

Premiers cas d'*Epithélioma* auriculaire chez le Mouton en France

par Ch. LOMBARD et J.-P. MAGNOL *

Relativement cancéro-résistant ainsi qu'en témoignent maintes statistiques : BRANDLY et MIGAKI (1963) pour les Etats-Unis, PANNDORF (1970) pour l'Allemagne, ANDERSON et JARRETT (1968) pour la Grande-Bretagne, WEBSTER (1967) pour la Nouvelle-Zélande..., le mouton ne l'est pas pour autant dans tous ses tissus et suivant les divers pays considérés. Ainsi sa peau apparaît-elle curieusement sensible en Australie, en Argentine, au Kenya, en Afrique du Sud, qu'il s'agisse de régions laineuses ou dépourvues de laine.

Pour celles-ci l'oreille externe représente un lieu de prédilection. LLOYD (1961) examinant, en Australie, un troupeau de 7.840 mérinos note que l'oreille se tumore beaucoup plus souvent que le chanfrein, le périnée ou la région oculaire. Il s'agit de papillomes cornés ou d'épithéliomas pavimenteux spino-cellulaires.

Une des constatations les plus singulières pour les régions laineuses est celle de CARNE, LLOYD et CARTER (1963), LLOYD (1964) portant sur 64 cas provenant de 3 troupeaux mérinos consanguins australiens. L'épithélioma pavimenteux se développe dans la paroi de kystes kératinisés consécutifs à la pénétration intra-cutanée de graines. Celles-ci disjoignent les cellules épidermiques, les entraînent dans le derme où se multiplient elles donnent naissance à ces kystes.

La découverte sur deux troupeaux géographiquement très proches : l'un de Vic-Fezensac (Gers), l'autre de Nérac (Lot-et-Garonne) d'épithéliomas auriculaires répondant aux descriptions

* Nous ne saurions trop exprimer nos plus vifs remerciements à MM. les Professeurs BOUISSOU et FABRE, à M^{me} le Dr FAMILLADES et à M. le Dr DELSOL (Lab. d'Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine de Toulouse) pour l'aide qu'ils nous ont apportée à MM. CHALAND et RIVES, Docteurs Vétérinaires à Nérac (47) pour leur précieuse collaboration.

déjà publiées nous incite, parce que les faits s'observent en France, à les relater.

Le matériel d'étude est constitué par 6 tumeurs cutanées provenant, à l'exception d'une seule, du 2^e troupeau comprenant 200 brebis de race berrichonne. Le propriétaire déclare avoir expédié pour la boucherie, depuis 3 ans, un certain nombre de brebis adultes ou âgées, porteuses de volumineuses tumeurs avant que celles-ci aient retenti sur l'état général. Ainsi furent abattues 2 brebis en 1969, 3 en 1970. Présentement, l'examen clinique de ce troupeau révèle, en dehors de 4 cas suffisamment accusés pour motiver l'abattage des brebis atteintes après l'agnelage, des lésions débutantes sur une douzaine au moins d'animaux. Une brebis présentait à la fois un néoplasme auriculaire et un de la région oculaire.

Une constatation s'impose dès l'abord : c'est que contrairement à la quasi-totalité des observations étrangères portant sur le mouton mérinos, il s'agit ici de brebis berrichonnes.

D'autre part, il semble bien qu'il faille faire la part de la consanguinité. Les observations de CARNE, LLOYD et CARTER portent sur 3 troupeaux mérinos consanguins. Le troupeau de Nérac se compose de brebis issues de reproducteurs importés du Limousin, nées pour la plupart à la ferme et sans doute fortement teintées de consanguinité.

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Les lésions notées sur la face externe de la conque auriculaire, très polymorphes, peuvent être classées en lésions « verruqueuses », cornes cutanées et tumeurs.

I. — Les « verrues », squames et croûtelles onctueuses, petits rubans de kératine coiffés d'une pointe effilée et dure ou masses écailleuses irrégulières et fissurées (kératomes) ont leur siège de prédilection à l'extrémité distale de la conque (fig. 2).

Si l'hyperkératose s'accroît de façon diffuse, l'oreille tout entière, fripée, flétrie se recouvre d'une plaque cornée, très épaisse, dure, lisse et adhérente... ainsi que le décrit BEATTI (1916) en posant la question de l'appartenance de la lésion au même groupe que les cornes cutanées et les épithéliomas.

II. — L'hyperkératose localisée aboutit aux cornes cutanées, volumineuses formations kératinisées, dures, ravinées, torsadées, parfois incurvées vers l'épiderme sain qu'elles atteignent et dont elles provoquent l'ulcération, souvent suppurée.



FIG. 1. — Remarquer : 1) L'aspect papillomatoïde de la tumeur en coupe transversale et à la périphérie ;

2) Au centre, un certain nombre de cellules atypiques ou en mitose ainsi qu'une évolution vers la dyskératose ;

3) Un globe corné orthokératosique dans l'angle supérieur droit ($\times 225$).

III. — Susceptibles de se détacher (inflammation, traumatisme), les cornes cutanées démasquent par leur chute, au stade assez avancé où nous les avons étudiées, une néoformation qui grossit, se fistulise, saigne, suppure et se recouvre d'une croûte noirâtre (fig. 2). Il est possible qu'antérieurement, comme l'a vu DODD (1923), la chute de la corne découvre un ulcère dont les marges subiraient la transformation néoplasique.

Quant aux adénopathies régionales, l'examen — uniquement clinique il est vrai — a décelé une seule fois, dans l'auge, adhérent au plan cutané, un ganglion dur, bosselé. LLOYD ne signale la présence de métastases ganglionnaires et parenchymateuses que 3 fois sur 28 autopsies (ganglion rétropharyngien, parotidien, préscapulaire, poumon).

L'évolution s'étend sur un an et plus. L'animal gêné reste à l'écart du troupeau, la tête penchée de côté. L'amaigrissement ne survient qu'aux derniers moments.



FIG. 2. — La face externe de cette oreille montre deux épithéliomas spinocellulaires. Le plus petit, en position supéro-externe est un épithélioma spinocellulaire dyskératosique glanduliforme. Entre ces deux néoformations nodulaires pointent de nombreux kératomes.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Nous avons examiné l'excroissance « verruqueuse », l'épithélioma, et dans l'intervalle de ces lésions la peau de la face externe de la conque auriculaire.

I. — Dans la lésion « verruqueuse » l'hyperkératose est surtout orthokératosique, plus rarement parakératosique. Les crêtes épidermiques ne sont que discrètement hyperplasiées. Les cellules du corps muqueux de Malpighi hyperacanthosique, frappent, dans un cas, par leur vacuolisation nucléaire intense repoussant la chromatine en un mince croissant périphérique. Cette lésion assez caractéristique mais peu spécifique se retrouve chez l'homme, notamment dans la kératose sénile bowénoïde (KINT et PIERARD) et chez le chien dans l'*Acanthosis nigricans* (JOEST) (fig. 3). Quelques cellules du derme papillaire, du stratum spinosum et granulosum montrent un noyau rond, hyperchromatique entouré d'un halo clair. Evoquant les lymphocytes « escorted by a vacuole » décrits par PHILP, il pourrait s'agir de cellules mononucléés migrant depuis le derme papillaire.

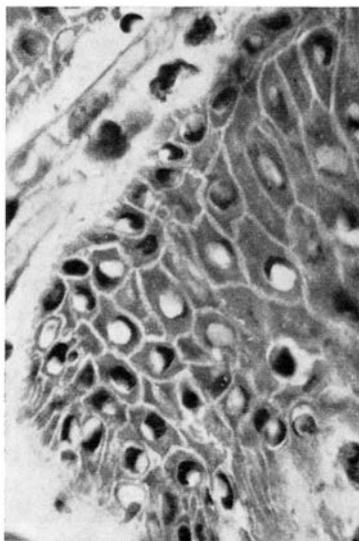


FIG. 3. — Les kératomes reposent sur un épiderme hyperacanthosique où les kératinocytes montrent parfois un noyau vacuolisé repoussant la chromatine falciforme ($\times 1.125$).

Le terme macroscopique de « verrue » ne s'applique pas parfaitement à cette lésion essentiellement hyperacanthosique et hyperkératosique. Si l'hyperacanthose, l'hyperkératose, la vacuolisation des cellules du corps muqueux évoquent, en effet, une verrue vulgaire, l'analogie n'est cependant pas absolue, les plages de parakératose, l'allongement et l'infléchissement centripète des crêtes épidermiques faisant défaut.

II. — L'épiderme de la face externe de l'oreille est atrophique ou hyperplasique selon les plages considérées.

1° Dans les plages atrophiques, une à deux couches de cellules seulement séparent le derme papillaire d'une importante couche de kératine. Un infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire occupe parfois le derme papillaire et la couche basale de l'épiderme.

2° Les lésions épidermiques hyperplasiques et pré-épithéliomateuses. L'épiderme est recouvert d'une épaisse couche de kératine orthokératosique, plus rarement chromophobe ou parakératosique qui envoie dans le corps muqueux des prolongements coniques, véritables bouchons cornés encombrant les ostia

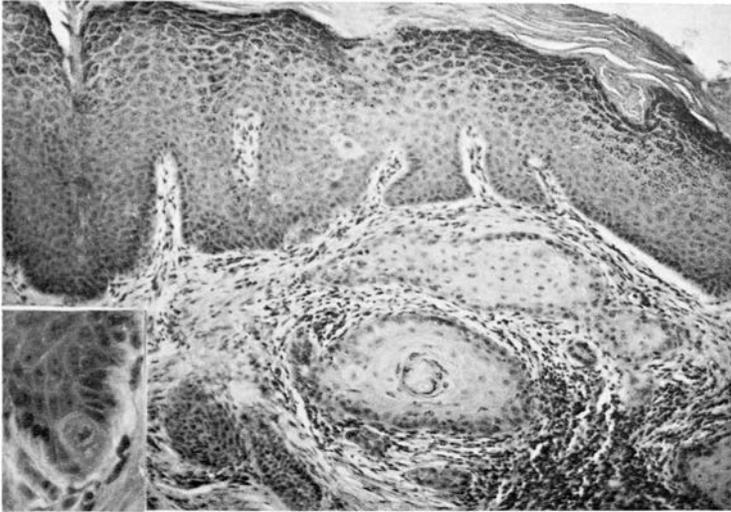


FIG. 4. — L'examen de l'épiderme hyperplasique situé entre les lésions macroscopiques révèle des atypies touchant le corps muqueux (grandes cellules claires) ou la couche germinative (en cartouche). Face à ces atypies se détachent des lobules individualisés par une intense stroma réaction ($\times 190$).

folliculaires (fig. 5). La kératine orthokératosique repose sur un corps muqueux hyperacanthosique, pourvu d'une importante couche granuleuse et axé sur un infundibulum pileaire. Les colonnes de kératine chromophobe ou parakératosique, qui de place en place ponctuent la couche cornée, coiffent à l'inverse un corps muqueux agranulaire, chromophobe, dyskératosique, vacuolisé et considérablement aminci par de longues papilles dermiques souvent œdématisées et abondamment pourvues en capillaires sanguins dilatés (fig. 5).

Si les kératinocytes superficiels du corps muqueux sus-papillaire évoluent vers la parakératose, les kératinocytes ballonnés des couches profondes, par contre, s'ouvrent directement dans la papille dermique ainsi qu'en témoignent reliquats membranaires et nucléaires.

Cette image de ségrégation d'éléments vraisemblablement dysplasiques par un épithélium annexiel hyperplasique et extensif n'est pas sans évoquer celle décrite par PINKUS dans certaines lésions préépithéliomateuses humaines (kératoses actiniques en particulier).

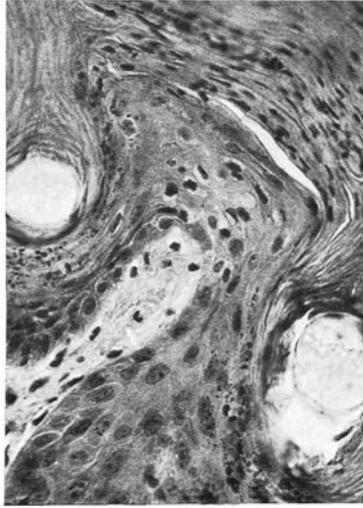


FIG. 5. — Dans les angles supérieur gauche et inférieur droit deux follicules pileux pourvus d'une couche granuleuse semblent, en regard d'une papille dermique, séquestrer un îlot. Ses éléments cellulaires, dysplasiques, évoluent, selon le niveau, vers la parakératose ou la dégénérescence vacuolaire (à un stade plus avancé, ils s'ouvrent dans la papille dermique) ($\times 450$).

Les images d'œdème intercellulaire des cellules du corps muqueux (état spongioïde) ainsi que les fentes et lacunes supra-basales qui peuvent en résulter, bien qu'assez rares, se présentent sous forme de lacunes multiloculaires pseudobulleuses avec une lumière parfois encombrée par des éléments cellulaires acantholysés et dyskératosiques.

Le derme sous-jacent est infiltré de cellules mononucléées, voire de polynucléaires éosinophiles périannexiels ou périvasculaires.

Cette image lésionnelle dont l'étiologie actinique ne pourra être éventuellement affirmée qu'après l'étude histochimique du collagène dermique, devient plus inquiétante quand apparaissent, au sein de la couche germinative et du corps muqueux, de nombreuses mitoses, des images de dyskératose (boules hyalines) et des cellules lésées ou franchement atypiques (fig. 4).

Certaines cellules du corps muqueux montrent dans un cytoplasme totalement vacuolisé un ou plusieurs noyaux qui semblent flotter dans une vacuole (aspect de « cellules en grelot »).

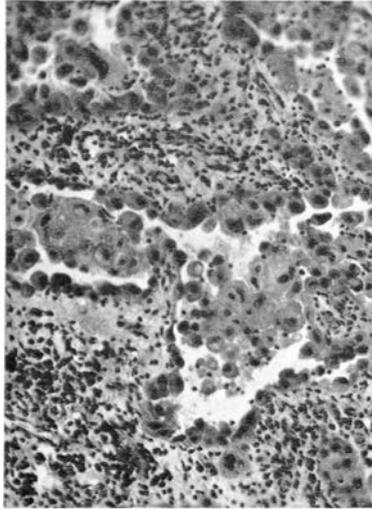


FIG. 6. — Epithélioma spinocellulaire dyskératosique adénoïde. Les lumières sont occupées par des cellules épithéliales libres et dyskératosiques ($\times 225$).

D'autres qui ont partiellement conservé leurs ponts intercellulaires tranchent nettement par leurs noyaux volumineux, leur cytoplasme de grande taille et clair, leurs limites cytoplasmiques floues (fig. 4).

En regard des atypies épidermiques, une importante stroma-réaction dermique à cellules mononucléées individualise, entre des follicules pilosébacés parfaitement normaux, des lobules constitués par des cellules parfois atypiques ou mitotiques susceptibles d'ébaucher un globe corné (fig. 4). Ailleurs, l'assise génératrice émet des bourgeons très mal délimités au sein d'un tissu conjonctif riche en fibroblastes qu'ils pénètrent, où ils s'infiltrant, s'effilochent, et après rupture de la membrane basale, s'estompent. Ainsi, et ceci corrobore le caractère préépithéliomateux de l'épiderme hyperplasique, certaines coupes sériées permettent d'observer le passage de l'épiderme simplement hyperacanthosique à l'épithélioma spino-cellulaire débutant.

En dehors de la possibilité d'une filiation classique entre l'hyperacanthose, la corne cutanée et l'épithélioma, l'épiderme hyperacanthosique de la face externe de l'oreille paraît donc potentiellement capable de fournir directement une tumeur maligne.

Cependant, si le nombre des épithéliomas à l'état potentiel pourrait, sur une même oreille, théoriquement s'élever, la majorité reste à l'état latent, infraclinique. Mais l'exérèse d'une tumeur, prônée comme sans dangers par certains, s'entache d'un pronostic réservé du fait de la possibilité des transformations néoplasiques voisines.

III. — *L'épithélioma.*

— Les marges de la tumeur montrent des lésions épidermiques et dermiques.

L'épiderme caractérisé par une épaisse couche granuleuse ne montre que rarement un faible degré de désorientation cellulaire. Les cytoplasmes sont parfois spumeux, clairs ou renferment des structures filamenteuses très éosinophiles et réfringentes. L'hyperkératose est ortho ou parakératosique, la papillomatose très marquée avec parfois un aspect serré et effiloché des cellules basales. A l'extrémité des crêtes épidermiques hyperplasiées s'isolent des lobules.

Le passage de l'hyperplasie à la néoplasie, insensible et progressif d'un point de vue architectural, se révèle brutal dans sa cytologie, tant sont discrètes les atypies périphériques et caricaturales celles du corps de la tumeur.

D'assez denses infiltrats mononucléés sont, par places, retrouvés dans le derme où l'épithélium des glandes sudoripares repose sur une « membrane basale » épaissie et festonnée.

— La masse tumorale, coiffée d'une couche de kératine essentiellement parakératosique, est constituée par des cordons cellulaires plus ou moins anastomosés et fréquemment renflés en lobules. Ceux-ci infiltrent un stroma où se rencontrent des cellules de type histiolympocytaire, voire des polynucléaires neutrophiles lorsque la tumeur est ulcérée et surinfectée. Le degré d'envahissement est variable. D'ordinaire les travées tumorales butent sur le cartilage de la conque auriculaire. Toutefois, dans un cas, des coulées cellulaires laminées empruntent un pertuis du cartilage auriculaire et envahissent le derme de la face interne de l'oreille. Observation qui prouverait de façon incontestable la malignité de la tumeur si KOZŁOWSKI et CALHOUN n'avaient décrit, perforant à l'état physiologique le cartilage de la conque auriculaire, de multiples pertuis occupés par le tissu conjonctivo-vasculaire dermique. Plus significatives sont, à notre avis, les minces languettes tumorales qui, en de nombreux points, clivent et décollent le périchondre.

Les cellules (malpighiennes typiques ou cellules claires) constituant les cordons et lobules sont plus ou moins bien différenciées selon les plages considérées, illustrant ainsi la relativité du grading de Broders. Alors que les travées infiltrantes sont très dédifférenciées, les lobules du corps tumoral voient leurs cellules évoluer d'une façon centripète vers une kératinisation plus ou moins parfaite (cellules dyskératosiques ou globes cornés typiques orthokératosiques ou plus souvent parakératosiques fréquemment remaniés par l'inflammation). Les atypies et monstruosités nucléaires (noyaux énormes, irréguliers pourvus de nucléoles multiples et volumineux), les mitoses normales ou polyploïdes sont nombreuses dans certaines tumeurs, en particulier, celle de la région oculaire (fig. 1).

Il s'agit d'un épithélioma pavimenteux spinocellulaire.

— Dans une tumeur, sous une couche de kératine parakératosique les boyaux cellulaires infiltrent un stroma particulièrement riche en mastocytes et polynucléaires éosinophiles et

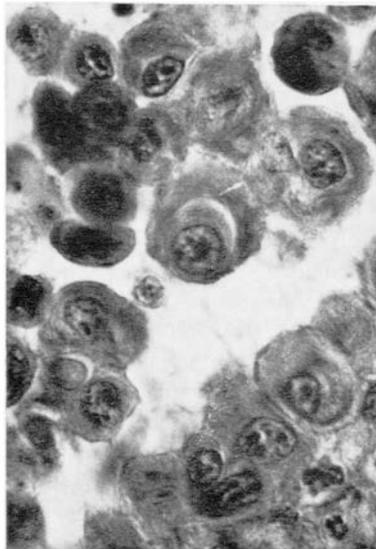


FIG. 7. — Dans l'angle inférieur gauche on note une pseudo-inclusion intracytoplasmique éosinophile, entourée d'un halo clair. Au centre de la microphoto une cellule de grande taille à cytoplasme richement fibrillaire laisse apparaître une fente de clivage. Cette dernière finira par isoler un territoire cellulaire à l'origine d'une pseudo-vacuole macrophagique ($\times 1.125$).

prennent une structure tubulaire ou alvéolaire, pseudo-glandulaire, adénoïde. Les lumières remplies par un liquide éosinophile (fixation : Bouin-coloration : Hématéine-Eosine-Safran) sont bordées par une assise unique de cellules et présentent, à côté de projections conjonctivo-vasculaires où les capillaires sanguins sont turgescents, des cellules épidermiques de taille très variable, rondes et libres (fig. 6). Le cytoplasme de celles-ci qui peut renfermer des « inclusions » arrondies, légèrement éosinophiles, cernées par un halo clair (fig. 7) est, en outre, fréquemment creusé de « vacuoles » parfois apparemment limitées par une double membrane. Les plus grandes renferment souvent des noyaux, voire des cellules entières (fig. 8). A considérer l'aspect coccidiforme des cellules incluses dans une double membrane, on comprend la méprise qui donna jadis naissance à la théorie coccidienne du cancer.

Ce type d'altération cellulaire se rencontre avec une fréquence accrue à la surface de la tumeur, là où les phénomènes surajoutés de suppuration et de macération entraînent une souffrance cellulaire génératrice de dyskératose. De plus, se retrouvent, tant sur des cellules isolées mono ou plurinucléées que sur des grou-

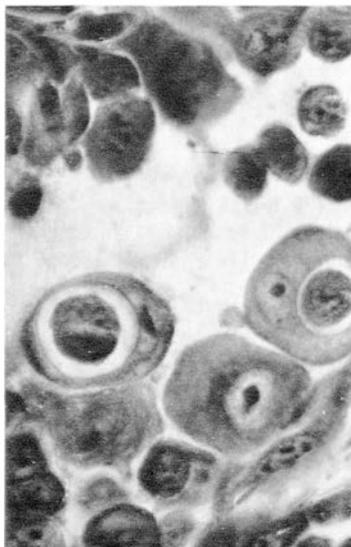


FIG. 8. — Quelques aspects de pseudo-vacuoles macrophagiques ($\times 1.125$).

pements cellulaires en « bulbe d'oignon », les étapes de cette évolution dyskératosique depuis la simple fente de clivage (fig. 7) jusqu'à la ségrégation complète pouvant porter soit sur une portion cytoplasmique, soit sur la cellule entière (fig. 8). Arguments topographiques et cytologiques semblant indiquer, comme chez l'homme, une dyskératose hétérogène touchant plus ou moins vite et plus ou moins intensément les différents territoires d'une cellule, d'un syncytium ou d'une ébauche de globe. Ainsi apparaissent, à l'origine des images de pseudo-inclusions et pseudo-vacuoles macrophagiques, des phénomènes localisés de rétraction et de ségrégation.

On a affaire à l'épithélioma spinocellulaire aux lobules remaniés par l'acantholyse et la dyskératose, décrit en Médecine Humaine sous le nom d'épithélioma spinocellulaire dyskératosique glanduliforme ou adénoïde. Terminologie préférable à celle d'adénoacanthome proposée par LEVER, car celle-ci implique une origine à partir du peloton sécréteur des glandes sudoripares et nous ignorons quant à nous l'histogenèse de la lésion. Ce type de néoplasme apparaît sur la face ou les oreilles de sujets âgés soit spontanément, soit sur un lit de kératose sénile.

Ces constatations autorisent-elles à suivre LLOYD (1961) qui, notant l'altération sénile des fibres dermo-papillaires, rapproche la tumeur ovine de la kératose sénile humaine ou kératose pré-épithéliomateuse et incrimine les radiations ultraviolettes solaires ?

Doit-on étiologiquement invoquer, comme en Australie, le rôle carcinogénique possible de certaines drogues ou plantes photosensibilisantes (DRABBLE, 1929, BÜNGELER, 1937) ou l'irritation mécanique consécutive au marquage des animaux par ablation d'un segment de l'oreille externe, cautérisation au fer rouge, tatouage, apposition d'une boucle (DODD) ?

Y a-t-il lieu d'envisager, comme en Argentine (QUEVEDO, BEATTI, 1916) ou en Australie (CARTER, 1958), l'irritation causée par les piqûres d'épines ou par le contact avec certaines substances chimiques (kératoses arsenicales et du goudron) ?

Faut-il, au surplus, quel que soit l'agent en cause, penser, comme on le fait avec vraisemblance pour l'adénoépithélioma de la muqueuse pituitaire et l'adénomateuse pulmonaire du mouton, à l'intervention d'un virus encore que rien ne le corrobore jusqu'ici ?

Des recherches en cours de microscopie photonique et électronique, d'histochimie, d'histoenzymologie et de transmission expé-

rimentale vont s'efforcer de vérifier ces diverses hypothèses étiopathogéniques.

*Centre d'Etudes et de Recherches
de Cancérologie Comparée,
Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse (Pr. LOMBARD).*

*Laboratoire d'Histologie et
d'Anatomie Pathologique,
Ecole Vétérinaire de Toulouse
(Pr. Van HAVERBEKE).*

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN (J. L.) et JARRETT (W. E. H.). — Lymphosarcoma (leukemia) in cattle, sheep and pigs in Great Britain. *Cancer*, 1968, 22, 398-405.
- BEATTI (M.). — Geschwülste bei Tieren. *Z. Krebsf.*, 1916, 15, 452-491.
- BRANDLY (P. J.) et MIGAKI (G.). — Types of tumours found by federal meat inspectors in an eight-year survey. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1963, 108, 872-879.
- BÜNGELER (W.). — *Z. Krebsf.*, 1937, 46, 130.
- CARNE (H. R.), LLOYD (L. C.) et CARTER (H. B.). — Squamous carcinoma associated with cysts of the skin in Merino sheep. *J. Path. Bact.*, 1963, 86, 305-315.
- CARTER (P. D.). — Cancer in sheep. *Vet. Insp. N. S. W.*, 1958, 17.
- DODD (S.). — Cancer of the ear of sheep : a contribution to the knowledge of chronic irritation as a factor in the causation of cancer in the lower animals. *J. Comp. Path.*, 1923, 36, 231-242.
- DRABBLE (J.). — Skin cancer in cattle. *Aust. Vet. J.*, 1929, 6, 71-76.
- JOEST (E.). — *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. 3^e édition, P. Parey éd., Berlin, Hambourg, 1962, 368-379.
- KOZŁOWSKI (G. P.) et CALHOUN (M. L.). — Microscopic anatomy of the integument of sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 1969, 30, 1267-1279.
- LEVER (W. F.). — *Histopathologie de la peau*. Masson éd., 1969.
- LLOYD (L. C.). — Epithelial tumours of the skin of sheep. Tumours of areas exposed to solar radiation. *Brit. J. Cancer*, 1961, 15, 780-789.
- The aetiology of cysts in the skin of some families of merino sheep in Australia. *J. Path. Bact.*, 1964, 88, 219-227.
- LOMBARD (Ch.). — Les particularités du mouton en cancérologie. *Bull. Ass. Franç. Et. Cancer*, 1959, 46, 863-870.
- *Cancérologie comparée. Cancer spontané, Cancer expérimental*. Doin éd., Paris, 1962.
- PANNDORF (H.). — Statistischer Beitrag zum Geschwulstvorkommen im Patientengut einer Grosstierklinik. *Mh. Vet. Med.*, 1970, 25, 99-104.

- PHILP (J. Mc L.). — Contact dermatitis in experimental animals in *Comparative physiology and pathology of the skin*. Edit. A. J. Rook & G. S. Walton (Oxford, Blackwell), 1965, p. 499-519.
- PIERARD (J.) et KINT (A.). — Kératose sénile. Etude histologique et histo-chimique. *Arch. Derm. & Syph.*, 1964, 20, 137-157.
- PINKUS (H.) et MEHREGAN (A. H.). — *A guide to dermatohistopathology*. Edit. Meredith Corporation, 1969.
- QUEVEDO (J.-M.). — In *Le Cancer, maladie des cicatrices*, par LUMIÈRE (A.). Masson édit., Paris, 1929, p. 27.
- WEBSTER (W. M.). — A further survey of neoplasms in abattoir sheep. *N. Z. Vet. J.*, 1967, 15, 51-54.
-