (ARAGON, 1998). On les trouve surtout sur des chevaux gris, avec une prédisposition raciale chez les Arabes et les Percherons. Qu'ils soient isolés ou multiples, leur traitement se fera par excision chirurgicale et cryothérapie (GELATT, 2000). On rencontre parfois des mastocytomes et des fibrosarcomes (SAUNDERS, 1975).

On peut également diagnostiquer des sarcoïdes de la paupière ou des tissus sous-cutanés environnants ; ce sont des tumeurs ulcératives et infiltrantes du derme ou du tissu sous-dermique, adhérentes au derme superficiel, à croissance lente, d'aspect grumeleux et nodulaire, laissant la peau intacte, et à faible aptitude métastatique. C'est la deuxième tumeur palpébrale la plus fréquente chez le cheval. On peut retrouver des lésions ailleurs sur la face ou sur le corps, mais la tumeur est souvent restreinte aux paupières. Elle peut parfois ressembler à l'habronérose, dans les régions d'endémie, mais les lésions d'habronérose sur les paupières s'ulcèrent fréquemment lors de leur évolution, et dévoilent alors un centre nécrotico-purulent. La prévalence saisonnière et la présence de mouches peut également servir au diagnostic différentiel (SLATTER, 1990). Les sarcoïdes touchent surtout les jeunes chevaux (<4 ans), indépendamment de la race. L'efficacité de la cryothérapie est très variable ; celle-ci devra être agressive : au moins 3 cycles à -40°C (FRETZ, BARBER, 1980). Des cryothérapies répétées sont souvent requises et la guérison n'est effective que dans 60 à 80% des cas. D'une manière générale, la cryothérapie du pourtour de l'œil est de mauvais pronostic (91% de récurrence), et son utilité sur les sarcoïdes péri-oculaires est très contestée (SMITH, 2002).

L'excision chirurgicale est souvent compliquée à cause du caractère infiltrant, d'un stade avancé ou de marges incertaines, et la récurrence est fréquente. D'une façon générale, les marges d'excision devraient être larges, et on doit dans tous les cas prévoir des techniques de reconstruction. Pour ces raisons, la thérapie de première intention est souvent l'immunothérapie au BCG, bien qu'elle nécessite une certaine expérience. Dans un deuxième temps, si cela se révèle inefficace, la cryothérapie ou la radiothérapie seront indiquées. On ne commencera la reconstruction chirurgicale éventuelle qu'après 3 mois sans signe de récurrence dans ces cas. A noter que l'immunothérapie au BCG est moins efficace à la suite d'une cryothérapie (SLATTER, 1990).

Les carcinomes épidermoïdes (appelés auparavant carcinomes à cellules squameuses ou épithéliomas spinocellulaires) sont fréquents chez le cheval, et particulièrement chez ceux vivant en altitude, et occasionne de 10 à 15% de métastases. D'autres facteurs de prédisposition que l'altitude existent, comme l'exposition au soleil ou la dépigmentation cutanée, qui sont considérés comme les deux principaux. La prise en charge doit être la plus précoce possible. Le taux de récurrence local est important, même si l'aptitude métastatique est faible. Le pronostic dépendrait plus de l'observance du traitement que de la localisation primaire de la néoplasie ou du type de traitement choisi. Le taux de non récurrence peut aller jusqu'à 89% d'après une étude de Fraunfelder et al. sur 20 cas de tumeurs périoculaires sur des chevaux, traitées par excision chirurgicale et radiothérapie (SLATTER, 1990). Une autre étude plus récente rapporte des taux de guérison de 84% sur 25 yeux chez 20 chevaux, indiquant que l'administration en topique de 5-fluoro-uracile permettrait certainement d'améliorer ces chiffres sans avoir recours à la radio ou la chimiothérapie plus contraignante (UTTER, WOTMAN, 2010).

XII- 1°) D- Les tumeurs palpébrales des bovins

On observe principalement le carcinome épidermoïde (ou épithélioma spinocellulaire ou encore carcinome des cellules squameuses ou CCS), de caractère malin. Il est considéré comme héréditaire, et sa prévalence varie avec l'âge, la race, et l'exposition au soleil (complication de kératose actinique). C'est une affection du globe et des annexes qui a une importance économique non négligeable dans certaines races comme les Hereford (prévalence jusqu'à 10%) et assimilées, les Simmental, les Frisonnes et les Shorthorn notamment. C'est le type tumoral malin le plus rencontré à l'abattoir (80%). Les paupières sont concernées dans 12 à 15% des cas de CCS chez les bovins. Ce type tumoral peut aussi toucher la sclère, la conjonctive, la cornée et le tissu cutané péri-oculaire, car il peut affecter n'importe quelles cellules épithéliales. Les animaux aux conjonctives pigmentées seraient moins concernés. L'âge d'apparition moyen se situe entre 7 et 9 ans, les cas étant rare avant 4 ans. La tumeur débute habituellement par une plaque épidermique, évoluant en un papillome épidermique puis en carcinome épidermoïde (ARAGON, 1998). Cette affection a servi de modèle d'étude en 1973 pour la cryothérapie des tumeurs oculaires et péri-oculaires chez l'homme. Au cours de ces expérimentations, il a été développé une technique permettant des taux de guérison allant jusqu'à 90% (SLATTER, 1990) (MARTIN, 2005) (FARRIS, 1980).

Le traitement classique comporte une exérèse chirurgicale suivie par une radiothérapie ou une électrochirurgie. La précocité du traitement est déterminante, et devrait concerner toutes les lésions suspectes de malignité : une ulcération focale de la paupière, une kératose palpébrale, des plaques épidermiques, ... (ARAGON, 1998). On estime que la cryothérapie est indiquée pour des lésions de moins de 2,5 cm, sachant que pour des tumeurs de plus de 5 cm la réponse au traitement est faible et la récurrence fréquente. De même les lésions envahissantes ou occasionnant des métastases ne sont pas une indication de la cryothérapie (PEIFFER, SIMONS, 2002). Des taux de guérison de 97% ont cependant été rapportés, même sur des lésions de grande taille (dont 73% de plus de 20 mm) (GELATT, 2000) (MAGGS, 2008).

On retrouve également dans cette espèce des papillomes d'origine virale, concernant les paupières et les conjonctives, signes d'une papillomatose généralisée (SLATTER, 1990).

XII- 2°) Le traitement cryochirurgical des tumeurs palpébrales

La cryothérapie constitue une alternative intéressante à l'exérèse chirurgicale, notamment pour les tumeurs bénignes ou peu agressives comme c'est souvent le cas pour les néoplasies palpébrales canines. Elle peut également venir en complément d'une chirurgie qui aura dégrossi la tumeur sans toutefois écarter toutes les cellules à risque. Certains auteurs la conseillent en cas de tumeur envahissante ou récidivante (JONGH, 1997). Les petites tumeurs palpébrales dans l'espèce féline ou encore les carcinomes épidermoïdes réagissent bien à la cryothérapie. C'est une technique très rapide, réalisable en moins de 10 minutes (HOLMBERG, 1980).

XII- 2°) A- Description de la procédure de cryothérapie des tumeurs palpébrales

L'animal devra subir une sédation et des anesthésies régionales sensitives et motrices, voire une anesthésie générale dans certains cas. On peut souvent se dispenser de l'anesthésie générale, ce qui est un avantage important notamment chez un animal âgé ou dans les espèces

équine et bovine (chirurgie animal debout) (MARTIN, 2005). La préparation de l'animal consiste simplement à injecter des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour éviter une inflammation post-opératoire excessive, et à tondre puis nettoyer rapidement la zone opératoire (CLERC, 1997). A ce stade, il faudra avoir décidé si la prise en charge se fera grâce à une cryothérapie seule, ou associée à la chirurgie ou à la vaporisation au laser CO₂. Nous décrirons ci-dessous la phase de cryothérapie seule.

En pratique, on emballe la lésion avec des éponges chirurgicales imprégnées de vaseline. La paupière est immobilisée et éversée dans une pince à chalazion large. On peut être amené à couper le dessus de la masse pour réduire la quantité de tissu à congeler et avoir une surface plane et régulière pour appliquer le cryogène. L'application locale de nitrate d'argent peut permettre une réduction des saignements post-opératoires. Une biopsie peut être réalisée dans certains cas. On n'oubliera pas de protéger la cornée avec une pommade ophtalmologique (HOLMBERG, 1980). Puis la lésion et la marge de tissu sain alentour (3 mm environ) sont gelées et forment ce qu'on appelle la boule de glace. Cela cause la mort des cellules, la nécrose et la mue par escarrisation, puis la cicatrisation sur un tissu de granulation. On utilise des sondes dont la température et la durée d'application sont adaptées pour congeler la lésion et les marges de manière complète et appropriée. Ces sondes sont des cryodes à glaucome de 2.5 mm de diamètre ou dans l'idéal une cryode en forme de T, avec une pression de détente de 560 mm de mercure (appareil Krymed 1000) (CLERC, 1997). En l'absence d'utilisation de ces sondes, c'est-à-dire en pulvérisant le cryogène (souvent de l'azote liquide) sur la lésion, la congélation est parfois inadéquate et les tumeurs récidivent, requérant alors des traitements additionnels, ou alors la destruction cellulaire est excessive et favorise l'apparition d'un entropion ou d'un ectropion iatrogènes. La méthode la plus efficace est le double cycle de congélation-décongélation, où les tissus sont gelés à -25°C pendant environ 45 secondes et où le dégel peut aller jusqu'à 20°C avant application de la seconde congélation, généralement plus rapide. Il se peut que l'épaisseur entière de la paupière soit gelée, sans conséquence défavorable (HOLMBERG, 1980).

L'utilité de la pince à chalazion est encore une fois démontrée : elle permet de manipuler facilement la zone lésionnelle, tandis que l'anneau métallique délimite adéquatement l'aire de congélation et facilite l'hémostase, la réalisation de la biopsie, la congélation rapide et le dégel lent. L'ischémie occasionnée potentialise également la congélation des cellules. Par ailleurs, on a constaté sur des animaux de laboratoire que la congélation des tumeurs entraîne une augmentation de l'antigénicité des cellules tumorales et une augmentation de la réponse immunologique contre la tumeur, comme nous l'avons déjà signalé plus haut (SLATTER, 1990).

On a toujours une douleur post-opératoire pendant quelques jours, un œdème de la paupière pendant environ 48h et parfois une dépigmentation et une alopécie quelquefois irréversible. L'aspect peut être foncé, jusqu'à ce que la nécrose et la mue aient pris place. Le traitement post-opératoire consiste en l'administration trois fois par jour d'une pommade anti-inflammatoire pendant 7 jours. La repigmentation se fait généralement en 3 à 4 mois (CLERC, 1997).

La complication la plus redoutée est une nécrose extensive avec une forte perte de substance (JONGH, 1997). Malgré l'escarrisation des tissus congelés, la paupière réussit généralement à maintenir son architecture sans avoir recours à une chirurgie de reconstruction secondaire (MARTIN, 2005). C'est la technique qui semble donner le moins de réaction cicatricielle (CLERC, 1997).

XII- 2°) B- Résultats d'études cliniques dans les différentes espèces

▣ Chez le chien

Une étude comparative entre la chirurgie et la cryothérapie dans le traitement des tumeurs palpébrales chez le chien a été menée par Roberts et al. sur 255 cas (ROBERTS, SEVERIN, LAVACH, 1986). Les cryogènes utilisés étaient indifféremment du protoxyde d'azote ou de l'azote liquide, vaporisés ou appliqués par l'intermédiaire d'une sonde de contact sur la lésion, par un double cycle de congélation. L'auteur stoppait la congélation lorsque la boule de glace dépassait de 3 à 5 mm des marges tumorales visibles, correspondant à une température tissulaire de -20 à -25°C. Avec les deux techniques, les effets secondaires ont semblés équivalents : œdème palpébral, conjonctivite, chémosis, dépigmentation, striction cicatricielle. Cependant, l'aspect esthétique était jugé plus acceptable suite à la cryothérapie. Les taux de récurrence étant semblables, l'efficacité des deux techniques semblait équivalente. L'avantage de la cryothérapie reste une durée de traitement et d'hospitalisation réduite. On notait une durée moyenne de récurrence augmentée lors d'exérèse chirurgicale, liée à un retrait complet des cellules tumorales lors de la chirurgie, alors que la cryothérapie pêche souvent par des problèmes de congélation incomplète. La majorité des tumeurs récidivantes étaient des adénomes sébacés riches en lipides qui fournissent un certain degré de cryoprotection, et pauvres en eau ce qui retarde les phénomènes de cristallisation et de déshydratation causant la cryolésion. Cela peut permettre d'expliquer ces résultats. De plus, les tumeurs de l'essai étaient entourées de tissus à réaction inflammatoire granulomateuse, altérant la précision lors du placement de la sonde (ROBERTS, SEVERIN, LAVACH, 1986).

Roberts et Severin (MARTIN, 2005) ont montré que le degré de récurrence des tumeurs du chien est le même après une chirurgie ou une cryothérapie, mais le délai de récurrence moyen est de 7.4 mois pour la cryothérapie contre 28.3 mois pour la chirurgie. Dans cette expérience, la cryothérapie au protoxyde d'azote présente un degré de redéveloppement élevé même pour des formes bénignes de néoplasie des paupières du chien. L'azote liquide, plus difficile à maintenir et à administrer, a montré une efficacité à traiter une grande variété de néoplasies, et notamment le carcinome des cellules squameuses dans de nombreuses espèces (MARTIN, 2005).

La cryothérapie reste indiquée dans le traitement des tumeurs palpébrales bénignes et malignes, par sa facilité d'utilisation et sa non-invasivité. Les séquelles post-opératoires sont fréquentes mais de bon pronostic. L'intégrité fonctionnelle des annexes est assurée par le tissu fibreux entourant les glandes de la paupière et le système nasolacrimal du chien, ce qui les rend assez cryorésistantes pour supporter une congélation agressive.

▣ Chez le chat

Une étude a évalué l'efficacité de la cryochirurgie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés du chat, par une analyse rétrospective courant sur 9 ans (CLARKE, 1991). Sur les 198 lésions répertoriées sur 122 chats, 163 ont été traitées par cryothérapie. Elles se composaient de 50 atteintes auriculaires, 23 palpébrales et 90 nasales. L'aspect tumoral variait de la petite lésion ulcérée à des lésions sévères érosives ou prolifératives. La technique opératoire consistait en une cryoadhésion ou une vaporisation directe du cryogène par l'intermédiaire d'un système Frigitrionics CS76 à l'azote liquide. Les tumeurs palpébrales étaient traitées par cryoadhésion avec une sonde à embout fermé de 5 à 10 mm qui préservait les structures du globe oculaire. L'adhésion de la cryode au tissu était favorisée par l'application préalable d'un gel lubrifiant sur la lésion. Une solution saline stérile avait été injectée en profondeur dans la lésion afin d'éviter la congélation de la totalité de l'épaisseur

palpébrale et de protéger la cornée. Le contrôle des températures tissulaires était effectué par des thermocouples, dont les aiguilles étaient implantées en tissu sain à 4 mm environ de la marge lésionnelle et aussi à la profondeur estimée de la marge tumorale. Chaque lésion subissait 1 à 2 minutes de congélation de -25 à -40°C en double cycle. La cornée était lubrifiée et maintenue éloignée des tissus congelés pendant toute la durée de l'opération. Les contrôles post-opératoires étaient réalisés à 4 jours, 2 mois et 12 mois pour chaque chat. Ils comprenaient un examen clinique s'il était réalisable, ou alors un contact téléphonique avec le propriétaire ou le vétérinaire référant. Les échecs regroupaient les absences de cicatrisation de la lésion et les récurrences tumorales sans ré intervention (non réalisable techniquement ou non souhaitée par le propriétaire). Toutes les lésions palpébrales et auriculaires étaient résolues suite à un unique traitement. Seules les tumeurs nasales présentaient des récurrences. Dans certains cas on notait une déformation minime des paupières, sans pour autant nécessiter de chirurgie palpébrale reconstructrice (CLARKE, 1991).

Certains carcinomes épidermoïdes cutanés sont réfractaires à la cryothérapie, et peuvent présenter des marges infiltrantes (fréquent concernant les carcinomes du plancher nasal). La vascularisation importante des tissus traités occasionne un dégel rapide, pénalisant l'efficacité de la cryothérapie. Le recours à la pince à chalazion dans le traitement de tumeurs palpébrales est encore une fois une nécessité. Les conditions idéales de cryodestruction cellulaire sont une congélation rapide à -20°C suivie d'un dégel lent. Les vitesses de changement de températures sont prépondérantes sur les températures atteintes dans l'efficacité de la cryonécrose (ARAGON, 1998). Cela justifie l'utilisation de l'azote liquide associée à des systèmes de contrôle de la température tissulaire. Dans ces conditions, la cryothérapie est une modalité rapide et efficace dans le traitement des carcinomes épidermoïdes félines. Elle permet de traiter successivement de multiples lésions avec des conséquences esthétiques et fonctionnelles minimales.

□ Chez le cheval

La cryothérapie trouve son intérêt dans le traitement des sarcoïdes équin, souvent localisés sur les paupières. Ce sont des lésions superficielles dont le taux de récurrence après exérèse chirurgicale est évalué à 50 %. Une étude de Fretz et Barber a utilisé l'azote liquide sous forme de spray avec un contrôle par thermocouples. La cryonécrose des tissus sains adjacents était évitée par l'utilisation d'isolants tels que le polystyrène ou des gazes imbibées de nitrofurazone placées autour de la tumeur. Selon la taille de la tumeur, la cryothérapie devra être utilisée seule (petites tumeurs < 6 cm de diamètre) ou couplée à l'exérèse chirurgicale. Le taux de récurrence des sarcoïdes traités par cryothérapie varie entre 5 et 30 % (FRETZ, BARBER, 1980).

Tarwid et al. ont décrit la cryothérapie comme l'un de traitements les plus efficaces pour les sarcoïdes du cheval, tandis que Knottenbelt et Kelly trouvaient un fort taux de récurrence après la cryothérapie et une transformation vers une forme plus agressive du sarcoïde (MARTIN, 2005). On recommande de réaliser un double cycle de congélation à -20°C que l'on contrôle par des thermocouples placés à la base des tumeurs traitées. L'azote liquide serait préférable. Avec ces précautions, Joyce évoque un taux de guérison de 86.6% sur des carcinomes épidermoïdes à manifestation oculaire ou non chez le cheval (GELATT, 1991).

□ Chez le bovin

La cryothérapie est une manière rapide mais imprécise de traiter les tumeurs. Dans le cas de néoplasies potentiellement malignes, l'efficacité de la congélation à -20°C devrait être contrôlée par thermocouples implantés dans la lésion. Chez les bovins, la cryothérapie peut parfois être effectuée sous simple sédation, ce qui est un avantage pratique important.

La cryothérapie à l'azote liquide est la plus populaire pour les tumeurs superficielles. En effet, c'est une technique simple, rapide, sans odeur, sans couleur, qui ne brûle pas, qui ne produit pas de vapeurs irritantes ou toxiques, disponible rapidement, peu coûteuse et efficace (point d'ébullition très bas à -195.6°C). Elle offre une analgésie prolongée par la blessure des nerfs sensitifs, nécessite peu de soins pré ou post opératoires, présente des effets secondaires négligeables, peut être répétée, et est très adaptée aux tumeurs suspectées pré malignes (ulcères focaux, kératoses, plaques épidermiques). La cryothérapie est indiquée sur un carcinome épidermoïde de moins de 50 mm de diamètre, bien marginé et sans envahissement osseux ni métastase. Sinon il faudra réaliser une excision chirurgicale au préalable.

On combine généralement une anesthésie de surface à une anesthésie rétrobulbaire pour traiter les lésions de la conjonctive, de la cornée et de la membrane nictitante. Pour les paupières on réalise une anesthésie régionale. Dans le cas de tumeurs palpébrales ou oculaires de plus de 1 cm de diamètre, il faudra brancher des aiguilles de thermocouple placées à 0.5 cm des marges de la tumeur et à la base de la masse, afin de bien contrôler l'extension et la profondeur de la congélation. Les extrémités des électrodes devront être recouvertes pour avoir des mesures significatives et éviter que le cryogène ne vienne à leur contact. De plus, la tumeur pourra être entourée de polystyrène, de lubrifiant chirurgical ou de gazes imprégnées de vaseline afin de protéger les tissus alentours. On utilise la plupart du temps des sprays à l'azote liquide pour ce genre de tumeurs, plus efficace que le protoxyde d'azote. Au-delà de 2 cm de diamètre, on utilisera un spray de calibre 15. On le dirige vers le centre de la tumeur, à une distance de 1 ou 2 cm, et on applique le cryogène pendant la durée nécessaire. On réalisera encore une fois un double cycle de congélation-décongélation (GELATT, 1991).

Une étude de 1974 étudiait la cryothérapie sur 609 lésions oculaires ou péri-oculaires de carcinome épidermoïde sur 295 bovins. Les localisations des lésions étaient le limbe (43%), les paupières (35%), la membrane nictitante (12%) et le canthus interne (10%). 52% des lésions dépassaient les 6 mm de diamètre. Un simple cycle de congélation permettait 66% de guérison contre 97% avec un double cycle à -25°C . Plusieurs unités cryochirurgicales avaient été testées, mais la préférence allait à la vaporisation d'azote liquide. Une nouvelle cryothérapie pouvait être réalisée si la régression n'était pas suffisante. La précocité du diagnostic et du traitement est primordiale, avant qu'il n'y ait de métastase ou d'envahissement osseux. La cryothérapie n'est cependant pas indiquée sur des lésions de plus de 3 à 5 cm ou aux marges incertaines, puisqu'elle ne sera pas assez puissante.

Le protocole de traitement standard établi lors de cette étude était le suivant : on utilisait des unités de vaporisation d'azote liquide (C76 ou Cryogun par exemple) ; on sédait l'animal au Rompun ND, en tout cas pour des lésions de plus de 2 cm de diamètre ; on tondait et on nettoyait la zone opératoire ; on pouvait dessiner la boule de glace à obtenir avec un feutre sur la peau de l'animal, en prenant en compte les marges de 5 à 7 mm ; on plaçait un thermocouple à la base de la lésion et un deuxième à 5 mm du bord de la masse pour les grosses tumeurs ; on protégeait la cornée et les tissus environnants avec du polystyrène ou de la pommade, sans oublier l'espace entre les paupières et le globe oculaire ; on choisissait le spray le plus gros possible pour avoir une vitesse de congélation maximale (20G pour 1cm, 18G au dessus) ; le bout de la sonde était tenu à 5 à 10 mm du centre de la lésion et on gelait les tissus sans bouger, en vérifiant visuellement l'étendue de la boule de glace, et à l'aide des thermocouples (jusqu'à -25 à -40°C). On pouvait parfois décrire une légère rotation ou une spirale pour que les tissus périphériques atteignent la température désirée, une fois que le thermocouple placé en profondeur avait indiqué qu'une température suffisante avait été atteinte. Dans le cas contraire, on appliquait le cryogène de manière intermittente, ce qui permettait à la périphérie de se réchauffer et ne pas être trop congelée, tandis que la profondeur atteignait progressivement la température désirée (sinon il faudrait procéder

autrement, par pénétration notamment). Après une phase de décongélation jusqu'à 5°C minimum, on recommençait un deuxième cycle de congélation de la même manière. Ce protocole prenait environ 15 minutes.

Dans le cas d'une cryothérapie cornéo-sclérale, on se passe de thermocouples, mais le reste du procédé est le même, avec des marges de 3 mm environ au-delà des lésions visibles. Les temps de congélation ne sont pas enregistrés, mais en général 30 secondes de congélation sont suffisantes. Un œdème de la cornée peut apparaître, mais régresse spontanément en 2 semaines sans séquelle visible. Si la tumeur a envahi la chambre antérieure, la cryothérapie doit durer plus d'une minute de congélation, mais on a alors de forts risques d'atrophie du globe. Des soins post-opératoires ne sont pas requis, les infections concernant moins de 1% des cas de bovins traités. Les complications sont rares, allant d'une alopecie de la zone traitée à des infections secondaires, des hémorragies intraoculaires ou encore une nécrose massive des tissus avec perte d'une paupière. Cela arrive surtout lors du traitement de lésions trop grandes pour subir une cryothérapie (FARRIS, 1980).

En comparaison avec d'autres techniques, comme l'excision chirurgicale avec éventuellement une énucléation dans les cas sévères, des injections intra tumorales de BCG et l'hyperthermothérapie, la cryothérapie présente des résultats équivalents sinon meilleurs. Ses avantages sont que c'est une technique simple et rapide, créant une analgésie post-opératoire, sans soins pré ou post-opératoires, et qui peut être répétée et utilisée sur des lésions multiples. Ses inconvénients sont que des lésions de plus de 2.5 cm de diamètre sont longues à traiter, que des lésions de plus de 5 cm de diamètre ne peuvent pas être traitées, et que le matériel et l'équipement sont assez onéreux, bien que l'azote liquide ne soit pas cher (\$1.50 le litre). Un litre peut d'ailleurs permettre de traiter 5 à 10 lésions de 1 cm de diamètre. C'est donc une méthode peu chère et sans risque pour l'opérateur, qui a déjà fait ses preuves dans le traitement de cancers de la peau chez l'homme et de sarcoïdes chez les chevaux, au moins aussi bien que la radiothérapie. Les autres options thérapeutiques requièrent plus d'applications, sont plus incertaines, et peuvent présenter des risques à la fois pour le patient et pour l'opérateur. Par exemple, l'immunothérapie au BCG peut entraîner des réactions d'anaphylaxie. De son côté, l'hyperthermie ne permet de traiter efficacement que de petites lésions, inférieures à 5 mm, avec une forte réaction inflammatoire et une cicatrice marquée sur le tissu cornéen (FARRIS, 1980).

XII- 3°) Alternatives à la cryothérapie des tumeurs palpébrales

La meilleure prise en charge d'une tumeur palpébrale associera différents traitements, comme l'excision chirurgicale associée à la cryothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'immunothérapie, afin de détruire toutes les cellules néoplasiques restantes. Un retrait incomplet des cellules tumorales est fréquent, jusqu'à 50% des cas selon les études, à cause de la nature infiltrante des tumeurs et de l'obligation de préserver la fonctionnalité des tissus. Le taux de récurrence moyen est rapporté entre 8 et 12% chez l'homme. On l'a évalué à 9% chez les animaux (HOLMBERG, 1980).

Certaines études cliniques sont très précieuses pour dire quelle thérapie ne marche pas sur tel type tumoral. Mais des variations d'efficacité existent pour chaque type tumoral, selon la malignité, la vitesse de croissance, la position, les métastases, l'envahissement local, et la réponse aux traitements antérieurs et actuels. D'où la nécessité de bien déterminer le type

tumoral grâce à la biopsie et à l'analyse histologique afin de se référer aux publications et d'effectuer la meilleure prise en charge thérapeutique possible (SLATTER, 1990).

Lors du traitement d'une tumeur palpébrale, il faut veiller à maintenir une fonction adéquate de la paupière, sans requérir à la greffe cutanée, même lorsque l'on retire plus de 30 % de la longueur palpébrale. La minimalisation de la taille de la lésion chirurgicale peut ainsi contribuer à la diminution de la déformation palpébrale post-opératoire, sans pour autant réaliser un retrait incomplet de la tumeur. De plus les lésions chirurgicales inévitablement occasionnées devront être les plus réduites possibles, notamment dans le cas de néoplasies invasives, afin d'éviter au maximum les récives.

XII- 3°) A- La prise en charge chirurgicale

On rappelle que les néoplasmes palpébraux dans l'espèce canine sont habituellement bénins bien que localement invasifs, contrairement au chat. Il n'y a que peu de répercussions systémiques, mais les altérations tissulaires locales peuvent justifier une intervention chirurgicale.

En première intention, on réalise une exérèse chirurgicale de la tumeur palpébrale, avec si possible le nœud lymphatique de drainage (SLATTER, 1990). La technique de reconstruction palpébrale ou blépharoplastie est variable selon la localisation, la taille et la nature de la pièce d'exérèse. Par exemple, le retrait d'un carcinome épidermoïde est généralement curatif si l'exérèse est large, mais la reconstruction nécessite une greffe tissulaire (ARAGON, 1998). Selon le type tumoral, les marges seront plus ou moins importantes.

Si la taille de la tumeur est inférieure au quart (voire au tiers) de la longueur palpébrale, on peut retirer un triangle de paupière sur toute son épaisseur, ce qui dépasse habituellement largement les marges tumorales. L'incision pentagonale, également appelée en maison, est également souvent utile car elle crée des cicatrices plus jolies. Cela peut se faire sous simple sédation avec une bonne anesthésie locale. Mais si l'exérèse nécessite d'être encore plus large, il faudra réaliser une anesthésie générale et une blépharoplastie suffisante pour compenser le déficit tissulaire occasionné (ARAGON, 1998). Une transposition de conjonctive palpébrale pourra s'avérer nécessaire dans certains cas, pour laquelle le chirurgien dispose de techniques variées. Il faudra prendre garde à la suture qui reforme le bord libre, réalisée en forme de 8, ou alors avec un point simple dont le nœud est éloigné de la cornée. La conjonctive palpébrale n'a pas besoin d'être suturée, et on évite ainsi d'irriter la cornée. On utilise toujours un fil résorbable (type polyglactin 6-0) (PETERSON-JONES, CRISPIN, 2002).

Dans tous les cas, les marges de la pièce d'exérèse devront subir un examen anatomopathologique pour estimer s'il faut ré intervenir au cas où des cellules néoplasiques sont encore présentes.

XII- 3°) B- L'immunothérapie

On souhaite stimuler le système immunitaire contre les cellules tumorales, à l'aide de substances spécifiques (extraits bactériens notamment, souvent des mycobactéries) injectées dans le tissu tumoral et les tissus avoisinants, ce qui occasionne une forte inflammation de ces tissus. On peut citer l'exemple du BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin) qui est le vaccin contre la tuberculose, produit à partir d'extraits de *Mycobacterium bovis* inactivés.

L'immunothérapie a des effets toxiques minimes, comparée à la chimiothérapie notamment, et n'impacte pas l'immunité à médiation cellulaire dirigée contre les cellules

tumorales. Malheureusement, dans certains cas, l'immunothérapie facilite et augmente la croissance tumorale, ce qui constitue un risque à prendre en compte notamment lors de l'immunisation spécifique (NEEL, 1980).

Les néoplasies d'origine épithéliale ou mésenchymateuse, comme les papillomes palpébraux ou conjonctivaux, ou les carcinomes épidermoïdes, répondent bien à l'immunothérapie, à la différence des histiocytomes fibreux qui y sont insensibles (ARAGON, 1998). Les sarcoïdes équins répondent très bien à l'immunothérapie, même utilisée seule (SLATTER, 1990).

En conclusion, l'immunothérapie utilisée seule est rarement curative. De plus, elle reste réservée à certaines tumeurs de taille limitée.

XII- 3°) C- La radiothérapie

La radiothérapie est une technique inapplicable en dehors d'une structure universitaire, du fait de nombreuses contraintes, et n'est d'ailleurs pas réalisable en France.

Elle est utilisée après cytoréduction de la néoplasie, donc en complément de la chirurgie, ou alors en palliatif si la chirurgie n'est pas réalisable dans le cas de tumeurs envahissantes (JONGH, 1997). Elle se réalise dans des centres spécialisés. On peut implanter des aiguilles ou des fils radioactifs amovibles, en cobalt, en iridium ou en césium, qui libèrent des radiations gamma dans l'épaisseur des paupières. Dans le cas de très petites lésions, on peut utiliser des applicateurs ophtalmiques de strontium 90 qui émettent des radiations bêta. L'avantage des implants est de permettre un traitement continu sur une longue durée sans recourir à de multiples interventions. La plupart des tumeurs sont traitées avec une dose de 4 000 à 5 000 rads sur 7 à 10 jours (ARAGON, 1998). D'autres modalités de traitement sont envisageables, comme la radiothérapie fixe par machine (SLATTER, 1990).

Les carcinomes épidermoïdes sont les tumeurs palpébrales les plus radiosensibles, même si les résultats cliniques de la radiothérapie d'autres types tumoraux peuvent être excellents également (SLATTER, 1990). Le carcinome épidermoïde félin nécessite un traitement agressif afin d'empêcher l'extension aux structures intraoculaires. Cependant, il est très radiosensible, donc les résultats cliniques de la radiothérapie sont bons (ARAGON, 1998).

L'étude de Gavin et Gillette en 1978 rapporte un taux global de guérison des épithéliomas spinocellulaires équins de 74 % lors d'implantations d'aiguilles de cobalt ou de césium, avec en plus d'excellents résultats esthétiques (SLATTER, 1990).

On constate souvent des effets secondaires suite à une radiothérapie, tels qu'un érythème cutané, une alopecie périphérique, une modification de la couleur des poils, une kératopathie, une kératoconjunctivite sèche (insuffisance lacrymale), une uvéite ou une cataracte. Il sera donc important de protéger le globe oculaire lors des radiothérapies, pour limiter au maximum ces effets secondaires (SLATTER, 1990).

XII- 3°) D- L'hyperthermie

Les cellules néoplasiques sont très sensibles à l'augmentation de la température. En plus de la destruction des cellules tumorales, l'exposition de celles-ci à des températures variant de 41 à 50°C potentialise l'efficacité de l'immunothérapie et de la radiothérapie. Les tumeurs palpébrales les plus sensibles sont les carcinomes et les histiocytomes fibreux. En pratique, on applique une sonde portée à 50°C pendant 30 secondes sur le site lésionnel et sur une marge de tissu sain périphérique (ARAGON, 1998). Cette technique est néanmoins peu

utilisée en pratique, sauf parfois sur les carcinomes épidermoïdes des bovins et des chevaux (SLATTER, 1990).

On peut encore citer d'autres méthodes de traitement, telles que le laser ou la chimiothérapie (alkylisants, antimétabolites, antibiotiques, corticostéroïdes, enzymes), généralement moins utilisés. La chimiothérapie sera réservée aux types tumoraux connus comme très sensibles, ou si la tumeur est très infiltrée. Elle sera souvent combinée à une excision chirurgicale ou une radiothérapie (SLATTER, 1990).

XIII- Cryothérapie des tumeurs de la conjonctive et de la membrane nictitante

XIII- 1°) Les différents types tumoraux

Les proliférations conjonctivales sont rares chez les carnivores domestiques. Elles peuvent être soit inflammatoires, soit néoplasiques. Les pathologies inflammatoires granulomateuses d'origine immune qui affectent la cornée et la membrane nictitante peuvent également intéresser le tissu épiscléral et se manifester par la présence d'une masse sous-conjonctivale (PEIFFER, 1992). Il ne faut donc pas confondre un phénomène tumoral avec des kystes de la conjonctive, fréquemment présents chez les jeunes animaux. D'autres lésions non tumorales peuvent mimer des tumeurs et rentrent donc dans le diagnostic différentiel : l'épisclérite nodulaire granulomateuse, fréquente chez le jeune colley, le dermoïde conjonctival, le granulome inflammatoire, séquelle d'injection sous-conjonctivale, ou encore le kyste de la glande lacrymale (ARAGON, 1998).

Les tumeurs de la conjonctive ou de la membrane nictitante résultent très souvent de proliférations de cellules épithéliales. L'incidence de néoplasies primaires semble faible chez les carnivores domestiques. Chez le chien, on rencontre l'angiokératome, l'hémangiome, l'hémangiosarcome, l'adénome, l'adénocarcinome, le lymphome, le lymphosarcome, le fibrosarcome, le fibrohistiocyte, le papillome, le mastocytome, le mélanome et le carcinome épidermoïde (SLATTER, 1990) (ARAGON, 1998). Les tumeurs secondaires les plus fréquentes sont les lymphosarcomes (PEIFFER, 1992).

La plupart des tumeurs affectent préférentiellement la conjonctive bulbaire plutôt que la conjonctive palpébrale ou la membrane nictitante. On rapporte des extensions à la cornée dans le cas de papillomes, histiocytomes ou carcinomes épidermoïdes (SWANSON, DUBIELZIG, 1989).

Les symptômes fonctionnels sont habituellement peu marqués, sans gêne oculaire, sauf si des néoplasmes volumineux se révèlent irritants par frottement, ou alors en cas de kératopathies lagophthalmiques (c'est-à-dire suite à un défaut de fermeture palpébrale) (ARAGON, 1998) ou d'envahissement cornéen. De plus, les néoplasies touchant la membrane nictitante sont rarement visibles sur la face palpébrale (PEIFFER, 1992). Les néoplasies malignes peuvent s'accompagner d'œdème, notamment à la base de la membrane nictitante, ou d'exophtalmie (STADES, 1998).

XIII- 1°) A- Chez le chien

▣ Les adénocarcinomes de la glande nictitante

L'adénocarcinome de la glande nictitante que l'on rencontre chez le chien âgé, est rare et particulièrement agressif. Il prend naissance sur la face bulbaire puis envahit le canthus médial. Chez le jeune animal de race prédisposée, on le confond avec le prolapsus (luxation) de la glande. La difficulté du diagnostic précoce provient du fait que cette structure n'est normalement pas visible chez les carnivores domestiques. Une ablation complète de la membrane nictitante sera nécessaire, et il faudra scrupuleusement inspecter la partie ventro-nasale de l'orbite pour détecter les métastases (PEIFFER, 1992) (ARAGON, 1998).

▣ Les mélanomes conjonctivaux

Le mélanome conjonctival est également rare et souvent agressif, à la différence du mélanome limbique ou épibulbaire. Les récurrences locales et les métastases à distance sont fréquentes. L'histopathologie révèle une population cellulaire mixte, composée de cellules fusiformes à épithélioïdes, de degré de pigmentation variable. L'anaplasie et le pléomorphisme nucléaire montrent la malignité. Il n'a pas été établi de corrélation entre l'index mitotique et l'incidence des récurrences locales et des métastases dans ce cas, à la différence du cas du mélanome uvéal malin où cet index a été établi par Wilcock et Peiffer (WILCOCK, PEIFFER, DAVIDSON, 1990) (COLLINS, 1993).

Le traitement devra combiner une excision chirurgicale large et une cryothérapie, une chimiothérapie ou une radiothérapie. La combinaison des différentes techniques permet d'éviter au maximum la récurrence. Il faudra prendre garde au cours de la chirurgie de ne pas disséminer les cellules cancéreuses, et notamment d'éviter toute effraction de la sclère ou de la cornée, afin d'éviter la pénétration de cellules tumorales dans la chambre antérieure où elles pourraient proliférer et occasionner d'autres tumorisations (mélanomes de l'iris, des corps ciliaires, et de la choroïde antérieure notamment). La première intervention doit être curative afin de ne pas avoir à ré-intervenir (LOMMATZSCH, WERSCHNIK, GUTZ, 1999).

Sur 68 cas humains histologiquement vérifiés, 56% ont subi au moins une récurrence locale parmi lesquels 32% de récurrences multiples. L'excision simple donnait de moins bons résultats que l'excision combinée à une cryothérapie. On a observé des métastases dans 21% des cas, après une durée moyenne de 3.6 ans. La mortalité s'élevait à 18% après 4.4 ans post-chirurgie en moyenne. La cryothérapie combinée permettait de réduire à la fois le taux de récurrence locale et l'apparition des métastases (DE POTTER, 1993).

▣ Les papillomes

Le papillome se rencontre sous la forme d'un petit nodule rose de 5 mm de diamètre à la surface de la conjonctive (STADES, 1998). Le diagnostic différentiel se fait principalement avec le carcinome épidermoïde. Il n'a pas été établi de lien avec les papillomatoses orales ou cutanées, d'origine virale. On effectuera une excision chirurgicale ou une cryothérapie en cas de gêne ou de douleur oculaire, ou si l'aspect esthétique est insatisfaisant. La récurrence est fréquente, par dissémination de cellules tumorales ou de particules virales dans les cellules alentours, notamment suite à une électrothérapie, qui sera donc à proscrire. On n'a jamais observé de régression spontanée dans la localisation conjonctivale (SLATTER, 1990).

La cryothérapie est indiquée sur les papillomes conjonctivaux dans de nombreuses espèces, de préférence dans les stades précoces, ou alors lorsqu'ils constituent une gêne. Le fait d'attendre une régression, parfois pendant deux ans, permet le grossissement de la lésion qui sera alors plus difficile à retirer. Lors de la cryothérapie, il faut veiller à éviter d'étaler la

lésion et semant des particules virales, donc limiter les manipulations au maximum. La cryothérapie sera aussi très utile en complément d'une résection chirurgicale, notamment si la cornée est atteinte (kératectomie lamellaire préalable). La récurrence reste néanmoins toujours possible (PEIFFER, SIMONS, 2002).

▣ Les carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde conjonctival est peu fréquent chez le chien, et se manifeste sous forme d'une lésion épaisse ou rugueuse située sur la conjonctive péri limbique ou sur la membrane nictitante. Il peut ressembler à un papillome, et rentre dans le diagnostic différentiel des tumeurs conjonctivales chez le chien âgé (ARAGON, 1998).

XIII- 1°) B- Dans les autres espèces

Chez le chat, les tumeurs primitives sont extrêmement rares dans cette localisation et le carcinome épidermoïde reste le plus largement décrit. On peut le confondre en début d'évolution avec des lésions de conjonctivite ou de kératite. Le diagnostic se fera par cytologie sur frottis conjonctival (ARAGON, 1998).

Le carcinome épidermoïde est également la tumeur conjonctivale la plus fréquemment diagnostiquée dans les espèces équine et bovine. Chez le cheval, les lésions partent généralement du voisinage du limbe pour s'étendre progressivement sur la cornée, la conjonctive ou la membrane nictitante (SEVERIN, 1995) (ARAGON, 1998). L'âge moyen est de 9 à 10 ans. Sur 59 cas dans l'espèce équine, on retrouvait cette néoplasie isolément à 14.3% sur les paupières, à 26.5% sur la membrane nictitante et à 24.5% sur le limbe (SLATTER, 1990). Les symptômes sont alors un écoulement oculaire persistant.

Chez les bovins, le carcinome épidermoïde concerne à 75% la conjonctive et la membrane nictitante, et à 25% les paupières. Dans la race Hereford, la pigmentation des muqueuses est associée à une incidence plus faible des néoplasies. Des facteurs génétiques autres que la pigmentation entreraient également en jeu. Les métastases seraient plus fréquentes à partir de tumeurs des paupières ou de la membrane nictitante que conjonctivales et cornéennes (SLATTER, 1990).

Un autre type tumoral rencontré chez le cheval est l'angiosarcome conjonctival, qui apparaît chez des animaux âgés, croit lentement, et occasionne des métastases même après une excision et une radiothérapie (SLATTER, 1990).

On peut aussi citer des cas de lymphosarcome, d'adénocarcinome, de mastocytome... (BARNETT, 2006).

XIII- 2°) Traitements des tumeurs de la conjonctive et de la membrane nictitante

Le traitement devra être pondéré selon les résultats d'une biopsie et d'un examen histologique préalables. En raison de la mobilité de la conjonctive bulbaire, l'excision de petites tumeurs est facile après instillation d'un anesthésique local. Une anesthésie générale sera requise lors de tumeurs invasives pour réaliser une biopsie plus étendue voire une kératectomie superficielle ou une exérèse de glande nictitante si celles-ci se révèlent nécessaires.

L'exérèse chirurgicale totale est évidemment le traitement classique, pouvant être associée à des thérapies complémentaires : radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie

(BCG chez les bovins par exemple), hyperthermothérapie ou cryothérapie (STADES, 1998). Cela dépendra du degré de malignité de la tumeur. Une exérèse totale éventuellement précédée d'une biopsie est toujours conseillée, pour avoir un diagnostic définitif grâce à l'analyse histopathologique. L'excision d'une tumeur locale de taille réduite pourra cicatriser par seconde intention ou alors être suturée avec du fil résorbable 7-0. On prendra garde aux complications de kératoconjonctivite sèche ou de kératoconjonctivite d'exposition (PEIFFER, 1992).

L'exentération reste incontournable en cas de tumeurs potentiellement envahissantes. Le retrait partiel de la membrane nictitante est réalisable mais favorise les entropions secondaires et devra donc être couplé à une greffe de muqueuse buccale ou conjonctivale controlatérale (ARAGON, 1998).

XIII- 2°) A- Exemples chez l'homme

Le papillome des conjonctives bulbaire et palpébrale conduit à des choix thérapeutiques difficiles : une exérèse large a pour conséquence un symblépharon et une striction cicatricielle, à moins qu'elle ne soit couplée à des greffes. La récurrence est fréquente (ARAGON, 1998). La cryothérapie peut donc constituer une alternative intéressante.

Le mélanome malin de la conjonctive commence habituellement par une prolifération intra épithéliale de mélanocytes atypiques qui peuvent s'étendre radialement dans l'épithélium et occasionner à long terme des aires de pigmentation. On observe tardivement une phase d'extension invasive verticale, dans la substance propre, à des profondeurs variables. Si la croissance radiale dans l'épithélium est brève, on aboutit à un nodule invasif localisé, pour lequel une biopsie ou une exérèse suffisent à l'éliminer. Dans le cas d'un mélanome conjonctival diffus, uniquement intra épithélial appelé mélanose primaire acquise ou mélanose cancéreuse, l'exentération sera souvent incontournable pour retirer toute la conjonctive impliquée et éviter le développement de tissus nodulaires, signes d'un stade cancéreux tardif avec métastases et mortalités.

L'exérèse plus ou moins large est donc le traitement de choix du mélanome conjonctival. Il peut éventuellement être complété par une cryothérapie avec des applications répétées sur les surfaces douteuses. L'efficacité de la cryothérapie sur un mélanome intra épithélial est liée à la grande cryosensibilité des mélanocytes, occasionnant une chute de l'épithélium superficiel en épargnant la substance propre. Cette réaction correspond à une brûlure thermique de troisième degré.

Dans le cas d'une exérèse chirurgicale, la substance propre doit souvent être sacrifiée, et la ré-épithélialisation de grandes surfaces de résection est souvent longue et imparfaite, conduisant fréquemment à des symblépharons cicatriciels.

La cryothérapie peut donc constituer une bonne indication pour les lésions de petite taille, grâce à la préservation de la substance propre et d'excellents résultats fonctionnels et esthétiques. Dans ces cas, le cryogène est appliqué par vaporisation d'azote liquide ou par application directe d'une sonde au contact de la lésion. Le traitement de lésions nodulaires par cryothérapie est moins indiqué, notamment s'il n'y a pas d'exérèse chirurgicale préalable.

La cryoapplication post-chirurgicale pourra concerner toute les zones où les résections n'auront éventuellement pas été totales, et également toutes les aires suspectes de pigmentation persistante. Plusieurs traitements successifs peuvent être indiqués, même en l'absence de signes cliniques de pigmentation. Des contrôles d'efficacité par biopsies pourront s'avérer nécessaires (ARAGON, 1998).

Notons par ailleurs que l'administration systémique d'anti-acides se fixant spécifiquement sur les récepteurs H2 semble être utile dans le traitement du mélanome : la cimétidine augmenterait les réponses immunes à médiation cellulaire et humorale. La cimétidine et la ranitidine ont par ailleurs une action anti-tumorale directe par inhibition de la prolifération des mélanocytes et induisent la mélanogénèse en culture cellulaire (HAMOR, 1997).

XIII- 2°) B- Applications chez les animaux

□ Chez le chien

Chez les chiens, la cryothérapie de mélanomes conjonctivaux a été étudiée par Collins et al. (COLLINS, 1993). Cela concernait des mélanomes de la conjonctive et de la membrane nictitante, traités par cryothérapie puis, en cas de récurrence locale, par chirurgie associée à une cryothérapie. Les réinterventions se sont toutes révélées curatives. A la différence de l'espèce humaine, le mélanome conjonctival canin ne concerne jamais la couche épithéliale mais plutôt les masses sous-épithéliales, avec une pénétration profonde dans le stroma. On ne distingue d'ailleurs pas de lésions extensives ou nodulaires, et le choix d'une cryothérapie ne se fera qu'après analyse histologique des marges d'exérèse chirurgicale de la tumeur (COLLINS, 1993).

□ Chez le cheval

Dans l'espèce équine, une étude de Hamor et al. (HAMOR, 1997) a testé l'efficacité de la cryothérapie pour les mélanomes conjonctivaux et cornéens. Elle regroupait un cas de masse cornéenne, présentant une extension stromale profonde jusqu'au limbe, retirée partiellement par kératectomie lamellaire à mi-stroma, et un cas de masse conjonctivale pédiculée réséquée chirurgicalement. Chaque cytoréduction chirurgicale avait été suivie d'une cryothérapie complémentaire par double cycle de congélation au protoxyde d'azote sur la surface d'attache de la masse conjonctivale et sur la masse cornéenne restante au voisinage du limbe. Il n'avait pas été observé de récurrence locale ou de métastase dans les 10 mois de suivi post-opératoire. On avait encore une fois utilisé la grande cryosensibilité sélective des mélanocytes et la possibilité de répétition des applications (HAMOR, 1997).

□ Chez les bovins

La cryochirurgie est indiquée dans le traitement de certains carcinomes conjonctivaux chez les bovins. Ce type tumoral et des indications de traitement sont présentés au paragraphe XII- 1°) D-. On rappelle que la cryochirurgie pourra concerner les petites lésions de moins de 5 cm de diamètre, sans risque de nécrose tissulaire massive et perte de la paupière par suite du traitement. Les lésions de grande taille ou à marges tumorales peu définies, présentant des métastases ou un envahissement de l'os sous-jacent, ne constituent pas des indications de la cryochirurgie. La technique cryochirurgicale sur ce type de tumeur utilise l'azote liquide en un double cycle de congélation à -25°C. Ses avantages sont la simplicité et la rapidité d'intervention, l'analgésie assurée pendant plusieurs mois à cause des lésions des nerfs sensitifs, la possibilité de renouvellement de l'intervention si la régression n'est pas totale, un faible coût, des soins pré et post opératoires minimes, peu d'effets secondaires et aucun risque pour l'opérateur (ARAGON, 1998).

Une étude à large échelle (SLATTER, 1990) comparait l'efficacité des différentes options thérapeutiques. La cryothérapie à double cycle de congélation à -25°C a montré 97% de guérison, même pour des lésions étendues (traitement du carcinome épidermoïde), alors que l'immunothérapie à l'extrait tissulaire au phénol salin n'a montré que 84% de régression

et 13.5% de disparition lorsqu'elle était utilisée seule. L'immunothérapie au BCG a montré 71% de régression. La cryothérapie est donc une méthode thérapeutique prometteuse, avec des taux de guérison encore supérieurs si elle est combinée à l'immunothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie. Une étude détaillée des différentes combinaisons thérapeutiques et de leurs indications selon les stades tumoraux devrait être réalisée pour optimiser l'efficacité et le coût de la prise en charge d'une tumeur par ces méthodes. Précisons encore que le traitement du carcinome épidermoïde, dans les stades 1 et 2, peut utiliser la cryothérapie de manière combinée sur les lésions précurseurs, que ce soit au niveau des paupières, de la membrane nictitante, de la conjonctive ou de la cornée, sauf s'il y a atteinte du globe ou de l'orbite (stades 3 ou 4) (SLATTER, 1990).

XIV- Cryothérapie des tumeurs et pseudotumeurs de la sclère

XIV- 1°) Les néoplasies de la sclère

Les néoplasies primaires de la sclère et de la cornée sont rares. Chez les bovins, on retrouve le carcinome épidermoïde qui part généralement du limbe et rejoint les conjonctives. Il arrive parfois que ce carcinome trouve son origine dans le tissu conjonctival, et s'étende alors à la cornée et à la sclère. Ce cas de figure est possible dans toutes les espèces, en fonction du taux de prévalence des carcinomes épidermoïdes. Généralement, la sclère joue plutôt un rôle important de barrière biologique, évitant notamment la dispersion de tumeurs intraoculaires au reste de l'organisme. Ces tumeurs peuvent néanmoins s'échapper par le nerf optique, les veines ciliaires et vorticineuses, et les trajets nerveux intrascléaux (SLATTER, 1990).

Chez les carnivores domestiques, la tumeur sclérale primitive la plus commune est le mélanome épibulbaire, le plus souvent de type mélanocytome bénin, à faible potentiel métastatique. La race canine est beaucoup plus affectée que la race féline (JONGH, 1997). La majorité des mélanomes concernent le cadran dorso-latéral, et les chiens à robe pigmentée sont prédisposés (50% des cas chez des Bergers allemands). Les atteintes sclérales du chien sont des nodules ou des lésions sous-conjonctivales diffuses, pigmentées, à bords réguliers, en légère surélévation, localisés au niveau du limbe scléro-cornéen. Les lésions limbiques sont surtout observées chez le jeune animal et peuvent s'étendre à la cornée et à la sclère. Contrairement aux mélanomes intra-oculaires, les mélanomes épibulbaires sont histologiquement bien délimités dans la sclère (DUBIELZIG, 1990).

Plus précisément, le comportement biologique (croissance expansive et modérée, aptitude métastatique faible) et les critères architecturaux et cytologiques classent ces mélanomes dans la catégorie des tumeurs bénignes (ARAGON, 1998). La croissance est classiquement lente dans le stroma cornéen jusqu'au centre de la cornée, avant de faire protrusion à la surface. Il peut arriver que la progression se fasse vers la chambre antérieure, au travers de la sclère en direction des corps ciliaires, et ainsi ressembler à un mélanome de l'uvée antérieure ayant secondairement effondré la sclère (JONGH, 1997). L'atteinte de l'angle irido-cornéen devrait être systématiquement évaluée par un examen gonioscopique ou échographique. Une évolution longue peut entraîner une infiltration de toute la sclère et la cornée, suivie d'un envahissement de l'intérieur du globe dans les cas les plus sévères.

On peut ainsi distinguer les mélanomes qui se développent à partir du tissu scléral limbique superficiel (mélanome épibulbaire strict) des mélanomes intraoculaires qui concerne l'uvée antérieure et parfois la choroïde (JONGH, 1997). Le pronostic vital et visuel est habituellement bon, surtout si la prise en charge est précoce et rigoureuse (SLATTER, 1990).

D'autres tumeurs de dissémination locorégionale peuvent être citées comme les tumeurs du système mélanocytaire, des tumeurs épithéliales de l'uvée antérieure, des médullo-épithéliomas, ou des lymphosarcomes, très rares (JONGH, 1997) (SLATTER, 1990).

Chez le chat, le mélanome épibulbaire concerne des chats âgés de plus de huit ans et se limite à une atteinte sclérale.

Le diagnostic différentiel se fera avec un prolapsus de l'iris après une plaie cornéosclérale (accompagné d'hypotension, d'uvéite, montrant un bord pupillaire irrégulier).

XIV- 2°) Traitements des tumeurs sclérales

La kératectomie superficielle est généralement indiquée, avec une réduction chirurgicale de la portion sclérale, et peut éventuellement être suivie par une cryothérapie. La taille, l'évolution et les symptômes associés détermineront le choix thérapeutique. On peut attendre de voir la progression de la néoplasie (surveillance clinique régulière), mais il faudra agir avant que la taille ne soit trop importante et que la chirurgie devienne trop délabrante. Dans le cas d'une croissance rapide ou chez un jeune chien, la réduction chirurgicale suivie d'une cryothérapie est fortement conseillée, permettant une survie assurée et souvent même une conservation de la vision, sans récurrence contrairement à la thérapie au laser (25% de récurrence) (MAGGS et al., 2008). Une allogreffe scléro-cornéenne pourra parfois être indiquée. Dans certains cas, on sera contraint de recourir à une énucléation si on constate une uvéite réfractaire ou un glaucome secondaire (JONGH, 1997). Rappelons que le pronostic vital et même visuel est généralement bon (SLATTER, 1990).

Une autre option est donc la thérapie au laser qui utilise une nécrose de la vascularisation des tumeurs. Les tissus riches en mélanine absorbent l'énergie lumineuse dans des longueurs d'ondes données. C'est une technique non invasive de photocoagulation. Son utilisation sur les mélanomes épibulbaire est très récente, et reste limitée du fait d'un coût matériel important et de récurrences possibles (JONGH, 1997).

XV- Cryothérapie des atteintes cornéennes

La cryothérapie de la cornée est aisée du fait de son accessibilité et de sa morphologie. L'épithélium cornéen et le stroma sont très résistants aux cryogènes tandis que l'endothélium se révèle très cryosensible. Bellows (BELLOWS, 1964) avait montré que l'application d'une sonde à azote liquide au contact de l'épithélium cornéen occasionnait une aire opaque et blanchâtre de congélation, très visible, qui disparaissait immédiatement après détachement de la sonde, mais qui laissait une zone dénuée d'épithélium. La régénération de l'épithélium ainsi que le retour complet de la transparence de la cornée avaient nécessité environ 24 heures. Au contraire, si la sonde était appliquée sur la surface endothéliale, l'aspect trouble de la cornée perdurait plusieurs jours, et des plis de la membrane de Descemet étaient visibles au biomicroscope (BELLOWS, 1964).

XV- 1°) Les kératites herpétiques

XV- 1°) A- Indications de la cryothérapie pour les kératites herpétiques

La cryothérapie cornéenne est utilisée en médecine humaine, mais les indications ne sont pas très nombreuses. Elle est réalisée seule ou en association avec l'immunothérapie dans le traitement des ulcères herpétiques. Elle permettrait également un contrôle des ulcères cornéens associés à l'herpès virus dans l'espèce féline, dont le traitement est généralement difficile et la récurrence fréquente.

La cryothérapie met en jeu des mécanismes de destruction directe des particules virales et de libération du virus par les cellules épithéliales détruites, ce qui favorise l'action des agents anti-infectieux (ARAGON, 1998). Le principe serait notamment le relargage des particules virales cachées dans les cellules épithéliales et leur prise en charge puis leur neutralisation par des anticorps (RICKARDS, 1980). Dans tous les cas, des particules virales restent quiescentes dans les tissus cornéens et dans le ganglion trijumeau pour des périodes très longues, et sont réactivées lors d'un stress ou de l'administration de corticostéroïdes (contre-indiqués sur la kératite herpétique féline, évidemment). On retrouve aussi les herpès virus chez les bovins atteints de rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR), avec des symptômes de kératite et surtout de conjonctivite marqués, mais la cryothérapie n'est pas indiquée dans ce cas (SLATTER, 1990).

On peut par ailleurs utiliser la cryosonde pour débrider l'épithélium sur un ulcère cornéen atone (ou ulcère épithélial chronique), grâce au principe de la cryoadhésion. On porte la cryosonde au contact de l'épithélium décollé, on congèle pendant quelques secondes, et on arrache les marges décollées de l'ulcère, qui sont alors éliminées ou prélevées pour une cytologie ou une culture. Cela « nettoie » l'ulcère et la cicatrisation est favorisée. Cette technique ne pourra concerner que les ulcères superficiels pour ne pas prendre le risque d'endommager le tissu stromal profond lors de congélation excessive de la cornée (RICKARDS, 1980).

XV- 1°) B- Etudes comparées sur la cryothérapie des kératites herpétiques

Le traitement des kératites herpétiques chez l'homme se fait par l'administration plusieurs fois par jour d'agents antiviraux (ex.: ganciclovir ou trifluridine), dont les effets secondaires locaux sont parfois gênants, ou par une excision chirurgicale lors de kératite stromale. La cryochirurgie peut alors se révéler une alternative intéressante. Dans certains cas, on constate un emballement de la réponse immunopathologique, qui devra être contrôlé par l'administration de collyres immunosuppresseurs locaux à base de ciclosporine ou de corticostéroïdes, en vérifiant régulièrement l'absence d'apparition d'effets secondaires (SLATTER, 1990). Des antibiotiques et des antiviraux pourront être administrés localement pendant 1 à 2 semaines après la cryothérapie (ARAGON, 1998).

Chez l'homme, Fulhorst et al. (FULHORST, 1972) avaient comparé l'efficacité de la cryothérapie sur la kératite herpétique épithéliale par rapport à un traitement par débridement chirurgical associé à une cautérisation ou une administration d'antiviral (idoxuridine). Une cryosonde de 2 mm de diamètre était portée à -70 ou -80°C pendant 6 à 8 secondes pour chaque application. De multiples applications coalescentes étaient réalisées pour traiter l'ensemble des surfaces lésionnelles pigmentées avec une marge de sécurité de 1 à 2 mm dans le tissu sain périphérique. Ce traitement était réalisé sous anesthésie locale et sous lumière bleue cobalt après coloration de la lésion par de la fluorescéine 1%. La cicatrisation de la lésion était évaluée par des tests au rose de Bengale selon trois méthodes. Immédiatement après la congélation, on n'observait pas de modification dans la coloration de l'ulcère. En à

peine 24h, on avait noté une abrasion périphérique de 1 à 2 mm d'épithélium. Un œdème cornéen modéré ainsi que des plis de la membrane de Descemet étaient fréquemment observés pendant 3 à 4 jours. La cicatrisation des ulcères était complète en 3 jours, contre 5 jours pour le débridement chirurgical et 11 jours pour l'administration d'idoxuridine (FULHORST, 1972).

D'autres auteurs rapportent que dans le traitement d'ulcères cornéens herpétiques récurrents chez l'homme, une seule application de la cryosonde à -79°C pendant 20 secondes suffit à tuer le virus. L'ulcère aura préalablement été repéré à l'aide de fluorescéine. On peut utiliser cette méthode chez le chat pour tous les ulcères cornéens associés à une rhinotrachéite infectieuse (MERIDETH, GELATT, 1980).

XV- 2°) Traitement des pigmentations de la cornée

XV- 2°) A- Les pigmentations superficielles de la cornée

La cryothérapie trouve également une indication dans le traitement complémentaire des pigmentations superficielles de la cornée, qu'elles s'accompagnent ou non de néovascularisation. Cette réaction pigmentaire est la réponse de la cornée à une insuffisance lacrymale ou une irritation chronique, avec un phénomène inflammatoire qui conduit parfois jusqu'à la fibrose ou à un œdème cornéen. La pigmentation par migration mélanocytaire peut recouvrir toute la surface de la cornée, en partant généralement du limbe de manière centripète, avec une extension systématique à l'épithélium et intermittente au stroma. La vision n'est pas toujours affectée, ce qui rend la détection difficile et souvent tardive par les propriétaires. L'extension de la pigmentation devra être précisément évaluée lors du diagnostic.

Cette modification de la cornée est plus fréquente chez le chien que chez le chat ou le cheval (SAUNDERS, 1975). Les causes peuvent être diverses mais les plus fréquentes demeurent la kératoconjonctivite sèche, la kératite chronique superficielle (ou kératite pigmentaire), et les irritations chroniques de la cornée observées principalement chez les races brachycéphales (kératites pigmentées). Une pigmentation superficielle de la cornée peut aussi être une complication de distichiasis, cil ectopique, entropion, cicatrice palpébrale, tumeur palpébrale, trichiasis, entropion, kératite d'exposition, hydrophtalmie, exophtalmie... (PEIFFER, 1992). Chez le chat, il faut rajouter les herpès virus, qui peuvent aboutir à une conjonctivalisation de la cornée et à sa pigmentation.

La kératite pigmentée des races brachycéphales s'observe chez les Lhasa Apso, les Pékinois, les Boston Terriers et les Carlins (SLATTER, 1990). Elle est le résultat de l'exposition chronique de la cornée, du fait de globes proéminents, d'une large ouverture palpébrale et d'un euryblépharon congénital (augmentation de la longueur de la fente palpébrale). A cela peut s'ajouter un distichiasis, un trichiasis du pli nasal et une kératoconjonctivite sèche subclinique. La pigmentation apparaît généralement au niveau du canthus médial puis s'étend sur la cornée, souvent de manière bilatérale (SLATTER, 1990).

La kératite chronique superficielle est une prolifération chronique sous-épithéliale de vaisseaux et de tissu conjonctif, souvent à médiation immune, entraînant cliniquement une kératite chronique superficielle bilatérale. C'est une affection fréquente du Berger allemand et de quelques autres races occasionnellement, et constitue également une indication de la cryothérapie (RICKARDS, 1980).

D'autres états inflammatoires de la cornée, comme lors d'épisclérite ou de fasciite nodulaire, répondent mieux à l'action conjointe de stéroïdes et d'une cryothérapie qu'à l'administration de stéroïdes uniquement (RICKARDS, 1980).

XV- 2°) B- Les traitements des pigmentations de la cornée

Le traitement vise à arrêter la progression de la pigmentation, voire à la retirer si elle gêne la vision. La cause devra bien entendu être traitée préalablement, si cela est possible. On pourra administrer des corticostéroïdes ou de la ciclosporine en collyre, utiliser des radiations superficielles au strontium 90 ou réaliser une kératectomie superficielle (MAGGS, 2008). Chez les jeunes chiens aux globes proéminents et présentant une pigmentation précoce, une blépharoplastie prophylactique pourra être envisagée. La prescription de larmes artificielles administrées régulièrement sera également très bénéfique en cas d'exposition anormale, afin de réduire le dessèchement et l'irritation de la cornée, bien que cette prise en charge ne soit jamais que temporaire.

Une bonne alternative aux thérapeutiques plus ou moins invasives est ici constituée par la cryothérapie. En effet, les mélanocytes cornéens sont aussi cryosensibles que les mélanocytes cutanés, et la transparence de la cornée est retrouvée en une à deux semaines. La vaporisation directe d'azote liquide ou l'application d'une sonde (plate de 8 à 10 mm avec dégel automatique) au protoxyde d'azote sont les deux techniques possibles, en prenant soin de réduire les temps de congélation (5 à 20 secondes selon la technique) et de respecter la faible profondeur de la boule de glace (épithélium et stroma superficiel) pour minimiser les lésions de la membrane de Descemet et de l'endothélium (RICKARDS, 1980). On réalisera ici aussi deux cycles de congélation - décongélation.

On peut favoriser la congélation des vaisseaux sanguins en appliquant au préalable des vasoconstricteurs par voie locale, comme la phényléphrine à 10% ou l'adrénaline à 1%, administrée cinq minutes avant la chirurgie. Le traitement post-opératoire consiste en l'administration en topique d'atropine, de corticoïdes et d'antibiotiques afin de contrôler la douleur, l'uvéïte et les risques d'infection en post-opératoire (ARAGON, 1998).

Les meilleurs résultats semblent être obtenus avec le protoxyde d'azote administré par l'intermédiaire d'une sonde, plus précis que la vaporisation d'azote liquide, et entraînant moins d'œdème permanent de la cornée. Cependant, le Cryopen reste très utilisé et avec de bons résultats, même en l'absence de données d'études cliniques. Le traitement aux corticoïdes en collyre devra être continué même après la guérison clinique, pour éviter au maximum les récurrences (MARTIN, 2005). Pour cela, l'épithélium cornéen devra bien entendu être intact. Sinon on se contente de l'administration topique de cycloplégiques et d'antibiotiques pendant une à deux semaines (ARAGON, 1998).

Les néovaisseaux cornéens, et notamment ceux d'apparition récente, peuvent également être détruits par cryothérapie. L'administration préalable de vasoconstricteurs par voie locale potentialise cette destruction. On pourra de même utiliser de la phényléphrine 10% ou de l'adrénaline 1%, administrée cinq minutes avant le début de la cryothérapie (RICKARDS, 1980).

L'utilisation de la cryothérapie dans le traitement des pigmentations cornéennes devra néanmoins être raisonnée, notamment en comparant les résultats thérapeutiques par rapport à l'administration locale de ciclosporine qui donne des résultats positifs lors d'indication ciblées (kérato-conjonctivite sèche et kératite superficielle chronique) (ARAGON, 1998).

XV- 3°) Autres indications de la cryothérapie cornéenne

Une autre indication de la cryothérapie cornéenne est le traitement des tumeurs. Les tumeurs primitives de la cornée sont rares. Dans le groupe des tumeurs secondaires, on considère surtout le mélanome épibulbaire, qui peut secondairement envahir la cornée à partir du limbe, comme nous l'avons vu. Il ne faudra pas confondre ces néoplasies avec des phénomènes inflammatoires tels que la fasciite nodulaire ou les granulomes à localisation limbique, et qui peuvent prendre des aspects similaires. Toutes les pièces d'exérèse chirurgicale devraient subir une analyse histopathologique, dans le but d'affiner le diagnostic, de déterminer le pronostic et de fournir des pistes pour la prise en charge post-opératoire. Un examen gonioscopique sera également fréquemment indiqué pour vérifier l'intégrité des structures intraoculaires, notamment dans le cas du mélanome.

□ Le mélanome cornéen

Le mélanome cornéen secondaire prend son origine dans la sclère. On observe des lésions pigmentées ou non (amélaniques), sessiles et généralement lisses. Elles peuvent ne pas croître pendant un temps très long avant de devenir visibles. La plupart de ces tumeurs sont trop profondes pour la kératectomie superficielle, mais une résection sclérocornéenne sur l'épaisseur entière, avec des marges de 2 mm de tissu sain, peut être curative si elle est associée à une transplantation de tissu cornéoscléral. La guérison de cette opération est facile, mais la zone demeure opaque, ce qui affecte finalement peu la vision puisque cette zone est généralement périphérique.

Les mélanomes cornéens qui sont des extensions de tumeurs intraoculaires sont idéalement pris en charge par énucléation, le risque de métastase au foie et aux poumons étant trop important. La prise de clichés radiographiques du thorax peut se révéler utile dans ce cas (DICE, 1980).

□ L'hémangiosarcome de la cornée

Les hémangiosarcomes sont rares mais destructeurs. Leur développement s'accompagne de vascularisation cornéenne extensive et d'œdème péri lésionnel. L'énucléation est conseillée (DICE, 1980).

□ L'épithélioma

L'exérèse chirurgicale est la méthode indiquée. Ce type peut être primaire (DICE, 1980).

□ Le fibrosarcome

En considérant la croissance extensive de cette néoplasie, l'énucléation est conseillée, avec une recherche consciencieuse de métastases (DICE, 1980).

□ La papillomatose virale

C'est la tumeur cornéenne primaire la plus fréquente chez les jeunes chiens. Elle prend l'aspect des croissances papillomateuses non pigmentées de la bouche et des tissus annexes. La plupart répondent bien à la kératectomie superficielle, mais la récurrence est possible (DICE, 1980).

□ L'histiocytome

Les histiocytomes se comportent comme des tumeurs mais ressemblent à des lésions inflammatoires de la cornée. On peut constater des lésions concomitantes sur les paupières,

les conjonctives ou les deux. La kératectomie superficielle est efficace dans la plupart des cas. Un traitement post-opératoire à base de cyclophosphamide (Cytoxan ND) réduit le risque de récurrence tumorale et doit être mis en place dès que la réépithélialisation est achevée (DICE, 1980).

▣ Les pseudotumeurs

Ce terme décrit les masses d'aspect tumoral constatées la plupart du temps dans la race colley ou assimilés. Ces patients montrent des masses sessiles, rosées, bilatérales, impliquant la cornée au niveau du limbe et s'étendant sur la cornée et sur la sclère dans des proportions variables. Ces masses peuvent également concerner la membrane nictitante. Cette catégorie comprend les lésions infiltratives de la cornée semblables aux histiocytomes fibreux. Histologiquement, on retrouve des cellules lymphoïdes et des plasmocytes, des fibroblastes immatures, des histiocytes, et des leucocytes à polymorphisme nucléaire. L'extension des lésions en profondeur dans le stroma est variable, mais reste habituellement limitée au tiers antérieur. Les histiocytomes fibreux semblent donc correspondre à des hyperplasies bénignes plutôt qu'à des néoplasies (DICE, 1980).

La prise en charge consiste en une kératectomie superficielle avec des marges de 2 à 3 mm autour des lésions pseudotumorales visibles. L'administration locale de corticostéroïdes est débutée 3 à 4 jours après l'intervention, et continuée pendant 3 ou 4 semaines, avec une réévaluation intermittente. Certains patients requièrent le maintien de ce traitement pendant une durée plus longue. Des récurrences ont été constatées (DICE, 1980).

D'autres processus inflammatoires comme l'épisclérite nodulaire granulomateuse semblent bénéficier de l'association de la cryothérapie à l'administration de stéroïdes (ARAGON, 1998).

▣ Les kystes d'inclusion épithéliale

Ces kystes sont des masses bénignes, dressées, isolées sur la cornée, diagnostiquées chez le chien. Tous les cas rapportés sont unilatéraux et semblent avoir une origine traumatique ou parfois congénitale. La kératectomie superficielle est curative et aucune récurrence n'a été constatée. L'analyse histologique révèle que le kyste est entouré d'un épithélium squameux non kératinisé et de tissu conjonctif fibreux. Le stroma périphérique peut sembler œdémateux et comporter une vascularisation (DICE, 1980).

▣ L'adhérence vitréo-cornéenne

Une séquelle possible de l'extraction cristallinienne, vue ci-après, est l'adhérence vitréo-cornéenne, pouvant se compliquer d'une opacification cornéenne permanente et prédisposer au bloc pupillaire et au glaucome. Ces adhérences peuvent être rompues par cryothérapie trans cornéenne, avec une cryosonde de 2 à 5 mm de diamètre appliquée sur la surface de cornée atteinte, et amenée à -60 à -80°C, pendant 15 à 60 secondes. La formation de la boule de glace est observée au biomicroscope dans toute l'épaisseur cornéenne, endothélium inclus, au niveau du site d'adhérence du vitré. On peut augmenter le nombre d'applications ou le nombre de cycles de congélation pour augmenter le nombre de cellules endothéliales détruites. L'adhérence vitro-cornéenne est libérée en 24h par rétraction des cellules endothéliales détruites et de l'humeur vitrée par rapport à la membrane de Descemet (ARAGON, 1998) (MERIDETH, GELATT, 1980). La capacité de régénération de l'endothélium cornéen varie selon l'espèce et même selon l'individu, et lorsque cette couche cellulaire est détruite, l'œdème cornéen met beaucoup de temps à disparaître, et persiste parfois à vie (RICKARDS, 1980).

XVI- La cryothérapie du cristallin

La cryochirurgie de la cataracte chez l'homme s'est popularisée dans les années 1980, mais son application dans le domaine vétérinaire a été tardive. La cryothérapie peut également être utile dans le retrait d'un cristallin luxé.

XVI- 1°) La cryoextraction du cristallin en cas de cataracte

L'extraction intracapsulaire d'un cristallin cataracté n'est plus qu'exceptionnellement réalisée chez l'homme, et n'a pas d'indication chez le chien, du fait de l'existence d'attaches solides entre la capsule postérieure du cristallin et la face antérieure de l'humeur vitrée (ligament hyaloïdo-capsulaire), et de la résistance des fibres zonulaires à l'effet lytique de l'alpha-chymotrypsine. Chez l'homme, cette molécule est injectée dans l'œil en pré-opératoire afin de rompre les fibres zonulaires. Chez le chien, cette molécule entraîne une augmentation de la pression intraoculaire, une iridocyclite et une dégénérescence de la rétine et du nerf optique (DZIEZYC, 1990).

La cryoextraction extracapsulaire n'est plus d'actualité (MERIDETH, GELATT, 1980). Les résultats sur un cristallin non luxé sont en effet mauvais, avec des pertes d'humeur vitrée, des détachements de rétine, et des défauts d'extraction cristallinienne (SLATTER, 1990). On a également des problèmes de prolapsus antérieur de l'humeur vitrée au moment où on retire le cristallin (RICKARDS, 1980).

XVI- 2°) La cryoextraction d'un cristallin luxé

Lors de luxation antérieure du cristallin, on peut essayer de bloquer le cristallin dans la chambre antérieure avec un miotique, mais s'il reste des adhérences entre le vitré et la capsule postérieure du cristallin, on créera un glaucome aigu par bloc pupillaire. Une stabilisation mécanique avec des aiguilles hypodermiques et l'aiguille à deux dents de Calhoun-Hagler peut être préférable. La cryosonde sera appliquée au niveau de la partie dorsale de l'équateur du cristallin avant libération du cryogène. L'adhérence se crée et on peut alors ramener le cristallin vers le site d'abord cornéen, après rupture des éventuelles adhérences avec le vitré à l'aide d'une spatule à cyclodialyse (MERIDETH, GELATT, 1980).

Dans le cas d'une luxation cristallinienne dans le segment postérieur, la cryothérapie est utilisable après vitrectomie par voie antérieure. La sonde est amenée au plus près du cristallin sans toucher le bord pupillaire de l'iris, puis le cryogène est activé. On préférera l'utilisation du CO₂ ou de l'azote liquide aux fréons, pour avoir des températures assez basses pour réaliser une bonne cryoadhésion (MERIDETH, GELATT, 1980). Mais les sondes dédiées à l'extraction de cristallin, dites « à cataracte », utilisant le protoxyde d'azote ou le CO₂ sont très onéreuses. Les sondes jetables au fréon seraient plus intéressantes (RICKARDS, 1980).

Dans tous les cas, le glaucome concomitant devra être pris en charge médicalement voire chirurgicalement.

Notons que l'alternative à la cryoextraction d'un cristallin luxé en chambre antérieure est la phacoémulsification en chambre antérieure (ORAIN, 2005).

XVII- La cryothérapie de l'iris

XVII- 1°) Indications générales de l'iridocryothérapie

Dans le traitement chirurgical de la cataracte chez le chien, le contrôle post-opératoire du myosis peut s'avérer défaillant et responsable d'échecs post-chirurgicaux. On pourrait envisager de combiner une iridectomie à la chirurgie, mais l'iris est très vascularisé chez le chien et des hémorragies importantes sont à redouter pendant la chirurgie. Une alternative pourrait être constitué par l'iridocryothérapie.

La cryothérapie irienne transcornéenne vise en effet à détruire de manière focale, progressive et contrôlée, le muscle sphincter de l'iris et donc de faciliter la maîtrise d'une iridocyclite post-opératoire et du maintien d'un diamètre pupillaire suffisant. L'avantage de la cryothérapie par rapport à l'iridectomie chirurgicale est de favoriser l'hémostase, mais elle n'est cependant pas systématiquement indiquée lors d'extraction cristallinienne (MERIDETH, GELATT, 1980). Elle permet surtout de travailler au travers de la cornée, sans nécessité de réaliser un volet cornéen, grâce à la très forte cryosensibilité des tissus iriens. Chez l'animal sain, un contact de 10 secondes de la marge pupillaire de l'iris avec une cryosonde refroidie à -79°C conduit à une dégénérescence du sphincter. On observe alors une mydriase modérée et une déformation pupillaire à 21 jours post-opératoires. L'inconvénient majeur de cette technique est l'apparition quasi immédiate d'une iridocyclite post-opératoire, avec un myosis important. Il faudra donc préalablement administrer des mydriatiques par voie locale et des corticoïdes par voie générale, pour limiter cette uvéite réactionnelle. Ces effets secondaires empêchent l'utilisation de cette technique lors d'extraction cristallinienne chez le chien (ORAIN, 2005).

XVII- 2°) Les tumeurs de l'iris

La cryothérapie peut être indiquée sur les néoplasies iriennes. Chez les animaux, les tumeurs uvéales primaires concernent en effet plus fréquemment l'uvéa antérieure (iris et corps ciliaires) que la choroïde, à la différence de l'homme. Le pronostic est généralement bon si l'énucléation est réalisée avant pénétration de la sclère, avec seulement 5% de métastases. Si on observe des signes de pénétration sclérale, une exentération orbitaire devra être réalisée, afin de retirer le maximum de cellules tumorales. Les tumeurs intraoculaires sont difficiles à traiter par cryothérapie, du fait de l'accessibilité mais également du risque d'hémorragie lors de la phase de décongélation. Cette hémorragie pourra être endiguée par cryothérapie, mais ne sera traitée que par électrocoagulation ou par une autre technique invasive (RICKARDS, 1980). La cryothérapie aura donc peu d'indications pour les tumeurs de l'iris.

Les tumeurs secondaires de l'iris sont rares, hormis le lymphosarcome, rencontré chez le chien, le chat et les bovins. Environ 40% des chiens ayant un lymphosarcome présentent des signes oculaires. Histologiquement, l'iris et les corps ciliaires sont plus fréquemment concernés que la choroïde. La présence de signes oculaires réduirait le pronostic à long terme et la réponse à la chimiothérapie, qui est pourtant essentielle. Chez le chat, les lésions oculaires sont similaires mais moins fréquentes, rencontrées dans le cas de maladies myéloprolifératives, de réticuloendothéliose, et d'infection par le FeLV. Chez les bovins atteints de lymphosarcomes, les lésions oculaires se résument à une infiltration des tissus orbitaires, occasionnant souvent une exophtalmie et une kératite d'exposition (jusqu'à 10% des cas montrent une exophtalmie). Chez les volailles, on observe une infiltration de l'iris et

de l'uvéa en général, avec un changement de couleur vers le gris perle dans le cas de la maladie de Marek, ce qu'on appelle alors une cécité épidémique (SLATTER, 1990).

De manière générale, l'œil est un site peu fréquent pour les métastases de tumeurs distantes, mais la possibilité d'une affection oculaire à cause de la dissémination hématogène dans le globe oculaire doit être considérée. La métastase de tumeurs mammaires malignes chez le chien semble être le cas le plus fréquent (SLATTER, 1990). Lorsque la dissémination tumorale emprunte la voie hématogène vers l'œil, les premiers tissus touchés seront les vaisseaux sanguins. On constatera donc des problèmes d'hypotonie du globe ou d'hémorragies intraoculaires plutôt que des masses lésionnelles. Les vaisseaux sanguins des corps ciliaires seront les plus concernés. Une infiltration de la choroïde est également possible, occasionnant un décollement ou une atrophie de la rétine. Les hémorragies intraoculaires doivent notamment faire penser aux métastases d'hémangiosarcomes. Mais la mise en évidence histologique d'une métastase tumorale sera toujours difficile chez le chien (DUBIELZIG, 1990).

XVII- 3°) Modalités de l'iridocryothérapie

La chirurgie commence par une kératotomie, puis on utilise une crysonde de 1 mm de diamètre mise en contact du bord pupillaire de l'iris pendant 10 secondes à -40 à -60°C. Un éventuel excès d'humeur aqueuse peut être retiré de la zone opératoire à l'aide d'éponges de cellulose, avant l'activation du cryogène pour ne pas gêner l'effet de celui-ci. Ensuite, on effectue un dégel jusqu'à température ambiante pour libérer la sonde de ses adhérences avec l'iris, sans trop de risque d'hémorragie. Les traitements post-opératoires visent à lutter contre l'iridocyclite (uvéite antérieure) et à maintenir une mydriase. On utilise pour cela des mydriatiques par voie locale et des corticoïdes à la fois par voie locale et générale (MERIDETH, GELATT, 1980).

Les effets de l'iridocryothermie sont visibles après 10 jours avec une modification de la couleur de l'iris, une diminution de la motilité pupillaire et une irrégularité du bord pupillaire de l'iris, lié à l'atrophie. Les conséquences histologiques miment un infarctus hémorragique de l'iris. Les cellules pigmentaires et musculaires sont détruites, la mélanine libre est dispersée dans le stroma irien, dans la chambre antérieure et dans l'angle iridocornéen. On observe une thrombose des petits vaisseaux sanguins uvéaux, avec des hémorragies dans le stroma irien et occasionnellement dans la chambre antérieure. Des cellules inflammatoires de type neutrophiles puis lymphocytes en quantité moyenne envahissent le site chirurgical. On observe une régénération incomplète ; le stroma irien atrophié contient peu de mélanocytes et apparaît cliniquement brun clair ou blanc (MERIDETH, GELATT, 1980).

XVIII- La cryothérapie chorio-rétinienne

Chez l'homme, les décollements par déchirure de la rétine constituent une complication grave de la chirurgie de la cataracte. Cette chirurgie devenant de plus en plus fréquente chez le chien, il faut également développer les méthodes de traitement des éventuelles complications. En médecine humaine, la cryothérapie chorio-rétinienne est utilisée dans le traitement des décollements et déchirements de rétine et des tumeurs du segment postérieur. Les applications dans le domaine vétérinaire sont cependant plus aléatoires.

XVIII- 1°) Les décollements de rétine

Le décollement de rétine constitue la séparation entre la neuro-rétine et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Le contact étroit entre les cônes et les bâtonnets et les cellules de l'épithélium pigmentaire est alors rompu, les métabolites ne sont plus apportés par la choroïde, les produits finaux du métabolisme ne sont plus évacués, et des lésions irréversibles de la neuro-rétine apparaissent précocement à cause de la forte activité métabolique de ces tissus (SLATTER, 1990). Le décollement rétinien est généralement le résultat de trois mécanismes appelés rhéghmatogène, exsudatif et attractif (SULLIVAN, 1997).

Les causes d'un décollement de la rétine peuvent être multiples. On distingue des causes congénitales, comme la dysplasie rétinienne, le syndrome d'ectasie sclérale des colleys, ou d'autres anomalies congénitales qui peuvent avoir pour conséquence tardive un décollement de rétine. Une accumulation de fluides sous la neuro-rétine peut la repousser des tissus sous jacents, par exemple lors d'hypertension artérielle ou d'inflammation exsudative (choriorétinite). On parle alors de détachements séreux (ou exsudatif).

On connaît également des détachements par traction (ou attractifs), où une contraction du tissu cicatriciel du vitré entraîne la rétine, suite souvent à une collection inflammatoire responsable des lésions vitrées qui vont cicatriser ainsi (notamment dans le cas de l'uvéite récidivante du cheval).

Une autre catégorie est constituée par les détachements solides, où une accumulation de cellules inflammatoires ou tumorales ou de microorganismes dans la rétine ou dans la choroïde entraîne un détachement (exemple du lymphosarcome). Une augmentation focale de pression sur le globe, à cause de tumeurs ou de lésions intra-orbitaires expansives, peut également causer un détachement de rétine. Les signes précoces seront alors des plis de la rétine à l'endroit où s'exerce la pression excessive.

D'autres causes peuvent être un trauma sévère, une inflammation intraoculaire sévère ou une dégénération du vitré qui se liquéfie, ce qui est fréquent chez l'homme. On connaît mal le rôle exact de la synérèse, définition exacte du processus d'exsudation de fluides provenant d'un gel, dans le détachement de rétine spontané chez les vieux animaux.

Enfin, une dernière cause de détachement de rétine peut être la présence de trous dans la rétine périphérique (ora serrata), comme cela a été constaté chez l'homme et le chien, selon un processus appelé rhéghmatogène. La fuite du vitré dégénéré à travers ce trou vient soulever la neuro-rétine. Ce mécanisme est le plus répandu dans l'espèce canine (SULLIVAN, 1997). La cause suspectée des déchirements rhéghmatogènes est le décollement vitréorétinien et la dégénérescence vitréenne (SLATTER, 1990).

Un décollement de rétine unilatéral spontané est généralement diagnostiqué chez l'animal par hasard lors de l'examen clinique, après avoir évolué un certain temps, et constitue donc une mauvaise indication pour la chirurgie. D'autres patients pourront être présentés pour une cécité soudaine, liée à un décollement de rétine bilatéral, et dans ce cas la vision pourra éventuellement être récupérée par traitement médical s'il s'agit d'un décollement séreux. Le défi du diagnostic est de déterminer la cause du décollement de rétine. Les patients souffrant d'un décollement bilatéral devraient subir un examen biochimique et hématologique complet, incluant les fonctions rénales, ainsi qu'un examen clinique et ophtalmologique complet, une mesure de pression artérielle systolique, et enfin une recherche sérologique de microorganismes possiblement en cause (SLATTER, 1990).

XVIII- 2°) Les tumeurs chorio-rétiniennes

Les tumeurs de la choroïde sont rares.

Le mélanome choroïdien est rare chez le chien, à la différence de l'homme, et généralement bénin. Il peut être découvert lors d'un examen de routine du fond d'œil. Il prend un aspect irrégulier et très pigmenté. Morphologiquement, on constate un dôme sous la choroïde semblable à un épaississement de celle-ci, avec un décollement de rétine par-dessus cette lésion (DUBIELZIG, 1990). La cryothérapie ne pourra pas être appliquée de manière transconjonctivale à moins de 1.5 mm de la papille du nerf optique, sans prendre le risque de l'endommager. Les résultats cliniques montrent une faible utilité de cette technique pour l'instant, mais les recherches continuent (ROBERTSON, 2008).

Des cas isolés d'astrocytomes ont été rapportés, au niveau de la rétine interne ou du nerf optique, chez le chien jeune adulte. Ce sont des nodules bruns ou blancs que l'on détecte lors d'une perte de vision ou d'un blanchiment de la pupille. L'astrocytome a tendance à infiltrer le nerf optique et s'étendre jusqu'au chiasme optique, d'où la cécité, ce qui peut aller jusqu'à des désordres cérébraux (DUBIELZIG, 1990).

Les angiomes de la rétine répondent bien à la cryothérapie, en évitant au maximum les complications comme les hémorragies de l'humeur vitrée et de la rétine, voire la perforation de la rétine. La cryothérapie utilisée de manière répétée permettrait ainsi de traiter des lésions plus grandes qu'avec une thérapie au laser, sur des lésions très crânielles ou sur des yeux peu transparents (PEIFFER, SIMONS, 2002).

Enfin, le rétinoblastome, extrêmement rare chez les animaux par rapport à l'homme, constitue une autre indication à la cryothérapie seule ou associée aux autres thérapies possibles (radiothérapie, laser...) notamment s'il s'agit de petites lésions ou de lésions situées plus crâniellement, donc difficiles à traiter au laser mais plus accessibles à la cryoapplication. Une technique peut être de créer un arc de nécrose autour de la lésion, qui coupe les apports vasculaires à la masse tumorale. Sinon, pour une destruction classique, trois à quatre double cycles de congélation sont souvent nécessaires, avec une extension complète de la boule de glace tout autour de la masse (PEIFFER, SIMONS, 2002). Depuis les années 1960, où Lincoff avait montré la possibilité de détruire de petits rétinoblastomes par cryothérapie, la technique a été éprouvée et améliorée : une application à forte puissance, donc préférentiellement avec de l'azote liquide, offre des taux de réussite de 90% sur des lésions de moins de 3 mm de diamètre (ABRAMSON, DUNKEL, McCORMICK, 2000).

XVIII- 3°) Modalités de la cryothérapie chorio-rétinienne

La prise en charge initiale d'un décollement de la rétine comprend l'administration d'un diurétique par voie orale (furosémide 2.5 mg/kg TID VO), une antibiothérapie large spectre, et une corticothérapie si l'infection semble peu probable (dexaméthasone 0.25 mg/kg BID). Un stéroïde à activité anti-inflammatoire glucocorticoïde et faiblement minéralocorticoïde doit être privilégié tant que l'hypertension n'a pas été recherchée. Si l'hypertension est confirmée, une thérapie hypotensive est entreprise après avoir averti les propriétaires des possibles effets secondaires, notamment en cas de troubles cardiaques ou respiratoires préétablis. Une fois que ce traitement initial du décollement de rétine est en place, on observe la réponse thérapeutique et on continue la recherche de l'étiologie précise (SLATTER, 1990). La cryothérapie ou les autres techniques d'attache ne pourront prendre

place que lorsque les deux couches tissulaires se seront rapprochées suite au drainage du fluide sous-rétinien (RICKARDS, 1980).

Les techniques chirurgicales de traitement du décollement rhégmotogène soulagent la traction vitréenne sur la rétine à l'endroit de la déchirure et tendent à créer des adhérences entre la neuro-rétine et l'épithélium pigmentaire. Pour faciliter cela, on utilise chez l'homme l'indentation sclérale : on positionne une lamelle étroite de silicone sur la sclère, qui sert à indenter la choroïde et l'épithélium pigmentaire rétinien pour le rapprocher de la neuro-rétine. (ARAGON, 1998).

On peut également effectuer une rétinopexie par cryothérapie trans-sclérale, par diathermie ou par photocoagulation au laser. Le taux de réussite chez l'homme est de 95% dans le cas de décollements focaux (ARAGON, 1998). Le principe est la formation d'adhésions fibreuses entre la rétine et la choroïde lors du phénomène de cicatrisation des lésions créées (RICKARDS, 1980).

Chez les carnivores domestiques, la difficulté est que le diagnostic des décollements rétiniens non consécutifs à la chirurgie de cataracte est souvent trop tardif : la rétine est déjà dégénérée, ce qui va très vite étant donné sa forte activité métabolique. L'utilité d'une cryorétinopexie est alors très discutable, l'intervention n'ayant plus que d'infimes chances d'améliorer l'état visuel de l'œil (ARAGON, 1998).

Une rétinopexie prophylactique peut être envisagée, notamment avant une chirurgie de la cataracte chez certains patients à risque (anomalies congénitales multiples notamment). Il sera important de considérer des données comme la position de l'ora serrata, la position des muscles extra oculaires, les distances du limbe à l'ora serrata, afin de faciliter le positionnement de la sonde à rétinopexie, notamment lorsque la visualisation ophtalmoscopique de l'extrémité de la sonde s'avèrera impossible (ARAGON, 1998).

En pratique la cryopexie conduit à une chorioretinite focale puis à une cicatrice, et c'est cette adhésion qui permet de maintenir la neuro-rétine au contact de l'épithélium pigmentaire. Cette technique utilise une sonde fine, facile à manipuler, ainsi qu'un système de contrôle de la température au niveau du site de congélation et des tissus alentours. L'ophtalmoscopie indirecte sert à localiser précisément la lésion. Un monitoring externe (thermocouples) est donc indispensable. La cryosonde est appliquée au niveau de la sclère en regard de la zone à traiter, et on teste l'adéquation du placement, visualisé toujours en ophtalmoscopie indirecte. Si le placement est bon et concerne l'intégralité de la lésion, la congélation atteint -60 à -80°C pendant 5 à 10 secondes avec de l'azote liquide. Dans tous les cas, le temps d'application est fonction de l'évolution de la boule de glace visualisée par ophtalmoscopie indirecte. Le nombre d'applications coalescentes est déterminé par la taille de la lésion. On peut refaire un second périmètre de congélation pour renforcer les attaches. On observe généralement une chorioretinite à 4 jours post-intervention. Les modifications sclérales persistantes sont habituellement négligeables, à la différence de la diathermie qui provoque une inflammation sclérale étendue et une destruction tissulaire (MERIDETH, GELATT, 1980).

Il est rapporté en ophtalmologie humaine des cas d'inflammation de la chambre antérieure lors de cryothérapie transconjonctivale prophylactique pour des décollements de rétine, les patients présentant des lésions pouvant favoriser cette affection. Dans tous les cas étudiés (34 yeux), et quel que soient les conditions individuelles (détachement léger, zone traitée plus ou moins étendue...), on observait une inflammation moyenne de la chambre antérieure pendant trois semaines (WTANABE, 1995).

XVIII- 4°) Etude comparative cryothérapie / laser

Sullivan et al. ont réalisé une étude (SULLIVAN, 1997) comparant les répercussions cliniques et histologiques d'une cryorétinopexie et d'une rétinopexie trans-sclérale par laser diode, sur des yeux de 10 chiens sains. Le groupe se composait de 4 yeux témoins, 8 à cryopexie trans-sclérale et 8 à rétinopexie trans-sclérale au laser. Les chiens recevaient en pré-opératoire de l'atropine en local et de la flunixin par voie intraveineuse. L'exposition de la sclère s'effectuait entre les positions 10h et 2h grâce à une conjonctivo-ténotomie au niveau du fornix supérieur. On vérifiait que les yeux étaient sains par ophtalmoscopie indirecte. Ensuite on procédait à l'intervention.

La cryopexie utilisait une sonde à protoxyde d'azote positionnée juste en arrière de l'ora serrata. Le site de congélation central se situait à 12h et on effectuait quatre congélations coalescentes supplémentaires autour de ce site. L'arrêt de la congélation était déterminé visuellement à l'ophtalmoscopie lorsque la boule de glace englobait le tissu rétinien, après 10 à 15 secondes habituellement.

La rétinopexie au laser utilisait un faisceau hélium-néon visualisé par ophtalmoscopie. On plaçait deux rangées de 7 spots chacune juste en arrière de l'ora serrata, le spot central de chaque rangée étant situé à la position 12h. L'application durait 0,8 secondes à 400 mW.

Le traitement post-opératoire consistait en l'administration en local d'atropine, d'anti-inflammatoires stéroïdiens et d'antibiotiques.

Le groupe des yeux traités au laser montrait immédiatement un blanchiment circulaire des aires rétiniennes traitées. Dans un des cas, on a observé une « explosion » rétinienne suite à un traitement excessif, avec une hémorragie intra-vitréenne modérée.

Dans tous les cas, une hyperhémie conjonctivale modérée et un chémosis ont été observés jusqu'à 7 à 10 jours après l'intervention. Un œdème rétinien et une exsudation sous-rétinienne dans les aires traitées persistait pendant une semaine. Certains yeux présentaient une hyperpigmentation périphérique ou centrale, ou alors une dépigmentation de l'épithélium pigmentaire rétinien, jusqu'à 17 jours après l'intervention.

Tous les vaisseaux rétiniens des zones traitées par cryothérapie conservaient un aspect et un diamètre normal, tandis que ceux des surfaces traitées au laser semblaient atténués. Un décollement rétinien transitoire a été observé sur les yeux traités par cryopexie, ce qui n'a été le cas que pour un œil ayant subi la rétinopexie au laser.

L'examen histologique montrait que tous les yeux présentaient une infiltration périvasculaire de cellules mononuclées au niveau de la région épisclérale superficielle. Dans les cas de cryorétinopexie, l'apparence sclérale était normale, contre un aspect blanchi, aminci et hypercellulaire dans les cas de rétinopexie au laser. Dans les deux groupes, on notait une cicatrice chorioretinienne avec un amincissement choroïdien modéré à marqué et une migration pigmentaire dans les couches choroïdienne et rétinienne.

Les modifications choroïdiennes imputables à la cryopexie regroupaient un amincissement progressif des couches rétiniennes, moins prononcé à la périphérie des lésions, et une perte totale de toutes les couches de la rétine dans les aires centrales.

Les lésions rétiniennes suite à la rétinopexie au laser sont plus prononcées à la périphérie qu'au centre, avec un amincissement de la couche externe plexiforme, puis des couches nucléaire externe et des photorécepteurs, puis des couches plexiforme et nucléaire interne et enfin des couches des cellules ganglionnaires (SULLIVAN, 1997).

Ces résultats peuvent indiquer que le risque de développer une exsudation sous-rétinienne est plus important lors de cryothérapie, puisque les cas de décollements rétiens focaux ont été observés sur tous les cas de cryopexie contre un seul cas suite à la rétinopexie au laser. Cependant la cryothérapie présente l'avantage de liquéfier immédiatement le vitré, le fluide sous-rétinien pourra être drainé par simple indentation sclérale. Les dommages à la sclère et le nombre d'applications sont également plus faibles pour la cryopexie, puisque le diamètre traité est plus important.

En revanche, il a été observé chez le lapin un moindre risque de rupture de la barrière hémato-rétinienne lors d'utilisation du laser diode comparativement à la cryopexie. L'adhésion rétinienne était d'ailleurs plus rapide suite à une photocoagulation au laser.

Cette étude de Sullivan concernait des yeux sains, avec des méthodes purement descriptives, et les analyses histologiques n'ont pas mis en évidence des traces d'adhésion rétinienne. Pourtant on a vu que les techniques étudiées pouvaient conduire à des adhésions rétiniennes dans d'autres espèces (lapin et homme), donc il semble possible de les suspecter dans l'espèce canine.

Généralement, on admet que la cryothérapie chorio-rétinienne n'a plus sa place depuis les avancées technologiques du laser et des techniques de photocoagulation (ORAIN, 2005).

CONCLUSION

La cryothérapie est une technique de destruction cellulaire par le froid qui présente de nombreuses indications en ophtalmologie vétérinaire. Ses avantages principaux sont sa facilité de réalisation, sa fiabilité, le fait qu'elle soit peu invasive rapide, répétable et accessible en pratique courante. Elle est associée à de faibles complications opératoires et post-opératoires, et apporte une analgésie rapide et durable. Appliquée sur des néoplasies, la cryothérapie bénéficie de durées de rémission égales voire supérieures à celles d'autres méthodes de traitement. Les freins au développement et à l'utilisation de la cryothérapie sont le coût de l'équipement initial, et notamment celui des appareils de contrôle de la congélation (impédancemètre), ainsi que des difficultés d'approvisionnement en cryogène selon la localisation géographique. Par ailleurs, la littérature est pauvre concernant la cryothérapie chez les animaux. Par exemple, les temps moyens de congélation suffisants pour traiter une affection déterminée sont mal documentés pour l'espèce canine, et l'information est quasi-inexistante pour l'espèce féline.

L'avenir de la cryothérapie ne semble cependant pas compromis. En effet, elle présente des avantages uniques : elle est utilisable chez des patients souffrant de troubles de la coagulation, présentant des contre-indications à la chirurgie ou dont les propriétaires refusent celle-ci. Elle est applicable chez des sujets ayant déjà subi une chirurgie ou une radiothérapie, présentant des troubles dermatologiques compliquant fortement la chirurgie, ou dont les lésions ont des localisations difficiles ou risquées à traiter autrement (canthus médial et voies lacrymales par exemple). Elle n'est pas contre-indiquée chez des patients très jeunes, âgés ou malades. Elle peut parfois se faire sous simple sédation et anesthésie locale.

Le praticien devra dans tous les cas se former et pratiquer régulièrement pour optimiser son action thérapeutique. En effet, il existe une grande variabilité d'efficacité de la cryothérapie, selon la teneur cellulaire en mélanine, l'organisation tissulaire, l'accessibilité de la zone opératoire, l'épaisseur de tissu à traiter, la vitesse de congélation, l'établissement du contact cryode-tissu, la température réelle du tissu cible, le positionnement de la sonde, les durées des cycles de congélation...

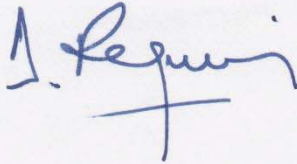
Au final, les résultats sont fonction de l'appréciation de l'état esthétique obtenu (souvent bon), d'un éventuel état inflammatoire post-opératoire (souvent marqué mais transitoire) et d'une possible récurrence. La cryothérapie s'impose face à la chirurgie d'exérèse classique pour certains types de tumeurs péri-oculaires ou oculaires et pour certaines anomalies ciliaires. Il faudra cependant se méfier des tumeurs volumineuses ou envahissantes, qui nécessiteront par exemple une plastie palpébrale pour limiter le délabrement cutané et une fibrose cicatricielle trop importante. La balance décisionnelle qu'utilise le praticien devra prendre en compte toutes les données cliniques et théoriques dont il dispose, afin de juger au cas par cas de l'indication ou non de la cryothérapie comme seule indication ou comme traitement complémentaire d'une autre démarche (chirurgie d'exérèse, vaporisation au laser CO₂, ...).

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Alain REGNIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **DE JONGH Thibault** intitulée « **La cryothérapie en ophtalmologie vétérinaire (traitement du glaucome excepté)** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

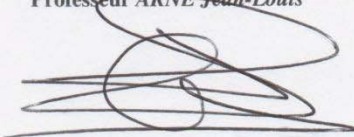
Fait à Toulouse, le
Docteur/Professeur **REGNIER Alain**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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




Vu :
Le Président du jury :
Professeur **ARNE Jean-Louis**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Gilles FOURTANIER**

30 MAI 2011



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMSON DH, DUNKEL IJ, McCORMICK B. Neoplasms of the eye. **In** : *Holland-Frei Cancer Medicine*, 5th edn. (ed. BC Decker) (chap.81) **(en ligne)** disponible sur <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>> (consulté le 25.01.2011).
- ANDERSON RL, HARVEY JT. Lid splitting and posterior lamella cryosurgery for congenital and acquired distichiasis. *Archives of Ophthalmology* 1981 ; 99(4) : 631-634.
- ARAGON A. Contribution à l'étude de la cryothérapie en ophtalmologie vétérinaire. Utilisation d'un système à azote liquide : l'Erbocryo-derm chez les carnivores domestiques. *Thèse de Médecine Vétérinaire, Ophtalmologie, Lyon : ENVL*, 1998, 120p.
- BARNETT K. *Atlas diagnostique d'ophtalmologie vétérinaire*. (ed. Med'Com) Paris, 2006 : 14-49.
- BELLOWS JG. The application of cryogenic techniques in ophthalmology. *American Journal of Ophthalmology* 1964 ; 57 : 29-33.
- BORTHWICK R. Cryosurgery and its role in the treatment of malignant neoplasms. *Journal of Small Animal Practice* 1972 ; 13 : 369-371.
- BRYNE MD. Cryosurgical instrumentation. **In** : Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 771-777.
- BUSCHMANN W. N2 cryotherapy and excision. Indications and limits in eyelid basalioma. *Der Ophthalmologe* 1992 ; 89(3) : 237-242.
- CHAMBERS ED, SLATTER DH. Cryotherapy (N₂O) of canine distichiasis and trichiasis: an experimental and clinical report. *Journal of Small Animal Practice* 1984 ; 25 : 647-659.
- CLARKE RE. Cryosurgical treatment of feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Australian Veterinary Practitioner* 1991 ; 21(3) : 148-153.
- CLERC B. *Ophtalmologie vétérinaire*, 2ème édition (ed. du Point Vétérinaire) Maisons-Alfort, 1997 : 201-368.
- CLERC B. *Atlas d'ophtalmologie du chien et du chat*. (ed. du Point Vétérinaire ; collections Atlas) Maisons-Alfort, 2005 : 16-24-74-glossaire.
- CLEVY JP, ORTONNE JP. Cryochirurgie des épithéliomas baso-cellulaires. Revue physiopathologique et technique. Intérêts et inconvénients. *European Journal of Dermatology* 1992 ; 4 : 110-122.
- COLLINS BK et al. Biologic behaviour and histologic characteristics of canine conjunctival melanoma. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1993 ; 3(4) : 135-140.
- DAICKER B, BUCHNER S, KRAUS M. Conjunctivalization of Meibomian glands following cryosurgery for basal cell carcinoma of the eyelid. *European Journal of Ophthalmology* 1994 ; 4(1) : 59-61 **(en ligne)** disponible sur <PubMed.gov> (consulté le 06.01.2011).
- DE POTTER P et al. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *British Journal of Ophthalmology* 1993 ; 77(10) : 624-630.

- DELANEY MR, ROGERS PA. A simplified Cryotherapy technique for trichiasis and distichiasis. *Australian Journal of Ophthalmology* 1984 ; 12(2) : 163-166.
- DICE II PF. Primary corneal disease in the dog and cat. **In :** Symposium on Ophthalmology, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(2) : 339-356.
- DUBIELZIG RR. Ocular neoplasia in small animals. **In :** Small animal ophthalmology, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1990 ; 20(3) : 837-848.
- DZIEZYC J. Cataract surgery. **In :** Small animal ophthalmology, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1990 ; 20(3) : 737-754.
- FARACI RP et al. Mechanism of heightened tumor immunity induced by cryosurgery. *The American Journal of Surgery* 1975 ; 41(5) : 309-311 (**en ligne**) disponible sur <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1130764>> (consulté le 30.08.2011).
- FARRIS HE Jr. Cryosurgical treatment of bovine squamous cell carcinoma. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 861-867.
- FERRIS DG, HO JJ. Cryosurgical equipment : a critical review. *Journal of Family Practice* 1992 ; 35(2) : 185-193 (**en ligne**) disponible sur <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1645112>> et sur <http://findarticles.com/p/articles/mi_m0689/is_n2_v35/ai_12591845/> (consulté le 04.02.2011).
- FRETZ PB, BARBER SM. Prospective analysis of cryosurgery as the sole treatment for equine sarcoids. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 847-859.
- FRETZ PB, HOLMBERG DL. Sequelae to cryosurgery. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 869-875.
- FULHORST HW et al. Cryosurgery of epithelial herpes simplex keratitis. *American Journal of Ophthalmology* 1972 ; 73(1) : 46-51.
- GELATT KN. *Essentials of veterinary ophthalmology*. (ed. Wiley-Blackwell) 2000.
- GELATT KN. *Veterinary Ophthalmology*. Second Edition, (ed. Lea & Febiger, Philadelphia) 1991 : 259-634.
- HAMOR RE et al. Melanoma of the conjunctiva and cornea in a horse. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1997 ; 7(1) : 52-55.
- HO-EQUIPMENTS. *Cryopen, making cryotherapy extremely accurate and practical [page web] (en ligne)* disponible sur <<http://www.ho-equipments.com/cryopen>> (consulté le 30.08.2011).
- HOLMBERG DL. Cryosurgical treatment of canine eyelid tumors. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 831-836.
- HOYT RF, SEIM HB. Veterinary cryosurgery: mechanisms of cell death, cryosurgical instrumentation and cryogens, 1. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1981 ; 3(5) : 426-432.

- JOHNSON RL, COLLIN JR. Treatment of trichiasis with a lid cryoprobe. *British Journal of Ophthalmology* 1985 ; 69(4) : 267-270.
- JONGH O. Les tumeurs oculaires. **In :** *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* (ed. CNVSPA) 1997 ; 32(4) : 225-232.
- KETRING KL. Differential diagnosis and clinical considerations of ocular pain. **In :** Symposium on Ophthalmology, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(2) : 251-260.
- KRAHWINKEL DJ. Cryosurgical treatment of skin diseases. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 787-800.
- KREHBIEL JD, LANGHAM RF. Eyelid neoplasms of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1975 ; 36 : 115.
- LOMMATZSCH PK, WERSCHNIK C, GUTZ U. Intraocular invasion of melanoma of the conjunctiva. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1999 ; 215(6) : 370-372 (**en ligne**) disponible sur <PubMed.gov> (consulté le 06.01.2011).
- LUCAS R, LARSSON CE. Evaluation of the practicality and efficacy of cryotherapy in feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Veterinary Dermatology* 2004 ; 15(1) : 64.
- MAGGS DJ et al. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (ed. Elsevier Health Sciences) 2008.
- MARTIN CL. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. (ed. Manson Publishing Ltd. and The Veterinary Press, London) 2005 : 150-258.
- MATTHAUS W, MATTHES R. Technic and long-term results of cryogenic epilation in trichiasis and distichiasis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1990 ; 196(2) : 59-61.
- MATTHAUS W, SCHOLZ A. Nine years' experience of tumor cryotherapy in the cranial region. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1981 ; 178(5) : 355-359.
- MEDAN S. Formes oculaires du carcinome épidermoïde chez le cheval. *Thèse de Médecine Vétérinaire, Ophtalmologie, Toulouse : ENVT, 2010, 127 p.*
- MERIDETH RE, GELATT KN. Cryotherapy in Veterinary Ophthalmology. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 837-846.
- NEEL III HB. Immunotherapeutic effect of cryosurgical tumor necrosis. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 763-769.
- ORAIN E. Utilisation de la cryocoagulation des corps ciliaires pour le traitement du glaucome au stade terminal chez le chien. *Thèse de Médecine Vétérinaire, Ophtalmologie, Maisons-Alfort : ENVA, 2005, 85p.*
- PEIFFER RL Jr et al. *Ophtalmologie du chien et du chat*. (ed. Masson, collection Bibliothèque du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie sous la direction de Pierre Fourier) 1992 : 88-251.
- PEIFFER RL, SIMONS KB. *Ocular tumors in animals and humans*. (ed. Wiley-Blackwell) Iowa, 2002.
- PETERSON-JONES S, CRISPIN S. *BSAVA Manual of small animal ophthalmology*. 2nd edn. (ed. British Small Animal Veterinary Association) Gloucester, 2002 : 89-97.

- RICKARDS DA. Cryosurgery in small animal ophthalmology. **In :** Symposium on Ophthalmology, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(2) : 471-480.
- ROBERTS SM, SEVERIN GA, LAVACH JD. Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog: 200 cases (1975-1983). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986 ; 189(10) : 1355-1359.
- ROBERTSON DM. Small choroïdal melanomas treated with transpupillary thermotherapy and cryotherapy. *Archives of Ophthalmology* 2008 ; 126(8) : 1156-1157 (**en ligne**) disponible sur <www.archophthalmol.com> (consulté le 06.01.2011).
- ROUSSEAU T. Contribution à l'étude du distichiasis chez le chien : étude microscopique comparant vingt cas de lésions palpébrales avec un échantillon témoin. *Thèse de Médecine Vétérinaire, Ophtalmologie, Toulouse : ENVET, 2005, 94 p.*
- SAUNDERS LZ, RUBIN LF. *Ophthalmic pathology of animals – an atlas and reference book.* (ed. Karger S. Basel) 1975 : 20-236.
- SCHMIDT-MORAND D. Affection des paupières. **In :** *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* (ed. CNVSPA) 1997 ; 32(4) : 48-51.
- SEIM III HB. Mechanisms of cold-induced cellular death. **In :** Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 755-762.
- SEVERIN GA. Eyelids. **In :** *Severin's Veterinary Ophthalmology Notes.* 3rd Edn. (ed. Severin) Fort Collins, 1995 : 249-275.
- SLATTER D. *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.* 2nd Edn. (ed. Saunders Company) Philadelphia, 1990 : 129-434.
- SMITH R. Management of common skin tumours in the horse. WSAVA Congress, 2002 (**en ligne**) disponible sur <www.vin.com> (consulté le 10.03.2011).
- STADES FC et al. *Ophthalmology for the veterinary practitioner.* (ed. Schlütersche) Hannover, 1998 : 29-103.
- STERRY W. Guidelines : the management of basal cell carcinoma. *European Journal of Dermatology* 2006 ; 16(5) : 467-475.
- SULLIVAN JH, BEARD C, BULLOCK JD. Cryosurgery for treatment of trichiasis. *American Journal of Ophthalmology* 1976 ; 82(1) : 117-121.
- SULLIVAN TC et al. Canine retinopexy. A determination of surgical landmarks, and a comparison of cryoapplication and diode laser methods. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1997 ; 7(2) : 89-95.
- SWANSON JF, DUBIELZIG RR. Ocular Tumors. **In :** WITHROW SJ, MAC EWEN EG. *Clinical Veterinary Oncology* (ed. JB Lippincott) Philadelphia, 1989 : 351-361.
- TORRE D. Depth dose in cryosurgery. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 1983 ; 9(3) : 219-225.
- UTTER ME, WOTMAN KL. Combined keratectomy, cryotherapy, and topical 1% 5-fluorouracil for corneolimbic squamous cell carcinoma in 25 eyes of 20 horses (2007–2010). **In :** Abstracts of the 41st annual meeting of the American college of veterinary ophthalmologists, San Diego **In :** *Veterinary Ophthalmology* 2010 ; 13(6) : 407-423.

VESTRE WA. Cryosurgical techniques in veterinary ophthalmology. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1984 ; 6(6) : 481-487.

WATANABE K et al. Anterior chamber inflammation after transconjunctival cryosurgery. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1995 ; 233(2) : 71 (**en ligne**) disponible sur <PubMed.gov> (consulté le 28.01.2011).

WILCOCK BP, PEIFFER RL, DAVIDSON MG. The causes of glaucoma in cats. *Veterinary Pathology* 1990 ; 27 : 35-40.

WITHROW SJ. General principles of cryosurgical technique. **In** : Symposium on Cryosurgery, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* (ed. Saunders Company) 1980 ; 10(4) : 779-786.

WOOD JR, ANDERSON RL. Complications of cryosurgery. *Archives of Ophthalmology* 1981 ; 99 : 460-463.

Toulouse, 2011

NOM : DE JONGH

PRENOM : Thibault

**TITRE : LA CRYOTHERAPIE EN OPHTALMOLOGIE VETERINAIRE
(TRAITEMENT DU GLAUCOME EXCEPTE)**

RESUME : L'utilisation des très basses températures présente de nombreuses indications en ophtalmologie vétérinaire, allant du traitement des anomalies ciliaires à la prise en charge des tumeurs palpébrales ou oculaires, en passant par l'utilisation sur diverses atteintes cornéennes. Après une description des mécanismes de la cryonécrose, ce travail présente les matériels, les méthodes et les outils nécessaires à la réalisation d'une cryochirurgie, avant de détailler les différentes indications cliniques et thérapeutiques. Une attention particulière a été portée à l'actualisation des données scientifiques et à la description pratique des modalités opératoires, avec notamment une étude comparative des options thérapeutiques et techniques qui s'offrent au clinicien.

MOTS-CLES : Cryothérapie, tumeurs palpébrales, distichiasis, kératites pigmentées, mélanome épibulbaire.

TITLE: CRYOTHERAPY IN VETERINARY OPHTHALMOLOGY (EXCEPT TREATMENT OF GLAUCOMA)

ABSTRACT: The use of very low temperatures presents several indications in veterinary ophthalmology, including the treatment of eyelash disorders, palpebral or ocular neoplasms, and some corneal conditions. After describing of the mechanisms of cryonecrosis, this work presents materials, methods and equipments needed for cryotherapy, and eventually includes details on the several clinical and therapeutic indications. A peculiar highlight is laid on the updating of scientific data and the practical description of surgical modalities, especially through a comparative study of therapeutic and technical options offered to the clinician.

KEYWORDS: Cryotherapy, eyelid tumors, distichiasis, keratitis, epibulbar melanoma.