

Cancérologie

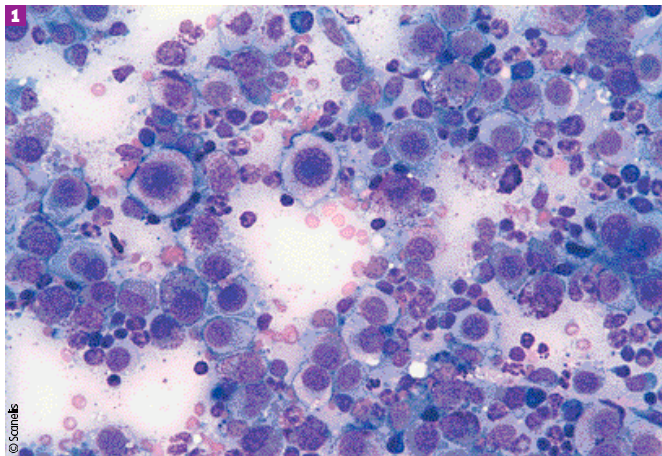
Les mastocytomes de stade 4 ne sont pas si rares

La comparaison cytologique des mastocytes de la tumeur primitive et des tissus de drainage permet d'établir un bilan d'extension complet.

Un shar-pei mâle de cinq ans est référé à la consultation de cancérologie pour la gestion thérapeutique d'un mastocytome de grade III, situé au niveau du menton, mis en évidence et enlevé chirurgicalement quatre et deux mois auparavant. L'animal est en bon état général. Aucune récurrence locale n'est visible. Les nœuds lymphatiques rétromandibulaires et préscapulaires droit et gauche sont particulièrement volumineux (voir photos 2 et 3). La palpation abdominale met en évidence une splénomégalie nette.

Le bilan d'extension indique un mastocytome de grade III et de stade 4

Ces éléments incitent à réaliser un bilan d'extension complet et minutieux. Il comprend cinq examens. La cytoponction du nœud lymphatique préscapulaire droit, après une analyse cytologique, confirme la métastase ganglionnaire (voir photo 1). L'échographie abdominale corrobore la splénomégalie et met en évidence un parenchyme finement hétérogène. La cytologie splénique montre une infiltration massive par des mastocytes atypiques (voir photo 4 en page 42). Le myélogramme révèle également la présence de cellules tumorales atypiques (voir



La cytologie de la ponction ganglionnaire (x 400) révèle la présence de mastocytes atypiques. L'observation montre une population résiduelle de petits lymphocytes et un infiltrat majeur de cellules rondes, qui contiennent des granulations cytoplasmiques en quantité variable et présentent une anisocytose, une anisocaryose, un index mitotique élevé et des plurinucléations. Une adénite éosinophile est également présente.

photo 5 en page 42). L'hémogramme est normal et le frottis sanguin ne met en évidence aucune mastocytémie.

L'ensemble du bilan d'extension est positif (nœuds lymphatiques de drainage, rate et moelle osseuse). Le chien présente donc un mastocytome de grade III et de stade 4. Le traitement médical mis en place comprend de la prednisolone (1 mg/kg/j, *per os*), de la cimétidine (7,5 mg/kg matin et soir, *per os*) et de la vinblastine (2 mg/m² par voie intraveineuse stricte).

Les injections de vinblastine sont réalisées quatre fois à une semaine d'intervalle, puis tous les quinze jours. La tolérance clinique et biologique au traitement est excellente et l'état général de l'animal reste bon. En revanche, la chimiothérapie ne permet d'obtenir qu'une stabilisation de la maladie, les nœuds lymphatiques conservant un volume identique au fil des séances. Lors de la sixième séance du protocole, le chien paraît abattu et les ganglions ont augmenté de volume. Pour tenter d'enrayer la progression tumorale, la vinblastine est remplacée par de la lomustine (60 mg/m², *per os*). Pour des raisons personnelles, les propriétaires ne peuvent plus venir à

la clinique pour la suite du traitement. L'animal est euthanasié chez le praticien traitant, quatre-vingt-trois jours après la mise en place de la chimiothérapie et cent quatre-vingt-onze jours après l'intervention chirurgicale.

Un bilan d'extension similaire chez un deuxième animal

Une femelle springer de douze ans est référée en consultation de cancérologie pour la gestion d'un mastocytome de grade III récidivant. Sept mois auparavant, une masse cutanée est apparue sur la tête, au-dessus de l'oreille droite. Elle a été retirée chirurgicalement trois fois sur le même site. Le bilan d'extension complet n'a pas été fait. L'état général de l'animal est diminué, avec de la fatigue et des troubles digestifs. La présence de méléna et d'hématémèse est fortement suspectée à la suite de l'interrogatoire des propriétaires. Une volumineuse masse inflammatoire est présente dans la région du nœud lymphatique préscapulaire droit.

Des examens complémentaires similaires à ceux du cas précédent sont réalisés (cytoponction à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques locorégionaux, de la rate et de la moelle osseuse).

AUTEURS



Delphine Rivière,
laboratoire d'analyses
vétérinaires Scanelis
(Toulouse, Haute-Garonne).



Didier Lanore,
membre de l'European Society
of Veterinary oncology
(ESVONC) et du Groupe d'étude
en oncologie (GEO), chargé
de cours et de consultation
de cancérologie à l'école de Toulouse,
praticien à Plaisance-du-Touch (Haute-Garonne).

Cicatrice à la suite de l'exérèse d'un mastocytome de grade III, quatre et deux mois auparavant.



© Didier Lantre

L'analyse cytologique de ces tissus confirme une métastase du mastocytome cutané dans chacun d'entre eux. L'hémogramme révèle une leucocytose neutrophilique, avec 70 000 globules blancs/ μ l dont 63 000 polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose et une anémie non régénérative. La recherche de sang occulte dans les selles est positive. L'animal présente donc, lui aussi, un mastocytome de grade III et de stade 4, multirécidivant.

L'ulcère gastro-duodéal paranéoplasique est soigné avec de la cimétidine

Une chimiothérapie palliative, adjuvante à la chirurgie, est décidée, avec un protocole qui associe la vinblastine, la prednisolone et la cimétidine. En raison des commémoratifs rœueillis (méléna, hématomèse) et de l'hémogramme (thrombocytose, anémie), la présence d'un ulcère gastro-duodéal paranéoplasique est fortement probable. Quelques jours avant le début de la chimiothérapie, du maropitant et de la ranitidine sont également prescrits. Le but de ce traitement médical est de soigner l'ulcère, mais surtout de prévenir son aggravation par la chimiothérapie, susceptible d'entraîner un relâchement important d'histamine par la cytolysé tumorale.

Dès la deuxième séance de vinblastine, l'animal est moins fatigué. L'ensemble des traitements instaurés conduit à l'arrêt des signes digestifs, à une diminution macroscopique de l'inflammation du nœud lymphatique préscapulaire (confirmée par une diminution de la leucocytose : 29 000 globules blancs/ μ l). Au cours des semaines suivantes, le chien est vif et prend du poids. La nette diminution de volume du nœud lymphatique métastatique permet son exérèse chirurgicale, réalisée après la quatrième séance. A la dixième séance de vinblastine, soit quatre mois après le début du protocole de chimiothérapie, l'animal présente une récurrence locale du mastocytome près de l'oreille, ainsi qu'en région du nœud lymphatique préscapulaire. Une cytoponction échoguidée de la rate permet de déceler, de nouveau, une infiltration importante de l'organe. La vinblastine ne semble donc plus efficace et est remplacée par la lomustine pendant deux séances avant le décès, de cause inconnue. Le chien a ainsi vécu cent vingt-six jours après la mise en place de la chimiothérapie et trois cent trente-cinq jours après la chirurgie initiale.

La cytologie est essentielle au diagnostic et au bilan d'extension

La cytologie joue un rôle important, à la fois dans le diagnostic et le bilan d'extension du mastocytome. L'histologie peut intervenir uniquement dans un second temps, afin de déterminer son grade et de confirmer ou d'infirmier la présence de métastases à distance. En effet, hormis les cas d'infiltration massive par des mastocytes des tissus prélevés pour un bilan d'extension, conclure à une métastase avec un fort degré de confiance peut parfois être difficile. Il est donc important que le cytologiste dispose d'un prélèvement de la tumeur primitive pour pouvoir comparer l'aspect des mastocytes de la masse avec celui des mastocytes présents dans les nœuds lymphatiques de drainage, le foie, la rate et la moelle osseuse.

Des mastocytes dans les nœuds lymphatiques ne sont pas synonymes de métastases

Les nœuds lymphatiques de drainage doivent toujours être ponctionnés, si possible. La présence de mastocytes dans un nœud lymphatique n'est en aucun cas synonyme de métastase de mastocytome. 25 % des adénogrammes réalisés chez des chiens sains contiennent des mastocytes, selon l'étude de P.F. Bookbinder (voir bibliographie en page 44). Ils peuvent être observés dans des contextes inflammatoires, indépendamment d'un mastocytome cutané. Comme signalé précédemment, l'observation cytologique de la masse elle-même est un atout important, afin de confronter l'aspect des mastocytes qu'elle renferme avec ceux du nœud lymphatique. En effet, cela permet, dans un premier temps, de savoir si les cellules tumorales présentent un caractère bien ou peu différencié. Le bilan d'extension est paradoxalement difficile lorsque les mastocytes ont un aspect normal, car la discrimination entre un mastocyte tumoral et un mastocyte résidant est impossible par la simple observation morphologique. En revanche, la présence de mastocytes peu différenciés ou atypiques dans un adénogramme, même en faible nombre, est alors compatible avec une



© Didier Lantre

Hypertrophie des nœuds lymphatiques rétro-mandibulaires.

métastase de la tumeur. En outre, une augmentation des proportions relatives en polynucléaires éosinophiles doit faire suspecter une métastase. Dans tous les cas de suspicion cytologique (quelques mastocytes atypiques, proportion de mastocytes bien différenciés élevée, adénite éosinophilique), une confirmation histologique *via* la réalisation d'une biopsie ou l'exérèse du nœud lymphatique est fortement recommandée.

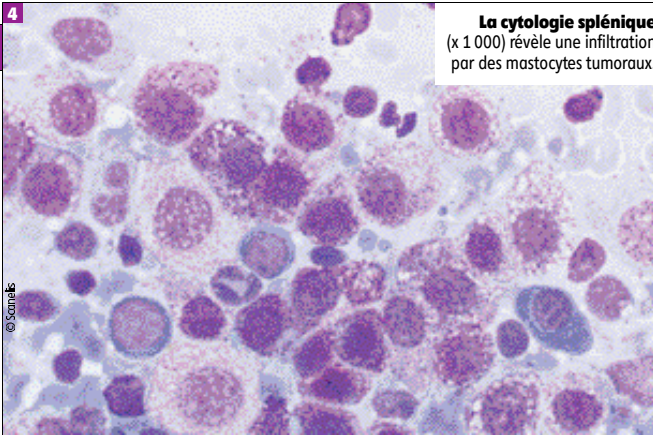
L'analyse cytologique du foie et de la rate ne serait utile que lors d'échographie anormale

L'analyse cytologique du foie et de la rate pour un bilan d'extension est particulièrement délicate. En effet, des mastocytes sont physiologiquement présents, en nombre variable selon ●●●

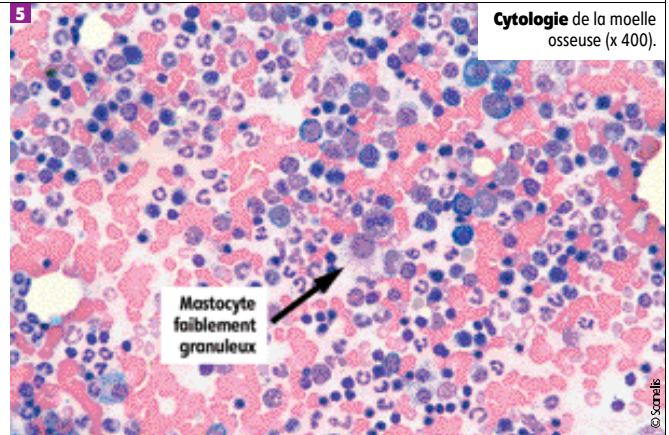
Quelques éléments clés à retenir

- Le bilan d'extension complet revêt un intérêt majeur pour dépister le mastocytome de stade 4, de très mauvais pronostic.
- Le bilan d'extension en deux étapes est intéressant.
- L'interprétation cytologique, en particulier du foie et de la rate, est particulièrement délicate.
- Les cytoponctions viscérales sont remises en question lorsque l'aspect échographique est normal.
- Les cytoponctions de foie et de rate ont un intérêt certain en cas d'échographie abdominale anormale.
- Le mastocytome de grade III et de stade 4 peut s'accompagner d'un bon confort de vie et d'une survie supérieure aux données de la littérature. Un tel diagnostic ne doit donc pas être un motif d'abandon ou d'euthanasie, surtout si le propriétaire est motivé.
- La vinblastine est éventuellement intéressante dans de tels cas.
- La thérapie ciblée fondée, sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib, masitinib), pourra être bénéfique dans le futur.

■ D. R. et D. L.



4 La cytologie splénique (x 1 000) révèle une infiltration par des mastocytes tumoraux.



5 Cytologie de la moelle osseuse (x 400).

Mastocyte faiblement granuleux

●●● les individus. Il n'existe pas de valeur seuil au-delà de laquelle il est possible de conclure avec certitude à une métastase. L'observation reste donc subjective et demande une certaine expérience. L'étude de K. Finora et coll. (voir bibliographie) compare des cytoponctions de foie et de rate réalisées chez des chiens sains et chez d'autres atteints de mastocytomes, mais dont l'échographie abdominale révèle des résultats normaux. Ces travaux ne montrent aucune différence significative quant à la présence et à la répartition des mastocytomes au sein des tissus entre les deux groupes. Ainsi, les cytoponctions de foie et de rate d'aspect échographique normal dans le cadre d'un bilan d'extension de mastocytome sont remises en question.

Une étude, réalisée en Italie par l'équipe de D. Stefanello (voir bibliographie), chez cinquante-deux chiens atteints de mastocytome cutané, évalue la pertinence de l'examen cytologique échoguidé du foie et de la rate. Elle montre que tous les cas pour lesquels le bilan d'extension est positif à la cytologie présentent une échographie abdominale anormale (organomégalie associée à des images atypiques). Les chercheurs concluent à l'utilité de l'analyse cytologique du foie et de la rate dans le bilan d'extension des chiens dont l'échographie abdominale est anormale, avec un mastocytome de haut grade, une récurrence locale, des marges d'exérèse infiltrées après la chirurgie ou un nœud lymphatique de drainage métastatique.

De nombreuses affections entraînent une infiltration médullaire par des mastocytes

L'observation de mastocytes sur un prélèvement de moelle osseuse issu d'un chien sain reste occasionnelle. Les critères de positivité retenus aujourd'hui sont la présence de plus de dix mastocytes bien différenciés pour mille cellules de la moelle comptées, ou la seule présence de mastocytes atypiques. Cependant, l'observation de mastocytes dans la moelle osseuse n'est pas systématiquement le reflet d'une métastase d'un mastocytome cutané. En effet, de nombreuses affections sont susceptibles d'entraîner

une infiltration médullaire par des mastocytes, telles les *pure red cell aplasia*, les lymphomes, la myélodfibrose, une mastocytose systémique, une leucémie à mastocytes ou encore l'ehrlichiose. L'observation du *buffy-coat*, quant à elle, est aujourd'hui controversée, en raison de sa faible spécificité. Le risque de faux positifs est extrêmement élevé. Le diagnostic différentiel est semblable à celui décrit précédemment pour la moelle osseuse et l'observation de mastocytes circulants est possible dans les hémopathies malignes (lymphomes, leucémies, etc.), les sepsis (pyomètre), des maladies infectieuses de type parvovirose, ehrlichiose, etc.

Le bilan d'extension complet pourrait n'être réalisé qu'en cas d'atteinte des ganglions

Les mastocytomes de stade 4 sont relativement rares, surtout ceux qui s'accompagnent d'une infiltration médullaire, et semblent plus fréquemment être des grades III et/ou des formes récidivantes. Les publications récentes font état d'un taux de stades 4 avec infiltration médullaire variant de 2 % (K. Finora, 2006) à 2,8 % (M.M. Endicott, 2007), et jusqu'à 18,75 %

pour la même étude lors de récurrence. Il est donc important de les rechercher, surtout lors de tumeurs cliniquement agressives ou récidivantes, d'autant que le pronostic de ces cas est décrit comme particulièrement sombre. Cependant, le bilan d'extension complet (ponction du nœud lymphatique, échographie abdominale avec ponctions hépatiques et spléniques et myélogramme) peut être lourd financièrement et contraignant pour certains propriétaires.

Une étude réalisée par le Dr Laborde chez quarante-cinq chiens démontre que pour tous les cas qui présentent des métastases (17 cas, 38 %), le nœud lymphatique est systématiquement infiltré au moment du diagnostic et qu'il n'y a jamais de métastase systémique sans atteinte du ganglion. Cela peut permettre de trancher la question d'un bilan d'extension complet systématique ou non en proposant une démarche en deux étapes. Dans un premier temps, une ponction ganglionnaire permet de juger de la métastase nodale. En cas de négativité, le reste du bilan d'extension ne sera réalisé que dans un second temps, uniquement si les critères histologiques sont mauvais (grade III ou ●●●

Le grading de Patnaik

Grade	Aspect de la tumeur
1	Tumeur peu cellulaire, cellules bien différenciées, 37 % des cas
2	Densité cellulaire augmentée, mitoses rares, 43 % des cas
3	Cellularité importante, index mitotique élevé, pléomorphisme, 20 % des cas

Stades cliniques du mastocytome cutané canin

Stade	Tumeur	Nœud lymphatique	Foie, rate, moelle osseuse
1	Unique	Négatif	Négatif
2	Unique	Positif	Négatif
3	Volumineuse, infiltrante, multicentrique	Négatif ou positif	Négatif
4	Tous cas possibles	Tous cas possibles	Positif

... Ki67 > 10 %). Si la métastase ganglionnaire est confirmée, le bilan d'extension complet est réalisé dès le début, avant l'intervention chirurgicale.

Le pronostic des stades 4 est beaucoup plus mauvais que celui des stades inférieurs

Les durées de survie rapportées dans la littérature sont particulièrement courtes pour des mastocytomes de stade 4, ce qui en fait un critère de pronostic défavorable et rend sa détermination essentielle. Les médianes de survie citées sont de :
- trente-quatre jours, étude chez dix chiens présentant un grade II ou III et une infiltration de la rate et/ou du foie (D. Stefanello, 2008) ;
- quarante-trois jours, étude chez quatorze chiens avec une infiltration médullaire (L. Marconato, 2008) ;
- quatre-vingt-dix jours, étude chez seize chiens atteints d'une mastocytose systémique avec une infiltration médullaire ou pas (D.A. O'Keefe, 1987) ;
- 100 % de décès à soixante jours, étude chez dix chiens présentant des mastocytomes viscéraux non cutanés (T. Takahashi, 2000). Même si elle ne fait pas état de cas similaires, cette publication conforte cependant le mauvais pronostic des atteintes mastocytaires internes.

Certains traitements peuvent améliorer les mastocytomes de stade 4

L'article de L. Marconato fait état des résultats thérapeutiques selon le traitement appliqué : corticothérapie, lomustine ou imatinib. Ce der-

BIBLIOGRAPHIE

- P.F. Bookbinder et coll. : « Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs », *Javma*, 1992, n° 200, pp. 1648-1650.
- D.A. O'Keefe et coll. : « Systemic mastocytosis in 16 dogs », *J. Vet. Intern. Med.*, 1987, n° 1, pp. 75-80.
- K. Finora et coll. : « Cytological comparison of fine needle aspirates of liver and spleen of normal dogs and of dogs with cutaneous mast cell tumours and an ultrasonographically normal appearing liver and spleen », *Veterinary and Comparative Oncology*, 2006, n° 4, pp. 178-183.
- M.M. Endicott et coll. : « Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours : 157 cases (1999-2002) », *Veterinary and Comparative Oncology*, 2007, n° 5, pp. 31-37.
- M.E. Mylonakis et coll. : « Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*) : a retrospective study », *Vet. Clin. Path.*, 2006, n° 35, pp. 311-314.
- D. Stefanello et coll. : « Ultrasound-guided cytology of spleen and liver : a prognostic tool in 52 dogs with cutaneous mast cell tumour », *proceedings* du congrès 2008 de l'ESVONC, Copenhagen (Danemark).
- L. Marconato et coll. : « Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement », *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, n° 22, pp. 100-1007.
- T. Takahashi et coll. : « Visceral mast cell tumors in dogs : 10 cases (1982-1997) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2000, n° 216, pp. 222-226.

nier est un agent de thérapie ciblée qui agit par l'inhibition des tyrosines kinases. Il est utilisé en cancérologie humaine dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Son coût élevé (environ 1 € par jour et par kilo) et sa disponibilité restreignent actuellement son usage en médecine vétérinaire. La survie médiane est de quatorze jours avec la cortisone, de quarante-six jours (de quatorze à cinquante-sept) avec la lomustine et d'au moins cent cinquante-neuf pour le lot imatinib.

Cette publication et l'expérience clinique tendent à démontrer que le pronostic des mastocytomes de stade 4 est réellement sombre. L'utilisation de l'imatinib ou d'un autre agent inhibiteur des tyrosines kinases pourrait constituer une aide thérapeutique majeure. La vinblastine semble donner de meilleurs résultats que la lomustine et pourrait être la molécule de chimiothérapie de première intention pour ces cas (survie de quatre-vingt-treize et de cent vingt-six jours pour les deux cas présentés).

■ Delphine Rivière
■ Didier Lanore

Chirurgie digestive du chien

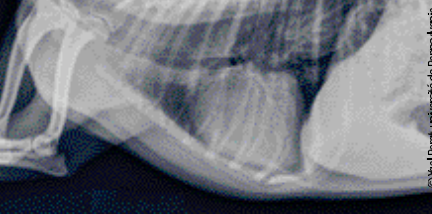
L'endoscopie permet le retrait des corps étrangers œsophagiens

Les corps étrangers œsophagiens sont considérés comme une urgence médicale ou chirurgicale. Ils sont souvent extraits à l'aide d'un endoscope. Les auteurs* étudient le dossier de soixante chiens qui présentent un corps étranger œsophagien. L'œsophagite est légère dans trente cas et sévère dans les trente autres. Aucune différence statistique n'est constatée quant à l'âge, au poids et au sexe entre ces deux groupes. Près de 90 % des animaux pèsent moins de 10 kg (13 % de yorkshire terriers et 12 % de shih tzu).

La durée des symptômes avant la présentation (moins de quatre jours) est significativement plus courte chez les chiens affectés d'une œsophagite légère. Ils sont le plus souvent présentés pour haut-le-cœur, tentatives de vomissement, salivation et toux. Lors d'œsophagite sévère, les symptômes incluent de la léthargie, de l'anorexie, des essais de vomissements et/ou de la régurgitation. La radiographie montre le corps étranger dans 100 % des cas, ainsi que quelques

cas de pneumonie, de médiastinite et de pneumothorax. L'endoscopie révèle que les corps étrangers sont le plus souvent logés dans l'œsophage caudal, juste en amont du cardia (63 % des cas). Le corps étranger est extrait *via* l'endoscopie pour près de la moitié des cas dans les deux groupes. Chez la majorité des autres, il est poussé dans l'estomac. Il est alors retiré à l'occasion d'une gastrotomie. Il s'agit principalement d'os, mais les auteurs retrouvent aussi des jouets, un hameçon, un bouchon de bouteille, etc.

Deux tiers des animaux atteints d'œsophagite sévère reçoivent une sonde pour permettre la cicatrisation de l'œsophage. Ils présentent plus souvent des complications comme une perforation ou une nécrose de l'œsophage, une pneumonie par aspiration, etc. A plus long terme, des sténoses sont constatées. Ce groupe de



Corps étranger (trognon de pomme) dans l'œsophage caudal d'un jack russell terrier de neuf ans. L'œsophage présente une dilatation sévère.

chiens requiert un traitement médicamenteux : antiacides, prokinétiques, antibiotiques. Au final, sur soixante animaux, trois meurent, sept n'ont pu être suivis et 83 % des cas, soit cinquante chiens, survivent.

■ Philippe Zeltman

* A. Rousseau et coll. : « Incidence and characterization of esophagitis following esophageal foreign body removal in dog s: 60 cases (1999-2003) », *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2007, vol. 17, n° 2, pp. 159-163.