

TRAITEMENT DE SARCOIDES EQUINS PAR IMMUNOTHERAPIE : Revue de 20 cas en clientèle (1989-1994)

TREATMENT OF EQUINE SARCOID BY IMMUNOTHERAPY : Review of 20 cases in practice (1989-1994)

Dr Stéphane Montavon
Médecin-vétérinaire
Pratique pour chevaux
Ancienne Ecole
CH-1284 CHANCY/GE
☎ 022 756 19 00 • Fax 022 756 15 20

Montavon S
Pratique pour chevaux, CH-1284 Chancy / Genève, Suisse.

Résumé.

Un agent immunothérapeutique topique au moyen d'un dérivé de fragments cellulaires de mycobactéries tuées (NOMAGEN[®]) a été testé en territoire genevois dans le cadre du traitement contre le sarcoïde, tumeur la plus fréquemment rencontrée chez le cheval. Sur 20 chevaux, une disparition complète de la tumeur a été observée dans 18 cas et, chez ces chevaux, aucune récurrence n'est survenue pendant la période considérée (1989-1994). Pour un diamètre tumoral moyen de 3.7 cm (écart-type: 1.44), un traitement nécessitant une moyenne globale de 2.6 injections (écart-type : 0.8) aura fait disparaître le sarcoïde en un temps moyen de 5.2 mois (écart-type : 2.39). Le nombre de mois en moyenne, de suivi après la rémission clinique est de 36.7 mois (écart-type : 13.5).

Mots clés : Cheval - Peau - Sarcoïde - Traitement - Immunothérapie

Summary.

A topic immunotherapeutic agent derived from cell fragments of killed mycobacterium (NOMAGEN[®]) was tested in the region of Geneva (Switzerland) as a treatment of equine sarcoid, the most common tumor found in horses. Over 20 horses, complete disappearing of the tumor was observed in 18 cases. For these horses, no recurrence was noted during the considered period (1989-1994). For an average tumor diameter of 3.7 cm (SD:1.44), a mean of 2.6 injections (SD: 0.8) were necessary to eliminate the equine sarcoid in a average time of 4.7 months (SD : 2.39). The average time after clinical remission was 36.7 months (SD : 13.5).

Key words : Horse - Skin - Sarcoid - Traitement - Immunotherapy

Le sarcoïde est la tumeur la plus fréquemment diagnostiquée chez le cheval (Straufuss et al., 1973; Sullins et al., 1986). Elle représente de 12.9 à 67 % de toutes les tumeurs rencontrées chez les chevaux, mules et ânes (McConaghy et al., 1994). Cette tumeur cutanée se présente sous quatre formes (Tarwid et al., 1985; Vrins et al., 1992).

- Une forme hyperkératosique qui ressemble à une grosse verrue (**type verruqueux**). Le nodule est recouvert d'une

peau plus ou moins glabre et mesure moins de 6 cm de diamètre. Il est bien délimité du tissu environnant.

- Une forme fibroblastique, qui peut être ou non recouverte de peau et au caractère très agressif (**type fibroblastique**).

- Une forme mixte, constituée des formes 1) et 2) (**type mixte**).

- Une forme occulte, où la lésion apparaît comme un épaissement glabre de la peau. Cette forme se rencontre dans les régions de l'encolure et du thorax (**type occulte**).

Cette tumeur peut apparaître de façon isolée ou multiple sur n'importe quelle partie du corps. On rapporte cependant des fréquences particulières en ce qui concerne la répartition corporelle. Ainsi, en Australie, une étude de 1044 cas de sarcoïdes, constate 35 % des tumeurs sur les membres, 39 % sur la tête et la nuque, et 25 % sur le reste du corps (Miller et al., 1982). Il est intéressant de remarquer que dans les climats chauds d'Australie et du Sud des Etats-Unis, les membres sembleraient plus fréquemment affectés que dans les pays européens (Marti et al., 1993).

Une étiologie aussi bien virale (Ackerman, 1989), qu'héréditaire (Lazary et al., 1985) a été avancée. Il semble aujourd'hui absolument certain que le complexe majeur d'histocompatibilité équin (MHC) soit en partie responsable de certaines pathogénèses. En effet, une forte corrélation existe entre le système d'antigènes leucocytaires équins (ELA) reflétant une prédisposition à l'apparition de sarcoïdes et le développement de ces tumeurs (Gerber, 1989; Gerber et al., 1988).

Le diagnostic reste facile à poser pour la forme verruqueuse; il l'est un peu moins pour la forme fibroblastique. Une biopsie peut s'avérer nécessaire, mais elle est souvent contre-indiquée dans la mesure où cette intervention peut augmenter de manière rapide le taux de croissance et l'agressivité de ces tumeurs (Genetzky et al., 1983; Lavach et al., 1985; Sullins et al., 1986).

Parmi les traitements suivants, **excision chirurgicale**, **hyperthermie** (Hoffmann et al., 1983), **radiation** (Turrel, 1987), **excision histologiquement guidée** (Adams et al., 1988), **cryochirurgie** (Klein et al., 1986), **excision par CO₂-laser** (Kaplan, 1976, 1979) et **immunothérapie** (Schwartzman et al., 1984), divers pourcentages de succès ont été reconnus et largement décrits, mentionnant malheureusement un taux de récurrence parfois élevé, à l'exception de l'**immunothérapie**.

L'utilisation d'agents immunothérapeutiques tués, isolés de fragments cellulaires de mycobactéries (Cell Wall Skeleton-Trehalose Dimycolate Biologic, produit par Ribit ImmunChem Research, Inc., Hamilton, MT 59840, USA) a été analysée lors du traitement du "Cancer eye" (Bovine Squamous Cell Carcinoma) chez le bovin. La régression de ces tumeurs a atteint en moyenne 66 % quel qu'ait été la taille de la tumeur au départ (Schwartzman et al., 1984). Par ailleurs, de très bons résultats ont été décrits par les mêmes auteurs lors du traitement de sarcoïdes équins, (Schwartzman et al., 1984). En effet, dans cette étude portant sur 20 chevaux, une disparition totale de la tumeur est survenue dans 90 % des cas.

L'immunothérapie comme tous phénomènes immunitaires peut entraîner des réactions secondaires. Ainsi, chocs anaphylactiques de degrés variables allant jusqu'à la mort ont été décrits lors de l'inoculation d'organismes vivants de BCG dans le cas de traitement de sarcoïdes périoculaires (Murphy et al., 1979; Owen et al., 1987). Avec l'utilisation de fragments cellulaires de mycobactéries

tuées, des réactions inflammatoires telles que douleur, oedématisation, et suintement peuvent survenir. Elles sont généralement le reflet d'une réponse immunitaire importante dans le processus de régression thérapeutique (Wyman et al., 1977; Alkemande, 1989).

Ce genre de traitement s'inscrit également en complément à d'autres thérapeutiques qui peuvent augmenter considérablement le succès pouvant varier de 65 % à 95 % (Bertone et al., 1990).

Le but de ce travail a été, dès lors, d'évaluer l'effet de l'immunothérapie lors du traitement de sarcoïdes équins dans une étude rétrospective en clientèle.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Vingt chevaux (hongres et juments) dont l'âge variait de 4 à 21 ans et de races diverses [Selle Suisse (12), Selle Français (4), Irlandais (2), Franche-Montagne (2)] ont été examinés, traités et suivis pendant une période de cinq ans (1989-1994) permettant ainsi un large suivi d'éventuelles récurrences.

Le diagnostic du sarcoïde équin a reposé sur l'examen clinique, en se fondant sur la localisation et l'aspect macroscopique caractéristique de la tumeur. Aucun examen histologique n'a été effectué afin de ne pas exacerber le tissu tumoral. Les sarcoïdes ont été reportés en fonction de leurs types et leurs diamètres et sont répertoriés dans le tableau 1.

Tous les chevaux ont été traités au moyen d'injections locales de fragments cellulaires de mycobactéries tuées (NOMAGEN[®], Fort Dodge, Ames, IA, USA). Aucun autre traitement n'a été effectué en complément. Le schéma thérapeutique strictement standardisé qui a été appliqué se décrit de la manière suivante : l'émulsion une fois reconstituée, a été injectée à l'intérieur du tissu tumoral, en plusieurs endroits et, lorsque cela a été possible, par le biais d'angles d'injections différents. Deux traitements espacés d'au moins trois semaines, ont été réalisés dans tous les cas.

Une troisième et, éventuellement une quatrième injection, n'a été répétée que si la régression n'était pas suffisante après la deuxième injection. Il n'a jamais été procédé à plus de quatre injections. En cas d'apparition multiple, seule la tumeur la plus grosse a été mesurée, mais toutes ont été traitées.

La régression des différentes tumeurs a été suivie de manière périodique toutes les trois semaines jusqu'à disparition complète. Le traitement a été jugé satisfaisant lors de la disparition totale de la ou des tumeur(s). Une baisse ou un arrêt de croissance n'a pas été considéré comme un succès. Un suivi des récurrences a été effectué à un rythme bimensuel pendant toute la période considérée (1989-1994).

RÉSULTATS

Les résultats sont décrits dans le **Tableau 1 : description des sarcoïdes et de leurs traitements**. L'âge moyen des chevaux est de 7.8 ans (écart-type: 3.49).

La localisation des tumeurs de cet échantillon de 20 cas se répartit de la manière suivante : 50 % de sarcoïdes dans la région du poitrail, des ars et de la sangle, 25 % dans les régions génitales, 15 % dans la région de la tête et 10 % sur l'encolure et le garrot.

La répartition des types de tumeurs est la suivante : 50 % de sarcoïdes de type fibroblastique, 30 % de type verruqueux et 20 % de type mixte. Aucun sarcoïde de forme occulte n'a été observé. 65 % des tumeurs de cet échantillon sont apparues de manière isolée et 35 % de manière multiple et, dans ce cas, sur le même organe.

La moyenne des diamètres mesurée en début de traitement et qui se rapportait toujours à la tumeur la plus grosse en cas d'apparition multiple est de 3.7 cm (écart-type : 1.44). Dans 60 % des cas traités, seules deux injections ont été nécessaires afin d'obtenir une régression complète des sarcoïdes, quelqu'aient été leurs types (verruqueux ou fibroblastique). Une moyenne de 2,6 injections (écart-type: 0.8) ont été nécessaires à l'élimination de 18 tumeurs, soit 90 % des cas traités.

La période moyenne nécessaire à la disparition complète a été de 5.27 mois (écart-type : 2.39). La période moyenne de suivi clinique après la régression complète de la tumeur a été de 36.75 mois (écart-type : 13.5), soit plus de 3 ans.

Aucune réaction secondaire n'a été constatée, mises à part des réactions inflammatoires locales lors de la seconde et uniquement lors de la seconde injection.

Un test statistique simple nous permettant de vérifier s'il existait des corrélations entre les divers variables a été effectué et nous permet d'affirmer qu'il n'existe aucune incidence de l'âge du cheval sur la durée du traitement ainsi que sur la fréquence d'injection. Par contre, une relation significative existe entre la taille de la tumeur avant traitement et le nombre de mois jusqu'à régression ainsi que sur le nombre d'injections nécessaires jusqu'à régression. De plus, en cas d'apparition multiple, aucune relation significative n'a pu être établie entre le nombre de tumeurs apparues, la durée du traitement et le nombre d'injections nécessaires à une disparition complète.

DISCUSSION

D'une manière générale, la thérapeutique appliquée s'est révélée tout à fait satisfaisante dans la mesure où, dans 18 cas sur 20 (soit 90 %), elle a amené une régression complète des sarcoïdes équins traités. Aucune récurrence n'a été constatée pendant la période de suivi clinique après disparition, soit 17 mois pour la plus courte et de 57 pour la plus longue.

Pour un diamètre tumoral moyen de 3.7. cm, un traitement nécessitant une moyenne globale de 2.6 injections aura fait disparaître le sarcoïde en un temps moyen de 5.27 mois. Il a été intéressant de constater et ce, de manière significative, que les lésions les plus petites disparaissaient plus rapidement et avec un minimum de traitement. Il est important de mentionner qu'en cas d'apparition multiple, bien que chaque sarcoïde ait été injecté, nous n'avons pas pu observer de différence significative au niveau de l'évolution du traitement, entre une apparition isolée ou une apparition multiple.

La répartition corporelle des lésions diffèrent quelque peu de celle déjà décrite par différents auteurs (Vrins et al., 1992) dans la mesure où aucune de ces tumeurs se trouvaient sur les membres. L'échantillon de vingt cas est certes trop petit pour différencier l'effet du hasard de celui de la réalité géographique.

Deux chevaux (n° 13 et n° 15) n'ont pas démontré de disparition, ni de diminution suffisante de la tumeur après la deuxième injection ce qui, comme énoncé plus haut, n'a pu être considéré comme un succès. Selon le désir des propriétaires de ces deux chevaux, les traitements ont été suspendus. Une biopsie, bien que contre-indiquée, aurait certes confirmé notre diagnostic, mais n'a pu être effectuée.

Aucune réaction immunitaire du type choc anaphylactique, malaise, anorexie, forte sudation n'a pu être constatée. Des réactions inflammatoires parfois importantes mais toujours strictement localisées ont pu être décelées dans 30 % des cas et toujours lors de la seconde injection. Aucune réaction inflammatoire n'est survenue lors de la troisième ou quatrième injection. Nous pensons que la tolérance de cette préparation est bonne mais que sa conservation en milieu réfrigéré avant l'emploi, son mode de préparation avant l'injection et le protocole de traitement standardisé doivent être scrupuleusement respectés. En raison des réactions anaphylactiques possibles, les propriétaires devraient être mis en garde afin d'éviter tous désagréments.

Force nous est de relever qu'une fois la tumeur disparue, et dans certains cas seulement, un tissu cicatriciel s'était formé. Cette observation s'est répétée plus fréquemment dans les cas où la tumeur apparaissait de manière multiple.

Le taux de réponses favorables au traitement obtenu dans notre étude est en parfaite concordance avec ceux publiés en 1984 par Schwartzman et al. Cette étude démontrait également une disparition de 18 cas sur 20 (soit 90 %) et des moyennes similaires quant aux diamètres des tumeurs traitées et aux fréquences d'injections.

CONCLUSIONS

L'utilisation d'un agent immunothérapeutique dérivé de fragments cellulaires de mycobactéries tuées, sans autres thérapeutiques auxiliaires, s'est révélée être un traitement

CAS N°	LOCALISATION DU SARCOÏDE	AGE DU CHEVAL	TYPE DE SARCOÏDE	DIAMÈTRE DU SARCOÏDE (CM)	NOMBRE D'INJECTIONS	NOMBRE DE MOIS JUSQU'À DISPARITION	NOMBRE DE MOIS APRÈS REMISSION
1	Prépuce (I)	8	Fibroblastique	2	2	3	50
2	Prépuce (I)	6	Fibroblastique	3,5	2	3	48
3	Prépuce (I)	4	Fibroblastique	3,5	2	5	27
4	Prépuce (I)	12	Fibroblastique	3,5	2	3	18
5	Mamelle (M)	9	Verruqueux	2,5	2	4	27
6	Poitrail (M)	5	Fibroblastique	4	3	4	48
7	Poitrail (I)	8	Verruqueux	5,5	4	9	44
8	Poitrail (M)	14	Mixte	4,5	2	6,5	36
9	Poitrail (M)	7	Mixte	7,5	4	12	33
10	Poitrail (I)	10	Fibroblastique	4	3	5,5	25
11	Poitrail (I)	4	Fibroblastique	5,5	4	7,5	24
12	Ars (I)	4	Fibroblastique	3,5	2	4,5	55
13	Ars (I)	7	Verruqueux	3	2	*	51
14	Sangle (M)	6	Mixte	2,5	3	4	48
15	Sangle (M)	17	Fibroblastique	3,5	3	*	44
16	Paupière (I)	5	Verruqueux	2,5	2	3,5	57
17	Oreille (I)	4	Verruqueux	1,5	2	5	46
18	Lèvre sup. (M)	7	Fibroblastique	6	4	8	13
19	Encolure (I)	11	Verruqueux	2,5	2	4,5	24
20	Garrot (I)	10	Mixte	3	2	3	17
MOYENNE :		7,9		3,7	2,6	5,27	36,75
ECART-TYPE :		3,49		1,44	0,8	2,39	13,5

Légende : (I) = apparition individuelle; (M) = apparition multiple; (*) = pas de disparition

Remarque : en cas d'apparition multiple, le diamètre du sarcoïde se rapporte à la lésion la plus grosse

efficace du sarcoïde équin. Le résultat de 90 % de régression totale et le pourcentage nul de récurrence sur une période moyenne de suivi clinique après disparition totale de la tumeur de plus de trois ans est en concordance avec ce qui a déjà été publié. La tolérance du traitement est bonne et seul quelques réactions inflammatoires strictement locales ont pu être décelées. Sous réserve d'une mise en garde du propriétaire en ce qui concerne les réactions immunitaires secondaires possibles, sa facilité d'application, son succès et son prix rendent très attrayante cette thérapeutique en clientèle, que l'on peut utiliser en traitement isolé ou en combinaison avec d'autres alternatives thérapeutiques déjà mentionnées auparavant.

Remerciements. Nos plus vifs remerciements s'adressent aux propriétaires des chevaux concernés en clientèle genevoise, qui nous ont fait confiance tout au long de la réalisation de ce projet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ackermann LJ (1989). In Practical Equine Dermatology, American Veterinary Publications, Inc., Goleta Ca, 93117, 151
2. Adams R, Calderwood-Mays MB, Peyton LC (1988). Excision of cutaneous tumors in the horse using histologic guidance. *Vet. Surg.* 17 : 241
3. Alkemande SJ (1989). Preliminary studies into the immunological effects of a purified mycobacterial cell wall fragment immunostimulant. *Immunotherapy* 5, 1-12
4. Bertone AL, McClure JJ (1990). Therapy for sarcoids. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, 12 (2), 262-265
5. Genetzky RM, Biwer RD, Myers RK (1983). Equine sarcoids : causes, diagnosis, treatment. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, (5), 24-31
6. Gerber H (1989). The genetic basis of some equine diseases. *Equine Vet. J.* 21, 244-248
7. Gerber H, Dubath M, Lazary S (1988). Association between predisposition to equine sarcoid and MHC in multiple-case families, in Powell D. (ed): *Equine Infectious Diseases*. Lexington, KY, University of Kentucky Press, 1988, 272-277
8. Hoffman KD, Kainer RA, Schiedeler RK (1983). Radiofrequency current-induced hyperthermia for the treatment of equine sarcoid. *Equine Pract.*, 5 : 24
9. Kaplan I (1976). *Laser surgery I and II*, Jerusalem, Israel, Jerusalem Academic Press, 100
10. Kaplan I (1979). *Laser surgery III*, Jerusalem, Israel, Jerusalem Academic Press, 124
11. Klein WR, Bras GE, Misdorp W (1986). Equine sarcoid : BCG immunotherapy compared to cryosurgery in a prospective randomized clinical trial. *Cancer Immunol. Immunother.* 21 : 133
12. Lavach JD, Sullins KE, Roberts SM, Severin GA, Wheeler C, Lucker DC, (1985). BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet. J.*, 17 (6), 445-448
13. Lazary S, Gerber H, Glatt P-A (1985). Equine leucocytes antigens in sarcoid affected horses. *Equine Vet. J.* 17 : 283
14. Marti E, Lazary S, Antzack DF, Gerber H, (1993). Report on the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 25 : 397-407
15. McConaghy FF, Davis RE, Hodgson DR, (1994). Equine Sarcoid: A Persistent Therapeutic Challenge. *Cont. Ed. Pract. Vet.* (16) 8, 1022-1031
16. Miller RJ, Campbell RSF (1982). A survey of granulomatous and neoplastic diseases of equine skin in north Queensland. *Aust. Vet. J.* 59 : 33-37
17. Murphy M, Severin GA, Lavach JD, Hepler I, Lueker DC (1979). Immunotherapy in Ocular Equine Sarcoid. *JAVMA*, 174 (3), 269-272
18. Schwartzman SM, Cantrell JL, Ribi E et al., (1984). Immunotherapy of Equine Sarcoid With cell Wall Skeleton (CWS)- Threolose Dymicolate Biologic. *Equine Pract.* 8 : 13
19. Straufuss AC, Smith JE et al., (1973). Sarcoid in Horses, *VM/SAC* 68, 1246-1247
20. Sullins KE, Roberts SM, Lavach JD et al., (1986). Equine sarcoid. *Equine Pract.* 8 : 21
21. Tarwid JN, Fretz PB, Clark EG (1985). Equine sarcoids: a study with emphasis on pathologic diagnosis. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.* 7(5), 293-300
22. Turrel JM (1987). Principles of radiation therapy. Part II, Clinical applications. In *Veterinary Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1987, 144
23. Vrins A, Paradis M, Scott D (1992). Dermatologie équine. 2ème partie: les affections papuleuses et nodulaires et les boutons ce chair. *Prat Vét Equine*, 24 (3), 157-162
24. Wyman M, Rings MD, Tarr MJ, Alden CL (1977). Immunotherapy in Equine Sarcoid : A Report of Two Cases. *JAVMA*, 17 (5), 449-451