

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master

en

Médecine vétérinaire

THEME

Les tumeurs mélanocytaires chez le cheval

Présenté par : Melle KHLIDJ Lyna

Soutenu publiquement, le 15 septembre 2022 devant le jury :

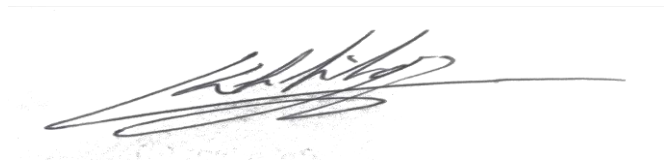
Mr BAROUDI, Djamel	MCA (ENSV)	Président
Mme BEN MOHAND, Chabha	MAA (ENSV)	Examinatrice
Mme OUSLIMANI, Sabrina Fazia	MCB (ENSV)	Promotrice

2021-2022

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, **KHLIDJ Lyna**, déclare être pleinement consciente que le plagia de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'KHLIDJ Lyna', is written over a horizontal line. The signature is stylized with a long horizontal stroke extending to the right.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur «BAROUDI Djamel»;

Maître de Conférences en Pathologies des Ruminants à l'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Hommages respectueux.

A Madame le Docteur «BENMOHAND Chabha»;

Maître Assistant en Chirurgie à l'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, qui me fait l'honneur d'être examinatrice dans mon jury de thèse. Toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur «OUSLIMANI RAHAL Sabrina»;

Maître de Conférences en Pathologies des équidés à l'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, me guidée au cours de ce travail et m'avoir accordé confiance dans sa réalisation. Mes remerciements les plus sincères.

A ma famille, merci pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années. Ce travail est dédié à mon cher Père; qui a toujours eu confiance en moi, ma chère Maman, Mes petites soeurs adorées Manel, Chahinez, Sanaa et a ma grand-mere.

Je tiens à remercier vivement toutes les personnes qui m'ont apportées le soutien moral durant ces années, mes cousines Hasna, Ibtissem et Ikram, tata Zohra et ma tante Naima.

A mes amies les plus proches, Serine, Zineb et Vanessa, merci de m'avoir accompagné durant cette étape de ma vie. A tous nos souvenirs communs.

Je désire aussi remercier les vétérinaires Dr. Gharbi surtout et Dr. Ben Ali qui mont guidés avec patience au cours de mes premiers pas dans le domaine vétérinaire, mes sincères reconnaissances pour vos judicieux conseils et bienveillance.

Resumé:

Les tumeurs mélanocytaires sont parmi les tumeurs cutanées les plus fréquentes chez les chevaux notamment les chevaux gris et les chevaux adultes. La plupart de ces tumeurs présentent une croissance lente au début et peuvent éventuellement métastaser, souvent après plusieurs années, c'est pourquoi elles doivent toutes être considérées comme potentiellement malignes.

Les tumeurs mélanocytaires se développent préférentiellement sur la base et la face ventrale de la queue, le périnée, les organes génitaux externes ainsi qu'aux niveaux des glandes parotides. Elles peuvent se présenter selon trois formes cliniques comme les naevus mélanocytaires, le mélanome malin anaplasique, le mélanome dermique ou la mélanomatose dermique. Le pronostic et le choix thérapeutique sont basés sur la forme ainsi que le stade de dévolution des néoplasmes mélanocytaires.

Le traitement local comme la chirurgie peut être envisagé pour traiter des lésions solitaires à un stade précoce mais il n'empêche pas la formation de tumeurs récurrentes ni la transformation vers une forme maligne. Un traitement systémique comme les immunomodulateurs (cimétidine) peut être tenté malgré qu'il ait montré moins d'efficacité que le traitement local. La réponse au traitement est souvent difficile à déterminer en raison du taux de croissance lent de la plupart des mélanomes.

Mots clefs: Tumeurs mélanocytaires, neoplasme mélanocytaire métastatique, maladie du cheval gris, naevus mélanocytaire, mélanome malin anaplasique, mélanome dermique, mélanomatose Dermique.

Summary:

Melanocytic tumors are among the most common skin tumors in horses, especially gray horses and adult horses. Most of these tumors are slow growing at first and may eventually metastasize, often after several years, so they all should be considered potentially malignant.

Melanocytic tumors develop preferentially on the base and the ventral side of the tail, the perineum, the external genital organs as well as at the level of the parotid glands. They can present in three clinical forms such as melanocytic naevi, anaplastic malignant melanoma, dermal melanoma or dermal melanomatosis.

The prognosis and the therapeutic choice are based on the form as well as the stage of evolution of the melanocytic neoplasms. Local treatment such as surgery can be considered to treat solitary lesions at an early stage, but it does not prevent the formation of recurrent tumors or transformation into a malignant form. Systemic treatment such as immunomodulators (cimetidine) can be tried despite having shown less efficacy than local treatment. Response to treatment is often difficult to determine due to the slow growth rate of most melanomas.

Keywords: Melanocytic tumors, metastatic melanocytic neoplasia, gray horse disease, melanocytic nevus, anaplastic malignant melanoma, dermal melanoma, dermal melanomatosis.

ملخص

تعد أورام الخلايا الميلانينية من أكثر أورام الجلد شيوعاً لدى الخيول، خاصة الخيول الرمادية و الخيول البالغة. تنمو معظم هذه الأورام ببطء في البداية وقد تنتشر في النهاية غالباً بعد عدة سنوات لذا ينبغي اعتبارها جميعاً خبيثة محتملة. تتطور الأورام الميلانينية بشكل تفضيلي على القاعدة والجانب البطني من الذيل والعجان والأعضاء التناسلية الخارجية وكذلك على مستوى الغدد النكفية. يمكن أن تظهر في ثلاثة أشكال إكلينيكية مثل الوحمة الميلانينية، الورم الميلانيني الخبيث الكشمي أو الورم الميلانيني الجلدي. يعتمد التشخيص والاختيار العلاجي على شكل ومرحلة تطور الأورام الميلانينية.

يمكن اعتبار العلاج الموضعي مثل الجراحة لعلاج الآفات الانفرادية في مرحلة مبكرة لكنه لا يمنع تكوين الأورام المتكررة أو التحول إلى شكل خبيث. يمكن تجربة العلاج الجهازى مثل مُعدّلات المناعة (سيميتيدين) على الرغم من كونها أقل فعالية من العلاج الموضعي. غالباً ما يكون من الصعب تحديد الاستجابة للعلاج بسبب معدل النمو البطيء لمعظم الأورام الميلانينية.

الكلمات المفتاحية: أورام الخلايا الصباغية، أورام الخلايا الصباغية النقيية، مرض الحصان الرمادي، وحة الخلايا الميلانينية، الورم الميلانيني الخبيث الكشمي، الورم الميلانيني الجلدي، الورم الميلانيني الجلدي.

Liste des illustrations

Figure 1: Naevus mélanocytaire chez un jeune cheval.....	13
Figure 2: Mélanocytome solitaire sur la queue d'un jeune cheval.....	14
Figure 3: Présentations et localisations des mélanomes équins.....	16
Figure 4: mélanome malin anaplasique sur une jument de 11 ans présentée pour exploration de coliques récurrentes.....	17
Figure 5: laparotomie de ce même jument mis en évidence l'infiltration métastatique de l'abdomen.....	18
Figure 6: Naevus mélanocytaire, cellules tumorales rondes ou polygonales contenant des pigments mélanocytaire en faible quantité.....	19
Figure 7: Aspect histologique d'un mélanome dermique, cellules tumorales polygonales fortement pigmentées avec des noyaux ronds contenant des nucléoles proéminents.....	19
Figure 8: Aspect histologique d'un mélanome malin anaplasique; variation marquée en taille des cellules tumorales et de leur noyau, présence d'une cellule géante montrant une figure de mitose (prophase).....	20
Figure 9: Immunomarquages du RACK1 dans les proliférations mélanocytaires cutanées de chevaux.....	22
Figure 10: Chimiothérapie intratumorale et administration d'hyperthermie.....	26
Figure 11: Mélanome dermique traité avec le vaccin O N C E P T contre le mélanome.....	28

Table des matières

Remerciement

Résumé

Liste des illustrations

Table des matières

Introduction.....	8
I. Les mélanomes chez le cheval.....	9
I.1.Epidemiologie.....	9
I.2.Etiologie.....	10
II. Types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval.....	12
II.1.Classification.....	12
II.1.1. Naevus mélanocytaires ou mélanocytomes.....	12
II.1.1.1. Clinique.....	13
II.1.2. Mélanomes dermiques et mélanomatoses dermiques.....	14
II.1.2.1. Clinique.....	15
II.1.3. Mélanomes malins anaplasiques.....	17
II.1.3.1. Clinique.....	17
II.2. Diagnostic.....	18
II.3. Les métastases.....	20
II.4. Diagnostic différentiel.....	21
II.4.1. Marqueur moléculaire de malignité (RACK1)	21
II.5. Stades d'évolution.....	22
II.6. Pronostic.....	23
III. Optionsthérapeutiques.....	24
III.1. Les thérapies locales.....	25
III.1.1. Excision chirurgicale.....	25
III.1.2. La cryothérapie.....	25
III.1.3. La chimiothérapie intra tumorale.....	26
III.2. Les thérapies systémiques.....	27

III.2.1. La cimétidine.....	27
III.2.2. Les vaccins.....	28
III.2.2.1. Vaccins à ADN ONCEPT.....	28
III.2.2.2.Vaccins autologues à cellules entières.....	29
IV. Prévention.....	29
Conclusion.....	30
Références Bibliographiques.....	31

Introduction :

Les néoplasies ou tumeurs ne sont pas considérées comme l'une des pathologies les plus importantes en médecine équine. Cependant, ces affections sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées et sont associées à de fortes morbidités et mortalités. Le système tégumentaire est l'organe le plus concerné par les néoplasies (Hamel, 2020).

Les tumeurs mélanocytaires sont fréquentes chez les chevaux et représentent jusqu'à 18 % de toutes les tumeurs cutanées qui les touchent. L'incidence réelle peut être encore plus élevée car un certain nombre d'études épidémiologiques n'incluent pas de rapport histologique. La plupart de ces tumeurs sont cliniquement bénignes lors de la présentation initiale, mais on pense que les deux tiers évoluent vers la malignité et les critères morphologiques métastatiques ne sont pas toujours prédictifs des caractéristiques cliniques (Campagne et al, 2012).

Le débat entourant la nature du mélanome équin a entraîné une sous-estimation de son potentiel mortel. Contrairement au dogme populaire, le taux de croissance variable, souvent lent, couramment associé au mélanome équin ne justifie pas une classification bénigne. Le mélanome équin est une tumeur maligne avec la capacité d'invasion locale et de métastase (Moore et al, 2012).

Connaître les données scientifiques actuelles sur ces tumeurs permet de pouvoir établir au plus vite un diagnostic, mais aussi de présenter au propriétaire toutes les options possibles ainsi qu'une idée du pronostic selon le stade des lésions, afin de prendre une décision thérapeutique éclairée optimale et adaptée au cas en main.

L'étiologie mais aussi l'épidémiologie des mélanomes ont été étudiées dans un premier chapitre. Le chapitre suivant sera consacré à la classification des différents types de mélanomes mais aussi à leur étude clinique. Le troisième chapitre traitera la thérapeutique appliquée à ces tumeurs. La prévention des mélanomes sera abordée dans le quatrième et dernier chapitre.

I. Les mélanomes chez le cheval :

La mélanomatose équine est une maladie des chevaux gris qui se traduit par des tumeurs dermiques (Valentine, 1995) Le mélanome résulte d'une prolifération anormale de mélanocytes, apparaissant généralement sous la forme d'un ou plusieurs nodules (Mackey, 2019).

Les tumeurs peuvent être localisées dans les tissus dermiques profonds ou peuvent impliquer un derme et un tissu épidermique plus superficiels. Ces derniers s'ulcèrent souvent à travers l'épiderme à mesure qu'ils grossissent progressivement (Phillips et Lembcke, 2013).

I.1. Epidémiologie:

Les tumeurs mélanocytaires sont reconnues depuis des siècles chez les chevaux et font partie des tumeurs cutanées les plus courantes observées chez cette espèce, représentant entre 3,8 % et 15,0 % de toutes les tumeurs cutanées, juste derrière les sarcoïdes (Phillips et Lembcke, 2013).

Les chevaux gris adultes développent fréquemment des mélanomes cutanés (Seltenhammer et al, 2004). En effet, Les mélanomes apparaissent généralement pour la première fois dans un groupe de chevaux gris à l'âge de 4 à 8 ans, et la proportion de chevaux affectés augmente ensuite de manière approximativement linéaire de 4% à 8% par an jusqu'à au moins 20 ans (Mackey, 2019). On estime que jusqu'à 80 % des chevaux gris de plus de 15 ans développent un mélanome (Seltenhammer et al, 2004). Ils sont rarement observées chez les chevaux gris de moins de 5 ans et les cas congénitales sont rares (Phillips et Lembcke, 2013).

I. Les mélanomes chez le cheval

Des rapports sur la prédilection des races ont suggéré un risque accru pour les chevaux arabes, pursang, lipizzans, camarguais et percherons, mais cette association peut simplement refléter le nombre plus élevé de chevaux gris dans ces races (Scott et Miller, 2011). Les mélanomes peuvent toucher également les chevaux non gris, où ils sont plus susceptibles de présenter un comportement malin (Phillips et Lembcke, 2013).

Bien qu'il ait été suggéré qu'il existe une prédisposition de sexe, cela n'a pas été établi (Phillips et Lembcke, 2013).

I.2. Etiologie:

Bien que l'étiologie des mélanomes chez les chevaux n'ait pas été clairement déterminée, la perturbation du métabolisme de la mélanine a été suggérée comme étant la théorie la plus dominante, surtout chez les chevaux gris qui héritent d'une mutation génétique STX17G, responsable du comportement déséquilibré des mélanocytes ce qui provoque le grisonnement et la propension à développer un mélanome (Mosbah et Awadin, 2016; Mackey, 2019).

En effet Les chevaux de robes grises présentent une surexpression du gène STX17 (syntaxine-17) et du gène voisin NR4A3. Cela est expliqué par une mutation de duplication dans l'intron 6 du gène STX17 chez les chevaux gris qui entraîne une cis-activation. (Rosengren Pielberg et al., 2008). Cette mutation entraîne un grisonnement, blanchissement plus rapide et uniforme de la robe. Bien que le mécanisme ne soit pas encore clairement établi, une augmentation de la prolifération des mélanocytes serait mise en jeu. En effet au niveau des follicules pileux, les mélanocytes sont issus d'une réserve limitée de cellules souches, ainsi la prolifération augmentée des mélanocytes épuiserait ce stock et entraînerait la dépigmentation précoce du poil. Au niveau du derme et de l'épiderme, la prolifération accélérée des mélanocytes favoriserait le développement tumoral des mélanomes (Hamel, 2020; MacKay, 2019).

I. Les mélanomes chez le cheval

Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, les rayons ultraviolets ne semblent pas être un facteur étiologique majeur vu que les mélanomes se développent généralement dans des zones non exposées (Mosbah et Awadin, 2016).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval:

La nomenclature des tumeurs mélanocytaires est complexe et prête à confusion et englobe toutes les variantes histologiques et cliniques du mélanocytome bénin, aux variantes malignes plus anaplasiques (Scott et Miller, 2011; Phillips et Lembcke, 2013). Le terme « mélanome » est utilisé pour les tumeurs mélanocytaires malignes, tandis que « mélanocytome » désigne les formes bénignes, avec les restrictions correspondantes (Campagne et al, 2012).

De nombreux mélanomes se présentent initialement sous la forme de petits nodules uniques sur le périnée (Moore et al., 2013). Ils évoluent ensuite selon trois modes (Seltenhammer et al., 2003):

- Leur croissance est lente pendant de nombreuses années, sans métastases.
- Cette croissance lente peut être suivie d'une croissance rapide avec apparition de signes histologiques de transformation maligne.
- Plus rarement, leur croissance est rapide et les caractères de malignité apparaissent d'emblée.

Ils sont classés selon leurs schémas cliniques en :

1. Naevus mélanocytaires ou mélanocytomes,
2. Mélanomes dermiques et mélanomatoses dermiques,
3. Mélanomes malins anaplasiques.

II.1. Classification:

II.1.1. Naevus mélanocytaires ou mélanocytomes : Les mélanocytomes appelées aussi naevus mélanocytaires représentent 4,1 % et 4,8 % des néoplasmes cutanés en deux sondages et leur cause reste inconnue (Scott et Miller, 2011).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

II.1.1.1. Clinique:

Les naevus mélanocytaires, surviennent le plus souvent chez les jeunes chevaux, avant l'âge de 2 ans, sans prédilection apparente de race, de sexe ou de couleur de pelage (Scott et Miller, 2011), elles sont discrètes, superficielles et bénignes (Seltenhammer et al., 2004).

Parfois, les mélanocytomes peuvent être congénitaux (dans lesquels ils pourraient être classés comme hamartomes mélanocytaires), et ils ont déjà été signalés comme des «mélanomes malins», même si l'excision chirurgicale était curative (Scott et Miller, 2011).

Les lésions sont généralement solitaires et se produisent le plus souvent sur les jambes ou le tronc (Figure 1). Ils surviennent rarement dans les régions périnéale, génitale ou caudale (Figure 2). Elles sont généralement fermes, bien circonscrites et mesurent de 1 à 5,5 cm de diamètre. La peau sus-jacente peut être normale, alopecique, hyperpigmentée, hyperkératosique ou ulcérée (Scott et Miller, 2011).

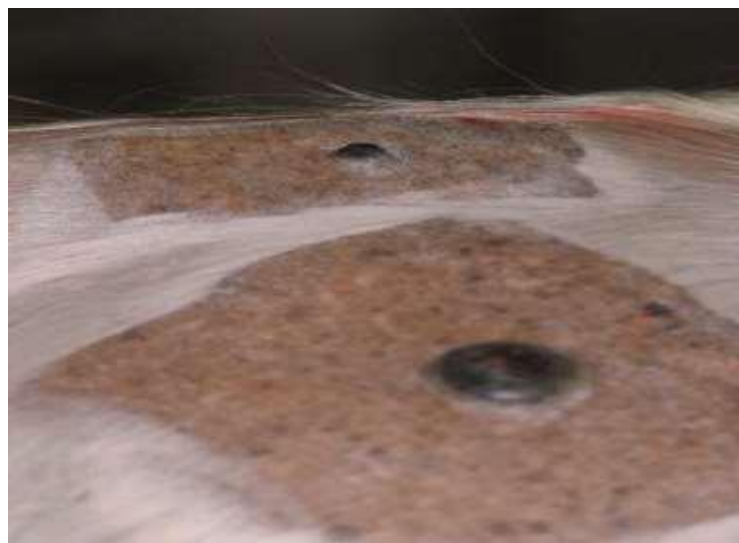


Figure 1: Naevus mélanocytaire chez un jeune cheval (Knottenbelt et al., 2015).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval



Figure 2: Mélanocytome solitaire sur la queue d'un jeune cheval (Scott et Miller, 2011).

II.1.2. Mélanomes dermiques et mélanomatoses dermiques : Tumeurs communes des chevaux gris aussi appelées maladie du cheval gris. Maladie avec une très faible prévalence chez les animaux non gris (Littlewood et al., 2022) et peuvent être bénignes ou malignes. Généralement les métastases n'apparaissent que plusieurs années après la tumeur primaire (MacGillivray et al., 2002). Ils représentaient 5,4 à 13,9 % des néoplasmes cutanés dans deux enquêtes (Scott et Miller, 2011).

Les mélanomes dermiques équinés sont des masses discrètes avec une faible incidence de métastases. La mélanomatose dermique, quant à elle, fait référence à plusieurs mélanomes dermiques mixtes ayant une incidence élevée de métastases. Il est difficile de distinguer entre les deux types de mélanomes même sur le plan histologique (MacGillivray et al., 2002).

Le potentiel métastatique de ces tumeurs ne peut être déterminé par analyse histologique (Seltenhammer et al., 2004) mais un changement soudain du taux de croissance a été associé à une transformation maligne (MacGillivray et al., 2002).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

Malgré les progrès considérables réalisés dans la compréhension des événements moléculaires sous-jacents au grisonnement, relativement peu de progrès ont été réalisés dans la compréhension et la gestion des effets cliniques associés (Mackey, 2019).

II.1.2.1. Clinique:

Le mélanome dermique et la mélanomatose cutanée sont des lésions de 0,5 à 12 cm de diamètres et qui se trouvent dans des endroits typiques impliquant la queue ventrale, le périnée, les organes génitaux externes, la glande salivaire parotide, la région péri-oculaire, les commissures des lèvres et peuvent même être retrouvé dans des organes internes des chevaux gris (Figure 3) (Scott et Miller, 2011; MacGillivray et al., 2002; Mackey, 2019; Littlewood et al., 2022).

La mélanomatose ou mélanomes multiples classiques surviennent généralement chez les chevaux de plus de 6 ans, et sont le plus souvent observés chez les chevaux de plus de 15 ans (Scott et Miller, 2011).

La plupart des mélanomes et mélanomatoses dermiques chez les chevaux gris apparaissent sous forme de nodules ou de plaques dermiques pigmentées (noir à gris) hémisphériques à ovoïdes qui peuvent être solitaires, en grappes ou multicentriques (Mackey, 2019). Certaines ont un aspect pédonculé ou verruqueux (Scott et Miller, 2011). Les nodules deviennent parfois ulcéreux avec un écoulement noir ou hémorragique et peuvent se surinfecter (Littlewood et al., 2022).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval



Figure 3: Présentations et localisations des mélanomes équins. (A) Mélanome sous-cutané situé dans la région temporale. (B) Mélanome invasif associé à la glande salivaire parotide. (C) Mélanome dermique situé à la commissure de la lèvre. (D) Plusieurs mélanomes dermiques sur le pénis et le prépuce. (E) Mélanomes périanaux multiples confluents (mélanomatose dermique); noter les zones de dépigmentation marquée au sein des tumeurs (flèche). (F) Grand mélanome dermique à la surface ventrale de la base de la queue; noter une complication supplémentaire par ulcération et infection (Phillips et Lembcke, 2013).

Des signes secondaires peuvent apparaître selon la localisation des nodules. Par exemple : des masses péri-anales peuvent entraîner de la dyschésie et une impaction du colon. Des masses au niveau de l'appareil génital peuvent entraîner des gênes à la reproduction et au poulinage. Des masses au niveau du cou et des glandes parotides entraînent une gêne au niveau des mouvements de la tête et de l'encolure. Les masses au niveau des organes internes sont à l'origine d'une variété de signes systémiques selon l'organe touché, on cite comme exemples de la fièvre, des coliques et de l'anorexie. Un mélanome péri-neural et épidual produira des signes neurologiques variés comme le syndrome de Horner, boiterie, hypersudation, parésie. Cependant la présence de signes secondaires n'est pas toujours un signe de sévérité ou de malignité tumorale, ils dépendent surtout de la localisation de la tumeur (MacKay, 2019).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

II.1.3. Mélanomes malins anaplasiques: Bien que rarement observés, les mélanomes malins anaplasiques peuvent affecter les chevaux non gris et développer fréquemment des métastases (Figure 4 et 5) (Seltenhammer et al., 2004).

II.1.3.1. Clinique:

Ces tumeurs ont une croissance rapide, sont infiltrantes, mal délimitées et présentent des fois une surface ulcérée (Figure 4). Cette forme est fréquemment accompagnée de signes secondaires selon les organes touchés par métastase (Figure 5) comme des coliques, de l'amaigrissement, des arythmies, des symptômes respiratoires et neurologiques (Hamel, 2020).



Figure 4: mélanome malin anaplasique sur une jument de 11 ans présentée pour exploration de coliques récurrentes (Knottenbelt et al., 2015).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval



Figure 5: laparotomie de ce même jument mis en évidence l'infiltration métastatique de l'abdomen (Knottenbelt et al., 2015).

II.2. Diagnostic:

Le diagnostic des tumeurs mélanocytaires repose sur l'anamnèse et les signes cliniques. Le diagnostic est confirmé par biopsie (Littlewood et al., 2022).

L'examen cytologique révèle des mélanocytes de formes variables.

Sur le plan histopathologique, les tumeurs mélanocytaires sont caractérisés par:

Une pigmentation de la mélanine qui varie de légère à lourde, des cellules de forme épithélioïde à fusiforme organisées en couches, en cordons ou en nids de mélanocytes (Scott et Miller, 2011). Une atteinte marquée de l'épithélium du follicule pileux peut être observée (Scott et Miller, 2011).

Plus particulièrement (Scott et Miller, 2011; Hamel, 2020):

- **Le naevus mélanocytaire ou mélanocytome** est présent dans le derme superficiel et ou l'épiderme et l'activité mitotique est généralement faible (figure6).

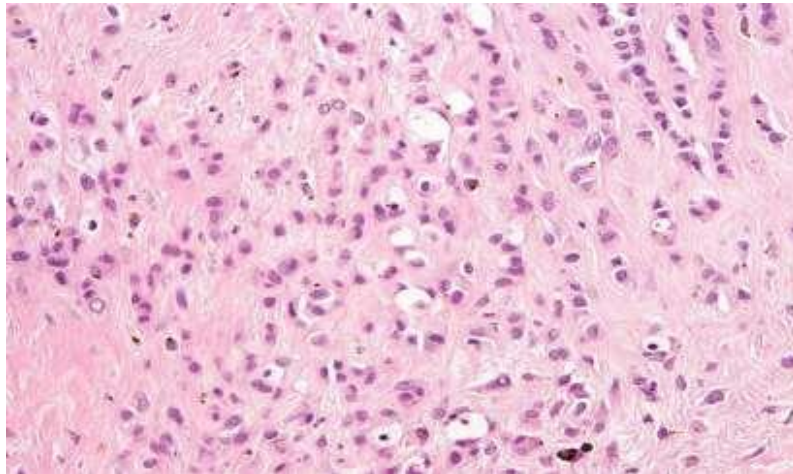


Figure 6: Naevus mélanocytaire, cellules tumorales rondes ou polygonales contenant des pigments mélanocytaire en faible quantité (coloration: hématoxyline-éosine, grossissement x200) (Knottenbelt et al., 2015).

- **Le mélanome dermique ou mélanomatose** sont des tumeurs intradermiques (derme profond) et/ou sous-cutanées, et rarement à la jonction dermo-épidermique. Le noyau présente aussi une taille variable et l'index mitotique est très variable et souvent plus important aux marges qui sont généralement bien définies (Figure 7).

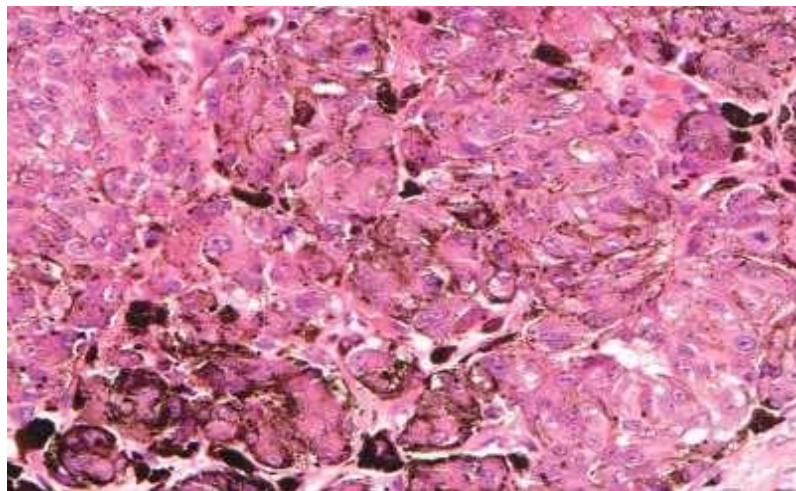


Figure 7: Aspect histologique d'un mélanome dermique, cellules tumorales polygonales fortement pigmentées avec des noyaux ronds contenant des nucléoles proéminents (coloration : hématoxyline- éosine, grossissement x200) (Knottenbelt et al., 2015).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

- **Les mélanomes malins anaplasiques** sont infiltrants avec des marges mal définies, alimentés par un tissu fibrovasculaire et le noyau des cellules est de taille importante hypochromatique avec un index mitotique est élevé (Figure 8).

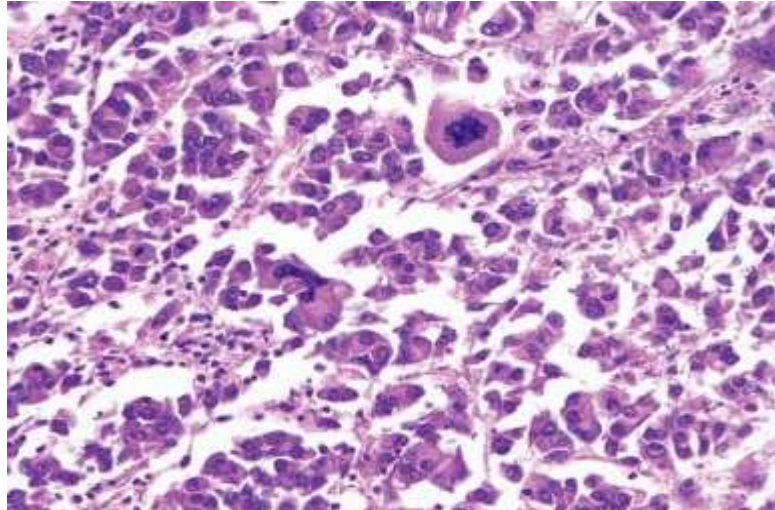


Figure 8: Aspect histologique d'un mélanome malin anaplasique; variation marquée en taille des cellules tumorales et de leur noyau, présence d'une cellule géante montrant une figure de mitose (prophase) (coloration: hématoxyline-éosine, grossissement x200 (Knottenbelt et al., 2015).

II.3. Les métastases :

Les métastases chez les chevaux gris sont retardées ou inhibées par des facteurs qui restent encore inconnus. Les chevaux gris naissent avec des poils foncés ; avec l'âge, ils deviennent progressivement blancs. On suppose que la forte incidence du mélanome chez les chevaux gris est liée à ces changements pigmentaires liés à l'âge (Seltenhammer et al, 2004).

Les métastases sont secondaires à une propagation hématogène et lymphatique. Les ganglions lymphatiques régionaux et les poumons étaient les organes internes les plus fréquemment touchés, ainsi que d'autres sites comme la rate, le foie, les vaisseaux sanguins et le cœur (Mosbah et Awadin, 2016).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

Des sites de métastases moins courants ont été signalés, notamment les glandes surrénales, les reins, le diaphragme, le cœur, les poches gutturales et les glandes mammaires (MacGillivray et al., 2002).

Rarement, les mélanomes peuvent survenir uniquement dans des localisations viscérales sans aucune lésion externe notable (Phillips et Lembcke, 2013).

II.4. Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel doit se faire entre les trois formes des tumeurs mélanocytaires et d'autres cas comme les sarcoïdes, carcinomes épidermoïdes et fibromes ou fibrosarcomes (Littlewood et al., 2022).

II.4.1. Marqueur moléculaire de malignité (RACK1) : Le récepteur de la C kinase 1 activée (RACK1) est une protéine qui intègre diverses voies métaboliques impliquées dans la tumorigenèse.

Le RACK1 est un marqueur moléculaire de malignité qui distingue les tumeurs mélanocytaires bénignes des tumeurs malignes aussi bien chez l'homme que chez les animaux, cela par l'immunofluorescence en biopsie. En effet le RACK1 est fortement détecté dans les cellules de mélanome des tumeurs primitives et des métastases et n'est pas détecté dans les mélanocytes cutanés normaux ou dans les proliférations tumorales bénignes.

Une distribution homogène de RACK1 sur le tissu tumoral signifie qu'il est malin alors que la distribution hétérogène signifie que le tissu est bénin (Figure 9). Ce schéma de distribution sur les mélanocytes est constant sur l'ensemble des lésions (Campagne et al., 2012).

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

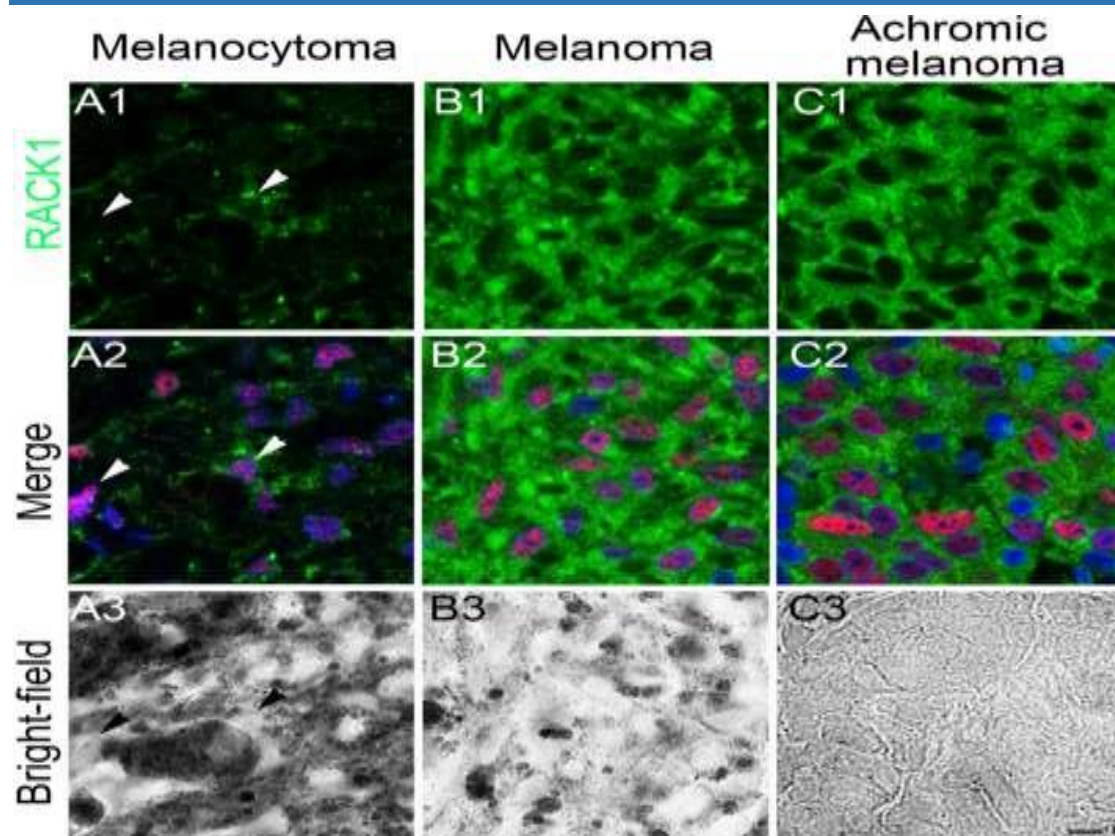


Figure 9: Immunomarquages du RACK1 dans les proliférations mélanocytaires cutanées de chevaux. L'étiquetage RACK1 est représenté en vert. (A) mélanocytome, (B) mélanome, (C) mélanome achromique. Dans le mélanocytome, l'expression cytoplasmique de RACK1 est hétérogène (A1 et A2). Les pointes de flèche pointent vers les cellules mélanocytaires qui expriment des quantités variables de RACK1. En revanche, dans le mélanome pigmenté ou achromique (B1 à C2), toutes les cellules présentent un signal RACK1 cytoplasmique fort et homogène (B2, C2) (Campagne et al., 2012).

II.5.Stades d'évolution:

Classification clinique du grade du mélanome (d'après Curik et al.,2013) :

Grade 0: Sans mélanome.

Grade 1: stade précoce du type de plaque d'un nodule unique de 0,5 cm à des emplacements typiques.

II. Les types de tumeurs mélanocytaires chez le cheval

Grade 2: plusieurs nodules de 0,5 cm, ou un seul nodule de 2 cm, à des emplacements typiques.

Grade 3: Un ou plusieurs nodules de 5 cm intra- ou sous-cutanés aux localisations typiques ou aux lèvres.

Grade 4: mélanome sous-cutané confluent étendu avec nécrose ou ulcération, métastase.

Grade 5: Croissance tumorale exophytique, avec surfaces humides et ulcération, métastases aux organes avec signes cliniques associés (cachexie, fièvre, troubles métaboliques).

II.6. Pronostic:

Le pronostic en cas de mélanome est toujours réservé, bien que dans la majorité des tumeurs, la possibilité d'évolution (en taille et en malignité) doive toujours être envisagée. Le pronostic est toujours modeste en cas de mélanome, qui présente déjà des métastases (Hamel, 2020). Lorsque des symptômes importants causés par des métastases sont observés chez le cheval, le pronostic est mauvais et les tumeurs peuvent être difficiles à traiter et seront généralement la cause du décès ou la raison de choisir l'euthanasie (MacKay, 2019).

III. Options thérapeutiques :

On peut diviser les options de thérapeutiques en thérapies destinées à traiter la tumeur locale et en thérapies destinées à traiter et/ou prévenir la propagation de la maladie systémique. La gestion appropriée des cas avancés, cependant, nécessitera la combinaison des deux approches pour obtenir un résultat positif (Phillips et Lembcke, 2013). En résumé, les options disponibles sont (MacKay, 2019):

- **Les traitements locorégionaux :**

- **Par suppression:** La chirurgie, la cryothérapie et le laser CO2.
- **Par Chimiothérapie:** Le cisplatine ou le carboplatine; +/- L'électroporation, +/- L'hyperthermie.

- **Les traitements systémiques:**

- **Par immunomodulateurs:** La cimetidine; +/- Le lévamisoleb.
- **Par vaccins:** le tyrosinasec humain, la cellule entière, la cellule entière/EMM55.

Il est difficile de fonder un algorithme de traitement efficace pour tous les chevaux, mais on peut suivre les directives générales suivantes (d'après MacKay, 2019) :

- **Pour tous les grades:** Encourager les clients à surveiller chaque cheval gris adulte (plus de 3 ans) au moins tous les 12 mois pour le nombre de masses et leur dimension maximale jusqu'à 3 masses accessibles. Il faut inclure l'examen de ces tumeurs lors des contrôles de bien-être.
- **Grades 1 et 2 (facultatif):** Éliminer les masses solitaires facilement accessibles une fois par an en utilisant un traitement locorégional.
- **Grades 3 à 5:** Appliquer les approches locorégionales et systémiques et envisagez la radiothérapie externe (téléthérapie) pour les soins palliatifs de grosses masses chirurgicalement inaccessibles.

III. Options thérapeutiques

Les traitements les plus importants:

III.1. Les thérapies locales:

Les options thérapeutiques locales sont utilisées pour traiter les tumeurs solitaires ou contrôler les maladies locorégionales. Les traitements sont généralement appliqués directement sur la tumeur ou dans le tissu péri-tumoral (Phillips et Lembcke, 2013).

III.1.1. Excision chirurgicale:

La chirurgie est considérée comme le pilier du traitement local et est souvent curative, en particulier pour les petites lésions bénignes, et est indiquée lors des lésions de taille inférieur à 4 cm de diamètre (Phillips et Lembcke, 2013; Hamel, 2020).

L'intervention chirurgicale précoce peut empêcher la progression de la maladie et réduire l'incidence des métastases à distance (Littlewood et al., 2022).

Il existe une perception courante selon laquelle les mélanomes ont tendance à repousser de manière agressive sur le site de l'ablation chirurgicale (MacKay, 2019).

L'excision chirurgicale n'est pas une option réaliste dans de nombreux cas avancés, en particulier ceux avec une invasion locale importante de tumeurs dans des zones, telles que la glande salivaire parotide, qui posent une approche chirurgicale plus compliquée (Moore et al., 2012). Néanmoins dans une série de cas récemment rapportés, 38 mélanomes allant de 4 à 20 cm de diamètre ont été enlevés chirurgicalement, certains étaient nécrotiques et ulcéreux (stade 3 ou 4) et plusieurs étaient dans des endroits délicats sans complications (MacKay, 2019).

III.1.2. La cryothérapie:

La cryothérapie consiste à congeler la lésion tumorale et peut être utile dans certains cas comme des lésions de taille réduite qui sont difficilement accessibles en chirurgie (péri-anale par exemple) (Scott et Miller, 2011; Hamel, 2020).

III. Options thérapeutiques

Dans certains cas, la cryothérapie est utilisée pour remplacer ou compléter les méthodes chirurgicales traditionnelles (MacKay, 2019).

III.1.3. La chimiothérapie intra-tumorale:

La chimiothérapie intra-tumorale implique l'injection ou le placement de médicaments cytotoxiques directement dans la tumeur ou le tissu péri-tumoral (Figure 10) comme le **cisplatine** ou son analogue le **carboplatine** (Phillips et Lembcke, 2013).

Le cisplatine est souvent efficace en cas de petites lésions de moins de 5 cm de diamètre. Des essais cliniques ont signalé que 87,5 % des mélanomes traités ont été éliminés et sans récidence pendant au moins deux ans (MacKay, 2019).

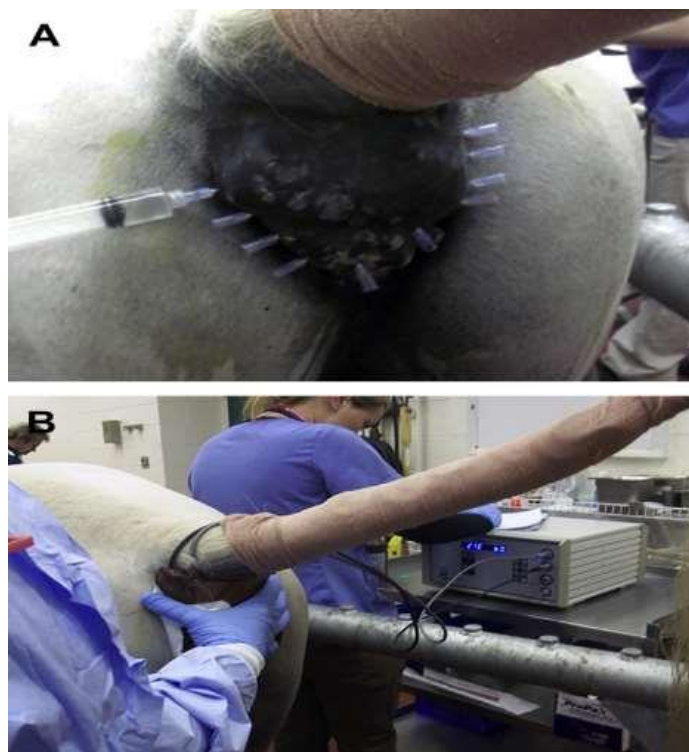


Figure 10: Chimiothérapie intratumorale et administration d'hyperthermie. (A) Grand mélanome périanal qui est traité avec des injections intratumorales de cisplatine. (B) La tumeur a ensuite été traitée avec une hyperthermie locale. Un rétrécissement massif de la tumeur a été obtenu chez ce patient (Phillips et Lembcke, 2013).

III. Options thérapeutiques

Le cisplatine ou le carboplatinor peuvent aussi être utilisés pour infiltrer les marges tissulaires qui ne sont pas entièrement accessibles à l'excision chirurgicale (MacKay, 2019; Littlewood et al., 2022).

III.2. Les thérapies systémiques:

Par rapport à la variété des traitements locaux disponibles pour les chevaux atteints de mélanomes, il existe peu de thérapies systémiques efficaces pour traiter ou prévenir la propagation de la maladie. Ce sont des traitements destinés à stimuler indirectement ou directement une réponse immunitaire anti-tumorale (Phillips et Lembcke, 2013).

III.2.1. La cimétidine :

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs histaminiques (H2) qui peut exercer des effets antitumoraux par deux mécanismes : premièrement en bloquant l'activation des lymphocytes T immunosuppresseurs et deuxièmement en activant les cellules Natural Killer (Phillips et Lembcke, 2013).

Ce produit semble être efficace pour traiter les multiples mélanomes équins. Il a été rapporté que le médicament provoquait des rémissions complètes ou, le plus souvent, arrêta la progression de la maladie tout en réduisant la taille et le nombre de tumeurs d'environ 50 % (Scott et Miller, 2011).

Cependant, des études comme celle de Laus et al. (2010) ont constaté que cette thérapie n'est pas aussi efficace (Moore et al., 2012), alors que certains chercheurs suggèrent qu'elle est plus susceptible d'être utile contre les tumeurs en croissance active (Scott et Miller, 2011).

Les doses décrites de cimétidine vont de 1,6 mg/kg à 7,5 mg/kg toutes les 24 heures, 2 ou 3 fois par jour par voie orale pendant au moins 3 mois (Phillips et Lembcke, 2013; Scott et Miller, 2011; MacKay, 2019).

III. Options thérapeutiques

III.2.2. Les vaccins: On s'attend à ce que les vaccins contre le cancer activent le système immunitaire en tant qu'adjuvants et délivrent des antigènes aux lymphocytes T, entraînant l'expansion des lymphocytes T cytotoxiques CD8-positifs pour provoquer une régression tumorale (MacKay, 2019).

III.2.2.1. Vaccins à ADN ONCEPT: Le vaccin ONCEPT contient un gène qui stimule une réponse immunitaire qui cible la protéine tyrosinase; une enzyme importante dans la synthèse de mélanine exprimée de manière constitutive à des niveaux élevés dans les mélanomes équins. Même si les rapports d'efficacité ont été contradictoires et qu'aucune donnée quantitative n'est encore publiée, une enquête préclinique a montré que le vaccin est efficace et génère des anticorps robustes et des réponses à médiation cellulaire contre la tyrosinase équine (MacKay, 2019).

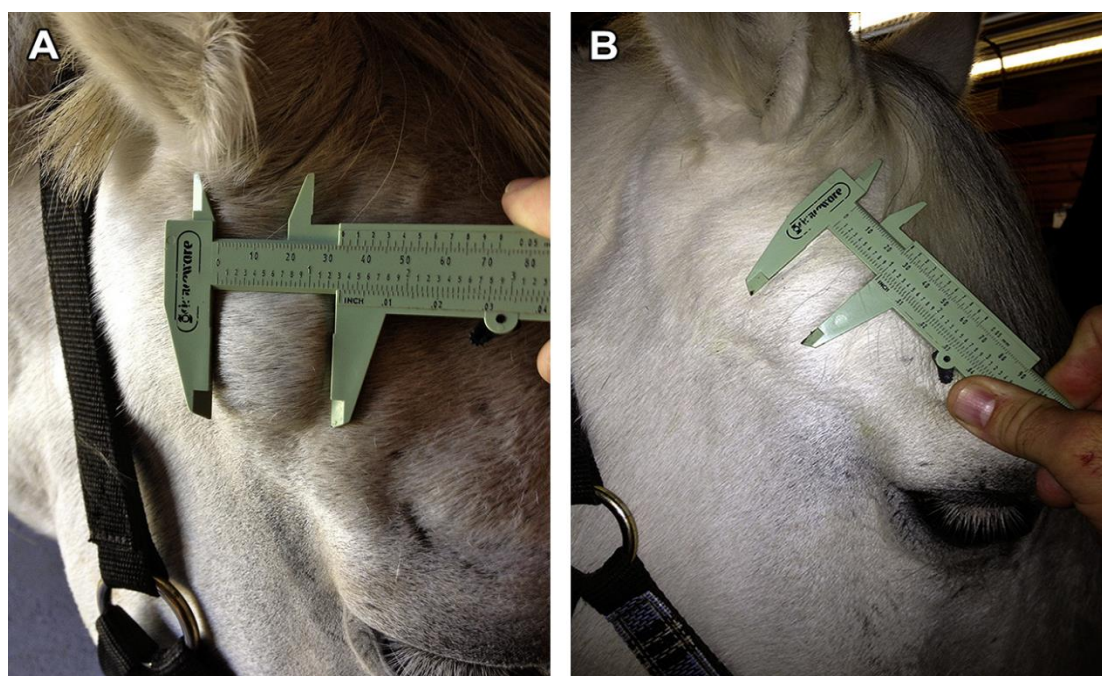


Figure 11 : Mélanome dermique traité avec le vaccin ONCEPT contre le mélanome. (A) Tumeur avant traitement. (B) Résultats après traitement avec 4 doses de vaccin ; notez la réduction de la taille et du volume de la tumeur (la tumeur apparaît nettement plus plate) (Phillips et Lembcke, 2013).

III. Options thérapeutiques

III.2.2.2. Vaccins autologues à cellules entières: Ces vaccins sont créés en isolant des cellules de la tumeur excisée d'un patient équin individuel, qui sont ensuite transformées in vitro en une formulation de vaccin, puis réadministrées au même patient. Il existe des rapports décrivant l'utilisation d'un vaccin autogène chez des chevaux porteurs de mélanome, mais le véritable bénéfice de ces vaccins est inconnu (Phillips et Lembcke, 2013).

IV. Prévention:

Vu que les facteurs étiologiques non pas encore clairs, la prévention reste basée sur le dépistage par un contrôle régulier des zones typiques de développement des tumeurs mélanocytaires surtout chez les chevaux gris. Les vaccins peuvent aussi être envisagés.

Conclusion :

Le pronostic des tumeurs mélanocytaires est généralement réservé, du fait de leur caractère invasif local et de leur potentiel élevé de récurrence ou de métastase. Des études sont toujours adaptées pour comprendre les mécanismes cellulaires de l'oncogenèse de ces néoplasies, et d'améliorer leurs traitements. Ainsi les connaissances doivent encore beaucoup évoluer dans les années à venir.

Il faut principalement retenir leur caractère imprévisible : le choix du traitement est limité et une évolution proposée ne peut presque jamais être totalement exclue, il faut noter que la prise en charge chirurgicale présente de plus un taux élevé de récurrence pour certains mélanomes malins et pour les mélanomatose.

Le choix de thérapie doit être fait en fonction de la nature de la tumeur, de son stade, des équipements disponibles, de la motivation du propriétaire et de son implication. Le choix est aussi économique, en fonction du coût des traitements mais aussi de la valeur financière du cheval. La prise en compte de la qualité de vie du cheval reste également essentielle sur le pronostic de l'affection, en particulier un bilan d'extension peut être judicieux dans certains mélanomes (lors d'hypertrophie des nœuds lymphatiques avoisinants). l'expérience du vétérinaire avec les différents traitements doit être prise en considération aussi.

Références Bibliographiques

B:

Beth A. Valentine, 1995: Equine Melanocytic Tumors: A Retrospective Study of 53 Horses (1988 to 1991).

C:

Cécile Campagne, Sophia Julé, Florence Bernex, Mercedes Estrada, Geneviève Aubin-Houzelstein, Jean-Jacques Panthier and Giorgia Egidy, 2012: RACK1, a clue to the diagnosis of cutaneous melanomas in horses.

Curik Ino , Druml Thomas, Seltenhammer Monika , Sundström Elisabeth, Pielberg Gerli Rosengren , Andersson Leif , Sölkner Johann , 2013: Complex Inheritance of Melanoma and Pigmentation of Coat and Skin in Grey Horses.

D:

Danny Scott et William Miller, 2011: Equine Dermatology, 2nd Edition..

E:

Esam Mosbah, Walaa Awadin, 2016: Diagnosis and Management of a Malignant Dermal Melanoma in a Donkey (Equus asinus).

J:

J. S. Moore, C. Shaw, E. Shaw, V. Buechner-Maxwell, W. K. Scarratt M. Crisman, M. Furr and J. Robertson, 2013: Melanoma in horses: Current perspective.

Janet D. Littlewood, David H. Lloyd, J. Mark Craig , 2022: Practical Equine Dermatology, 2nd Edition.

Jeffrey C. Phillips, Luis M. Lembcke, 2013: Equine Melanocytic Tumors.

K:

Katherine Cole MacGillivray, Raymond W. Sweeney et Fabio Del Piero, 2002: Mélanome métastatique chez les chevaux.

KNOTTENBELT, Derek C., PATTERSON-KANE, Janet C. et SNALUNE, Katie L., 2015: Clinical equine oncology.

M:

Monika Heidemarie Seltenhammer, Elisabeth Heere-Ress, Sabine Brandt, Thomas Druml, Burkhard Jansen, Hubert Pehamberger, Gert Willhelm Niebauer, 2004: Comparative Histopathology of Grey Horse-Melanoma and Human Malignant Melanoma.

P:

Patterson-Kane, J.C. & Ginn, P.E. 2003: Dermal malignant melanoma in a horse with multifocal pancytokeratin expression. J Vet Diagn Invest. 15:54-56.

R:

Robert J. MacKay, 2019: Treatment Options for Melanoma of Gray Horses.

S:

Scott, D.W. & Miller Jr, W. H. 2003: Neoplastic and non-neoplastic tumors. In Equine Dermatology, pp. 765-773. W. Saunders, St Louis.

Seltenhammer, M.H., Simhofer, H., Scherzer, S., Zechner, R., Curik, I., Solkner, J., Brandt, S.M., Jansen, B., Pehamberger, H., Eisenmenger, E. 2003: Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses. Equine Vet J. 35:153-157.