

INTRODUCTION 19

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. 23

A. GENERALITES25

B. BILAN D’EXTENSION.....28

- Nœud lymphatique 28
- Echographie abdominale 29
- Buffy-coat..... 29
- Myélogramme 30
- Cytoponction du foie et de la rate 30
- Autres 31
- Stade clinique 32

C. PRONOSTIC33

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES..... 33

- Race 33
- Age 33
- Sexe 34

II. DONNEES CLINIQUES 34

- Localisation 34
- Vitesse de croissance..... 35
- Stade clinique 36
 - Présence de métastases 36
 - Mastocytomes multicentriques 37
- Grade histologique 37
- Marges 40
- Récidives 40
- Présence de signes systémiques 40

III. MARQUEURS DE PROLIFERATION CELLULAIRE 41

- Index Ki-67 41
- Index AgNOR (Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions) 42
- Index PCNA (Antigène Nucléaire de Prolifération Cellulaire) 44

IV. AUTRES PARAMETRES PRONOSTIQUES 45

- Protéine P53 45
- La polyploïdie 45
- C-Kit..... 46

•	Autres	48
D.	TRAITEMENT	49
I.	EXERESE CHIRURGICALE	49
II.	RADIOTHERAPIE.....	51
III.	CHIMIOOTHERAPIE	53
•	Glucocorticoïdes.....	53
•	Vinblastine-prednisolone	55
•	Vincristine	56
•	Lomustine	56
•	Poly-chimiothérapie	57
•	Triamcinolone	58
•	Résistance	58
IV.	AUTRES TRAITEMENTS	58
•	Eau déminéralisée	58
•	Cryochirurgie	59
•	Rétinoïdes.....	59
•	Perspective : inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase	60
V.	TRAITEMENT DES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES .	61

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE..... 63

A.	MATERIEL ET METHODES.....	66
I.	CRITERES D'INCLUSION.....	66
II.	MATERIEL.....	67
•	Bilan d'extension.....	67
•	Analyses histologiques	67
•	Analyses immuno-histochimiques	68
III.	METHODES.....	68
1.	Réalisation du bilan d'extension	68
1.1.	Recherche d'autres mastocytomes cutanés	68
1.2.	Examen des nœuds lymphatiques loco-régionaux de drainage.....	69
1.3.	Echographie abdominale	69
1.4.	Examen du buffy-coat	70
1.5.	Myélogramme	70
1.6.	Cytoponction du foie et de la rate	70
2.	Analyse histo-pathologique.....	71

3.	Analyse immuno-histochimique	71
IV.	ANALYSE STATISTIQUE	73
B.	RESULTATS	74
I.	REPARTITION SELON L'AGE.....	74
II.	REPARTITION SELON LE SEXE	75
III.	REPARTITION SELON LA RACE.....	75
IV.	REPARTITION SELON LA LOCALISATION.....	76
V.	REPARTITION SELON LES GRADES HISTOLOGIQUES ...	79
VI.	RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION	80
•	Mastocytomes multicentriques.....	80
•	Nœuds lymphatiques loco-régionaux.....	81
•	Echographie abdominale	82
•	Examen du buffy-coat	83
•	Examen du myélogramme.....	83
•	Cytoponction de foie et/ou de rate	83
•	Bilan d'extension selon les grades histologiques des mastocytomes.....	84
•	Synthèse	85
VII.	FACTEURS DE RISQUE D'UN BILAN D'EXTENSION POSITIF	87
C.	DISCUSSION.....	90
 CONCLUSION.....		82
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		97
 ANNEXES		117
Annexe 1 : Grading des mastocytomes et fréquence relative, d'après Patnaïk (72)..		119
Annexe 2 : Fiche de suivi d'un animal		120
Annexe 3: Données de l'étude.....		122

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Fig. 1 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur âge lors du diagnostic....	74
Fig. 2 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur sexe.	75
Fig. 3 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur race.....	76
Fig. 4 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation et leur grade.....	77
Fig. 5 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation et leur grade : autre subdivision.	78
Fig. 6 : Répartition des mastocytomes selon leur grade histologique.	79
Fig. 7 : Répartition des mastocytomes selon leur grade et le statut des marges d'exérèse.....	80
Fig. 8 : Répartition des mastocytomes selon leur grade et le caractère infiltré ou non du nœud lymphatique de drainage.	82
Fig. 9 : Répartition des éléments du bilan d'extension en fonction du grade histologique.	84
Fig. 10 : Répartition des mastocytomes selon leur grade histologique et leur bilan d'extension.	85
Fig. 11 : Résultats du bilan d'extension selon le statut du nœud lymphatique de drainage. ...	86
Fig. 12 : Sexe des chiens et bilan d'extension.	87
Fig. 13 : Race des chiens et bilan d'extension.	88
Fig. 14 : Statut des marges d'exérèse et bilan d'extension.	88

TABLEAUX :

Tabl. 1 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation.	77
Tabl. 2 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation : autre subdivision.....	78
Tabl. 3 : Résultats du bilan d'extension selon le statut du nœud lymphatique de drainage....	86

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxyribo nucléique.
- **AgNOR** : Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions.
- **ATP** : Adénosine triphosphate.
- **B.belge** : Berger belge.
- **BE** : Bilan d'extension.
- **BSA** : Bovine Serum Albumine.
- **Cyto** : Cytologie.
- **DAB** : Diaminobenzidine.
- **Echo** : Echographie.
- **ENVT** : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- **Ep.breton** : Epagneul breton.
- **Fig.** : Figure.
- **G.retriever** : Golden retriever.
- **HRP** : Horse Raddish Peroxydase.
- **Ig** : Immunoglobuline.
- **Membres ant** : Membres antérieurs.
- **Membres post** : Membres postérieurs.
- **MO** : Moelle osseuse.
- **NC** : Non conclusif.
- **ND** : Non déterminé.
- **NL** : Nœud lymphatique.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **PBS** : Phosphate Buffered Saline.
- **PCNA** : Antigène Nucléaire de Prolifération Cellulaire.
- **St.** : Stérilisée.
- **Tabl.** : Tableau.

INTRODUCTION

Le mastocytome est une prolifération néoplasique des mastocytes cutanés et/ou muqueux, cellules ubiquitaires intervenant dans la réaction inflammatoire. Cette prolifération s'accompagne d'une altération plus ou moins importante de l'état de différenciation des mastocytes tumoraux.

On parle de mastocytome cutané lorsque la prolifération néoplasique des mastocytes siège dans le derme. Il s'agit de la tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien, puisqu'elle représente, selon les auteurs, entre 16 et 21% des tumeurs cutanées dans cette espèce (6, 98). Du fait de son polymorphisme important, le diagnostic de mastocytome cutané canin ne peut être établi à partir de la clinique seule. Le recours à la cytologie, et/ou à l'histologie sur des biopsies ou des pièces d'exérèse, est indispensable.

Une fois le diagnostic de mastocytome cutané canin établi, il convient d'évaluer la potentielle extension locale, loco-régionale, voire à distance de la tumeur : c'est le bilan d'extension. En effet, le mastocytome se dissémine par voie lymphatique, dans un premier temps au niveau des nœuds lymphatiques de drainage, superficiels ou profonds, puis dans le foie, la rate, et enfin dans la moelle osseuse. Ainsi le bilan d'extension comprend idéalement un examen physique et une cytoponction des nœuds lymphatiques loco-régionaux, une échographie abdominale, et plus particulièrement du foie, de la rate, et des nœuds lymphatiques, un myélogramme, et une cytoponction du foie et de la rate.

Certains auteurs ajoutent à ce bilan d'extension l'examen du buffy-coat (52). L'intérêt de ce dernier est cependant remis en question dans le cas de mastocytome cutané canin, plusieurs études ayant démontré un manque de spécificité de celui-ci (12, 56).

Le bilan d'extension du mastocytome cutané canin est indispensable pour déterminer le stade clinique de la tumeur, qui constitue, avec le grade histologique et l'index de prolifération Ki-67, un des paramètres clés dans l'établissement d'un pronostic, et de ce fait, dans l'élaboration d'un schéma thérapeutique raisonné. Cependant, ce bilan d'extension comporte de nombreux examens complémentaires, relativement onéreux pour les propriétaires, sources de stress et potentiellement risqués pour les animaux. De plus, la spécificité de ces analyses n'est pas absolue. En effet, des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors de certaines affections autres que le mastocytome, voire même parfois dans des situations physiologiques (8, 69). Ainsi, il paraît nécessaire de s'interroger sur la pertinence de la réalisation systématique d'un bilan d'extension complet lors de mastocytome cutané canin.

Dans ce travail, nous présenterons dans un premier temps une étude bibliographique qui apportera tout d'abord quelques généralités sur le mastocytome cutané canin, avant d'aborder plus en détail son bilan d'extension, son pronostic, et son traitement.

Dans un second temps, nous exposerons nos résultats concernant le choix du bilan d'extension, à partir d'une étude rétrospective réalisée sur 48 cas de mastocytomes cutanés canins, puis nous comparerons ces résultats à ceux de la littérature.

L'objectif de cette étude est de proposer un choix d'examen complémentaires les plus pertinents possibles dans le cadre du bilan d'extension du mastocytome cutané canin.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A. GENERALITES

Le mastocytome cutané canin correspond à une prolifération néoplasique des mastocytes dans le derme. Il représente 16 à 21% des tumeurs cutanées chez le chien (6, 98), alors que cette tumeur semble beaucoup plus rare chez les autres espèces dont l'homme (59). L'âge moyen de survenue du mastocytome est de 9 ans (98), mais il peut toucher des animaux plus jeunes. Aucune prédisposition sexuelle n'a été démontrée (98).

Certaines races sont sur-représentées, à savoir les descendants de l'English Bulldog et de l'English Bullterrier. Il s'agit des bull terriers, boston terriers, boxers, mais aussi des labradors, golden retrievers, beagles et schnauzers (98).

La localisation des mastocytomes est variable, et dépend de la race. Ils semblent plus fréquents dans la moitié postérieure du corps, et des zones de prédispositions pour les formes cutanées ont été démontrées : tête et cou : 10%, corps et région périnéale : 50%, extrémités : 40% (52).

L'étiologie du mastocytome cutané canin reste encore de nos jours discutée, mais une mutation du proto-oncogène C-Kit semble impliquée. Ce proto-oncogène exerce un contrôle négatif sur l'activation autonome et constitutive du récepteur Kit par son ligand, récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, impliqué dans la multiplication, la différenciation et la migration de plusieurs lignées cellulaires, dont celle des mastocytes. Une mutation de ce proto-oncogène provoque l'activation autonome, constitutive et permanente du récepteur Kit par phosphorylation, et entraîne de ce fait la prolifération et la maturation incontrôlées des précurseurs des mastocytes (17, 40, 105). Ainsi divers types de mutations ont été mis en évidence dans les mastocytomes, siégeant essentiellement sur la portion du proto-oncogène C-Kit codant pour le domaine juxtamembranaire du récepteur Kit (17, 48, 80, 82). Les causes de ces mutations ne sont pas connues. Elles pourraient être d'origine virale, ce qui n'a jamais été démontré malgré une transmission de mastocytome par des extraits acellulaires (98), d'origine génétique (51, 68, 70), ou liées à une exposition répétée à des carcinogènes (51).

De plus, il a été démontré que les mastocytomes surviennent fréquemment sur les sites d'inflammation chronique chez le chien, ainsi que chez la souris lors d'application locale de caustiques (52). Néanmoins, ces tumeurs peuvent aussi bien survenir en l'absence d'un quelconque antécédent d'inflammation locale (98).

La caractéristique clinique dominante du mastocytome cutané canin est son polymorphisme, lui valant son nom de « grand imitateur ». Trois formes de mastocytomes ont été décrites (51). La forme cutanée peut se présenter sous deux aspects : le mastocytome simple, nodules dermiques plus ou moins infiltrants, de taille variable, fermes à la palpation, parfois prurigineux, dont l'épiderme sus-jacent peut être ulcéré et/ou érythémateux (1, 16), ou dépilé, et la forme multicentrique, qui survient dans 11 à 14% des cas selon les études (98), qui correspond à la présence de plusieurs nodules groupés ou disséminés sur la surface du corps. Le signe de Darier est caractéristique du mastocytome : la palpation du nodule provoque un œdème et un érythème cutanés, liés à la dégranulation des mastocytes (98).

Les formes extra-cutanées s'accompagnent généralement d'une dissémination métastatique et d'un envahissement de nombreux organes (47). Les plus fréquemment rencontrées sont des mastocytomes hépatiques, spléniques ou rénaux, mais diverses autres localisations ont été décrites : dans la cavité buccale et au sein du tractus gastro-intestinal, dans le larynx, le tissu pulmonaire, l'os, la conjonctive, l'hypophyse et la moelle épinière (98).

La leucémie mastocytaire se définit comme la prolifération systémique des mastocytes, et la présence de cellules tumorales dans le sang circulant et la plupart des tissus de l'organisme (15, 68).

Le mastocytome cutané canin se complique parfois de syndromes paranéoplasiques.

Les ulcères gastro-duodénaux sont observés dans environ 50% des cas. Ils sont dus à la libération d'histamine, qui agit en stimulant la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales gastriques, en augmentant la motilité gastrique et en provoquant des lésions endothéliales sur les artérioles et les veinules. Les ulcères gastriques peuvent entraîner des troubles digestifs graves : anorexie, douleur abdominale, vomissements, méléna, hématurie, voire anémie ou péritonite lors de perforation des ulcères (98).

Une étude a montré que la concentration plasmatique en histamine des chiens atteints de mastocytome cutané canin était significativement supérieure à celle des chiens sains (21). Dans une autre étude, la concentration plasmatique en histamine semblait liée à la progression de la maladie. Une hyper-histaminémie marquée était associée à des signes gastro-intestinaux réfractaires à un traitement à base d'anti-histaminiques H2 (36). Cependant aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la concentration plasmatique en histamine et le grade histologique, le stade clinique, et la taille de la tumeur (21).

Par ailleurs, l'héparine, aux propriétés anti-coagulantes, provoque une augmentation du temps de saignement dans 30% des cas. Elle est parfois responsable d'hémorragie per et post

opératoire (de la 5^{ème} à la 20^{ème} heure post chirurgie) (52). L'augmentation du temps de cicatrisation sur le site d'exérèse constitue un autre syndrome paranéoplasique, lié à la diminution de la fibroplasie en raison de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 et H2 des monocytes, ce qui provoque la libération d'un facteur inhibiteur des fibroblastes (52). Enfin, la dégranulation massive des mastocytes et la libération d'histamine peut parfois être responsable d'un collapsus vasculaire à l'origine de chocs hypotensifs (52).

L'évolution des mastocytomes est très variable et imprévisible. Les récurrences sont fréquentes (10 à 50% des cas selon les études), et leur délai d'apparition est variable, de 15 jours à 2 ans après exérèse chirurgicale. Il a été démontré que ces récurrences sont plus anaplasiques que la tumeur initiale (98). Les disséminations métastatiques, par voie sanguine ou lymphatique, surviennent dans 5 à 40% des cas et sont plus ou moins précoces (10, 72). Le nœud lymphatique loco-régional est atteint dans un premier temps, puis le foie, la rate, et la moelle osseuse. L'atteinte des poumons, des reins, et du cœur a été décrite, mais semble plus rare.

Le diagnostic de mastocytome fait appel à la cytoponction à l'aiguille fine suivie de la coloration au May-Grünwald-Giemsa. L'interprétation peut cependant s'avérer difficile lors de tumeurs peu différenciées : les mastocytes sont alors anaplasiques, pauvres en granulation, et mal colorés (45).

L'histologie, effectuée sur des biopsies ou des pièces d'exérèse, permet un diagnostic de certitude par observation directe des cellules néoplasiques. Elle peut être associée à une coloration au May-Grünwald-Giemsa, au bleu de Toluidine, ou à des méthodes immunohistochimiques permettant de marquer les mastocytes (68). L'histologie permet en outre de grader la tumeur, paramètre clé dans le pronostic du mastocytome, et d'évaluer le caractère infiltré ou non des marges d'exérèse.

B. BILAN D'EXTENSION

Une fois le diagnostic de mastocytome cutané canin établi, il convient d'évaluer une éventuelle extension locale, loco-régionale, voire à distance de la tumeur.

- **Nœud lymphatique :**

Il se compose tout d'abord de la palpation du nœud lymphatique loco-régional de drainage, et de sa cytoponction systématique à l'aiguille fine, quelles que soient sa taille et sa consistance. En effet, une étude portant sur plusieurs types tumoraux, dont les mastocytomes cutanés canins, a montré que la palpation du nœud lymphatique ne devait pas être utilisée pour décider ou non d'une analyse cytologique ou histologique de ce nœud lymphatique : la taille de ce dernier n'était pas significativement corrélée avec la présence ou non de métastases (44).

L'étude cytologique du prélèvement permet de mettre en évidence la présence de mastocytes, voire de granulocytes éosinophiles. Cependant, si certains auteurs ont rapporté une sensibilité de la cytoponction du nœud lymphatique de 100%, et une spécificité de 96% (44), d'autres ont démontré un manque de spécificité de cette analyse: la présence de mastocytes peut parfois être liée à d'autres causes, telles que des allergies, un syndrome inflammatoire, d'autres tumeurs, ou est parfois même physiologique (8). D'autre part, un manque de sensibilité a également été rapporté car l'absence de mastocytes ne permet pas d'exclure l'hypothèse d'une extension loco-régionale du mastocytome.

Un moyen de différencier des mastocytes métastatiques de mastocytes physiologiques ou secondaires à une affection non spécifique consiste à comparer le degré de différenciation des mastocytes du nœud lymphatique et de la tumeur : si les mastocytes tumoraux sont peu différenciés, et que les mastocytes du nœud lymphatique sont différenciés, il ne s'agit probablement pas d'une métastase (59, 83).

- **Echographie abdominale :**

Le bilan d'extension comporte de plus une échographie abdominale, afin de rechercher d'éventuelles anomalies de forme, de taille, d'échogénicité du foie, de la rate ou d'autres organes et nœuds lymphatiques, en particulier des nœuds lymphatiques lombo-aortiques et iliaques médiaux. Ainsi une hypertrophie ou bien une échogénicité anormale du foie, de la rate, ou d'un nœud lymphatique peuvent être le signe d'une dissémination métastatique de la tumeur (86).

Cette technique d'imagerie doit cependant être associée à des analyses cytologiques ou histologiques : des organes d'aspect échographique normal peuvent être le siège d'infiltration par des mastocytes tumoraux (20). D'autre part, l'échographie peut être utilisée pour évaluer l'évolution de la maladie, et la réponse au traitement mis en place.

- **Buffy-coat :**

Le buffy-coat est parfois proposé par certains auteurs pour rechercher la présence de mastocytes circulants. Cependant, une étude a démontré que des mastocytes étaient présents dans le buffy-coat de chiens atteints d'affections autres que le mastocytome, notamment lors de maladies inflammatoires cutanées, en particulier lors de dermatite allergique aux piqûres de puces, d'atopie, d'allergie alimentaire, et de gale sarcoptique (12).

De plus, dans une autre étude, la présence de mastocytes circulants était plus fréquente chez des animaux souffrant d'une autre maladie, en particulier une maladie inflammatoire, une anémie, une autre tumeur, ou un trauma, que chez les chiens présentant un mastocytome (seulement 4,5% des buffy-coat positifs étaient issus de chiens atteints de mastocytomes). Par ailleurs, 4 fois plus de mastocytes ont été dénombrés sur les buffy-coats de chiens non atteints de mastocytomes, et 27% des chiens présentant un mastocytome avaient plus de 10 mastocytes par étalement, contre 76% des chiens indemnes de mastocytomes (56). Cette étude remet en question l'intérêt du buffy-coat.

- **Myélogramme :**

Un myélogramme doit être réalisé dans le cadre du bilan d'extension du mastocytome: un taux de mastocytes supérieur à 10 mastocytes pour 1000 cellules nucléées peut être retenu comme valeur seuil d'une dissémination métastatique (69). Une éosinophilie peut également être associée.

Le myélogramme s'avère plus sensible que le buffy-coat pour mettre en évidence une atteinte systémique, avec moins de faux positifs (69). Dans une étude sur 51 chiens sains, seulement 4% des myélogrammes présentaient des mastocytes (8).

Dans une autre étude, menée sur 157 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins, l'incidence de l'infiltration de la moelle osseuse était de 2,8% lors du bilan d'extension initial, et de 4,5% dans l'étude complète. Les facteurs significativement associés à une infiltration de la moelle osseuse incluaient des hémogrammes anormaux, un âge avancé, des races pures, et une maladie récidivante ou en phase de progression (19).

Une étude réalisée sur 14 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins s'est intéressée aux caractéristiques cliniques et au devenir de chiens présentant une infiltration de la moelle osseuse. Elle a démontré que dans la majorité des cas, les signes cliniques étaient non spécifiques, avec de la faiblesse, de l'abattement, de l'amaigrissement. Ceci était à mettre en relation avec l'infiltration de plusieurs autres organes, ou avec des cytopénies sanguines, voire les deux simultanément. Bien que rare, l'infiltration de la moelle osseuse correspond à un stade avancé de la maladie, en témoigne la mort de 13 des 14 chiens de l'étude, avec une durée médiane de survie de 41 jours seulement. Par ailleurs, 5 chiens avec une infiltration de la moelle osseuse marquée présentaient un hémogramme normal. Il en découle que la décision de la réalisation d'un myélogramme ne devrait pas être prise en fonction des résultats de l'hémogramme (53).

- **Cytoponction du foie et de la rate :**

Le dernier élément du bilan d'extension est une cytoponction à l'aiguille fine du foie et de la rate, ces deux organes étant le siège de dissémination métastatique.

Cependant il a été démontré que des mastocytes étaient présents dans le foie et la rate de chiens sains, ou bien lors d'affections non spécifiques telles que des hépatites ou des cholangio-hépatites (20).

De plus, aucune différence significative du nombre de mastocytes n'a été mise en évidence entre les ponctions de foie des animaux sains et des chiens atteints de mastocytomes. En revanche, le nombre de mastocytes visualisés après ponction de rate était significativement supérieur chez les chiens atteints de mastocytomes (20). L'auteur de cette étude a conclu que la cytoponction à l'aiguille fine du foie et de la rate de chiens ayant une échographie abdominale normale n'était pas pertinente.

Aucun seuil de positivité des cytoponctions de foie et de rate n'ayant été démontré, le caractère infiltré ou non de la cytoponction est une appréciation subjective du biologiste.

- **Autres :**

D'autres examens complémentaires ont été proposés par divers auteurs pour évaluer l'extension de la tumeur, en particulier des radiographies thoraciques (51, 98). Cependant les métastases pulmonaires sont rares, et se présentent le plus souvent sous la forme d'infiltration interstitielle diffuse plutôt que de nodules.

Une radiographie thoracique pourrait également s'avérer utile pour évaluer la taille des nœuds lymphatiques médiastinaux et sternaux, ou pour mettre en évidence la présence de mastocytomes dans le tractus respiratoire, ce qui reste toutefois très rare.

Une numération formule sanguine peut révéler la présence d'une anémie arégénérative, microcytaire, hypochrome possiblement due à des saignements chroniques consécutifs aux ulcérations gastro-duodénales (52).

La mise en évidence de sang dans les fèces est à mettre en relation avec des ulcères gastro-intestinaux, ou des tumeurs gastro-intestinales. Cependant des faux positifs, liés à la consommation de viande rouge par l'animal lors des 3 jours précédant la coproscopie, sont à noter (83).

- **Stade clinique :**

Une classification a été proposée par plusieurs auteurs pour classer l'aspect clinique de la tumeur selon différents stades, en fonction de son extension (47, 52, 68) :

- **stade 0** : une seule tumeur est présente, localisée au derme, dont l'exérèse chirurgicale, évaluée par analyse histologique, est incomplète. Le nœud lymphatique loco-régional n'est pas infiltré.

- **stade 1** : une seule tumeur est présente, localisée au derme. Le nœud lymphatique loco-régional n'est pas infiltré.

Les sous-types a et b décrivent respectivement l'absence ou la présence de signes systémiques.

- **stade 2** : une seule tumeur est présente, localisée au derme. Le nœud lymphatique loco-régional est infiltré.

Là encore, il existe deux sous-types a et b.

- **stade 3** : la tumeur est multiple, localisée au derme, ou la tumeur est infiltrante. Le nœud lymphatique loco-régional est positif ou négatif.

Deux sous-types a et b sont décrits.

- **stade 4** : il s'agit de toute tumeur associée à un envahissement systémique : il y a présence de métastases à distance, ou de récurrences avec métastases.

C. PRONOSTIC

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Certaines données épidémiologiques sont des facteurs pronostiques non négligeables.

- **Race :**

☞ Certains auteurs ont rapporté une malignité moindre du mastocytome cutané canin chez certaines races comme le boxer, qui présenterait des tumeurs bien différenciées et de grades moins importants que les autres races (10, 72). Cela semble cependant controversé de nos jours (105).

☞ Deux études ont démontré une prédisposition de certaines races au développement d'une forme multiple de mastocytomes, comme les boxers (41) ou les golden retrievers (62).

☞ Une étude a mis en évidence une proportion plus grande de mastocytomes de grade III chez les shar-peïs par rapport aux autres races, et une apparition de ces tumeurs chez des animaux plus jeunes que dans les autres races (moins de 2 ans) (58).

- **Age :**

Le facteur âge ne semble pas intervenir dans le pronostic de la tumeur (47, 72).

Cependant certaines études ont identifié l'âge au moment du diagnostic comme un facteur pronostique (11, 43, 57, 87, 90).

☞ Dans une étude menée sur 56 cas de mastocytomes, sur des chiens traités par radiothérapie, les chiens de moins de 7,5 ans avaient une durée de rémission significativement plus longue que ceux de plus de 7,5 ans ($p=0,006$) (43).

☞ De plus, Michels *et al.* ont démontré que la durée de survie post-opératoire était significativement plus courte chez les chiens âgés ($p < 0,01$) (57).

- **Sexe:**

Le sexe ne semble pas être un facteur pronostique (47, 72).

☞ Néanmoins, quelques auteurs ont suggéré que les mâles avaient une durée de survie significativement plus courte que les femelles (24, 41).

☞ D'autre part, une étude menée sur 54 cas de mastocytomes a montré que les femelles avaient un risque significativement plus élevé de développer une forme multiple de mastocytome par rapport à une forme simple ($p = 0,006$) (61). Or certains auteurs ont rapporté que les mastocytomes multicentriques étaient de pronostic plus réservé que les formes simples (76).

II. DONNEES CLINIQUES :

- **Localisation :**

☞ Les tumeurs localisées aux régions génitales, inguinales, et périnéales semblent être de pronostic plus réservé, quel que soit leur grade histologique, contrairement à celles localisées sur les extrémités, qui seraient plus bénignes (10, 100).

☞ Cependant certains auteurs remettent ceci en question. En effet, une étude a montré que des mastocytomes cutanés canins inguinaux et périnéaux, avec un traitement adéquat, avaient des taux de rémission et de survie à un an comparables aux autres localisations (11).

☞ Dans une autre étude sur des mastocytomes de grade III, la durée médiane de rémission des mastocytomes de la queue, du périnée, et du prépuce, était même significativement plus longue que celle des tumeurs des autres localisations (31).

☞ Sfiligoi *et al.* ont également démontré que la durée de rémission et la durée de survie des mastocytomes localisés en région inguinale ou périnéale n'étaient pas significativement différentes de celles des mastocytomes cutanés des autres localisations (90).

☞ Dans une étude portant sur 61 mastocytomes ayant reçu un traitement adjuvant de vinblastine et de prednisolone, Thamm *et al.* ont mis en évidence des durées de rémission et de survie significativement plus courtes lors de mastocytomes situés au niveau des jonctions cutané-muqueuses par rapport à des mastocytomes cutanés (97).

☞ Gieger *et al.* ont étudié le comportement biologique des mastocytomes localisés au museau : les proportions de mastocytomes de grade II (63%, soit 15 cas sur 24), et III (29%, soit 7 cas sur 24) étaient plus élevées pour les tumeurs localisées au museau que pour celles des autres localisations. De plus, ils seraient plus agressifs localement, et auraient une plus grande propension à métastaser, avec 58% de métastases au niveau du nœud lymphatique loco-régional (11 cas sur 19) (26).

- **Vitesse de croissance :**

Dans certaines études, les tumeurs de grande taille semblent associées à une durée de survie et à une durée de rémission significativement plus courtes que les tumeurs de plus petit volume (24, 28, 31, 43, 61).

Cependant, il semblerait que ce soit plus la vitesse de croissance du mastocytome qui influe sur le pronostic, que sa taille.

☞ Ainsi Bostock a défini un index de vitesse de croissance d'une tumeur, par le rapport de la taille de la tumeur lors de la chirurgie / le délai entre l'apparition de la tumeur et la chirurgie, en cm³ par semaine. Il a démontré qu'une vitesse de croissance supérieure à 1cm³ par semaine était significativement corrélée à un pronostic plus réservé, avec un taux de survie à 30 semaines de 30%, contre 60% si la vitesse de croissance était inférieure à 1cm³ par semaine (10).

De plus, il a démontré que le temps de présence de la tumeur avant la chirurgie avait une influence sur le pronostic, indépendamment de la taille de la tumeur : les mastocytomes

présents depuis plus de 28 semaines avant exérèse chirurgicale avaient une durée de survie significativement plus longue ($p= 0,01$) (10).

Ceci illustre que les tumeurs peu agressives ont tendance à croître plus lentement que les tumeurs agressives qui s'ulcèrent, conduisant les propriétaires à demander un avis vétérinaire plus précoce.

- **Stade clinique :**

Certains auteurs ont également rapporté le stade clinique de la tumeur comme facteur pronostique : plusieurs études ont mis en évidence une association significative entre le stade clinique d'une part, et la durée de rémission (39, 100) et le taux de survie d'autre part (100).

- **Présence de métastases :**

☞ Si certains auteurs ont rapporté un effet négatif de la présence de métastases sur la durée de survie (24, 26, 90), d'autres études n'ont démontré aucune influence (88, 102).

☞ Dans une étude, la présence de métastases dans le nœud lymphatique de drainage était associée à une durée de survie significativement plus courte (62). Cependant dans cette même étude, 3 des 8 chiens présentant des nœuds lymphatiques infiltrés étaient encore en vie à la fin du suivi, alors qu'ils n'ont subi qu'une exérèse chirurgicale de leur tumeur.

Ainsi la présence de métastases n'est pas forcément associée à un pronostic plus sombre, et une exérèse de la tumeur peut suffire à les contrôler.

Une autre étude s'est intéressée au devenir de 14 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins, avec infiltration de la moelle osseuse : 13 des 14 chiens sont morts pendant la durée de l'étude, avec une durée médiane de survie de 41 jours seulement. L'infiltration de la moelle osseuse semble donc corrélée avec un pronostic sombre (53).

La classification des différents stades cliniques de mastocytomes est controversée. En effet, l'OMS considère comme positif tout spécimen cytologique contenant des mastocytes. Or des

chiens peuvent présenter de façon physiologique des mastocytes dans le sang, les nœuds lymphatiques, la rate, le foie, et la moelle osseuse, sans que ce soit des métastases.

➤ **Mastocytomes multicentriques :**

Une malignité potentiellement plus élevée des mastocytomes multicentriques a été avancée par certains auteurs, avec des durées de rémission et de survie significativement plus courtes (41, 76).

Ces résultats sont là encore controversés.

☞ Dans une étude portant sur 54 chiens atteints de mastocytomes multicentriques, le taux de métastases était de 15% (8 cas sur 54), taux considéré comme faible par l'auteur, qui a conclu à un pronostic relativement bon des mastocytomes multicentriques en terme de survie à long terme avec une exérèse chirurgicale adéquate (61).

☞ De plus, pour Murphy *et al.*, ainsi que pour Scase *et al.*, aucune différence significative en terme de durée de survie n'a été mise en évidence entre les mastocytomes multicentriques et les tumeurs isolées (62, 87).

Là encore, la classification des mastocytomes multicentriques comme stade 3 par l'OMS est controversée, de nombreux auteurs considérant les mastocytomes multicentriques non pas comme des disséminations métastatiques de la tumeur primaire, mais comme de multiples tumeurs isolées, indépendantes les unes des autres, sans valeur pronostique péjorative.

• **Grade histologique :**

L'élément clé du pronostic reste le grading de la tumeur par l'histologie. Le grading le plus utilisé actuellement est celui de Patnaïk, qui permet de classer les tumeurs en trois grades selon le degré d'envahissement tumoral, la densité et la morphologie cellulaires, l'index mitotique, et la nature de la stroma-réaction (10, 72) (annexe 1). Les tumeurs de grade I, à savoir les plus différenciées, sont de pronostic plus favorable que les mastocytomes de grade

III, peu différenciés. Ainsi le grade I est associé à un taux de survie à 1500 jours de 93%, le grade II, de 44%, et le grade III, de 6% (72).

☞ De nombreuses études ont démontré la pertinence de ce grading dans le pronostic des mastocytomes : il existe une association significative entre le grade d'une part, et la durée de rémission et la durée de survie d'autre part (10, 38, 39, 75, 91).

☞ De plus, l'étude de Gieger *et al.* sur les mastocytomes situés sur le museau, a montré une association significative entre le grade et la fréquence des récurrences (26).

☞ Un lien a également été mis en évidence entre le grade histologique et la dissémination métastatique de la tumeur : chez des chiens présentant des métastases systémiques, les mastocytomes de grade III étaient significativement plus représentés que ceux de grades I ou II ($p= 0,00012$) (69).

Des limites de ce grading ont cependant été soulignées par certains auteurs, en particulier son caractère quelque peu subjectif.

☞ Dans une étude de Northrup *et al.*, 20 mastocytomes de chaque grade ont été examinés par 10 anatomo-pathologistes d'une même université. Seulement 7% des mastocytomes ont eu le même grade attribué par les 10 pathologistes, et 10% des tumeurs ont eu les trois grades attribués. Seulement 50% des mastocytomes ont eu le même grade attribué par 80% des pathologistes (64).

☞ Les mêmes auteurs ont démontré que l'utilisation d'un seul grading de référence par tous les anatomo-pathologistes permettait d'augmenter significativement le pourcentage de concordance entre eux de 50,3% à 62,1%. Les auteurs ont toutefois souligné que la concordance entre tous les anatomo-pathologistes n'était pas de 100%, ce qui renforçait l'idée de la nécessité de l'utilisation d'un système de grading plus objectif (65).

☞ Dans une autre étude, seulement 50% des tumeurs ont reçu le même grade par les trois anatomo-pathologistes confirmés (94). L'auteur suggère l'utilisation combinée de techniques de morphométrie nucléaire numérique pour pallier à ces imprécisions.

Ainsi l'absence de consensus et d'uniformité des systèmes de grading peut parfois les rendre inadaptés face à des tumeurs hétérogènes.

De plus, le grade histologique s'avère insuffisant pour prévoir le comportement biologique des mastocytomes de grade intermédiaire, et donc pour décider ou non de la mise en place d'une thérapie adjuvante à l'exérèse chirurgicale.

☞ En effet, dans une étude portant sur des mastocytomes de grade II traités par exérèse chirurgicale seule, le taux de récidives, locales ou à distance, était de 30% (104).

☞ Dans une autre étude menée sur 55 mastocytomes de grade II, traités par chirurgie seule, le taux de métastases était de 5% (89).

Ainsi pour limiter les variations entre pathologistes, certains auteurs ont proposé d'analyser séparément la valeur pronostique de chacun des paramètres histologiques utilisés pour l'établissement du grade dans le grading de Patnaik.

☞ Pour Preziosi *et al.*, le caractère infiltrant et l'index mitotique, qui correspond à une mesure indirecte de la prolifération cellulaire basée sur la quantification des figures de mitoses sur un spécimen histo-pathologique, sont deux paramètres pronostiques indépendants (76).

☞ Deux autres études ont démontré la valeur pronostique de l'index mitotique d'une part (77), et une association de celui-ci avec les marqueurs de prolifération cellulaire Ki-67 et AgNOR d'autre part (27).

☞ Cependant, dans une autre étude réalisée sur 100 mastocytomes, le caractère infiltrant de la tumeur n'avait pas de valeur pronostique (41).

☞ Pour Simoes *et al.*, les meilleurs indicateurs histologiques d'un point de vue pronostic sont les variations de la forme et de la taille des cellules, et l'index mitotique (91) .

☞ Une étude plus récente, effectuée sur 148 cas de mastocytomes, s'est intéressée à l'index mitotique, et a montré une association significative entre celui-ci et le grade histologique ($p=0,0001$). De plus, la durée de survie des chiens ayant un index mitotique inférieur à 5 était significativement supérieure à celle des chiens ayant un index mitotique supérieur à 5, quel que soit le grade de la tumeur ($p<0,001$). Enfin, les chiens présentant des tumeurs de grades II ou III, avec des index mitotiques inférieurs à 5, avaient des durées de survie significativement supérieures à ceux ayant des tumeurs de grades II ou III avec des index mitotiques supérieurs à 5 (84).

Ainsi la détermination de l'index mitotique permettrait d'affiner le pronostic des mastocytomes de grade II, et de déterminer les mastocytomes de grade III au comportement moins agressif.

- **Marges :**

☞ La qualité de l'exérèse chirurgicale du mastocytome, et en particulier le caractère infiltré ou non des marges d'exérèse, sont parfois décrits comme des facteurs pronostiques importants (47, 61, 68).

☞ Cependant plusieurs études ont démontré que le statut infiltré ou non des marges d'exérèse n'était pas significativement corrélé avec le taux de mortalité (57), ni avec la fréquence de récurrences locales et à distance (11, 57).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le faible taux de récurrences associé à des marges infiltrées. Cela pourrait provenir du fait que les mastocytes présents au niveau des marges d'exérèse peuvent être des mastocytes normaux de la peau, attirés sur le site par la présence de la tumeur, et non des mastocytes tumoraux.

D'autre part, après une exérèse chirurgicale, le nombre de cellules cancéreuses persistant sur le site pourrait être suffisamment faible pour qu'elles soient détruites par les réactions immunitaires de l'hôte.

- **Récurrences :**

Certaines études ont démontré un caractère péjoratif des récurrences sur la survie (11, 12, 38, 61, 88, 96). En effet, les récurrences sont toujours plus agressives que la tumeur initiale, et progressent le plus souvent vers la malignité, avec apparition de tumeurs multicentriques et/ou de métastases dans 59% des cas (1).

- **Présence de signes systémiques :**

Ishiguro *et al.* ont montré que les chiens ayant un développement métastatique de leur maladie montraient une augmentation progressive de leur concentration plasmatique en histamine, aboutissant à une hyper-histaminémie marquée, contrairement aux chiens vivants à la fin du suivi (36). L'évolution de l'histaminémie au cours de la maladie semble donc corrélée à la

dissémination métastatique de la tumeur. Cependant d'autres facteurs peuvent faire varier l'histaminémie, notamment des allergies.

De plus, la présence de syndromes paranéoplasiques, de type ulcères gastro-duodénaux, troubles de la coagulation, troubles de la cicatrisation, choc hypotensif... constitue un facteur pronostique négatif (54, 61).

III. MARQUEURS DE PROLIFERATION CELLULAIRE :

Une tumeur se caractérise souvent par une croissance incontrôlée. Ainsi, les marqueurs de prolifération cellulaire sont utilisés pour l'établissement d'un pronostic lors de cancers humains et animaux, notamment lors de mastocytome cutané canin.

- **Index Ki-67 :**

Le Ki-67 est une grosse protéine dont la fonction cellulaire est encore inconnue, mais qui semble cependant indispensable au déroulement du cycle cellulaire. Cet antigène est exprimé pendant les différentes phases du cycle cellulaire, mais pas dans les cellules quiescentes. Le nombre de cellules positives au Ki-67 dans une tumeur est donc utilisé pour déterminer le nombre relatif de cellules activement impliquées dans le cycle cellulaire.

☞ Abadie *et al.* ont montré que l'index Ki-67, c'est-à-dire le pourcentage de noyaux positifs pour cet antigène, était significativement plus élevé chez les chiens mourant de leur mastocytome que pour ceux y survivant ($p < 0,001$) (2).

☞ De plus, plusieurs études ont montré une association significative entre le Ki-67 et le grade d'une part (2, 27, 85, 87), entre le Ki-67 et le taux de survie d'autre part (2, 87), et enfin entre le Ki-67 et les durées de rémission et de survie (103).

☞ L'index Ki-67 serait également significativement corrélé avec le taux de récurrences locales et à distance, et avec le taux de mortalité (102).

☞ Cet index a par ailleurs permis d'affiner le pronostic des mastocytomes de grade II, les plus fréquents mais les moins prévisibles. Ainsi deux sous-groupes, ayant des taux de survie significativement différents en fonction de leur index, ont pu être établis : le taux de survie un an après exérèse était de 88% pour les chiens atteints de mastocytomes de grade II, avec un index inférieur à 9,3%, contre 37% pour ceux avec un index supérieur à 9,3% (2).

☞ De même, Scase *et al.* ont mis en évidence une différence significative de survie des mastocytomes de grade II, selon que leur index Ki-67 était inférieur ou supérieur à 1,8% (87).

☞ Un seul auteur n'a pas trouvé de valeur pronostique à l'index Ki-67 utilisé seul pour des mastocytomes de grade II avec marges infiltrées, et a recommandé son utilisation conjointe à l'index PCNA : l'association Ki-67-PCNA avait une valeur pronostique en terme de récurrence locale (88).

L'index Ki-67 semble toutefois être un excellent indicateur pronostique lors de mastocytome cutané canin.

Il apparaît plus spécifique de la prolifération cellulaire que l'index PCNA, car sa demi-vie après la mitose est plus courte, et sa présence lors de phase de réparation de l'ADN n'a jamais été rapportée. De plus, la distribution des cellules positives au Ki-67 au sein des tumeurs est homogène, ce qui facilite leur comptage.

Son utilisation devrait être systématique afin de prévoir un éventuel comportement agressif.

- **Index AgNOR (Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions):**

Ces régions correspondent à des boucles d'ADN dans les nucléoles des cellules, impliquées dans la synthèse des ribosomes. Elles se forment à la fin de la télophase, lorsque les nucléoles se reforment après la mitose, et seraient la conséquence d'une demande accrue en biosynthèse ribosomale durant la mitose.

La présence en grand nombre de ces régions, indicatrice d'une prolifération cellulaire importante, peut être mise en évidence par une coloration à l'aide d'une solution argentée, puis une observation au microscope optique.

☞ Cet index, correspondant au nombre moyen d'AgNOR par noyau de cellule tumorale, est utilisé pour évaluer le pronostic de la tumeur, plusieurs études ayant montré une corrélation entre cet index et les taux de survie, de récurrence et d'apparition de métastases (91, 96, 102).

☞ Trois études ont par ailleurs mis en évidence une association significative entre cet index et le grade histologique de la tumeur (27, 42, 87).

☞ Dans une autre étude, l'index AgNOR n'était pas corrélé avec le grade histologique ($p=0,48$) (96). Cela pouvait s'expliquer par des erreurs de comptage des AgNOR, ou d'attribution du grade histologique.

Ainsi plusieurs auteurs ont proposé des méthodes standardisées permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection des AgNOR en les marquant plus fortement et en limitant la formation de dépôts de colorant, souvent à l'origine de faux positifs (35).

☞ Scase *et al.* ont démontré, avec cette méthode standardisée, que l'index AgNOR était corrélé avec la survie ($p<0,001$), mais qu'il ne permettait pas de prédire le comportement des tumeurs indépendamment du grade histologique (87).

☞ Webster *et al.* ont trouvé une association significative entre l'index AgNOR et les durées de rémission et de survie (103).

☞ Toutefois, dans une autre étude portant sur des mastocytomes de grade II, l'index AgNOR n'avait pas de valeur pronostique (88).

Ainsi l'index AgNOR constitue un indicateur pronostique fiable lors de mastocytome cutané canin, surtout depuis la standardisation des méthodes de détection des AgNOR. Cependant, aucun auteur n'a jusque là mis en évidence la supériorité ou la complémentarité de cet index par rapport au grade histologique. Il ne permet pas d'affiner les pronostics des mastocytomes de grade intermédiaire.

Un des intérêts de ce marqueur réside dans le fait qu'il serait réalisable, avec une bonne fiabilité, sur des prélèvements effectués par cytoponction à l'aiguille fine, donc de manière moins invasive que par biopsie.

☞ Ainsi Kravis *et al.* ont démontré une association significative entre la fréquence des AgNOR déterminée par cytoponction et celle déterminée par biopsie ($p<0,001$). De plus, l'index AgNOR déterminé par cytoponction est apparu significativement corrélé avec le grade histologique ($p<0,001$) (42).

- **Index PCNA (Antigène Nucléaire de Prolifération Cellulaire) :**

Il s'agit d'une protéine non histone présente seulement pendant les phases actives du cycle cellulaire, intervenant comme cofacteur de l'ADN polymérase δ , une enzyme qui joue un rôle dans la duplication de l'ADN avant la mitose. L'index PCNA correspond au nombre de noyaux positifs pour cet antigène.

☞ La détection immuno-histochimique de cet antigène est utilisée comme valeur pronostique dans le cas de mastocytome cutané canin. Une association significative de cet index avec la durée de survie, et le taux de récurrences et de métastases a été démontrée (91).

☞ De plus, dans une étude plus récente réalisée sur 120 chiens, Abadie *et al.* ont montré que l'index PCNA des chiens mourant de leur mastocytome était significativement plus élevé que ceux des animaux n'en mourant pas, bien que des chevauchements importants des valeurs PCNA des deux groupes aient été notés : 618 +/- 169 et 426 +/-235 (pour 1000 cellules) respectivement. Cependant, aucune différence significative des valeurs PCNA entre les différents grades histologiques n'est apparue (2).

☞ Une autre étude a toutefois conclu à l'existence d'une association significative entre l'index PCNA et le grade histologique (35).

☞ Deux autres études n'ont montré aucune corrélation significative entre l'index PCNA et le pronostic des mastocytomes (87, 102).

Ainsi des différences importantes apparaissent entre ces études, probablement liées à un manque de standardisation des techniques d'immunomarquage, en particulier en ce qui concerne le choix des anticorps.

D'autre part, la demi-vie du PCNA étant assez longue, il peut être détecté dans des cellules sorties du cycle cellulaire, conduisant à une surestimation de la prolifération cellulaire.

De plus, un marquage du noyau des cellules ne se multipliant pas est occasionnellement possible, notamment celles en train de subir une réparation de leur ADN.

Enfin, la répartition des cellules positives en PCNA au sein d'un même prélèvement est parfois inégale, ce qui ne facilite pas le comptage.

Ainsi, malgré quelques résultats prometteurs, l'intérêt de l'index PCNA dans le pronostic des mastocytomes cutanés canins reste à établir.

IV. AUTRES PARAMETRES PRONOSTIQUES :

- **Protéine P53 :**

La protéine P53 ou « tumor suppressor » est également utilisée dans le pronostic des mastocytomes. Cette protéine évite la propagation d'une mutation de l'ADN cellulaire : en cas d'altération de l'ADN, elle provoque un arrêt du cycle en phase G1. Il se produit alors soit la réparation de l'ADN avant sa réplication, soit l'apoptose, d'où son nom de « gardienne de l'intégrité du génome ». Ainsi une mutation du gène codant pour la protéine P53 est à l'origine de nombreuses tumeurs, d'où l'intérêt de la détection immuno-histochimique de cette protéine : la protéine normale a un temps de demi-vie court, elle ne sera donc pas détectée, contrairement à la protéine mutée au temps de demi-vie plus long.

Toutefois l'intérêt de la détection de la protéine P53 semble limité dans le cas des mastocytomes cutanés canins.

☞ Dans une étude réalisée sur 83 mastocytomes cutanés canins, aucune différence significative de marquage de la protéine P53 n'a été mise en évidence entre les différents grades histologiques (28).

☞ Pour *Jaffe et al.*, si les mastocytomes de grade III étaient significativement associés à un marquage plus important de la protéine P53 que les tumeurs de grade inférieur, les chevauchements entre les valeurs des deux groupes étaient trop importants pour que ce critère d'évaluation soit fiable (39). De plus, la détection de cette protéine n'était pas significativement corrélée avec la durée de survie (28, 39), ni avec la durée de rémission (39).

- **La polyploidie :**

Cela consiste en l'analyse du contenu de l'ADN des tumeurs par cytométrie en flux. Chez l'homme, les tumeurs aneuploïdes, donc anormales, ont un pronostic plus réservé que les tumeurs diploïdes.

Cependant, aucune preuve d'une corrélation entre l'aneuploidie et un pronostic réservé n'a été apportée lors de mastocytome cutané canin: la polyploidie n'apparaît pas significativement

corrélée avec le grade histologique, ni avec le stade clinique ou le taux de survie, même si une différence significative en terme de ploïdie a été trouvée entre les tumeurs de stade 1 et celles d'un stade plus élevé (5).

- **C-Kit :**

Comme nous l'avons précédemment étudié, une mutation du proto-oncogène C-Kit provoque l'activation autonome, constitutive et permanente du récepteur Kit, et de ce fait, la prolifération et la maturation incontrôlées des précurseurs des mastocytes.

Plusieurs études ont été menées afin de mettre en évidence un éventuel lien entre la présence de duplications en tandem et un pronostic plus réservé des mastocytomes.

☞ Une association significative entre la présence de mutations et le grade histologique des mastocytomes a été trouvée (105). Toutefois, une autre étude n'a pas rapporté une telle association (17).

☞ Lors de duplications en tandem sur les exons 11 et 12, les risques de récurrences et de métastases étaient deux fois plus élevés par rapport à des chiens ne présentant pas de duplications, même si ces résultats n'étaient pas significatifs (17).

☞ De plus, le taux de délétion homozygote sur l'intron 11 était significativement plus important lors de mastocytome cutané canin (49%) que dans des tissus sains (13%) ($p=0,001$) (80).

☞ Dans une étude récente portant sur 28 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins, la présence de mutations sur le proto-oncogène C-Kit était significativement associée à des durées de rémission et de survie plus courtes (103). Dans une autre étude, réalisée par les mêmes auteurs sur 60 mastocytomes cutanés canins, une association significative a été trouvée entre la présence de mutations sur le proto-oncogène C-Kit et la fréquence des récurrences et la mortalité d'une part, et la localisation erratique de la protéine Kit d'autre part (101).

D'autres auteurs se sont intéressés à l'expression du produit du gène C-Kit, le récepteur Kit. En effet les cellules tumorales des mastocytomes cutanés canins expriment la protéine Kit, et sa détection est possible par des méthodes immuno-histochimiques (81).

Un lien entre l'intensité de la coloration et le grade de la tumeur a été établi, les tumeurs bien différenciées exprimant moins la protéine Kit que les tumeurs peu différenciées. De plus, il existe des différences dans la répartition du marquage : les mastocytes normaux et quelques cellules néoplasiques expriment Kit le long de la membrane cellulaire, alors que la plupart des cellules néoplasiques expriment la protéine dans le cytoplasme, essentiellement autour du noyau (40, 81).

☞ Une étude a montré une association significative entre l'augmentation de l'expression du gène C-Kit et un comportement biologique plus agressif de la tumeur (71).

☞ Kiupel *et al.* ont montré qu'une augmentation du marquage dans le cytoplasme par rapport à un marquage péri-membranaire était associée à une augmentation des récurrences et à une diminution de la durée de survie (40).

☞ Webster *et al.* ont trouvé des résultats similaires, avec une diminution significative des durées de rémission et de survie lors d'augmentation du marquage cytoplasmique de la protéine Kit par rapport au marquage péri-membranaire (103).

☞ Preziosi *et al.* ont différencié trois catégories d'expression de la protéine Kit : marquage cytoplasmique diffus, marquage membranaire, et marquage périnucléaire. Une corrélation significative a été trouvée entre le marquage de Kit et le grade histologique, 100% des tumeurs avec un marquage périnucléaire étant des tumeurs de grade III. De plus, l'expression de Kit était significativement associée avec la durée de survie ($p=0,037$), mais pas avec la durée de rémission ($p=0,50$) (75).

☞ Une étude récente a mis en évidence une association significative entre l'expression cytoplasmique de la protéine Kit, et un grade histologique élevé d'une part et une augmentation des marqueurs de prolifération cellulaire Ki-67 et AgNOR d'autre part. Ce marquage cytoplasmique erratique était par ailleurs associé à l'index mitotique, et à la présence de nécrose et d'ulcération de l'épiderme tumoral (27).

Ainsi la sur-expression du gène C-Kit serait un facteur important de la malignité des mastocytomes. La répartition du marquage de Kit est un paramètre objectif de l'expression du gène C-Kit, plus facile à déterminer que l'intensité de la coloration, potentiellement affectée par la variabilité inter-observateurs, et par les différences de méthodes de fixation des prélèvements (75).

Il reste cependant à déterminer plus précisément le lien entre la sur-expression du gène C-Kit et la mutation de ce gène.

- **Autres :**

D'autres indicateurs pronostiques ont été cités par différents auteurs, en particulier une quantité élevée de métalloprotéinases de matrice (46). Chez l'homme, la présence de métalloprotéinases de matrice est associée à une progression tumorale et à la présence de métastases.

☞ Une étude réalisée sur 24 chiens a montré que les quantités de ces enzymes dans les mastocytomes étaient statistiquement différentes de celles trouvées en tissu sain, ainsi qu'entre les mastocytomes de grades II et III (46).

Une autre piste d'outil pronostic est la mesure de la densité en vaisseaux intra-tumoraux (77) : en cas de forte densité, le risque d'extension locale et de métastases par voie sanguine serait accru. En effet, l'angiogénèse tumorale jouerait un rôle dans la croissance de la tumeur en augmentant l'apport de nutriments et d'oxygène aux cellules tumorales, et un rôle dans l'apparition de métastases en permettant la dissémination des tumeurs primaires via la circulation sanguine.

☞ Une étude a montré que la densité en vaisseaux intra-tumoraux était significativement corrélée avec la durée de survie, et avec le grade histologique (77).

Cette technique de marquage immuno-histochimique est simple, peu coûteuse, et semble utile pour prédire le comportement post-chirurgical des mastocytomes, mais requiert une certaine expérience, surtout pour repérer les aires de haute densité en micro-vaisseaux, ou « Hot Spot ».

Ainsi le grade histologique constitue l'élément de choix dans le pronostic du mastocytome cutané canin. Cependant il apparaît insuffisant pour prédire le comportement des mastocytomes de grade intermédiaire, si bien que tout mastocytome cutané doit être considéré comme potentiellement malin, quel que soit son grade.

Il peut toutefois être complété par l'index Ki-67, qui apparaît comme un excellent facteur pronostique, significativement corrélé avec le taux de survie dans plusieurs études (2, 87). L'index mitotique et l'expression de la protéine Kit semblent également prometteurs pour évaluer la malignité des mastocytomes cutanés canins.

D. TRAITEMENT

Plusieurs modalités thérapeutiques, utilisées seules ou en association, peuvent être employées lors de mastocytome cutané canin, selon l'état de santé du chien et la motivation de ses propriétaires : l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie sont des traitements locaux, utilisés pour contrôler localement la tumeur, alors que la chimiothérapie est un traitement systémique, utilisé lors de stades avancés de la maladie ou lors de tumeur présentant un fort risque de dissémination métastatique.

I. EXERESE CHIRURGICALE :

L'exérèse chirurgicale est le point clé du traitement du mastocytome cutané canin, et doit être systématique, sauf lors de bilan d'extension positif. Classiquement, une exérèse chirurgicale large avec des marges de 3cm, et profonde, avec un plan aponévrotique en dessous, est recommandée (52, 59).

☞ Cependant, plusieurs études récentes ont remis en question ces données. En effet, dans deux études, des marges latérales de 2cm, et un plan aponévrotique en profondeur ont permis une exérèse complète de la tumeur dans respectivement 91% des cas (21 cas sur 23) et 100% des cas (23 cas sur 23) de mastocytomes cutanés canins de grades I et II (23, 92).

☞ De plus, pour Murphy *et al.*, une exérèse large lors de mastocytomes bien différenciés n'a pas été bénéfique en terme de durée de rémission. Par ailleurs, parmi les 23 mastocytomes ayant récidivé sur les 340 que comprenait l'étude, 3 avaient des marges saines, soit 13% (63).

☞ Une étude portant sur 26 tumeurs sous-cutanées, dont 11 mastocytomes, a suggéré l'intérêt de l'échographie ou de la tomographie avant la chirurgie, afin d'évaluer les limites de la tumeur avec précision (32).

Une exérèse large n'est cependant pas toujours réalisable, notamment pour les mastocytomes situés sur les extrémités. Dans ce cas, une radiothérapie, voire une chimiothérapie préalable à la chirurgie peuvent être réalisées afin de réduire la taille de la tumeur. Une chirurgie cytoréductrice associée à la radiothérapie pour éliminer les cellules tumorales résiduelles peut également être proposée. Enfin, une exérèse radicale, à savoir une amputation, peut constituer le dernier recours.

Certains auteurs conseillent l'analyse histologique des marges après exérèse, voire parfois même pendant la chirurgie: en cas de marges infiltrées par des cellules tumorales, une exérèse chirurgicale plus large doit être envisagée, ou bien un recours à la radiothérapie voire à la corticothérapie si une exérèse plus large est chirurgicalement inenvisageable (47, 68).

☞ Cependant plusieurs études ont démontré que le statut infiltré ou non des marges d'exérèse n'était pas un facteur pronostic évident (11, 28, 57).

Aucune preuve de l'efficacité de l'exérèse conjointe du nœud lymphatique loco-régional n'a été apportée, sauf si ce dernier était infiltré (9, 44).

Approximativement 50% des mastocytomes traités par chirurgie seule récidivent localement, et cette récurrence locale est plus fréquente lors de mastocytomes de grades II et III (68).

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de choix des mastocytomes de grade I. Pour ceux de grade plus élevé, l'association de radiothérapie ou de chimiothérapie peut s'avérer judicieuse afin de diminuer le risque de récurrences (51).

☞ Ceci reste cependant controversé : dans une étude, l'exérèse complète de mastocytomes cutanés canins de grade II, sans traitement local adjuvant, ne s'est accompagnée de récurrences ou de métastases que dans 16% des cas (9 cas sur 55) (89).

☞ Dans une autre étude, Weisse *et al.* ont obtenu un taux de contrôle local de mastocytomes de grade II et de stade clinique inférieur à 2 après exérèse chirurgicale complète, de 89% (24 cas sur 27) (104).

Les risques per-opératoires sont liés au relargage d'héparine et d'histamine par la tumeur, responsables d'hémorragies en nappe, de chocs hypotensifs, de bronchospasmes, ou d'arythmie. Un retard de cicatrisation peut également survenir en post-opératoire.

Un traitement à base d'anti-histaminiques pendant la chirurgie peut être associé, afin de réduire le risque d'hémorragie en nappe.

II. RADIOTHERAPIE :

La radiothérapie est utilisée pour traiter les mastocytomes dont l'exérèse chirurgicale est impossible, pour diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie, ou en tant que traitement adjuvant de l'exérèse chirurgicale lorsque les marges sont infiltrées.

Les radiations ionisantes entraînent des lésions au niveau de la structure moléculaire de l'ADN, ce qui provoque la mort cellulaire par altération du potentiel de division cellulaire. Les mastocytomes cutanés canins sont des tumeurs assez radiosensibles. Deux protocoles de radiothérapie sont utilisés: la brachythérapie ou radiothérapie de contact, et la téléradiothérapie ou radiothérapie externe. Cette dernière est la plus utilisée en médecine vétérinaire, et comprend deux types selon que les rayons émis sont de faible ou forte énergie : Il s'agit respectivement de l'orthovoltage et du mégavoltage. Comme pour la chirurgie, des marges d'irradiation de 3cm sont préconisées (4).

☞ L'utilisation de la radiothérapie comme traitement adjuvant de mastocytomes cutanés canins de grade II, stade 0, avec chirurgie incomplète a montré des résultats bénéfiques en terme de taux de rémission et de taux de survie, comparativement à la chirurgie seule (4, 22, 74).

☞ Des résultats comparables ont été obtenus avec l'association chirurgie incomplète-radiothérapie sur 31 mastocytomes cutanés canins de grade III, stade 0: le taux de rémission à 1 an était de 65%, et le taux de survie à 1 an de 71% (31).

☞ Ces résultats sont cependant nuancés par une autre étude : Turrel *et al.* ont montré que le taux de survie à 1 an de chiens atteints de mastocytomes de grade III traités par radiothérapie était de 48%, et de moins de 30% à 4 ans. Ceci suggère l'intérêt de l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie pour ce type de tumeurs (100).

☞ Une étude a mis en évidence des résultats satisfaisants obtenus par l'utilisation de la radiothérapie suite à l'exérèse chirurgicale de mastocytomes cutanés canins avec nœud lymphatique métastatique (stade 2): l'irradiation de la zone chirurgicale et du nœud

lymphatique infiltré, en association dans certains cas avec un traitement à base de prednisolone, a permis d'obtenir une durée de rémission médiane de 1240 jours (13).

☞ Dans une étude portant sur 61 mastocytomes cutanés à fort risque de malignité, traités par chirurgie +/- radiothérapie et par l'association vinblastine-prednisolone, Thamm *et al.* ont obtenu des durées de rémission et de survie significativement plus longues lors d'irradiation prophylactique du nœud lymphatique (97).

☞ Cependant certains auteurs ont démontré l'absence de différence significative en terme de taux de survie selon que le nœud lymphatique était irradié prophylactiquement ou non lors de mastocytomes cutanés canins de grade II, stade 0 (74).

☞ Une étude réalisée sur 56 chiens a montré de meilleurs résultats en terme de durée de rémission en traitant les mastocytomes par mégavoltage, comparativement à l'orthovoltage ou à une thérapie au cobalt (43).

☞ A notre connaissance, une seule étude a testé un protocole de brachythérapie avec de l'iridium-192 : une récurrence est survenue dans 45% des cas, soit chez 5 chiens sur 11, avec une durée de rémission médiane de 1391 jours.

Ce mode de traitement présente des avantages non négligeables par rapport à la radiothérapie externe : il permet d'administrer directement aux tissus concernés des doses élevées de rayonnement, de façon constante, et en épargnant les tissus avoisinants. Il est, de plus, moins onéreux, plus court, et nécessite moins d'anesthésies générales.

Cependant il est difficile de dégager des conclusions pertinentes de ce travail car il a été mené sur un effectif restreint (11 chiens), et sur des tumeurs de grades II et III, dont certaines avaient déjà récidivé. Les effets secondaires engendrés par ce protocole thérapeutique étaient des signes cutanés précoces sur 7 chiens, mais bien tolérés, et de la radiotoxicité tardive mineure : alopecie, leucotrichose, hyperpigmentation (66).

La radiothérapie présente cependant certains inconvénients : outre son coût, et l'inégale répartition géographique des centres de radiothérapie, ce mode de traitement nécessite de nombreuses anesthésies générales, et des durées d'hospitalisation relativement longues, qui peuvent constituer un frein à la motivation des propriétaires. Par ailleurs, ce mode de traitement s'accompagne parfois d'effets secondaires. Parmi ces derniers, les effets

secondaires précoces sont généralement bénins et répondent à un traitement symptomatique. Il s'agit sur le plan cutané d'érythème, de desquamation sèche, humide, ou de nécrose cutanée, ainsi qu'une atteinte des muqueuses. Les effets secondaires tardifs, plus ennuyeux mais rares, sont dus à la fibrose de différents organes (3, 4, 13).

Ainsi, la radiothérapie est généralement indiquée comme traitement adjuvant de l'exérèse chirurgicale incomplète ou irréalisable de mastocytomes de grade I ou II.

Lors de mastocytomes de grade III, ou en présence de métastases, la radiothérapie permet d'améliorer la qualité de vie de l'animal, en permettant d'arrêter les hémorragies, d'atténuer la douleur ou de diminuer la taille de tumeurs importantes ou irritantes. Elle est alors souvent associée à la chimiothérapie (51).

III. CHIMIOThERAPIE :

La chimiothérapie correspond à l'administration systémique de molécules qui possèdent une action toxique contre les cellules en multiplication. Elle est indiquée dans le traitement des mastocytomes de stade clinique avancé, ou en tant que traitement adjuvant à la chirurgie lors de risque important de dissémination métastatique (mastocytomes de grade II avec un index Ki-67>10% et mastocytomes de grade III). Elle peut également être utilisée afin de réduire la taille d'une tumeur préalablement à son exérèse chirurgicale.

- **Glucocorticoïdes :**

Même s'il ne s'agit pas d'agents de chimiothérapie *sensu stricto*, les glucocorticoïdes sont des molécules aux propriétés anti-tumorales couramment utilisées dans le traitement des mastocytomes cutanés canins. Leur mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, mais il semble lié à la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes sur les mastocytes (68). Une mutation sur le gène codant pour ces récepteurs pourrait expliquer la résistance de certains mastocytomes aux glucocorticoïdes (95).

☞ Il a été prouvé que les mastocytomes répondaient aux glucocorticoïdes *in vitro* mais aussi *in vivo*. En effet, ils ont provoqué une diminution de la taille et la mort des cellules par apoptose *in vitro*, et une diminution de la croissance des mastocytomes *in vivo* (95).

☞ De plus, dans une étude menée sur 85 cas de mastocytomes cutanés canins, traités par exérèse chirurgicale, radiothérapie, plus ou moins corticothérapie et/ou chimiothérapie, la durée de survie est apparue significativement augmentée lors de l'association de la corticothérapie à la chirurgie et à la radiothérapie, sur des mastocytomes de grade II (7).

☞ Néanmoins, dans une autre étude, l'administration de prednisolone par voie orale lors de mastocytomes cutanés canins de grades II et III a permis de diminuer le volume tumoral de plus de 50% dans seulement 20% des cas (5 cas sur 25). De plus, dans 80% des cas (4 cas sur 5), il s'agissait d'une rémission partielle, et la survie était de courte durée (55). Ainsi, même si les caractéristiques anatomo-cliniques de la population de l'étude n'étaient pas avantageuses, la prednisolone seule semble d'un faible intérêt dans le traitement des mastocytomes. Les résultats de l'étude amènent à se demander si les glucocorticoïdes sont doués d'une réelle cytotoxicité, ou s'ils agissent seulement en tant qu'anti-inflammatoires en réduisant l'œdème péri-tumoral. L'intérêt de la prednisolone pourrait cependant résider dans son association avec d'autres molécules.

☞ Une étude récente, menée sur 49 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins dont l'exérèse était jugée difficile en raison de la taille ou de la localisation de la tumeur, a démontré l'intérêt de l'utilisation de la prednisolone avant la chirurgie afin de réduire le volume tumoral. En effet, une réponse au traitement a été enregistrée dans 70% des cas (37 cas sur 53), et dans 13% des cas, il s'agissait d'une réponse complète (7 cas sur 53). Une partie de ce travail comprenait une étude prospective réalisée sur 27 chiens, qui a montré que l'utilisation de prednisolone permettait une réduction significative du diamètre et du volume tumoral, de 45,2% et 80,6% respectivement. La chirurgie réalisée suite au traitement par la prednisolone a permis l'obtention de marges saines dans 89% des cas (31 cas sur 35), alors que l'exérèse chirurgicale paraissait *a priori* difficile (93).

- **Vinblastine-prednisolone :**

La vinblastine appartient à la famille des alcaloïdes mitostatiques, ou poisons du fuseau. En effet, elle agit en inhibant la polymérisation de la tubuline.

☞ Thamm *et al.* ont testé l'association de prednisolone par voie orale avec de la vinblastine injectable sur des mastocytomes de grades II et III : utilisée comme traitement initial, cette association a permis une diminution de plus de 50% du volume tumoral dans 47% des cas (7 cas sur 15). En complément d'une chirurgie incomplète, cette modalité thérapeutique a permis un taux de rémission à 2 ans de 57%. Des effets secondaires ont été rapportés dans 20% des cas (8 cas sur 41) et étaient généralement modérés : neutropénie asymptomatique, troubles digestifs, léthargie passagère. Cependant, dans 5% des cas (2 cas sur 41), les effets secondaires (vomissements réfractaires, neutropénie fébrile sévère), ont nécessité l'arrêt du traitement (96).

☞ Les mêmes auteurs ont utilisé la même association vinblastine-prednisolone sur 61 mastocytomes cutanés canins à fort risque de malignité, préalablement traités par exérèse chirurgicale voire radiothérapie : ils ont obtenu une durée de rémission de 1305 jours, et un taux de survie à 3 ans de 65%. Des effets secondaires sont survenus dans 26% des cas, mais ils étaient généralement modérés, sauf pour 6,5% des chiens qui ont fait l'objet d'une neutropénie fébrile sévère. Les auteurs ont conclu que l'association vinblastine-prednisolone sur des mastocytomes à fort risque de malignité était plus intéressante que la chirurgie seule (97).

☞ L'association de ces 2 molécules a été testée dans une autre étude portant sur 20 chiens atteints de mastocytomes de grades II et III, avec une exérèse chirurgicale incomplète : le taux de récurrences locales était relativement faible : 10% (2 cas sur 20), mais le taux de développement d'un nouveau mastocytome à distance n'était pas négligeable : 25% (5 cas sur 20). Des effets secondaires sont survenus dans 13% des cas, généralement sous la forme d'une thrombopénie transitoire et modérée (14).

☞ Dans une autre étude réalisée sur 28 chiens, l'association de vinblastine et de prednisolone utilisée sur des chiens atteints de mastocytomes de grade III, préalablement traités par exérèse chirurgicale complète ou par chirurgie complétée par de la radiothérapie, a permis une

augmentation significative de la durée de rémission et de la durée de survie par rapport à une thérapie locale seule (103).

☞ Une étude de la toxicité de ce protocole a démontré que les effets secondaires hématologiques rencontrés étaient peu fréquents (12 numérations formules anormales sur 114), et peu sévères (toxicité de grade 1 voire 2). Il s'agissait de leucopénie et de thrombopénie, mais aucune neutropénie n'est survenue dans cette étude (99).

L'association prednisolone-vinblastine semble donc particulièrement intéressante dans le traitement des mastocytomes cutanés canins, avec des effets secondaires acceptables et transitoires.

- **Vincristine :**

La vincristine est un autre alcaloïde mitostatique. L'efficacité de celle-ci a également fait l'objet d'une étude : une réponse partielle à cette molécule a été notée dans 7% des cas (2 cas sur 27), alors que dans un tiers des cas, les effets secondaires engendrés par ce traitement, essentiellement gastro-intestinaux, étaient tels qu'ils ont nécessité l'arrêt du traitement (9 cas sur 27) (54).

Utilisée seule, son intérêt dans le traitement des mastocytomes cutanés canins semble donc très limité.

- **Lomustine :**

Avec la lomustine, un taux de réponse de 42% a été décrit (8 cas sur 19), mais il s'agissait essentiellement d'une réponse partielle chez 7 chiens sur 8, avec une durée médiane de rémission de 77 jours. La toxicité était tolérable mais non négligeable : une neutropénie asymptomatique est apparue chez 41% des patients (7 cas sur 17), et de la fièvre chez 29% d'entre eux (5 cas sur 17). L'étude a également rapporté la survenue d'une toxicité hépatique (79).

Ainsi même si le taux de réponse est proche de celui obtenu avec l'association prednisolone-vinblastine, la lomustine semble plus difficile à utiliser en raison de ses effets secondaires plus sévères et plus fréquents.

- **Poly-chimiothérapie :**

☞ Gerritsen *et al.* ont testé un protocole de poly-chimiothérapie à base de vincristine, de cyclophosphamide (agent alkylant provoquant une alkylation des bases azotées), d'hydroxyurée, et de prednisolone sur des mastocytomes cutanés canins de grades II et III : le taux de réponse était relativement bon : 60% (9 cas sur 15), avec 4 rémissions complètes et 5 rémissions incomplètes, mais la durée de réponse était courte, avec une médiane de 53 jours. De plus, dans 11% des cas (2 cas sur 17), les effets secondaires étaient intolérables (24).

☞ Une autre étude a testé un protocole de chimiothérapie à base de vinblastine, prednisolone, et cyclophosphamide, sur des mastocytomes de grades II et III, avec un nœud lymphatique de drainage métastatique, après exérèse chirurgicale de la tumeur et du nœud lymphatique. Le taux de réponse était de 78%, et il s'agissait exclusivement de réponses partielles. La médiane de survie des chiens de l'étude était de 18 mois (18).

☞ L'association vinblastine-lomustine-prednisolone a été testée par Hershey *et al.*, sur 46 mastocytomes avec exérèse chirurgicale incomplète, et 11 non opérables. Pour les animaux non opérables, le taux de réponse était de 64%, avec 3 réponses totales et 4 réponses partielles, et la durée médiane de survie était de 58 jours (34).

Des neutropénies sévères, généralement asymptomatiques, sont survenues dans 5% des cas suite à l'injection de vinblastine, contre 30% des cas avec la lomustine.

Ainsi les protocoles de poly-chimiothérapie testés semblent légèrement plus avantageux que la monothérapie en terme de taux de réponse, pour des effets secondaires similaires.

- **Triamcinolone :**

L'injection intra-lésionnelle de Triamcinolone, à la posologie de 1mg/cm de diamètre de tumeur, tous les 15 jours, a été proposée par certains auteurs pour diminuer la taille de la tumeur, mais reste actuellement peu utilisée (47).

- **Résistance :**

La glycoprotéine P et la MRP (Multidrug Resistance Associated Protein) sont deux protéines impliquées dans la résistance des cellules tumorales aux médicaments. En effet, il s'agit de deux transporteurs transmembranaires, qui agissent en faisant sortir les médicaments des cellules. Leur surexpression a été mise en évidence dans plusieurs types tumoraux chez le chien, à l'origine d'une résistance aux médicaments.

☞ Une étude a porté sur la détection immuno-histochimique de ces deux protéines dans les mastocytomes cutanés canins. 26% d'entre eux exprimaient l'un ou l'autre de ces transporteurs, et pouvaient donc devenir résistants à toute corticothérapie ou chimiothérapie (60).

IV. AUTRES TRAITEMENTS :

- **Eau déminéralisée :**

L'injection d'eau déminéralisée lors de l'exérèse de la tumeur diminuerait le taux de récurrences, l'eau déminéralisée étant un agent oncolytique hypo-osmotique qui provoque le gonflement puis la destruction des cellules.

☞ Dans une étude menée sur 118 chiens, le pourcentage de récurrences était significativement inférieur lors d'utilisation d'eau distillée comme traitement adjuvant à la chirurgie, par rapport à la chirurgie seule (26,2% soit 26 cas sur 99 contre 52,6% soit 10 cas sur 19). De plus, dans

cette même étude, l'utilisation d'eau distillée seule *in situ* a permis une régression complète des 10 mastocytomes de faible taille en 4 semaines (29).

☞ Une autre étude réalisée par les mêmes auteurs a rapporté une diminution significative du taux de récurrence, et un taux de survie significativement augmenté par l'utilisation d'eau déionisée conjointement à la chirurgie par rapport à la chirurgie seule (30).

☞ Ces résultats sont toutefois controversés : Jaffe *et al.* ont démontré que l'eau déionisée utilisée comme traitement adjuvant à la chirurgie, ne permettait aucune amélioration significative des durées de rémission et de survie par rapport à la chirurgie seule (38).

Or l'injection d'eau déionisée est douloureuse, et nécessite une sédation, voire une anesthésie générale.

- **Cryochirurgie :**

La cryochirurgie est parfois utilisée sur des mastocytomes de petite taille, ou de grande taille avant chirurgie ou radiothérapie, ou localisés sur les extrémités ou dans des zones difficilement accessibles. Elle semble également efficace sur les mastocytomes multiples. Si possible, des marges de 1cm en tissu sain sont recommandées afin d'éviter les récurrences. Cependant, la cryochirurgie provoque la libération massive d'amines vasoactives et d'histamine, potentiellement à l'origine d'un choc hypotensif. Ainsi un traitement à base d'antagonistes H1 et H2 avant la cryochirurgie est généralement recommandé (47).

- **Rétinoïdes :**

Les rétinoïdes sont des antitumoraux prometteurs chez l'homme. Une étude a été menée *in vitro* sur trois lignées cellulaires de mastocytomes, afin d'évaluer leur efficacité sur ces tumeurs.

Ces molécules ont permis une inhibition dose dépendante de la croissance des 3 lignées cellulaires de mastocytomes, en partie par induction de l'apoptose. Ceci semble lié à la présence de deux types de récepteurs aux rétinoïdes, détectés dans ces trois lignées cellulaires.

Les rétinoïdes apparaissent donc comme des agents de chimiothérapie potentiellement intéressants dans le traitement des mastocytomes (67).

- **Perspective : inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :**

Les propriétés anti-tumorales et anti-angiogéniques des inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase ont été testées dans plusieurs études récentes.

☞ Dans la première, l'administration par voie orale de SU11654, un de ces inhibiteurs, s'est accompagnée d'une réponse dans 11 mastocytomes sur 22, dont 9 présentaient des duplications en tandem sur la portion juxta-membranaire de C-Kit (49).

☞ Dans la deuxième, ce traitement a permis une diminution de la phosphorylation du récepteur Kit dans 8 mastocytomes sur 11, et les 4 tumeurs qui présentaient des duplications en tandem de C-Kit ont répondu (78).

☞ Une autre étude, portant sur 21 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins, a également montré l'intérêt de ces inhibiteurs : un traitement d'imatinib mésylate, administré à la posologie de 10mg/kg/jour pendant 1 à 9 semaines, s'est accompagné d'une réponse après 14 jours de traitement dans 48% des cas (10 chiens sur 21), sans effet secondaire. Les 5 chiens qui présentaient une mutation du proto-oncogène C-Kit ont tous répondu au traitement, dont un de façon complète. Cependant des réponses au traitement ont été enregistrées en l'absence même de mutations. Ces résultats doivent cependant être nuancés par le fait que chez 11 chiens, un autre traitement avait déjà été testé précédemment. Par ailleurs, 6 chiens ont reçu de la prednisolone en plus de l'imatinib mésylate (37).

☞ Une étude prospective a été réalisée sur 202 chiens, atteints de mastocytomes de grade II récidivants ou dont l'exérèse était impossible, et de grade III sans métastase, afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité du masitinib. Ce traitement a permis une augmentation significative de la durée de rémission par rapport au placebo (118 jours contre 75 jours respectivement). Cela était encore plus marqué lorsque le masitinib était utilisé comme traitement initial, ou que la tumeur présentait une mutation du proto-oncogène C-Kit. De plus, les effets secondaires dus au traitement étaient transitoires et modérés, avec de la diarrhée et des vomissements (33).

Ainsi, les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase, en diminuant la phosphorylation du récepteur Kit par inhibition compétitive sur le site de fixation de l'ATP, semblent présenter une perspective intéressante dans le traitement des mastocytomes cutanés canins, en particulier pour ceux qui présentent des duplications en tandem de la portion juxtamembranaire de C-Kit.

V. TRAITEMENT DES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES :

Un autre aspect du traitement consiste à contrôler les syndromes paranéoplasiques :

- des anti-histaminiques H2 sont utilisés pour prévenir et traiter les ulcères gastro-intestinaux. Il s'agit de la cimétidine, ou de la ranitidine, qui présente l'avantage de nécessiter des administrations moins fréquentes (25).

- De l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons des cellules pariétales gastriques, peut être associé en alternance avec les anti-H2 (83).

- Du sucralfate, à la posologie de 0,5 à 1g, 3 fois par jour, par voie orale, 2h avant l'administration de cimétidine car le sucralfate interfère avec son absorption. Le sucralfate réagit avec l'acidité gastrique pour former une substance hautement condensée, visqueuse, adhérente, pâteuse, qui se lie à la surface des ulcères. Ceci protège ainsi les ulcères contre la pepsine, l'acidité gastrique, et la bile, et favorise de ce fait leur cicatrisation (54).

- Des antagonistes H1 de type bédryl ou diphénhydramine sont administrés en même temps que la cimétidine, avant et après exérèse, afin de prévenir les effets négatifs de l'histamine sur la fibroplasia et la cicatrisation de la plaie. Ils peuvent aussi être utilisés en pré-opératoire afin de prévenir les chocs hypotensifs lors de tumeurs volumineuses (52).

- Des agents antagonistes de la sérotonine, de type cyproheptadine, peuvent être

utilisés pour stabiliser la membrane des mastocytes et limiter leur dégranulation. Leur usage est cependant controversé car la sérotonine a été mise en évidence dans les mastocytes de rat et de souris, pas chez le chien (52).

- Enfin, de la protamine sulfate, antagoniste de l'héparine, ou des pansements compressifs suite à l'exérèse chirurgicale, peuvent être utilisés pour prévenir les troubles de l'hémostase.

Ainsi la prise en charge thérapeutique doit être raisonnée en fonction de la localisation du mastocytome, du nombre de tumeurs, du bilan d'extension et du stade clinique de la maladie, du grade histologique, et de la motivation des propriétaires.

Une approche thérapeutique multimodale est souvent nécessaire lors de mastocytomes cutanés canins de grades II et III.

Le traitement des syndromes paranéoplasiques ne doit pas être négligé, compte tenu de leur impact sur l'état général de l'animal, et du fait qu'ils sont souvent à l'origine d'une demande d'euthanasie de la part des propriétaires.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade de la maladie cancéreuse, un des paramètres clés dans l'établissement d'un pronostic en cancérologie, et donc dans l'élaboration d'un schéma thérapeutique raisonné. Dans le cas du mastocytome cutané canin, il comprend idéalement un examen physique et une cytoponction des nœuds lymphatiques loco-régionaux, une échographie abdominale, une cytoponction du foie et de la rate, et un myélogramme.

Ces nombreux examens complémentaires sont onéreux pour les propriétaires, et sources de stress et potentiellement risqués pour les animaux. De plus, la sensibilité et la spécificité de certaines de ces analyses sont parfois discutées (8, 12, 20).

Peu d'auteurs se sont intéressés à l'intérêt réel de la réalisation d'un bilan d'extension complet. Ainsi, le but de cette étude était d'évaluer la pertinence de la réalisation systématique d'un bilan d'extension complet lors de mastocytome cutané canin, par rapport à un bilan d'extension partiel, fondé sur la cytoponction du nœud lymphatique de drainage uniquement, en reprenant l'ensemble des cas de mastocytomes vus au cours d'une période allant de septembre 1999 à décembre 2006.

E. MATERIEL ET METHODES

Cette étude rétrospective a porté sur des cas de mastocytomes cutanés canins, diagnostiqués entre septembre 1999 et septembre 2002, puis entre janvier 2003 et décembre 2006.

I. CRITERES D'INCLUSION :

Les cas ont été recherchés dans les archives des consultations de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse et de la clinique de la Rivière, à Plaisance du Touch. Ont été inclus dans cette étude les cas de mastocytomes cutanés canins pour lesquels a été réalisé un bilan d'extension comprenant :

- une analyse cytologique du nœud lymphatique loco-régional drainant la région du corps où était localisée la tumeur, lorsque celui-ci était palpable. La cytologie a pu être complétée par une analyse histo-pathologique lorsque l'exérèse du nœud lymphatique a été effectuée conjointement à l'exérèse chirurgicale du mastocytome.
- une échographie abdominale, permettant d'apprécier notamment l'état des parenchymes hépatique et splénique, ainsi que les nœuds lymphatiques profonds, plus ou moins associée à une analyse cytologique de la rate et/ou du foie.
- un myélogramme.
- un buffy-coat.

Une analyse histo-pathologique de la tumeur a été effectuée suite à son exérèse chirurgicale, et l'index de prolifération Ki-67 a été mesuré pour les cas de mastocytomes de grade II.

Chaque animal a été suivi à l'aide de son dossier médical, comportant tout d'abord les coordonnées des propriétaires, des commémoratifs de sexe, d'âge et de race de l'animal, mais aussi l'anamnèse de la maladie : date d'apparition de la tumeur, localisation, évolution, présence d'autres tumeurs. Il contenait d'autre part les comptes rendus des analyses cytologiques et histologiques de la tumeur, avec en particulier son grade, la mesure de l'index de prolifération Ki-67, et l'aspect infiltré ou non des marges d'exérèse. Enfin, le dossier médical comportait également les résultats du bilan d'extension (annexe 2).

II. MATERIEL :

- **Bilan d'extension :**

Le matériel nécessaire à la réalisation du bilan d'extension comportait :

- Microscope Nikon Eclipse E 400 pour les analyses cytologiques et histologiques.
- Echographe Sonoace 8000 Kontron, Plaisir, France.
- Sondes linéaires de 5 et 7,5MHz.
- Sonde microconvexe 4-9MHz.
- Colorateur Aerospray Hematology Slide Stainer, Model 7150, Wexor.
- Lames porte-objet.
- Trocard type Illinois et aiguilles de 0,5mm de diamètre, 16mm de longueur, 25G et 0,6mm de diamètre, 25mm de longueur, 23G.
- Tubes à micro-hématocrite.
- Tubes EDTA.
- Seringues deux pièces standard en plastique, diverses contenances.

- **Analyses histologiques :**

Les analyses histologiques des tumeurs ont nécessité l'emploi du matériel suivant:

- Hémalum (Hématéine), (Merck, référence 11487).
- Hématoxyline de Harris, (CML, référence 9999504).
- Eosine B, (Merck, référence 15934).
- Erythrosine B, (Merck, référence 15936).
- Bleu de toluidine, (Merckx, référence 1273).

- **Analyses immuno-histochimiques :**

Le matériel ci-dessous a été utilisé lors des analyses immuno-histochimiques :

- Anticorps monoclonal souris anti-homme, anti-Ki-67, (Dako, clone MIB-1, référence M 7240, Trappes, France).
- Anticorps secondaire de chèvre anti-immunoglobuline de souris biotinylé, (Dako, référence E 433, Trappes, France).
- Complexe Streptavidine / Biotine / HRP (Horse Raddish Peroxydase), (Dako, référence P 897, Trappes, France).
- Diaminobenzidine (DAB) liquide (Dako, référence K3465, Trappes, France)
- Trypsine, (Sigma, référence T.7168, Saint-Quentin Fallarier, France).
- BSA (Bovine Serum Albumine), (Sigma, référence A.7168, Saint-Quentin Fallarier, France).
- Sérum normal de chèvre, (Dako, référence X 907, Trappes, France).

III. METHODES :

1. Réalisation du bilan d'extension

1.1. Recherche d'autres mastocytomes cutanés :

Lors de la consultation de cancérologie, un examen clinique complet de l'animal a été réalisé, avec examen de toute la surface corporelle. Si une masse ou une formation cutanée anormale quelconque était mise en évidence, une cytoponction a été réalisée afin d'en connaître la nature cytologique. En cas de présence de plusieurs mastocytomes cutanés, une analyse histologique a été systématiquement réalisée sur chacun d'entre eux, et le grade histologique retenu était celui du mastocytome de plus haut grade de malignité.

1.2. Examen des nœuds lymphatiques loco-régionaux de drainage :

Les nœuds lymphatiques superficiels ont tout d'abord été observés macroscopiquement et palpés au cours de la consultation de cancérologie. Après tonte de la zone et désinfection, une cytoponction a été effectuée à l'aide d'une aiguille de 0,5mm de diamètre. Le prélèvement a été étalé sur une lame porte-objet préalablement dégraissée, puis séché par agitation à l'air et coloré au May-Grünwald-Giemsa afin d'en faire une analyse cytologique. Une analyse histologique a également été réalisée si l'exérèse du nœud lymphatique de drainage était effectuée conjointement à celle de la tumeur.

Les nœuds lymphatiques profonds ont été observés par échographie abdominale.

Un nœud lymphatique a été considéré comme positif si des mastocytes anormaux étaient observés, ou si plusieurs mastocytes étaient visibles par champ au fort grossissement (X 1000).

1.3. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a permis d'évaluer l'aspect des parenchymes splénique et hépatique, en recherchant la présence d'éventuelles modifications d'échogénicité, de forme, ou de taille, mais aussi l'aspect des nœuds lymphatiques régionaux.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'échographie abdominale a également permis d'observer les nœuds lymphatiques profonds.

1.4. Examen du buffy-coat :

Cet examen a permis de mettre en évidence les mastocytes circulants. Le sang a été prélevé sur tube EDTA, puis transposé dans un tube à micro-hématocrite et centrifugé 5 minutes à 3000 tours par minute. Le tube a ensuite été sectionné au niveau de séparation entre le plasma et les cellules sanguines. Cette interface a ensuite été étalée sur une lame, séchée, colorée au May-Grünwald-Giemsa, puis observée au microscope au grossissement 1000.

L'examen a été considéré comme positif dès l'observation d'un seul mastocyte.

1.5. Myélogramme :

Après tonte et désinfection chirurgicale, la moelle osseuse a été prélevée au niveau de la huitième ou neuvième côte, à hauteur de la jonction costo-chondrale. Le prélèvement a été effectué à l'aide d'une aiguille de 0,5mm de diamètre, montée sur une seringue de 5mL.

Il a été étalé sur plusieurs lames porte-objets préalablement dégraissées, séché par agitation à l'air, coloré au May-Grünwald-Giemsa puis observé au microscope au grossissement 1000.

Le seuil de positivité a été fixé dans notre étude à 10 mastocytes pour 1000 cellules nucléées comptées. Le nombre de cellules effectivement comptées a été de 300 à 1000 cellules.

1.6. Cytoponction du foie et de la rate :

Après tonte et désinfection chirurgicale de l'abdomen, face ventrale, une cytoponction à l'aiguille fine de la rate et du foie a été réalisée à l'aide d'une aiguille de 0,5mm de diamètre (ou 0,6mm si nécessaire), montée sur une seringue de 5mL, sous contrôle échographique. Une carotte d'organe a été ainsi prélevée, puis étalée délicatement sur des lames porte-objets préalablement dégraissées. Après séchage par agitation à l'air, les lames ont été colorées au May-Grünwald-Giemsa puis observées au microscope, grossissement 1000.

Aucun seuil de positivité n'a été retenu dans notre étude, ce seuil n'ayant fait l'objet d'aucune étude à ce jour. Ainsi le caractère infiltré ou non de l'organe par les mastocytes était une appréciation subjective de l'observateur. Ce dernier qualifiait l'organe d'infiltré si les mastocytes observés étaient atypiques et de morphologie alors comparable à ceux présents

dans la masse cutanée, ou bien si la densité de mastocytes observée était très élevée, et que la population mastocytaire semblait remplacer la population native.

2. Analyse histo-pathologique

Les prélèvements réalisés lors de l'exérèse chirurgicale de la tumeur, et éventuellement du nœud lymphatique de drainage, ont été fixés dans du formol à 10% tamponné à la neutralité. Ils ont ensuite été envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Après déshydratation et inclusion en paraffine, les prélèvements ont fait l'objet de coupes de 4µm d'épaisseur, puis ont été colorés à l'hémalun éosine.

Les coupes tissulaires ont été traitées par la réaction au bleu de Toluidine, qui a mis en évidence les granulations cytoplasmiques métachromatiques caractéristiques des mastocytes.

L'analyse histologique des lames a permis tout d'abord de confirmer le diagnostic cytologique de mastocytome cutané, mais aussi d'établir le grade de la tumeur selon les critères définis par Patnaïk (72).

3. Analyse immuno-histochimique

Les mastocytomes de grade II ont fait l'objet d'une mesure du marqueur de prolifération Ki-67 afin d'affiner leur pronostic. Une détection immuno-histochimique de ce marqueur a ainsi été réalisée sur les coupes tissulaires selon la technique suivante :

1. Réaliser des coupes de 5µm et les placer sur lames « polysine » avec eau albuminée à 2%.
2. Sécher à l'étuve à 37°C pendant 12 heures.
3. Déparaffiner et hydrater à l'eau distillée.
4. Traiter les lames au four à micro-ondes (700W) dans un tampon citrate (pH 6), pendant 5 minutes. Renouveler l'opération.
5. Refroidir immédiatement les lames à l'eau froide du robinet.

6. Rincer à l'eau distillée préchauffée à 37°C trois fois.
7. Trypsiner à 37°C (une tablette de 0,1g/1mL d'eau distillée) durant 30 secondes.
8. Laver trois fois à l'eau distillée.
9. Incuber dans du peroxyde d'hydrogène à 3 % dans l'eau distillée (10 minutes).
10. Laver trois fois à l'eau distillée.
11. Placer les coupes dans des bains de P.B.S. pH 7,6 pendant 5 minutes.
12. Incuber dans du sérum normal de chèvre à 20% durant 20 minutes.
13. Incuber avec l'anticorps anti-Ki-67 dilué au 1/50^{ème} dans du P.B.S. pH 7,6 contenant 2% de BSA, pendant 30 minutes, à température ambiante.
14. Placer dans des bains de P.B.S. pH 7,6 pendant 3 minutes. Renouveler trois fois l'opération.
15. Incuber avec l'anticorps secondaire de chèvre anti-Ig de souris biotinylé dilué au 1/300^{ème} dans du P.B.S. pH 7,6 contenant 2% de BSA, à température ambiante, durant 30 minutes.
16. Placer dans des bains de P.B.S. pH 7,6 pendant 3 minutes. Renouveler deux fois l'opération.
17. Incuber avec le complexe Streptavidine / Biotine / HRP dilué au 1/300^{ème} dans du P.B.S. pH 7,6 contenant 2% de BSA, à température ambiante, durant 30 minutes.
18. Placer dans des bains de P.B.S. pH 7,6 pendant 3 minutes. Renouveler deux fois l'opération.
19. Incuber avec le substrat chromogène (DAB) durant 15 minutes.
20. Rincer à l'eau distillée.
21. Contre colorer dans l'Hématoxyline de Harris pendant une minute.
22. Laver à l'eau courante durant 5 minutes.
23. Déshydrater et monter.

Sur chaque coupe tissulaire, les noyaux immuno-positifs, de coloration marron brique, ont été comptés sur 300 mastocytes tumoraux, à fort grossissement (X 400). L'index de prolifération Ki-67 ainsi mesuré a permis de classer les mastocytomes de grade II en deux groupes : ceux ayant un Ki-67 inférieur à 10%, et ceux ayant un Ki-67 supérieur à 10%.

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été analysées grâce au test du Khi-deux, en rejetant l'hypothèse nulle si la probabilité que la différence entre groupes soit due au hasard est inférieure à 0,05.

Des intervalles de confiance à 95% de la probabilité que le bilan d'extension à distance soit négatif selon le caractère infiltré ou non des nœuds lymphatiques de drainage, ont également été calculés.

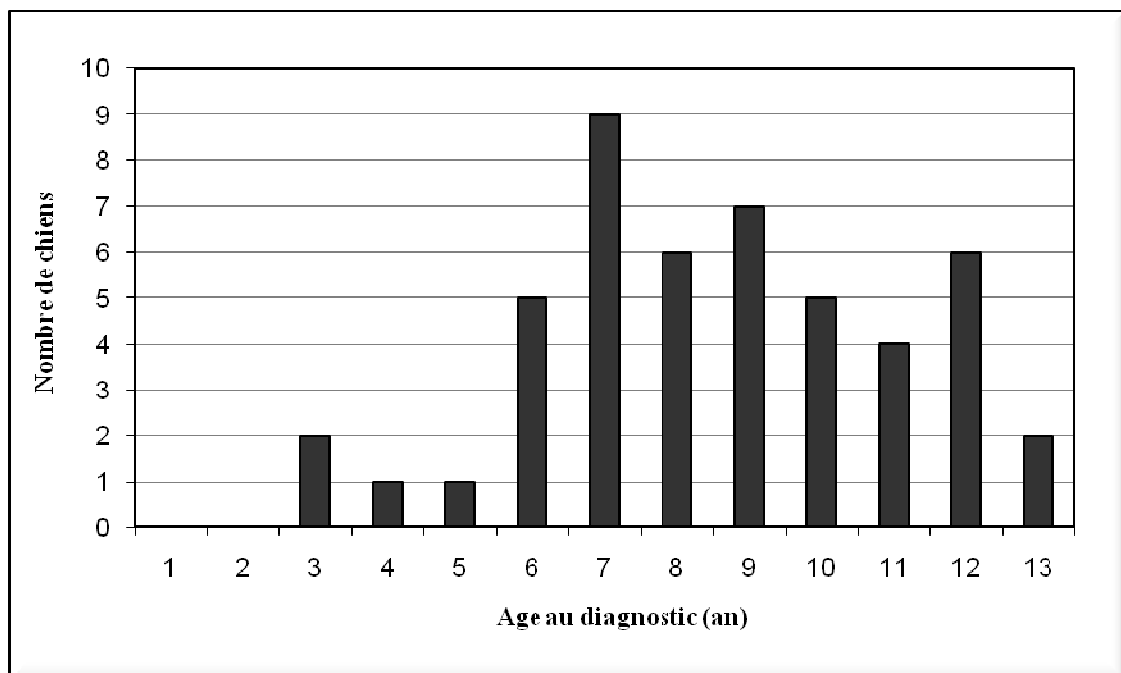
F. RESULTATS

Notre étude a porté sur 48 cas de mastocytomes cutanés canins. Les résultats relatifs à l'animal atteint, à l'analyse histologique de la tumeur, et au bilan d'extension, sont rassemblés dans le tableau situé en annexe 3.

I. REPARTITION SELON L'AGE :

La moyenne d'âge des chiens au moment du diagnostic était de 7,8 ans. Le plus jeune des chiens avait 2,5 ans, le plus âgé avait 12 ans. L'âge médian était de 7,5 ans (Fig.1).

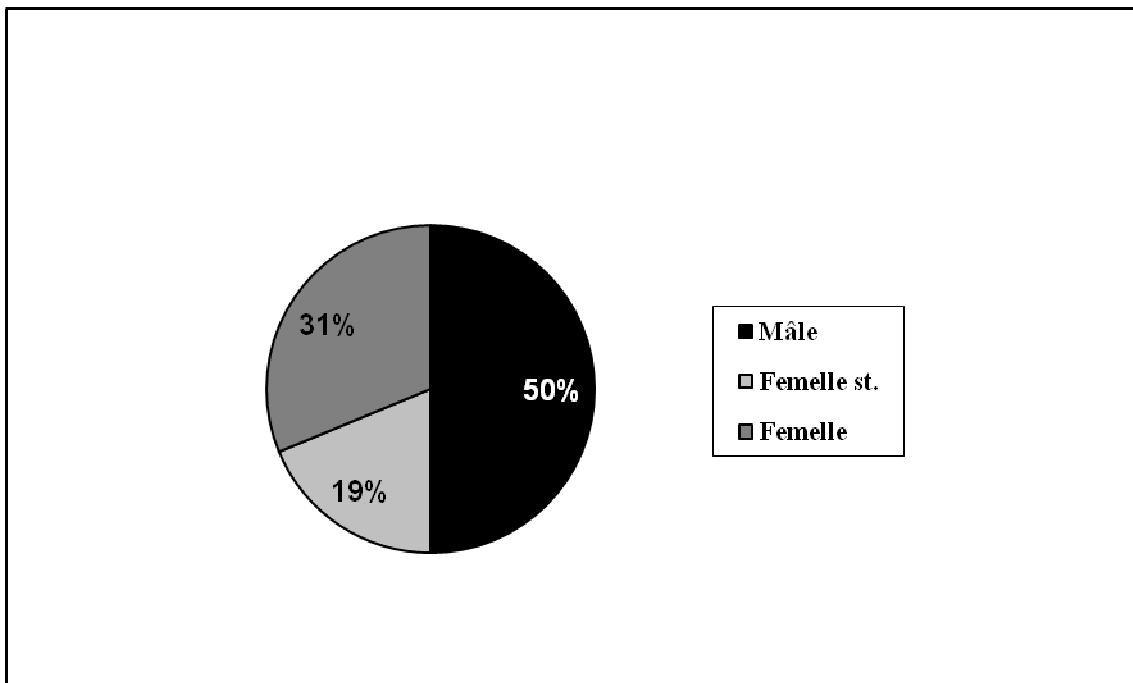
Fig. 1 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur âge lors du diagnostic.



II. REPARTITION SELON LE SEXE :

Notre étude comprenait 24 mâles et 24 femelles, dont neuf étaient stérilisées (Fig.2).

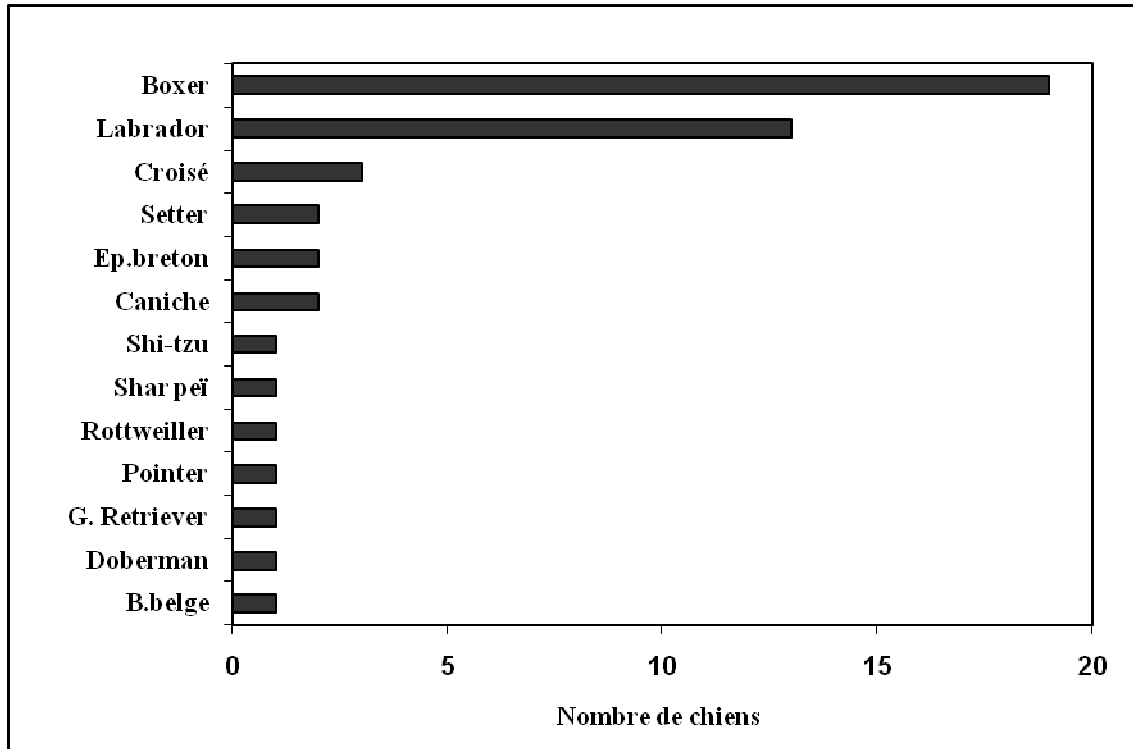
Fig. 2 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur sexe.



III. REPARTITION SELON LA RACE :

Les chiens de notre étude appartenaient à douze races différentes. Deux d'entre elles étaient particulièrement plus sujettes à développer un mastocytome : les boxers représentaient 39,6% des cas (19 cas sur 48), et les labradors 27,1% (13 cas sur 48) (Fig.3).

Fig. 3 : Répartition des chiens atteints de mastocytomes selon leur race.



IV. REPARTITION SELON LA LOCALISATION :

Le corps de l'animal a été divisé en 4 zones afin d'étudier la répartition des mastocytomes: tête et cou, thorax et membres antérieurs, abdomen et membres postérieurs, région ano-génitale.

Les deux mastocytomes multicentriques répartis sur l'ensemble de la surface corporelle de l'animal n'ont pas été comptabilisés. Pour les autres mastocytomes multicentriques, chaque masse a été considérée comme un mastocytome unique, indépendant des autres. Ceci explique pourquoi le nombre de tumeurs est supérieur au nombre de chiens.

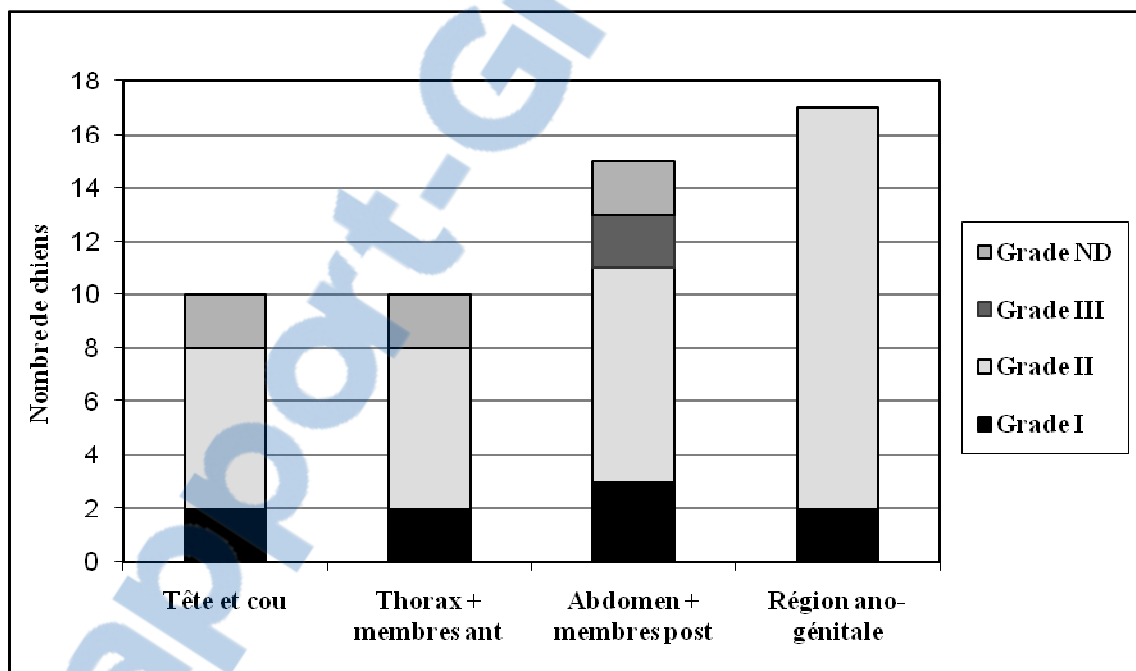
D'autre part, un chien n'a pas été pris en compte dans cette analyse, la localisation de sa tumeur étant inconnue.

Les résultats relatifs à la répartition des mastocytomes selon leur localisation sont rassemblés dans le tableau 1 et la figure 4.

Tabl. 1 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation.

Localisation	Nombre	Pourcentage
Tête et cou	10	19,2
Thorax et membres antérieurs	10	19,2
Abdomen et membres postérieurs	15	28,9
Région ano-génitale	17	32,7

Fig. 4 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation et leur grade.

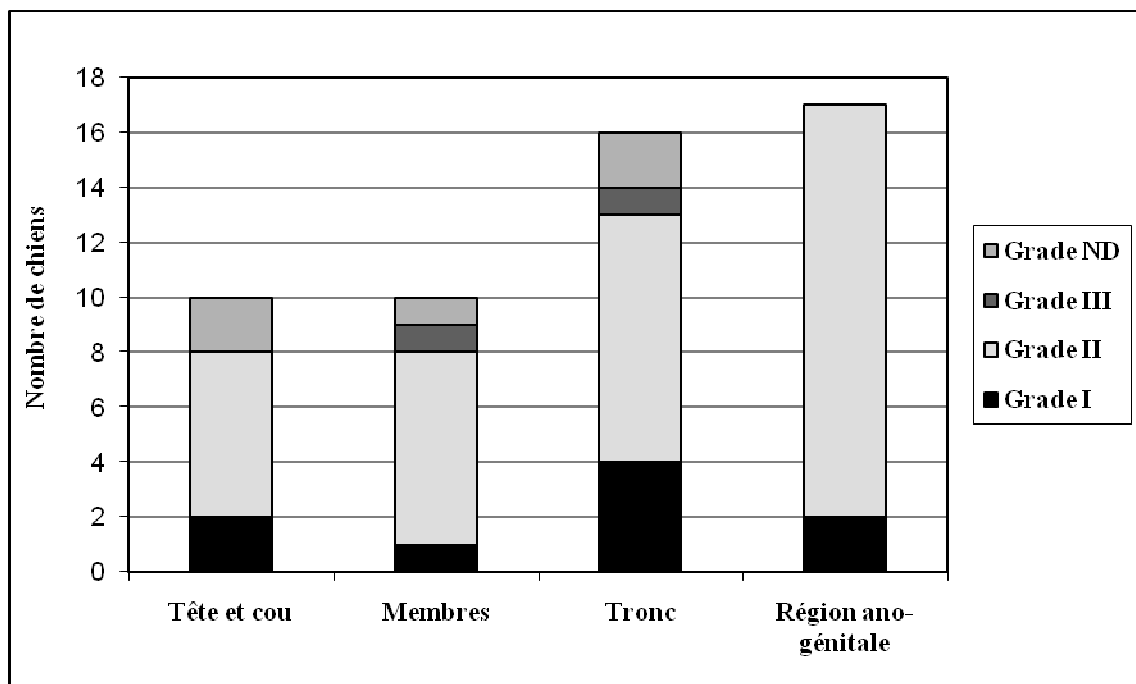


Une autre répartition est utilisée par certains auteurs pour étudier la répartition des tumeurs : tête et cou, membres, tronc, région ano-génitale (55, 91) (Tabl.2, Fig.5).

Tabl. 2 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation : autre subdivision.

Localisation	Nombre	Pourcentage
Tête et cou	10	18,9
Membres	10	18,9
Tronc	16	30,2
Région ano-génitale	17	32

Fig. 5 : Répartition des mastocytomes selon leur localisation et leur grade : autre subdivision.



V. REPARTITION SELON LES GRADES HISTOLOGIQUES :

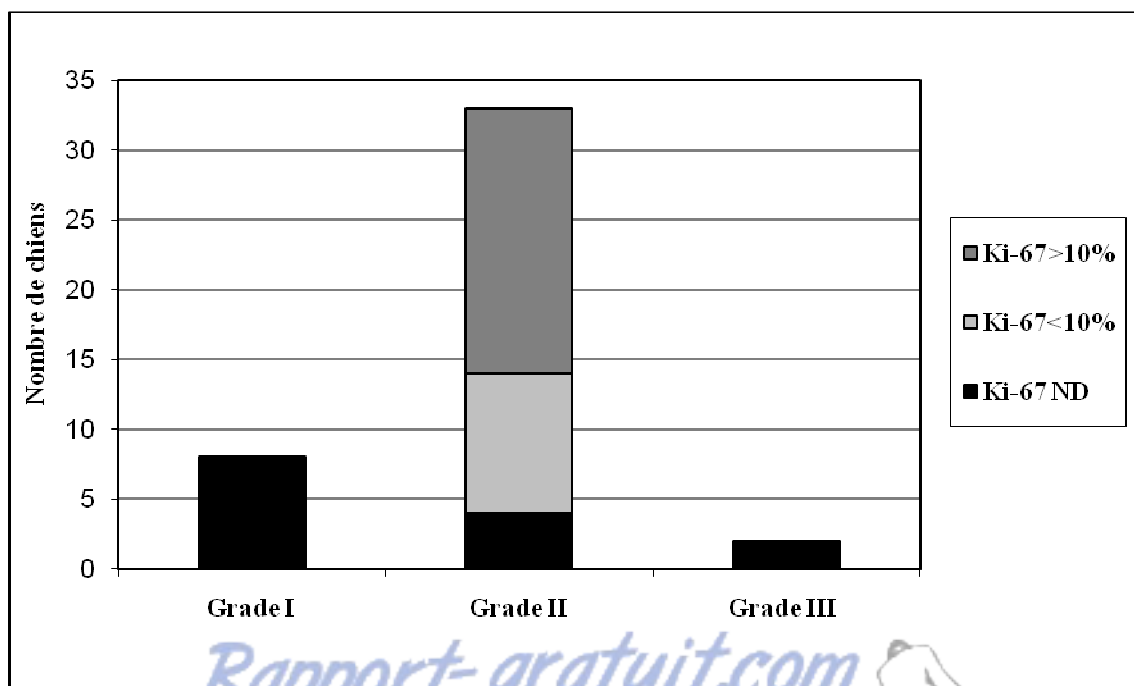
Le grading de Patnaïk a été utilisé dans notre étude pour classer les mastocytomes en 3 grades, le grade I correspondant à des mastocytomes bien différenciés, le grade III à des tumeurs mal différenciées, le grade II étant un grade intermédiaire.

Pour les chiens présentant plusieurs mastocytomes, seul le grade le plus élevé a été pris en compte.

Notre étude comportait 18,6% de mastocytomes de grade I (soit 8 cas sur 43), 76,7% de mastocytomes de grade II (soit 33 cas sur 43), et 4,7% de mastocytomes de grade III (soit 2 cas sur 43). Cinq chiens n'ont pas fait l'objet d'un grading histologique de leur tumeur, l'exérèse chirurgicale de cette dernière n'ayant pas été entreprise.

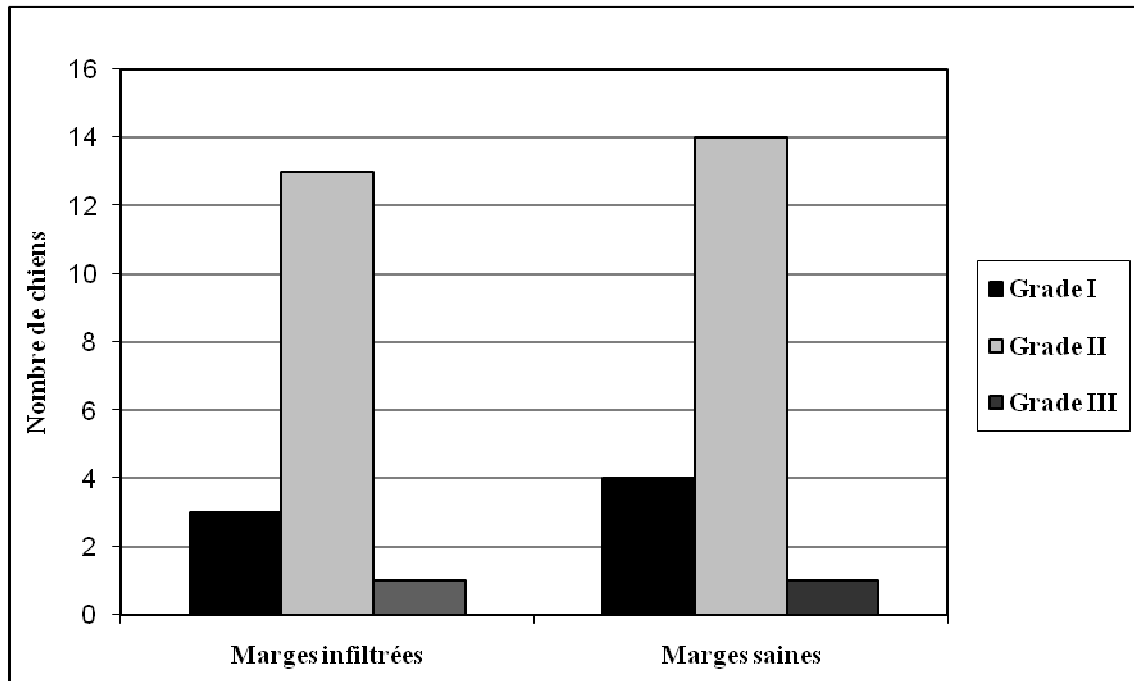
Parmi les 33 mastocytomes de grade II, 10 avaient une valeur d'index Ki-67 inférieure à 10%, 19 avaient une valeur d'index Ki-67 supérieure à 10%, et l'analyse n'a pas été réalisée pour 4 d'entre eux (Fig.6).

Fig. 6 : Répartition des mastocytomes selon leur grade histologique.



Les marges d'exérèse ont été analysées histologiquement dans 36 cas : elles étaient infiltrées par des mastocytes tumoraux dans 17 cas, et saines dans les 19 autres cas (Fig.7).

Fig. 7 : Répartition des mastocytomes selon leur grade et le statut des marges d'exérèse.



VI. RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION :

- **Mastocytomes multicentriques :**

Dans les cas de mastocytomes multicentriques, le mastocytome pris en compte pour le grading histologique était celui dont le grade était le plus élevé.

Onze chiens présentaient des mastocytomes multicentriques dans notre étude, soit 22,9% des cas. Dans 2 cas, les mastocytomes étaient répartis sur l'ensemble du corps de l'animal. Dans 6 cas, ils étaient constitués de 2 masses, dans 2 cas de 3 masses et dans un cas de 4 masses.

Parmi ces 11 mastocytomes, 2 étaient de grade I selon les critères définis par Patnaïk (18,2%), 8 de grade II (72,7%), et le dernier n'a pas fait l'objet de grading histologique. Parmi les 8 mastocytomes de grade II, 6 avaient un index Ki-67 supérieur à 10%, et 2, un index inférieur à 10%.

- **Nœuds lymphatiques loco-régionaux :**

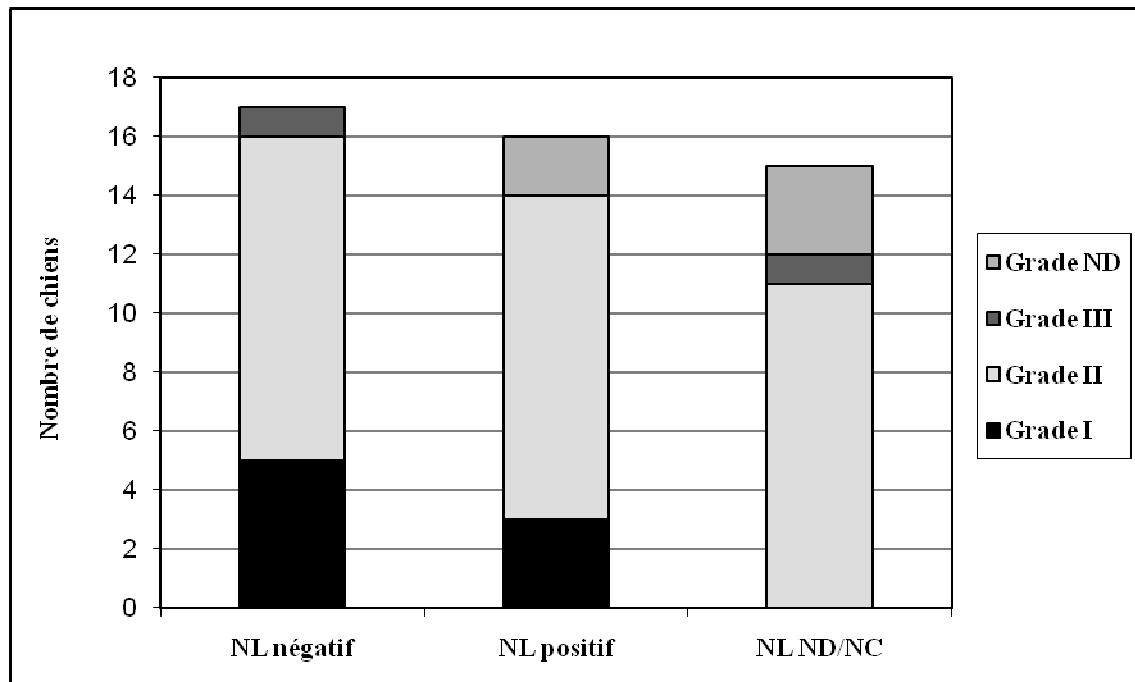
Ils ont été analysés par cytoponction à l'aiguille fine dans 35 cas : 17 étaient négatifs (soit 48,6%), 16 étaient positifs (soit 45,7%), et 2 cas n'ont pas permis de conclure.

Les 16 nœuds lymphatiques positifs à l'analyse cytologique ont fait l'objet d'un examen histo-pathologique lors de l'exérèse combinée du nœud lymphatique et de la tumeur : 13 d'entre eux ont été confirmés positifs à l'histologie, et pour les 3 autres, l'analyse histologique s'est révélée non conclusive (chiens n° 3, 10, 21).

Parmi ces 16 cas, 3 étaient de grade I, 11 de grade II, et 2 n'ont pas fait l'objet d'un grading histologique (Fig.8). Parmi ces mastocytomes de grade II, 7 avaient un index Ki-67 supérieur à 10%, 2, un index Ki-67 inférieur à 10%, et l'index de prolifération n'a pas été déterminé dans les 2 derniers cas.

Dans 15 cas, seul le nœud lymphatique était infiltré. Dans le dernier cas, tous les éléments du bilan d'extension étaient positifs (chien n° 35).

Fig. 8 : Répartition des mastocytomes selon leur grade et le caractère infiltré ou non du nœud lymphatique de drainage.



- **Echographie abdominale:**

Tous les chiens de cette étude ont subi une échographie abdominale. Cette dernière s'est révélée négative dans 43 cas (89,6%), et douteuse ou positive dans 5 cas (10,4%).

Un seul des 5 chiens avec une échographie douteuse ou positive avait les autres éléments du bilan d'extension positifs. Il s'agissait d'un mastocytome de grade II, dont l'index Ki-67 était supérieur à 10% (chien n°35). Il a été considéré comme présentant des métastases, contrairement aux 4 autres pour lesquels les autres éléments du bilan d'extension, dont la cytologie du foie et/ou de la rate, étaient négatifs (chiens n° 5, 8, 11, 14) (Fig.9).

- **Examen du buffy-coat :**

Vingt-sept chiens sur 48 ont subi cet examen, qui s'est révélé positif pour un seul chien (3,7%), pour lequel la totalité du bilan d'extension était positive (chien n° 35). Il s'agissait d'un mastocytome de grade II, dont l'index Ki-67 était supérieur à 10% (Fig.9).

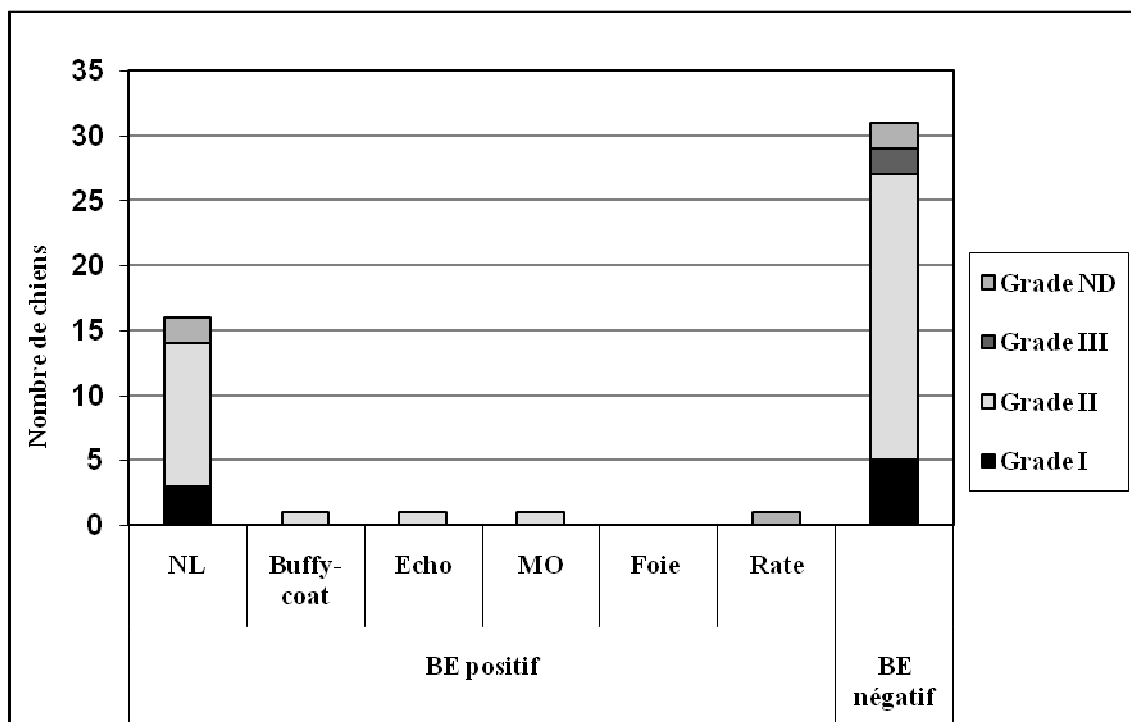
- **Examen du myélogramme :**

Sur les 38 myélogrammes réalisés, un seul était positif (2,6%), et un n'a pu faire l'objet d'aucune conclusion. Le chien dont le myélogramme était positif était celui dont la totalité du bilan d'extension était positive (chien n° 35) (Fig.9).

- **Cytoponction de foie et/ou de rate :**

Vingt chiens ont subi une cytoponction de foie et/ou de rate. Parmi eux, un seul présentait une cytologie de rate positive (5%). Il s'agissait d'un mastocytome n'ayant pas fait l'objet de grading histologique (chien n° 16) (Fig.9).

Fig. 9 : Répartition des éléments du bilan d'extension en fonction du grade histologique.



- **Bilan d'extension selon les grades histologiques des mastocytomes :**

Le bilan d'extension a été considéré comme positif si au moins un des éléments du bilan d'extension était positif. Il était négatif si tous les éléments analysés étaient négatifs.

Dans notre étude, 31 chiens présentaient un bilan d'extension négatif, et 17 un bilan d'extension positif.

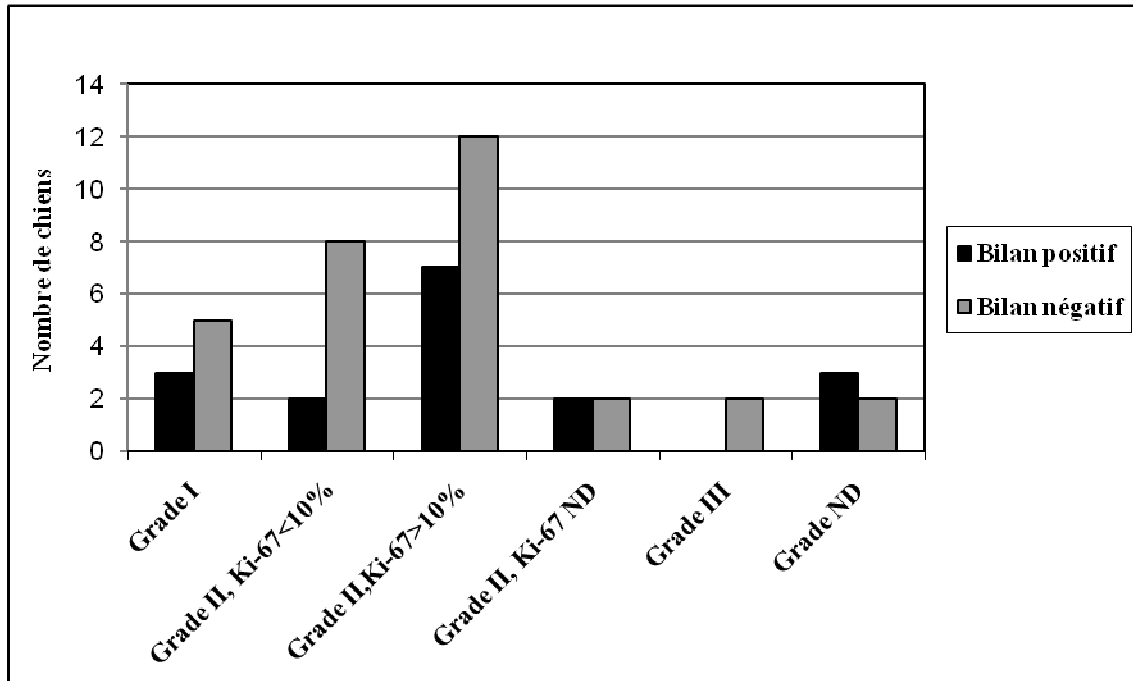
Parmi les mastocytomes de grade I, 3 animaux sur 8 avaient un bilan d'extension positif, avec infiltration du nœud lymphatique, confirmée par l'analyse histologique de celui-ci dans les 3 cas (chiens n° 39, 42, 43) et 5 un bilan d'extension négatif (soit respectivement 37,5% contre 62,5%).

Concernant les mastocytomes de grade II, 22 avaient un bilan d'extension négatif, et 11 un bilan d'extension positif (soit respectivement 66,7% contre 33,3%).

Le bilan d'extension était négatif pour 8 chiens sur 10 dont le Ki-67 était inférieur à 10%, et pour 12 chiens sur 19 dont le Ki-67 était supérieur à 10%.

Quant aux 2 mastocytomes de grade III, leur bilan d'extension était négatif (Fig.10).

Fig. 10 : Répartition des mastocytomes selon leur grade histologique et leur bilan d'extension.



- **Synthèse :**

Dans notre étude, quand le nœud lymphatique de drainage n'était pas infiltré par des mastocytes tumoraux, le reste du bilan d'extension était négatif dans tous les cas (17 cas sur 17).

Quand le nœud lymphatique était positif ou douteux, le reste du bilan d'extension était négatif dans plus de 94% des cas (17 cas sur 18) (Tabl.3, Fig.11).

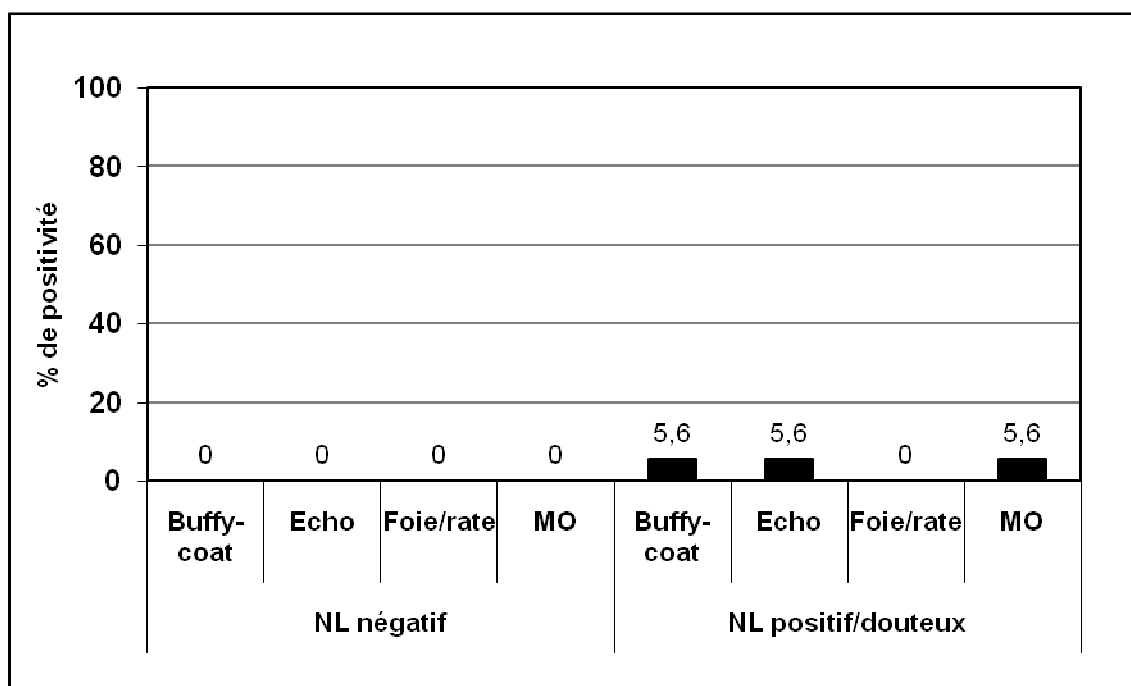
Dans 95% des cas, lorsque le nœud lymphatique n'était pas infiltré par des mastocytes tumoraux, la chance pour que le reste du bilan d'extension soit négatif était comprise entre 83 et 100%.

Dans 95% des cas, lorsque le nœud lymphatique était infiltré par des mastocytes tumoraux, la chance pour que le reste du bilan d'extension soit négatif était comprise entre 73 et 100%.

Tabl. 3 : Résultats du bilan d'extension selon le statut du nœud lymphatique de drainage.

NL	Nombre d'analyses	Résultat du reste du BE		Pourcentage	
		Négatif	Positif	Négatif	Positif
Négatif	17	Négatif : 17	Positif : 0	Négatif : 100%	Positif : 0%
Positif	16	Négatif : 15	Positif : 1 (buffy-coat, échographie, MO)	Négatif : 94,4%	Positif : 5,6%
Douteux	2	Négatif : 2	Positif : 0		
ND	13	Négatif : 12	Positif : 1 (cytologie rate : 1)	Négatif : 92,3%	Positif : 7,7%

Fig. 11 : Résultats du bilan d'extension selon le statut du nœud lymphatique de drainage.

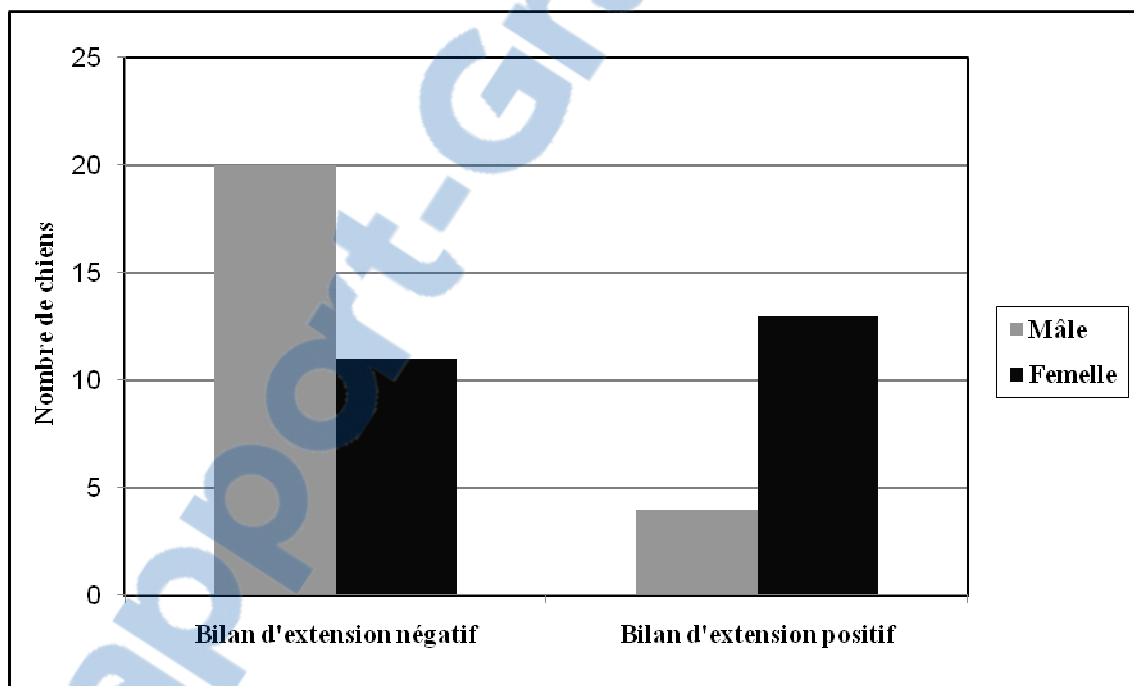


VII. FACTEURS DE RISQUE D'UN BILAN D'EXTENSION POSITIF :

Les données ont été analysées afin de rechercher une association statistiquement significative entre différents paramètres et le résultat du bilan d'extension.

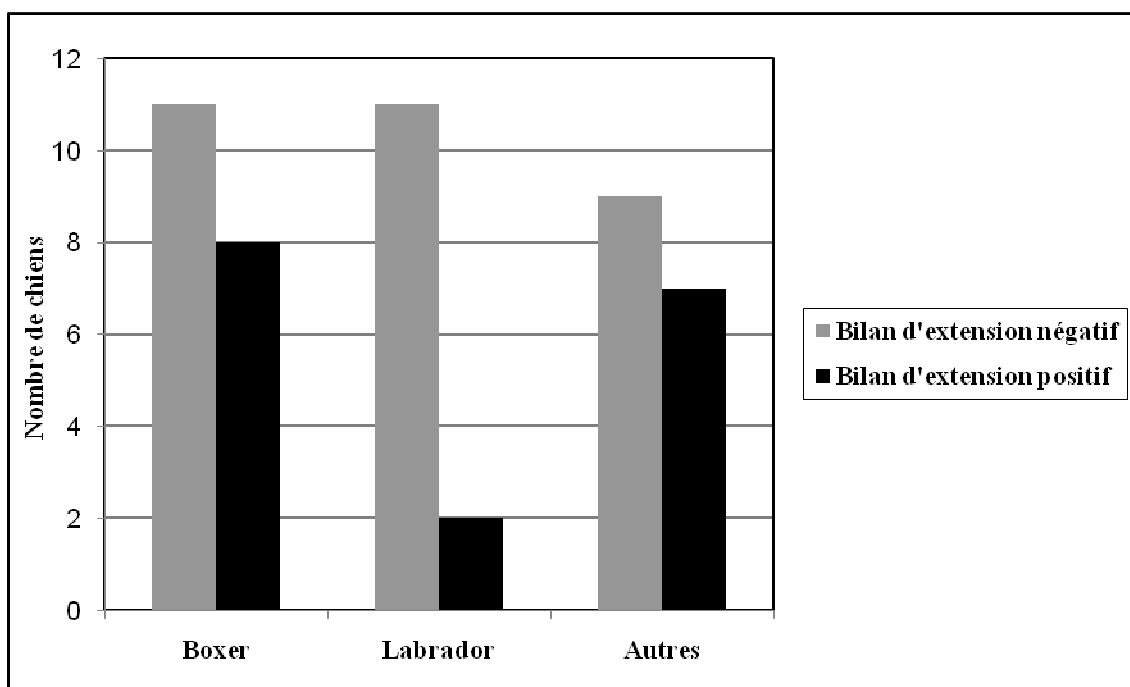
Le sexe est apparu significativement associé aux résultats du bilan d'extension ($p=0,007$). Dans notre étude, les femelles présentaient plus de risques d'avoir un bilan d'extension positif que les mâles (Fig.12).

Fig. 12 : Sexe des chiens et bilan d'extension.



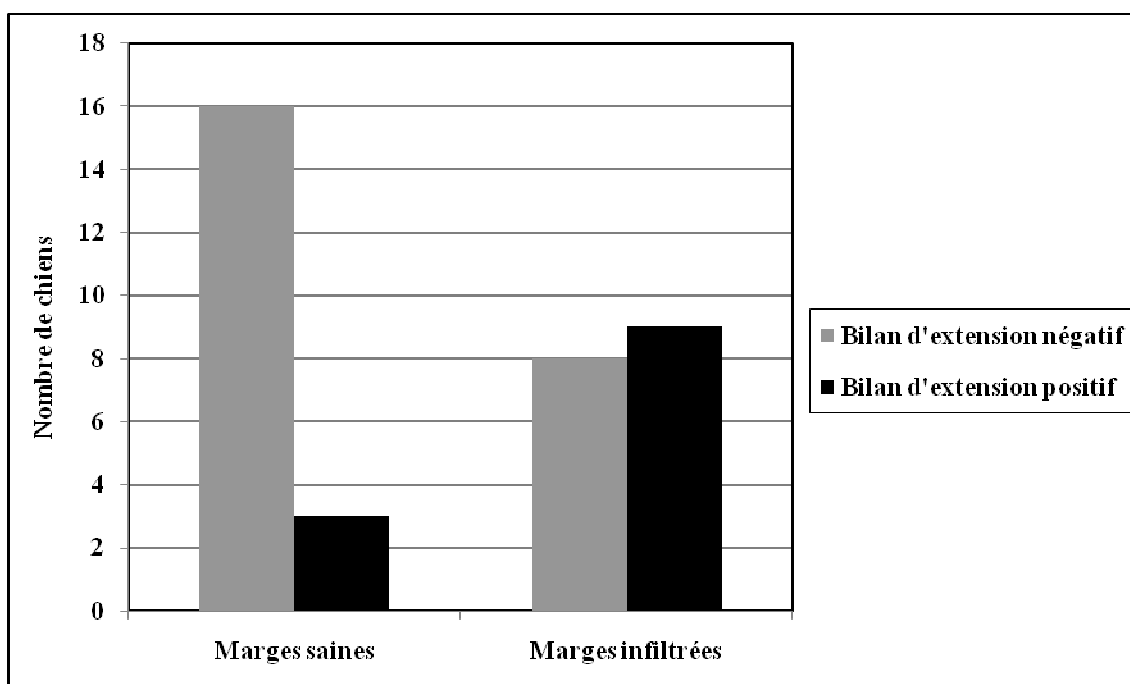
Dans cette étude, les labradors semblaient présenter moins de risque d'avoir un bilan d'extension positif par rapport aux autres races. Ceci n'était cependant pas statistiquement significatif ($p=0,208$) (Fig.13).

Fig. 13 : Race des chiens et bilan d'extension.



Une association significative a été trouvée entre le statut des marges d'exérèse et le résultat du bilan d'extension ($p=0,018$) (Fig.14).

Fig. 14 : Statut des marges d'exérèse et bilan d'extension.



L'âge du chien au moment du diagnostic, la localisation du mastocytome, son grade et son type (simple/multicentrique) n'étaient pas significativement corrélés avec les résultats du bilan d'extension (respectivement $p=0,623$, $p=0,304$, $p=0,588$ et $p=0,147$) (Données non montrées).

G. DISCUSSION

L'âge moyen des chiens lors du diagnostic de mastocytome cutané était de 7,8 ans dans cette étude, ce qui est en accord avec les données de la littérature (72, 98).

Aucune prédisposition de sexe n'est apparue dans notre travail, avec 50% de mâles et 50% de femelles, ce qui est là encore en accord avec les différentes publications (98).

Deux races représentaient à elles seules 2/3 des cas de mastocytomes de notre étude : les boxers et les labradors. Bien que nous ne possédions pas de données sur la population de référence des chiens présentés à l'ENVT pendant la période de l'étude, ces deux races sont connues pour être particulièrement sujettes, voire prédisposées aux mastocytomes cutanés canins (98).

Diverses études ont montré que les mastocytomes cutanés étaient localisés au niveau de la tête et du cou dans 10% des cas, au niveau des extrémités dans 40% des cas, et au niveau du corps et de la région périnéale dans 50% des cas (52). Notre étude a fait apparaître une sous-représentation des mastocytomes cutanés situés sur les extrémités, qui représentaient moins de 20% des cas.

Selon le grading de Patnaik, le grade I comporte 37% des cas, le grade II, 43%, et le grade III 20% (72). Notre étude a mis en évidence une sur-représentation des mastocytomes de grade II, avec plus de 75% des cas, au détriment des mastocytomes de grades I et III (respectivement 18,6% et 4,7%). Outre le nombre restreint de cas de cette étude, aucun critère dans la sélection des cas ne permet d'expliquer une telle différence.

La fréquence des mastocytomes multicentriques varie de 11 à 14% des cas selon les auteurs (98). Notre étude en comportait près de 23%, d'où une légère sur-représentation de ceux-ci dans notre travail.

En conclusion, notre étude reposait sur un échantillon globalement représentatif des données bibliographiques.

Le but de ce travail était d'évaluer la pertinence de la réalisation systématique d'un bilan d'extension complet lors de mastocytome cutané canin.

Dans notre étude, quand le nœud lymphatique de drainage n'était pas infiltré par des mastocytes tumoraux, le reste du bilan d'extension était négatif dans tous les cas. Quand le

nœud lymphatique était positif ou douteux, le reste du bilan d'extension était négatif dans plus de 94% des cas. Nous avons pu en tirer deux conclusions :

1. Dans 95% des cas, lorsque le nœud lymphatique n'était pas infiltré par des mastocytes tumoraux, la chance pour que le reste du bilan d'extension soit négatif était comprise entre 83 et 100%.
2. Dans 95% des cas, lorsque le nœud lymphatique était infiltré par des mastocytes tumoraux, la chance pour que le reste du bilan d'extension soit négatif était comprise entre 73 et 100%.

A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué les résultats des différents éléments du bilan d'extension en fonction du statut du nœud lymphatique de drainage. Toutefois, dans une étude réalisée sur 14 chiens atteints de mastocytomes cutanés canins, avec infiltration de la moelle osseuse, 10 chiens présentaient également une infiltration du nœud lymphatique de drainage par des mastocytes (53).

Ces résultats suggèrent un bilan d'extension en deux étapes, dont la première est l'analyse cytologique voire histologique du nœud lymphatique loco-régional. Si aucun mastocyte tumoral n'est mis en évidence, l'intérêt du reste du bilan d'extension est nul, la spécificité dans notre étude étant de 100%. Si des métastases sont mises en évidence, ou si l'analyse du nœud lymphatique est douteuse, un bilan d'extension complet doit être proposé au propriétaire : dans 5,6% des cas de notre étude, soit chez près d'un chien sur 17, le reste du bilan d'extension est positif, ce qui est non négligeable en médecine individuelle.

Ainsi le propriétaire peut choisir librement la démarche à suivre, et donne au vétérinaire praticien son contentement éclairé, en fonction de sa volonté et de ses moyens.

Par ailleurs, notre étude a mis en évidence deux facteurs de risque d'un bilan d'extension positif : le sexe et le statut des marges d'exérèse (respectivement $p=0,007$ et $p=0,018$). Ainsi les femelles sont apparues plus à risque d'avoir un bilan d'extension positif que les mâles, de même que des marges infiltrées par rapport à des marges saines. Toutefois, si le statut des marges d'exérèse est parfois rapporté comme facteur pronostique lors de mastocytome cutané canin (47, 61, 68), le sexe n'est pas connu pour être un facteur pronostique évident (47, 72). De plus, le grade histologique, largement cité comme élément pronostique clé lors de mastocytome cutané canin (10, 38, 39, 75, 91), n'était pas associé significativement avec un bilan d'extension positif dans notre étude ($p=0,588$).

Nos résultats doivent être modulés par deux principales limites rencontrées dans cette étude. La première est le faible effectif de la population (48 chiens). En effet, bien que la période d'inclusion des cas ne soit pas négligeable (6 ans au total), de nombreux chiens dont le dossier médical comportait trop peu d'informations, n'ont pu être inclus dans cette étude.

La seconde est liée à la nature rétrospective de l'étude: de nombreuses données sont absentes des dossiers médicaux des animaux, et les nombreux examens complémentaires que nécessitait cette étude n'ont pas tous été systématiquement réalisés, que ce soit l'analyse histologique ou les analyses relevant du bilan d'extension de la tumeur.

CONCLUSION

Notre étude avait pour but de déterminer quels examens complémentaires étaient les plus pertinents pour réaliser un bilan d'extension de mastocytome cutané canin. Nos résultats, obtenus à partir d'un échantillon globalement représentatif de la population de chiens atteints de mastocytomes cutanés, ont montré que ce bilan d'extension pouvait être réalisé en 2 étapes.

Tout d'abord, une cytoponction du nœud lymphatique loco-régional de drainage doit être réalisée. Si celle-ci est négative, nous avons montré qu'il était inutile d'entreprendre un bilan d'extension complet, la spécificité de la cytoponction du nœud lymphatique dans notre étude étant de 100%. Ceci permet donc de limiter le nombre d'examens complémentaires, sources de stress pour l'animal et de dépenses pour le propriétaire.

Si la cytoponction du nœud lymphatique n'est pas réalisable, ou si elle est douteuse, ou positive, le reste du bilan d'extension doit être proposé au propriétaire, à savoir une échographie abdominale, un myélogramme, et une cytoponction de foie et/ou de rate. Cette dernière a pour objectif d'améliorer la sensibilité du diagnostic pour mettre en évidence une éventuelle infiltration splénique ou hépatique. Cependant son interprétation délicate pose la question de sa pertinence. C'est donc au propriétaire de donner ou non au vétérinaire praticien son consentement éclairé.

Le bilan d'extension est une étape capitale de la démarche diagnostique en cancérologie, car de son résultat dépendra la stratégie thérapeutique à adopter, en le confrontant aux autres critères pronostiques, en particulier au grade histologique de la tumeur. En effet, en cas de métastases ganglionnaires, une exérèse du nœud lymphatique loco-régional devra être réalisée, associée éventuellement à de la radiothérapie et à de la chimiothérapie. En cas de métastases systémiques, de la chimiothérapie devra être réalisée.

Nos résultats ont soulevé un problème majeur lors de mastocytome cutané canin : celui de l'évolution de la tumeur et de son pronostic. En effet, notre étude a montré une opposition entre le stade clinique et le grade histologique de la tumeur. En dépit d'indicateurs pronostiques variés, il faut garder en mémoire que le mastocytome est une tumeur dont le comportement biologique reste imprévisible, et qui doit être systématiquement considérée comme potentiellement maligne.

AGREMENT ADMINISTRATIF

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

M. LE BOULCH Yannick

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 juillet 2008

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

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, Madame Catherine TRUMEL, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

M. LE BOULCH Yannick

intitulée :

« Choix du bilan d'extension dans le mastocytome cutané canin : étude rétrospective »

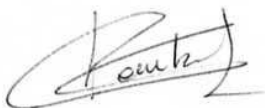
**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Catherine TRUMEL**



Vu :
**Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**
*P/O Le Directeur,
Le Directeur Adjoint
P.L. TOUTAIN*



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Monique COURTADE-SAÏDI



Vu le : 31 OCT. 2008
**Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



Rapport-Gratuit.com

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. ABADIE, JJ.

Les marqueurs de prolifération en oncologie vétérinaire : application à l'étude pronostique du mastocytome cutané canin.

Th. Med.vet.: Toulouse: 2001; 38426. 284 pp.

2. ABADIE, JJ., AMARDEILH, M.A., DELVERDIER, M.E.

Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs.

J.Am.Vet.Med.Assoc., 1999, **215**, 11, 1629-1634.

3. ALLAN, G.S., GILLETTE, E.L.

Response of canine mast cell tumors to radiation.

J. Natl.Cancer Inst., 1979, **63**, 3, 691-694.

4. AL-SARRAF, R., MAULDIN, G.N., PATNAIK, A.K., MELEO, K.A.

A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs.

J.Vet.Intern.Med., 1996, **10**, 6, 376-378.

5. AYL, R.D., COUTO, C.G., HAMMER, A.S., WEISBRODE, S., ERICSON, J.G.,
MATHES, L.

Correlation of DNA ploidy to tumor histologic grade, clinical variables, and survival in dogs with mast cell tumors.

Vet.Pathol., 1992, **29**, 386-390.

6. BENSIGNOR, E., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P.

Les mastocytomes du chien.

Point Vét., 1996, **27**, 173, 925-931.

7. BENSIGNOR, E., FONTAINE, J.J., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P.

Le mastocytome cutané canin : Résultats d'une étude anatomoclinique et thérapeutique de 85 cas.

Rec.Med.Vet., 1996, **173**, 351-358.

8. BOOKBINDER, P.F., BUTT, M.T., HARVEY, H.J.
Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1992, **200**, 11, 1648-1650.

9. BOSTOCK, D.E.
Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats.
Br.Vet.J., 1986, **142**, 1, 1-19.

10. BOSTOCK, D.E.
The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs.
J. Small Anim.Pract., 1973, **14**, 27-40.

11. CAHALANE, A.K., PAYNE, S., BARBER, L.G., DUDA, L.E., HENRY, C.J., MAULDIN, G.E., FRIMBERGER, A.E., COTTER, S.M., MOORE, A.S.
Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994-2002).
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2004, **225**, 3, 401-408.

12. CAYATTE, S.M., MCMANUS, P.M., MILLER, W.H., SCOTT, D.W.
Identification of mast cells in buffy coat preparations from dogs with inflammatory skin diseases.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1998, **206**, 3, 325-326.

13. CHAFFIN, K., THRALL, D.E.
Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis.
Vet.Radiol.Ultrasound, 2002, **43**, 4, 392-395.

14. DAVIES, D.R., WYATT, K.M., JARDINE, J.E., ROBERTSON, I.D., IRWIN, P.J.
Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors.
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2004, **40**, 124-130.

15. DAVIS, B.J., PAGE, R., SANNES, P.L., MEUTEN, D.J.

Cutaneous mastocytosis in a dog.

Vet.Pathol., 1992, **29**, 4, 363-365.

16. DOBSON, J.M., SCASE, T.J.

Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs.

J.Small Anim.Pract., 2007, **48**, 424-431.

17. DOWNING, S., CHIEN, M.B., KASS, P.H., MOORE, P.F., LONDON, C.A.

Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs.

Am.J.Vet.Res., 2002, **63**, 12, 1718-1723.

18. ELMSLIE, R.

Combination chemotherapy with and without surgery for dogs with high grade mast cell tumors with regional lymph node metastases.

Vet.Cancer Soc.Newsl., 1997, **20**, 6-7.

19. ENDICOTT, M.M., CHARNEY, S.C., MCKNIGHT, J.A., LOAR, A.S., BARGER, A.M., BERGMAN, P.J.

Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999-2002).

Vet.Comp.Oncol., 2007, **5**, 31-37.

20. FINORA, K., LEIBMAN, N.F., FETTMAN, M.J., POWERS, B.E., HACKETT, T.A., WITHROW, S.J.

Cytological comparison of fine-needle aspirates of liver and spleen of normal dogs and of dogs with cutaneous mast cell tumours and an ultrasonographically normal appearing liver and spleen.

Vet.Comp.Oncol., 2006, **4**, 3, 178-183.

21. FOX, L.E., ROSENTHAL, R.C., TWEDT, D.C., DUBIELZIG, R.R., MACEWEN, E.G., GRAUER, G.F.

Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors.

J.Vet.Intern.Med., 1990, **4**, 5, 242-246.

22. FRIMBERGER, A.E., MOORE, A.S., LARUE, S.M., GLIATTO, J.M., BENGTON, A.E.

Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989-1993).

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1997, **33**, 320-324.

23. FULCHER, R.P., LUDWIG, L.L., BERGMAN, P.J., NEWMAN, S.J., SIMPSON, A.M., PATNAIK, A.K.

Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs.

J.Am.Vet.Med.Assoc., 2006, **228**, 2, 210-215.

24. GERRITSEN, R.J., TESKE, E., KRAUS, J.S., RUTTEMAN, G.R.

Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog.

Vet.Q., 1998, **20**, 1, 28-31.

25. GIEGER, T.L., NORTHRUP, N., WALL, M.

Clinical management of mast cell tumors in dogs.

Compend.Contin.Educ.Pract.Vet., 2005, **27**, 1, 56-67.

26. GIEGER, T.L., THEON, A.P., WERNER, J.A., MCENTEE, M.C., RASSNICK, K.M., DECOCK, H.E.V.

Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001).

J.Vet.Intern.Med., 2003, **17**, 687-692.

27. GIL DA COSTA, R.M., MATOS, E., REMA, A., LOPES, C., PIRES, M.A., GARTNER, F.
CD117 immunoexpression in canine mast cell tumours: correlations with pathological variables and proliferation markers.
BMC Vet. Res., 2007, **3**, 19.
28. GINN, P.E., FOX, L.E., BROWER, J.C., GASKIN, A., KURZMAN, I.D., KUBILIS, P.S.
Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors.
Vet.Pathol., 2000, **37**, 1, 33-39.
29. GRIER, R.L., DI GUARDO, G., MYERS, R., MERKLEY, D.F.
Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution.
J.Small Anim.Pract., 1995, **36**, 385-388.
30. GRIER, R.L., DI GUARDO, G., SCHAFFER, C.B., PEDROSA, B., MYERS, R., MERKLEY, D.F., THOUVENELLE, M.
Mast cell tumor destruction by deionized water.
Am.J.Vet.Res., 1990, **51**, 7, 1116-1120.
31. HAHN, K.A., KING, G.K., CARRERAS, J.K.
Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987-1988).
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2004, **224**, 1, 79-82.
32. HAHN, K.A., LANTZ, G.C., SALISBURY, S.K., BLEVINS, W.E., WIDMER, W.R.
Comparison of survey radiography with ultrasonography and x-ray computed tomography for clinical staging of subcutaneous neoplasms in dogs.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1990, **196**, 11, 1795-1798.

33. HAHN, K.A., OGLIVIE, G., RUSK, T., DEVAUCHELLE, P., LEBLANC, A., LEGENDRE, A., POWERS, B., LEVENTHAL, P.S., KINET, J.P., PALMERINI, F., DUBREUIL, P., MOUSSY, A., HERMINE, O.

Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors.

J.Vet.Intern.Med., 2008, 1-9.

34. HERSHEY, A.E., JONES, P.D., KLEIN, M.K.

Evaluation of combination vinblastine, lomustine, and prednisone for the treatment of canine mast cell tumors.

23th Proceedings of Veterinary Cancer Society, 2003, **71**.

35. HUNG, L.C., PONG, V.F., CHENG, C.R., WONG, F.I., CHU, R.M.

An improved system for quantifying AgNOR and PCNA in canine tumors.

Anticancer Res., 2000, **20**, 3273-3280.

36. ISHIGURO, T., KADOSAWA, T., TAKAGI, S., KIM, G., OHSAKI, T., BOSNAKOVSKI, D., OKUMURA, M., FUJINAGA, T.

Relationship of disease progression and plasma histamine concentrations in 11 dogs with mast cell tumors.

J.Vet.Intern.Med., 2003, **17**, 194-198.

37. ISOTANI, M., ISHIDA, N., TOMINAGA, M., TAMURA, K., YAGIHARA, H., OCHI, S., KATO, R., KOBAYASHI, T., FUJITA, M., FUJINO, Y., SETOGUCHI, A., ONO, K., WASHIZU, T., BONKOBARA, M.

Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs.

J.Vet.Intern.Med., 2008, **22**, 985-988.

38. JAFFE, M.H., HOSGOOD, G., KERWIN, S.C., HEDLUND, C.S., TAYLOR, H.W.

Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours.

J.Small Anim.Pract., 2000, **41**, 1, 7-11.

39. JAFFE, M.H., HOSGOOD, G., TAYLOR, H.W., KERWIN, S.C., HEDLUND, C.S., LOPEZ, M.K., DAVIDSON, J.R., MILLER, D.M., PARANJPE, M.
Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors.
Vet.Pathol., 2000, **37**, 1, 40-46.
40. KIUPEL, M., WEBSTER, J.D., KANEENE, J.B., MILLER, R., YUZBASIYAN-GURKAN, V.
The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors.
Vet.Pathol., 2004, **41**, 4, 371-377.
41. KIUPEL, M., WEBSTER, J.D., MILLER, R.A., KANEENE, J.B.
Impact of tumour depth, tumour location and multiple synchronous masses on the prognosis of canine cutaneous mast cell tumours.
J.Vet.Med.A.Physiol.Pathol.Clin.Med., 2005, **52**, 280-286.
42. KRAVIS, L.D., VAIL, D.M., KISSEBERTH, W.C., OGILVIE, G.K., VOLK, L.M.
Frequency of argyrophilic nucleolar organizer regions in fine-needle aspirates and biopsy specimens from mast cell tumors in dogs.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1996, **209**, 8, 1418-1420.
43. LADUE, T., PRICE, G.S., DODGE, R., PAGE, R.L., THRALL, D.E.
Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors.
Vet.Radiol.Ultrasound, 1998, **39**, 1, 57-62.
44. LANGENBACH, A., McMANUS, P.M., HENDRICK, M.J., SCHOFER, F.S., SORENMO, K.U.
Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2001, **218**, 9, 1424-1428.

45. LEGRAND, J.J., CARLIER, B., PARODI, A.L.

Apport de la cytologie au diagnostic, au pronostic, et au suivi thérapeutique du mastocytome chez le chien.

Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 1987, **60**, 269-278.

46. LEIBMAN, N.F., LANA, S.E., HANSEN, R.A., POWERS, B.E., FETTMAN, M.J.,
WITHROW, S.J., OGILVIE, G.K.

Identification of matrix metalloproteinases in canine cutaneous mast cell tumors.

J.Vet.Intern.Med., 2000, **14**, 583-586.

47. LEMARIE, R.J., LEMARIE, S.L., HEDLUND, C.S.

Mast cell tumors: clinical management.

Compend.Contin.Educ.Pract.Vet., 1995, **17**, 9, 1085-1101.

48. LONDON, C.A., GALLI, S.J., YUUKI, T., ZHIQING, H.U., HELFAND, S.C.,
GEISSLER, E.N.

Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene C-KIT.

Exp.Hematol., 1999, **27**, 4, 689-697.

49. LONDON, C.A., HANNAH, A.L., ZADOVOSKAYA, R., CHIEN, M.B., KOLLIAS-
BAKER, C., ROSENBERG, M., DOWNING, S., POST, G., BOUCHER, J., SHENOY, N.,
MENDEL, D.B., MCMAHON, G., CHERRINGTON, J.M.

Phase 1 dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies.

Clin.Cancer Res., 2003, **9**, 2755-2768.

50. LONDON, C.A., KISSEBERTH, W.C., GALLI, S.J., GEISSLER, E.N., HELFAND, S.C.

Expression of stem cell factor receptor (C-KIT) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumors.

J.Comp.Pathol., 1996, **115**, 399-414.

51. LONDON, C.A., SEGUIN, B.

Mast cell tumors in the dog.

Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 2003, **33**, 473-479.

52. MACY, D.W.

Canine mast cell tumors.

Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1985, **15**, 4, 783-803.

53. MARCONATO, L., BETTINI, G., GIACOBONI, C., ROMANELLI, G., CESARI, A., ZATELLI, A., ZINI, E.

Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement.

J.Vet.Intern.Med., 2008, **22**, 1001-1007.

54. McCRAW, D.L., MILLER, M.A., BERGMAN, P.J., WITHROW, S.J., MOORE, A.S., KNAPP, D.W., FOWLER, D., JOHNSON, J.C.

Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs.

J.Vet.Intern.Med., 1997, **11**, 6, 375-378.

55. McCRAW, D.L., MILLER, M.A., OGILVIE, G.K., WITHROW, S.J., BREWER, W.G., KLEIN, M.K., BELL, F.W., ANDERSON, S.K.

Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone.

J.Vet.Intern.Med., 1994, **8**, 6, 406-408.

56. McMANUS, P.M.

Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997).

J.Am.Vet.Med.Assoc., 1999, **215**, 3, 355-357.

57. MICHELS, G.M., KNAPP, D.W., DENICOLA, D.B., GLICKMAN, N., BONNEY, P.

Prognosis following surgical excision of canine cutaneous mast cell tumors with histopathologically tumor-free versus nontumor-free margins: a retrospective study of 31 cases.

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2002, **38**, 5, 458-466.

58. MILLER, D.M.

The occurrence of mast cell tumors in young Shar-peis.

J.Vet.Diagn.Invest., 1995, **7**, 360-363.

59. MISDORP, W.

Mast cells and canine mast cell tumours. A review.

Vet.Q., 2004, **26**, 156-169.

60. MIYOSHI, N., TOJO, E., OISHI, A., FUJIKI, M., MISUMI, K., SAKAMOTO, H.,
KAMEYAMA, K., SHIMIZU, T., YASUDA, N.

Immunohistochemical detection of P-glycoprotein (PGP) and multidrug resistance-associated protein (MRP) in canine cutaneous mast cell tumors.

J.Vet.Med.Sci., 2002, **64**, 6, 531-533.

61. MULLINS, M.N., DERNELL, W.S., WITHROW, S.J., EHRHART, E.J., THAMM, D.H.,
LANA, S.E.

Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004).

J.Am.Vet.Med.Assoc., 2006, **228**, 1, 91-95.

62. MURPHY, S., SPARKES, A.H., BLUNDEN, A.S., BREARLEY, M.J., SMITH, K.C.

Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours.

Vet.Rec., 2006, **158**, 287-291.

63. MURPHY, S., SPARKES, A.H., SMITH, K.C., BLUNDEN, A.S., BREARLEY, M.J.

Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival, and the efficacy of surgical resection.

Vet.Rec., 2004, **154**, 743-746.

64. NORTHRUP, N.C., HARMON, B.G., GIEGER, T.L., BROWN, C.A., CARMICHAEL, K.P., GARCIA, A., LATIMER, K.S., MUNDAY, J.S., RAKICH, P.M., RICHEY, L.J., STEDMAN, N.L., CHENG, A.L., HOWERTH, E.W.

Variation among pathologists in histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors.
J.Vet.Diagn.Invest., 2005, **17**, 245-248.

65. NORTHRUP, N.C., HOWERTH, E.W., HARMON, B.G., BROWN, C.A., CARMICHEAL, K.P., GARCIA, A.P., LATIMER, K.S., MUNDAY, J.S., RAKICH, P.M., RICHEY, L.J., STEDMAN, N.L., GIEGER, T.L.

Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference.

J.Vet.Diagn.Invest., 2005, **17**, 561-564.

66. NORTHRUP, N.C., ROBERTS, R.R., HARRELL, T.W., ALLEN, K.L., HOWERTH, E.W., GIEGER, T.L.

Iridium-192 interstitial brachytherapy as adjunctive treatment for canine cutaneous mast cell tumors.

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2004, **40**, 309-315.

67. OHASHI, E., MIYAJIMA, N., NAKAGAWA, T., TAKAHASHI, T., KAGECHIKA, H., MOCHIZUKI, M., NISHIMURA, R., SASAKI, N.

Retinoids induce growth inhibition and apoptosis in mast cell tumor cell lines.

J.Vet.Med.Sci., 2006, **68**, 8, 797-802.

68. O'KEEFE, D.A.

Canine mast cell tumors.

Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1990, **20**, 4, 1105-1115.

69. O'KEEFE, D.A., COUTO, C.G., BURKE-SCHWARTZ, C., JACOBS, R.M.

Systemic mastocytosis in 16 dogs.

J.Vet.Intern.Med., 1987, **1**, 75-80.

70. PARODI, A.

Le mastocytome du chien est-il une tumeur génétique?

Point Vét., 2000, **31**, 204, 67-68.

71. PASSANTINO, L., PASSANTINO, G., CIANCIOTTA, A., RIBAUD, M.R., LO PRESTI, G., RANIERI, G., PERILLO, A.

Expression of proto-oncogene C-Kit and correlation with morphological evaluations in canine cutaneous mast cell tumors.

Immunopharmacol.Immunotoxicol., 2008, **30**, 3, 609-621.

72. PATNAIK, A.K., EHLER, W.J., McEWEN, E.G.

Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs.

Vet.Pathol., 1984, **21**, 469-474.

73. PATNAIK, A.K., McEWEN, E.G., BLACK, A.P., LUCKOW, S.

Extracutaneous mast cell tumor in the dog.

Vet.Pathol., 1982, **19**, 608-615.

74. POIRIER, V.J., ADAMS, W.M., FORREST, L.J., GREEN, E.M., DUBIELZIG, R.R., VAIL, D.M.

Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumors.

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2006, **42**, 430-434.

75. PREZIOSI, R., MORINI, M., SARLI, G.

Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog.

J.Vet.Diagn.Invest., 2004, **16**, 554-561.

76. PREZIOSI, R., SARLI, G., PALTRINIERI, M.

Multivariate survival analysis of histological parameters and clinical presentation in canine cutaneous mast cell tumours.

Vet.Res.Commun., 2007, **31**, 287-296.

77. PREZIOSI, R., SARLI, G., PALTRINIERI, M.
Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog.
J.Comp.Pathol., 2004, **130**, 143-151.
78. PRYER, N.K., LEE, L.B., ZADOVASKAYA, R., YU, X., SUKBUNTHERNG, J.,
CHERRINGTON, J.M., LONDON, C.A.
Proof of target for SU11654: Inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors.
Clin.Cancer Res., 2003, **9**, 5729-5734.
79. RASSNICK, K.M., MOORE, A.S., WILLIAMS, L.E., LONDON, C.A., KINTZER, P.P.,
ENGLER, S.J., COTTER, S.M.
Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine).
J.Vet.Intern.Med., 1999, **13**, 6, 601-605.
80. REGUERA, M.J., FERRER, L., RABANAL, R.M.
Evaluation of an intron deletion in the c-kit gene of canine mast cell tumors.
Am.J.Vet.Res., 2002, **63**, 9, 1257-1261.
81. REGUERA, M.J., RABANAL, R.M., PUIGDEMONT, A., FERRER, L.
Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor.
Am.J.Dermatopathol., 2000, **22**, 1, 49-54.
82. RIVA, F., BRIZZOLA, S., STEFANELLO, D., CREMA, S., TURIN, L.
A study of mutations in the c-KIT gene of 32 dogs with mastocytoma.
J.Vet.Diagn.Invest., 2005, **17**, 385-388.
83. ROGERS, K.S.
Mast cell tumors: Dilemmas of diagnosis and treatment.
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1996, **26**, 1, 87-102.
84. ROMANSIK, E.M., REILLY, C.M., KASS, P.H., MOORE, P.F., LONDON, C.A.
Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors.
Vet.Pathol., 2007, **44**, 335-341.

85. SAKAI, H., NODA, A., SHIRAI, N., IIDAKA, T., YANAI, T., MASEGI, T.
Proliferative activity of canine mast cell tumours evaluated by bromodeoxyuridine incorporation and KI-67 expression.
J.Comp.Pathol., 2002, **127**, 233-238.
86. SATO, A.F., SOLANO, M.
Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: a retrospective study of 19 patients.
Vet.Radiol.Ultrasound, 2004, **45**, 1, 51-57.
87. SCASE, T.J., EDWARDS, D., MILLER, J., HENLEY, W., SMITH, K., BLUNDEN, A., MURPHY, S.
Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis.
J.Vet.Intern.Med., 2006, **20**, 151-158.
88. SEGUIN, B., BESANCON, M.F., McCALLAN, J.L., DEWE, L.L., TENWOLDE, M.C., WONG, E.K., KENT, M.S.
Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumors: 28 dogs (1994-2002).
J.Vet.Intern.Med., 2006, **20**, 933-940.
89. SEGUIN, B., LEIBMAN, N.F., BREGAZZI, V.S., OGILVIE, G.K., POWERS, B.E., DERNELL, W.S., FETTMAN, M.J., WITHROW, S.J.
Clinical outcome of dogs with grade II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999).
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2001, **218**, 7, 1120-1123.
90. SFILIGOI, G., RASSNICK, K.M., SCARLETT, J.M., NORTHRUP, N.C., GIEGER, T.L.
Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001).
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2005, **226**, 8, 1368-1374.

91. SIMOES, J.P.C., SCHONING, P., BUTINE, M.
Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods.
Vet.Pathol., 1994, **31**, 6, 637-647.
92. SIMPSON, A.M., LUDWIG, L.L., NEWMAN, S.J., BERGMAN, P.J., HOTTINGER, H.A., PATNAIK, A.K.
Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2004, **224**, 2, 236-240.
93. STANCLIFT, R.M., GILSON, S.D.
Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 2008, **232**, 1, 53-62.
94. STREFEZZI, R.F., XAVIER, J.G., CATAO-DIAS, J.L.
Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors.
Vet.Pathol., 2003, **40**, 3, 268-275.
95. TAKAHASHI, T., KADOSAWA, T., NAGASE, M., MOCHIZUKI, M., MATSUNAGA, S., NISHIMURA, R., SASAKI, N.
Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor.
J.Vet.Med.Sci., 1997, **59**, 11, 995-1001.
96. THAMM, D.H., MAULDIN, E.A., VAIL, D.M.
Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor- 41 cases (1992-1997).
J.Vet.Intern.Med., 1999, **13**, 5, 491-497.
97. THAMM, D.H., TUREK, M.M., VAIL, D.M.
Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases.
J.Vet.Med.Sci., 2006, **68**, 6, 581-587.

98. THAMM, D.H., VAIL, D.M.

Mast cell tumors.

In WITHROW, S.J., VAIL, D.M.

Withrow and MacEwen's small animal oncology. 4th edition. Hardcover: Saunders-Elsevier, 2006, 402-424.

99. TRUMEL, C., BOURGES-ABELLA, N., TOURON, C., LANORE, D., GEFFRE, A., DIQUELOU, A., GUELFY, J.F., BRAUN, J.P.

Adverse haematologic effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours.

J.Vet.Med., 2005, **52**, 275-279.

100. TURREL, J.M., KITCHELL, B.E., MILLER, L.M., THEON, A.

Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs.

J.Am.Vet.Med.Assoc., 1988, **193**, 8, 936-940.

101. WEBSTER, J.D., YUZBASIYAN-GURKAN, V., KANEENE, J.B., MILLER, R.A., RESAU, J.H., KIUPEL, M.

The role of C-Kit in tumorigenesis : evaluation in canine cutaneous mast cell tumors.

Neoplasia, 2006, **8**, 2 , 104-111.

102. WEBSTER, J.D., YUZBASIYAN-GURKAN, V., MILLER, R.A., KANEENE, J.B., KIUPEL, M.

Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication.

Vet.Pathol., 2007, **44**, 3, 298-308.

103. WEBSTER, J.D., YUZBASIYAN-GURKAN, V., THAMM, D.H., HAMILTON, E., KIUPEL, M.

Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone.

BMC Vet. Res., 2008, **4**, 32.

104. WEISSE, C., SHOFER, F.S., SORENMO, K.

Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision.

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2002, **38**, 1, 71-73.

105. ZEMKE, D., YAMINI, B., YUZBASIYAN-GURKAN, V.

Mutations in the juxtamembrane domain of c-kit are associated with higher grade mast cell tumors in dogs.

Vet.Pathol., 2002, **39**, 5, 529-535.

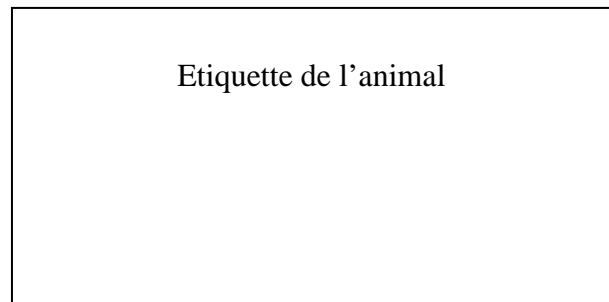
Rapport-Gratuit.com

ANNEXES

Annexe 1 : Grading des mastocytomes et fréquence relative, d'après Patnaik (72).

Grade	I	II	III
Fréquence relative	37%	43%	20%
Degré de l'envahissement tumoral	Infiltration dermique	Derme profond et tissu sous-cutané	Tissu sous-cutané et tissu profond
Densité et morphologie cellulaires	Cellules disposées en amas ou en chapelets Cellules rondes, bien différenciées, monomorphes Noyaux ronds, à chromatine condensée Cytoplasme abondant à contours nets Granulations de taille moyenne	Cellularité variable Cellules disposées en groupe Cellules rondes ou ovoïdes. Parfois cellules géantes Noyaux ronds ou dentelés à chromatine dispersée, contenant un seul nucléole. Rares cellules binucléées Cytoplasme souvent abondant à contour net Granulations fines et indistinctes ou grosses granulations hyperchromatiques	Cellularité importante Cellules pléomorphiques Cellules géantes fréquentes Noyaux pléomorphes et vésiculés pouvant contenir jusqu'à 3 nucléoles. Cellules binucléées fréquentes Cytoplasme à contour indistinct Granulations fines ou absentes
Mitoses	Pas de mitose	Rares (1 à 2 par champ au grossissement 400)	Nombreuses (3 à 6 par champ au grossissement 400)
Nature de la « stroma-réaction »	Pas d'œdème ni de nécrose	Stroma fibro-vasculaire et scléro-hyalin. Zones diffuses d'œdème et de nécrose	Œdème, hémorragie et/ou nécrose fréquents

Annexe 2 : Fiche de suivi d'un animal



1. L'animal :

- Nom de l'animal :
- Coordonnées des propriétaires :
- Date de naissance :
- Sexe : Mâle Femelle Stérilisé(e)
- Race :
- Age lors de l'apparition de la tumeur :

2. La tumeur :

- Localisation :
- Taille :
- Aspect macroscopique :

3. L'analyse histologique :

- Grade :
- Index Ki-67 :
- Marges : Saines Infiltrées

4. Le bilan d'extension :

- Nœuds lymphatiques locaux-régionaux : Négatif Positif ND
- Buffy-coat : Négatif Positif ND
- Echographie abdominale : Négatif Positif ND
- Cytoponction foie : Négatif Positif ND
- Cytoponction rate : Négatif Positif ND
- Myélogramme : Négatif Positif ND

5. Autres tumeurs présentes :

Annexe 3: Données de l'étude (ND : Non déterminé ; NC : Non conclusif ; * : concordance cyto et histo du NL ; en italique : histo NL non conclusive).

	Sexe	Age	Race	Analyse histologique			Résultats du bilan d'extension						Localisation
				Grade	KI-67	Marges	Cyto NL	Buffy-coat	Echo abdo	Cyto foie	Cyto rate	MO	
1	Femelle stérilisée	10,5	Golden Retriever	2	>10 %	Infiltrées	Positif*	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	Thorax, antérieur G, inguinal
2	Femelle	8,5	Labrador	2	ND	Saines	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	Oreille droite
3	Femelle stérilisée	6,5	Labrador	2	>10 %	Infiltrées	<i>Positif</i>	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Mandibule G
4	Mâle	7	Labrador	2	>10 %	Saines	ND	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Thorax
5	Femelle	11,5	Croisée	2	>10 %	Saines	ND	ND	Douteux	ND	Négatif	Négatif	Flanc D
6	Mâle	11	Labrador	2	<10 %	Saines	ND	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Scrotum
7	Mâle	2,5	Croisé Labrador	2	>10 %	Saines	Positif*	ND	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Ars G
8	Mâle	9	Labrador	2	<10%	Infiltrées	ND	ND	Douteux	Négatif	Négatif	Négatif	Antérieur G
9	Mâle	5,5	Boxer	2	>10 %	Saines	NC	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Postérieur G
10	Femelle	6,5	Boxer	ND	ND	ND	<i>Positif</i>	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Postérieur D
11	Femelle stérilisée	9,5	Labrador	ND	ND	ND	ND	ND	Douteux	Négatif	NC	ND	Thorax, abdomen
12	Mâle	2,5	Croisé	3	>10%	Saines	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Flanc D
13	Mâle	5,5	Labrador	ND	ND	ND	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Poitrail
14	Mâle	6,5	Boxer	2	<10 %	Saines	ND	ND	Douteux	Négatif	Négatif	Négatif	Scrotum
15	Mâle	7	Labrador	2	>10 %	Saines	NC	ND	Négatif	ND	Négatif	NC	Scrotum, thorax
16	Femelle	6,5	Shar Peï	ND	ND	ND	ND	ND	Négatif	ND	Positif	Négatif	Paupière
17	Femelle	8	Rottweiler	2	>10 %	Saines	ND	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Mamelle
18	Mâle	6,5	Boxer	2	>10 %	Saines	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Scrotum
19	Mâle	6,5	Labrador	2	>10%	ND	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Multicentrique
20	Femelle stérilisée	9	Boxer	2	>10 %	Saines	Positif*	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Antérieur D
21	Femelle stérilisée	11	Caniche	ND	ND	ND	<i>Positif</i>	ND	Négatif	ND	Négatif	Négatif	Cou
22	Mâle	5,5	Boxer	1	ND	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Scrotum
23	Femelle	7	Boxer	2	>10%	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Vulve, mamelle

24	Femelle	6,5	Labrador	1	ND	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Base queue
25	Mâle	6,5	Boxer	2	<10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Joue, scrotum
26	Mâle	3,5	Shi-tzu	2	>10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Abdomen, pattes, dos
27	Mâle	8,5	Boxer	2	>10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Scrotum
28	Femelle	7	Setter	1	<10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Thorax
29	Mâle	10	Berger belge	2	>10%	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Scrotum
30	Mâle	7	Boxer	1	ND	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Cou
31	Femelle stérilisée	11,5	Epagneul breton	2	<10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Jonction cutanéomuqueuse bouche
32	Femelle	11,5	Epagneul breton	2	<10%	ND	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Dos
33	Femelle stérilisée	11	Labrador	2	>10%	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Flanc antérieur
34	Femelle	10	Boxer	2	ND	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Face
35	Femelle stérilisée	5	Doberman	2	>10%	Infiltrées	Positif*	Positif	Positif	ND	ND	Positif	Postérieur
36	Mâle	12	Caniche	3	ND	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Cuisse G
37	Femelle	8	Boxer	2	<10%	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Cou
38	Mâle	12	Boxer	2	ND	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Scrotum
39	Mâle	9	Boxer	1	<10%	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Auge (2), cou, dos
40	Mâle	9,5	Setter	2	<10%	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Base fourreau
41	Mâle	4	Boxer	1	ND	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	ND
42	Mâle	8	Boxer	1	ND	ND	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Flanc G
43	Femelle	8,5	Boxer	1	ND	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Grasset, thorax
44	Femelle	7	Pointer	2	>10%	Infiltrées	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Multicentrique
45	Femelle	5	Boxer	2	>10%	Infiltrées	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Dos
46	Mâle	10	Labrador	2	<10%	Saines	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Mamelle
47	Femelle	8,5	Labrador	2	<10%	Saines	Positif*	Négatif	Négatif	ND	ND	Négatif	Postérieur D, mamelle
48	Femelle stérilisée	6,5	Boxer	2	ND	ND	Négatif	Négatif	Négatif	ND	ND	ND	Vulve

Toulouse, 2008

NOM : **LE BOULCH**

Prénom : **YANNICK**

TITRE : CHOIX DU BILAN D'EXTENSION DANS LE MASTOCYTOME CUTANE CANIN : ETUDE RETROSPECTIVE.

RESUME :

Le mastocytome cutané canin a un comportement biologique imprévisible, variant d'une tumeur bénigne à une tumeur maligne à haut potentiel métastatique. Son bilan d'extension comprend de nombreuses analyses, mais la pertinence de la réalisation systématique de toutes celles-ci a été peu documentée.

L'objet de cette thèse a été d'effectuer tout d'abord, une revue bibliographique sur le bilan d'extension et le pronostic de cette tumeur, et sur les stratégies thérapeutiques qui en découlent, puis de présenter une étude rétrospective sur le choix du bilan d'extension, réalisée à partir de 48 cas de mastocytomes cutanés.

Les résultats de cette étude montrent que le bilan d'extension peut être réalisé en deux étapes, dont la première est l'analyse du nœud lymphatique loco-régional. En effet, quand celui-ci n'est pas infiltré, le reste du bilan d'extension est négatif dans tous les cas. Il y a alors peu de pertinence à proposer un bilan d'extension complet.

MOTS-CLES : Mastocytome ; Bilan d'extension ; Chien ; Carnivore.

ENGLISH TITLE: THE CHOICE OF THE STAGING IN CANINE CUTANEOUS MAST CELL TUMOR: A RETROSPECTIVE STUDY.

ABSTRACT :

Canine cutaneous mast cell tumor has an unpredictable biologic behaviour, ranging from a benign tumor to a malignant tumor with high risk of metastases. Its staging needs numerous analyses, but the relevance of the systematic realization of all these has been little documented.

The aim of this study was to carry out first, a bibliographic review about the staging, the prognosis and the clinical management of this tumor, and then to perform a retrospective study about the choice of the staging, carried out with 48 cases of cutaneous mast cell tumors.

The results of this study show that the staging can be carried out in two steps, first by analysing loco-regional lymph node. When the latter is not infiltrated, the other analyses of the staging are negative in all the cases. So there is little relevance to propose a complete staging.

KEYWORDS : Mast cell tumor; Staging; Dog; Carnivore.