



CENTRE HOSPITALIER VÉTÉRINAIRE  
S A I N T - M A R T I N

## Les MASTOCYTOMES du CHIEN

### ASPECTS CLINIQUES

Les mastocytomes sont des tumeurs très fréquentes chez le chien : de 16 à 21% des tumeurs cutanées et de 1 à 10% de l'ensemble des tumeurs du chien selon les études.

Il s'agit d'une tumeur cancéreuse des mastocytes, cellules intervenant dans l'inflammation et les allergies, ce qui explique que ces tumeurs puissent être très inflammatoires et provoquer des démangeaisons, de l'œdème, ou encore des ulcérations.

L'âge moyen des chiens atteints est de 9 ans, avec des extrêmes de quelques semaines à plus de 20 ans.

Certaines races sont prédisposées : Boxers (35 à 83% des cas selon les études), Carlins, Boston terriers, Labradors, Golden retrievers, Pitt-Bulls, Epagneuls bretons, Schnauzers, ou encore Shar Pei.

Les Carlins et les Boxers ont plus rarement des mastocytomes agressifs, alors que les Shar Pei ont souvent des formes graves.

Un mastocytome cutané bien différencié peut se présenter sous la forme d'un nodule cutané dépilé évoluant souvent depuis de nombreux mois, qui parfois grossit (dégranulation) et ensuite diminue. L'évolution de certains mastocytomes sous cutanés est assez insidieuse car ces tumeurs peuvent mimer des lipomes (tumeurs bénignes du tissu adipeux sous-cutané).



*Nodule dépilé sur la babine supérieure*



*Nodule ulcéré sur le jarret*

La manipulation de la tumeur peut entraîner la dégranulation des mastocytes se manifestant par une rougeur et un oedème : cela est assez caractéristique des mastocytomes (signe de Darier).

Fréquemment, même lors de mastocytome peu agressif, les cellules tumorales peuvent libérer dans l'organisme des substances à l'origine d'ulcérations gastriques. Cela peut se manifester par une perte d'appétit, des vomissements, de la diarrhée, ou encore des saignements digestifs graves. Un traitement spécifique de ces ulcérations gastriques est systématiquement mis en place après un diagnostic de mastocytome, même en l'absence de symptômes digestifs.

## **AGRESSIVITE et COMPORTEMENT BIOLOGIQUE**

Les mastocytomes bien différenciés (bas grade ou grade I) sont peu agressifs et peuvent être considérés comme des tumeurs bénignes s'ils sont traités rapidement : une chirurgie d'excision large permet en général de guérir le chien.

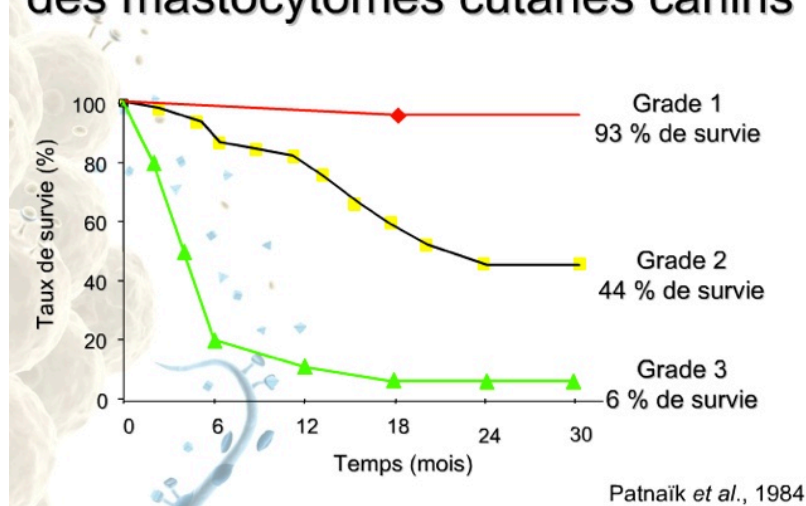
Parfois, certains mastocytomes de bas grade, donc a priori peu agressifs, peuvent être multicentriques. C'est à dire qu'ils peuvent soit apparaître d'emblée en plusieurs endroits du corps, ou alors qu'ils peuvent récidiver à un autre endroit, même après une excision chirurgicale complète. Ces mastocytomes multicentriques sont préoccupants, mais s'ils sont enlevés à chaque récurrence, le pronostic reste bon sur le long terme. Ils nécessitent parfois cependant une chimiothérapie s'ils récidivent rapidement.

Par contre, les mastocytomes de haut grade sont beaucoup plus agressifs. Ils peuvent récidiver après excision chirurgicale, mais surtout métastaser à d'autres organes. Les mastocytomes de haut grade métastasent préférentiellement aux noeuds lymphatiques qui drainent la tumeur primitive, puis ils peuvent s'étendre au foie, à la rate ou encore à la moelle osseuse. Le pronostic des mastocytomes de haut grade est mauvais : dans 90% des cas, les chiens opérés d'un mastocytome de haut grade décèdent dans l'année suivante s'ils n'ont pas de traitement complémentaire.

Après une chirurgie d'excision ou une biopsie, l'analyse de la tumeur permet d'évaluer assez précisément l'agressivité et donc le pronostic des mastocytomes. La classification la plus utilisée actuellement est le grading de Patnaïk qui classe les mastocytomes en 3 grades :

- le grade I correspond aux tumeurs bien différenciées, dont le pronostic est bon après une chirurgie large (93% de survie 4 ans après la chirurgie)
- le grade II est un grade intermédiaire dont le pronostic est difficile à établir : la chirurgie est suffisante pour certains chiens, alors qu'une chimiothérapie est nécessaire pour d'autres
- le grade III correspond aux tumeurs indifférenciées de mauvais pronostic avec seulement la chirurgie (6% de survie à 4 ans)

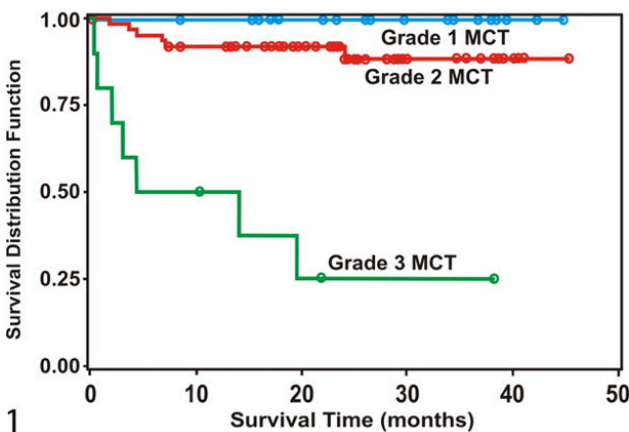
## Grading histologique des mastocytomes cutanés canins



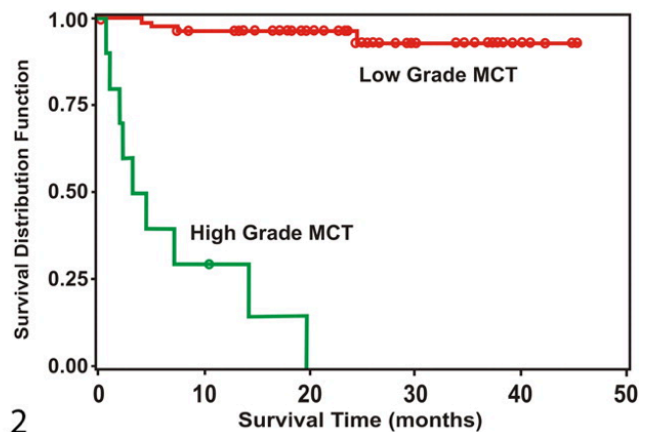
Afin d'améliorer la prise en charge des mastocytomes de grade II dont le pronostic est difficile à déterminer, l'analyse histologique de la tumeur peut être complétée par l'analyse des index de prolifération (index Ki 67, index mitotique, ou encore index AgNOR).

En particulier, l'index Ki 67 est actuellement le plus utilisé : les mastocytomes de grade II avec un Ki 67 < 10% ont un bon pronostic (94% de survie à 2 ans) et ne nécessitent pas de traitement adjuvant à la chirurgie. Par contre, les mastocytomes de grade II avec un Ki 67 > 10% ont un mauvais pronostic (27% de survie à 2 ans) et nécessitent une chimiothérapie.

Une nouvelle classification relativement récente, le grading de Kiupel, commence à être utilisée en médecine vétérinaire. Ce nouveau grading semble intéressant car il permet d'emblée de classer les mastocytomes en haut grade (mauvais pronostic) et en bas grade (bon pronostic), sans attendre les résultats du Ki 67.



**Grading de Patnaik**



**Grading de Kiupel**

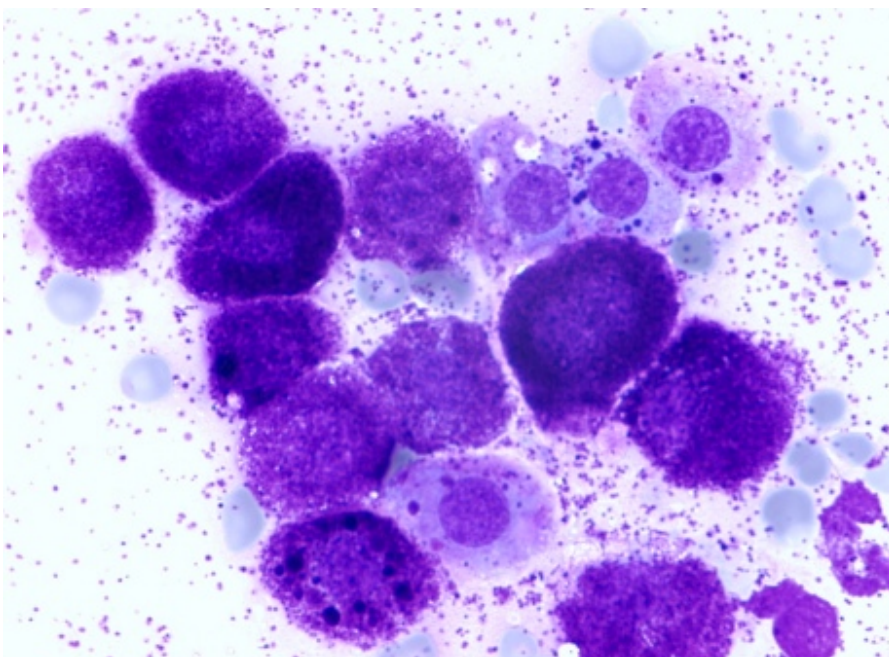
**Pronostic des mastocytomes traités uniquement par chirurgie**

## DIAGNOSTIC et BILAN d'EXTENSION

Une cytoponction à l'aiguille fine permet dans la plupart des cas de faire un diagnostic rapide : toute masse suspecte doit être cytoponctionnée sans délai pour faire une analyse cytologique.

Si la cytologie est évocatrice d'un mastocytome, un bilan d'extension doit être réalisé avant l'intervention chirurgicale afin de juger de l'extension des cellules tumorales dans l'organisme. Ce bilan d'extension nécessite en général une analyse de sang (hémogramme et bilan biochimique), une cytoponction des noeuds lymphatiques drainant la région où la tumeur se développe, ainsi qu'une échographie abdominale. Lorsque le bilan d'extension décèle des anomalies, des cytoponctions du foie, de la rate ou de la moelle osseuse (myélogramme) sont réalisés afin de vérifier si des cellules cancéreuses sont présentes dans ces organes.

Le bilan d'extension permet déjà d'avoir une idée de l'agressivité de la tumeur et de proposer une stratégie thérapeutique.



*Cytologie d'un mastocytome bien différencié*

## TRAITEMENT des MASTOCYTOMES

### **1 - Exérèse chirurgicale large**

La chirurgie large reste le traitement de base des mastocytomes, qu'ils soient de bas ou de haut grade.

Des cellules cancéreuses peuvent être présentes jusqu'à 3 cm de la lésion macroscopiquement visible. Lorsqu'un mastocytome a été diagnostiqué grâce à une cytologie, il est donc indispensable d'enlever le maximum de cellules cancéreuses grâce à une chirurgie d'exérèse large.

Selon la localisation de la lésion, il est souvent nécessaire de planifier à l'avance une chirurgie de reconstruction afin de pouvoir enlever d'emblée 3 cm de marges et un plan profond ! De nombreuses techniques de reconstruction sont disponibles : plastie par lambeau de glissement, de rotation, etc ...

Si le noeud lymphatique de drainage de la lésion est infiltré par la tumeur ou s'il est suspect, il doit être également retiré et analysé.

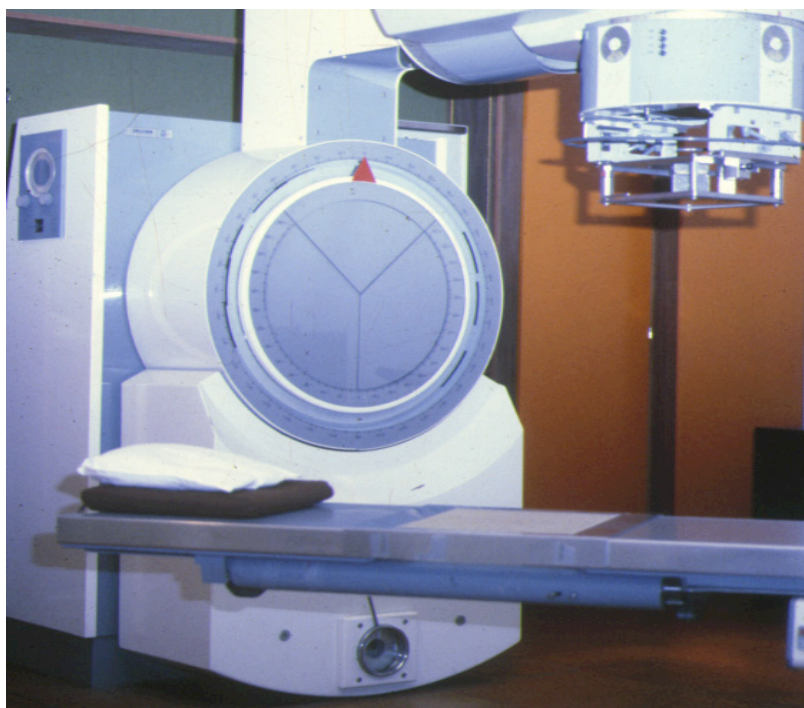
Suite à la chirurgie, la tumeur, les marges d'excision, et éventuellement le noeud lymphatique de drainage, doivent être envoyés à un laboratoire d'anatomo-pathologie pour analyse. Si les marges ne sont pas saines, il est indispensable soit de refaire une deuxième excision plus large, soit de planifier une radiothérapie locale afin de «nettoyer» la zone cicatricielle des cellules tumorales résiduelles.

## **2 - La radiothérapie externe**

La radiothérapie externe consiste à irradier la tumeur ou la zone d'excision chirurgicale avec des rayonnements gamma de haute énergie. Les mastocytes étant des cellules relativement radio-sensibles, les mastocytomes répondent donc assez bien à la radiothérapie.

La radiothérapie est un traitement lourd et onéreux, qui nécessite trois séances d'irradiation par semaine pendant 4 à 6 semaines. Pour chaque séance, une anesthésie de courte durée (15 mn) est indispensable afin que le patient ne puisse absolument pas bouger !

La radiothérapie externe des mastocytomes est recommandée lorsque la tumeur est difficilement accessible pour une excision large : localisation à la truffe ou à l'extrémité d'une patte par exemple. Une autre indication de la radiothérapie externe est l'irradiation d'une zone d'excision incomplète lorsqu'une deuxième chirurgie est difficilement envisageable.



**Accélérateur de particules  
du Centre Anticancéreux Vétérinaire de Maisons Alfort**

La radiothérapie externe ne peut être pratiquée au CHV St Martin et sera donc référée dans le centre de radiothérapie vétérinaire le plus proche (Maisons Alfort et Lille en France, ou Zurich en Suisse).

### ***3 - La chimiothérapie anticancéreuse cytotoxique (vinblastine et la lomustine)***

La chimiothérapie anticancéreuse cytotoxique consiste à administrer des molécules entraînant la destruction des cellules cancéreuses. La chimiothérapie est un traitement général (encore appelé traitement systémique) car les molécules administrées agissent dans tout l'organisme et pas seulement localement. C'est un traitement intéressant pour les tumeurs susceptibles de métastaser (mastocytomes de haut grade) ou pour les tumeurs d'emblée multicentriques.

Les deux molécules les plus couramment utilisées lors de mastocytome chez le chien, sont la vinblastine (Velbé) et la lomustine (Bélustine).

La vinblastine (Velbé) s'utilise par voie intraveineuse, une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant encore au moins 2 mois. La toxicité principale de la vinblastine est la diminution des globules blancs (neutropénie) susceptible de favoriser des infections : une prise de sang pour indispensable avant chaque injection. Elle s'administre par voie intraveineuse stricte à l'aide d'une perfusion de courte durée.

La lomustine (Bélustine) s'administre par voie orale, toutes les 3 à 4 semaines. La toxicité de la lomustine est également un risque d'infection dû à une diminution des globules blancs (neutropénie), des globules rouges (anémie) ou des plaquettes (thrombopénie). On peut également avoir chez certains animaux une toxicité hépatique (fibrose et insuffisance hépatique) malheureusement irréversible. Des analyses de sang pour évaluer la toxicité hématologique et hépatique sont indispensables avant chaque administration de lomustine.

La lomustine et la vinblastine sont des molécules également toxiques pour l'entourage de l'animal. Ces médicaments sont potentiellement cancérigènes pour les personnes qui administrent les traitements, mais également pour la famille de l'animal. Comme ces molécules anticancéreuses sont éliminées dans les urines et les selles, la loi française impose d'hospitaliser les animaux traités pendant au moins 24 h afin de récupérer leurs urines et excréments qui seront incinérés (arrêté du 18 juin 2009 sur les bonnes pratiques en matière de chimiothérapie anticancéreuse vétérinaire). Dans les deux jours qui suivent le retour à la maison, il sera également nécessaire de récupérer les selles dans un sac plastique afin d'éviter un contact accidentel des membres de la famille avec des molécules de chimiothérapie.

### ***4 - Le masitinib (Masivet) et le tocéranib (Palladia)***

Depuis quelques années, deux nouvelles molécules sont disponibles pour traiter les mastocytomes de haut grade : le masitinib (Masivet) a été commercialisé en 2009 et le tocéranib (Palladia) en 2010.

Ces deux molécules appartiennent à la famille des thérapies ciblées (ITK ou inhibiteurs des tyrosines kinases) : elles agissent directement au niveau des cellules cancéreuses afin d'inhiber le mécanisme responsable de la cancérisation de ces cellules. En l'occurrence, pour les mastocytomes, il s'agit d'un dérèglement du KIT, un récepteur trans-membranaire responsable de la multiplication des mastocytes.

Le Masivet et le Palladia s'administrent tous deux par voie orale et ne nécessitent pas d'hospitalisation après leur administration, contrairement à la chimiothérapie conventionnelle cytotoxique à haute dose. Cependant, l'absence d'hospitalisation systématique ne veut pas dire que ces molécules ne soient pas toxiques et qu'elles ne nécessitent pas une surveillance régulière !

Le Masivet peut avoir une toxicité hématologique (neutropénie, anémie), mais également une toxicité rénale (fuite d'albumine dans les urines). Il est donc indispensable de faire des analyses de sang et d'urine régulièrement durant le traitement :

- avant la mise en place du traitement,
- tous les 15 jours pendant 2 mois,
- puis tous les mois durant tout le traitement.

Le Palladia peut avoir une toxicité hématologique (neutropénie, anémie), une toxicité rénale ou hépatique, ou encore une toxicité gastro-intestinale (vomissements, diarrhée, saignements digestifs). Des analyses de sang sont nécessaires toutes les semaines pendant 6 semaines, puis tous les mois.

Le Masivet et le Palladia sont des cytostatiques : ces molécules ne détruisent pas les cellules cancéreuses, mais bloquent l'anomalie à l'origine de la cancérisation. Ces traitements doivent donc être administrés pendant de longues durées (au minimum 1 an). Des études sont en cours afin de vérifier si l'on peut arrêter le traitement lorsque la rémission est complète depuis longtemps, et si le chien peut être alors considéré comme guéri.

## **PRONOSTIC des MASTOCYTOMES**

Comme on l'a vu précédemment, les mastocytomes de haut grade (grading de Kiupel, grading de Patnaïk ou Ki 67 > 10%) ont un mauvais pronostic s'ils sont uniquement enlevés chirurgicalement : de 30 à 50 % des chiens opérés décèdent dans l'année qui suit la chirurgie.

La chimiothérapie classique (vinblastine ou lomustine) ou la thérapie ciblée (Masivet ou Palladia) améliorent le pronostic en limitant le risque de métastases à distance.

Aucun traitement adjuvant à la chirurgie n'a actuellement prouvé sa supériorité aux autres et le choix se fera sur des critères de coût, de disponibilité et surtout en fonction du bilan initial.