

---

# LE MASTOCYTOME CUTANE CANIN : ACTUALITES PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Xavier, Alain, Jean-Pierre AUBINEAU**  
Né, le 1<sup>er</sup> août 1975 à COLOMBES (Hauts-de-Seine)

---

**Directeur de thèse : Mlle le Docteur Catherine TRUMEL**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Claude CARATERO**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

**Mlle Catherine TRUMEL**

**Mme Nathalie BOURGES-ABELLA**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur par intérim	: M.	<b>G. BONNES</b>
Directeurs honoraires.....	: M.	<b>R. FLORIO</b>
	M.	<b>R. LAUTIE</b>
	M.	<b>J. FERNEY</b>
	M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	: M.	<b>A. BRIZARD</b>
	M.	<b>L. FALIU</b>
	M.	<b>C. LABIE</b>
	M.	<b>C. PAVAU</b>
	M.	<b>F. LESCURE</b>
	M.	<b>A. RICO</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **ECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

## PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAITRES DE CONFERENCES 1<sup>ère</sup> CLASSE

- M. **ASIMUS Erick**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS- BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **GAYRARD Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAITRES DE CONFERENCES 2<sup>e</sup> CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **HAY Magali**, *Zootechne*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mlle **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

**A Monsieur le Professeur CARATERO**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

*Histologie-Embryologie*

Qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.

Qu'il soit assuré de mes sentiments les plus respectueux.

**A Mademoiselle le Docteur TRUMEL**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

Tous mes remerciements pour son soutien au cours de ce travail et son amitié.

**A Madame le Docteur BOURGES-ABELLA**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Histologie, Anatomie Pathologique*

Que nous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.



**A mes parents.**



# LE MASTOCYTOME CUTANE CANIN : ACTUALITES PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

<b>Introduction</b> .....	4
---------------------------	---

## Première partie : pronostic du mastocytome cutané canin

### Chapitre 1

#### **Les facteurs pronostiques cliniques**

1. L'âge, le sexe et la race de l'animal .....	7
2. La taille de la tumeur .....	7
3. La vitesse de croissance de la tumeur .....	7
4. La localisation de la tumeur .....	7
5. Le stade clinique .....	8
6. La durée de rémission .....	8

### Chapitre 2

#### **Le grading histologique**

1. Le grading de Bostock .....	10
2. Le grading de Patnaïk .....	10
a. Intérêt.....	10
b. Limites .....	11

### Chapitre 3

#### **Les nouvelles méthodes d'évaluation de la malignité des mastocytomes**

1. Les marqueurs de prolifération cellulaire .....	13
a. L'index AgNOR .....	13
b. L'index PCNA .....	15
c. L'index Ki-67 .....	16
2. La protéine p53 .....	16
3. La polyploïdie .....	17

## Deuxième partie : thérapeutique du mastocytome

### Chapitre 1

#### **La chirurgie**

1. Intérêt et limites de la chirurgie ..... 19
2. Impératifs chirurgicaux ..... 20
3. Complications per et post-opératoires ..... 21

### Chapitre 2

#### **La chimiothérapie**

1. Les corticoïdes ..... 22
  - a. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes ..... 22
  - b. Modalités d'utilisation ..... 23
  - c. Intérêt et limites de la corticothérapie ..... 23
2. La lomustine ..... 24
3. La vincristine ..... 25
4. La mitoxantrone ..... 25
5. La L-asparaginase ..... 26
6. Le chlorambucil ..... 26
7. L'association vincristine-cyclophosphamide-hydroxyurée-prednisone ..... 26
8. L'association doxorubicine-prednisone ..... 26
9. L'association vinblastine-prednisone ..... 27

### Chapitre 3

#### **La radiothérapie**

1. Modalités de radiothérapie ..... 29
2. Intérêt et limites de la radiothérapie ..... 30
  - a. En fonction du grade histologique ..... 30
  - b. En fonction du stade clinique ..... 32
  - c. La radiothérapie doit-elle être utilisée seule ou associée ? ..... 32
3. Effets secondaires de la radiothérapie ..... 33

### Chapitre 4

#### **Les traitements alternatifs**

1. Utilisation d'eau déionisée et d'eau distillée ..... 34
  - a. En complément de la chirurgie ..... 34
  - b. En monothérapie ..... 35
2. Utilisation de l'hyperthermie ..... 35
3. La cryochirurgie ..... 37
4. L'immunothérapie ..... 37
  - a. Immunostimulation par *Corynebacterium parvum* ..... 37

b. Immunostimulation par Propionibacterium acnes .....	37
5. La thérapie photodynamique .....	37

Chapitre 5

<b>Le traitement du syndrome paranéoplasique .....</b>	<b>39</b>
--	-----------

**Troisième partie : choix d'un protocole thérapeutique**

(p.41)

<b>Conclusion .....</b>	<b>46</b>
-------------------------	-----------

**Annexe**

<b>Tableaux et figures .....</b>	<b>47</b>
----------------------------------	-----------

**Bibliographie**

(p.61)



# INTRODUCTION

Le mastocytome est une tumeur des mastocytes, qui sont des cellules à vocation inflammatoire synthétisées dans la moelle osseuse, et qu'on retrouve le plus souvent dans les zones d'interface entre l'organisme et le milieu extérieur, notamment dans le derme.

Cliniquement, le mastocytome peut prendre la forme de nodules dermiques isolés ou multiples, d'un empâtement œdémateux (souvent au niveau du périnée, du fourreau ou du scrotum), ou d'une tumeur sous-cutanée infiltrante et atypique.

Les mastocytomes représentent, selon les auteurs, entre 7 et 21 % des tumeurs cutanées du chien (20,27,95). Les animaux atteints sont âgés en moyenne de neuf ans (13,17,22,91). Mâles et femelles sont indifféremment touchés. Les races pour lesquelles une prédisposition a été démontrée sont en premier lieu la race Boxer (qui monopolise selon les auteurs entre 35 et 83 % des cas), puis les races Bull Terrier, Boston Terrier, Fox Terrier et Labrador (12,43,54,83,85,91,93). Cette tumeur peut apparaître à n'importe quel endroit du corps, mais le tronc, la région périnéale et les extrémités sont les régions les plus souvent atteintes (9).

Le mastocytome cutané peut à terme participer à un processus de dissémination interne par voie lymphatique et sanguine. Les premiers organes touchés sont les nœuds lymphatiques loco-régionaux, puis la rate, le foie et la moelle osseuse. Les reins et les poumons sont plus rarement atteints. Le bilan d'extension comprend donc la cytoponction du nœud lymphatique régional, le myélogramme et l'imagerie médicale. La radiographie thoracique n'a d'intérêt que dans le cadre de la recherche d'une hypertrophie des nœuds lymphatiques sternaux, médiastinaux et hilaires lors de mastocytome situé dans la moitié antérieure du corps. En effet les métastases pulmonaires sont rarissimes. La cytoponction ganglionnaire doit être systématique : un nœud lymphatique peut être de taille normale et entièrement remanié par une métastase tumorale. A l'inverse, il peut être élargi et simplement le siège d'une hyperplasie, notamment si la tumeur est ulcérate ou nécrotique. Le praticien doit également toujours garder à l'esprit le manque de sensibilité de la cytoponction à l'aiguille fine. La présence de mastocytes dans le sang doit être interprétée avec beaucoup de précautions. En effet de nombreuses pathologies, comme des allergies, des syndromes inflammatoires, ou d'autres tumeurs peuvent engendrer des libérations, parfois massives, de mastocytes circulants (19,74). L'étude de la morphologie des mastocytes circulants pour différencier un processus métastatique d'un phénomène réactionnel n'a fait l'objet, à notre connaissance, d'aucune publication.

La réalisation d'une numération-formule sanguine a néanmoins un intérêt majeur dans le bilan des mastocytomes : elle permet de détecter la présence d'une anémie ferriprive secondaire aux ulcérations gastro-intestinales dues à la libération d'histamine par les mastocytes tumoraux. Les autres manifestations paranéoplasiques décrites lors de mastocytome sont des hémorragies par relargage d'héparine par les mastocytes, des chocs hypotensifs, des arythmies, des bronchospasmes, des retards de cicatrisation, des glomérulonéphrites focales et un déficit de la réponse immunitaire.

Des incertitudes persistent encore sur l'étiologie des mastocytomes. Des études récentes ont permis d'établir une relation entre certains mastocytomes et des anomalies génétiques. Ces anomalies concernent un gène (le gène « c-kit ») codant pour un récepteur transmembranaire nommé « kit », qui est impliqué dans la migration embryonnaire, la multiplication et la différenciation de plusieurs lignées cellulaires dont les mastocytes. Ces deux études (68,71), portant sur 18 cas de mastocytomes cutanés canins au total, ont montré la présence, dans 50 % des cas, de plusieurs mutations du gène c-kit aboutissant à une activation

autonome, constitutive et permanente du récepteur kit, et donc à une prolifération et une maturation incontrôlée des précurseurs des mastocytes. L'origine de ces mutations est aujourd'hui inconnue. Pour certains elles sont provoquées par des virus (16,18), pour d'autres la prédisposition de certaines races de chiens au mastocytome plaide plutôt en faveur d'une origine purement génétique (90).

Des lacunes existent également dans notre compréhension du comportement biologique des mastocytomes, ainsi que sur le protocole thérapeutique idéal.

Dans cette thèse, nous ferons donc le point des connaissances actuelles concernant les facteurs pronostiques (cliniques et histologiques) de ces tumeurs, puis sur les nouvelles méthodes d'évaluation de la malignité des mastocytomes.

Nous étudierons ensuite les résultats des moyens thérapeutiques qui ont été utilisés jusqu'à ce jour pour traiter cette tumeur.

Sur la base de ces résultats et de la connaissance des possibilités d'évolution des mastocytomes, nous proposerons enfin un arbre décisionnel pour le choix d'un protocole thérapeutique.

**PREMIERE PARTIE**

**PRONOSTIC DU  
MASTOCYTOME CUTANE CANIN**

## Chapitre 1

# LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES

### 1. L'ÂGE, LE SEXE ET LA RACE DE L'ANIMAL

L'âge et le sexe n'affectent pas le pronostic des mastocytomes cutanés canins (8,91,95). En revanche, les chiens Boxers semblent avoir des mastocytomes généralement plus différenciés, et donc de meilleur pronostic, que les chiens des autres races (cf tableau I) (8,12,42).

### 2. LA TAILLE DE LA TUMEUR

Ginn *et al.* (42) ont montré, dans une étude concernant 83 chiens atteints de mastocytome, que la médiane de survie de ces animaux était significativement plus élevée ( $P=0,0001$ ) pour ceux dont la tumeur avait un plus long diamètre inférieur à 5 cm. De même, LaDue *et al.* (62) ont montré que les chiens atteints d'une tumeur de moins de 9 cm<sup>3</sup> avaient une durée de rémission significativement plus longue que ceux atteints d'une tumeur de plus de 10 cm<sup>3</sup> ( $P=0,006$ ) lors de traitement radiothérapique.

Les mastocytomes de grande taille sont donc de moins bon pronostic que les mastocytomes de petite taille.

### 3. LA VITESSE DE CROISSANCE DE LA TUMEUR

Ce facteur a été étudié par Bostock (12), qui a défini un index *Taille de la tumeur au moment de la chirurgie / durée écoulée entre l'apparition de la tumeur et la chirurgie*, exprimé en cm<sup>3</sup> / semaine. Lorsque cet index était inférieur à un, 60 % des animaux étaient vivants 30 semaines après la chirurgie, contre 29 % lorsqu'il était supérieur à cinq.

Bostock a également montré que les chiens qui avaient des tumeurs ayant évolué pendant plus de 28 semaines avant la chirurgie vivaient significativement plus longtemps que les autres. Il s'agissait en général de tumeurs bien différenciées.

### 4. LA LOCALISATION DE LA TUMEUR

Plusieurs auteurs ont fait état d'un mauvais pronostic pour les tumeurs localisées aux régions périnéale et inguinale, au scrotum, au prépuce (68,98,114) et plus généralement au tronc (113). Cependant des études récentes n'ont pas montré d'association significative entre

la localisation des mastocytomes et leur évolution (3,8,39,109). Ce paramètre est donc aujourd'hui difficile à interpréter.

## 5. LE STADE CLINIQUE

Les stades cliniques sont définis dans le tableau II. Les stades élevés, correspondant aux tumeurs infiltrantes, en voie de métastase, ou récidivantes, sont de moins bon pronostic que le stade 1 (59,113). Thamm *et al.* (109) ont montré que les récurrences étaient statistiquement associées à un taux de survie faible ( $P=0,0012$ ) (cf figure 1), et une durée de rémission après chimiothérapie plus courte. Il est généralement admis que lorsque les mastocytomes récidivent, leur grade est plus élevé (79,114). Ils sont donc de moins bon pronostic.

Une polémique existe quant au stade correspondant aux mastocytomes multicentriques. Les classifications dérivées de celle de l'OMS (79,113) les placent systématiquement à un stade élevé (3 ou 4), mais plusieurs auteurs (109,113) n'ont pas mis en évidence de différence de pronostic entre les mastocytomes isolés et les multicentriques. Il n'est à ce jour pas clairement élucidé s'il s'agit d'une dissémination métastatique ou de tumeurs indépendantes.

## 6. LA DUREE DE REMISSION

Plusieurs auteurs ont tenté d'identifier des délais « seuils » au-delà desquels l'absence de récurrence locale ou la survie pouvaient être considérées comme définitives :

### *Délai seuil pour les récurrences locales*

Dans une étude concernant des chiens traités par une radiothérapie précédée ou non d'une chirurgie, 16 des 17 chiens ayant récidivé l'ont fait dans les huit mois qui ont suivi le début du traitement radiothérapique. Le 17<sup>ème</sup> chien a récidivé 16 mois après (113).

Dans trois autres études, la durée moyenne d'apparition des récurrences après traitement était d'environ six mois, avec un intervalle global allant de 1 à 18 mois. Ces chiens (61 en tout) étaient traités par chirurgie et/ou radiothérapie (1,2,8).

Jaffe *et al.* (59) ont observé une médiane de 180 jours (intervalle 25 à 630 jours) pour la durée avant récurrence de huit chiens traités par chirurgie au moins (la réalisation ou non de traitements complémentaires n'est pas précisée).

Enfin, dans une dernière étude portant sur des mastocytomes de grade II et de stade 0 traités par radiothérapie, les quatre récurrences observées sont survenues dans un intervalle allant de 261 à 518 jours (3).

La majorité des récurrences semble donc survenir au cours des 12 mois suivant le traitement. Cependant d'autres, plus tardives, peuvent également être observées. Toutes les récurrences décrites ici sont apparues dans les 21 mois qui ont suivi le traitement. Jaffe *et al.* (59) ont noté une association significativement négative entre la durée avant récurrence, le stade clinique et le grade histologique : dans leur étude, plus le stade ou le grade étaient élevés, plus les récurrences apparaissaient rapidement. On peut également remarquer que les quatre récurrences tardives observées par Al-Sarraf *et al.* (3) (intervalle 261 à 518 jours) concernaient des chiens soumis

à un traitement ayant donné d'excellents résultats sur l'ensemble des chiens de l'étude : le taux de rémission complète était de 86 % cinq ans après le traitement, pour des animaux atteints uniquement de mastocytome de grade II et de stade 0. Il semble donc que plus le contexte initial est favorable, plus les récives sont tardives.

### ***Délai seuil pour la survie***

Dans une étude portant sur 83 chiens atteints de mastocytomes de grade I, II et III, Patnaïk *et al.* (91) ont remarqué l'existence d'un délai seuil d'un an et huit mois : tous les chiens atteignant ce seuil vivants étaient encore vivants quatre ans après la chirurgie. Cependant ce phénomène de stabilisation des mortalités aux alentours du vingtième mois n'a pas été retrouvé par Bensignor (8), qui n'a observé aucun délai seuil sur 85 cas de mastocytomes traités par chirurgie et radiothérapie, et suivis pendant plus de 40 mois.

Ces facteurs cliniques fournissent donc quelques renseignements sur la possible évolution des mastocytomes. Certains de ces facteurs, comme la race et la présence d'une récive, sont directement liés au grade histologique de la tumeur. D'autres, comme la taille de la tumeur ou la présence de métastases, ne le sont pas forcément. Ces derniers doivent impérativement être pris en compte en même temps que le grade histologique pour l'établissement du pronostic des mastocytomes cutanés canins.

## Chapitre 2

# LE GRADING HISTOLOGIQUE

Le « grading » histologique est un classement des tumeurs en fonction de leur malignité, déterminée par examen histo-pathologique. Les critères de malignité pris en compte sont le degré de différenciation des tumeurs et leur index mitotique. Bostock en 1973 (12), puis Patnaïk *et al.* en 1984 (91), ont proposé deux méthodes de grading différentes.

### 1. LE GRADING DE BOSTOCK

Les critères de grading sont présentés dans le tableau III. Bostock note des différences statistiquement significatives entre les trois groupes pour ce qui concerne la moyenne de la durée de survie. Cette moyenne a été déterminée sur des chiens ayant subi une exérèse large de leur mastocytome. Certains d'entre eux faisaient déjà l'objet de métastases à ce moment-là. La durée moyenne de survie et le taux de survie à 30 semaines figurent dans le tableau IV.

Cette classification est aujourd'hui délaissée au profit de celle de Patnaïk *et al.* (91), qui semble mieux corrélérer avec le pronostic et l'évolution des tumeurs. En effet, dans l'étude de Bostock, bien que les différences observées entre les trois groupes soient statistiquement significatives ( $P=0,01$  pour la comparaison grade 3/grades 1 et 2, et  $P=0,05$  pour la comparaison grade 1/grade 2), elles sont moins marquées que celles existant entre les trois grades définis par Patnaïk *et al.* ( $P<0,0001$  pour les comparaisons grade 1/grade 2, grade 1/grade 3 et grade 2/grade 3).

### 2. LE GRADING DE PATNAIK

Les critères de grading sont présentés dans le tableau V. La fréquence relative de chacun des trois grades figure dans le tableau VI. Plusieurs autres auteurs utilisant ce grading ont trouvé des fréquences similaires (1,42,77,80,107).

#### a. Intérêt

Les résultats de Patnaïk *et al.* (91) ont été obtenus à partir de 83 chiens ayant tous subi une exérèse large de leur tumeur, et étant cliniquement exempts de mastocytome après la chirurgie. Les chiens décédés sont tous morts en raison de leur mastocytome. Le taux de survie à 1500 jours, ainsi que l'évolution du taux de survie en fonction du temps et du grade sont présentés dans le tableau VII et la figure 2. Les différences entre les trois groupes pour la valeur du taux de survie sont statistiquement significatives, avec  $P<0,0001$ . Cette méthode de grading est donc très bien corrélée à l'évolution des mastocytomes.

D'autres études, utilisant une population de départ semblable (c'est-à-dire des chiens atteints de mastocytome et traités par exérèse large), ont obtenu des taux de survie similaire

pour les trois grades. Leurs résultats sont présentés en parallèle à ceux de Patnaïk *et al.* dans le tableau VII.

Le grading de Patnaïk, dont l'emploi est aujourd'hui généralisé, constitue donc un moyen sûr et fiable pour prévoir l'évolution des mastocytomes traités par chirurgie large.

## **b. Limites**

Elles sont au nombre de quatre :

- L'appréciation du grade par le pathologiste reste quelque peu subjective.
- D'autres facteurs, comme le stade clinique, doivent être impérativement pris en compte pour l'établissement d'un pronostic (cf chapitre 1).
- Dans chaque grade défini par Patnaïk *et al.*, le comportement de certains mastocytomes reste imprévisible : pour les mastocytomes de grade II, on sait seulement qu'un chien sur deux ne sera pas mort de son mastocytome quatre ans après la chirurgie. Et malheureusement, comme l'ont confirmé d'autres études, ce sont les mastocytomes les plus fréquents (1,42,80,107). Les résultats de Patnaïk *et al.* et d'autres observations cliniques anecdotiques (59) montrent également que certains grade I peuvent se comporter de façon maligne et certains grade III de façon bénigne : ici 7 % des chiens atteints de grade I étaient morts de leur mastocytome quatre ans après, et 6 % des chiens atteints de grade III encore vivants à cette même date. L'explication de ces résultats « aberrants » réside probablement en partie dans le fait que la fraction de croissance, qui est un critère majeur de malignité, a été intégrée dans les critères d'établissement des grades histologiques par le biais de l'index mitotique. Or il a été montré que cet index, qui correspond à la fréquence des mitoses observées au sein des tumeurs, manque de sensibilité : en effet les tumeurs très malignes ont fréquemment un index mitotique bas (14). De plus, la période du cycle cellulaire durant laquelle on peut observer les figures de mitoses (la phase M) est très courte, et ces figures sont parfois difficiles à reconnaître de façon univoque (30,48). C'est donc un marqueur relativement mauvais de la fraction de croissance des mastocytomes, pouvant fausser l'évaluation de la malignité de ces tumeurs.
- Le terme d'exérèse « large » utilisé par Patnaïk *et al.* reste imprécis. Aucune information n'est donnée sur l'état des marges d'exérèse. Celles-ci n'ont probablement pas fait l'objet d'une analyse histologique. Les auteurs précisent seulement que les chiens étaient « cliniquement exempts de mastocytome » après la chirurgie. Dans les autres études trouvant des taux de survie similaires à ceux de Patnaïk *et al.*, soit aucune précision n'est donnée quant aux marges d'exérèse (80), soit il y a un nombre non précisé d'animaux chez qui elles se sont révélées infiltrées après analyse histologique (1). Tout cela crée une incertitude qui fait qu'on ne sait pas exactement de quels mastocytomes on parle lorsqu'on annonce ces taux de survie. Cela n'a pas beaucoup d'importance pour les grades I et III, pour lesquels le pronostic est de toute façon assez radical, mais cela en a peut-être pour les grade II : une étude récente (104), portant sur 55 cas de mastocytomes de grade II traités par chirurgie ayant tous (sauf trois d'entre eux) des marges d'exérèse saines (analyse

histologique à l'appui), obtient même un taux de survie de 84 %, bien supérieur aux 44 % de Patnaïk *et al.* (91). Il faut cependant noter que la durée de suivi de ces animaux (médiane de 540 jours) était plus courte que dans les études de Patnaïk *et al.*, Abadie *et al.*(1) et Magnol *et al.* (80).

En conclusion, il reste difficile de donner un pronostic pour un mastocytome de grade II, que ses marges d'exérèse soient infiltrées ou non. On verra cependant que des techniques d'immuno-histochimie permettent aujourd'hui d'affiner le pronostic de ces tumeurs (cf première partie, chapitre 3, paragraphe 1.c).

Le **grade histologique** est un **élément majeur du pronostic** des mastocytomes cutanés canins. Le praticien doit toutefois garder à l'esprit que le mastocytome est une tumeur imprévisible, qui doit toujours être considérée comme potentiellement maligne, quels que soient ses grade, stade, aspect et localisation (100). Afin d'améliorer la compréhension de leur évolution, de nouvelles méthodes d'évaluation de la malignité des mastocytomes ont été mises en œuvre.

## Chapitre 3

# LES NOUVELLES METHODES D'EVALUATION DE LA MALIGNITE DES MASTOCYTOMES

Les recherches effectuées ces vingt dernières années chez l'Homme ont permis d'identifier de nouveaux marqueurs de la malignité des tumeurs. Quelques études récentes, menées par des vétérinaires, ont testé ces nouvelles méthodes sur les mastocytomes cutanés du chien.

### 1. LES MARQUEURS DE PROLIFERATION CELLULAIRE

La détection de ces marqueurs au sein des mastocytomes et leur quantification sous forme d'index ont pour but d'améliorer l'évaluation de la fraction de croissance des tumeurs (jusque là déterminée par l'index mitotique), qui est un critère majeur de malignité.

#### a. L'index AgNOR

Les NOR (« Nucleolar Organizer Regions ») sont des régions de regroupement des nucléoles au sein du noyau des cellules. Elles correspondent à des boucles d'ADN nucléaire impliquées dans la synthèse des ribosomes. Elles se forment à la fin de la mitose, probablement consécutivement à une demande accrue en synthèse ribosomiale lors des phases de multiplication cellulaire. La présence en grand nombre de ces régions constitue donc *a priori* un bon indicateur de la prolifération cellulaire. Ces régions peuvent être visualisées par microscopie optique et coloration par une solution argentée, car les protéines qui leur sont associées sont argyrophiles, d'où le nom d'AgNOR : « Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions ». L'index AgNOR est le nombre moyen d'AgNOR par noyau de cellule tumorale (57).

La mise en évidence de ces régions peut être réalisée sur des coupes tissulaires de prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine, ce qui correspond aux conditions standard de traitement du prélèvement en vue d'examen histopathologique.

Cet index a été utilisé, aussi bien chez l'Homme que chez le chien et le chat, pour déterminer la malignité de nombreuses tumeurs, dont les mastocytomes (29,34,53,61).

- En 1989, Bostock *et al.* (14) ont constaté qu'aucun des 50 chiens qu'ils avaient suivis et dont l'index AgNOR était inférieur à 1,7 n'était mort de son mastocytome au bout de 62 semaines, ce qui était par contre le cas de 73 % des chiens avec un index supérieur à 4,9. Les index intermédiaires entraînaient des décès dans 33 % des cas.
- Simoes *et al.* (107) ont ensuite évalué la corrélation entre l'index AgNOR et les taux de récurrence et de métastase de 116 chiens atteints de mastocytome cutané. Les résultats sont exprimés dans les tableaux VIII et IX. Ils ont été obtenus par comptage sur 100 noyaux (AgNOR 100) et 200 noyaux (AgNOR 200). Ils sont significativement différents entre les mastocytomes récidivant et ceux ne récidivant pas, et entre ceux métastasant et ne métastasant pas, sans chevauchement des intervalles des valeurs de

chaque groupe. Les résultats AgNOR 100 sont très proches des résultats AgNOR 200. Un comptage sur seulement 100 noyaux tumoraux est donc suffisant. Les auteurs ont également montré que les chiens ayant un index inférieur à 2,25 avaient une durée de vie significativement plus longue que ceux pour qui il était supérieur à 2,25.

- Thamm *et al.* (109) ont également identifié cet index comme étant un indicateur pronostique pour le taux de survie des chiens atteints de mastocytome.

On constate cependant dans certaines études que les intervalles des valeurs AgNOR obtenues pour les différents grades histologiques se chevauchent parfois beaucoup (cf tableau X). Par exemple les moyennes AgNOR calculées par Kravis *et al.* (61) étaient de 2,48 +/- 0,82 pour les grade I et 3,09 +/- 0,92 pour les grade II. Dans l'étude de Thamm *et al.* (109) il y a même une absence complète de corrélation entre l'index AgNOR et le grade histologique (NB : seuls des grade II et III étaient étudiés).

Il y a plusieurs façons d'expliquer le contraste entre ces défauts de corrélation grade/index AgNOR et la valeur pronostique pourtant élevée de cet index :

- Les valeurs AgNOR éloignées de la moyenne pour un grade donné correspondent peut-être aux tumeurs de ce grade se comportant de façon imprévue : on peut tout à fait imaginer que la valeur AgNOR d'un mastocytome de grade III se comportant de façon bénigne (6 % des cas selon Patnaïk *et al.* (91)) sera plus proche des valeurs des grade II que de la valeur moyenne des grade III. De même il est raisonnable de penser que les valeurs des grade II pourraient être réparties en deux groupes : un groupe proche des valeurs des grade I et le chevauchant un peu (correspondant aux 44 % mastocytomes de grade II qui se comportent de façon plutôt bénigne (91)), et un groupe proche des grade III et le chevauchant un peu (correspondant aux 56 % se comportant de façon plutôt maligne (91)).
- Une partie importante des chevauchements est probablement simplement due à des erreurs de comptage des AgNOR.

C'est pour cette dernière raison que Hung *et al.* (57) ont proposé récemment l'utilisation d'une nouvelle technique de mise en évidence des AgNOR. Cette technique permet 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 colorants, souvent à l'origine de faux positifs. L'augmentation de sensibilité et de spécificité a permis d'augmenter de façon très nette les comptages AgNOR et la corrélation entre ces comptages et le grade histologique (cf tableau X).

L'index AgNOR constitue donc un indicateur pronostique fiable, notamment grâce à la nouvelle technique évoquée ci-dessus. Cependant, aucun auteur n'a jusque là mis en évidence la supériorité ou la complémentarité de cet index par rapport au grading histologique. Il serait par exemple intéressant de voir s'il est possible de créer, à l'aide de cet index, des sous-groupes au sein des différents grades. Cela serait particulièrement intéressant dans le cas des grade II, pour lesquels on sait simplement qu'un chien sur deux sera mort deux ans après l'exérèse de son mastocytome. Cela permettrait peut-être aussi d'identifier les 7 % de chiens atteints de grade I mourant de leur mastocytome, et les 6 % atteints d'un grade III n'en mourant pas. L'intérêt de l'index AgNOR est donc, à ce jour, assez limité.

## b. L'index PCNA

L'Antigène Nucléaire de Prolifération Cellulaire (PCNA) est une protéine agissant comme cofacteur de l'ADN polymérase delta, enzyme intervenant dans la duplication de l'ADN précédant la mitose (phase S). C'est donc un marqueur de la prolifération cellulaire. L'index PCNA correspond au nombre de noyaux positifs pour la présence de cet antigène.

La détection immuno-histochimique de ce marqueur peut, comme pour les AgNOR, être effectuée sur des coupes tissulaires de prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine.

En médecine humaine, l'index PCNA est bien corrélé au pronostic de plusieurs types de tumeurs (49,106,117). Quelques études récentes ont cherché à évaluer l'intérêt de ce marqueur pour le pronostic des mastocytomes cutanés canins :

- En 1994, Simoes *et al.* (107) ont montré sur une centaine de cas que l'index PCNA était significativement plus élevé pour les tumeurs métastasantes que pour celles ne métastasant pas, et qu'il en était de même pour les tumeurs récidivantes comparées aux tumeurs ne récidivant pas. Ceci sans chevauchement des intervalles des valeurs de chaque groupe et quel que soit le nombre de cellules sur lequel a été fait le comptage. Ces résultats sont exprimés dans les tableaux XI et XII. Le comptage a été effectué sur 500 cellules (PCNA 500), 1000 cellules (PCNA 1000) et dans cinq champs au grossissement 400 (PCNA 5 High Power Fields). De même, le temps de survie des chiens ayant un index PCNA 5HPF inférieur à 261 était significativement plus long que celui des chiens dont l'index était plus élevé.
- Une étude plus récente (1), portant sur 120 cas de mastocytomes cutanés canins isolés ayant fait l'objet d'une exérèse chirurgicale large et suivis pendant deux ans, a montré également que les index PCNA des chiens mourant de leur mastocytome étaient significativement plus élevés que ceux des chiens n'en mourant pas. Cependant les auteurs ont également constaté qu'il y avait un chevauchement important des intervalles des valeurs PCNA des deux groupes : 618 +/- 169 et 426 +/- 235 (pour 1000 cellules) respectivement. De plus, ils n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre les résultats obtenus pour les grades I, II et III (cf tableau XIII).
- Enfin, une dernière étude réalisée par Hung *et al.* (57) sur 14 chiens atteints de mastocytome a montré une bonne corrélation entre les grades histologiques et la valeur de l'index PCNA (cf tableau XIII).

Les différences existant entre les trois études sont probablement en partie liées à un manque de standardisation des techniques d'immunomarquage, notamment en ce qui concerne le choix des anticorps. Abadie *et al.* (1) et Simoes *et al.* (107) ont également remarqué que la mesure de l'index PCNA a d'autres inconvénients : la demi-vie du PCNA est assez longue, il peut donc être encore détecté dans des cellules sorties du cycle cellulaire, d'où une surestimation de la prolifération cellulaire. De plus on peut occasionnellement avoir un marquage du noyau de cellules ne se multipliant pas, notamment celles en train de réparer 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.

L'intérêt de l'index PCNA pour le pronostic des mastocytomes cutanés canins n'est donc pas encore clairement établi. Bien que les résultats obtenus soient prometteurs, il reste encore à définir une technique standard et à montrer ensuite la supériorité ou la complémentarité de cet index par rapport au grading histologique.

### c. L'index Ki-67

L'antigène Ki-67 est exprimé durant les différentes phases du cycle cellulaire et est absent des cellules quiescentes. Sa fonction n'a pas encore été clairement déterminée. Sa détection immuno-histochimique peut, comme pour les AgNOR et le PCNA, être effectuée sur des coupes tissulaires préparées en vue d'examen histopathologique. En médecine humaine, l'index Ki-67 est pour de nombreuses tumeurs bien corrélé à leur grade histologique de malignité (37,38).

L'antigène Ki-67 constitue un antigène plus spécifique de la prolifération cellulaire que le PCNA, car sa demi-vie est plus courte (inférieure à 1 heure), et on n'a jamais rapporté sa présence lors de phases de réparation de l'ADN. La distribution des cellules positives en Ki-67 au sein des tumeurs est homogène, ce qui facilite leur comptage. Dans l'étude de Abadie (1), les nombres de noyaux positifs sur 500 et 1000 noyaux étaient fortement corrélés ( $r=0,981$ ).

Dans cette même étude, l'index Ki-67 (*i.e.* le pourcentage de noyaux tumoraux positifs pour cet antigène) était significativement plus élevé pour les animaux qui mouraient de leur mastocytome que pour ceux qui y survivaient ( $P<0,001$ ). Les résultats étaient également significativement différents entre les trois groupes histologiques ( $P<0,001$ ) (cf tableau XIV). La détection de cet antigène a également permis d'affiner le pronostic des mastocytomes de grade II, qui sont les plus fréquents et les moins prévisibles (91). Ainsi deux sous-groupes ayant des taux de survie significativement différents en fonction de leur index ont pu être créés : le taux de survie un an après l'exérèse était de 88 % pour les chiens atteints d'un mastocytome de grade II avec un index inférieur à 9,3 %, contre 37 % pour ceux avec un index supérieur ou égal à 9,3 %.

L'index Ki-67 semble donc être un excellent indicateur pronostique des mastocytomes cutanés canins. Son utilisation devrait être systématique, notamment pour les grade II.

## 2. LA PROTEINE p53

La protéine p53 appartient au groupe des protéines dites « tumor-suppressor ». Un de ses rôles consiste à éviter la propagation des mutations de l'ADN cellulaire : en présence d'altérations de l'ADN, elle provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, permettant aux cellules de réparer les dommages de leur ADN avant qu'elles ne s'engagent vers la réplication. Si les réparations sont insuffisantes, la protéine p53 orienterait le métabolisme cellulaire vers l'apoptose. D'où son surnom de protéine « gardienne de l'intégrité du génome ».

Les mutations du gène codant pour la protéine p53 constitueraient une des anomalies génétiques les plus fréquentes des tumeurs de l'Homme. La protéine mutante peut perdre son activité, être oncogène et stimuler les divisions cellulaires sans effectuer son rôle de « gardien de l'intégrité du génome ». La concentration de la protéine mutante augmente en même temps que la probabilité de changement néoplasique dans la cellule. On considère que la protéine normale a une demi-vie trop courte pour être détectée par immuno-histochimie. La protéine mutante a, elle, en revanche, une demi-vie longue. La détection immuno-histochimique de la protéine p53 correspondrait donc toujours à la détection de la forme mutante de la protéine (51,96,102).

Cette technique a logiquement été utilisée pour évaluer la malignité de cellules tumorales : chez le chien, on a montré qu'il y avait peut-être un lien entre la détection de la protéine p53

et le comportement des ostéosarcomes et des carcinomes thyroïdiens (101,102). En revanche on a également montré qu'elle n'avait aucun intérêt pour le pronostic des tumeurs colorectales (116).

Deux études récentes ont été consacrées à évaluer la relation entre la détection de cette protéine et l'évolution des mastocytomes cutanés canins (42,59). Elles ont montré que la détermination qualitative ou quantitative de la positivité des tumeurs pour la protéine p53 n'augmentait pas la précision du pronostic apporté par l'histopathologie et l'évaluation du stade clinique pour la détermination de la durée de rémission et du taux de survie après la chirurgie.

La détection de la protéine p53 ne semble donc pas avoir d'intérêt pour le pronostic des mastocytomes cutanés canins.

### **3. LA POLYPLOÏDIE**

L'analyse du contenu de l'ADN par cytométrie en flux est très utilisée en médecine humaine pour le diagnostic et le pronostic des cancers. En effet dans certaines tumeurs ce contenu est anormal : elles sont dites « aneuploïdes », et sont associées à un mauvais pronostic (4,5,21). Chez le chien l'association entre aneuploïdie et malignité des tumeurs n'a pas encore été clairement démontrée (11,52,77).

Une étude réalisée en 1992 (6) a analysé le contenu de l'ADN de 40 mastocytomes cutanés canin par la même technique. Des histogrammes ont été établis, distinguant les tumeurs diploïdes (deux pics) et aneuploïdes (un pic). Les auteurs n'ont pas constaté de différence significative entre ces deux types de tumeurs pour ce qui concerne le grade histologique, le stade clinique et le taux de survie.

L'évaluation de la polyplôïdie des mastocytes tumoraux n'a donc pas d'intérêt pour le pronostic des mastocytomes cutanés canins.

Dans l'attente de nouvelles études sur les index AgNOR et PCNA, la seule nouveauté importante concerne l'antigène Ki-67. Sa détection devrait désormais être systématiquement associée à l'examen histopathologique pour l'établissement du pronostic des mastocytomes cutanés canins, notamment de grade II. Il serait également intéressant de voir s'il existe une corrélation entre cet index et la réponse aux différents traitements actuellement utilisés.

Une étude récente (66) a montré la présence en grande quantité de certaines métalloprotéinases de matrice dans une série de 24 mastocytomes cutanés canins. Ces quantités étaient statistiquement différentes par rapport à celles rencontrées en tissu sain, et même statistiquement différentes entre les tumeurs de grade II et de grade III. D'autres études doivent être menées pour déterminer si ces métalloprotéinases peuvent constituer un nouvel indicateur pronostique pour le mastocytome.

**DEUXIEME PARTIE**

**THERAPEUTIQUE DU  
MASTOCYTOME CUTANE CANIN**

## Chapitre 1

# LA CHIRURGIE

La chirurgie est une étape quasi-incontournable dans le traitement du mastocytome cutané canin. Le pronostic vital y est directement corrélé, ainsi qu'à la qualité de sa réalisation. Elle permet également la réalisation d'une analyse histologique, qui est indispensable pour l'établissement d'un diagnostic et surtout d'un pronostic lors de mastocytome.

### 1. INTERET ET LIMITES DE LA CHIRURGIE

#### a. Intérêt

Le tableau XV d'après Hottendorf et Nielsen (54) montre des pourcentages de récurrence et/ou de métastase beaucoup plus faibles pour les animaux traités par chirurgie seule que pour ceux traités par corticothérapie ou radiothérapie seules.

Thamm *et al.* (109) ont également montré que les chiens traités par chirurgie et chimiothérapie avaient des taux de survie significativement plus élevés que ceux traités par chimiothérapie seule (cf tableau XVIII).

Enfin, selon plusieurs études, la taille de la tumeur affecte significativement le pronostic des mastocytomes cutanés canins (42,54,62).

La chirurgie, qu'elle permette l'exérèse complète de la tumeur ou simplement une diminution de sa taille, est donc incontournable pour le contrôle des mastocytomes cutanés.

Le taux de survie global des chiens atteints de mastocytome et soumis à une chirurgie seule est selon Patnaik *et al.* (91) de 45 % au bout de quatre ans. Ce résultat concerne des chiens atteints d'une tumeur unique traitée par exérèse large, et cliniquement exempts de métastase. Les auteurs ont également montré que ce taux de survie est étroitement corrélé au grade histologique de la tumeur (cf tableau VII). La chirurgie large est très intéressante pour les tumeurs de bas grade et de bas stade. Elle est même curative pour la majorité des tumeurs de grade I et la moitié des tumeurs de grade II (91).

#### b. Limites

Même lorsqu'elle est complète, l'exérèse d'un mastocytome isolé ne garantit pas forcément une guérison définitive. En effet, certaines tumeurs dont les marges d'exérèse sont histologiquement saines vont récidiver (et à l'inverse certaines tumeurs ayant des marges infiltrées ne récidiveront pas). Dans l'étude de Séguin *et al.* (104), 2 des 57 tumeurs de grade II retirées avec des marges d'exérèse saines (après vérification histologique) ont récidivé localement. 6 des 55 chiens de l'étude ont développé un mastocytome situé à un autre endroit et 3 des métastases.

Pour les mastocytomes déjà en voie de métastase, la chirurgie seule ne constitue évidemment pas le traitement de choix. Son intérêt est alors palliatif.

Bien qu'indispensable, la chirurgie n'est donc pas toujours curative. Même l'obtention de marges d'exérèse saines sur des tumeurs isolées ne garantit pas une guérison définitive. La réalisation d'une exérèse d'emblée la plus complète possible reste néanmoins une priorité dans le traitement des mastocytomes cutanés canins : la persistance de cellules tumorales est un facteur favorisant l'apparition de récurrences, et Ginn *et al.* (42) ont montré que les chiens traités par chirurgie avec marges d'exérèse saines, même s'ils n'avaient pas des taux de survie statistiquement différents de ceux ayant des marges infiltrées, avaient tout de même une tendance nette à vivre plus longtemps ( $P < 0,0585$ ). De même, dans l'étude d'Abadie *et al.* (1), sur les 27 chiens ayant présenté une récurrence locale, 18 avaient subi une exérèse incomplète et 9 seulement une exérèse complète.

Pour beaucoup de mastocytomes de grade II et de grade III, la chirurgie doit donc être associée à d'autres moyens thérapeutiques, comme la radiothérapie et la chimiothérapie. Les nouveaux index pronostiques, comme l'index Ki-67, permettront peut-être à l'avenir d'identifier plus précisément à l'avance les mastocytomes pour lesquelles la chirurgie large seule sera curative ou ne le sera pas.

## 2. IMPERATIFS CHIRURGICAUX

L'exérèse doit être large et profonde, avec une zone marginale minimale de trois centimètres en tissu sain autour des bords tumoraux repérables, et contenant un plan aponévrotique en-dessous. En effet les mastocytomes infiltrent les tissus adjacents plutôt que les tissus en profondeur (75,78). Dans le cas des mastocytomes oraux, certains conseillent d'enlever d'emblée la portion d'os adjacente (103). Une étude a montré que l'échographie et le scanner pouvaient permettre une détection des marges de la tumeur plus précise que par palpation : ces techniques ont permis de modifier ces marges dans respectivement 19 et 65 % des cas (47). Lorsque l'analyse histologique met en évidence des marges d'exérèse infiltrées par des mastocytes tumoraux, on doit réintervenir en fixant une nouvelle marge de trois centimètres au-delà du site chirurgical précédent. Lorsque cela est impossible, quand la tumeur est située sur une extrémité par exemple, on doit envisager le recours à la radiothérapie ou à l'amputation si la tumeur est très maligne.

La pièce d'exérèse doit impérativement être conservée dans son intégralité pour réaliser une analyse histologique de la tumeur et des marges du prélèvement. Certains auteurs (100) conseillent d'orienter le prélèvement en le marquant afin de pouvoir cibler une éventuelle deuxième intervention en cas de marges infiltrées.

Lorsque le nœud lymphatique est atteint, il doit être enlevé ou irradié si son exérèse est impossible (32).

### **3. COMPLICATIONS PER- ET POST-OPERATOIRES**

Elles sont liées au relargage massif d'histamine et/ou d'héparine par les cellules tumorales en cas d'atteinte à l'intégrité de la tumeur. On peut rencontrer :

- des hémorragies intempestives
- un choc hypotensif, une arythmie, un bronchospasme
- des retards de cicatrisation

Ces derniers constituent la complication la plus fréquemment rencontrée, les deux premières étant heureusement assez rares (32). Leur traitement et prévention sont décrits dans le chapitre 5 de cette deuxième partie.

## Chapitre 2

# LA CHIMIOThERAPIE

## 1. LES CORTICOIDES

Une réponse des mastocytomes aux corticoïdes a été rapportée pour la première fois en 1952 (10). Les corticoïdes sont depuis couramment utilisés dans le traitement des mastocytomes cutanés canins. Cependant leur mode d'action réel reste mal connu et leur intérêt thérapeutique fait aujourd'hui l'objet de controverses.

### a. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

- *Mécanismes de l'action anti-tumorale*

On attribue trois effets aux corticoïdes (100) :

- Ils inhibent la production de facteurs de croissance et de cytokines nécessaires au développement de nouvelles générations cellulaires.
- Ils inhibent la formation des granulations cytoplasmiques mastocytaires.
- Ils ont une action anti-inflammatoire avec diminution de l'œdème local, de l'inflammation et du prurit associés au relargage des produits de dégradation cellulaire.

Les corticoïdes auraient également une activité cytotoxique. Contrairement aux autres agents chimiothérapeutiques, cette action aurait les mastocytes pour cible spécifique. Ils agiraient par le biais d'un récepteur cytoplasmique aux corticoïdes. Le mécanisme d'action serait similaire à celui qu'ils ont sur les lymphocytes tumoraux, qui aboutit à une cytolysse après dissolution des membranes nucléaires. Une étude récente (108) tend à prouver l'existence d'une activité cytotoxique : dans cette étude, la croissance de cellules de mastocytome cutané canin mises en contact *in vitro* avec des glucocorticoïdes a été nettement inhibée, et cette inhibition a été attribuée par les auteurs à des morts cellulaires. Ils ont en effet observé une réduction de la taille des cellules ainsi qu'une fragmentation de matériel nucléaire pycnotique dans certaines cellules, ce qui est évocateur du phénomène d'apoptose.

- *Dose-dépendance de l'action des corticoïdes*

Aucune étude sur ce sujet n'a été réalisée chez le chien. Takahashi *et al.* (108) ont montré que la prednisolone inhibait de façon dose-dépendante la croissance des tumeurs que développent des souris inoculées par des cellules de mastocytome cutané canin (cf figure 3). Cette relation entre la dose et l'effet n'a pas été retrouvée *in vitro*.

- **Facteurs de cortico-résistance**

Il est généralement admis que la résistance de certains mastocytomes aux corticoïdes est due à l'absence du récepteur cytoplasmique aux corticoïdes dans les mastocytes tumoraux. Cependant, dans l'étude de Takahashi *et al.* (108), deux lignées cellulaires issues l'une d'un mastocytome cutané canin spontané, et l'autre d'un mastocytome intestinal canin spontané, réagissent de façon très différente aux corticoïdes, alors qu'elles possèdent toutes deux un récepteur cytoplasmique à forte affinité pour les corticoïdes : la lignée « cutanée » est inhibée *in vitro* et *in vivo* (après inoculation à des souris), alors que la lignée « intestinale » ne l'est pas. A l'instar d'autres expériences menées chez la souris et chez l'homme sur des cellules lymphoïdes, ces résultats suggèrent que la présence ou l'absence de ce récepteur n'est pas le seul facteur de cortico-résistance (94). Des mutations sur ce récepteur ou l'intervention d'autres molécules pourraient modifier cette réponse (15,60).

### **b. Modalités d'utilisation des corticoïdes**

Une étude réalisée *in vitro* sur des cultures cellulaires de mastocytome cutané canin spontané a montré que les résultats obtenus avec la dexaméthasone étaient similaires à ceux obtenus avec la prednisolone (108). La prednisolone est cependant le glucocorticoïde le plus couramment utilisé dans le traitement des mastocytomes.

Le protocole généralement utilisé est :

2 mg/kg par jour de prednisolone pendant 15 jours, puis 1 mg/kg tous les jours pendant 15 jours, puis tous les deux jours pendant six mois (32,79,111).

Les corticoïdes peuvent également être utilisés en traitement local : une injection intratumorale de triamcinolone peut provoquer une régression partielle ou complète temporaire des mastocytomes. Les doses utilisées sont 1 mg/cm de diamètre tumoral (111) ou 1 mg/cm<sup>2</sup> de tumeur tous les 15 jours (43). Ce protocole peut être utilisé comme traitement palliatif ou pour faciliter la chirurgie en diminuant la taille de la tumeur. Les effets secondaires observés sont : douleur à l'injection, ulcération de la tumeur, infection bactérienne secondaire (32), et hypercorticisme iatrogène (surtout si une corticothérapie par voie générale y est associée) (100).

### **c. Intérêt et limites de la corticothérapie**

- **Les corticoïdes en monothérapie**

Peu de données sont disponibles sur le sujet. Mc Caw *et al.* (73) ont étudié le cas de 25 chiens atteints de mastocytome cutané, jamais traités auparavant, et traités pendant 28 jours avec de la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j. Sur ces 25 chiens, quatre ont présenté une réponse partielle et un seul une réponse complète (NB : une réponse complète correspond à la disparition complète de la tumeur, et une réponse partielle à une diminution en volume comprise entre 50 et 100 % du volume initial). Sur ces cinq chiens, deux avaient des tumeurs uniques, deux des tumeurs multiples et un une métastase au nœud lymphatique local. Les quatre chiens ayant répondu partiellement étaient atteints de mastocytomes de grade II ou III et sont morts dans les huit mois. Celui ayant présenté une réponse complète avait une tumeur de grade II. Il a ensuite reçu de la prednisone pendant six mois. La tumeur a récidivé 22 mois après l'arrêt de la thérapie.

Un autre auteur a rapporté le cas de 21 chiens atteints de mastocytomes mesurables de grade I, II et III et traités avec de la prednisone. Six chiens ont répondu à ce traitement (une réponse complète et cinq réponses partielles), mais de façon temporaire. Le protocole utilisé et le grade des tumeurs ayant répondu au traitement ne sont pas précisés (97).

Ces résultats ont conduit certains auteurs (111) à se poser la question d'une réelle cytotoxicité des corticoïdes vis-à-vis des mastocytomes : il se pourrait que la prednisone entraîne une impression de rémission partielle uniquement en réduisant l'œdème péri-tumoral. Elle n'agirait plus alors en tant qu'agent cytotoxique direct mais en tant qu'anti-inflammatoire uniquement. Il faut cependant noter que dans l'étude de Mac Caw *et al.* 77 % des chiens étaient atteints de mastocytome de grade III, ce qui explique probablement en partie les mauvais résultats obtenus. En outre la dose utilisée n'était que de 1 mg/kg/j. Dans l'autre étude les proportions exactes des différents grades sont inconnues, on sait seulement qu'il y avait environ 50 % de grade II et 40 % de grade III.

D'autres études doivent être menées en utilisant une posologie différente et des populations plus homogènes pour ce qui concerne les grade et stade de leur mastocytome pour connaître l'efficacité réelle des corticoïdes. On peut toutefois conclure que leur intérêt en monothérapie pour les mastocytomes de grade III et probablement II est très limité. Comme pour les mastocytomes de grade I la chirurgie seule est le traitement de choix, les corticoïdes n'ont donc pas d'intérêt à être utilisés seuls dans le traitement des mastocytomes.

- ***Les corticoïdes en polythérapie***

- *Intérêt de l'association corticoïdes/chirurgie*

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'intérêt des corticoïdes associés à une exérèse complète de mastocytomes de grade II ou III (qui récidivent fréquemment), ou une exérèse incomplète de mastocytomes de grade I, II ou III.

- *Intérêt de l'association corticoïdes/chirurgie/radiothérapie*

Les résultats obtenus divergent selon les auteurs, mais cette association semble particulièrement intéressante pour les mastocytomes de grade II et de stade supérieur ou égal à 1, nettement moins pour les grade III. Pour les mastocytomes de grade II et de stade 0 il est difficile de se prononcer.

Pour plus d'informations se reporter au chapitre sur la radiothérapie.

- *Intérêt des corticoïdes en polychimiothérapie*

Des protocoles récents ont donné des résultats intéressants (cf paragraphes 7,8 et 9 de ce chapitre).

## **2. LA LOMUSTINE**

A notre connaissance, une seule étude a été réalisée pour tester l'efficacité de la lomustine (ou CCNU : 1-(2-chloroéthyl)3-cyclohexyl-1-nitrosurée) sur les mastocytomes cutanés canins (97). Elle concernait 19 chiens atteints de mastocytomes mesurables, de grade I, II et III (un

seul grade I, et des grade II et III en proportions à peu près égales). La plupart avaient déjà été traités par des corticoïdes auparavant.

A la dose de 90 mg/m<sup>2</sup>, par voie orale, toutes les trois semaines, la lomustine utilisée seule a provoqué une réponse complète pendant 440 jours chez un chien (atteint d'un grade II sans métastases) et sept réponses partielles durant 21 à 254 jours. Réponses « complète » et « partielle » sont définies dans le paragraphe 1.c de ce chapitre.

37,5 % des chiens atteints de grade II ont répondu, ainsi que 67 % des chiens atteints de grade III. Les intervalles de durée de réponse étaient respectivement de 77 à 440 jours, et de 21 à 120 jours. Le chien atteint d'un mastocytome de grade I a présenté une réponse partielle pendant 254 jours.

Aucune relation entre la réponse à la lomustine et la réponse à la corticothérapie n'a été observée. Une neutropénie importante (<1000/μl) a été notée chez sept animaux, parmi lesquels deux ont développé une infection. Un cas de thrombopénie a été décrit.

La lomustine semble donc avoir un intérêt pour le traitement du mastocytome. D'autres études doivent être menées pour évaluer son intérêt dans des protocoles lui associant d'autres moyens thérapeutiques.

### **3. LA VINCRIStINE**

Une étude récente (72) a évalué l'efficacité de la vincristine seule sur 27 chiens atteints de mastocytomes mesurables de grade II et III. Le protocole comprenait quatre injections intra-veineuses de vincristine à la dose de 0,75 mg/m<sup>2</sup> à une semaine d'intervalle, aucun autre traitement n'étant entrepris simultanément. Deux chiens ont présenté une réponse partielle. Le traitement a dû être interrompu chez neuf chiens pour cause de toxicité. La vincristine comme seul traitement du mastocytome n'a donc pas d'intérêt et est souvent toxique.

Lorsqu'elle est utilisée en association avec la chirurgie et la radiothérapie, elle semble même être moins efficace que la prednisolone sur les grade II, et aussi efficace sur les grade III. Cependant l'efficacité de la chimiothérapie sur les grade III reste globalement très faible (8).

En revanche, un protocole décrit dans le paragraphe 6 associant la vincristine à d'autres agents chimiothérapeutiques semble donner des résultats intéressants.

### **4. LA MITOXANTRONE**

A notre connaissance, une seule étude (87) a testé l'efficacité de la mitoxantrone sur les mastocytomes cutanés canins : cinq chiens atteints de mastocytome mesurable de grade II ont été traités par cette molécule à la posologie de 2,5 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines jusqu'à évolution de la tumeur. Aucun chien n'a répondu à ce traitement. La mitoxantrone ne semble donc pas avoir d'intérêt dans le traitement du mastocytome.

## 5. LA L-ASPARAGINASE

Dans une étude réalisée en 1970 (50), trois des six chiens ayant un mastocytome cutané ont montré une réponse objective, dont l'intensité n'est pas précisée. Un autre auteur (65) a depuis rapporté le cas d'un chien traité par la L-asparaginase ayant présenté une diminution de la taille de sa tumeur pendant six mois (grade et stade inconnus), l'autre chien traité n'ayant pas répondu du tout. Ces données, assez imprécises, permettent difficilement de conclure quant à l'efficacité de cette molécule sur les mastocytomes.

## 6. LE CHLORAMBUCIL

Le chlorambucil a été utilisé à la dose de 0,2 mg/kg/jour pendant deux semaines puis 0,1 mg/kg/jour *per os* pendant douze semaines sur un chien atteint d'un mastocytome multicentrique avec métastase ganglionnaire. Plusieurs injections intra-lésionnelles de triamcinolone ont également été réalisées (92).

Aucune amélioration n'a été notée au bout des 14 semaines, le chien présentant même des signes d'atteinte tumorale systémique et un diabète acido-cétosique iatrogène.

## 7. L'ASSOCIATION *vincristine-cyclophosphamide-hydroxyurée-prednisolone (VCHP)*

Gerritsen *et al.* (39) ont traité avec un protocole VCHP 15 chiens atteints de mastocytomes de grade II ou III inaccessibles à la chirurgie. Un chien était au stade 1, tous les autres avaient un stade supérieur ou égal à 3. La plupart de ces mastocytomes étaient des récidives après une chirurgie. Le protocole utilisé est décrit dans le tableau XVI. Les animaux ont été suivis pendant 910 jours. Moins de 20 % des chiens ont présenté une toxicité. Lorsque celle-ci était importante, la posologie des produits utilisés était diminuée de 25 %.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau XVII. Il faut noter que deux des quatre chiens ayant présenté une réponse complète étaient encore en stade de réponse complète à 910 jours. De plus un de ces quatre chiens est mort à 895 jours pour une cause indépendante de son mastocytome. Les auteurs ne précisent pas si les tumeurs de ces quatre chiens étaient des récidives. Pour l'ensemble des chiens, la présence de métastases au moment de l'initiation du traitement et d'un grade élevé affectaient significativement le pronostic.

L'association VCHP semble donc intéressante pour le traitement des mastocytomes. L'apparition d'une réponse complète est de bon pronostic car elle dure généralement longtemps. En revanche les réponses partielles sont de courte durée. Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de ce protocole sur des mastocytomes traités pour la première fois, en l'associant éventuellement à d'autres moyens thérapeutiques.

## 8. L'ASSOCIATION *doxorubicine-prednisolone*

Son efficacité a été évaluée par Gerritsen *et al.* (39) sur deux chiens atteints de mastocytomes de grade II et III, de stade 4, et récidivistes après une chirurgie, ainsi que sur six chiens n'ayant pas répondu au traitement VCHP décrit précédemment. Le protocole comprenait une injection intra-veineuse de doxorubicine à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> à la semaine 1 et 3, puis toutes les trois semaines. La prednisolone était administrée à la posologie de 2 mg/kg/j au début, puis 0,5 mg/kg/j.

Seul un des deux chiens évoqués en premier a présenté une réponse partielle. Aucun autre n'a répondu.

Sheafor *et al.* (105) ont récemment testé l'efficacité d'un dérivé de la doxorubicine (*a priori* moins toxique et plus efficace), la méthoximorpholino-doxorubicine (FCE 23762), associée à la prednisone, sur un chien atteint d'un mastocytome multicentrique ayant déjà été traité sans succès avec de la prednisone seule. Une rémission partielle a été notée pendant 60 jours.

Ces résultats ne sont pas en faveur d'une efficacité de l'association doxorubicine-prednisolone sur le mastocytome, mais d'autres études doivent être menées pour le vérifier, notamment associée à d'autres moyens thérapeutiques et en première intention.

## 9. L'ASSOCIATION *vinblastine-prednisone*

C'est le protocole qui semble actuellement le plus intéressant. Il a été testé récemment par Thamm *et al.* (109) sur trois groupes de chiens atteints de mastocytomes de grade II et III, avec ou sans métastases, récidivistes ou non.

- 1<sup>er</sup> groupe : 15 chiens atteints de mastocytome mesurable.
- 2<sup>ème</sup> groupe : 7 chiens ayant subi une exérèse chirurgicale avec marges infiltrées.
- 3<sup>ème</sup> groupe : 16 chiens ayant subi « thérapie locale adéquate » (TLA), c'est-à-dire une exérèse avec des marges saines, ou une chirurgie avec des marges infiltrées et une radiothérapie.

Le protocole de traitement comprenait de la prednisone à la dose de 2 mg/kg/j au début puis des doses progressivement diminuées sur 12 à 26 semaines. La vinblastine était injectée par bolus intra-veineux à la dose de 2 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant quatre semaines, puis tous les 15 jours pendant huit semaines. Pour les mastocytomes mesurables, le traitement était poursuivi au rythme d'une injection toutes les deux semaines tant qu'il paraissait efficace.

Des effets secondaires ont été rencontrés dans 20 % des cas, toujours entre la première et la deuxième injection. Six chiens ont développé des vomissements bénins et/ou une neutropénie modérée (<2000/ $\mu$ l) et/ou de la léthargie. Deux chiens ont développé des vomissements importants et une neutropénie majeure (<500/ $\mu$ l) avec fièvre, aboutissant à l'arrêt du traitement. Ces deux chiens ont cependant été pris en compte pour le calcul des taux de réponse et de survie.

Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau XVIII. La présence de métastases, d'un grade élevé ou d'une récurrence affectaient significativement le pronostic.

Pour le premier groupe, ces résultats sont meilleurs que pour les autres protocoles de chimiothérapie proposés pour le mastocytome (cf tableau XIX). Le taux global de réponses est légèrement inférieur à celui obtenu avec le protocole VCHP, mais le taux de réponses

complètes et les médianes de survie et de durée de réponse nettement plus élevés. De même, pour ce qui concerne plus spécifiquement les grade III, le taux de réponses n'est que de 40 % avec la vinblastine contre 67 % avec la lomustine, mais les durées et les types de réponse sont plus intéressants avec la vinblastine : le taux de réponse complète et la médiane de durée de réponse avec cette dernière sont respectivement de 33 % et de 154 jours (NB : ces chiffres correspondent en fait aux résultats des grade II et III confondus, mais les auteurs précisent qu'il n'ont pas trouvé d'association statistique entre le grade et le type et la durée de la réponse), alors qu'avec la lomustine, toutes les réponses observées sur les grade III sont des réponses partielles dont la médiane de durée est de 66 jours seulement.

Pour le deuxième groupe, les résultats obtenus pour les grade II sont, selon les études prises comme élément de comparaison, meilleurs ou moins bons que ceux obtenus par radiothérapie (cf tableau XX) (3,8,36,113). Ces variations dépendent de la répartition des grade et stade des mastocytomes traités dans chacune de ces études. Ils sont en tout cas meilleurs que ceux obtenus par chirurgie large seule d'emblée, qu'on peut assimiler à ceux qu'on obtiendrait en réintervenant chirurgicalement immédiatement. Pour les grade III, le taux de survie de 50 % à deux ans est supérieur à celui obtenu par radiothérapie : 40 % pour Turrel *et al.* (113) et deux décès sur trois dans le premier mois pour Bensignor (8), mais le nombre d'animaux étudiés reste faible.

Pour le troisième groupe, l'utilisation de ce protocole en plus d'une « thérapie locale adéquate » (TLA) donne un taux de survie à deux ans très élevé pour les grade II, et assez élevé pour les grade III. Le tableau XX compare ces résultats à ceux obtenus par d'autres auteurs utilisant uniquement une « thérapie locale adéquate ». Tous ont obtenus des résultats moins bons, même ceux ayant étudié des populations plus favorables : le taux de survie de 96 % à deux ans obtenu par Al-Sarraf *et al.* (3) concerne uniquement des chiens atteints de mastocytome de stade 0 de grade II, alors que dans l'étude qui nous intéresse tous les stades sont représentés. Cependant la comparaison avec les résultats d'Al-Sarraf *et al.* doit être faite avec précaution en raison du faible nombre de chiens étudiés ici (sept pour les grade II).

L'utilisation de ce protocole associant prednisone et vinblastine est donc particulièrement intéressante en complément de la chirurgie et de la radiothérapie. Lorsque ces deux techniques ne sont pas accessibles, il constitue l'alternative thérapeutique la plus efficace. Les résultats restent cependant moins bons que lorsqu'il leur est associé. Cette étude montre également que ce protocole gagne à être utilisé en première intention sur les mastocytomes. Utilisé sur des récidives, il est nettement moins efficace (cf figure 1).

## Chapitre 3

# LA RADIOTHERAPIE

Les mastocytomes sont des tumeurs considérées comme très radiosensibles. Beaucoup d'études anciennes ont démontré une efficacité globale de la radiothérapie, mais leurs résultats sont difficilement exploitables en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées et des protocoles de traitement utilisés. Des études récentes permettent aujourd'hui une utilisation raisonnée de la radiothérapie.

### 1. MODALITES DE RADIOTHERAPIE

- Que faut-il irradier ?

La recommandation actuelle est d'irradier, comme pour la chirurgie, 3 cm au moins de tissu sain en périphérie de la tumeur. On peut même aller jusqu'à 5 cm lorsque c'est possible (3,36). Pour les extrémités, où cette marge est difficile à respecter sans risquer d'arrêt de la circulation lymphatique, on peut irradier sur 360° pendant 10 à 11 séances puis réduire le champ d'irradiation de manière à épargner une bande de peau de 2 mm à 1 cm de large selon les auteurs (3,36), pour les séances restantes.

Les nœuds lymphatiques loco-régionaux atteints par des métastases doivent être retirés chirurgicalement ou irradiés. Dans une étude portant sur des chiens atteints de mastocytomes essentiellement de grade II de stade variable, sur neuf chiens atteints de métastases ganglionnaires et traités par radiothérapie pour les nœuds lymphatiques et radiothérapie précédée ou non d'une chirurgie pour la tumeur, LaDue *et al.* (62) n'ont observé de récurrence ganglionnaire que dans un cas. Le protocole de radiothérapie proposé pour les nœuds lymphatiques de ces chiens était de 19 fractions de 3 Gy, soit une dose totale de 57 Gy, au rythme de cinq séances par semaine. De même, en irradiant systématiquement les ganglions métastasés de chiens atteints de mastocytomes de grade variable, Turrel *et al.* (113) ne notent pas de différence significative entre les taux de survie des chiens atteints de métastases et ceux qui en sont exempts.

LaDue *et al.* proposent également d'irradier systématiquement les nœuds lymphatiques loco-régionaux des chiens atteints de mastocytomes de grade II en raison de l'existence de faux négatifs lors de réalisation de cytoponction à l'aiguille fine et de l'importance de traiter les nœuds lymphatiques atteints. Le protocole est alors de 16 séances de 3 Gy, soit un total de 48 Gy, au rythme de cinq par semaine, pour les nœuds lymphatiques *a priori* exempts de métastases.

- Quelle dose utiliser ?

La réponse des mastocytomes à la radiothérapie semble être dose-dépendante. Des taux de contrôle (c'est-à-dire le pourcentage de chiens chez qui la tumeur a disparu et n'a pas récidivé) à un an de 45 et 57 % ont été observés pour des doses totales de respectivement 30

Gy et 40 Gy (41,75). Une autre étude a montré que ce taux de contrôle à un an pouvait atteindre 83 % lorsque la dose totale était supérieure à 40 Gy, contre 29 % pour des doses inférieures (2).

La dose utilisée doit donc être la plus élevée possible, cependant la dose totale utilisable est limitée par les effets des radiations sur les tissus sains situés dans le champ d'irradiation. En fractionnant les irradiations, il est possible d'augmenter la dose totale en limitant les effets secondaires sur ces tissus (40).

- A quel rythme faut-il faire les séances ?

Dans l'étude de LaDue *et al.* (62), trois chiens sur neuf (soit 33 %) recevant trois traitements par semaine ont présenté une récurrence, alors que ça n'a été le cas que pour 5 chiens sur 47 (soit 11 %) recevant cinq séances par semaine, pour des doses totales égales. De plus la durée avant réapparition des tumeurs a été plus longue chez ces derniers. Les traitements à jours alternés permettraient à la tumeur de se repeupler en mastocytes tumoraux pendant les intervalles.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison du petit nombre d'animaux dans cette étude. En outre, d'autres auteurs ont obtenu soit des taux de guérison identiques que le rythme soit de trois ou cinq séances par semaine (36), soit de très bons taux de guérison avec un rythme de 3 séances par semaine (3), sur des mastocytomes de grade II et de stade 0. Des études comparatives sur des populations homogènes doivent encore être réalisées pour déterminer le rythme optimal de traitement.

- Protocoles utilisés aujourd'hui

Ces protocoles font appel à l'orthovoltage, au mégavoltage ou au cobalt 60. Ce dernier est préférentiellement utilisé pour les mastocytomes infiltrants (2,113).

- Orthovoltage : 12 séances de 4 Gy, au rythme de trois par semaine, sur une période de 25 jours, soit une dose totale de 48 Gy (36).
- Mégavoltage : 15 séances de 3,1 Gy, au rythme de cinq par semaine, soit une dose totale de 46,5 Gy (36).
- Cobalt 60 : 18 séances de 3 Gy, au rythme de trois par semaine, soit une dose totale de 54 Gy (3), ou 15 à 19 séances de 3 Gy, au rythme de cinq par semaine, soit une dose totale de 45 à 57 Gy (62).

Les trois premiers protocoles décrits ici ont donné d'excellents résultats sur les mastocytomes de grade II et de stade 0 (3,36).

## **2. INTERET ET LIMITES DE LA RADIOTHERAPIE**

### **a. En fonction du grade histologique**

- ***Mastocytomes de grade I***

Le traitement de choix de ces mastocytomes est la chirurgie. A notre connaissance, aucune étude sur l'efficacité de la radiothérapie sur les mastocytomes de grade I n'a été réalisée. Son utilisation n'a été décrite que de façon anecdotique, pour des stades 0, 1 et 2 (62,113). Elle est néanmoins recommandée lorsque l'exérèse totale de la tumeur est impossible (79).

- ***Mastocytomes de grade II***

Bensignor (8) et Turrel *et al.* (113) ont obtenu respectivement des taux de survie de 54 % à deux ans et demi, et 86 % à deux ans chez des chiens atteints de mastocytome de grade II. L'étude de Turrel *et al.* regroupe des animaux atteints de stade 0, 1, 2 et 3. Dans l'étude de Bensignor on sait seulement que les animaux ont subi une exérèse de leur tumeur avant la radiothérapie : la présence de métastases ou de récurrence au moment de l'initiation du traitement n'est pas documentée. Il faut toutefois remarquer que dans ces deux études, certains chiens ont reçu une chimiothérapie en plus de la chirurgie et de la radiothérapie. Leurs résultats ne reflètent donc pas tout à fait l'efficacité de la radiothérapie seule en plus de la chirurgie.

L'efficacité de la radiothérapie seule après chirurgie sur des mastocytomes de grade II et de stade 0 a été récemment très bien étudiée par Al-Sarraf *et al.* (3) et Frimberger *et al.* (36). Le début de la radiothérapie avait lieu deux à trois semaines après la chirurgie. Dans l'étude de Al-Sarraf *et al.*, 86 % des chiens n'avaient pas récidivé cinq ans après la fin du traitement. Le taux de survie était de 100 % à un an et 96 % de deux à cinq ans. Dans l'étude de Frimberger *et al.*, 97 % des chiens n'avaient pas récidivé un an après le début du traitement et 93 % trois ans après. La radiothérapie constitue donc le traitement de choix des mastocytomes de grade II stade 0.

Pour les mastocytomes de grade II traités par exérèse totale (marges saines à l'histologie), une étude (104) a montré que sur 57 de ces tumeurs, 2 avaient récidivé localement, avec un taux de survie de 84 % pour l'ensemble des chiens atteints (médiane de durée de suivi de 540 jours). Patnaïk *et al.* (91) ont, eux, obtenu un taux de survie de 44 % à quatre ans pour des mastocytomes de grade II traités par exérèse dite « large » (les marges n'ayant pas fait l'objet d'une analyse histologique). Ces résultats, bien que différents, ont conduit certains auteurs (3) à se demander si la radiothérapie ne devrait pas être utilisée systématiquement sur ces mastocytomes, quelle que soit la nature des marges.

Les nouvelles techniques d'évaluation de la malignité des mastocytomes, notamment l'index Ki-67, permettront peut-être de détecter à l'avance les quelques mastocytomes de grade II stade 0 résistants à la radiothérapie et ceux ayant des marges d'exérèse saines nécessitant une radiothérapie.

- ***Mastocytomes de grade III***

Bensignor (8) montre dans son étude que l'intérêt de la radiothérapie seule en complément de la chirurgie pour les mastocytomes de grade III est très limité : deux décès sur trois dans les trois premiers mois. Turrel *et al.* (113) constatent un taux de survie à un an de 48 % puis de 30 % à quatre ans. L'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie paraît donc incontournable pour ce type de tumeur.

## **b. En fonction du stade clinique**

Turrel *et al.* (113) ont montré que les chiens atteints de tumeurs de stade 0 vivaient significativement plus longtemps que les chiens atteints de tumeurs de stade plus élevé ( $P < 0,001$ ). Le délai avant récurrence de leur tumeur était également significativement plus long ( $P < 0,001$ ). Les résultats de LaDue *et al.* (62) vont également dans ce sens. Une chirurgie cyto-réductrice s'impose donc systématiquement avant le début d'une radiothérapie. Il est cependant intéressant de noter que Turrel *et al.* n'ont pas trouvé de différence significative ( $P > 0,05$ ) entre le taux de survie des chiens ayant des métastases ganglionnaires et celui des chiens n'en ayant pas. Or dans son étude il a systématiquement irradié les nœuds lymphatiques atteints. Ces résultats semblent montrer que l'irradiation (ou l'exérèse) des nœuds lymphatiques métastasés est indispensable.

Le pronostic des mastocytomes traités par radiothérapie dépend donc étroitement du grade histologique et du stade clinique de la tumeur. La réalisation d'un bilan d'extension rigoureux et d'une analyse histologique sont donc indispensables avant l'initiation d'une radiothérapie, qui est un traitement coûteux et contraignant pour l'animal comme pour le propriétaire.

## **c. La radiothérapie doit-elle être utilisée seule ou associée ?**

Comme on l'a vu, la radiothérapie doit, dans tous les cas où c'est possible, être précédée d'une chirurgie cyto-réductrice. Lorsque c'est impossible, les réponses observées sont généralement temporaires et de courte durée (62,81).

Peu d'études ont été réalisées pour comparer l'efficacité de la radiothérapie seule après une chirurgie ou associée à une chimiothérapie.

Bensignor (8) l'a fait en séparant les mastocytomes de grade II et III. Pour les mastocytomes de grade II, 75 % des chiens traités par chirurgie/radiothérapie/corticothérapie sont en vie deux ans après l'initiation du traitement, contre moins de 50 % à la même date pour les chiens dont le traitement comporte une chimiothérapie à la vincristine à la place ou en plus de la corticothérapie. Le traitement par chirurgie/radiothérapie est nettement moins efficace que les autres : aucun chien n'est vivant à 20 mois. Il faut cependant noter que le nombre de chiens dans ces deux dernières catégories est faible (14 et 12 respectivement) contre 39 pour la catégorie chirurgie/radiothérapie/corticothérapie. Ces résultats sont donc à interpréter avec précaution. Il en est de même pour le nombre global de chiens atteints de mastocytome de grade III, chez qui le traitement par radiothérapie seule semble toutefois peu efficace, et les autres thérapeutiques comparables, avec un taux de survie inférieur à 50 % dès le sixième mois dans les deux cas.

Turrel *et al.* (113) ne notent pas de différence significative entre le taux de survie des chiens traités par chirurgie/radiothérapie et celui des chiens traités par chirurgie/radiothérapie/corticothérapie, mais ces derniers étaient atteints de mastocytome multiple ou avec métastase ganglionnaire. Les deux populations comparées n'étant donc pas homogènes, il est difficile d'interpréter ces résultats.

Une étude récente (109) utilisant une chimiothérapie à base de vinblastine et de prednisone semble montrer que l'association de cette chimiothérapie avec une radiothérapie et une exérèse chirurgicale améliore sensiblement le pronostic des mastocytomes de grade II et III (cf chapitre 2, paragraphe 9 de cette partie).

Pour les mastocytomes de grade II stade 0, les excellents résultats obtenus par Al-Sarraf *et al.* (3) et Frimberger *et al.* (36) avec la radiothérapie seule ne plaident pas en faveur de l'emploi d'une corticothérapie ou d'une chimiothérapie supplémentaire. Cependant, dans une

étude récente (109), 100 % des chiens atteints de mastocytome de grade II traités par chirurgie avec marges infiltrées/radiothérapie/corticoïdes+vinblastine sont vivants deux ans après. Le nombre d'animaux étudié est faible, mais ce résultat incite à utiliser une chimiothérapie en plus de la radiothérapie.

Le traitement des mastocytomes de grade II et III par radiothérapie doit donc s'accompagner dans tous les cas d'une corticothérapie, ou mieux d'un chimiothérapie associant prednisone et vinblastine. Un doute persiste sur l'intérêt de cette association pour les mastocytomes de grade II stade 0 qui répondent très bien à une radiothérapie seule.

### **3. EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHERAPIE**

La toxicité cutanée due aux radiations est classée selon les critères du tableau XXI.

Selon les études, 20 à 100 % des chiens sont sujets à une toxicité. Lorsqu'elle a lieu, il s'agit dans la majorité des cas d'une toxicité de grade 3. Les lésions se résorbent généralement en trois à quatre semaines (2,3,36,62). Un cas d'ostéosarcome survenant dans le champ de radiation a été décrit (36). Dans l'étude de Al-Sarraf *et al.* (3), 31 % des chiens traités ont présenté une toxicité plus importante que le grade 3, avec de la douleur et une restriction des mouvements, ainsi qu'une desquamation plus sévère. Aucun facteur n'a permis de prédire le degré de toxicité que les chiens allaient présenter. Des manifestations paranéoplasiques brutales (faiblesse et troubles digestifs) n'ont été décrites que lors de l'irradiation de grosses tumeurs (81).

# LES TRAITEMENTS ALTERNATIFS

## 1. UTILISATION D'EAU DÉIONISÉE ET D'EAU DISTILLÉE

Une étude réalisée en 1990 (46) a montré que les cellules de mastocytome murin malin étaient sensibles *in vitro* à l'action de l'eau distillée et de l'eau déionisée. La création d'un environnement hypo-osmotique provoque leur gonflement puis leur explosion. Cette sensibilité n'existe pas pour d'autres cellules tumorales, comme celles de carcinome et de mélanome. Ces résultats ont conduit certains auteurs à tester l'efficacité de ces solutés *in vivo* sur des mastocytomes cutanés canins.

### a. En complément de la chirurgie

- Eau déionisée

Dans une première étude de Grier *et al.* (46), les injections d'eau déionisée donnent des résultats intéressants sur les tumeurs dont les marges d'exérèse sont infiltrées : pour les mastocytomes de grade II, le taux de récurrence sur 27 cas est de 26 % avec cette technique contre 100 % (quatre cas sur quatre) pour les tumeurs traitées uniquement par exérèse chirurgicale. Le protocole utilisé comprend quatre injections réalisées sous anesthésie générale à une à trois semaines d'intervalle, la première étant réalisée en même temps que l'exérèse de la tumeur. Le tissu sous-cutané, le derme et le fascia musculaire sont infiltrés avec une aiguille de 0,45 mm de diamètre (26 gauges). Pour le tissu sous-cutané, la quantité injectée est considérée comme suffisante quand il prend un aspect gélatineux. L'injection intra-dermique est réalisée juste avant la suture cutanée, de telle façon que la peau présente un bombement s'étendant à 1-2 cm de la plaie chirurgicale.

L'étude de Jaffe *et al.* en 1999 (58) ne montre pas de différence en terme de probabilité de survie entre les chiens traités par chirurgie seule et ceux traités par chirurgie et injections d'eau déionisée. La probabilité de survie serait même plus faible chez ces derniers. Malheureusement les protocoles utilisés sont très hétérogènes et beaucoup moins rigoureux que celui utilisé par Grier *et al.*, de plus les grades des mastocytomes traités ne sont pas précisés. Tout cela rend l'interprétation de ces résultats difficile.

- Eau distillée

L'étude a été réalisée par Grier *et al.* (45) avec un protocole assez semblable à celui de l'eau déionisée, à ceci près qu'une anesthésie générale n'a été requise que pour les animaux présentant des zones à traiter très étendues ou situées près d'organes sensibles, comme les yeux. Pour les autres, l'adjonction de lidocaïne de manière à obtenir une solution d'eau distillée à 0,02 % a suffi.

Pour les mastocytomes de grade II à marges d'exérèse infiltrées, sur six cas traités par chirurgie seule, 83 % ont récidivé, contre 30 % des 30 cas traités par chirurgie et injections. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ( $P < 0,05$ ). Cette

différence n'a pas été observée sur les quelques chiens atteints de mastocytome de grade III. L'auteur précise qu'il est très difficile de réaliser des injections de qualité sur des tumeurs très infiltrantes (ce qui est souvent le cas des grade III) et qu'il est selon lui probable que les cellules les moins différenciées sont moins sensibles à un environnement hypo-osmolaire.

### **b. En monothérapie**

Grier *et al.* (45) ont testé l'efficacité d'injections d'eau distillée sur des petits mastocytomes cutanés, selon le même protocole que précédemment, la dose étant définie par le moment où le liquide commence à ressortir de la tumeur par les lieux d'injection. Les dix tumeurs traitées de cette façon ont disparu en quatre semaines. Malheureusement le grade et la durée de suivi ne sont pas connus.

Trop peu d'études sont disponibles pour connaître vraiment l'efficacité de l'eau distillée et de l'eau déionisée dans le traitement des mastocytomes cutanés canins. Il serait notamment intéressant de comparer leurs effets à ceux d'injections intra-tumorales de triamcinolone, qui est l'autre thérapeutique locale facilement accessible au praticien. Les résultats obtenus par Grier *et al.* plaident en faveur de l'utilisation de ces solutés en complément de la chirurgie sur les mastocytomes de grade II à marges d'exérèse infiltrées et sur certains petits mastocytomes. L'eau distillée semble la plus intéressante car elle ne nécessite pas d'anesthésie générale pour la réalisation des injections. Cependant aujourd'hui beaucoup d'oncologistes n'en recommandent pas l'utilisation car ils craignent qu'elle ne retarde l'emploi de traitements, comme la radiothérapie, dont l'efficacité est reconnue, et favorise ainsi une évolution qui aurait pu ne pas avoir lieu. Les injections d'eau déionisée et d'eau distillée peuvent néanmoins constituer une alternative thérapeutique intéressante pour les cas où ces traitements ne sont pas accessibles (et uniquement pour ces cas-là).

## **2. UTILISATION DE L'HYPERTHERMIE**

### **a. Mode d'action**

Les mécanismes responsables des effets cytotoxiques de l'hyperthermie sont encore mal connus. On lui reconnaît quatre grands types d'action :

- Elle inhibe la réparation de l'ADN dans les cellules tumorales n'ayant reçu qu'une dose sub-létale de radiothérapie (67).
- Elle affecte les cellules en phase S du cycle cellulaire, alors que la radiothérapie affecte essentiellement les cellules en phase M (115).
- Elle augmente de façon significative la cytotoxicité de plusieurs molécules de chimiothérapie (89)
- Dans les conditions d'hypoxie parfois rencontrées au sein des tumeurs, lors desquelles les cellules tumorales sont trois fois plus résistantes aux radiations que lorsqu'elles sont bien oxygénées, l'hyperthermie augmente la cytotoxicité de la radiothérapie (44).

L'hyperthermie peut être administrée de façon locale ou sur tout le corps, en fonction du degré d'extension de la tumeur (110).

### **b. Résultats cliniques sur les mastocytomes cutanés canins**

Pour le traitement des mastocytomes, l'hyperthermie est souvent associée à la radiothérapie. Afin d'optimiser les résultats, le traitement d'hyperthermie doit être appliqué dans les quatre à six heures suivant l'irradiation. Au-delà les effets sont simplement additifs et non plus synergiques. La température idéale pour la radiosensibilisation des cellules tumorales semble être de 42°C, mais elle est à moduler en fonction de la durée du traitement d'hyperthermie et de l'éventuel développement d'une thermotolérance au cours du traitement (89).

Dans une étude intéressant 28 mastocytomes de grade variable (26), le taux de réponse complète à la radiothérapie seule était de 33 % contre 77 % pour l'association radiothérapie/hyperthermie. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative mais plaide en faveur d'une efficacité de l'hyperthermie. En revanche la durée de réponse était identique pour les deux groupes.

Legorretta *et al.* (64) ont rapporté le cas d'un Boxer qui, atteint d'un mastocytome de grade II, stade III, de taille supérieure à 500 cm<sup>3</sup>, très infiltrant et récidivant après une chirurgie, a présenté une rémission complète sans récurrence au bout d'un an après un traitement combiné de radiothérapie et d'hyperthermie.

Enfin un traitement d'hyperthermie seule appliquée au corps entier a été testé sur des chiens atteints de mastocytomes multiples. La réponse était dépendante de la taille des tumeurs, les réponses complètes étant obtenues sur les tumeurs de moins de 2 cm<sup>3</sup>. Ces dernières ont cependant récidivé dans un intervalle allant de un mois à cinq ans (110).

### **c. Effets secondaires**

L'effet secondaire le plus fréquent est l'infarctus cutané. Il serait rencontré dans 45 % des cas (24,25). La formation des infarctus est probablement due à des nécroses tumorales faisant suite aux lésions vasculaires provoquées par l'hyperthermie. Une nécrose massive a été rapportée chez un chien Boxer traité par radiothérapie et hyperthermie (64). Les brûlures ne surviennent que dans 10 à 15 % des cas. La surveillance de la température de surface au cours des séances permet de les éviter. Des effets secondaires graves, comme le décès, la perte d'un membre ou la formation d'ulcères récidivants, ont été rencontrés dans quelques cas. Lors d'exposition de tout le corps à l'hyperthermie, on note parfois une élévation temporaire des enzymes hépatiques (110).

L'hyperthermie est donc une thérapeutique potentiellement dangereuse qui nécessite un soin et une surveillance particuliers.

D'autres études doivent être menées avant de pouvoir intégrer l'hyperthermie aux protocoles de traitement des mastocytomes. L'association radiothérapie/hyperthermie semble prometteuse. A notre connaissance, très peu d'informations sont disponibles sur l'association chimiothérapie/hyperthermie. L'inconvénient majeur de cette thérapeutique reste sa faible accessibilité. Aujourd'hui, seuls les instituts de recherche la pratiquent car elle nécessite une technologie importante.

### 3. LA CRYOCHIRURGIE

La cryochirurgie a été utilisée sur des petits mastocytomes simples ou multiples et sur des gros mastocytomes, afin de réduire leur taille et les rendre ainsi accessibles à la radiothérapie (67). Sur les petits mastocytomes, une marge de 1 cm en tissu sain doit être traitée pour limiter les récurrences (71).

Lors d'utilisation de la cryochirurgie, il y a un risque majeur de libération massive d'histamine. Un pré-traitement anti-histaminique H1 et H2 doit impérativement être réalisé pour éviter les complications paranéoplasiques (75,76).

### 4. L'IMMUNOTHERAPIE

#### a. Immunostimulation par *Corynebacterium parvum*

Une étude réalisée en 1987 a montré que les chiens chez qui on infiltrait le site chirurgical après l'exérèse de leur mastocytome avec un vaccin à base de *C. parvum* ne récidivaient statistiquement pas moins que ceux traités par exérèse seule (82). Ce traitement n'a donc pas d'intérêt.

#### b. Immunostimulation par *Propionibacterium acnes*

Tinsley *et al.* (112) ont rapporté le cas d'un chien atteint d'un mastocytome multicentrique de grade II ayant métastasé à la rate sur lequel la chirurgie, la radiothérapie et l'emploi de corticoïdes avaient échoué, et qu'ils ont traité par des injections locales et sous-cutanées de *P. acnes*. 17 mois après le début du traitement, le chien était toujours cliniquement guéri.

D'autres études doivent être menées pour objectiver l'intérêt de cette thérapeutique, qui semble prometteuse.

### 5. LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE

La thérapie photodynamique consiste à administrer par voie générale un agent photosensibilisant qui va se concentrer dans les tissus tumoraux et, après action de la lumière, provoquer la formation de radicaux libres et d'agents cytotoxiques oxygénés. Leur action provoque ensuite une nécrose de la tumeur. L'avantage de cette méthode par rapport à la radiothérapie est qu'elle est généralement beaucoup moins nocive pour les tissus environnants et qu'une seule séance est généralement suffisante.

Les agents photosensibilisants utilisés sont souvent des dérivés d'hématoporphyrine. Récemment, deux agents dits de « seconde génération », plus efficaces que les dérivés d'hématoporphyrine, ont été utilisés sur des mastocytomes cutanés canins : la phthalocyanine chloro-aluminium sulfonaté (CASPC) et le chlorure de 5-éthylamino-9-diéthylaminobenzo(a)phénithiazinium (EtNBS). Les radiations lumineuses sont délivrées par

un laser, ce qui permet de cibler la zone à traiter et d'augmenter la pénétration des photons dans la tumeur.

A notre connaissance, trois études ont testé l'efficacité de la thérapie photodynamique sur le mastocytome cutané canin :

- La première concernait un chien atteint d'un mastocytome de petite taille, de grade et stade non précisés, sensibilisé par un dérivé d'hématoporphyrine (28). Ce chien a présenté suite au traitement une rémission complète, toujours en cours huit mois après.
- Un autre chien atteint d'un mastocytome malin multicentrique (trois tumeurs de petite taille), a été traité en utilisant du CASPc (99). Ce chien a également présenté une rémission complète. La durée du suivi n'est pas précisée.
- Enfin deux chiens atteints de mastocytomes uniques de grade II localisés près de l'œil ont été traités avec du EtNBS (35). Dans le premier cas une rémission complète a été observée pendant quatre mois, puis des métastases à distance sont apparues. Dans le deuxième cas, qui avait été précédé d'une chirurgie, la dose de lumière a été réduite en raison de la proximité de l'œil. Une récurrence locale est apparue sept semaines après.

Dans tous les cas, les effets secondaires rencontrés étaient acceptables.

D'autres études doivent être menées pour confirmer l'efficacité de cette thérapie sur le mastocytome cutané canin. Cependant on peut craindre qu'en raison des moyens techniques qu'elle nécessite, elle reste longtemps dans le domaine expérimental.

# **LE TRAITEMENT DU SYNDROME PARANEOPLASIQUE**

## **1. TRAITEMENT ET PREVENTION DES ULCERES GASTRO-DUODENAUX**

Une étude a montré que des ulcérations gastriques ou duodénales étaient présentes chez 83 % des chiens euthanasiés en raison de leur mastocytome (56). Elles sont dues à une hyperhistaminémie liée au relargage d'histamine par les mastocytes tumoraux. L'importance de cette hyperhistaminémie n'est pas reliée au stade, au grade et à la taille de la tumeur (33). Ce traitement doit donc être entrepris sur tout chien atteint d'un mastocytome, quelle que soit la gravité de celui-ci, et qu'il présente ou non des symptômes digestifs (100).

Il fait appel à l'utilisation d'anti-acides antagonistes H2 comme la cimétidine (5 à 8 mg/kg *per os* trois fois par jour) ou la ranitidine (2 mg/kg *per os* deux fois par jour). Des études ont montré que, chez la souris, la cimétidine pouvait modifier la réponse immunitaire au mastocytome en activant certains agents alkylants (67). Elle pourrait donc être la molécule de choix dans le traitement des ulcères dus au mastocytome. Le misoprostol peut également être utilisé, ainsi que l'oméprazole lors d'ulcération importante.

L'utilisation de sucralfate, à la dose de 0,5 à 1g trois fois par jour, comme pansement des ulcères est également indiquée. Comme il n'est actif qu'en milieu acide, son administration doit être faite deux heures avant celle de l'anti-acide.

## **2. TRAITEMENT ET PREVENTION DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE**

En l'absence de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sub-aiguë, il est possible de prévenir et traiter les saignements intempestifs *per et post-opératoires* liés au relargage d'héparine par les mastocytes pendant la chirurgie. On peut utiliser pour cela de la protamine sulfate, un antagoniste de l'héparine (67). Certains auteurs ont rapporté que l'administration d'anti-histaminiques pourrait, curieusement, endiguer ces hémorragies (55,63,85).

## **3. TRAITEMENT ET PREVENTION DU CHOC HYPOTENSIF ET DES TROUBLES CARDIO-PULMONAIRES**

Ces troubles sont liés à la libération d'histamine par les mastocytes tumoraux et à sa fixation sur les récepteurs H1 et H2 des vaisseaux sanguins, des muscles lisses et du cœur. Leur traitement doit être mis en place lors de l'utilisation de la cryochirurgie, d'hyperthermie thérapeutique ou lors de chirurgie ne respectant pas l'intégrité de la tumeur.

Il font appel à l'utilisation d'antagonistes H2 et H1. Les antagonistes H2 sont ceux décrits précédemment. La diphényldramine est un antagoniste H1 qui s'utilise à la dose de 2 à 4 mg/kg *per os* trois fois dans les 24 heures précédant l'intervention ou à la dose de 1 mg/kg en

injection intra-musculaire (non disponible en France) 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie (32).

#### **4. TRAITEMENT ET PREVENTION DES RETARDS DE CICATRISATION**

Ils font appel aux antagonistes H1 et H2 décrits précédemment.



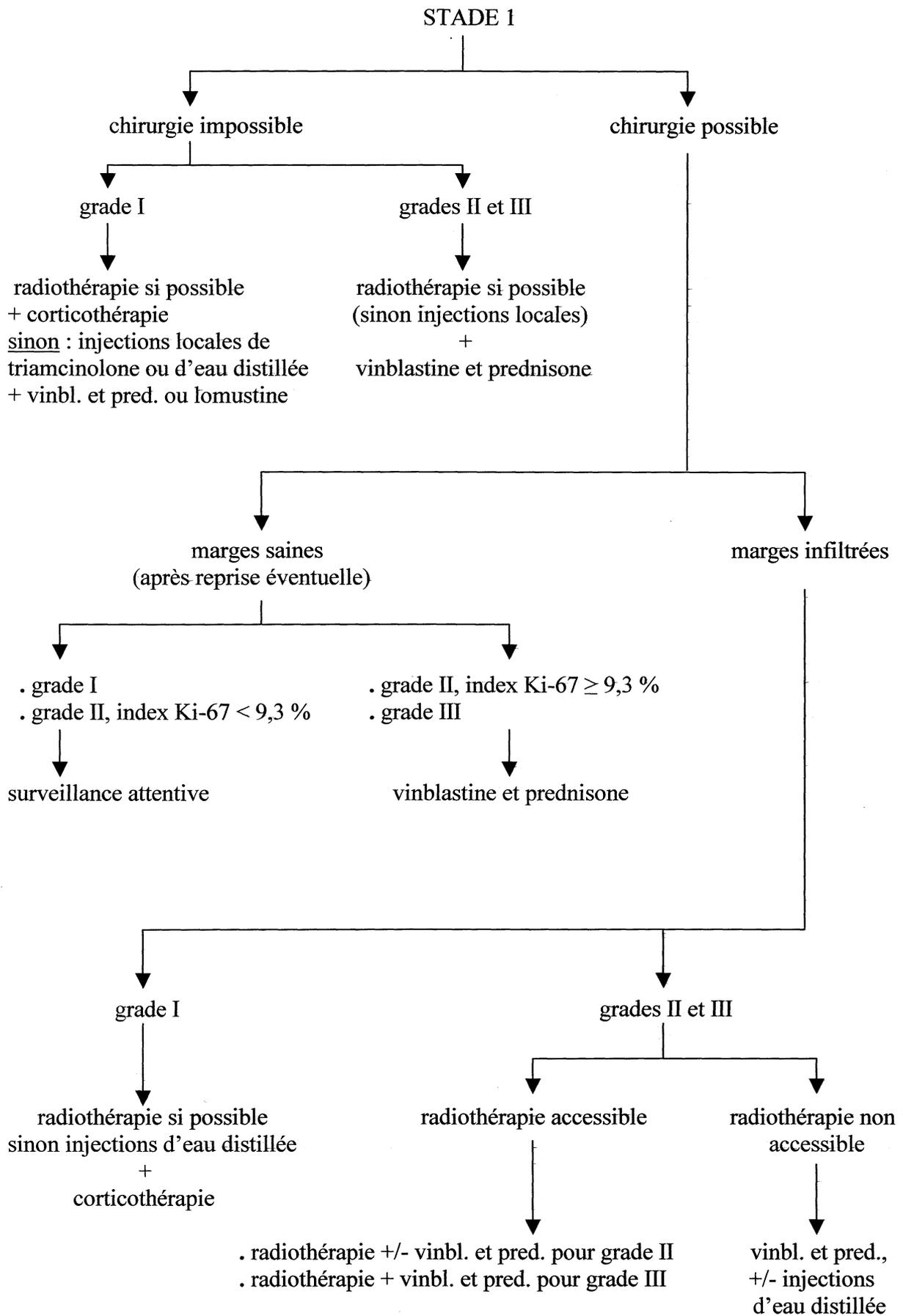
## **TROISIEME PARTIE**

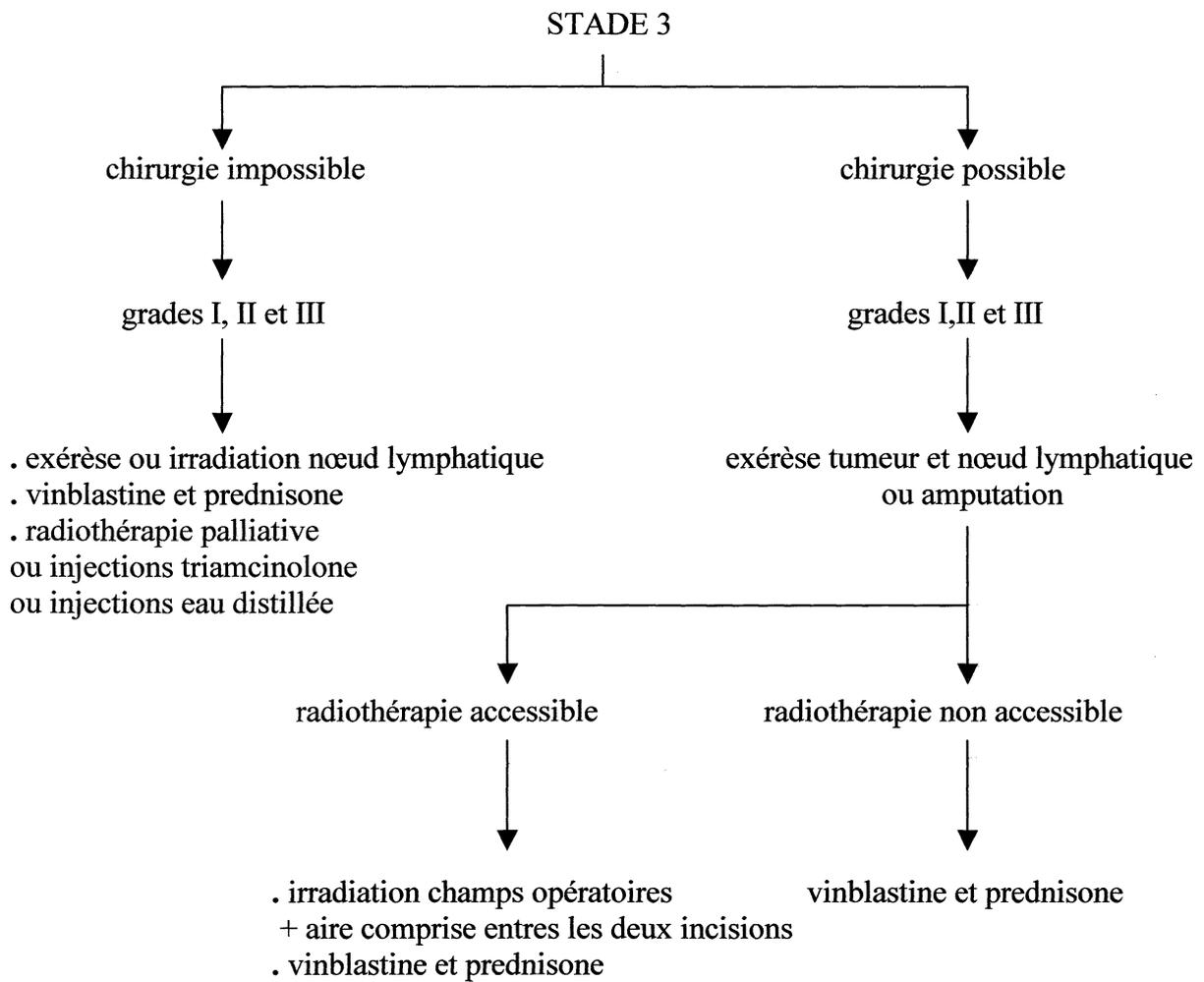
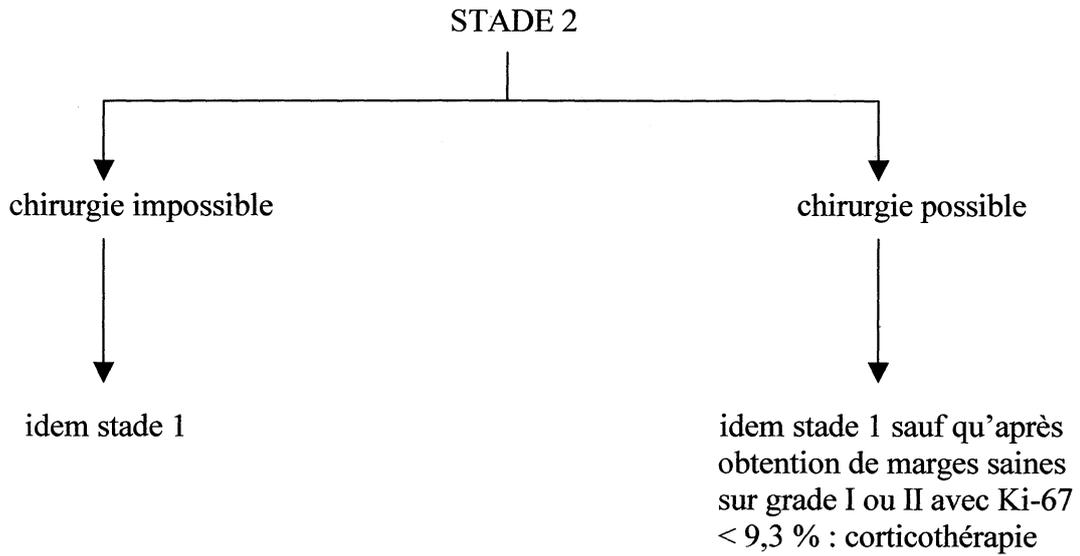
# **CHOIX D'UN PROTOCOLE THERAPEUTIQUE**

Dans cette dernière partie, nous proposons un arbre décisionnel pour le choix d'un protocole thérapeutique, qui prend en compte les avancées en matière de pronostic et de traitement décrites dans cette thèse.

NB 1 : Si, dans la catégorie des mastocytomes traités par exérèse chirurgicale avec marges saines, nous avons choisi de traiter les grade II à index Ki-67 inférieur à 9,3 % comme des grade I, c'est toutefois en gardant bien à l'esprit (et le propriétaire doit en être informé) que malgré tout, ces grade II sont potentiellement plus agressifs et associés à des taux de survie plus faibles que les grade I (cf première partie, chapitre 3, paragraphe 1.c). Une chimiothérapie peut éventuellement être proposée, à base de corticoïdes seuls ou de l'association vinblastine et prednisone.

NB 2 : La classification que nous utilisons pour les stades cliniques du mastocytome place les tumeurs multicentriques dans le stade 4. Compte tenu de la polémique existant à ce sujet (cf première partie, chapitre 1, paragraphe 5), il faut nuancer le terme de « palliatif » que nous utilisons pour qualifier l'intérêt du traitement des mastocytomes de stade 4, lorsqu'il s'agit de mastocytomes multicentriques. Le doute existant sur la nature de ces tumeurs peut amener le vétérinaire à tenter de les traiter comme s'il s'agissait de tumeurs isolées. Une chimiothérapie à base de vinblastine et de cortisone semble néanmoins incontournable.





STADE 4



grades I, II et III



traitement palliatif :  
· chirurgie cyto-réductrice  
ou injections triamcinolone ou eau distillée  
· vinblastine et prednisone



## CONCLUSION

La gestion du mastocytome cutané canin ne se résume plus aujourd'hui à la triade chirurgie/grading histologique/corticothérapie. La détermination de l'index Ki-67 doit désormais devenir une étape obligatoire dans l'établissement du pronostic de cette tumeur. De même, plusieurs protocoles de polychimiothérapie ont montré leur supériorité par rapport à l'utilisation des corticoïdes seuls. Enfin des études récentes ont permis de déterminer précisément les indications, les protocoles et l'efficacité de la radiothérapie, ce qui doit constituer une motivation supplémentaire pour le vétérinaire et le propriétaire, souvent peu enclin à utiliser cette thérapeutique onéreuse et contraignante.

De nombreuses études, intégrant la classification des tumeurs permise par l'index Ki-67, doivent encore être menées pour préciser l'efficacité des molécules déjà utilisées et évaluer celle de nouvelles molécules et de l'association chimiothérapie/radiothérapie.

A notre connaissance, aucun essai clinique n'est en cours pour tester l'efficacité de l'immunothérapie et de la génothérapie sur les mastocytomes cutanés canins. En revanche des études expérimentales ont montré l'intérêt de l'immunothérapie, associée aux anti-œstrogènes ou aux interleukines, dans le traitement de certains mastocytomes murins (7,84). D'autres études ont montré que l'utilisation de certains indolinones, qui sont des inhibiteurs du récepteur kit (impliqué dans la genèse de certains mastocytomes), permettait d'aboutir à la destruction des mastocytes tumoraux (69,70).

On ne peut qu'espérer que le développement de l'immunothérapie et de la génothérapie permettra à l'avenir de mieux lutter contre le cancer, aussi bien chez l'Homme que chez les animaux.

**AGREMENT ADMINISTRATIF**

Je soussigné, M. BONNES, Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que  
**M. AUBINEAU Xavier, Alain, Jean-Pierre**  
a été admis(e) sur concours en : 1994  
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 9 juillet 1998  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

Je soussignée, C. TRUMEL, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
déclare que j'ai lu la thèse de :  
**M. AUBINEAU Xavier, Alain, Jean-Pierre**  
intitulée :  
*Le mastocytome cutané canin : actualités pronostiques et thérapeutiques*  
et que je prends la responsabilité de l'impression.

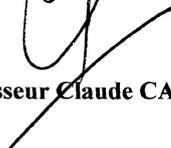
**Le Professeur**  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

**Docteur Catherine TRUMEL**



**Vu :**  
**Le Président de la thèse :**

**Professeur Claude CARATERO**



**Vu :**  
**Le Directeur par intérim**  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

**Professeur Gilbert BONNES**



**Vu le : 24 septembre 2001**  
**Le Président**  
de l'Université Paul Sabatier

**Professeur Raymond BASTIDE**



**ANNEXE**

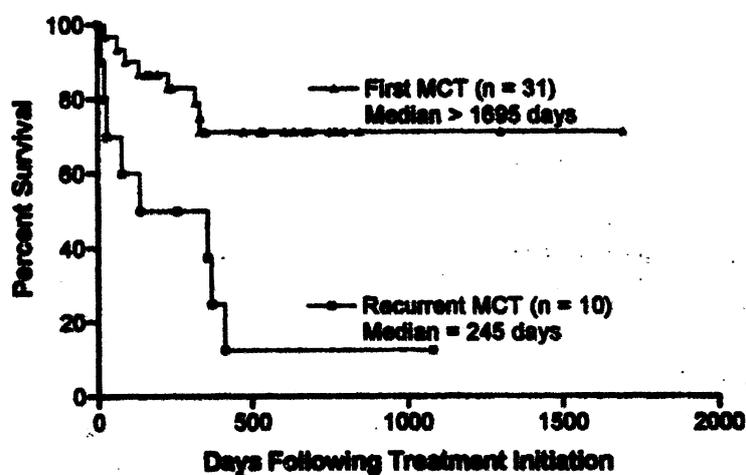
**TABLEAUX ET FIGURES**

Auteur(s) des travaux		Degré de différenciation de la tumeur		
		Bien différenciée	Moyennement différenciée	Peu différenciée
Ginn <i>et al.</i> (42)	Toutes races	29 %	59 %	12 %
	Chiens Boxers	27 %	73 %	0 %
Bensignor (8)	Toutes races	-	71 %	29 %
	Chiens Boxers	-	100 %	0 %
Bostock (12)	Toutes races	13 %	18 %	69 %
	Chiens Boxers	46 %	15 %	39 %

**Tableau I** : Degré de différenciation des mastocytomes en fonction de la race des chiens affectés.

STADE	CARACTERISTIQUES DE LA TUMEUR
0	- Tumeur de stade 1 incomplètement excisée (marges d'exérèse infiltrées).
1	- Tumeur unique, confinée au derme. - Bilans d'extension négatifs.
2	- Tumeur cutanée et/ou sous-cutanée localement infiltrante, ou tumeur de stade 1, mais récidivante. - Bilans d'extension négatifs.
3	- Tumeur unique de stade 1 ou 2 - Bilan d'extension régionale positif (adénopathie cancéreuse prouvée par examen cytologique ou histologique).
4	- Tumeurs multicentriques avec ou sans adénopathie. - Tous stades accompagnés de métastases à distance (foie, rate, moelle osseuse, sang).

**Tableau II** : Les stades du mastocytome. Classification d'après l'OMS (88), modifiée et simplifiée par Magnol *et al.* (79).



**Figure 1** : Courbe de survie de 41 chiens atteints de mastocytome (MCT) et traités par chimiothérapie, en fonction de la présence ou non d'une récidive au début de la chimiothérapie (109).

Grade	1	2	3
Rapport diamètre du noyau/diamètre cellulaire (R)	R>0,7. Noyau irrégulier et limites cytoplasmiques indistinctes.	R=0,55 – 0,7. Noyau découpé et basophile, limites cytoplasmiques indistinctes.	R<0,55. Noyau régulier et sphérique, limites cytoplasmiques très nettes.
Mitoses	Quelquefois nombreuses.	Rares.	Extrêmement rares.
Morphologie cellulaire	Haut degré de pléomorphisme.	Pléomorphisme fréquent.	Monomorphisme.
Cellularité	Très cellulaire.	Cellules plutôt groupées.	Cellules plutôt dispersées.

**Tableau III** : Grading des mastocytomes, d'après Bostock (12).

Grade	1	2	3
Durée moyenne de survie	18 semaines.	28 semaines.	51 semaines.
Taux de survie à 30 semaines	13 %	45 %	77 %

**Tableau IV** : Histopronostic des mastocytomes, d'après Bostock (12).

Grade	I	II	III
Degré de l'envahissement tumoral	Infiltration dermique.	Derme profond et tissu sous-cutané.	Tissu sous-cutané et tissus profonds.
Densité et morphologie cellulaire	<p>Cellules disposées en petits amas ou en chapelet.</p> <p>Cellules rondes, bien différenciées, monomorphes.</p> <p>Noyaux ronds, à chromatine condensée.</p> <p>Cytoplasme abondant à contours nets.</p> <p>Granulations de taille moyenne.</p>	<p>Cellularité variable. Cellules disposées en groupe.</p> <p>Cellules rondes ou ovoïdes. Parfois cellules géantes.</p> <p>Noyaux ronds ou dentelés, à chromatine dispersée, contenant un seul nucléole. Rares cellules binucléées.</p> <p>Cytoplasme généralement abondant à contours nets.</p> <p>Granulations fines et indistinctes ou grosses granulations hyperchromatiques.</p>	<p>Cellularité importante.</p> <p>Cellules pléomorphiques. Cellules géantes fréquentes.</p> <p>Noyaux pléomorphiques et vésiculés pouvant contenir jusqu'à 3 nucléoles. Cellules binucléées fréquentes.</p> <p>Cytoplasme à contours indistincts.</p> <p>Granulations fines ou absentes.</p>
Mitoses	Pas de mitose.	Rares (1 à 2 par champ au grossissement 400).	Nombreuses (3 à 6 par champ au grossissement 400).
Nature et densité de la « stroma reaction »	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.

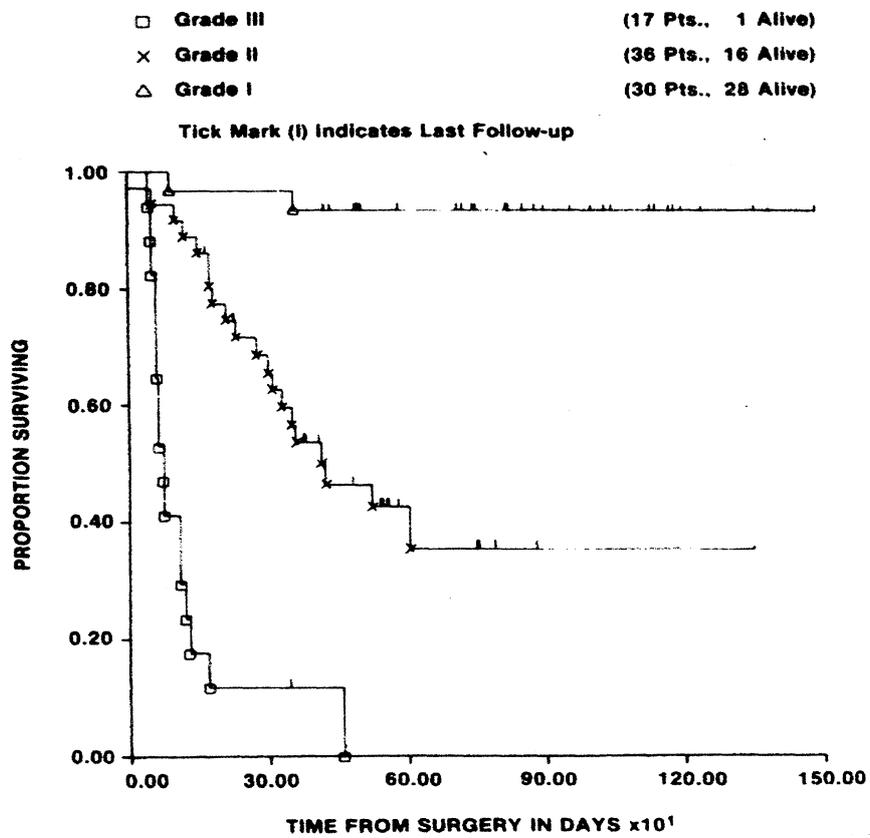
**Tableau V** : Grading des mastocytomes, d'après Patnaik *et al.* (91).

	Grade I	Grade II	Grade III
Fréquence relative	36 %	43 %	20 %

**Tableau VI** : Fréquence relative des trois grades du mastocytome cutané canin, d'après Patnaïk *et al.* (91).

AUTEURS	Nombre de chiens suivis	Durée du suivi	Taux de survie des grade I	Taux de survie des grade II	Taux de survie des grade III
Patnaïk <i>et al.</i> (91)	83	50 mois (1500 jours)	93 %	44 %	6 %
Abadie <i>et al.</i> (1)	74	24 mois	100 %	44 %	1 %
Magnol <i>et al.</i> (80)	75	20 mois	100 %	65 %	12 %

**Tableau VII** : Taux de survie des chiens atteints de mastocytome et traités par chirurgie large.



**Figure 2** : Courbe de survie après chirurgie des trois grades du mastocytome, d'après Patnaik *et al.* (91).

	Mastocytomes ne récidivant pas	Mastocytomes récidivant
AgNOR 100	2,2 +/- 0,1	2,9 +/- 0,2
AgNOR 200	2,2 +/- 0,2	2,9 +/- 0,5

**Tableau VIII** : Index AgNOR des mastocytomes récidivant et ne récidivant pas, établi sur 100 noyaux (AgNOR 100) ou 200 noyaux (AgNOR 200 ), d'après Simoes *et al.* (107).

	Mastocytomes ne métastasant pas	Mastocytomes métastasant
AgNOR 100	2,3 +/- 0,1	2,8 +/- 0,2
AgNOR 200	2,2 +/- 0,2	2,9 +/- 0,4

**Tableau IX** : Index AgNOR des mastocytomes métastasant et ne métastasant pas, établi sur 100 noyaux (AgNOR 100) ou 200 noyaux (AgNOR 200 ), d'après Simoes *et al.* (107).

AUTEURS	Grade I	Grade II	Grade III
Bostock <i>et al.</i> (14)	1,1 – 3,5	2,5 – 4,2	5,1 – 8,1
Kravis <i>et al.</i> (61)	1,66 – 3,3	2,17 – 4,01	4,83 – 6,47
Hung <i>et al.</i> (57)	2,5 – 4,84	7 – 11,72	15,1 – 18,3

**Tableau X** : Intervalle des valeurs AgNOR en fonction du grade histologique.

	Mastocytomes ne récidivant pas	Mastocytomes récidivant
PCNA 500	105,1 +/- 7,7	167 +/- 10,9
PCNA 1000	204 +/- 15	339,7 +/- 21,2
PCNA 5HPF	393 +/- 82	875,8 +/- 115,4

**Tableau XI** : Positivité en PCNA des mastocytomes récidivant et ne récidivant pas, établie sur 500 noyaux (PCNA 500), 1000 noyaux (PCNA 1000) ou sur 5 champs au grossissement 400 (5 High Power Fields), d'après Simoes *et al.* (107).

	Mastocytomes métastasant	Mastocytome ne métastasant pas
PCNA 500	114 +/- 7,3	174 +/- 14
PCNA 1000	225 +/- 14	353 +/- 28
PCNA 5 HPF	451 +/- 76	976 +/- 76

**Tableau XII** : Positivité en PCNA des mastocytomes métastasant et ne métastasant pas, établie sur 500 noyaux (PCNA 500), 1000 noyaux (PCNA 1000) ou sur 5 champs au grossissement 400 (5 High Power Fields), d'après Simoes *et al.* (107).

AUTEURS	Grade I	Grade II	Grade III
Abadie <i>et al.</i> (1)	427 +/- 238	507 +/- 237	590 +/- 148
Hung <i>et al.</i> (57)	15,5 +/- 9,4	49 +/- 12,2	531 +/- 9,7

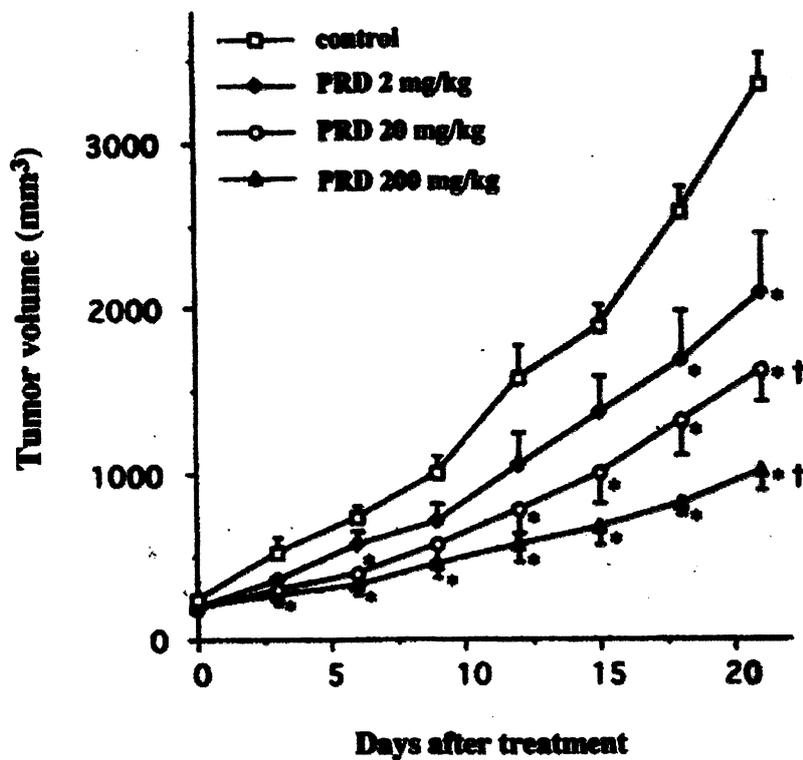
**Tableau XIII** : Positivité en PCNA (pour 1000 cellules) en fonction du grade histologique.

	Grade I	Grade II	Grade III
Index Ki-67	3,1 +/- 1,6	9,3 +/- 6,7	20,4 +/- 9,5

**Tableau XIV** : Index Ki-67 (en pourcentage de noyaux positifs en Ki-67, établi par comptage sur 1000 noyaux) en fonction du grade histologique, d'après Abadie *et al.* (1).

TRAITEMENT	Nombre de cas	Récidives et/ou métastases
Chirurgie	485	108 (22 %)
Corticothérapie	7	7 (100 %)
Radiothérapie	23	15 (65 %)

**Tableau XV** : Part des récidives et métastases des mastocytomes en fonction du traitement, d'après Hottendorf et Nielsen (54).



**Figure 3** : Efficacité de la prednisolone (PRD) sur la croissance de cellules de mastocytome cutané canin inoculées à des souris, d'après Takahashi *et al.* (108). [\* : résultats significativement différents de ceux du groupe contrôle ( $P < 0,05$ ). † : résultats significativement différents de ceux du groupe PRD 2 mg/kg ( $P < 0,05$ ). Les données sont exprimées sous forme de moyenne (+/- SD)]

Molécule	Posologie	Calendrier de traitement
Vincristine	0,6 mg/m <sup>2</sup> iv	Semaine 1,2,4,7,10**,13**
Cyclophosphamide	200 mg/m <sup>2</sup> per os	Semaine 2,5,11**,14**
Prednisolone	2-0,5 mg/kg/j *	Semaine 1 →
Hydroxyurée	500 mg/m <sup>2</sup> /j 500 mg/m <sup>2</sup> tous les 2 jours	Semaine 7 à 17 *** Semaine 17 →

**Tableau XVI** : Protocole de traitement VCHP proposé par Gerritsen *et al.* (39).

\* : la posologie de la prednisolone diminue de 25 % toutes les semaines pour atteindre 0,5 mg/kg/j. \*\* : uniquement les chiens ayant une réponse partielle. \*\*\* : commencer à la semaine 4 si le mastocytome progresse.

Type de réponse	Pourcentage de cas	Médiane de survie (en jours)	Intervalle de survie (en jours)
Mastocytome stable	40 %	39	30 - 126
Réponse partielle	34 %	105	41 - 137
Réponse complète	26 %	870	870 - 910
Réponses partielles + réponses complètes	60 %	97	41 - 910

**Tableau XVII** : Efficacité du protocole VCHP sur les mastocytomes mesurables, d'après Gerritsen *et al.* (39).

		Nombre de cas	Taux de survie à 1 an (%)	Taux de survie à 2 ans (%)	Médiane de survie (jours)
1 <sup>er</sup> groupe	Grade II	7	48	24	355
	Grade III	11	36	36	134
2 <sup>ème</sup> groupe	Grade II	3	67	67	na
	Grade III	4	50	50	1013
3 <sup>ème</sup> groupe	Grade II	7	100	100	na
	Grade III	9	67	56	na

**Tableau XVIII** : Espérance de vie des chiens atteints de mastocytome et traités par le protocole vinblastine/prednisone en fonction du grade et du type de traitement local, d'après Thamm *et al.* (109). Les groupes sont définis dans le paragraphe 8 du chapitre sur la chimiothérapie.[na = non atteinte]

TYPE DE CHIMIOThERAPIE	Protocole vinblastine + prednisone	Protocole VCHP	Lomustine seule	Vincristine seule	Mitoxantrone seule	Prednisone 1 mg/kg/j 28
% total de réponses	47 %	60 %	42 %	7 %	0 %	20 %
% de réponses complètes	33 %	26 %	5 %	0 %	-	4 %
% de réponses partielles	14 %	34 %	37 %	7 %	-	16 %
Médiane de la durée de réponse	154 jours	53 jours	77 jours	nd	-	nd
Médiane de survie	245 jours	97 jours	nd	nd	-	nd

**Tableau XIX** : Efficacité de différents agents chimiothérapeutiques sur les mastocytomes mesurables de grade II et III (39,72,73,87,97,109).[nd = non déterminé]

TYPE DE TRAITEMENT	Exérèse avec marges saines (= TLA)	Exérèse avec marges infiltrées + radiothérapie (= TLA)	Exérèse avec marges infiltrées + VBL et predn.	TLA + VBL et predn.
Taux de survie à 2 ans des grade II	44 %	54 à 96 %	67 %	100 %
Taux de survie à 2 ans des grade III	6 %	40 %	50 %	56 %

**Tableau XX** : Intérêt comparé de la chirurgie, de la radiothérapie et du protocole vinblastine/prednisone [VBL et predn.] (1,3,8,36,91,109,113). [TLA = Thérapie Locale Adéquate]

Grade de toxicité	DESCRIPTION
1	Desquamation sèche, érythème.
2	Desquamation humide par plaques, alopecie.
3	Desquamation humide confluyente.
4	Nécrose cutanée.

**Tableau XXI** : Radio-toxicité cutanée aiguë (36).

## Bibliographie

1. ABADIE, J.J., AMARDEILH, M.A., DELVERDIER, M.E. : Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1999, **215**, 1629-1634.
2. ALLAN, G.S., GILLETTE, E.L. : Response of canine mast cell tumors to radiation. *Journal of the National Cancer Institute*, 1979, **63**, 691-694.
3. AL-SARRAF, R., MAULDIN, G.N., PATNAIK, A.K., *et al.* : A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1996, **10**, 376-378.
4. ATKIN, N.B., KAY, R. : Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumours, based on 1465 cases. *British Journal of Cancer*, 1979, **40**, 210-221.
5. AUER, G.U., ERIKSSON, E., AZAVEDO, E., *et al.* : Prognostic significance of nuclear DNA content in mammary adenocarcinomas in humans. *Cancer Research*, 1984, **44**, 394-396.
6. AYL, R.D., COUTO, C.G., HAMMER, A.S., *et al.* : Correlation of DNA ploidy to tumor histologic grade, clinical variables, and survival in dogs with mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 1992, **29**, 386-390.
7. BARAL, E., NAGY, E., KANGAS, L., *et al.* : Combination immunotherapy of the P815 murine mastocytoma with killer cells, IL-2 and anti-œstrogens. *Anticancer Research*, 1997, **17**, 3653-3658.
8. BENSIGNOR, E. : Histopronostic et traitement des tumeurs cutanées du chien. Exemple du mastocytome. Thèse Méd. Vét. Alfort, 1995.
9. BENSIGNOR, E., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P. : Les mastocytomes du chien. *Le Point Vétérinaire*, 1996, **27**, 925-931.
10. BLOOM, F. : Effect of cortisone on mast cell tumors (mastocytoma) of the dog. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1952, **79**, 651.
11. BOLON, B., CALDERWOOD MAYS, M.B., HALL, B.J. : Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behaviour. *Veterinary Pathology*, 1990, **27**, 96-102.
12. BOSTOCK, D.E. : The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1973, **14**, 27-40.
13. BOSTOCK, D.E. : Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *British Veterinary Journal*, 1986, **142**, 1-19.
14. BOSTOCK, D.E., CROCKER, J., HARRIS, K., *et al.* : Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. *British Journal of Cancer*, 1989, **59**, 915-918.
15. BOURGEOIS, S., GRUOL, D.J., NEWBY, R.F., *et al.* : Expression of an mdr gene is associated with a new form of resistance to dexamethasone-induced apoptosis. *Molecular Endocrinology*, 1993, **7**, 840-851.
16. BOWLES, C.A., KERBER, W.T., RANGAN, S.R.S., *et al.* : Characterization of a transplantable, canine, immature mast cell tumor. *Cancer Research*, 1972, **32**, 1434.
17. BRODEY, R.S. : Canine and feline neoplasia. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 1970, **14**, 309-354.

18. CALVERT, C.A. : Canine viral and transmissible neoplasias. In : GREENE, C.E. : *Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Ed 1. Philadelphia : W.B. Saunders, 1984, 461.
19. CAYATTE, S.M., McMANUS, P.M., MILLER Jr, W.H., *et al.* : Identification of mast cells in buffy coat preparations from dogs with inflammatory skin diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1995, **206**, 325-326.
20. COHEN, D., REIF, J.S, BRODY, R.S., *et al.* : Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Research*, 1974, **34**, 2859-2868.
21. COULSON, P.B., THORNTHWAITE, J.T., WOOLLEY, T.W., *et al.* : Prognostic indicators including DNA histogram type, receptor content, and staging related to human breast cancer patient survival. *Cancer Research*, 1984, **44**, 4187-4196.
22. DAVIS, B.J., PAGE, R., SANNES, P.L., *et al.* : Cutaneous mastocytosis in a dog. *Veterinary Pathology*, 1992, **29**, 363-365.
23. DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P. : Le mastocytome. *Cobalt News*, 1991, **1**, 1-2.
24. DEWHIRST, M.W., CONNOR, W.G., SIM, D.A. : Preliminary results of a phase III trial of spontaneous animal tumors to heat and/or radiation : early normal tissue response and tumor volume influence on initial response. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1982, **8**, 1951.
25. DEWHIRST, M.W., SIM, D.A. : The utility of thermal dose as a predictor of tumor and normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. *Cancer Research (Supplement)*, 1984, **44**, 4772S.
26. DEWHIRST, M.W., SIM, D.A., WILSON, S., *et al.* : Correlation between initial and long-term responses of spontaneous pet animal tumors to heat and radiation or radiation alone. *Cancer Research*, 1983, **43**, 5735-5741.
27. DORN, E.R., TAYLOR, D.O.N., SCHNEIDER, R., *et al.* : Survey of animal neoplasm in Alameda and Contra Costa Counties, California II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*, 1968, **40**, 307-318.
28. DOUGHERTY, T.J., THOMA, R.E., BOYLE, D.G., *et al.* : Interstitial photoradiation therapy for primary solid tumors in pet cats and dogs. *Cancer Research*, 1981, **41**, 401-404.
29. EGAN, M., RAAFAT, F., CROCKER, J., *et al.* : Nucleolar organizer regions in fibrous proliferation of childhood and infantile fibrosarcoma. *Journal of Clinical Pathology*, 1988, **41**, 31-33.
30. ELLIS, P.S.J., WHITEHEAD, R. : Mitosis count – a need for reappraisal. *Human Pathology*, 1981, **12**, 3-4.
31. ELMSLIE, R. : Combination chemotherapy with and without surgery for dogs with high grade mast cell tumors with regional lymph node metastases. *Veterinary Cancer Society Newsletter*, 1997, **20**, 6-7.
32. FOX, L.E. : Mast cell tumors. In : MORRISON, W.B. : *Cancer in dogs and cats. Medical and Surgical Management*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1998. Ch. 30, 477-486.
33. FOX, L.E., ROSENTHAL, R.C., TWEDT, D.C., *et al.* : Plasma histamin and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1990, **42**, 242-246.
34. FREEMAN, L., KELLOCK, D.B., YU, C.W., *et al.* : Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and nucleolar organizer regions in Hodgkin's disease : correlation with morphology. *Journal of Clinical Pathology*, 1993, **46**, 446-449.

35. FRIMBERGER, A.E., MOORE, A.S., CINCOTTA, L., *et al.* : Photodynamic therapy of naturally occurring tumors in animals using a novel benzophenothiazine photosensitizer. *Clinical Cancer Research*, 1998, **4**, 2207-2218.
36. FRIMBERGER, A.E., MOORE, A.S., LARUE, S.M., *et al.* : Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog : 37 cases (1989-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1997, **33**, 320-324.
37. GARCIA, R.L., COLTRERA, M.D., GOWN, A.M. : Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. Comparison with flow cytometric analysis. *American Journal of Pathology*, 1989, **134**, 733-739.
38. GERDES, J. : Ki-67 and others proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. In : *Seminars in cancer biology*. Vol. 1. New-York : Saunders Scientific Publications, 1990, 99-206.
39. GERRITSEN, R.J., TESKE, E., KRAUS, J.S., *et al.* : Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *The Veterinary quarterly*, 1998, **20**, 28-31.
40. GILLETTE, E.L. : Veterinary radiotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1970, **157**, 1707-1712.
41. GILLETTE, E.L. : Radiation therapy of canine and feline tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1976, **12**, 359-362.
42. GINN, P.E., FOX, L.E., BROWER, J.C., *et al.* : Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 2000, **37**, 33-39.
43. GOLDSCHMIDT, M.H., SHOFRER, R.S. : *Skin tumors of the dog and cat*. Oxford : Pergamon press, 1992. 316 p.
44. GRAY, L.H., CONGER, A.D., EBERT, M., *et al.* : Concentration of oxygen dissolved in tissues at time of irradiation as a factor in radiotherapy. *British Journal of Radiology*, 1953, **26**, 638-648.
45. GRIER, R.L., DI GUARDO, G., MYERS, R., *et al.* : Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. *Journal of Small Animal Practice*, 1995, **36**, 385-388.
46. GRIER, R.L., DI GUARDO, G., SCHAFFER, C.B., *et al.* : Mast cell tumour destruction by deionized water. *American Journal of Veterinary Research*, 1990, **51**, 116-120.
47. HAHN, K.A., LANTZ, G.C., SALISBURY, S.K. : Comparison of survey radiography with ultrasonography and x-ray computed tomography for clinical staging of subcutaneous neoplasms in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **196**, 1795-1798.
48. HALL, P.A., LEVISON, D.A. : Review : assessment of cell proliferation in histological material. *Journal of Clinical Pathology*, 1990, **43**, 184-192.
49. HALL, P.A., LEVISON, D.A., WOODS, A.L., *et al.* : Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin section : an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *Journal of Pathology*, 1990, **162**, 285-294.
50. HARDY, W.D., OLD, L.J. : L-asparaginase in the treatment of neoplastic disease of the dog, cat and cow. *Recent results in Cancer Research*, 1970, **33**, 131-139.
51. HARRIS, C., HOLLSTEIN, M. : Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *New England Journal of Medicine*, 1993, **329**, 1318-1327.
52. HELLMEN, E., LINDGREN, A., LINELL, F., *et al.* : Comparison of histology and clinical variables to DNA ploidy in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 1988, **25**, 219-226.

53. HOFSTADTER, F., KNUCHEL, R., RUSCHOFF, J. : Cell proliferation assessment in oncology. *Virchows Archive*, 1995, **427**, 323-341.
54. HOTTENDORF, G.H., NIELSEN, S.W. : Canine mastocytoma. A review of clinical aspects. *Journal of the American Veterinary Association*, 1969, **154**, 917-924.
55. HOTTENDORF, G.H., NIELSEN, S.W., KENYON, A.J. : Canine mastocytoma. I- Blood coagulation time in dogs with mastocytomas. *Veterinary Pathology*, 1965, **2**, 129-141.
56. HOWARD, E.B., SAWA, T.R., NIELSEN, S.W., *et al.* : Mastocytoma and gastroduodenal ulceration. *Veterinary Pathology*, **6**, 146-158.
57. HUNG, L.C., PONG, V.F., CHENG, C.R., *et al.* : An improved system for quantifying AgNOR and PCNA in canine tumors. *Anticancer Research*, 2000, **20**, 3273-3280.
58. JAFFE, M.H., HOSGOOD, G., KERWIN, S.C., *et al.* : Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 2000, **41**, 7-11.
59. JAFFE, M.H., HOSGOOD, G., TAYLOR, H.W., *et al.* : Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 2000, **37**, 40-46.
60. KOJIKI, S., SUGITA, K., INUKAI, T., *et al.* : Mechanisms of glucocorticoid resistance in human leukemic cells : implication of abnormal 90 and 70 kDa heat shock proteins. *Leukemia*, 1996, **10**, 994-999.
61. KRAVIS, L.D., VAIL, D.M., KISSEBERTH, W.C., *et al.* : Frequency of argyrophilic nucleolar organizer regions in fine-needle aspirates and biopsy specimens from mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1996, **209**, 1418-1420.
62. LADUE, T., PRICE, G.S., DODGE, R., *et al.* : Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 1998, **39**, 57-62.
63. LARRSON, B. : Some aspects of canine mastocytoma. *Nordisk Veterinaermedicin*, 1957, **9**, 241-256.
64. LEGORRETA, R.A., DENMAN, D.L., KELLEY, M.C., *et al.* : Use of hyperthermia and radiotherapy in treatment of a large mast cell sarcoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1988, **193**, 1545-1548.
65. LEGRAND, J.J., CARLIER, B., PARODI, A.L. : Apport de la cytologie au diagnostic, au pronostic et au suivi thérapeutique du mastocytoma chez le chien. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 1987, **60**, 269-278.
66. LEIBMAN, N.F., LANA, S.E., HANSEN, R.A., *et al.* : Identification of matrix metalloproteinases in canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, **14**, 583-586.
67. LEMARIE, R.J., LEMARIE, S.L., HEDLUND, C.S. : Mast cell tumors : clinical management. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1995, **17**, 1085-1101.
68. LONDON, C.A., GALLI, S.J., YUUKI, T., *et al.* : Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene *c-kit*. *Experimental Hematology*, 1999, **27**, 689-697.
69. LONGLEY, B.J., MA, Y., CARTER, E., *et al.* : New approaches to therapy for mastocytosis. A case for treatment with kit kinase inhibitors. *Hematology Oncology Clinics of North America*, 2000, **14**, 689-695.
70. MA, Y., CARTER, E., WANG, X., *et al.* : Indolinone derivates inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 2000, **114**, 392-394.

71. MA, Y., LONGLEY, B.J., WANG, X., *et al.* : Clustering of activating mutations in *c-kit*'s juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *Journal of Investigative Dermatology*, 1999, **112**, 165-170.
72. McCRAW, D.L., MILLER, M.A., BERGMAN, P.J., *et al.* : Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1997, **11**, 375-378.
73. McCRAW, D.L., MILLER, M.A., OGILVIE, G.K., *et al.* : Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1994, **8**, 406-408.
74. Mc MANUS, P.M. : Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors : 120 cases (1195-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1999, **215**, 355-357.
75. MACY, D.W. : Canine and feline mast cell tumours : biological behaviour, diagnosis, and therapy. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)*, 1986, **1**, 72-83.
76. MACY, D.W., McEWEN, E.G. : Mast cell tumors. In : WITHROW, S.J., McEWEN, E.G. : *Veterinary Oncology*. Philadelphia : J.B. Lippincott Co., 1989, 156-165.
77. MADEWELL, B.R., DEITCH, A.D., HIGGINS, R.J., *et al.* : DNA flow cytometric study of the hyperplastic and neoplastic canine prostate. *The Prostate*, 1991, **18**, 173-179.
78. MADEWELL, B.R., THEILEN, G.H. : Mast cell and melanocytic neoplasms. In : THEILEN, G.H., MADEWELL, B.R. : *Veterinary Cancer Medicine*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia : Lea and Febinger, 1987, 310-325.
79. MAGNOL, J.-P., MARCHAL, Th., DELISLE, F., DEVAUCHELLE, P., FOURNEL, C. : *Cancérologie Clinique du Chien*. 1998. 437 p.
80. MAGNOL, J.-P., TOULEMONDE, N. : Histopronostic du mastocytome canin. Validité du grading de Patnaïk. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1987, **138**, 125-129.
81. MELEO, K.A. : Tumors of the skin and associated structures. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 1997, **27**, 73-94.
82. MISDORP, W. : Incomplete surgery, local immunostimulation, and recurrence of some tumour types in dogs and cats. *The Veterinary Quarterly*, 1987, **9**, 279-286.
83. MOULTON, J.E. : *Tumors in domestic animals*. 3<sup>rd</sup> Ed. Berkeley Calif. : University of California Press, 1990, 672 p..
84. NAGY, E., BARAL, E., KANGAS, L., *et al.* : Anti-œstrogens potentiate the immunotherapy of the P815 murine mastocytoma by cytotoxic T lymphocytes. *Anticancer Research*, **17**, 1083-1088.
85. NIELSEN, S.W., COLE, C.R. : Canine mastocytoma. A report of 100 cases. *American Journal of Veterinary Research*, 1958, **19**, 417-432.
86. OGILVIE, G.K., MOORE, A.S. : *Manuel Pratique de Cancérologie Vétérinaire*. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 1997.
87. OGILVIE, G.K., OBRADOVICH, J.E., ELMSLIE, R.E., *et al.* : Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1991, **198**, 1618-1621.
88. OWEN, L. : TNM classification of tumours in domestic animals. Geneva : World Health Organization, 1980.
89. PAGE, R.L. : Recent advances in hyperthermia. *The Compendium on Continuing Education*, 1993, **15**, 781-791.
90. PARODI, A. : Le mastocytome du chien est-il une tumeur génétique ? *Le Point Vétérinaire*, 2000, **31**, 67-68.

91. PATNAIK, A.K., EHLER, W.J., McEWEN, E.G. : Canine cutaneous mast cell tumor : morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 1984, **21**, 469-474.
92. PENTLARGE, V.W., JAY HARVEY, H. : Disseminated mast cell disease in a dog. *The Compendium on Continuing Education*, 1987, **9**, 660-668.
93. PETERS, J.A. : Canine mastocytoma excess risk as related to ancestry. *Journal of the National Cancer Institute*, 1969, **42**, 435-443.
94. POWERS, J.H., HILLMANN, A.G., TANG, D.C., *et al.* : Cloning and expression of mutant glucocorticoid receptors from glucocorticoid-sensitive and -resistant human leukemic cells. *Cancer Research*; 1993, **53**, 4059-4065.
95. PRIESTER, W.W. : Skin tumors in domestic animals : Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *Journal of the National Cancer Institute*, 1973, **50**, 457-466.
96. PROKOCIMER, M., ROTTER, V. : Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells : projection on the hematologic cell lineages. *Blood*, 1994, **84**, 2391-2411.
97. RASSNICK, K.M., MOORE, A.S., WILLIAMS, L.E., *et al.* : Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (Lomustine). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, **13**, 601-605.
98. RICHARDSON, R.C., REBAR, A.H., ELLIOTT, G.S. : Common skin tumors of the dog : a clinical approach to diagnosis and treatment. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1984, **6**, 1080-1083.
99. ROBERTS, W.G., KLEIN, M.K., LOOMIS, M., *et al.* : Photodynamic therapy of spontaneous cancer in felines, canines, and snakes with chloro-aluminium sulfonated phthalocyanine. *Journal of the National Cancer Institute*, 1991, **83**, 18-23.
100. ROGERS, K.S. : Mast cell tumors. Dilemmas of diagnosis and treatment. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 1996, **26**, 87-102.
101. SAGARTZ, J.E., BODLEY, W., CAPEN, C. : Overexpression of the p53 tumor suppressor protein occurs in poorly-differentiated and metastatic thyroid follicular cell tumors of the dog. *Veterinary Pathology*, 1995, **32**, 579.
102. SAGARTZ, J.E., BODLEY, W., GAMBLIN, R.M., *et al.* : p53 tumor suppressor protein overexpression in osteogenic tumors of dogs. *Veterinary Pathology*, 1996, **33**, 213-221.
103. SALISBURY, K.S., LANTZ, G.C. : Long-term results of partial mandibulectomy for treatment of oral tumours in 30 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1988, **24**, 285-294.
104. SEGUIN, B., LEIBMAN, N.F., BREGAZZI, V.S., *et al.* : Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone : 55 cases (1996-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2001, **218**, 1120-1123.
105. SHEAFOR, S.E., COUTO, C.G., WARD, H., *et al.* : Clinical evaluation of methoxymorpholino-doxorubicin (FCE 23762) in dogs with spontaneous malignancies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, **14**, 86-89.
106. SIITONEN, S.M., KALLIONIEMI, O.P., ISOLA, J.J. : Proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry using monoclonal antibody 19A2 and a new antigen retrieval technique has impact in archival paraffin-embedded node-negative breast-cancer. *American Journal of Pathology*, 1993, **142**, 1081-1089.
107. SIMOES, J.P.C., SCHONING, P., BUTINE, M. : Prognosis of canine mast cell tumors : a comparison of three methods. *Veterinary Pathology*, 1994, **31**, 637-647.

108. TAKAHASHI, T., KADOSAWA, T., NAGASE, M., *et al.* : Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation on canine mast cell tumor. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1997, **59**, 995-1001.
109. THAMM, D.H., MAULDIN, E.A., VAIL, D.M. : Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor – 41 cases (1992-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, **13**, 491-497.
110. THRALL, D.E., DEWHIRST, M.W. : Use of radiation and/or hyperthermia for treatment of mast cell tumors and lymphosarcoma in dogs. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 1985, **15**, 835-838.
111. TIERNY, D. : Les corticoïdes en cancérologie chez les carnivores domestiques. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 1997, **32**, 459-470.
112. TINSLEY, P.E., TAYLOR, D.O. : Immunotherapy for multicentric malignant mastocytoma in a dog. *Modern Veterinary Practice*, 1987, 225-228.
113. TURREL, J.M., KITCHELL, B.E., MILLER, L.M., *et al.* : Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1988, **193**, 936-940.
114. VAIL, D.M. : Mast cell tumors. In : WITHROW, S.J., McEWEN, E.G. : *Small Animal Oncology*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995, 192-210.
115. WESTRA, A., DEWEY, W.C. : Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of Chinese hamster cells in vitro. *International Journal of Radiation Biology*, 1971, **19**, 467-477.
116. WOLF, J., GINN, P.E., HOMER, B., *et al.* : Immunohistochemical detection of p53 tumor suppressor gene protein in canine epithelial colorectal tumors. *Veterinary Pathology*, 1997, **34**, 394-404.
117. YU, C.C.W., FLETCHER, C.D.M., NEWMAN, P.L., *et al.* : A comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region (AgNOR) staining, and histological grading in gastrointestinal stromal tumours. *Journal of Pathology*, 1992, **166**, 147-152.







Toulouse, 2001

NOM : AUBINEAU

PRENOM : XAVIER

TITRE : LE MASTOCYTOME CUTANE CANIN : ACTUALITES PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

RESUME : Jusqu'à ces dernières années, le mastocytome cutané canin, notamment de grade II, était une tumeur au comportement difficilement prévisible, et pour laquelle les traitements adjuvants à la chirurgie étaient peu efficaces, lorsque celle-ci n'était pas curative.

L'auteur décrit dans un premier temps les différents moyens aujourd'hui à la disposition du praticien pour établir le pronostic de cette tumeur. Dans ce domaine, la principale avancée, depuis le grading histologique mis au point par Patnaïk en 1984, est la détermination de l'index Ki-67, qui permet de mieux prévoir l'évolution des mastocytomes de grade II.

La thèse se poursuit par une revue des traitements utilisés contre le mastocytome. Il en ressort que, bien que la chirurgie reste une étape incontournable, elle peut désormais être complétée efficacement par la radiothérapie et/ou la polychimiothérapie associant les corticoïdes à la vinblastine ou à la vincristine, le cyclophosphamide et l'hydroxyurée.

Sur la base de ces découvertes, l'auteur propose enfin un arbre décisionnel pour le choix d'un protocole thérapeutique.

MOTS-CLES : CHIEN ; MASTOCYTOME ; RADIOTHERAPIE

---

ENGLISH TITLE : CANINE CUTANEOUS MAST CELL TUMOURS : RECENT FINDINGS ON PROGNOSIS AND THERAPY

ABSTRACT : The clinical course of mast cell tumours can range from benign to highly malignant. Patnaïk's histopathologic grading system is usually employed to predict the outcome of these neoplasms. However, these criteria are of little value to describing grade-II tumours and certain grade-I or grade-III tumours. In terms of therapy, surgery has long been considered the only effective treatment.

The author first describes the various factors which enable the prognosis of a mast cell tumour. Alongside Patnaïk's grading system, the greatest advance in this area has been the introduction of determining the number of Ki-67 positive nuclei, particularly in grade-II tumours.

There follows a review of the treatments applied in dogs with mast cell tumours. Although surgical resection remains the principal approach, effective adjuvant therapy is now available with radiotherapy and/or chemotherapy combining vinblastine with prednisone, or vincristine with cyclophosphamide, hydroxyurea and prednisolone.

In conclusion, based on these findings, the author proposes an algorithm which may be used to choose a therapeutic protocol for dogs with mast cell tumours.

KEY WORDS : DOG ; MAST CELL TUMOR ; RADIOTHERAPY

