



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective de l'influence de la mutation de l'oncogène c-kit dans le pronostic du mastocytome cutané du chien

Chloé Thiallier

► **To cite this version:**

Chloé Thiallier. Étude rétrospective de l'influence de la mutation de l'oncogène c-kit dans le pronostic du mastocytome cutané du chien. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03765999

**HAL Id: dumas-03765999**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765999v1>**

Submitted on 31 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2022 - Thèse n°26

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'INFLUENCE DE LA  
MUTATION DE L'ONCOGENE *c-Kit* DANS LE PRONOSTIC  
DU MASTOCYTOME CUTANE DU CHIEN**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 12/07/2022

par

**Chloé THIALLIER**

Sous la direction de

**Jérôme ABADIE**

Président du jury : Monsieur Stéphane BEZIEAU, Professeur en Génétique à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres du jury : Monsieur Jérôme ABADIE, Maître de Conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à Oniris Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Madame Catherine IBISCH, Maître de Conférences en Oncologie à Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation



ANNEE 2022 - Thèse n°26

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'INFLUENCE DE LA  
MUTATION DE L'ONCOGENE *c-Kit* DANS LE PRONOSTIC  
DU MASTOCYTOME CUTANE DU CHIEN**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 12/07/2022

par

**Chloé THIALLIER**

Sous la direction de

**Jérôme ABADIE**

Président du jury : Monsieur Stéphane BEZIEAU, Professeur en Génétique à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres du jury : Monsieur Jérôme ABADIE, Maître de Conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à Oniris Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Madame Catherine IBISCH, Maître de Conférences en Oncologie à Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation



**La reproduction d'extraits est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée comme suit :**

THIALLIER, C. (2022). Etude rétrospective de l'influence de la mutation de l'oncogène *c-Kit* dans le pronostic du mastocytome cutané canin. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 166p.

*Le défaut de citation est considéré comme du plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et passible de sanctions allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 300 000 € d'amende.*



| <b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>  |   |  |
|--|---|--|
| Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN          |   |  |
| Nutrition et Endocrinologie  |   |  |
| Pharmacologie et Toxicologie   | Jean-Claude DESFONTIS (Pr)<br>Yassine MALLEM (Pr)<br>Hervé POULIQUEN (Pr)                             | Antoine ROSTANG (MC)<br>Meg-Anne MORICEAU (CERC)   |
| Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire                   | Lionel MARTIGNAT (Pr)<br>Julie HERVE (MC HDR)<br>Grégoire MIGNOT (MC)<br>Adélie SALIN (CERC)          |  |
| Histologie et anatomie pathologique                                    | Marie-Anne COLLE (Pr)<br>Jérôme ABADIE (MC)   | Laetitia JAILLARDON (MC)<br>Frédérique NGUYEN (MC)   |
| Pathologie générale, microbiologie et immunologie                      | Hervé SEBBAG (MC)   |  |
| Biochimie alimentaire industrielle                                     | Carole PROST (Pr)<br>Joëlle GRUA (MC)<br>Florence TEXIER (MC)   | Clément CATANEO (MC)<br>Alix KHALIL (CERC)<br>Laurent LE THUAUT (MC)   |
| Microbiotech   | Hervé PREVOST (Pr)<br>Géraldine BOUE (MC)<br>Nabila HADDAD (MC)                                       | Emmanuel JAFFRES (MC)<br>Mathilde MOSSER (mc)<br>Boris MISERY (CERC)<br>Raouf TAREB (MC)                         |
| <b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b> |   |  |
| Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER        |   |  |
| Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques                    | Nathalie BAREILLE (Pr)<br>François BEAUDEAU (Pr)<br>Christine FOURICHON (Pr)<br>Lucile MARTIN (Pr)    | Juan Manuel ARIZA CHACON (CERC)<br>Ségolène CALVEZ (MC)<br>Aurélien MADOUASSE (MC)<br>Nora NAVARRO-GONZALES (MC) |
| Infectiologie  | Alain CHAUVIN (Pr)<br>François MEURENS (Pr)<br>Emmanuelle MOREAU (Pr)<br>Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)  | Albert AGOULON (MC)<br>Suzanne BASTIAN (MC)<br>Léa LOISEL (CERC)<br>Kenny OBERLE (CERC)<br>Nadine RAVINET (MC)   |
| Médecine des animaux d'élevage   | Catherine BELLOC (Pr)<br>Christophe CHARTIER (Pr)<br>Raphaël GUATTEO (Pr)<br>Anne RELUN (MC)          | Sébastien ASSIE (MC)<br>Isabelle BREYTON (MC)<br>Mily LEBLANC MARIDOR (MC)<br>Maud ROUAULT (AERC)                |
| Hygiène et qualité des aliments  | Jean-Michel CAPPELIER (Pr)<br>Michel FEDERIGHI (Pr)<br>Bruno LE BIZEC (Pr)<br>Marie-France PILET (Pr) | Eric DROMIGNY (MC HDR)<br>Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)<br>Sofia STRUBBIA (CERC)                                 |



| <b>Département DSC Sciences cliniques</b>  |  |   |
|--|--|---|
| Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Olivier GAUTHIER  |  |   |
| Anatomie comparée  | Eric BETTI (MC)<br>Claude GUINTARD (MC)<br>Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (CERC)  |   |
| Pathologie chirurgicale et anesthésiologie   | Eric AGUADO (Pr)<br>Olivier GAUTHIER (Pr)<br>Eric GOYENVALLE (MC HDR)  | Pierre MAITRE (MC)<br>Caroline TESSIER (MC)<br>Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)   |
| Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie   | Jacques GUILLOT (Pr)<br>Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)  |   |
| Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire   | Anne COUROUCE (Pr)<br>Jack-Yves DESCHAMPS (Pr)<br>Françoise ROUX (Pr)<br>Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass)<br>Nora BOUHSINA (MC) | Nicolas CHOUIN (MC)<br>Amandine DRUT (MC)<br>Marion FUSELLIER-TESSON (MC)<br>Catherine IBISCH (MC)<br>Aurélia LEROUX (MC)<br>Odile SENECAT (MC) |
| Biotechnologies et pathologie de la reproduction   | Jean-François BRUYAS (Pr)<br>François FIENI (Pr)   | Djemil BENCHARIF (MC HDR)<br>Lamia BRIAND (MC HDR)  |
| <b>Département GPA Génie des procédés alimentaires</b>   |  |   |
| Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN – Adjointe : Vanessa JURY  |  |   |
| Lionel BOILLEREAUX (Pr)<br>Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr)<br>Marie DE LAMBALLERIE (Pr)<br>Francine FAYOLLE (Pr)<br>Michel HAVET (Pr) | Alain LEBAIL (Pr)<br>Olivier ROUAUD (Pr)<br>Kévin CROUVISIER-URION (MC)<br>Vanessa JURY (MC HDR)<br>Emilie KORBEL (MC)           | Jean-Yves MONTEAU (MC HDR)<br>Eve-Anne NORWOOD (MC)<br>Raphaël PORYLES (MC)<br>Laurence POTTIER (MC)<br>Cyril TOUBLANC (MC)                     |
| <b>Département MSC Management, statistiques et communication</b>   |  |   |
| Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Evelyne VIGNEAU  |  |   |
| Mathématiques, statistiques, informatique  | El Mostafa QANNARI (Pr)<br>Chantal THORIN (Pr Ag)<br>Evelyne VIGNEAU (Pr)  | Véronique CARIOU (MC HDR)<br>Philippe COURCOUX (MC)<br>Benjamin MAHIEU (MC)<br>Michel SEMENOU (MC)  |
| Economie, gestion, législation   | Jean-Marc FERRANDI (Pr)<br>Pascal BARILLOT (MC)<br>Ibrahima BARRY (MC)<br>Florence BEAUGRAND (MC)                                | Sibylle DUCHAINE (MC)<br>Sonia MAHJOUR (MC)<br>Samira ROUSSELIERE (MC)  |
| Langues et communication   | Marc BRIDOU (PLPA)<br>David GOYLER (Ens. Cont.)<br>Patricia JOSSE (Ens. Cont.)   | Shaun MEEHAN (Ens. Cont.)<br>Linda MORRIS (PCEA)<br>Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)  |

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. : Enseignant Contractuel



## Table des matières

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| Remerciements.....   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| Index des Tableaux.....  | 9                                  |
| Index des Figures.....   | 13                                 |
| Index des Abréviations.....  | 16                                 |
| I. Introduction.....   | 17                                 |
| II. Le mastocytome cutané canin : données générales .....                    | 18                                 |
| A. Etiologie et épidémiologie du mastocytome cutané canin .....              | 18                                 |
| B. Présentation clinique et diagnostic des mastocytomes cutanés canins ..... | 20                                 |
| C. Pronostic des mastocytomes cutanés canins .....                           | 22                                 |
| 1. Présentation et Stade cliniques .....                                     | 22                                 |
| 2. Grades histologiques.....   | 24                                 |
| 3. Evaluation de la prolifération.....                                       | 25                                 |
| 4. Anomalies d'expression de l'oncogène <i>c-Kit</i> .....                   | 26                                 |
| D. Traitement des mastocytomes cutanés.....                                  | 28                                 |
| 1. Chirurgie .....   | 28                                 |
| 2. Radiothérapie .....   | 29                                 |
| 3. Tigilanol tigilate .....  | 30                                 |
| 4. Chimiothérapie anti-mitotique.....  | 31                                 |
| 5. Les inhibiteurs de tyrosine kinase.....                                   | 33                                 |
| III. Contexte et objectifs de l'étude expérimentale .....                    | 36                                 |
| IV. Matériel et méthodes .....   | 36                                 |
| A. Cohorte d'étude .....   | 36                                 |
| B. Analyse de la mutation <i>c-Kit</i> .....                                 | 37                                 |
| C. Données de la population.....   | 37                                 |
| 1. Caractéristiques de la population.....                                    | 37                                 |
| 2. Caractéristiques cliniques de la tumeur .....                             | 38                                 |
| 3. Données pathologiques de la tumeur .....                                  | 38                                 |
| 4. Données relatives au traitement .....                                     | 38                                 |
| 5. Données relatives au suivi clinique de l'animal .....                     | 39                                 |
| D. Traitement statistique .....  | 39                                 |
| V. Résultats.....  | 40                                 |
| A. Caractéristiques épidémiologiques de la population .....                  | 40                                 |
| 1. Age.....  | 40                                 |
| 2. Sexe .....  | 41                                 |
| 3. Race .....  | 41                                 |
| 4. Catégorie de poids .....  | 43                                 |
| B. Résultats cliniques .....   | 44                                 |
| 1. Forme solitaire ou multiple .....   | 44                                 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 2.      | Localisation.....  | 45  |
| 3.      | Taille .....   | 47  |
| 4.      | Ulcération .....   | 50  |
| C.      | Résultats de laboratoire .....   | 53  |
| 1.      | Grading Histologique .....   | 53  |
| 2.      | Index mitotique.....   | 64  |
| 3.      | Index Ki-67 .....  | 69  |
| 4.      | Statut mutationnel c-Kit.....  | 75  |
| D.      | Résultats pronostiques .....   | 81  |
| 1.      | Description générale de la cohorte.....  | 81  |
| 2.      | Valeur pronostique de l'âge au diagnostic.....   | 82  |
| 3.      | Valeur pronostique du sexe .....   | 84  |
| 4.      | Valeur pronostique de la race.....   | 87  |
| 5.      | Valeur pronostique de la catégorie de poids.....   | 89  |
| 6.      | Valeur pronostique du caractère unique ou multiple.....  | 91  |
| 7.      | Valeur pronostique de la localisation .....  | 93  |
| 8.      | Valeur pronostique du bilan d'extension au moment du diagnostic .....                            | 96  |
| 9.      | Valeur pronostique de la taille.....   | 98  |
| 10.     | Valeur pronostique de l'ulcération.....  | 100 |
| 11.     | Valeur pronostique du grade histologique .....   | 102 |
| 12.     | Valeur pronostique de l'index mitotique .....  | 108 |
| 13.     | Valeur pronostique de l'index Ki-67.....   | 110 |
| 14.     | Valeur pronostique de la mutation c-Kit.....   | 112 |
| E.      | Résultats thérapeutiques.....  | 115 |
| 1.      | Généralités sur les protocoles thérapeutiques .....  | 115 |
| 2.      | Chirurgie .....  | 116 |
| 3.      | Radiothérapie .....  | 123 |
| 4.      | Corticothérapie .....  | 123 |
| 5.      | Chimiothérapie.....  | 128 |
| 6.      | Inhibiteurs des tyrosines kinases .....  | 131 |
| VI.     | Discussion.....  | 138 |
| A.      | Discussion sur les caractéristiques épidémiocliniques de la population étudiée .....             | 138 |
| B.      | Discussion sur les facteurs pronostiques dans la population d'étude .....                        | 140 |
| C.      | Discussion sur les protocoles thérapeutiques et leur efficacité dans la population d'étude ..... | 142 |
| VII.    | Conclusion et perspectives .....   | 145 |
| VIII.   | Bibliographie .....  | 147 |
| Annexes | .....  | 151 |

## Index des Tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>TABLEAU I</b> : CLASSIFICATION DES MASTOCYTOMES CUTANE CANINS SELON LE STADE CLINIQUE. (OLIVEIRA ET AL. 2020; BELLAMY ET BERLATO 2021) .....     | 23 |
| <b>TABLEAU II</b> : CRITERES HISTOLOGIQUES POUR GRADER LES MASTOCYTOMES CUTANES CANINS SELON PATNAIK. (BLACKWOOD ET AL. 2012) .....                 | 24 |
| <b>TABLEAU III</b> : PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE UTILISES DANS LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU MASTOCYTOME CUTANE CANIN. (BLACKWOOD ET AL. 2012) ..... | 32 |
| <b>TABLEAU IV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR GENRE ET PAR LOCALISATION. ....  | 46 |
| <b>TABLEAU V</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR RACE ET PAR LOCALISATION. ....  | 46 |
| <b>TABLEAU VI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR RACE ET PAR CATEGORIE DE POIDS. ....   | 47 |
| <b>TABLEAU VII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR TAILLE DE LA TUMEUR ET PAR SEXE ET STATUT HORMONAL. ....                                      | 48 |
| <b>TABLEAU VIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR RACE ET PAR TAILLE DE LA TUMEUR. ....  | 48 |
| <b>TABLEAU IX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR CATEGORIE DE POIDS ET PAR TAILLE DE LA TUMEUR... ..  | 49 |
| <b>TABLEAU X</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR TAILLE ET SELON LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE DE LA TUMEUR. ....                              | 49 |
| <b>TABLEAU XI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES PAR LOCALISATIONS ET PAR TAILLE DE LA TUMEUR. ....   | 50 |
| <b>TABLEAU XII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL. ....                              | 51 |
| <b>TABLEAU XIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE. ....                                    | 51 |
| <b>TABLEAU XIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC. ....                               | 51 |
| <b>TABLEAU XV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR ET LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE. ....                           | 52 |
| <b>TABLEAU XVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR ET LEUR LOCALISATION. ....  | 52 |
| <b>TABLEAU XVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR ET LEUR TAILLE. ...  | 52 |
| <b>TABLEAU XVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC. ....                    | 53 |
| <b>TABLEAU XIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL. ....                                  | 54 |
| <b>TABLEAU XX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE. ....                             | 54 |
| <b>TABLEAU XXI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE POIDS. ....                           | 55 |
| <b>TABLEAU XXII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE. ....                | 55 |
| <b>TABLEAU XXIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET LA LOCALISATION. ....                               | 55 |
| <b>TABLEAU XXIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET LA TAILLE. ....                                      | 56 |
| <b>TABLEAU XXV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR ET L'ULCERATION. ....                                    | 56 |
| <b>TABLEAU XXVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL. ....                                  | 57 |
| <b>TABLEAU XXVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE. ....                           | 58 |
| <b>TABLEAU XXVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC. ....                    | 58 |
| <b>TABLEAU XXIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE DE LA TUMEUR. ....    | 58 |
| <b>TABLEAU XXX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LEUR LOCALISATION. ....                                | 59 |
| <b>TABLEAU XXXI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LEUR TAILLE. ....                                     | 59 |

|  |    |
|--|----|
| <b>TABLEAU XXXII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LE CARACTERE ULCEREE OU NON.....            | 59 |
| <b>TABLEAU XXXIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR ET LE GRADING DE PATNAIK.....                 | 60 |
| <b>TABLEAU XXXIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC.....        | 61 |
| <b>TABLEAU XXXV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DE GRADES LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL.....                       | 61 |
| <b>TABLEAU XXXVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE.....              | 62 |
| <b>TABLEAU XXXVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE POIDS.....            | 62 |
| <b>TABLEAU XXXVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LA CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE..... | 63 |
| <b>TABLEAU XXXIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LA LOCALISATION.....                   | 63 |
| <b>TABLEAU XL</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LA TAILLE.....                            | 63 |
| <b>TABLEAU XLI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET L'ULCERATION.....                        | 64 |
| <b>TABLEAU XLV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC.....                  | 65 |
| <b>TABLEAU XLVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL.....                             | 65 |
| <b>TABLEAU XLVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE.....                      | 66 |
| <b>TABLEAU XLVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE POIDS.....                    | 66 |
| <b>TABLEAU XLIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET DU CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE.....            | 66 |
| <b>TABLEAU L</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET LA LOCALISATION.....                               | 67 |
| <b>TABLEAU LI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET LA TAILLE....                                     | 67 |
| <b>TABLEAU LII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET DE L'ULCERATION.....                             | 67 |
| <b>TABLEAU LIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET DU GRADING DE PATNAIK.....                      | 68 |
| <b>TABLEAU LIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET DU GRADING DE KIUPEL.....                        | 68 |
| <b>TABLEAU XLII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET L'INDEX MITOTIQUE.....                  | 68 |
| <b>TABLEAU LVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC.....                      | 70 |
| <b>TABLEAU LVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL.....                                 | 70 |
| <b>TABLEAU LVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE RACE.....                          | 71 |
| <b>TABLEAU LIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE POIDS.....                           | 71 |
| <b>TABLEAU LX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 ET LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE.....                               | 71 |
| <b>TABLEAU LXI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LA LOCALISATION.....                                 | 72 |
| <b>TABLEAU LXII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LA TAILLE.....                                      | 72 |
| <b>TABLEAU LXIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET L'ULCERATION.....                                  | 72 |
| <b>TABLEAU LXIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LE GRADING DE PATNAIK.....                          | 73 |
| <b>TABLEAU LXV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR ET LE GRADING DE KIUPEL.....                            | 73 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>TABLEAU XLIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET L'INDEX KI-67. ....                      | 73  |
| <b>TABLEAU LV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR ET DE L'INDEX KI-67. ....                              | 74  |
| <b>TABLEAU LXVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET L'AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC. ....        | 75  |
| <b>TABLEAU LXVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT, LE SEXE ET LE STATUT HORMONAL. ....                   | 76  |
| <b>TABLEAU LXVIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LE GROUPE DE RACE. ....               | 76  |
| <b>TABLEAU LXIX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LA CATEGORIE DE POIDS. ....             | 77  |
| <b>TABLEAU LXX</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LE CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE. ....    | 77  |
| <b>TABLEAU LXXI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LA LOCALISATION. ....                   | 77  |
| <b>TABLEAU LXXII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LA TAILLE. ....                        | 78  |
| <b>TABLEAU LXXIII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET DE L'ULCERATION. ....                 | 78  |
| <b>TABLEAU LXXIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LE GRADING DE PATNAIK. ....            | 78  |
| <b>TABLEAU LXXV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET LE GRADING DE KIUPEL. ....              | 79  |
| <b>TABLEAU XLIV</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR ET LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT. ....         | 79  |
| <b>TABLEAU LXXVI</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET DE L'INDEX MITOTIQUE. ....             | 79  |
| <b>TABLEAU LXXVII</b> : REPARTITION DES MASTOCYTOMES SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR ET DE L'INDEX KI-67. ....                | 80  |
| <b>TABLEAU LXXVIII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA CATEGORIE D'AGE. ....  | 83  |
| <b>TABLEAU LXXIX</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU SEXE. ....  | 85  |
| <b>TABLEAU LXXX</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU STATUT HORMONAL. ....  | 87  |
| <b>TABLEAU LXXXI</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU GROUPE DE RACE. ....  | 89  |
| <b>TABLEAU LXXXII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA CATEGORIE DE POIDS. ....  | 91  |
| <b>TABLEAU LXXXIII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE DE LA TUMEUR. ....                             | 93  |
| <b>TABLEAU LXXXIV</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA LOCALISATION. ....  | 95  |
| <b>TABLEAU LXXXV</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DU BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC. ....                             | 97  |
| <b>TABLEAU LXXXVI</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DU BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC. ....                            | 100 |
| <b>TABLEAU LXXXVII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DE L'ULCERATION. ....  | 101 |
| <b>TABLEAU LXXXVIII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DU GRADING DE PATNAIK. ....                                       | 104 |
| <b>TABLEAU LXXXIX</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DU GRADING DE KIUPEL. ....  | 106 |
| <b>TABLEAU XC</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA COMBINAISON DES GRADES DE LA TUMEUR. ....                                     | 108 |
| <b>TABLEAU XCI</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DE L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR. ....                                | 110 |
| <b>TABLEAU XCII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU RESULTAT DE L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR. ....                                   | 112 |
| <b>TABLEAU XCIII</b> : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR. ....                                   | 114 |
| <b>TABLEAU XCIV</b> : RESUME DES PRINCIPAUX PROTOCOLES THERAPEUTIQUES UTILISES DANS LA COHORTE D'ETUDE. ....                                 | 116 |
| <b>TABLEAU XCV</b> : REPARTITION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA REALISATION OU NON D'UNE EXERERE CHIRURGICALE. .... | 117 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>TABLEAU XCVI : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE EXERESE CHIRURGICALE.....</b>  | <b>119</b> |
| <b>TABLEAU XCVII : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE EXERESE CHIRURGICALE.....</b>   | <b>120</b> |
| <b>TABLEAU XCVIII: REPARTITION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DE MARGES COMPLETES ET INCOMPLETES LORS DE L'EXERESE CHIRURGICALE.....</b> | <b>121</b> |
| <b>TABLEAU XCIX : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA QUALITE DES MARGES D'EXERESE.....</b>  | <b>122</b> |
| <b>TABLEAU C : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA QUALITE DES MARGES D'EXERESE CHIRURGICALE.....</b>  | <b>122</b> |
| <b>TABLEAU CI : REPARTITION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE OU NON D'UNE CORTICOTHERAPIE.....</b>                     | <b>124</b> |
| <b>TABLEAU CII : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE CORTICOTHERAPIE. .</b>  | <b>127</b> |
| <b>TABLEAU CIII : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE CORTICOTHERAPIE.</b>   | <b>127</b> |
| <b>TABLEAU CIV : REPARTITION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE OU NON D'UNE CHIMIOOTHERAPIE.....</b>                    | <b>129</b> |
| <b>TABLEAU CV : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE CHIMIOOTHERAPIE. ...</b>   | <b>130</b> |
| <b>TABLEAU CVI : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE CHIMIOOTHERAPIE... </b>   | <b>130</b> |
| <b>TABLEAU CVII : REPARTITION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE OU NON D'ITK.....</b>                                   | <b>133</b> |
| <b>TABLEAU CVIII : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITKS.....</b>   | <b>134</b> |
| <b>TABLEAU CIX : INDICATEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITKS.....</b>   | <b>135</b> |



## Index des Figures

|  |    |
|--|----|
| <b>FIGURE 1</b> : MORPHOLOGIE D'UN MASTOCYTE (ASPECT CYTOLOGIQUE DES MASTOCIToses SYSTEMIQUES, CHANTAL BROUZES) .....  | 19 |
| <b>FIGURE 2</b> : A : MASTOCYTOME SOLITAIRE, B : MASTOCYTOME MULTICENTRIQUE ULCERE, C : SIGNE DE DARRIER. (BLACKWOOD ET AL. 2012) .....  | 20 |
| <b>FIGURE 3</b> : APPARENCE CYTOLOGIQUE DU MASTOCYTOME CUTANE. A : LA COLORATION MONTRE LES GRANULES CYTOPLASMIQUES. B : MASTOCYTOME PEU DIFFERENCIE AVEC UNE DISPARITION DES GRANULES. (BLACKWOOD ET AL. 2012) .....  | 21 |
| <b>FIGURE 4</b> (A-C) MASTOCYTOME DE GRADE II (PATNAIK) ET BAS GRADE (KIUPEL) A 0, 7 ET 28 JOURS APRES L'INJECTION DE TIGILANOL TIGILATE. (BELLAMY ET BERLATO 2021). .....   | 31 |
| <b>FIGURE 5</b> : (A) MASTOCYTOME SOU CUTANE AVANT TRAITEMENT, LA TUMEUR EST DELIMITEE PAR UNE MARQUE JAUNE. (B) ASPECT DE LA TUMEUR APRES 14 JOURS DE TRAITEMENT AVEC DE LA PREDNISOLONE ET DE LA LOMUSTINE. LA TUMEUR A REGRESSE ET LES NOUVEAUX CONTOURS SONT DELIMITES EN BLEU. (BELLAMY ET BERLATO 2021). ..... | 32 |
| <b>FIGURE 6</b> : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE AU DIAGNOSTIC .....  | 40 |
| <b>FIGURE 7</b> : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR GENRE (A) ET PAR STATUT HORMONAL (B). .....  | 41 |
| <b>FIGURE 8</b> : REPARTITION DES INDIVIDUS PAR RACE .....   | 41 |
| <b>FIGURE 9</b> : REPARTITION DES ANIMAUX DE LA COHORTE PAR GROUPE DE RACE .....   | 42 |
| <b>FIGURE 10</b> : REPARTITION DES ANIMAUX DE LA COHORTE SELON LES CATEGORIES DE POIDS.....  | 43 |
| <b>FIGURE 11</b> : REPARTITION DES INDIVIDUS DE LA COHORTE SELON LE CARACTERE SOLITAIRE OU MULTIPLE DES TUMEURS. ....  | 44 |
| <b>FIGURE 12</b> : REPARTITION DU NOMBRE D'INDIVIDUS AYANT DES TUMEURS MULTIPLES SELON LE NOMBRE TUMEUR. ....  | 45 |
| <b>FIGURE 13</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON LA LOCALISATION DES TUMEURS.....  | 45 |
| <b>FIGURE 14</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON LA TAILLE DE LA TUMEUR. ....  | 47 |
| <b>FIGURE 15</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON L'ULCERATION DE LA TUMEUR. ....   | 50 |
| <b>FIGURE 16</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON LE GRADING DE PATNAIK. ....   | 53 |
| <b>FIGURE 17</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON LE GRADING DE KIUPEL. ....  | 57 |
| <b>FIGURE 18</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON L'INDEX MITOTIQUE .....   | 60 |
| <b>FIGURE 19</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON L'INDEX MITOTIQUE .....   | 64 |
| <b>FIGURE 20</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON L'INDEX KI-67.....  | 69 |
| <b>FIGURE 21</b> : REPARTITION DE LA COHORTE SELON LE STATUT MUTATIONNEL C-KIT.....  | 75 |
| <b>FIGURE 22</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION.....   | 81 |
| <b>FIGURE 23</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION.....  | 82 |
| <b>FIGURE 24</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE AU DIAGNOSTIC. (TEST DE LOGRANK, P=0.047). ....   | 82 |
| <b>FIGURE 25</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE AU DIAGNOSTIC. (TEST DE LOGRANK, P=0.017). ....  | 83 |
| <b>FIGURE 26</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU SEXE. (TEST DE LOGRANK, P=0.7). ....  | 84 |
| <b>FIGURE 27</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU SEXE. (TEST DE LOGRANK, P=0.98).....   | 84 |
| <b>FIGURE 28</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU STATUT HORMONAL. (TEST DE LOGRANK, P=0.17). ....  | 85 |
| <b>FIGURE 29</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU STATUT HORMONAL. (TEST DE LOGRANK, P=0.18). ....   | 86 |
| <b>FIGURE 30</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU GROUPE DE RACE. (TEST DE LOGRANK, P=0.26). ....   | 87 |
| <b>FIGURE 31</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU GROUPE DE RACE. (TEST DE LOGRANK, P=0.13). ....  | 88 |
| <b>FIGURE 32</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA CATEGORIE DE POIDS. (TEST DE LOGRANK, P=0.1). ....   | 89 |
| <b>FIGURE 33</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA CATEGORIE DE POIDS. (TEST DE LOGRANK, P=0.1).....   | 90 |
| <b>FIGURE 34</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.9).....  | 91 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>FIGURE 35</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU CARACTERE UNIQUE OU MULTIPLE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.9).       | 92  |
| <b>FIGURE 36</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA LOCALISATION PARMIS LES TUMEURS UNIQUES. (TEST DE LOGRANK, P=0.046). | 93  |
| <b>FIGURE 37</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA LOCALISATION PARMIS LES TUMEURS UNIQUES. (TEST DE LOGRANK, P=0.0559).   | 94  |
| <b>FIGURE 38</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU RESULTAT DU BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC. (TEST DE LOGRANK, P=0.3).  | 96  |
| <b>FIGURE 39</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU RESULTAT DU BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC. (TEST DE LOGRANK, P=0.26).    | 97  |
| <b>FIGURE 40</b> : COURBE DE SURVIE SEPCIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.34).                      | 98  |
| <b>FIGURE 41</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.27).                         | 99  |
| <b>FIGURE 42</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'ULCERATION DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.8).                    | 100 |
| <b>FIGURE 43</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'ULCERATION DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.5).                       | 101 |
| <b>FIGURE 44</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.03).             | 102 |
| <b>FIGURE 45</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE GRADING DE PATNAIK DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.04).                | 103 |
| <b>FIGURE 46</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.003).             | 104 |
| <b>FIGURE 47</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE GRADING DE KIUPEL DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.005).                | 105 |
| <b>FIGURE 48</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA COMBINAISON DES GRADING. (TEST DE LOGRANK, P=0.7).                   | 106 |
| <b>FIGURE 49</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA COMBINAISON DES GRADING. (TEST DE LOGRANK, P=0.7).                      | 107 |
| <b>FIGURE 50</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.008).             | 108 |
| <b>FIGURE 51</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'INDEX MITOTIQUE DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.02).                 | 109 |
| <b>FIGURE 52</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.01).                  | 110 |
| <b>FIGURE 53</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'INDEX KI-67 DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.02).                     | 111 |
| <b>FIGURE 54</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.7).        | 112 |
| <b>FIGURE 55</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DU STATUT MUTATIONNEL C-KIT DE LA TUMEUR. (TEST DE LOGRANK, P=0.7).           | 113 |
| <b>FIGURE 56</b> : PRINCIPAUX TRAITEMENTS UTILISES DANS LA COHORTE D'ETUDE.  | 115 |
| <b>FIGURE 57</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE EXERESE CHIRURGICALE. (TEST DE LOGRANK, P=0.9).    | 118 |
| <b>FIGURE 58</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA REALISATION D'UNE EXERESE CHIRURGICALE. (TEST DE LOGRANK, P=1).         | 119 |
| <b>FIGURE 59</b> : PROPORTION D'ANIMAUX AYANT DES MARGES CHIRURGICALES COMPLETES OU INCOMPLETES.   | 120 |
| <b>FIGURE 60</b> : REPARTITION DES ANIMAUX DE LA COHORTE SELON LA REALISATION D'UNE CORTICOTHERAPIE OU NON.  | 123 |
| <b>FIGURE 61</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'UNE CORTICOTHERAPIE. (TEST DE LOGRANK, P=0.008).     | 125 |
| <b>FIGURE 62</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'UNE CORTICOTHERAPIE. (TEST DE LOGRANK, P=0.02).         | 126 |
| <b>FIGURE 63</b> : REPARTITION DES ANIMAUX DE LA COHORTE SELON LA REALISATION D'UNE CHIMIOTHERAPIE OU NON.   | 128 |
| <b>FIGURE 64</b> : REPARTITION DES ANIMAUX DE LA COHORTE SELON LA MISE EN PLACE D'ITK.   | 131 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>FIGURE 65</b> : REPARTITION DES ANIMAUX AYANT REÇU DES ITK SELON LA MOLECULE UTILISEE. ....  | 131 |
| <b>FIGURE 66</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITK. (TEST DE LOGRANK, P=0.6). ....   | 133 |
| <b>FIGURE 67</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITK. (TEST DE LOGRANK, P=0.7). ....  | 134 |
| <b>FIGURE 68</b> : COURBE DE SURVIE SPECIFIQUE DE LA POPULATION AYANT LA MUTATION C-KIT (A GAUCHE) OU NON (A DROITE) EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITK. (TEST DE LOGRANK, P=0.8 ET P=0.6). .... | 135 |
| <b>FIGURE 69</b> : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE LA POPULATION AYANT LA MUTATION C-KIT (A GAUCHE) OU NON (A DROITE) EN FONCTION DE LA MISE EN PLACE D'ITK. (TEST DE LOGRANK, P=0.9 ET P=0.6). ....    | 136 |

## Index des Abréviations

- **ADN** : Acide NésoxyriboNucléique
- **AGNOR**: Argyrophilic Nucleolar Organizar Region
- **ATP**: Adénosine TriPhosphate
- **H1-H2** : Récepteurs à l’Histamine H1-H2
- **HPF** : High Power Field
- **IFN- $\gamma$**  : Interféron  $\gamma$
- **ITD** : Internal Tandem Duplication
- **ITK** : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- **MCC** : Mastocytome Cutané Canin
- **MGG** : May-Grunwald-Giemsa
- **PCR** : Polymérase Chain Reaction
- **PDGFR**: Platelet-Derived Growth Factor Receptor
- **SCF**: Stem Cell Factor
- **VEGFR**: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## I. Introduction

La médicalisation croissante des animaux de compagnie et l'implication grandissante des propriétaires dans la prise en charge de leur animal de compagnie, a vu le développement de nouveaux besoins et attentes en médecine vétérinaire et notamment en oncologie. En effet, du fait de la durée de vie allongée de nos animaux de compagnie, les maladies cancéreuses apparaissent de plus en plus fréquentes et leur prise en charge évolue. Le but est maintenant non seulement d'identifier la maladie avec précision mais également de mettre en place la prise en charge thérapeutique la plus adaptée pour prolonger la durée de vie de l'animal dans les meilleures conditions possibles.

Le mastocytome canin s'inscrit dans ce contexte puisqu'il fait partie des tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées et les plus traitées chez les chiens. C'est en effet la tumeur cutanée la plus fréquente du chien, atteignant préférentiellement les chiens âgés (8-9 ans) de certaines races notamment les chiens brachycéphales et les Retrievers. La présentation clinique la plus fréquente du mastocytome canin est cutané, mais il peut également exister des formes viscérales. Sa prise en charge nécessite un diagnostic précis et la détermination de plusieurs facteurs cliniques et pathologiques, permettant d'affiner le pronostic et la mise en place du traitement le plus adapté.

Pour le mastocytome cutané canin (MCC), l'implication pathogénique d'un gène régulant différents processus cellulaires a été mise en évidence, le gène *c-Kit*. Ce gène, codant pour un récepteur tyrosine-kinase KIT a un impact direct sur la prolifération tumorale lorsque qu'il est muté. Des traitements à base d'inhibiteurs de l'activité de ce récepteur de tyrosine-kinase ont donc été générés pour pouvoir bloquer l'action dérégulée du récepteur lié à une mutation du gène *c-Kit*. Ces médicaments sont disponibles en médecine vétérinaire et sont de plus en plus utilisés.

Le but de notre étude expérimentale est, à partir d'une cohorte d'animaux dont la mutation du gène *c-Kit* a été recherchée à la demande des propriétaires et/ou des vétérinaires dans le cadre du parcours de soins de chiens atteints de MCC, de confronter les données épidémiologiques et diagnostiques à la littérature, et d'évaluer l'importance pronostique et prédictive de la mutation *c-Kit* et des traitements spécifiques associés dans le pronostic du mastocytome cutané canin.

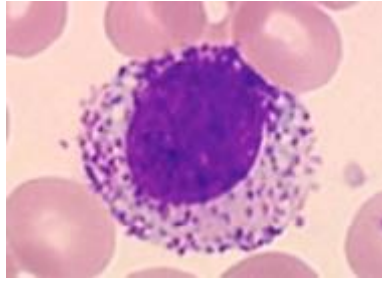
Cette thèse comprend donc une première partie bibliographique pour présenter le mastocytome cutané du chien, ses caractéristiques épidémiologiques, pathologiques, diagnostiques, les critères pronostiques et leur prise en charge. Une deuxième partie expérimentale s'intéressera à la collecte des données d'une cohorte rétrospective et leur mise en forme pour effectuer des tests statistiques, notamment des analyses de survie ainsi que présenter les résultats issus de ces tests. La dernière partie permettra de discuter des résultats obtenus et de les confronter à la littérature.

## II. Le mastocytome cutané canin : données générales

### A. Etiologie et épidémiologie du mastocytome cutané canin

Le mastocytome correspond à la prolifération de cellules mastocytaires tumorales. Les mastocytes sont des cellules localisées préférentiellement à l'interface avec l'environnement extérieur dont en particulier la peau et les muqueuses, notamment digestives et respiratoires (Hongyan 2008). Ces cellules dérivent d'une cellule progénitrice présente dans la moelle osseuse (cellule exprimant le CD34), puis elles migrent dans différents tissus sous l'influence de cytokines locales (Blackwood et al. 2012). Les mastocytes sont les seules cellules dérivées des cellules hématopoïétiques exprimant le récepteur KIT. Cette protéine KIT aussi appelé CD117 ou Stem Cell Factor Receptor est un récepteur à activité tyrosine kinase transmembranaire sur lequel vient se lier le SCF (Stem Cell Factor). Le SCF, produit notamment par les fibroblastes et les cellules endothéliales dans le tissu conjonctif cutané, sous-cutané et des muqueuses, est une des cytokines permettant l'extravasation sanguine et l'entrée des mastocytes vers les tissus périphériques. Le SCF en se liant au récepteur KIT des mastocytes matures et immatures, induit une cascade de signalisation permettant la prolifération, la survie, la croissance ou la différenciation des mastocytes normaux (Frossi et al. 2017).

Il existe 3 sous-types de cellules mastocytaires chez le chien qui se différencient selon leur contenu en protéases, dont les chymases et tryptases mais toutes possèdent des granules cytoplasmiques qui contiennent des médiateurs de l'inflammation comme : de l'histamine, des protéases, des facteurs chimiotactiques, des cytokines et des métabolites de l'acide arachidonique (Castells 2006). Elles jouent un rôle important dans les réactions immunologiques, inflammatoires et allergiques (Siebenhaar et al. 2018 ; Tamlin, Bottema, et Peaston 2020). Les mastocytes, grâce à la libération de leur granules, sont impliqués dans la maintenance de la tolérance périphérique et le contrôle des inflammations, notamment grâce à leur rôle immunosuppresseur (de Vries et Noelle 2010). Les mastocytes grâce à l'action du SCF ont également une action pour initier la réponse immunitaire, il permet à des souris avec une déficience du gène c-Kit de survivre de manière plus efficace à une péritonite bactérienne (Maurer et al. 1998).



**Figure 1** : Morphologie d'un mastocyte (Aspect cytologique des Mastocitoses Systémiques, Chantal Brouzes)

Les tumeurs à mastocytes se localisent principalement au niveau des territoires dans lesquels les mastocytes abondent, c'est-à-dire la peau (derme, hypoderme) et le tissu conjonctif sous-cutané. Il existe également des formes viscérales beaucoup plus rares pouvant concerner des organes internes : le tractus digestif, la rate, le foie, les ganglions lymphatiques...

Le mastocytome est la tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien. Elle représente 7-21% des tumeurs cutanées (Hongyan 2008; Shoop et al. 2015).

L'étiologie du mastocytome cutané du chien est mal connue et probablement multifactorielle. Il y a probablement des facteurs génétiques ou liés à certaines mutations comme celle de l'oncogène *c-Kit* que nous détaillerons plus tard. Certains auteurs ont aussi proposé le rôle important des inflammations cutanées chroniques dans le développement de ces tumeurs, ou encore de possibles causes virales (Hongyan 2008).

En termes d'épidémiologie, le mastocytome cutané est une tumeur observée à une fréquence beaucoup plus élevée chez les chiens âgés, majoritairement entre 8 et 9 ans. Le sexe n'est pas un facteur démontré comme prédisposant pour le mastocytome cutané du chien.

Plusieurs races semblent prédisposées à développer des mastocytomes cutanés : les Boxer, les Retriever, les Carlin, les Boston terrier, les Bull terrier, les Bulldog et les Pit-Bull. Les Shar-peï sont aussi prédisposés à développer des mastocytomes plus agressifs et à un âge moins avancé.

**Résumé** : Le mastocytome cutané canin correspond à une prolifération tumorale de mastocytes, cellules de défense situées à l'interface avec l'environnement au niveau des tissus périphériques (peau et muqueuses). Il représente 7-21% des cas de tumeurs de la peau du chien ce qui en fait la tumeur cutanée la plus fréquente. Son étiologie est mal connue mais l'influence de l'oncogène *c-Kit* et de ses mutations est suspectée ; en terme épidémiologique le mastocytome cutané canin atteint préférentiellement les chiens entre 8 et 9 ans. Certaines races sont prédisposées comme les Boxer, les Retriever ou les Shar-Pei.

## B. Présentation clinique et diagnostic des mastocytomes cutanés canins

Le mastocytome cutané canin se présente souvent comme une tumeur unique nodulaire ferme chez des chiens âgés. Il existe néanmoins des présentations cliniques différentes chez certains chiens comme une apparition plus précoce et/ou une éclosion en de multiples localisations. Dans 10-21 % des cas, de multiples mastocytomes se développent ainsi en même temps.

Les mastocytomes peuvent présenter une croissance lente ou une croissance plus rapide, des ulcérations et du prurit.

La manipulation de la tumeur peut en outre déclencher l'apparition du signe de Darrier, caractérisé par un œdème et un érythème. Ce signe correspond à une dégranulation des mastocytes avec un relargage de médiateurs de l'inflammation contenus dans les cellules mastocytaires. Ce relargage peut avoir des effets généraux induisant un choc anaphylactique, des ulcères voire des perforations gastriques, duodénales et des hémorragies. (Tamlin, Bottema, et Peaston 2020).

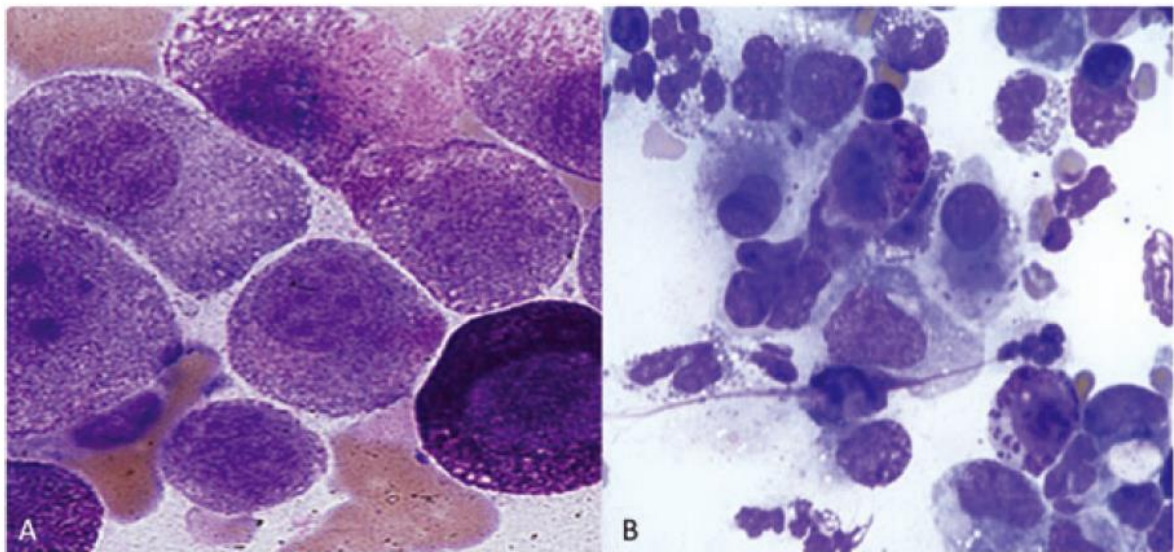
Le mastocytome se localise au niveau du tronc dans 50-60% des cas, en région périnéale dans 25-40 % des cas et au niveau de la tête et du cou dans 10-15% des cas (Oliveira et al. 2020).



**Figure 2** : A : Mastocytome solitaire, B : Mastocytome multicentrique ulcéré, C : Signe de Darrier. (Blackwood et al. 2012)

Il existe différentes méthodes pour diagnostiquer les mastocytomes cutanés lors de suspicion clinique. L'une des méthodes les plus accessibles est la cytoponction à l'aiguille fine. Cette technique permet de diagnostiquer les mastocytomes dans 92 et 96% des cas et a l'avantage d'être économique et peu invasive (Blackwood et al. 2012). Une fois le prélèvement fait, les cellules peuvent être observées sur une lame à l'aide d'un microscope après coloration May-Grünwald-Giemsa (MGG). Les mastocytes, s'ils sont bien différenciés, sont facilement reconnaissables grâce à leurs granules. Lors d'un mastocytome peu différencié, peu de granulations sont visibles (Figure 3).





**Figure 3** : Apparence cytologique du mastocytome cutané. A : La coloration montre les granules cytoplasmiques. B : Mastocytome peu différencié avec une disparition des granules. (Blackwood et al. 2012)

Cet examen peut être réalisé très facilement dans n'importe quelle clinique mais n'est pas diagnostique dans 100% des cas. Il peut amener un élément de plus dans la suspicion d'un mastocytome et il est parfois nécessaire d'effectuer un examen histopathologique pour le confirmer.

Les biopsies à visée d'examen histopathologique peuvent être faites à différents moments : avant une chirurgie pour confirmer ou obtenir le diagnostic ou au moment du retrait de la masse lors de l'exérèse chirurgicale.

Au moment du diagnostic, il est également important de réaliser un bilan d'extension pour investiguer une possible dissémination métastatique de la tumeur primitive. Le premier site de métastase correspond aux ganglions lymphatiques régionaux puis secondairement dans d'autres organes comme le foie, la rate, la moelle osseuse...

Pour les ganglions lymphatiques régionaux, ils peuvent être prélevés au moment de la chirurgie de retrait de la tumeur et être envoyés en anatomopathologie, ou à minima cytoponctionnés en cas d'adénomégalie suspecte. En effet, l'envahissement d'un nœud lymphatique régional est un indicateur très important du pronostic. Pour les autres organes, une échographie est recommandée et une ponction du foie et de la rate peut également être envisagée sous guidage échographique, en cas d'imagerie suspecte, pour affiner le pronostic.

**Résumé :** Dans la majorité des cas, le mastocytome cutané canin se présente sous la forme d'un nodule cutané unique et ferme, mais il peut également éclore en de multiples localisations. La manipulation de la tumeur peut également induire une dégranulation des mastocytes et entraîner un syndrome paranéoplasique.

Pour diagnostiquer les mastocytomes, il existe différentes techniques notamment la cytoponction à l'aiguille fine, mais la méthode de référence reste l'examen histopathologique sur biopsies. Un bilan d'extension est recommandé au moment du diagnostic pour évaluer la dissémination métastatique qui s'effectue préférentiellement dans les ganglions lymphatiques régionaux, puis le foie, la rate....

### C. Pronostic des mastocytomes cutanés canins

Le pronostic des mastocytomes cutané dépend de plusieurs facteurs, notamment cliniques et pathologiques, dont le grade histologique principalement, éventuellement complété par l'évaluation d'autres marqueurs, notamment de prolifération.

#### 1. Présentation et Stade cliniques

La localisation de la tumeur influence le pronostic. Ainsi, les mastocytomes se développant aux jonctions cutanéomuqueuses ou dans la région inguinale, sont rapportés plus agressifs (Sfiligoj et al. 2005; Blackwood et al. 2012). Ceci peut être dû notamment à la difficulté d'effectuer une exérèse adéquate par chirurgie. Les tumeurs viscérales ou avec extension à la moelle osseuse ont également un mauvais pronostic (Blackwood et al. 2012). Également par rapport aux mastocytomes strictement cutanés, les mastocytomes sous-cutanés ont un meilleur pronostic, un bon contrôle local et moins de risques d'apparition de métastases. Comme pour le mastocytome cutané, les facteurs histologiques et les marqueurs de prolifération ainsi que les anomalies d'expression du gène *c-Kit* (voir ci-dessous), sont des facteurs pronostiques importants dans le mastocytome sous-cutané (Thompson et al. 2011).

Un système de classification basé sur la présentation clinique peut également être utilisé et est intéressant dans l'évaluation du pronostic. Le stade 0, correspond à une tumeur simple sans excision complète et n'envahissant pas un nœud lymphatique régional. Le stade I correspond à des tumeurs solitaires limitées au derme et qui n'ont pas métastasé au nœud lymphatique régional et aux autres organes. Le stade II correspond à des tumeurs limitées au derme mais qui ont disséminé dans le nœud lymphatique régional. Le stade III correspond à de multiples nodules au niveau du derme ou infiltrant les tissus sous-cutanés, avec ou sans dissémination au nœud lymphatique régional. Enfin, le stade IV quant à lui correspond à une dissémination métastatique à distance de la tumeur initiale (Sledge, Webster, et Kiupel 2016).

| Stade | Description   |
|-------|---|
| 0     | Tumeur du derme simple avec excision incomplète, identifiée histologiquement sans envahissement du nœud lymphatique régional.<br>- (a) sans signes systémiques<br>- (b) avec signes systémiques |
| I     | Tumeur solitaire limitée au derme sans envahissement du nœud lymphatique régional.<br>- (a) sans signes systémiques<br>- (b) avec signes systémiques  |
| II    | Tumeur solitaire limitée au derme avec envahissement du nœud lymphatique régional.<br>- (a) sans signes systémiques<br>- (b) avec signes systémiques  |
| III   | Tumeurs au niveau du derme multiples ou tumeurs infiltrantes avec ou sans envahissement du nœud lymphatique régional.<br>- (a) sans signes systémiques<br>- (b) avec signes systémiques         |
| IV    | Toute tumeur avec métastases ou tumeurs récidivantes avec métastases (incluant l'implication de la moelle osseuse et du sang).  |

**Tableau I :** Classification des mastocytomes cutané canins selon le stade clinique. (Oliveira et al. 2020; Bellamy et Berlato 2021)

Les ganglions lymphatiques régionaux sont en effet les premiers sites de dissémination métastatique lors de mastocytome cutané. Si des métastases ou un envahissement des nœuds lymphatique régionaux est montré, le pronostic est plus réservé (Murphy et al. 2006; Blackwood et al. 2012; Krick et al. 2009). Dans l'étude de (Krick et al. 2009), il est montré que les chiens ayant un envahissement démontré des nœuds lymphatiques régionaux ont une durée de survie de 9.6 mois et les chiens ayant un envahissement probable des nœuds lymphatiques régionaux ont une durée de survie de 34.8 mois. Il y a une différence significative comparée aux animaux n'ayant aucune atteinte des nœuds lymphatiques régionaux ayant une moyenne de survie de 75.6 mois.

## 2. Grades histologiques

Il existe deux systèmes de grading histologiques des mastocytomes.

Le premier et le plus ancien est celui de Patnaik (Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984). Il classe les mastocytomes en 3 catégories, grade I bien différenciés, grade II avec une différenciation intermédiaire et grade III peu différenciés (Tableau II).

La plupart des tumeurs de grade I sont cliniquement bénignes et se développent lentement. Ce sont des tumeurs limitées au derme superficiel, localisées au sein du derme inter-folliculaire et composées de cellules mastocytaires rondes monomorphes avec pas ou peu de figures de mitoses. Moins de 10 % des tumeurs de grade I métastasent et causent la mort de l'animal. (Sledge, Webster, et Kiupel 2016).

Les tumeurs de grade II ont une croissance plus agressive et ont un potentiel de récives. Elles sont localisées dans le derme superficiel, moyen ou profond et peuvent aussi infiltrer les tissus sous-cutanés ou les muscles sous-jacents. Les cellules tumorales dans les mastocytomes de grade II sont plus souvent pléomorphes et moins granuleuses. Certaines tumeurs de ce grade, peuvent également présenter un œdème diffus et de la nécrose. Le pronostic pour les tumeurs de grade II est variable ; de 5 à 22% des tumeurs ont une dissémination métastatique.

Les tumeurs de grade III sont composées de cellules pleiomorphes avec des noyaux souvent multiples ainsi que de nombreuses figures de mitoses. Plus de 80 % des tumeurs de grade III métastasent et causent la mort de l'animal (Blackwood et al. 2012).

| Grade                              | Critères histologiques  |
|------------------------------------|---|
| I - Bien différenciés              | Cellules rondes monomorphes avec limites cytoplasmiques nettes et granules intracytoplasmiques de taille moyennes et régulières, absence de figures de mitoses.<br>Groupes compacts de cellules néoplasiques limités au derme.  |
| II - Différenciation intermédiaire | Cellules rondes à ovales pléiomorphes : certaines cellules possèdent un cytoplasme moins délimité avec des granules intracytoplasmiques larges, d'autres ont un cytoplasme bien délimité avec de petites granules. Zone de nécrose ou d'œdème. 0-2 figures de mitoses par champs.<br>Tumeur infiltrant le derme et/ou le tissu sous-cutané. |
| III - Peu différenciés             | Amas de cellules pléiomorphes denses avec cytoplasme non délimité et granules intracytoplasmiques petites ou absentes. 3-6 figures de mitoses par champs. Œdème, hémorragie, nécrose ou ulcération souvent présents.<br>Tumeur infiltrant le derme et le tissu sous-cutané.   |

**Tableau II :** Critères histologiques pour grader les mastocytomes cutanés canins selon Patnaik. (Blackwood et al. 2012)

Ce système de grading étant ancien, il présente quelques inconvénients, notamment la subjectivité des critères due aux variations d'appréciation entre différents pathologistes, ainsi que l'existence d'un grade intermédiaire de pronostic difficile à évaluer.

Un autre système de grading a donc été proposé par Kiupel (Kiupel et al. 2011). Ce système répartit les mastocytomes en 2 catégories : Bas grade et Haut grade. Les tumeurs de Haut grade doivent présenter au moins 1 des critères parmi les suivants :

- Au moins 7 figures mitotiques sur 10 champs (fort grossissement, 10 hpf)
- Au moins 3 cellules multinucléées sur 10 champs (10 hpf)
- Au moins 3 noyaux d'aspect anormal ou irrégulier sur 10 champs (10 hpf)
- Une caryomégalie fréquente (rapport nucléo-cytoplasmique supérieur à 10%)

Les mastocytomes de Bas grade sont donc ceux qui ne présentent aucun des critères ci-dessus. Les mastocytomes de Bas grade représentent 80 % des mastocytomes diagnostiqués. Les mastocytomes de Haut grade sont associés à une dissémination métastatique plus rapide ou au développement de nouvelles tumeurs et donc à une durée de survie plus courte. La médiane de survie pour les tumeurs de Haut grade est de moins de 4 mois. Pour les tumeurs de Bas grade elle est en revanche de plus de 2 ans.

Le grading histologique apporte beaucoup d'informations sur le pronostic, mais il ne peut pas complètement prédire l'évolution des tumeurs ; d'autres marqueurs peuvent donc être utilisés.

### 3. Evaluation de la prolifération

Les marqueurs de prolifération peuvent prédire le pronostic et la réponse aux différents traitements possibles. Il en existe différents types utilisables pour les mastocytomes cutanés.

#### *a. Index mitotique*

L'index mitotique correspond au nombre de figures de mitose visibles pour un nombre défini de cellules tumorales ou par l'évaluation de ces figures mitotiques par unité de surface, souvent sur 10 champs microscopiques au fort grossissement. Il peut être mesuré lors de l'examen histopathologique conventionnel. Une étude a montré que la médiane de survie des chiens ayant une tumeur dont l'index mitotique est de 5 ou moins était de 70 mois alors que les chiens atteints d'une tumeur dont l'index mitotique est de plus de 5 avaient seulement une médiane de survie de 2 mois (Romansik et al. 2007). Cet index a aussi été montré comme important dans la prédiction du risque de résurgence de tumeur dans la classification de Kiupel et al. (2011).

### b. Protéine Ki-67

L'antigène Ki-67 est une protéine marqueur de prolifération exprimée durant le cycle cellulaire. Elle peut être détectée par immunohistochimie. Son expression est associée avec le pronostic des mastocytomes cutanés indépendamment du grade de la tumeur (Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999). Dans une autre étude, il a été montré que l'index de Ki-67 était associé au grade de la classification de Patnaik (Scase et al. 2006). Ils ont également pu estimer que pour les tumeurs de grade II, un index Ki-67 < 9.2%, 8.6% et 7.7% (ce score correspond au pourcentage de noyaux de mastocytes qui sont positifs à l'immunohistochimie sur plusieurs champs) était associé à une survie de respectivement 1, 2 ou 3 ans. Cet index a donc pu permettre de mettre en évidence différentes catégories au sein des tumeurs de grade II. Une valeur seuil de 10% a également été établie au-delà de laquelle les tumeurs sont plus prolifératives et ont donc un impact négatif sur le pronostic (Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999).

### c. Protéine AgNOR

AgNOR signifie Argyrophilic Nucleolar Organizing Region-associated protein. Cette protéine peut se lier à une molécule d'argent et peut donc être visualisée en utilisant une réaction histochemique basée sur une imprégnation tissulaire par des molécules d'argent. Le nombre de points AgNOR dans le noyau des cellules est inversement proportionnel au temps de doublement. Ceci est donc associé au temps de survie. Des niveaux élevés d'AgNOR sont significativement associés à des niveaux élevés de Ki-67 et à une diminution de la durée de survie lorsqu'ils dépassent la valeur seuil de 1.8 (ce score correspond au nombre de points AgNOR présents dans le noyaux des cellules par champs, avec un maximum de 200 noyaux, puis au calcul de la moyenne du score AgNOR par noyaux de cellules) (Scase et al. 2006).

## 4. Anomalies d'expression de l'oncogène *c-Kit*

Le gène *c-Kit* code pour la protéine récepteur tyrosine-kinase KIT, joue un rôle central dans la survie, la prolifération, la différenciation et la migration des mastocytes normaux et tumoraux. Une mutation de *c-Kit* altère l'expression de KIT ce qui a un impact sur le pronostic des mastocytomes (Zemke, Yamini, et Yuzbasiyan-Gurkan 2002; Kiupel et al. 2004). L'expression de *c-Kit* est dérégulée dans 15-40% des cas de mastocytomes, l'incidence de cette mutation est plus importante dans les mastocytomes de Haut grade. Dans l'étude de Zemke, Yamini, et Yuzbasiyan-Gurkan (2002), aucune mutation dans le gène *c-Kit* n'a été trouvée pour les tumeurs de grade I mais cette mutation a été retrouvée dans 66% des tumeurs de grade III et 13% des tumeurs de grade II. Cette mutation du gène *c-Kit* entraîne une dérégulation de la protéine KIT. Elle est associée à un mauvais pronostic, un risque de métastase plus élevé et un index de prolifération tumoral également plus élevé (Kiupel et al. 2004).

L'expression de la protéine KIT peut être évaluée par immunohistochimie et la localisation aberrante de cette protéine serait corrélée à la mutation du gène *c-Kit* (Webster, Kiupel, et Yuzbasiyan-Gurkan 2006). Une mutation dans le gène *c-Kit* entraîne une dérégulation de la protéine KIT et donc une expression délocalisée de celle-ci au niveau du cytoplasme. Différents profils de localisation peuvent être observés par immunohistochimie et peuvent être utilisés comme test pour évaluer le pronostic des mastocytomes cutanés canins. Ce point sera abordé dans la thèse de ma consœur Ludmila Cuinet, qui évaluera ce paramètre sur la même cohorte que celle constituée pour l'étude expérimentale de la présente thèse.

Concernant le gène *c-Kit*, des mutations de type duplications internes en tandem (ITD), dans des exons particuliers ont pu être trouvées, notamment dans les exons 11, 12 et intron 11 (Letard et al. 2008). Ces mutations peuvent être mises en évidence grâce à une amplification par PCR puis une lecture par électrophorèse sur gel d'agarose ou gel de polyacrylamide.

La plupart des mutations oncogéniques sont observées dans l'exon 11, dans 20-30% des mastocytomes cutanés (Letard et al. 2008). Elles sont associées à un plus haut grade de malignité, une diminution de la durée de survie et un plus haut risque de récurrence locale et de dissémination métastatique (London et al. 2009). D'autres mutations ont été observées sur les exons 8 et 9, dans 5% des cas de mastocytomes. Les mutations sur l'exon 8 sont associées à un meilleur pronostic que celles sur l'exon 11. De rares mutations dans l'exon 17 ont également été identifiées (Letard et al. 2008).



Ces mutations ont été caractérisées *in vitro*, et entraînent une autophosphorylation constitutive de la protéine KIT en l'absence de son ligand, le SCF (Stem Cell Factor) (Letard et al. 2008). Les inhibiteurs de tyrosine kinases agissent en empêchant cette phosphorylation (sauf dans le cas de mutations sur l'exon 17) et sont ainsi de bons traitements pour gérer le développement de certains mastocytomes (Voir II.D.5.).

**Résumé :** Le pronostic du mastocytome cutané canin peut être évalué grâce à différents paramètres. Le stade clinique peut être établie en fonction de la localisation de la tumeur, de l'envahissement du nœud lymphatique régional et des répercussions cliniques sur l'état général de l'animal.

Le grade histologique est important à caractériser pour l'évaluation du pronostic ; il est établi grâce à 2 classifications, celle de Patnaik et celle de Kiupel. Plus le grade histologique est élevé et plus le pronostic de l'animal sera réservé.

L'évaluation de la prolifération est également un paramètre intéressant dans l'évaluation du pronostic. Elle peut être établie grâce à différents index (index mitotique, protéine AgNOR) mais le plus intéressant reste la protéine Ki-67. Un index de Ki-67 plus élevé est associé à une diminution de la durée de survie de l'animal. Cet index est également fortement corrélé aux grades histologiques.

Un dernier paramètre permet également d'affiner le pronostic, la mutation au niveau du gène *c-Kit*. Son expression est dérégulée dans 15-20% des mastocytomes et particulièrement pour les tumeurs de Haut grade histologique de malignité. Cette mutation intervient plus particulièrement au niveau de l'exon 11 du gène et est corrélée à un pronostic plus sombre ainsi qu'à un risque plus élevé de développement de métastases.

## D. Traitement des mastocytomes cutanés

Les options de traitement dépendent de plusieurs paramètres : la présentation clinique, le stade clinique et le grade histologique.

### 1. Chirurgie

La chirurgie et donc l'exérèse de la tumeur représente le traitement de choix pour le mastocytome, lorsqu'il n'est pas métastatique (Blackwood et al. 2012). Les mastocytomes peuvent dégranuler en réponse aux manipulations chirurgicales donc l'administration concomitante d'antihistaminiques H1 et H2 permet de réduire le risque d'effets locaux et systémiques.



Historiquement lors de l'exérèse, une marge de 3 cm dans toutes les directions était recommandée avec au moins un plan de fascia en profondeur.

Des études plus récentes ont montré que pour la plupart des mastocytomes de grade I et II, des marges latérales de 2 cm et un plan de fascia en profondeur seraient suffisants (Fulcher et al. 2006). Dans une étude plus récente encore, il serait suffisant de retirer la tumeur avec 1 cm au moins de marges latérales et 4 mm de profondeur pour prévenir significativement les récurrences (Schultheiss et al. 2011). Ces marges sont à considérer pour des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre. Pour les tumeurs de plus grande taille, les marges optimales n'ont pas encore été évaluées.

Pour les tumeurs de grade III, des marges latérales d'au minimum 3 cm et un fascia en profondeur doivent être prises. Le risque de récurrence et de dissémination métastatique est toutefois toujours présent et nécessite souvent la mise en place de traitements adjuvants (Blackwood et al. 2012).

Les marges d'excision doivent être évaluées histologiquement et l'excision peut être alors complète (pas de cellules cancéreuses sur 1 mm des marges chirurgicales), complète mais proche (cellules tumorales à 1 mm des marges) ou encore incomplète (cellules tumorales au niveau des marges chirurgicales). Même avec des marges complètes, certaines tumeurs peuvent toutefois récidiver localement dans 5-23 % des cas (Blackwood et al. 2012).

Les traitements adjuvants sont ensuite adaptés en fonction des marges d'excision :

- Pour les grades I et II avec des marges d'excision complète, un traitement supplémentaire n'est pas requis : seul un suivi clinique est recommandé.
- Pour les grades I et la plupart des grades II avec des marges incomplètes, une excision de la cicatrice avec des marges de 2 cm est préférée, suivie potentiellement d'une radiothérapie locale.
- Pour les tumeurs de grade I ou II avec un envahissement du nœud lymphatique régional ou des métastases viscérales, le traitement local de choix consiste à combiner chirurgie et radiothérapie (Poirier et al. 2006).

## 2. Radiothérapie

La radiothérapie n'est pas le traitement de choix de première intention, mais il peut être une bonne option lorsque la chirurgie ne permet pas d'obtenir un contrôle local de la tumeur. Elle peut aussi être utilisée pour traiter les métastases au niveau des nœuds lymphatiques locaux ou régionaux. La radiothérapie présente un risque de dégranulation des mastocytes potentiellement induit par les radiations. Pour minimiser l'induction de la dégranulation des mastocytes induite par la

radiothérapie, de la prednisolone peut être administrée pendant la radiothérapie et même plusieurs semaines après la radiothérapie. Des antihistaminiques H1 comme la chlorphéniramine ou H2 comme la cimétidine ou la ranitidine peuvent aussi être administrés.

Certaines tumeurs de grande taille peuvent également contenir des clones de cellules tumorales résistantes aux radiations (Poirier et al. 2006).

La radiothérapie peut être utilisée en combinaison ou après une excision incomplète, mais les résultats sont meilleurs lorsque que la radiothérapie est commencée avant la chirurgie. Idéalement des clips chirurgicaux métalliques sont placés aux marges chirurgicales. Ces clips sont visualisables à la radiographie. Ils sont particulièrement utiles sur le tronc et les membres proximaux, afin que l'exérèse post-radiothérapie soit bien dimensionnée.

L'addition de radiothérapie à la chirurgie pour les mastocytomes de grade intermédiaire conduit à un intervalle de rémission de 1 à 2 ans dans 85 à 95% des cas. (Blackwood et al. 2012)

### 3. Tigilanol tigilate

Le tigilanol tigilate est un ester de diterpene utilisé comme traitement pour certains mastocytomes dont des mastocytomes sous-cutanés non métastatiques, ou au niveau des régions distales des membres, ainsi que les mastocytomes cutanés dont l'exérèse chirurgicale n'est pas possible et dont le volume est inférieur à 8 cm<sup>3</sup>. Ce traitement est injecté directement dans la tumeur et déclenche une réponse inflammatoire localisée, une activation de la cascade de signalisation de la protéine kinase C, une rupture de la vascularisation et donc l'induction de la nécrose de la tumeur (J. Miller et al. 2019). Il peut y avoir une bonne résorption au bout de 28 à 84 jours.

Dans une étude de 2021, une réponse complète a été mise en évidence dans 75% des cas après une seule injection intra-tumorale sans récurrence locale dans 94% des cas (De Ridder et al. 2021) (Figure 4). Lors d'une seconde injection le taux de résorption atteint était de 87,2%. L'un des effets secondaires principal est la formation d'une plaie au niveau du site d'injection avec de l'érythème et de l'œdème (J. Miller et al. 2019).



**Figure 4** (A-C) Mastocytome de grade II (Patnaik) et Bas grade (Kiupel) à 0, 7 et 28 jours après l'injection de tigilanol tigilate. (Bellamy et Berlato 2021).

#### 4. Chimiothérapie anti-mitotique

La chimiothérapie peut également être utilisée comme traitement du mastocytome de 3 manières différentes :

- Lorsqu'une thérapie systémique est nécessaire pour traiter, retarder ou prévenir la dissémination de métastases par exemple dans les tumeurs de Haut grade ou fortement prolifératives.
- En amont de la chirurgie ou de la radiothérapie pour réduire la taille de la tumeur et améliorer les chances d'une excision complète avec des marges saines. (Stanclift et Gilson 2008)
- Pour traiter les lésions résiduelles ou lorsqu'une chirurgie ou une radiothérapie n'est pas envisageable.

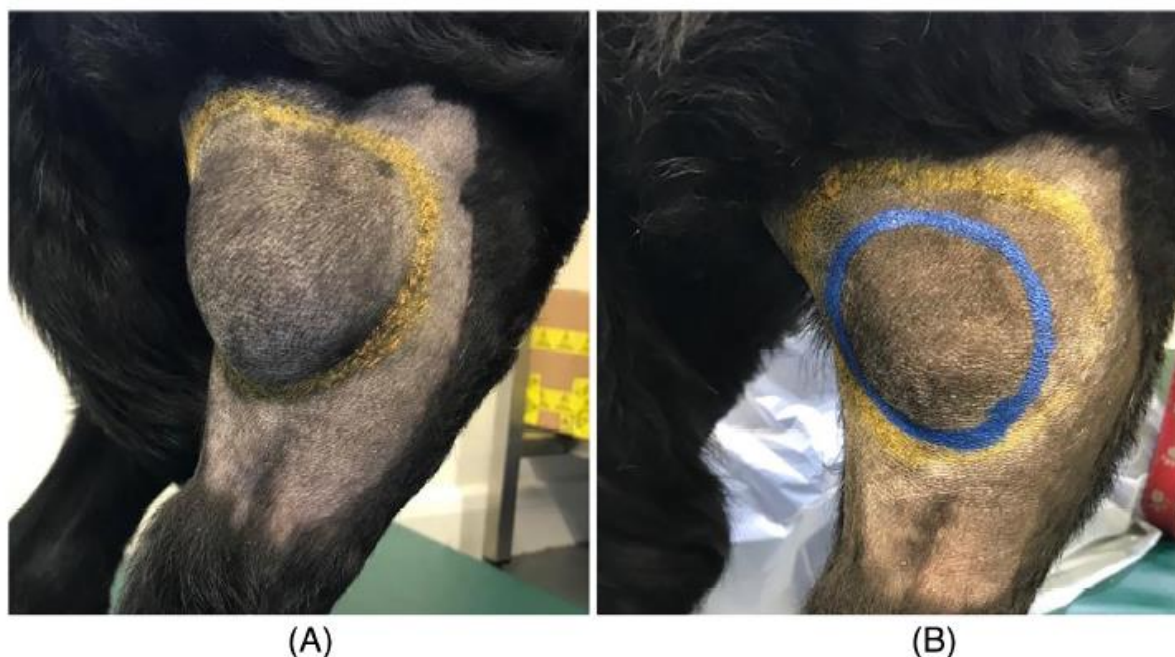
Les traitements systémiques sont préconisés pour des tumeurs avec un haut risque métastatique.

##### a. Protocoles utilisés

La première ligne de chimiothérapie utilisée comprend la vinblastine et la prednisolone, la deuxième ligne de la lomustine. Certains protocoles alternatifs combinant vinblastine et lomustine sont également utilisés (Figure 5 et Tableau III). D'autres molécules peuvent également être utilisées comme les cyclophosphamide ou le chlorambucil. La prednisolone seule est moins efficace sur les mastocytomes que lorsqu'elle est combinée avec un autre agent de chimiothérapie (Blackwood et al. 2012).

| Molécule  | Protocole  |
|---|--|
| Vinblastine + Prednisolone                                  | V = 2 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 2 semaines pendant 8 semaines.<br>P = 2 mg/kg PO tous les jours pendant 1 semaine puis 1mg/kg tous les jours jusqu'à la fin du traitement.   |
| Lomustine   | 90 mg/m <sup>2</sup> PO toutes les 3 semaines pendant 10 semaines.   |
| Vinblastine + Lomustine                                     | V = 2 mg/m <sup>2</sup> IV en semaine 1 toutes les 4 semaines.<br>L = 60 mg/m <sup>2</sup> PO en semaine 3 toutes les 4 semaines.  |
| Vincristine   | 0.75 mg/m <sup>2</sup> toutes les semaines pendant 4 semaines.   |
| Vincristine + Cyclophosphamide + hydroxyurée + prédnisolone | V = 0.6 mg/m <sup>2</sup> IV semaine 1,2,4,7,10,13.<br>C = 200 mg/m <sup>2</sup> PO semaine 2,5,11, 14.<br>H = 500 mg/m <sup>2</sup> tous les jours de la semaine 7 à 17 puis toutes les 2 jours.<br>P = 2 mg/m <sup>2</sup> à 0.5 mg/m <sup>2</sup> tous les jours en diminuant chaque semaine de 25 %. |
| Vinblastine + Lomustine + Prédnisolone                      | V = 2 mg/m <sup>2</sup> IV en semaine 1 toutes les 4 semaines.<br>L = 70 mg/m <sup>2</sup> PO en semaine 3 toutes les 4 semaines<br>P = 0.5 mg/kg/j PO.  |

**Tableau III** : Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement systémique du mastocytome cutané canin. (Blackwood et al. 2012)



**Figure 5** : (A) Mastocytome sous cutané avant traitement, la tumeur est délimitée par une marque jaune. (B) Aspect de la tumeur après 14 jours de traitement avec de la prednisolone et de la lomustine. La tumeur a régressé et les nouveaux contours sont délimités en bleu. (Bellamy et Berlato 2021).

#### b. Toxicité

Les molécules utilisées en chimiothérapie ont cependant de nombreux effets secondaires. La vinblastine est un irritant périvasculaire sévère et doit être administrée en IV stricte. Elle a

également un potentiel effet myélosuppressif et une numération de formule sanguine doit être réalisée avant la mise en place et en cours de traitement. Certaines études montrent que les doses utilisées lors des chimiothérapies entraînent peu d'effets secondaires mais une neutropénie sévère est possible dans 6.5% des cas (Thamm, Turek, et Vail 2006)

La lomustine est également myélosuppressive de manière plus retardée et peut entraîner une récupération plus longue que d'autres molécules. Une neutropénie peut être induite, et dépend de la dose utilisée pour la chimiothérapie (Hosoya et al. 2009). Elle peut également induire une sévère thrombocytopénie et une hépatotoxicité. Les résultats d'une étude ont montré une atteinte hépatique dans 25 % des cas après traitement, allant d'une hépatotoxicité modérée à des décès suite à une insuffisance hépatique (Hosoya et al. 2009).

## 5. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine-kinase sont un important groupe de récepteurs présents à la surface des cellules et impliqués dans la prolifération, la différenciation cellulaire ainsi que dans la survie de celles-ci. Un dysfonctionnement de ces récepteurs a été mis en évidence dans de nombreux cancers, notamment au niveau de la protéine KIT qui fait partie de cette famille de récepteurs. Ils sont également impliqués dans la formation de néo-vaisseaux au niveau des tumeurs, (angiogénèse), ainsi que dans le processus de dissémination métastatique (Blackwood et al. 2012).

Certaines molécules sont capables d'inhiber l'activité de ces récepteurs, les ITKs : Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase. Ils empêchent la liaison d'une molécule d'ATP sur le récepteur, bloquant alors la phosphorylation du domaine catalytique de la protéine et inhibant son activation, empêchant ainsi l'initiation des cascades de signalisations. Parmi ces molécules développées pour cibler la protéine KIT, il en existe 2 commercialisées pour les mastocytomes canins :

- Le Masitinib (MASIVET NDV ABSciences) utilisable sur les mastocytomes de grade II et III avec une mutation du gène *c-Kit*. (Kevin A. Hahn et al. 2010; K.A. Hahn et al. 2008)
- Le Tocéranib (PALLADIA NDV Pfizer) utilisable sur les mastocytomes de grade II et III. (London et al. 2009). Il inhibe en plus de la phosphorylation de KIT, des facteurs vasculaires endothéliaux comme le VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) et PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor 2), 2 facteurs impliqués dans l'angiogénèse et les développements de métastases.

Ces molécules ont un haut potentiel dans le traitement des mastocytomes cutanés chez le chien notamment grâce à leur forme orale, plus facile à administrer. Il faut cependant dans tous les cas

surveiller les animaux lors du traitement car elles peuvent entraîner des effets secondaires. Le tocéranib peut engendrer des diarrhées, une anorexie, des vomissements et une perte de poids (London et al. 2009). Le masitinib peut quant à lui induire également des diarrhées et des vomissements (fréquence de 56.5 % dans les 3 premiers mois de traitement) ainsi que des œdèmes, une neutropénie (fréquence de 6.2%) et dans certains cas, des désordres rénaux (fréquence de 7.5 %) et enfin une anémie hémolytique (fréquence de 2.5 %)(K.A. Hahn et al. 2008).

Certains animaux ne répondent pas au traitement avec des inhibiteurs de tyrosine kinase, malgré la présence d'une mutation du gène *c-Kit*. Une étude a montré que ces animaux pourraient avoir des mutations sur l'exon 14 dans le domaine enzymatique de la protéine KIT pouvant induire une résistance au traitement. (Halsey et al. 2014; Nakano et al. 2017).

#### *a. Utilisation des ITKs combinés aux chimiothérapies conventionnelles*

La combinaison de vinblastine et de Tocéranib a été testée chez des chiens. Les doses maximales tolérées avant de déclencher une neutropénie étaient de 1.6 mg/m<sup>2</sup> de vinblastine toutes les semaines, combinées à 3.25 mg/kg de Tocéranib les autres jours. Cela permet de réduire de 50% la dose de vinblastine par rapport à un protocole avec vinblastine seule (Robot et al. 2012). Lors de cette étude 14% des animaux ont eu une réponse complète au traitement (régression complète de la tumeur) et 57% ont eu une réponse partielle (régression d'au moins 30% de la tumeur).

Une autre étude s'est intéressée à la combinaison de Tocéranib et de cyclophosphamide pour améliorer le contrôle de la tumeur par la suppression des lymphocytes T régulateurs intratumoraux (Treg) et la restauration de la réponse immune médiée par les lymphocytes T. Les résultats ont pu montrer que le Tocéranib seul entraînait une réduction du nombre de lymphocytes Treg dans le sang périphérique. Les chiens ayant reçu le Tocéranib et le cyclophosphamide avaient quant à eux une augmentation de la concentration en IFN- $\gamma$  (interféron gamma) inversement proportionnelle au nombre de lymphocytes Treg après 6 semaines de traitement. Les ITKs auraient donc des fonctions d'immunomodulation. (Mitchell, Thamm, et Biller 2012)



### *b. Utilisation des ITKS combinés à la radiothérapie*

Une étude s'est intéressée à la combinaison de Tocéranib et de radiothérapie pour les mastocytomes non résecables. Le Tocéranib était administré une semaine avant la radiothérapie. La médiane de survie par rapport à un traitement avec des ITKs seuls était plus élevée 316 jours par rapport à 126 jours (ITKs seuls), mais de la prednisolone a été également utilisée dans ce protocole. (Carlsten et al. 2012)

**Résumé :** Il existe différents traitements indiqués lors de mastocytome cutané canin. On peut les regrouper en traitement locaux ou systémiques.

Pour les traitements locaux, la chirurgie reste préconisée en première intention car la plus efficace à condition que les marges d'exérèse soient complètes. Cependant pour certaines localisations comme les extrémités des membres ou la tête cela reste difficile. La radiothérapie peut alors être une autre solution pour traiter localement la tumeur. Le tigilanol tigilate a également fait ces preuves pour les tumeurs dont l'exérèse chirurgicale n'est pas possible. Il permet de réduire significativement la taille de la tumeur voir de la faire disparaître complètement.

Pour les traitements systémiques, 2 volets principaux peuvent être mis en place. La chimiothérapie antimétabolique est préconisée lors de plus haut risque de dissémination métastatique. Le protocole le plus utilisé est à base de vinblastine et de prednisolone. Ces molécules ont des risques importants à forte dose mais sont très efficaces lors de mastocytome cutané canin. Le 2<sup>e</sup> ligne de traitement systémique est la thérapie ciblée basée sur les inhibiteurs de tyrosines kinases. Deux molécules sont disponibles en médecine vétérinaire, le Masitinib et le Tocéranib et sont particulièrement recommandées lorsque la tumeur comprend une mutation au niveau du gène *c-Kit*.

### III. Contexte et objectifs de l'étude expérimentale

Le mastocytome cutané canin est la tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien. Son diagnostic précis doit être confirmé par l'examen histopathologique. L'examen histopathologique avec le grading (Patnaik et Kiupel), l'évaluation par immunohistochimie de la prolifération tumorale (index Ki-67) et l'analyse génétique de la mutation *c-Kit* sont des paramètres rapportés comme importants pour préciser le diagnostic mais surtout le pronostic de l'animal.

Ce pronostic permet au vétérinaire de proposer le meilleur traitement possible ainsi que les modalités de suivi de l'animal. La chirurgie avec exérèse complète de la masse reste le traitement de choix, mais d'autres traitements peuvent être mis en place en fonction de la motivation des propriétaires comme la chimiothérapie antimitotique ou la radiothérapie. Les Inhibiteurs des Tyrosines Kinases (ITK) sont également un traitement très prometteur au vu des données de la littérature disponibles actuellement.

Le lien entre les paramètres du diagnostic, du pronostic et les différents traitements utilisables est donc un axe très intéressant d'approfondissement. L'étude rétrospective d'une cohorte d'animaux ayant fait l'objet d'une demande d'analyse pour la mutation du gène *c-Kit* au laboratoire LabOniris est donc un point de départ pour pouvoir explorer ces liens.

Les objectifs de l'étude sont donc de confirmer les données de la littérature concernant les données du mastocytome cutané canin sur notre cohorte d'étude (épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et pronostiques) et dans un deuxième temps d'évaluer l'effet des différentes thérapeutiques et notamment des Inhibiteurs des Tyrosines Kinases sur le devenir des animaux.

### IV. Matériel et méthodes

#### A. Cohorte d'étude

La cohorte pour l'étude se compose de 74 chiens. Ils ont été sélectionnés parmi une liste de 208 chiens dont la recherche de la mutation *c-Kit* a été effectuée au Laboratoire d'Histopathologie animale d'Oniris (secteur histopathologie de LabOniris) entre 2017 et 2020.

Les laboratoires d'analyses ayant envoyé les prélèvements ont été contactés pour récupérer les fiches commémoratives de demande d'analyses des animaux et pour avoir l'autorisation de contacter les vétérinaires traitants ayant suivi les animaux. Un questionnaire a été envoyé à tous ses vétérinaires pour récupérer les données cliniques et de suivi des animaux. (Voir Annexe I).

Les informations concernant la méthodologie de diagnostic exacte de la tumeur et ses caractéristiques (grading histologique, KI-67, mutation *c-Kit*) ont été collectées via les comptes rendus histologiques des laboratoires d'analyses et pour les résultats manquant via des évaluations



complémentaires réalisées à LabOniris, dans le cadre de cette thèse. Les données concernant le diagnostic clinique (taille de la tumeur, localisation, morphologie...) ainsi que les traitements mis en place ont été obtenus auprès des vétérinaires traitants.

## B. Analyse de la mutation *c-Kit*

L'extraction d'ADN est effectuée avec la méthode manuelle avec le Kit Macherey Nagel Nucleospin® Tissue. L'ADN après avoir été extrait à partir des blocs histologiques des tumeurs, envoyés par les laboratoires d'analyses, est ajouté avec un Mix Taq polymérase (5X HOT FIREPol®), les amorces du gène *c-Kit* et de l'eau stérile. Le mélange est ensuite déposé dans un appareil à PCR (Bricycler de chez BIORAD) qui effectue 40 cycles. Une électrophorèse sur gel d'agarose est ensuite effectuée pour visualiser ou non la mutation.

## C. Données de la population

### 1. Caractéristiques de la population

**Age au diagnostic :** L'âge au diagnostic a été calculé et arrondi à l'année la plus proche du moment du diagnostic, soit l'apparition de la tumeur sur l'animal. Cette date est dans certains cas la date de l'exérèse chirurgicale, lorsqu'une date antérieure n'a pas pu être obtenue de façon fiable.

**Sexe :** Deux paramètres sont décrits pour cette population, le sexe (mâle ou femelle) et le statut hormonal (stérilisé ou non).

**Race :** Les races ont été dans un premier temps collectées pour tous les animaux puis des groupes de races ont été formés pour pouvoir les intégrer dans l'analyse statistique. Cinq groupes ont été constitués :

- Les « Retrievers » comprenant les Labrador Retrievers et les Golden Retrievers.
- Les « Brachycéphales » comprenant les Bouledogues Français, les Boxers, les Carlins et tous les chiens issus du croisement de ces 3 races.
- Les « Shar-Pei ».
- Les « Terriers » comprenant les Yorkshire terriers, les Jack Russel terriers, les Fox terriers et les Bull terriers.
- Les « Autres » comprenant toutes les autres races non comprises dans les autres catégories.

**Taille :** Les différentes races de chiens ont aussi été regroupées dans 3 catégories en fonction de leur poids. Trois groupes ont été créés, les chiens dont le standard de race correspond à un poids « <10 kg », les chiens dont le standard de race correspond à un poids entre « 10-20 kg » et les chiens dont le standard de race correspond à un poids entre « 20-40 kg ».

## 2. Caractéristiques cliniques de la tumeur

**Date de diagnostic :** Cette date correspond à la date inscrite sur le premier compte rendu d'histologie après exérèse ou biopsie de la masse. Elle peut donc correspondre exactement ou à quelques jours près à la date de l'exérèse chirurgicale.

**Localisation :** Elle est décrite selon 5 zones principales : la zone « Tête et Cou », la zone « Membres Antérieurs », la zone « Membres Postérieurs », la zone « Tronc » et la zone « Ano-Génitale » (aire péri-génitale, périnéale et la partie caudale de l'abdomen).

**Caractère multicentrique :** Cas où il y a présence d'au moins 2 tumeurs au moment du diagnostic. Le nombre de tumeurs est alors précisé.

**Taille :** La taille de la tumeur est décrite en 4 catégories, « <2 cm », « 2-5 cm », « 5-10 cm » et « >10 cm ». Lors de plusieurs tumeurs, c'est la taille de la plus volumineuse qui est retenue.

**Ulcération :** Ce paramètre a été pris en compte sur la base de données cliniques au moment du diagnostic et lors de l'examen histologique.

**Bilan d'extension :** Pour certaines de ces tumeurs, un bilan d'extension a été réalisé au moment du diagnostic. Il correspond à la recherche de la présence d'un éventuel envahissement tumoral du ganglion lymphatique régional ou d'un organe à distance. Il a donc été répertorié et le type de bilan est également précisé (radiographie, échographie abdominale, scanner, cytoponction...), ainsi que si ce bilan est positif, négatif ou douteux.

## 3. Données pathologiques de la tumeur

**Histologie et Immunohistochimie :** Pour toutes les tumeurs de la cohorte, des analyses histopathologiques ont été effectuées, dans des laboratoires, puis, si certaines données manquaient, à LabOniris dans le cadre de cette étude. Les gradings de Patnaik (Grade I, II ou III) et de Kiupel (Bas Grade ou Haut grade) ont été notamment évalués ainsi que l'index Ki-67 (< ou > à 10%) et l'index mitotique (< ou > 5).

**Mutation c-Kit :** Chaque tumeur a été soumise à une extraction d'ADN afin de rechercher par PCR une mutation sur l'exon 11 du gène *c-Kit* (mutation de type ITD).

## 4. Données relatives au traitement

**Chirurgie :** L'exérèse chirurgicale est prise en compte, mais également si cette exérèse a été réalisée en marge saine (exérèse complète : absence d'infiltration tumorale sur les marges

d'exérèse chirurgicale) ou non (exérèse incomplète : infiltration tumorale sur les frontières d'exérèse chirurgicale).

**Corticothérapie** : La réalisation d'une corticothérapie est également indiquée. Les doses et durée de traitement ont également été répertoriées pour certains animaux lorsque ces données étaient disponibles.

**Chimiothérapie** : Si une chimiothérapie a été mise en place, cette donnée apparaît également dans le tableau. La/Les molécule(s) utilisée(s) pour la chimiothérapie a/ont aussi été répertoriée(s).

**Radiothérapie** : La réalisation ou non d'une radiothérapie a été décrite pour certains animaux.

**Inhibiteur de Tyrosine Kinase** : La réalisation d'un protocole avec des ITKs a été répertoriée ainsi que la molécule utilisée MASIVET (masitinib) ou PALLADIA (tocéranib), les doses et la durée de traitement.

#### 5. Données relatives au suivi clinique de l'animal

**Dernière date de suivi** : Cette date correspond à la dernière date à laquelle l'animal a été vu par le vétérinaire traitant. Soit l'animal est décédé et son décès est avéré soit il est vivant mais il a été perdu de vue à cette date. Cette date permettra de calculer la durée de suivi ou de survie et de censurer les données dans les études de survie.

**Mort ou Vivant** : Cette donnée dépend de l'état de l'animal à la dernière visite. Les causes de la mort sont aussi répertoriées, décès lié au mastocytome ou à une autre cause, afin de définir les durées de vie spécifique ou globale, respectivement.

**Récidive** : Cela correspond à la date de survenue d'une nouvelle tumeur au niveau de la cicatrice de la tumeur précédente. On peut ainsi calculer un délai avant récurrence.

#### D. Traitement statistique

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce aux logiciels Excel et Medcalc. Pour la description des variables quantitatives nous avons utilisé l'outil « Summary Statistics » du logiciel Medcalc ainsi que Excel.

La comparaison des variables quantitatives a été réalisée grâce au test t de Student lorsque l'effectif était supérieur à 30 individus. Lorsque l'effectif était inférieur à cette valeur, le test de Mann-Whitney a été utilisé car il permet de s'affranchir de cet effectif minimal.

Pour la comparaison de variables qualitatives, le test du Khi-deux a été employé lorsque chaque catégorie comportait au moins 5 individus, ou le test de Fisher qui permet de l'effectuer avec un effectif plus réduit.

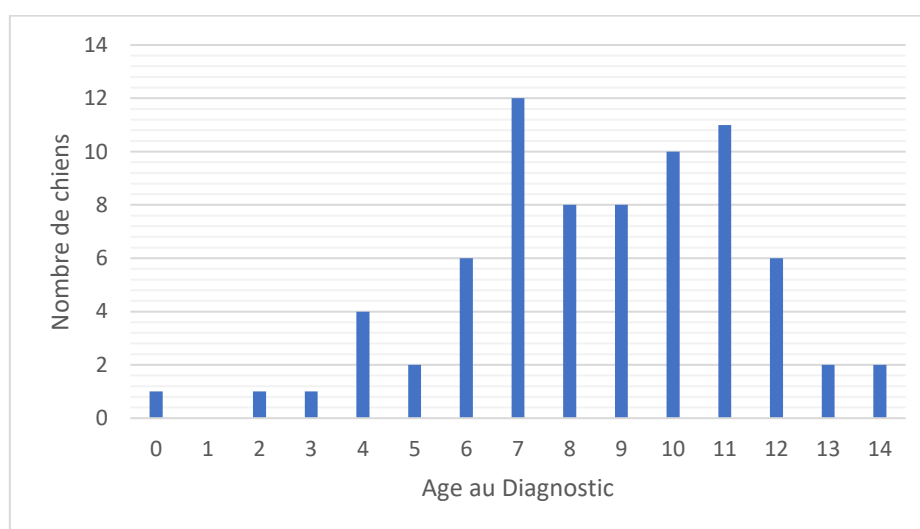
L'analyse des données de survie a été modélisée grâce à la méthode de Kaplan-Meier qui traduit la probabilité de survie d'un animal en fonction du temps, en calculant le pourcentage à un temps « t » d'animaux encore en vie. Ces analyses utilisent comme échantillons de référence les chiens morts de leur mastocytome pour le calcul de la survie spécifique (les chiens encore vivants ou morts d'une autre cause ont été censurés et ne sont pas compris dans l'analyse) ou morts quelle que soit la cause pour la survie globale (seuls les chiens encore vivants ont alors été censurés). On obtient plusieurs courbes comparant différents paramètres susceptibles d'influencer la survie. Le test de Logrank permet d'attester la significativité de la différence d'allure entre 2 courbes. Deux types de courbes de survie ont été réalisées pour chaque cas, une courbe de survie spécifique (animaux morts d'une autre cause que le mastocytome et animaux vivants censurés) et une courbe de survie globale (animaux vivants censurés).

Pour l'ensemble de ces tests, un résultat significatif correspondait à une valeur de p-value inférieure à 0.05.

## V. Résultats

### A. Caractéristiques épidémiologiques de la population

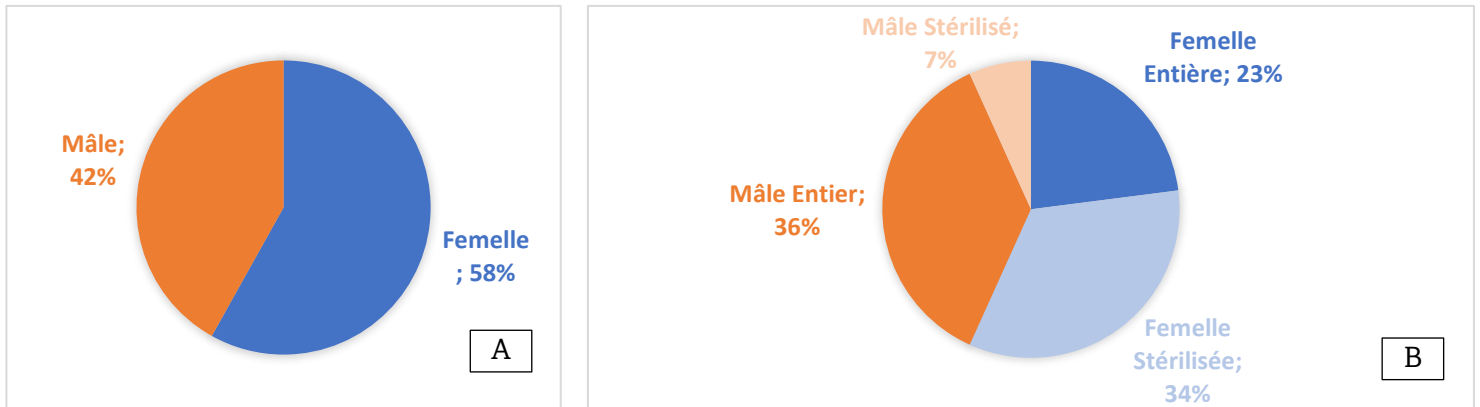
#### 1. Age



**Figure 6** : Répartition de la population en fonction de l'âge au diagnostic

L'âge d'apparition moyen du mastocytome cutané canin est de 8.6 ans avec un écart type de 2.8 ans et un âge médian de 9 ans. Le chien le plus jeune au moment du diagnostic avait moins de 6 mois et le plus vieux avait 14 ans (Figure 6).

## 2. Sexe

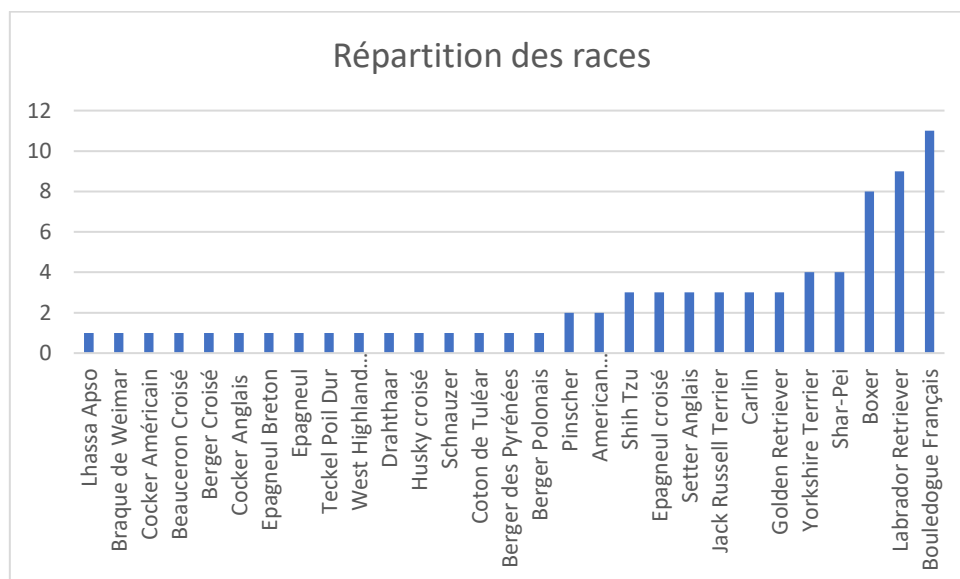


**Figure 7 :** Répartition des individus par genre (A) et par statut hormonal (B).

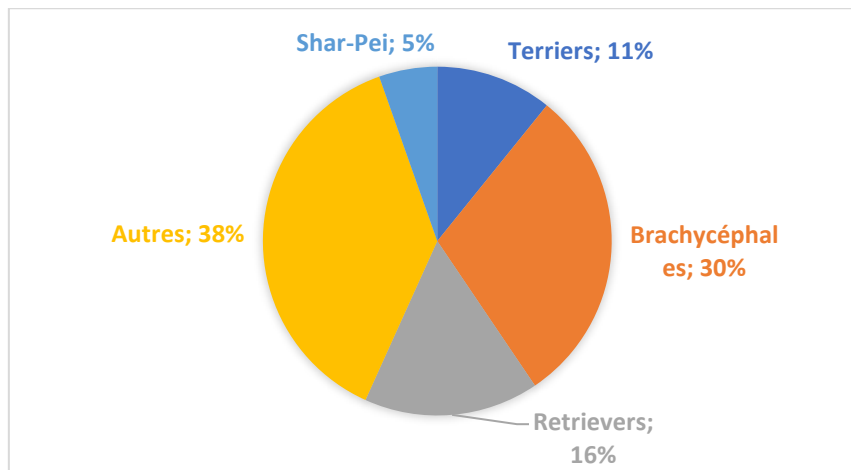
La cohorte comprend 58 % de femelles (43 individus) et 42% de mâles (31 individus) (Figure 7).

L'âge moyen au diagnostic des femelles est de 9 ans +/- 2.6 ans alors que celui des mâles est de 8 ans +/- 3.1 ans. Ces âges moyens ne sont pas significativement différents (test t de Student, p=0.14).

## 3. Race



**Figure 8 :** Répartition des individus par race



**Figure 9** : Répartition des animaux de la cohorte par groupe de race.

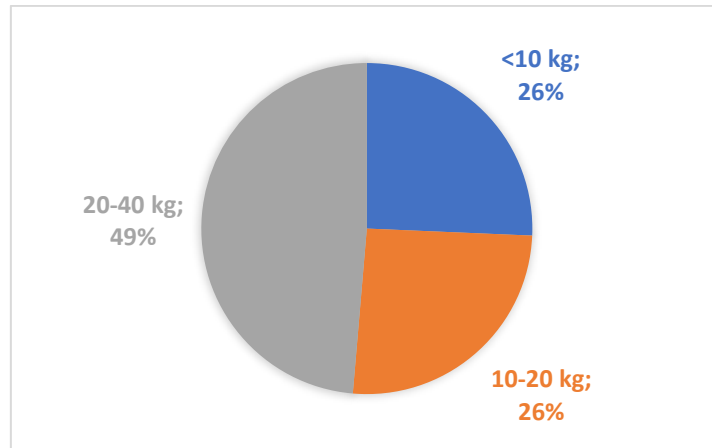
Dans notre cohorte, les races les plus représentées sont le Bouledogue Français (11 individus, 14.8%), puis le Labrador Retriever (9 individus, 12.1%) et le Boxer (8 individus, 10.8%) (Figure 8). Par catégorie de races, les Brachycéphales comptent 22 chiens (30%), les Retrievers 12 chiens (16%), les Terriers 8 individus (11%) et les Shar-Pei 4 individus (5%). Les autres races non définies comprennent 28 individus soit 38%.

L'âge moyen au diagnostic est de 7.8 ans +/- 2.5 ans pour les Brachycéphales, 7.2 ans +/- 3.7 ans pour les Retrievers, 10.1 ans +/- 1.7 ans chez les Terriers, 9.5 ans +/- 1.3 ans chez les Shar-Pei et 9.2 ans +/- 2.7 ans pour les autres races. Les Terriers développent des mastocytomes à un âge significativement supérieur par rapport aux Retrievers et aux Brachycéphales (test de Mann-Whitney, Terriers-Retrievers :  $p=0.04$  ; Terriers-Brachycéphales :  $p=0.02$ ). Pour les autres groupes de races, aucune différence significative n'a été mise en évidence (Test de Mann-Whitney, Brachycéphales-Retrievers  $p=0.6$  ; Shar-Pei-Retrievers :  $p=0.18$  ; Shar-Pei-Brachycéphales :  $p=0.17$  ; Shar-Pei-Terriers :  $p=0.44$  ; Autres-Retrievers :  $p=0.11$  ; Autres-Brachycéphales :  $p=0.11$  ; Autres-Terriers :  $p=0.4$  et Autres-Shar-Pei :  $p=0.86$ ).

Concernant le sexe, les Retrievers comprennent 8 femelles et 4 mâles, les Brachycéphales comprennent 10 femelles et 12 mâles, les Terriers 2 femelles et 6 mâles, les Shar-Pei 3 femelles et 1 mâle et les Autres 20 femelles et 8 mâles. Il n'y a aucune différence significative entre les 2 sexes au sein des différents groupes de races (Test du Khi-deux,  $p=0.09$ ).

Les chiens de type « Terriers » développent des mastocytomes à un âge significativement plus tardif que les chiens de types « Retrievers » et « Brachycéphales ».

#### 4. Catégorie de poids



**Figure 10** : Répartition des animaux de la cohorte selon les catégories de poids.

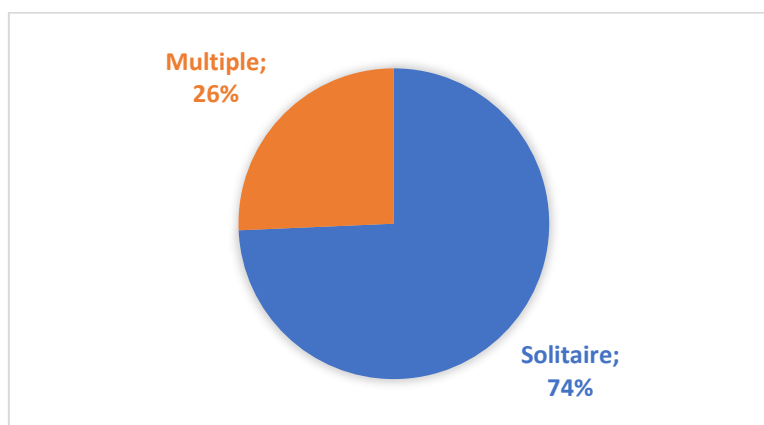
Pour les différentes catégories de poids, les chiens <10 kg représentent 26% de la cohorte (19 individus), les chiens entre 10 et 20 kg également 26% (19 individus) et les chiens entre 20 et 40 kg 49% (36 individus) (Figure 10).

Concernant l'âge moyen au diagnostic, il est de 9.4 ans +/- 2.5 ans pour les chiens <10 kg, de 8 ans +/- 2.8 ans chez les chiens de 10-20 kg et de 8.4 ans +/- 2.9 ans pour les chiens de 20-40 kg. Il n'y a aucune différence significative au niveau de l'âge au diagnostic pour ces 3 catégories (Test de Mann-Whitney, <10 kg/10-20 kg :  $p=0.19$  ; <10 kg/20-40 kg :  $p=0.28$  ; 10-20 kg/20-40 kg :  $p=0.42$ ).

Les chiens <10 kg se répartissent entre 10 femelles (53%) et 9 mâles (47%), les chiens de 10-20 kg entre 11 femelles (58%) et 8 mâles (42%) et les chiens de 20-40 kg entre 22 femelles (61%) et 14 mâles (39%). Aucune prédisposition par rapport au sexe au sein des différentes catégories de poids n'est mise en évidence (Test de Khi-deux,  $p=0.83$ ).

## B. Résultats cliniques

### 1. Forme solitaire ou multiple



**Figure 11** : Répartition des individus de la cohorte selon le caractère solitaire ou multiple des tumeurs.

Dans notre cohorte, sur 74 individus, 55 présentent une tumeur unique (soit 74%) et 19 individus présentent de multiples masses au moment du diagnostic (soit 26%) (Figure 11).

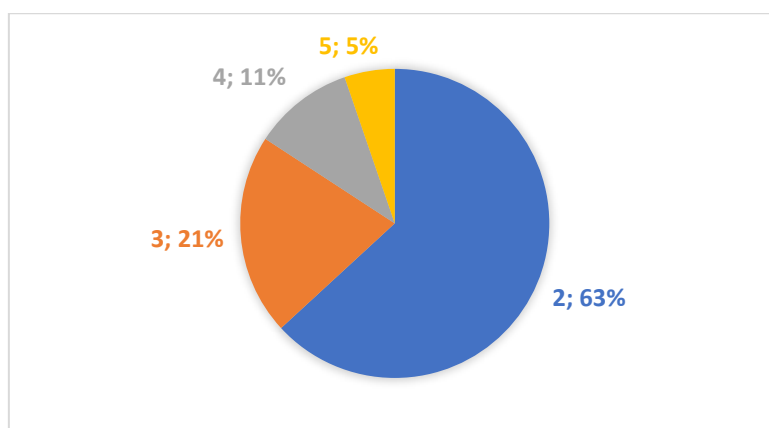
Pour les tumeurs solitaires, l'âge moyen au diagnostic est de 8.6 ans +/- 3 ans ; pour les tumeurs multiples, cet âge est de 8.7 ans +/- 2.1 ans. Cette différence d'âge entre les 2 catégories n'est pas significative (test de Mann-Whitney,  $p=0.9$ ).

Les individus atteints de tumeurs solitaires se répartissent en 31 femelles (58.5%) et 22 mâles (41.5%) et les individus atteints de tumeurs multiples se répartissent en 12 femelles et 7 mâles. Aucune différence significative liée au sexe n'a été mise en évidence dans les différentes catégories (unique ou multiples) (Test de Khi-deux,  $p=0.9$ ).

Par rapport aux différents groupes de races, les chiens atteints de tumeur solitaires se répartissent en 15 Brachycéphales (28.3%), 8 Retrievers (15.1%), 4 Shar-Pei (7.5%), 7 Terriers (13.2%) et 19 autres (35.8%). Les chiens atteints de tumeurs multiples se répartissent en 6 Brachycéphales (31.6%), 4 Retrievers (21.1 %), 1 Terrier (5.3%) et 8 autres (42.1%). Aucune différence significative entre les différents groupes de race n'est mise en évidence au sein des 2 catégories (unique ou multiple) (Test de Khi-deux,  $p=0.6$ ).

Pour les catégories de poids, les tumeurs solitaires se répartissent en 15 individus <10 kg (28.3%), 13 individus de 10-20 kg (24.5%) et 25 individus de 20-40 kg (47.2%), les tumeurs multiples se répartissent quant à elles en 4 individus <10 kg (21.1%), 5 individus de 10-20 kg (26.3%) et 10 individus de 20-40 kg (52.6%). Il n'y a pas de différence significative entre les différentes catégories de poids pour les tumeurs solitaires ou multiples (Tes de Khi-deux,  $p=0.8$ ).

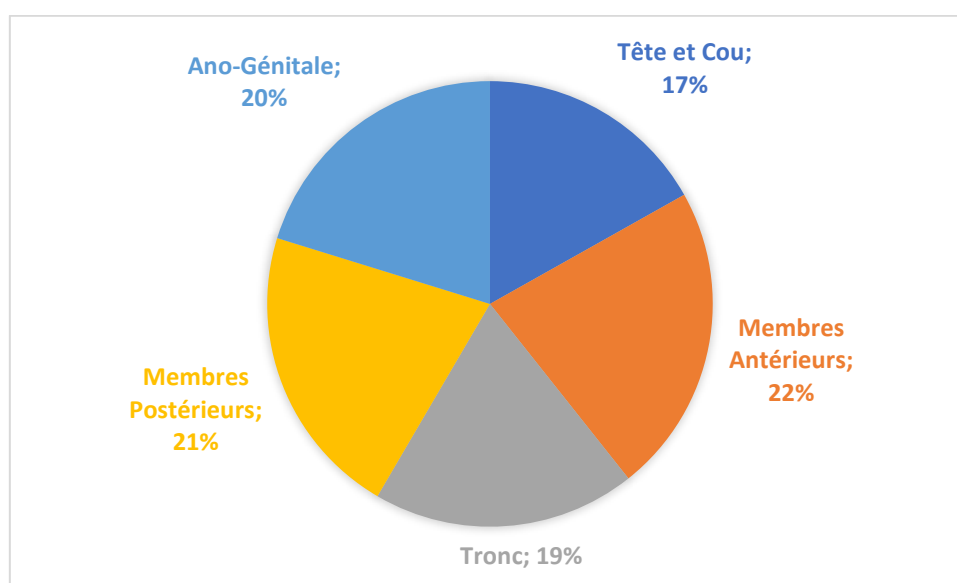




**Figure 12** : Répartition du nombre d'individus ayant des tumeurs multiples selon le nombre tumeur.

Sur les 19 tumeurs multicentriques, 12 individus ont 2 tumeurs (63%), 4 ont 3 tumeurs (21%), 2 ont 4 tumeurs (11%) et 1 a 5 tumeurs (5%) (Figure 12).

## 2. Localisation



**Figure 13** : Répartition de la cohorte selon la localisation des tumeurs.

Pour ce paramètre toutes les tumeurs solitaires ont été prises en compte et les tumeurs multiples ont été réparties selon leur différentes localisations pour pouvoir les prendre en compte dans les résultats statistiques.

Les proportions des différentes localisations sont relativement similaires au sein de notre cohorte. Pour la zone « Tête et Cou », l'effectif est de 15 individus (17%), pour la zone « Membres

Antérieurs » de 20 individus (22%), pour la zone « Tronc » de 17 individus (19%), pour la zone « Membres Postérieurs » de 19 individus (21%) et pour la zone « Ano-Génitale » de 18 individus (20%) (Figure 13). Il n'y a pas de différence significative entre les différentes localisations concernant la répartition des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.9$ ).

Les répartitions des différentes localisations en fonction du genre sont résumées dans le Tableau IV. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant l'apparition des tumeurs aux différentes localisations (Test de Khi-Deux,  $p=0.3$ ).

|          | Tête et Cou      | Membres Antérieurs | Membres Postérieurs | Tronc            | Ano-Génitale     | Total            |
|----------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Mâles    | 33.3%<br>(5/15)  | 45%<br>(9/20)      | 31.6%<br>(6/19)     | 23.5%<br>(4/17)  | 55.6%<br>(10/18) | 38.2%<br>(34/89) |
| Femelles | 66.7%<br>(10/15) | 55%<br>(11/20)     | 68.4%<br>(13/19)    | 76.5%<br>(13/17) | 44.4%<br>(8/18)  | 61.8%<br>(55/89) |

Tableau IV : Répartition des mastocytomes par genre et par localisation.

La répartition des tumeurs en fonction des différents groupes de races et des localisations est regroupée dans le Tableau V. Il n'existe pas de différence significative dans les différents groupes de races par rapports aux différentes localisations (Test de Khi-Deux,  $p=0.6$ ).

|                | Tête et Cou     | Membres Antérieurs | Membres Postérieurs | Tronc            | Ano-génitale    | Effectif Total |
|----------------|-----------------|--------------------|---------------------|------------------|-----------------|----------------|
| Brachycéphales | 33.3%<br>(5/15) | 30%<br>(6/20)      | 31.6%<br>(6/19)     | 5.9%<br>(1/17)   | 33.3%<br>(6/18) | 27%<br>(24)    |
| Retrievers     | 20%<br>(3/15)   | 10%<br>(2/20)      | 21.1%<br>(4/19)     | 17.6%<br>(3/17)  | 16.7%<br>(3/18) | 16.9%<br>(15)  |
| Terriers       | 13.3%<br>(2/15) | 5%<br>(1/20)       | 5.3%<br>(1/19)      | 11.8%<br>(2/17)  | 16.7%<br>(3/18) | 10.1%<br>(9)   |
| Shar-Pei       | 6.7%<br>(1/15)  | 5%<br>(1/20)       | 10.5%<br>(2/19)     | 0%<br>(0/17)     | 0%<br>(0/18)    | 4.5%<br>(4)    |
| Autres         | 26.7%<br>(4/15) | 50%<br>(10/20)     | 31.6%<br>(6/19)     | 64.7%<br>(11/17) | 33.3%<br>(6/18) | 41.6%<br>(37)  |
| Effectif Total | 16.9% (15)      | 22.5%(20)          | 21.3% (19)          | 19.1% (17)       | 20.2% (18)      | 89             |

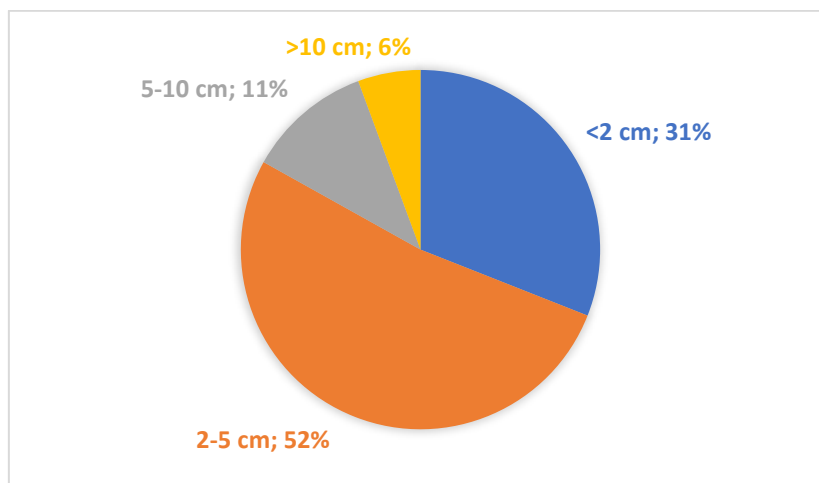
Tableau V : Répartition des mastocytomes par race et par localisation.

La répartition des tumeurs en fonction des différents groupes de races et des catégories de poids est regroupée dans le Tableau VI. Il n'existe pas de différence significative dans les différents groupes de races par rapport aux différentes catégories de poids (Test de Khi-Deux,  $p=0.4$ ).

|                | Tête et Cou     | Membres Antérieurs | Membres Postérieurs | Tronc            | Ano-génitale    | Effectif Total |
|----------------|-----------------|--------------------|---------------------|------------------|-----------------|----------------|
| <10 kg         | 26.7%<br>(4/15) | 30%<br>(6/20)      | 15.8%<br>(3/19)     | 29.4%<br>(5/17)  | 22.2%<br>(4/18) | 24.7%<br>(22)  |
| 10-20 kg       | 33.3%<br>(5/15) | 20%<br>(4/20)      | 31.6%<br>(6/19)     | 5.9%<br>(1/17)   | 44.4%<br>(8/18) | 27%<br>(24)    |
| 20-40 kg       | 40%<br>(6/15)   | 50%<br>(10/20)     | 52.6%<br>(10/19)    | 64.7%<br>(11/17) | 33.3%<br>(6/18) | 43.3%<br>(43)  |
| Effectif Total | 16.9% (15)      | 22.5%(20)          | 21.3% (19)          | 19.1% (17)       | 20.2% (18)      | 89             |

**Tableau VI** : Répartition des mastocytomes par race et par catégorie de poids.

### 3. Taille



**Figure 14** : Répartition de la cohorte selon la taille de la tumeur.

Pour la taille de la tumeur, il y a une prédominance des tumeurs de « 2-5 cm » qui représentent 52% de la cohorte (37 individus) ; suivent les tumeurs de taille « <2 cm » avec 31% (22 individus), puis les tumeurs de « 5-10 cm » avec 11% (8 individus) et les tumeurs « >10 cm » qui représentent 6% (4 individus) (Figure 14). Il y a une différence significative entre la proportion de tumeurs « <2 cm » et les tumeurs de « 2-5cm » (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ), entre les tumeurs de « 2-5 cm » et les tumeurs de « 5-10 cm » (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ) et les tumeurs de « 2-5 cm » et les tumeurs « >10 cm » (Test de Fisher,  $p = 0.03$ ). Les tumeurs de « 2-5 cm » sont donc significativement plus nombreuses par rapport aux autres catégories de taille.

Pour les tumeurs « <2 cm », l'âge moyen au diagnostic est de 9 ans +/- 2.3 ans, pour les tumeurs de « 2-5 cm », cet âge est de 8.2 ans +/- 2.9 ans, pour les tumeurs de « 5-10 cm » il est de 10.1

ans +/- 1.4 ans et pour les tumeurs « >10 cm » il est de 8.7 ans +/- 3 ans. Ces différences d'âges ne sont pas significatives (Test de Student, <2 cm/2-5 cm : p=0.33, <2 cm/5-10 cm : p=0.24, <2 cm/>10 cm : p=0.82, 2-5 cm/5-10 cm : p=0.09, 2-5 cm/>10 cm : p=0.76 et 5-10 cm/>10 cm : p=0.3).

Les répartitions des différentes tailles de tumeurs en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau VII. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant la taille des tumeurs (Test de Khi-deux, p=0.56), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux, p=0.57).

|  | <2 cm         | 2-5 cm        | 5-10 cm   | >10 cm    |
|--|---------------|---------------|-----------|-----------|
| Sexe (Test de Khi-deux, p=0.56)            |               |               |           |           |
| Mâle                                       | 27.8% (5/18)  | 43.6% (17/39) | 50% (4/8) | 25% (1/4) |
| Femelle                                    | 72.2% (13/18) | 56.4% (22/39) | 50% (4/8) | 75% (3/4) |
| Statut Hormonal (Test de Khi-deux, p=0.57) |               |               |           |           |
| Mâle entier                                | 27.8% (5/18)  | 33.3% (13/39) | 50% (4/8) | 25% (1/4) |
| Mâle stérilisé                             | 0% (0/18)     | 12.8% (5/39)  | 0% (0/8)  | 0% (0/4)  |
| Femelle entière                            | 22.2% (4/18)  | 20.5% (8/39)  | 25% (2/8) | 50% (2/4) |
| Femelle stérilisée                         | 50% (9/18)    | 33.3% (13/39) | 0% (0/8)  | 0% (0/4)  |

**Tableau VII** : Répartition des mastocytomes par taille de la tumeur, et par sexe et statut hormonal.

La répartition des tumeurs en fonction des différents groupes de races et de leur taille est regroupée dans le Tableau VIII. Il n'existe pas de différence significative dans les différents groupes de races par rapport aux différentes tailles de tumeurs (Test de Khi-Deux, p=0.35).

|                | <2 cm        | 2-5 cm        | 5-10 cm     | >10 cm    |
|----------------|--------------|---------------|-------------|-----------|
| Brachycéphales | 33.3% (6/18) | 33.3% (13/39) | 12.5% (1/8) | 0% (0/4)  |
| Retrievers     | 5.6% (1/18)  | 23.1% (9/39)  | 0% (0/8)    | 25% (1/4) |
| Shar-Pei       | 5.6% (1/18)  | 2.6% (1/39)   | 12.5% (1/8) | 25% (1/4) |
| Terriers       | 11.1% (2/18) | 12.8% (5/39)  | 12.5% (1/8) | 0% (1/4)  |
| Autres         | 44.4% (8/18) | 28.2% (11/39) | 62.5% (5/8) | 50% (2/4) |

**Tableau VIII** : Répartition des mastocytomes par race et par taille de la tumeur.

La répartition des tumeurs en fonction de la catégorie de poids et de leur taille est regroupée dans le Tableau IX. Il n'existe pas de différence significative dans les différentes catégories de poids par rapport aux différentes tailles de tumeurs (Test de Khi-Deux,  $p=0.35$ ).

|          | <2 cm        | 2-5 cm        | 5-10 cm     | >10 cm    |
|----------|--------------|---------------|-------------|-----------|
| <10 kg   | 33.3% (6/18) | 28.2% (11/39) | 12.5% (1/8) | 0% (0/4)  |
| 10-20 kg | 27.8% (5/18) | 20.5% (8/39)  | 37.5% (3/8) | 25% (1/4) |
| 20-40 kg | 38.9% (7/18) | 51.3% (20/39) | 50% (4/8)   | 75% (3/4) |

**Tableau IX** : Répartition des mastocytomes par catégorie de poids et par taille de la tumeur.

Pour l'âge, les chiens ayant un âge inférieur à 9 ans sont répartis avec 8 individus ayant une tumeur de taille « <2 cm » (44.4%), 20 individus ayant une tumeur de « 2-5 cm » (51.3%), 1 individu ayant une tumeur de « 5-10 cm » (12.5%) et 2 individus ayant une tumeur « >10 cm » (50%). Pour les animaux ayant un âge supérieur à 9 ans, 10 individus ont une tumeur de taille « <2 cm » (55.6%), 19 individus ont une tumeur de « 2-5 cm » (48.7%), 7 individus ont une tumeur de « 5-10 cm » (87.5%) et 2 individus ont une tumeur « >10 cm » (50%). Aucune différence significative n'est montrée entre la taille de la tumeur et l'âge médian au diagnostic (Test de Khi-deux,  $p=0.25$ ).

La répartition des tumeurs en fonction du caractère unique ou multiple et de leur taille est regroupée dans le Tableau X. Il n'existe pas de différence significative dans les différents groupes de races par rapport aux différentes tailles de tumeurs (Test de Khi-Deux,  $p=0.32$ ).

|                 | <2 cm         | 2-5 cm        | 5-10 cm     | >10 cm     |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| Tumeur unique   | 61.1% (11/18) | 76.9% (30/39) | 62.5% (5/8) | 100% (4/4) |
| Tumeur multiple | 38.9% (7/18)  | 23.1% (9/39)  | 37.5% (3/8) | 0% (0/4)   |

**Tableau X** : Répartition des mastocytomes par taille et selon le caractère unique ou multiple de la tumeur.

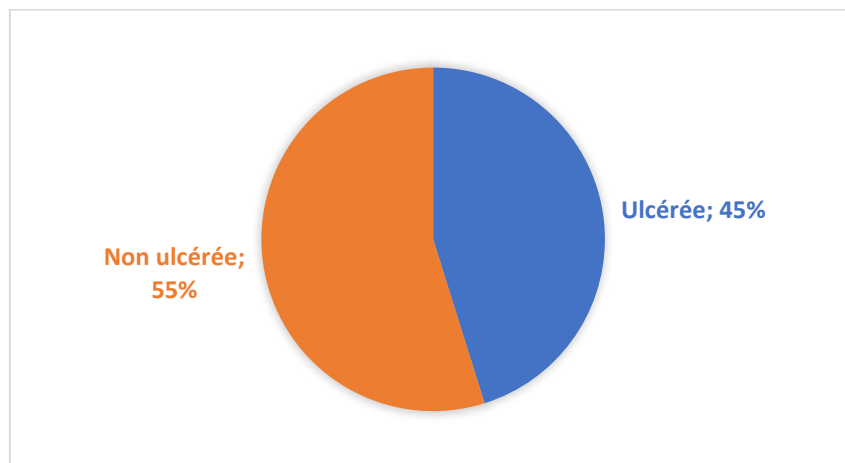
La répartition des tumeurs en fonction de la localisation de la tumeur et de leur taille est regroupée dans le Tableau XI. Il n'existe pas de différence significative selon les différentes localisations par rapport aux différentes tailles de tumeurs (Test de Khi-Deux,  $p=0.66$ ).

|                     | <2 cm        | 2-5 cm        | 5-10 cm   | >10 cm    |
|---------------------|--------------|---------------|-----------|-----------|
| Tête et Cou         | 18.2% (2/11) | 14.3% (4/28)  | 20% (1/5) | 0% (0/4)  |
| Membres Antérieurs  | 27.3% (3/11) | 17.9% (5/28)  | 20% (1/5) | 50% (2/4) |
| Tronc               | 9.1% (1/11)  | 14.3% (4/28)  | 0% (0/5)  | 25% (1/4) |
| Membres Postérieurs | 18.2% (2/11) | 21.4% (6/28)  | 60% (3/5) | 0% (1/4)  |
| Ano-Génitale        | 27.3% (3/11) | 32.1% (19/28) | 0% (0/5)  | 25% (1/4) |

**Tableau XI** : Répartition des mastocytomes par localisation et par taille de la tumeur.

Les tumeurs de « 2-5 cm » sont significativement plus nombreuses par rapport aux autres catégories de tailles.

#### 4. Ulcération



**Figure 15** : Répartition de la cohorte selon l'ulcération de la tumeur.

Pour l'ulcération de la tumeur, la cohorte est répartie avec 34 individus n'ayant pas de tumeur ulcérée (55%) et 28 individus ayant une tumeur ulcérée (45%) (Figure 15).

Pour les tumeurs ulcérées, l'âge moyen au diagnostic est de 7.8 ans +/- 2.7 ans, pour les tumeurs non ulcérées, cet âge est de 8.9 ans +/- 2.5 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student,  $p=0.1$ ).

Les répartitions du caractère ulcéré ou non de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau XII. Aucune différence significative n'a été montrée entre

les mâles et les femelles concernant la taille des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.29$ ), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux,  $p=0.22$ ).

|   | Ulcérée       | Non Ulcérée   |
|---|---------------|---------------|
| Sexe (Test de Fisher, $p=0.29$ )              |               |               |
| Mâle  | 42.9% (12/28) | 29.4% (10/34) |
| Femelle                                       | 57.1% (16/28) | 38.7% (24/34) |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, $p=0.22$ ) |               |               |
| Mâle entier                                   | 28.6% (8/28)  | 29.4% (10/34) |
| Mâle stérilisé                                | 14.3% (4/28)  | 2.9% (1/34)   |
| Femelle entière                               | 17.9% (5/28)  | 35.3% (12/34) |
| Femelle stérilisée                            | 39.3% (11/28) | 32.4% (11/34) |

**Tableau XII** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur, le sexe et le statut hormonal.

La répartition des tumeurs en fonction des différents groupes de races et de l'ulcération est regroupée dans le Tableau XIII. Il n'existe pas de différence significative dans les différents groupes de races par rapport à l'ulcération ou non de la tumeur (Test de Khi-Deux,  $p=0.34$ ).

|                | Ulcérée       | Non Ulcérée   |
|----------------|---------------|---------------|
| Brachycéphales | 35.7% (10/28) | 20.6% (7/34)  |
| Retrievers     | 10.7% (3/28)  | 17.6% (6/34)  |
| Shar-Pei       | 10.7% (3/28)  | 2.9% (1/34)   |
| Terriers       | 10.7% (3/28)  | 8.8% (3/34)   |
| Autres         | 32.1% (9/28)  | 27.4% (17/34) |

**Tableau XIII** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur et la catégorie de race.

La répartition des tumeurs en fonction de l'âge médian au diagnostic et de l'ulcération est regroupée dans le Tableau XIV. Il n'existe pas de différence significative entre l'âge médian au diagnostic et l'ulcération ou non de la tumeur (Test de Fisher,  $p=0.79$ ).

|            | Ulcérée       | Non Ulcérée   |
|------------|---------------|---------------|
| Age >9 ans | 46.4% (13/28) | 52.9% (18/34) |
| Age <9 ans | 53.6% (15/28) | 47.1% (16/34) |

**Tableau XIV** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

La répartition des tumeurs en fonction du caractère unique ou multiple et de l'ulcération de la tumeur est regroupée dans le Tableau XV. Il n'existe pas de différence significative entre le caractère unique ou multiple et l'ulcération ou non de la tumeur (Test de Fisher,  $p=0.15$ ).

|                 | Ulcérée       | Non Ulcée     |
|-----------------|---------------|---------------|
| Tumeur Unique   | 82.1% (23/28) | 64.7% (22/34) |
| Tumeur Multiple | 17.9% (5/28)  | 35.3% (12/34) |

**Tableau XV** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur et le caractère unique ou multiple.

La répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et de l'ulcération est regroupée dans le Tableau XVI. Il n'existe pas de différence significative entre la localisation et l'ulcération ou non de la tumeur (Test de Khi-deux,  $p=0.11$ ).

|                     | Ulcérée      | Non Ulcée    |
|---------------------|--------------|--------------|
| Tête et Cou         | 18.2% (4/22) | 13.6% (3/22) |
| Membres Antérieurs  | 9.1% (2/22)  | 40.9% (9/22) |
| Tronc               | 13.6% (3/22) | 18.2% (4/22) |
| Membres Postérieurs | 22.7% (5/22) | 13.6% (3/22) |
| Ano-Génitale        | 36.4% (8/22) | 13.6% (3/22) |

**Tableau XVI** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur et leurs localisations.

La répartition des tumeurs en fonction de leur taille et de l'ulcération est regroupée dans le Tableau XVII. Il n'existe pas de différence significative entre la taille et l'ulcération ou non de la tumeur (Test de Khi-deux,  $p=0.47$ ).

|         | Ulcérée       | Non Ulcée    |
|---------|---------------|--------------|
| <2 cm   | 32.1% (9/28)  | 34.2% (8/33) |
| 2-5 cm  | 60.7% (17/28) | 54.5% (3/33) |
| 5-10 cm | 3.6% (1/28)   | 12.1% (4/33) |
| >10 cm  | 3.6% (1/28)   | 9.1% (3/33)  |

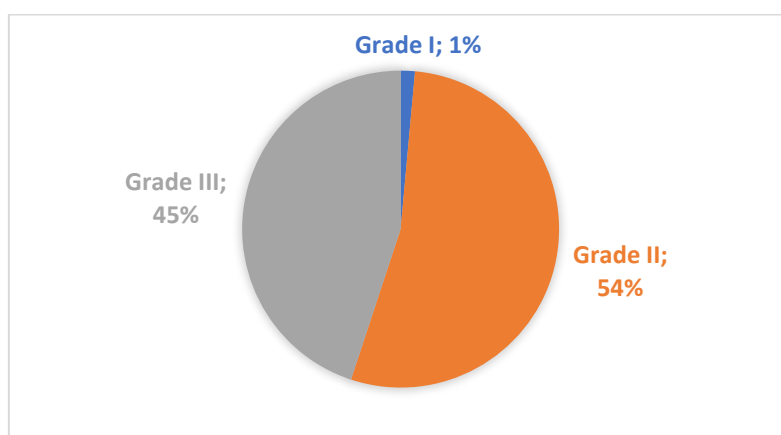
**Tableau XVII** : Répartition des mastocytomes selon l'ulcération de la tumeur et leur taille.



## C. Résultats de laboratoire

### 1. Grading Histologique

#### a. Grading de Patnaik



**Figure 16** : Répartition de la cohorte selon le grading de Patnaik.

La cohorte se compose d'1 individu avec un mastocytome de Grade I selon Patnaik (1%), 37 individus avec un mastocytome de Grade II (54%) et 31 individus avec un mastocytome de Grade III (45%) (Figure 16). Les mastocytomes de Grade I sont sous représentés mais il n'existe pas de différence significative entre les mastocytomes de Grade II et de Grade III (Test de Fisher,  $p > 0.05$ ).

Pour les tumeurs de Grade I, l'âge moyen au diagnostic est de 8 ans, pour les tumeurs de Grade II, cet âge est de 8.2 ans +/- 3 ans et pour les tumeurs de Grade III, il est de 8.8 ans +/- 2.7 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student,  $p = 0.45$ ).

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau XVIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'âge médian au diagnostic et le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p = 0.55$ ).

|            | Grade I   | Grade II      | Grade III     |
|------------|-----------|---------------|---------------|
| Age >9 ans | 0% (0/36) | 52.8% (19/36) | 47.2% (17/36) |
| Age <9 ans | 3% (1/33) | 54.5% (18/33) | 42.4% (14/33) |

**Tableau XVIII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau XIX. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p = 0.3$ ), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux,  $p = 0.8$ ).

|   | Grade I    | Grade II      | Grade III     |
|---|------------|---------------|---------------|
| Sexe (Test de Khi-deux, p=0.3)            |            |               |               |
| Mâle                                      | 100% (1/1) | 35.1% (13/37) | 48.4% (15/31) |
| Femelle                                   | 0% (0/1)   | 64.9% (24/37) | 51.6% (16/31) |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, p=0.8) |            |               |               |
| Mâle entier                               | 100% (1/1) | 32.4% (12/37) | 38.7% (12/31) |
| Mâle stérilisé                            | 0% (0/1)   | 5.4% (2/37)   | 9.7% (3/31)   |
| Femelle entière                           | 0% (0/1)   | 27% (10/37)   | 16.1% (5/31)  |
| Femelle stérilisée                        | 0% (0/1)   | 35.1% (13/37) | 35.5% (11/31) |

**Tableau XIX** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik, le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de la catégorie de race sont résumées dans le Tableau XX. Il existe une différence significative entre les tumeurs de Grade II et de Grade III pour 2 groupes de races. Les « Retrievers » ont significativement plus de tumeurs de Grade II que de Grade III (Test de Khi-deux, p=0.01). Les « Autres » ont significativement plus de tumeurs de Grade III que de Grade II (Test de Khi-deux, p<0.05). Aucune autre différence significative n'a été montrée entre les autres catégorie de races concernant le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux, p>0.05).

|                | Grade I     | Grade II      | Grade III    |
|----------------|-------------|---------------|--------------|
| Brachycéphales | 4.5% (1/22) | 45.5% (10/22) | 50% (11/22)  |
| Retrievers     | 0% (0/11)   | 72.7% (8/11)  | 27.3% (3/11) |
| Shar-Pei       | 0% (0/4)    | 50% (2/4)     | 50% (2/4)    |
| Terriers       | 0% (0/7)    | 71.4% (5/7)   | 28.6% (2/7)  |
| Autres         | 0% (0/25)   | 48% (13/25)   | 52% (13/25)  |

**Tableau XX** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et la catégorie de race.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de la catégorie de poids sont résumées dans le Tableau XXI. Il existe une différence significative entre les tumeurs de Grade II et de Grade III pour 2 catégories de poids. Les chiens « <10 kg » font significativement plus de tumeurs de Grade II que de Grade III (Test de Khi-deux, p=0.0004). Les chiens de « 10-20 kg » font significativement plus de tumeurs de Grade III que de Grade II (Test de Khi-deux, p=0.0012). Aucune autre différence significative n'a été montrée pour les chiens de « 20-40 kg » concernant le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux, p=0.12).

|          | Grade I     | Grade II      | Grade III     |
|----------|-------------|---------------|---------------|
| <10 kg   | 0% (0/17)   | 70.6% (12/17) | 29.4% (5/17)  |
| 10-20 kg | 5.6% (1/18) | 33.3% (6/18)  | 61.1% (11/18) |
| 20-40kg  | 0% (0/34)   | 55.9% (19/34) | 44.1% (15/34) |

**Tableau XXI** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et la catégorie de poids.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau XXII. Aucune différence significative n'a été montrée entre le caractère unique ou multiple et le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.55$ ).

|          | Grade I   | Grade II      | Grade III    |
|----------|-----------|---------------|--------------|
| Unique   | 2% (1/50) | 50% (25/50)   | 48% (24/50)  |
| Multiple | 0% (0/19) | 63.2% (12/19) | 36.8% (7/19) |

**Tableau XXII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et le caractère unique ou multiple.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de la localisation sont résumées dans le Tableau XXIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation et le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.92$ ).

|                     | Grade I     | Grade II     | Grade III    |
|---------------------|-------------|--------------|--------------|
| Tête et Cou         | 0% (0/8)    | 62.5% (5/8)  | 37.5% (3/8)  |
| Membres Antérieurs  | 0% (0/12)   | 58.3% (7/12) | 41.7% (5/12) |
| Tronc               | 0% (0/6)    | 50% (3/6)    | 50% (3/6)    |
| Membres Postérieurs | 0% (0/8)    | 50% (4/8)    | 50% (4/8)    |
| Ano-génitale        | 7.1% (1/14) | 42.9% (6/14) | 50% (7/14)   |

**Tableau XXIII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et la localisation.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de la taille sont résumées dans le Tableau XXIV. Aucune différence significative n'a été montrée entre la taille et le grading de Patnaik des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.54$ ).

|         | Grade II      | Grade III     |
|---------|---------------|---------------|
| <2 cm   | 61.1% (11/18) | 38.9% (7/18)  |
| 2-5 cm  | 47.4% (18/38) | 52.6% (20/38) |
| 5-10 cm | 66.7% (4/6)   | 33.3% (2/6)   |
| >10 cm  | 75% (3/4)     | 25% (1/4)     |

**Tableau XXIV** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et la taille.

Les répartitions du grading de Patnaik de la tumeur en fonction de l'ulcération sont résumées dans le Tableau XXV. Une différence significative est montrée entre le Grading de Patnaik et l'ulcération (Test de Khi-deux,  $p=0.02$ ). Les tumeurs de Grade II sont significativement moins ulcérées que les tumeurs de Grade III.

|             | Grade II      | Grade III     |
|-------------|---------------|---------------|
| Ulcérée     | 32.4% (11/34) | 65.4% (17/26) |
| Non Ulcérée | 67.6% (23/34) | 34.6% (9/26)  |

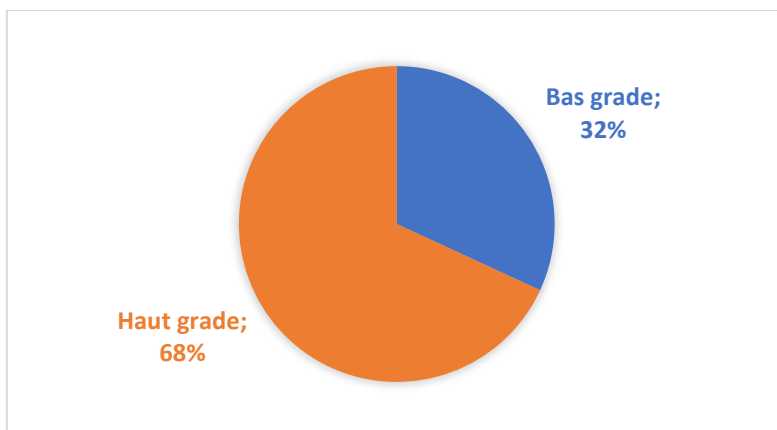
**Tableau XXV** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Patnaik de la tumeur et l'ulcération.

Les chiens de type « Retrievers » développent plus et de manière significative, des mastocytomes de Grade II que de Grade III. Les chiens de type « Autres » développent plus et de manière significative, des mastocytomes de Grade III que de Grade II.

Les chiens « <10 kg » développent plus et de manière significative, des mastocytomes de Grade II que de Grade III. Les chiens de « 10-20 kg » développent plus et de manière significative, des mastocytomes de Grade III que de Grade II.

Les tumeurs de Grade II sont moins et de manière significative, ulcérées que les tumeurs de Grade III.

b. Grading de Kiupel



**Figure 17** : Répartition de la cohorte selon le grading de Kiupel.

La cohorte se compose de 22 individus avec un mastocytome de Bas grade selon Kiupel (32%) et 47 individus avec un mastocytome de Haut grade (68%) (Figure 17). Il existe une différence significative entre le nombre de mastocytomes de Haut grade et de Bas grade dans la cohorte (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ). Les mastocytomes de Haut grade sont significativement plus représentés que les mastocytomes de Bas grade.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau XXVI. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Fisher,  $p = 0.6$ ), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux,  $p = 0.2$ ).

|  | Bas grade    | Haut grade    |
|--|--------------|---------------|
| Sexe (Test de Fisher, $p = 0.6$ )              |              |               |
| Mâle   | 27.6% (8/29) | 72.4% (21/29) |
| Femelle  | 35% (14/40)  | 65% (26/40)   |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, $p = 0.2$ ) |              |               |
| Mâle entier                                    | 24% (6/25)   | 76% (19/25)   |
| Mâle stérilisé                                 | 40% (2/5)    | 60% (3/5)     |
| Femelle entière                                | 53.3% (8/15) | 46.7% (7/15)  |
| Femelle stérilisée                             | 25% (6/24)   | 75% (18/24)   |

**Tableau XXVI** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel, le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur en fonction de la catégorie de race sont résumées dans le Tableau XXVII. Aucune différence significative n'a été montrée entre les catégories de races concernant le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.28$ ).

|                | Bas grade    | Haut grade    |
|----------------|--------------|---------------|
| Brachycéphales | 40.9% (9/22) | 59.1% (13/22) |
| Retrievers     | 45.5% (5/11) | 54.5% (6/11)  |
| Shar-Pei       | 50% (2/4)    | 50% (2/4)     |
| Terriers       | 14.3% (1/7)  | 85.7% (6/7)   |
| Autres         | 20% (5/25)   | 80% (20/25)   |

**Tableau XXVII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et la catégorie de race

Pour les tumeurs de Bas grade, l'âge moyen au diagnostic est de 8.7 ans +/- 2.6 ans, pour les tumeurs de Haut grade, cet âge est de 8.4 ans +/- 3 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student,  $p=0.7$ ).

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau XXVIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'âge médian au diagnostic et le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.8$ ).

|            | Bas grade     | Haut grade    |
|------------|---------------|---------------|
| Age >9 ans | 33.3% (12/36) | 66.7% (24/36) |
| Age <9 ans | 30.3% (10/33) | 69.7% (23/33) |

**Tableau XXVIII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur et du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau XXIX. Aucune différence significative n'a été montrée entre le caractère unique ou multiple et le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.14$ ).

|                 | Bas grade    | Haut grade    |
|-----------------|--------------|---------------|
| Tumeur Unique   | 26% (13/50)  | 74% (37/50)   |
| Tumeur Multiple | 47.4% (9/19) | 52.6% (10/19) |

**Tableau XXIX** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et le caractère unique ou multiple de la tumeur.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur et de leur localisation sont résumées dans le Tableau XXX. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation et le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.29$ ).

|                     | Bas grade    | Haut grade   |
|---------------------|--------------|--------------|
| Tête et Cou         | 25% (2/8)    | 75% (6/8)    |
| Membres Antérieurs  | 41.7% (5/12) | 58.3% (7/12) |
| Tronc               | 0% (0/6)     | 100% (6/6)   |
| Membres Postérieurs | 12.5% (1/8)  | 87.5% (7/8)  |
| Ano-Génitale        | 35.7% (5/14) | 64.3% (9/14) |

**Tableau XXX** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et leur localisation.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur et de leur taille sont résumées dans le Tableau XXXI. Il existe une différence significative entre mastocytome de Haut grade et de Bas grade pour des tailles de tumeurs « <2 cm » (Test de Fisher,  $p=0.017$ ) et de « 2-5 cm » (Test de Fisher,  $p=0.008$ ). Les tumeurs de « 2-5 cm » sont donc significativement plus de Haut grade et les tumeurs « <2 cm » sont significativement plus de Bas grade. Il existe également des différences significatives au sein des tumeurs de Bas grade entre les 2 catégories de tailles « <2 cm » et « 2-5cm » (Test de Fisher,  $p=0.003$ ). Les tumeurs de Bas grade sont significativement de plus petite taille « <2 cm ». Pour les tumeurs de Haut grade il existe une différence significative entre les tailles de « 2-5cm » et les 2 autres catégories de tailles « <2 cm » (Test de Fisher,  $p=<<0.05$ ) et « 5-10 cm » (Test de Fisher,  $p=0.006$ ). Les tumeurs de Haut grade ont significativement plus des tumeurs de taille « 2-5 cm ».

|         | Bas grade     | Haut grade    |
|---------|---------------|---------------|
| <2 cm   | 55.6% (10/18) | 44.4% (8/18)  |
| 2-5 cm  | 18.4% (7/38)  | 81.6% (31/38) |
| 5-10 cm | 33.3% (2/6)   | 66.7% (4/6)   |
| >10 cm  | 50% (2/4)     | 50% (2/4)     |

**Tableau XXXI** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et leur taille.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur et de leur ulcération sont résumées dans le Tableau XXXII. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'ulcération et le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.17$ ).

|             | Bas grade     | Haut grade    |
|-------------|---------------|---------------|
| Ulcérée     | 25% (7/28)    | 75% (21/28)   |
| Non Ulcérée | 43.7% (14/32) | 56.2% (18/32) |

**Tableau XXXII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et le caractère ulcérée ou non.

Les répartitions du grading de Kiupel de la tumeur et du grading de Patnaik sont résumées dans le Tableau XXXIII. Les tumeurs de Bas grade de Kiupel sont toutes de Grade II et I et les tumeurs de Haut grade sont significativement plus souvent de Grade III. (Test de Khi-deux,  $p < 0.0001$ ).

|           | Bas grade     | Haut Grade    |
|-----------|---------------|---------------|
| Grade I   | 100% (1/1)    | 0% (0/1)      |
| Grade II  | 56.8% (21/37) | 43.2% (16/37) |
| Grade III | 0% (0/31)     | 100% (31/31)  |

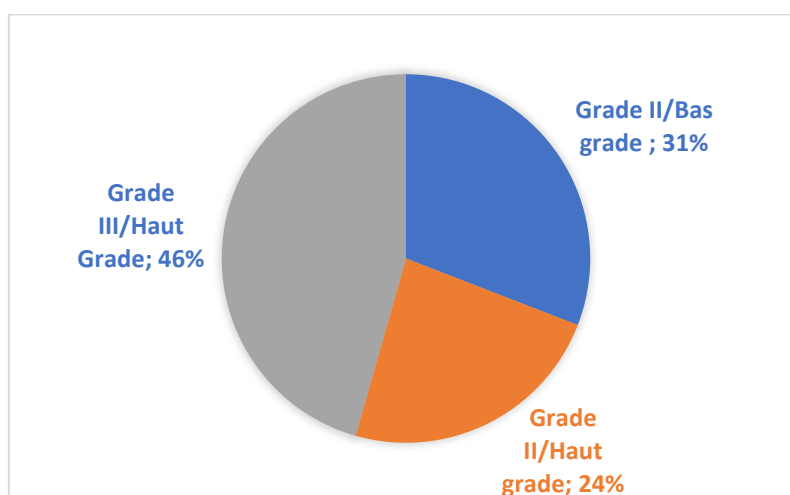
**Tableau XXXIII** : Répartition des mastocytomes selon le grading de Kiupel de la tumeur et le grading de Patnaik.

Les mastocytomes de Haut Grade sont significativement plus représentés que les mastocytomes de Bas Grade dans notre cohorte.

Les tumeurs de Haut grade sont significativement plus représentées dans les tumeurs de taille « 2-5 cm ». Les tumeurs de Bas grade ont une tendance plus importante et de manière significative à être de taille « <2 cm ».

Les tumeurs de Bas grade de Kiupel sont significativement de Grade II de Patnaik et les tumeurs de Haut grade de Kiupel sont significativement plus souvent de Grade III de Patnaik.

### c. Combinaison des systèmes de Grading Patnaik et Kiupel



**Figure 18** : Répartition de la cohorte selon l'index mitotique.

La cohorte est répartie avec 21 individus ayant des tumeurs de Grade II/Bas grade (31%), 16 individus ayant des tumeurs de Grade II/Haut grade (24%) et 31 individus ayant des tumeurs de



Grade III/Haut grade (46%) (Figure 18). Le nombre de tumeurs de chaque catégorie de grade est significativement différent (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

Pour les tumeurs de Grade II/Bas grade, l'âge moyen au diagnostic est de 8.7 ans +/- 2.7 ans, pour les tumeurs de Grade II/Haut grade, cet âge est de 7.6 ans +/- 3.5 ans et pour les tumeurs de Grade III/Haut grade, l'âge moyen au diagnostic est de 8.8 ans +/- 2.7 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student, Grade II/Bas grade-Grade II/Haut grade :  $p = 0.3$  ; Grade II/Bas grade-Grade III/Haut grade,  $p = 0.9$  ; Grade II/Haut grade- Grade III/Haut grade,  $p = 0.2$ ).

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau XXXIV. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'âge médian au diagnostic et la combinaison des grades des tumeurs (Test de Fisher,  $p = 0.7$ ).

|            | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Age >9 ans | 33.3% (12/36)      | 19.4% (7/36)        | 47.2% (17/36)        |
| Age <9 ans | 28.1% (9/32)       | 28.1% (9/32)        | 43.7% (14/32)        |

**Tableau XXXIV** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions de la combinaison de grade de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau XXXV. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant la combinaison de grade des tumeurs (Test de Fisher,  $p = 1$ ), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux,  $p = 0.5$ ).

|  | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|--|--------------------|---------------------|----------------------|
| Sexe (Test de Fisher, $p = 0.5$ )              |                    |                     |                      |
| Mâle   | 25% (7/28)         | 21.4% (6/28)        | 53.6% (15/28)        |
| Femelle  | 35% (14/40)        | 25% (10/40)         | 40% (16/40)          |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, $p = 0.3$ ) |                    |                     |                      |
| Mâle entier                                    | 20.8% (5/24)       | 29.2% (7/24)        | 50% (12/24)          |
| Mâle stérilisé                                 | 40% (2/5)          | 0% (0/5)            | 60% (3/5)            |
| Femelle entière                                | 53.3% (8/15)       | 13.3% (2/15)        | 33.3% (5/15)         |
| Femelle stérilisée                             | 25% (6/24)         | 29.2% (7/24)        | 45.8% (11/24)        |

**Tableau XXXV** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison de grades le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de la catégorie de race au diagnostic sont résumées dans le Tableau XXXVI. Aucune différence significative n'a été montrée entre la catégorie de race et la combinaison des grades des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.4$ ).

|                | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|----------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Brachycéphales | 38.1% (8/21)       | 9.5% (2/21)         | 52.4% (11/21)        |
| Retrievers     | 45.5% (5/11)       | 27.3% (3/11)        | 27.3% (3/11)         |
| Shar-Pei       | 50% (2/4)          | 0% (0/4)            | 50% (2/4)            |
| Terriers       | 13.4% (1/7)        | 57.1% (4/7)         | 28.6% (2/7)          |
| Autres         | 20% (5/25)         | 28% (7/25)          | 52% (13/25)          |

**Tableau XXXVI** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et la catégorie de race.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de la catégorie de poids au diagnostic sont résumées dans le Tableau XXXVII. Les animaux de « 20-40 kg » font significativement plus de tumeurs de Grade II/Bas grade par rapport aux animaux « <10 kg » et de « 10-20 kg » (Test de Fisher,  $p<0.05$ ). Aucune différence significative n'a été montrée entre les autres catégories de poids et la combinaison des grades des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.2$ ).

|          | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|----------|--------------------|---------------------|----------------------|
| <10 kg   | 35.6% (6/17)       | 35.3% (6/17)        | 29.4% (5/17)         |
| 10-20 kg | 11.8% (2/17)       | 23.5% (4/17)        | 64.7% (11/17)        |
| 20-40 kg | 38.2% (13/34)      | 17.6% (6/34)        | 44.1% (15/34)        |

**Tableau XXXVII** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et la catégorie de poids.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau XXXVIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre le caractère unique ou multiple pour les tumeurs de Grade II/Bas grade (Test de Fisher,  $p>0.05$ ). Il existe cependant une différence significative entre le caractère unique ou multiple de la tumeur et les tumeurs de Grade II/Haut grade (Test de Fisher,  $p=0.002$ ) et les tumeurs de Grade III/Haut grade (Test de Fisher,  $p<<0.01$ ). Les tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade ont significativement plus tendance à être unique que multiple.

|          | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|----------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Unique   | 24.5% (12/49)      | 26.5% (13/49)       | 49% (24/49)          |
| Multiple | 47.4% (9/19)       | 15.8% (3/19)        | 36.8% (7/19)         |

**Tableau XXXVIII** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et la caractère unique ou multiple.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de la localisation au diagnostic sont résumées dans le Tableau XXXIX. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation et la combinaison des grades des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.6$ ).

|                     | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Tête et Cou         | 25% (2/8)          | 37.5% (3/8)         | 37.5% (3/8)          |
| Membres Antérieurs  | 41.7% (5/12)       | 16.7% (2/12)        | 41.7% (5/12)         |
| Tronc               | 0% (0/6)           | 50% (3/6)           | 50% (3/6)            |
| Membres Postérieurs | 12.5% (1/8)        | 37.5% (3/8)         | 50% (4/8)            |
| Ano-Génitale        | 30.8% (4/13)       | 15.4% (2/13)        | 53.8% (7/13)         |

**Tableau XXXIX** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et la localisation.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de la taille au diagnostic sont résumées dans le Tableau XL. Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement plus souvent une taille de « <2 cm » par rapport à une taille de « 2-5 cm » (Test de Fisher,  $p=0.004$ ). Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont significativement plus souvent, à l'inverse, une taille entre « 2-5 cm » par rapport à une taille « <2 cm » (Test de Fisher,  $p<<0.01$ ). Aucune différence significative n'a été montrée entre les autres catégories de taille (« 5-10 cm » et « >10 cm ») et la combinaison des grades des tumeurs (Test de Fisher,  $p>0.05$ ).

|         | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|---------|--------------------|---------------------|----------------------|
| <2 cm   | 55.6% (10/18)      | 5.6% (1/18)         | 38.9% (7/19)         |
| 2-5 cm  | 18.4% (7/38)       | 28.9% (11/38)       | 52.6% (20/38)        |
| 5-10 cm | 33.3% (2/6)        | 33.3% (2/6)         | 33.3% (2/6)          |
| >10 cm  | 50% (2/4)          | 25% (1/4)           | 25% (1/4)            |

**Tableau XL** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et la taille.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de l'ulcération sont résumées dans le Tableau XLI. Les tumeurs de Grade II/Bas grade et de Grade II/Haut grade sont significativement moins ulcérées que les tumeurs de Grade III/Haut grade (Test de Fisher,  $p=0.04$ ).

|             | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|-------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Ulcérée     | 25% (7/28)         | 14.3% (4/28)        | 60.7% (17/28)        |
| Non Ulcérée | 43.7% (14/32)      | 28.1% (9/32)        | 28.1% (9/32)         |

**Tableau XLI** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et l'ulcération.

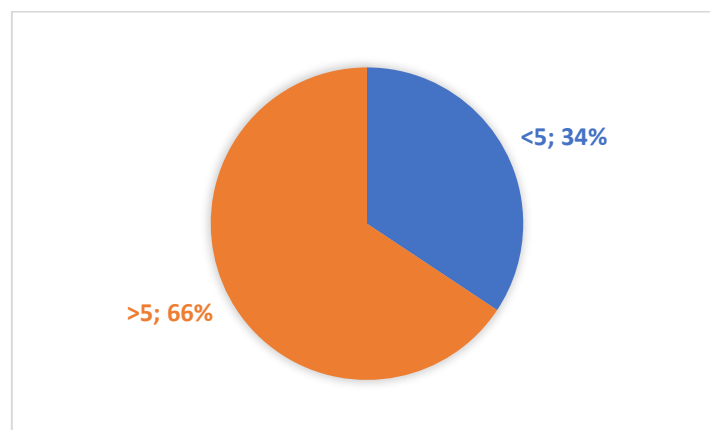
Les animaux de « 20-40 kg » font significativement plus de tumeurs de Grade II/Bas grade par rapport aux animaux « <10 kg » et de « 10-20 kg ».

Les tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade ont significativement plus tendance à être unique que multiples.

Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement plus souvent une taille de « <2 cm » par rapport à une taille de « 2-5 cm ». Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont significativement plus souvent, à l'inverse, une taille entre « 2-5 cm » par rapport à une taille « <2 cm ».

Les tumeurs de Grade II/Bas grade et de Grade II/Haut grade sont significativement moins ulcérées que les tumeurs de Grade III/Haut grade

## 2. Index mitotique



**Figure 19** : Répartition de la cohorte selon l'index mitotique.

La cohorte est répartie avec 44 individus ayant des tumeurs dont l'index mitotique est >5 (66%) et 23 individus ayant des tumeurs dont l'index mitotique est <5 (34%) (Figure 19). Le nombre de tumeurs ayant un index mitotique supérieur à 5 est significativement plus élevé que le nombre de tumeurs ayant un index mitotique inférieur à 5 (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

Pour les tumeurs d'index mitotique <5, l'âge moyen au diagnostic est de 8.5 ans +/- 3 ans, pour les tumeurs d'index mitotique >5, cet âge est de 8.8 ans +/- 2.6 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student, p=0.7).

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau XLII. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'âge médian au diagnostic et l'index mitotique des tumeurs (Test de Fisher, p=1).

|            | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|------------|--------------------|--------------------|
| Age >9 ans | 35.1% (13/37)      | 64.9% (24/37)      |
| Age <9 ans | 33.3% (10/30)      | 66.7% (20/30)      |

**Tableau XLII :** Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau XLIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre les mâles et les femelles concernant le grading de Kiupel des tumeurs (Test de Fisher, p=1), ni en fonction du statut hormonal (Test de Khi-Deux, p=0.5).

|   | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|---|--------------------|--------------------|
| Sexe (Test de Fisher, p=1)                |                    |                    |
| Mâle                                      | 33.3% (9/27)       | 66.7% (18/27)      |
| Femelle                                   | 35% (14/40)        | 65% (26/40)        |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, p=0.5) |                    |                    |
| Mâle entier                               | 30.4% (7/23)       | 69.6% (16/23)      |
| Mâle stérilisé                            | 40% (2/5)          | 60% (3/5)          |
| Femelle entière                           | 50% (7/14)         | 50% (7/14)         |
| Femelle stérilisée                        | 28% (7/25)         | 72% (18/25)        |

**Tableau XLIII:** Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique, le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de la catégorie de race sont résumées dans le Tableau XLIV. Aucune différence significative n'a été montrée entre les catégories de races concernant l'index mitotique des tumeurs (Test de Khi-deux, p=0.6).

|                | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|----------------|--------------------|--------------------|
| Brachycéphales | 47.4% (9/19)       | 52.6% (10/19)      |
| Retrievers     | 40% (4/10)         | 60% (6/10)         |
| Shar-Pei       | 25% (1/4)          | 75% (3/4)          |
| Terriers       | 28.6% (2/7)        | 71.4% (5/7)        |
| Autres         | 25.9% (7/27)       | 74.1% (20/27)      |

**Tableau XLIV** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et la catégorie de race.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de la catégorie de poids sont résumées dans le Tableau XLV. Aucune différence significative n'a été montrée entre la catégorie de poids concernant l'index mitotique des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.24$ ).

|          | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|----------|--------------------|--------------------|
| <10 kg   | 50% (9/18)         | 50% (9/18)         |
| 10-20 kg | 25% (4/16)         | 75% (12/16)        |
| 20-40 kg | 30.3% (10/33)      | 69.7% (23/33)      |

**Tableau XLV** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et la catégorie de poids.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau XLVI. Aucune différence significative n'a été montrée entre le caractère unique ou multiple et l'index mitotique des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.17$ ).

|          | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|----------|--------------------|--------------------|
| Unique   | 29.2% (14/48)      | 70.8% (34/48)      |
| Multiple | 47.4% (9/19)       | 52.6% (10/19)      |

**Tableau XLVI** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et du caractère unique ou multiple.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de la localisation sont résumées dans le Tableau XLVII. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation concernant l'index mitotique des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.9$ ).

|                     | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|---------------------|--------------------|--------------------|
| Tête et Cou         | 42.9% (3/7)        | 57.1% (4/7)        |
| Membres Antérieurs  | 27.3% (3/11)       | 72.7% (8/11)       |
| Tronc               | 16.7% (1/6)        | 83.3% (5/6)        |
| Membres Postérieurs | 33.3% (3/9)        | 66.7% (6/9)        |
| Ano-Génitale        | 30.8% (4/13)       | 69.2% (9/13)       |

**Tableau XLVII** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et la localisation.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de la taille sont résumées dans le Tableau XLVIII. Les tumeurs d'index mitotique <5 font significativement plus souvent une taille « <2 cm » qu'une taille de « 2-5 cm » (Test de Student,  $p=0.006$ ) et les tumeurs d'index mitotique >5 font significativement une taille plus importante de « 2-5 cm » que « <2 cm » (Test de Student,  $p=0.006$ ). Pour les autres conditions, aucune différence significative n'a été montrée en fonction de la taille concernant l'index mitotique des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.59$ ).

|         | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|---------|--------------------|--------------------|
| <2 cm   | 58.8% (10/17)      | 41.2% (7/17)       |
| 2-5 cm  | 21.6% (8/37)       | 78.4% (29/37)      |
| 5-10 cm | 37.5% (3/8)        | 62.5% (5/8)        |
| >10 cm  | 25% (1/4)          | 75% (3/4)          |

**Tableau XLVIII** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et la taille.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de l'ulcération sont résumées dans le Tableau XLIX. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'index mitotique et l'ulcération (Test de Fisher,  $p=0.27$ ).

|             | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|-------------|--------------------|--------------------|
| Ulcérée     | 25% (7/28)         | 75% (21/28)        |
| Non Ulcérée | 41.9% (13/31)      | 58.1% (18/31)      |

**Tableau XLIX** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et de l'ulcération.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction du grading de Patnaik sont résumées dans le Tableau L. Les tumeurs avec un index mitotique <5 sont significativement toutes de Grade II (Test de Fisher,  $p<0.01$ ) et les tumeurs d'index mitotique >5 sont plus significativement de Grade III que de Grade II (Test de Fisher,  $p<0.01$ ). Les tumeurs de Grade III ont exclusivement un index mitotique >5 (Test de Fisher,  $p<0.01$ ).

|           | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|-----------|--------------------|--------------------|
| Grade II  | 57.1% (20/35)      | 42.9% (15/35)      |
| Grade III | 0% (0/29)          | 100% (29/29)       |

**Tableau L :** Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et du grading de Patnaik.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction du grading de Kiupel sont résumées dans le Tableau LI. Les tumeurs avec un index mitotique <5 sont significativement plus de Bas grade et les tumeurs d'index mitotique >5 sont plus significativement de Haut grade (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

|            | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|------------|--------------------|--------------------|
| Bas grade  | 85.7% (18/21)      | 14.3% (3/21)       |
| Haut grade | 4.7% (2/43)        | 95.3% (41/43)      |

**Tableau LI :** Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et du grading de Kiupel.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de l'index mitotique sont résumées dans le Tableau LII. Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement un index mitotique plus faible (<5) par rapport aux tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade (Test de Fisher,  $p < 0.0001$ ). Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont toutes un index mitotique >5.

|                    | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Index mitotique <5 | 90% (18/20)        | 10% (2/20)          | 0% (0/20)            |
| Index mitotique >5 | 6.8% (3/44)        | 27.3% (12/44)       | 65.9% (29/44)        |

**Tableau LII :** Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et l'index mitotique.



Les mastocytomes avec un index mitotique  $>5$  sont significativement plus représentés que les mastocytomes avec un index mitotique  $<5$  dans notre cohorte.

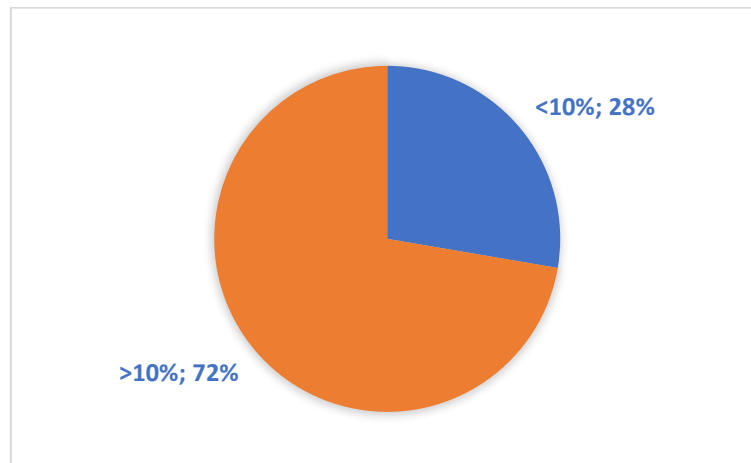
Les tumeurs de taille «  $<2$  cm » ont plus souvent et de manière significative un index mitotique  $<5$  et les tumeurs de «  $2-5$  cm » ont plus souvent un index mitotique  $>5$ .

Les tumeurs de Grade III de Patnaik ont toutes significativement un index mitotique  $>5$ . Les tumeurs de Grade II de Patnaik ont significativement plus souvent un index mitotique  $<5$ .

Les tumeurs de Bas grade de Kiupel ont significativement plus souvent un index mitotique  $<5$  et les tumeurs de Haut grade de Kiupel ont significativement plus souvent un index mitotique  $>5$ .

Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement un index mitotique  $<5$  par rapport aux tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade. Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont toutes un index mitotique  $>5$ .

### 3. Index Ki-67



*Figure 20 : Répartition de la cohorte selon l'index Ki-67.*

La cohorte est répartie avec 47 individus ayant un index Ki-67  $>10\%$  (72%) et 18 individus ayant un index Ki-67  $<10\%$  (28%) (Figure 20). Le nombre de tumeurs ayant un index Ki-67 supérieur à 10% est significativement plus élevé que le nombre de tumeurs ayant un index Ki-67 inférieur à 10% (Test de Fisher,  $p<0.01$ ).

Pour les tumeurs d'index Ki-67 <10%, l'âge moyen au diagnostic est de 8.2 ans +/- 2.3 ans, pour les tumeurs d'index Ki-67 >10%, cet âge est de 8.8 ans +/- 2.9 ans. Cette différence d'âges n'est pas significative (Test de Student, p=0.4).

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau LIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'âge médian au diagnostic et l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Fisher, p=0.4).

|            | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|------------|------------------|------------------|
| Age >9 ans | 22.9% (8/35)     | 77.1% (27/35)    |
| Age <9 ans | 33.3% (10/30)    | 66.7% (20/30)    |

**Tableau LIII** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau LIV. Il existe une différence significative entre le nombre de mâles et de femelles dont les tumeurs présentent un index Ki-67 <10% (Test de Fisher, p=0.0003). Pour un index Ki-67 <10%, la proportion de femelles est significativement plus élevée que celle des mâles. En revanche, aucune différence significative n'est observée pour la proportion de mâles et de femelles affectés par des tumeurs d'index Ki-67 >10% (Test de Fisher, p=0.09). Pour le statut hormonal, les mâles entiers ont plus significativement des tumeurs avec un index Ki-67 >10% (Test de Fisher, p=0.004) par rapport aux mâles stérilisés. Les femelles stérilisées sont significativement plus nombreuses à avoir un index Ki-67 >10% que les femelles entières (Test de Fisher, p=0.04). Pour les autres catégories de statut hormonal il n'y a pas de différence significative par rapport à l'index Ki-67 (Test de Khi-deux, p>0.05).

|   | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|---|------------------|------------------|
| Sexe (Test de Fisher, p=0.089)            |                  |                  |
| Mâle                                      | 14.8% (4/27)     | 85.2% (23/27)    |
| Femelle                                   | 36.8% (14/38)    | 63.2% (24/38)    |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, p=0.5) |                  |                  |
| Mâle entier                               | 8.7% (2/23)      | 91.3% (21/23)    |
| Mâle stérilisé                            | 40% (2/5)        | 60% (3/5)        |
| Femelle entière                           | 46.7% (7/15)     | 53.3% (8/15)     |
| Femelle stérilisée                        | 31.8% (7/22)     | 68.2% (15/22)    |

**Tableau LIV** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67, le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de la catégorie de race sont résumées dans le Tableau LV. Aucune différence significative n'a été montrée entre les catégories de races concernant l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.5$ ).

|                | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|----------------|------------------|------------------|
| Brachycéphales | 38.9% (7/18)     | 61.1% (11/18)    |
| Retrievers     | 40% (4/10)       | 60% (6/10)       |
| Shar-Pei       | 25% (1/4)        | 75% (3/4)        |
| Terriers       | 14.3% (1/7)      | 85.7% (5/7)      |
| Autres         | 19.2% (5/26)     | 80.8% (21/26)    |

**Tableau LV** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et la catégorie de race.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de la catégorie de poids sont résumées dans le Tableau LVIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre la catégorie de poids concernant l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.44$ ).

|          | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|----------|------------------|------------------|
| <10 kg   | 33.3% (6/18)     | 66.7% (12/18)    |
| 10-20 kg | 14.3% (2/14)     | 85.7% (12/14)    |
| 20-40 kg | 30.3% (10/33)    | 69.7% (23/33)    |

**Tableau LVI** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et la catégorie de poids.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau LVII. Le nombre de tumeurs, parmi les tumeurs uniques, ayant un index Ki-67 >10% est significativement supérieur à celles ayant un index Ki-67 <10% (Test de Fisher,  $p<0.01$ ). Le nombre de tumeurs, parmi les tumeurs multiples, ayant un index Ki-67 >10% est significativement supérieur à celles ayant un index Ki-67 <10% (Test de Fisher,  $p<0.01$ ). Parmi les tumeurs ayant un index Ki-67 >10%, le nombre de tumeur unique est significativement plus élevé que le nombre de tumeurs multiples (Test de Fisher,  $p<0.01$ ). Aucune différence significative n'a été montrée entre les tumeurs unique et multiples pour un index Ki-67 <10% (Test de Fisher,  $p=0.07$ ).

|          | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|----------|------------------|------------------|
| Unique   | 21.3% (10/47)    | 78.7% (37/47)    |
| Multiple | 44.4% (8/18)     | 55.6% (10/18)    |

**Tableau LVII** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 et le caractère unique ou multiple.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de la localisation sont résumées dans le Tableau LVIII. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation concernant l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.84$ ).

|                     | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|---------------------|------------------|------------------|
| Tête et Cou         | 28.6% (2/7)      | 71.4% (5/7)      |
| Membres Antérieurs  | 25% (3/12)       | 75% (9/12)       |
| Tronc               | 33.3% (2/6)      | 66.7% (4/6)      |
| Membres Postérieurs | 14.3% (1/7)      | 85.7% (6/7)      |
| Ano-Génitale        | 14.3% (2/14)     | 85.7% (12/14)    |

**Tableau LVIII** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et la localisation.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de la taille sont résumées dans le Tableau LIX. Les tumeurs de taille « <2 cm » sont significativement moins nombreuses que les tumeurs de taille « 2-5 cm » parmi celles ayant un index Ki-67 >10% (Test de Fisher,  $p<<0.01$ ). Les tumeurs de « 2-5 cm » et « <2 cm », sont significativement plus nombreuses à avoir un index Ki-67 >10% (Test de Fisher,  $p<<0.01$ ) par rapport aux tumeurs de « 5-10 cm » et « >10 cm ». Aucune différence significative n'a été montrée entre les autres catégories de taille concernant l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.37$ ).

|         | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|---------|------------------|------------------|
| <2 cm   | 44.4% (8/18)     | 55.6% (10/18)    |
| 2-5 cm  | 22.2% (8/36)     | 77.8% (28/36)    |
| 5-10 cm | 20% (1/5)        | 80% (4/5)        |
| >10 cm  | 25% (1/4)        | 75% (3/4)        |

**Tableau LIX** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et la taille.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction de l'ulcération sont résumées dans le Tableau LX. Aucune différence significative n'a été montrée entre l'ulcération concernant l'index Ki-67 des tumeurs (Test de Khi-deux,  $p=0.26$ ).

|             | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|-------------|------------------|------------------|
| Ulcérée     | 21.4% (6/28)     | 78.6% (22/28)    |
| Non Ulcérée | 37.5% (12/32)    | 62.5% (20/32)    |

**Tableau LX** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et l'ulcération.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction du grading de Patnaik sont résumées dans le Tableau LXI. Les tumeurs ayant un index Ki-67 <10% sont significativement toutes de Grade II. Les tumeurs ayant un index Ki-67 >10% sont significativement plus nombreuses dans la catégorie des tumeurs de Grade III (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

|           | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|-----------|------------------|------------------|
| Grade II  | 51.4% (18/35)    | 48.6% (17/35)    |
| Grade III | 0% (0/28)        | 100% (28/28)     |

**Tableau LXI** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et le grading de Patnaik.

Les répartitions de l'index Ki-67 de la tumeur en fonction du grading de Kiupel sont résumées dans le Tableau LXII. Les tumeurs ayant un index Ki-67 <10% sont significativement plus nombreuses dans la catégorie des tumeurs de Bas grade. Les tumeurs ayant un index Ki-67 >10% sont significativement plus nombreuses dans la catégorie des tumeurs de Haut grade (Test de Fisher,  $p < 0.01$ )

|            | Index Ki-67 <10% | Index Ki-67 >10% |
|------------|------------------|------------------|
| Bas grade  | 71.4% (15/21)    | 28.6% (6/21)     |
| Haut Grade | 7.1% (3/42)      | 92.9% (39/42)    |

**Tableau LXII** : Répartition des mastocytomes selon l'index Ki-67 de la tumeur et le grading de Kiupel.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction de l'index Ki-67 sont résumées dans le Tableau XLIII. Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement un index Ki-67 <10% par rapport aux tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade (Test de Fisher,  $p < 0.0001$ ). Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont toutes un index Ki-67 >10%.

|                  | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Index Ki-67 <10% | 83.3% (15/18)      | 16.7% (3/18)        | 0% (0/18)            |
| Index Ki-67 >10% | 13.3% (6/45)       | 24.4% (11/45)       | 62.2% (28/45)        |

**Tableau LXIII** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et l'index Ki-67.

Les répartitions de l'index mitotique de la tumeur en fonction de l'index Ki-67 sont résumées dans le Tableau LXIV. Les tumeurs avec un index mitotique <5 sont significativement plus nombreuses avec un index Ki-67 <10% et les tumeurs d'index mitotique >5 sont plus significativement plus nombreuses avec un index Ki-67 >10% (Test de Fisher,  $p < 0.01$ )

|                  | Index Mitotique <5 | Index Mitotique >5 |
|------------------|--------------------|--------------------|
| Index Ki-67 <10% | 71.4% (15/21)      | 7.3% (3/41)        |
| Index Ki-67 >10% | 28.6% (6/21)       | 92.7% (38/41)      |

**Tableau LXIV** : Répartition des mastocytomes selon l'index mitotique de la tumeur et de l'index Ki-67.

Les mastocytomes avec un index KI-67 >10 sont significativement plus représentés que les mastocytomes avec un index Ki-67 <10 dans notre cohorte.

Le nombre de femelles est significativement plus important que le nombre de mâles pour les tumeurs présentant un index Ki-67 <10. Les mâles entiers ont plus significativement des tumeurs avec un index Ki-67 >10. Les femelles stérilisées sont significativement plus nombreuses à avoir un index Ki-67 >10 que les femelles entières.

Les tumeurs de tailles « 2-5 cm » sont significativement plus nombreuses que les tumeurs de taille « <2 cm » à avoir un index Ki-67 élevé, >10.

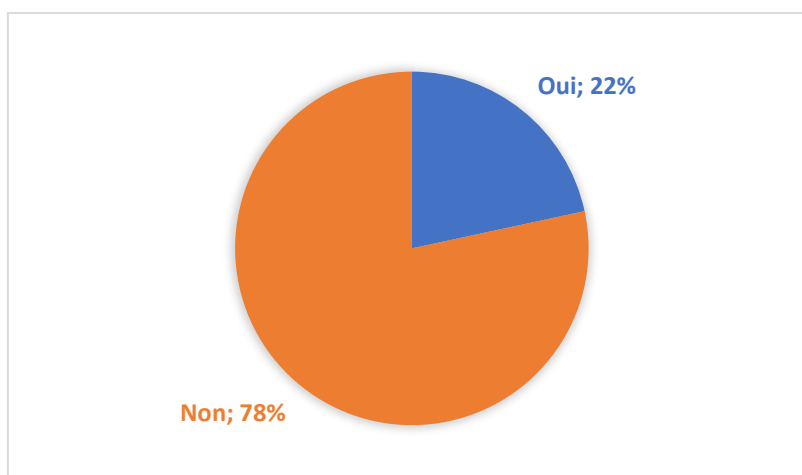
Les tumeurs de Grade III de Patnaik ont toutes significativement un index Ki-67 >10. Les tumeurs d'index Ki-67 <10 sont toutes significativement de Grade II.

Les tumeurs de Bas grade de Kiupel ont significativement plus souvent un index KI-67 <10 et les tumeurs de Haut grade de Kiupel ont significativement plus souvent un index Ki-67 >10.

Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont significativement un index mitotique <5 et un index Ki-67 <10 par rapport aux tumeurs de Grade II/Haut grade et de Grade III/Haut grade. Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont toutes un index mitotique >5 et un index Ki-67 >10.

Les tumeurs avec un index Ki-67 <10 ont significativement plus souvent un index mitotique <5 et les tumeurs ayant un index Ki-67 > ont significativement plus souvent un index mitotique >5.

#### 4. Statut mutationnel c-Kit



**Figure 21** : Répartition de la cohorte selon le statut mutationnel c-Kit.

La cohorte est répartie avec 58 individus n'ayant pas la mutation *c-Kit* (78%) et 16 individus ayant la mutation *c-Kit* (22%) (Figure 21). Le nombre de tumeurs ayant la mutation *c-Kit* est significativement moins élevé que le nombre de tumeurs n'ayant pas la mutation *c-Kit* (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

Pour les tumeurs ayant la mutation *c-Kit*, l'âge moyen au diagnostic est de 7.2 ans +/- 3.6 ans, pour les tumeurs n'ayant pas la mutation *c-Kit*, cet âge est de 8.9 ans +/- 2.5 ans. Cette différence d'âge est significative (Test de Student,  $p = 0.03$ ). Les chiens ayant un statut mutationnel positif présentent des mastocytomes plus jeune que les chiens ayant un statut mutationnel négatif.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de l'âge médian au diagnostic sont résumées dans le Tableau LXV. Pour les chiens avec un statut mutationnel *c-Kit* positif, il y a un nombre significativement plus élevé de chiens d'âge inférieur à 9 ans (Test de Fisher,  $p = 0.0001$ ). Aucune différence significative n'a été montrée pour les tumeurs avec un statut mutationnel *c-Kit* négatif pour l'âge médian au diagnostic (Test de Fisher,  $p = 0.16$ ).

|            | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|------------|----------------------|----------------------|
| Age >9 ans | 37.5% (6/16)         | 58.6% (34/58)        |
| Age <9 ans | 62.5% (10/16)        | 41.4% (24/58)        |

**Tableau LXV** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et l'âge médian au diagnostic.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction du genre et du statut hormonal sont résumées dans le Tableau LXVI. Aucune différence significative n'a été montrée entre les

mâles et les femelles concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.25$ ), ou leur statut hormonal (Test de Khi-Deux,  $p=0.5$ ).

|  | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|--|----------------------|----------------------|
| Sexe (Test de Fisher, $p=0.25$ )             |                      |                      |
| Mâle   | 56.2% (9/16)         | 37.9% (22/58)        |
| Femelle                                      | 43.7% (7/16)         | 62.1% (36/58)        |
| Statut hormonal (Test de Khi-deux, $p=0.5$ ) |                      |                      |
| Mâle entier                                  | 43.7% (7/16)         | 34.5% (20/58)        |
| Mâle stérilisé                               | 12.5% (2/16)         | 5.2% (3/58)          |
| Femelle entière                              | 12.5% (2/16)         | 25.9% (15/58)        |
| Femelle stérilisée                           | 31.2% (5/16)         | 34.5% (20/58)        |

**Tableau LXVI** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit*, le sexe et le statut hormonal.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de la catégorie de race sont résumées dans le Tableau LXVII. Aucune différence significative n'a été montrée entre les différentes catégories de races concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.9$ ).

|                | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|----------------|----------------------|----------------------|
| Brachycéphales | 22.7% (5/22)         | 77.3% (17/22)        |
| Retrievers     | 16.7% (2/12)         | 83.3% (10/12)        |
| Terriers       | 25% (2/8)            | 75% (6/8)            |
| Shar-Pei       | 25% (1/4)            | 75% (3/4)            |
| Autres         | 21.4% (6/28)         | 78.6% (22/28)        |

**Tableau LXVII** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et le groupe de race.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de la catégorie de poids sont résumées dans le Tableau LXVIII. Pour les chiens de « 20-40 kg », il existe une différence significative entre le nombre de chiens ayant un statut mutationnel *c-Kit* positif et négatif (Test de Fisher  $p<<0.01$ ). Les chiens de « 20-40 kg » ont significativement plus souvent un statut mutationnel *c-Kit* négatif. Les chiens de « 10-20 kg » ont, quant à eux, la tendance inverse avec significativement plus souvent un statut mutationnel *c-Kit* positifs (Test de Fisher,  $p<<0.01$ ). Aucune différence significative n'a été montrée pour les chiens « <10 kg » concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p>0.1$ ).



|          | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|----------|----------------------|----------------------|
| <10 kg   | 21.1% (4/19)         | 78.9% (15/19)        |
| 10-20 kg | 36.8% (7/19)         | 63.2% (12/19)        |
| 20-40 kg | 13.9% (5/36)         | 86.1% (31/36)        |

**Tableau LXVIII** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et la catégorie de poids.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction du caractère unique ou multiple sont résumées dans le Tableau LXIX. Aucune différence significative n'a été montrée entre le caractère unique ou multiple concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.2$ ).

|          | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|----------|----------------------|----------------------|
| Unique   | 87.5% (14/16)        | 70.7% (41/58)        |
| Multiple | 12.5% (2/16)         | 29.3% (17/58)        |

**Tableau LXIX** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et le caractère unique ou multiple.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de la localisation sont résumées dans le Tableau LXX. Aucune différence significative n'a été montrée entre la localisation concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.1$ ).

|                     | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Tête et Cou         | 38.5% (5/13)         | 7.5% (3/40)          |
| Membres Antérieurs  | 23.1% (3/13)         | 22.5% (9/40)         |
| Tronc               | 7.7% (1/13)          | 15% (6/40)           |
| Membres Postérieurs | 15.4% (2/13)         | 22.5% (9/40)         |
| Ano-Génitale        | 15.4% (2/13)         | 32.5% (13/40)        |

**Tableau LXX** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et la localisation.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de la taille sont résumées dans le Tableau LXXI. Aucune différence significative n'a été montrée entre la taille concernant le statut mutationnel *c-Kit* des tumeurs (Test de Fisher,  $p=0.3$ ).

|         | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|---------|----------------------|----------------------|
| <2 cm   | 35.7% (5/14)         | 23.6% (13/55)        |
| 2-5 cm  | 64.3% (9/14)         | 54.5% (30/55)        |
| 5-10 cm | 0% (0/14)            | 14.5% (8/55)         |
| >10 cm  | 0% (0/14)            | 7.3% (4/55)          |

**Tableau LXXI** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et la taille.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de l'ulcération sont résumées dans le Tableau LXXII. Il existe une différence significative entre l'ulcération et le statut mutationnel *c-Kit* (Test de Fisher,  $p=0.002$ ). Les tumeurs avec un statut mutationnel *c-Kit* positif sont significativement plus souvent ulcérées que les tumeurs avec un statut mutationnel *c-Kit* négatif qui elle sont significativement moins souvent ulcérées.

|             | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|-------------|----------------------|----------------------|
| Ulcérée     | 84.6% (11/13)        | 34.7% (17/49)        |
| Non Ulcérée | 15.4% (2/13)         | 65.3% (32/49)        |

**Tableau LXXII** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et de l'ulcération.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction du grading de Patnaik sont résumées dans le Tableau LXXIII. Il existe une corrélation significative entre le grading de Patnaik et le statut mutationnel *c-Kit* (Test de Khi-deux,  $p=0.004$ ). Les tumeurs de grade II sont significativement plus nombreuses avec un statut mutationnel *c-Kit* négatif et les tumeurs de grades III sont significativement plus nombreuses avec un statut mutationnel *c-Kit* positif.

|           | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|-----------|----------------------|----------------------|
| Grade I   | 0% (0/16)            | 1.9% (1/53)          |
| Grade II  | 18.8% (3/16)         | 64.2% (34/53)        |
| Grade III | 81.2% (13/16)        | 34% (18/53)          |

**Tableau LXXIII** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et le grading de Patnaik.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction du grading de Kiupel sont résumées dans le Tableau LXXIV. Il existe une corrélation significative entre le grading de Kiupel et le statut mutationnel *c-Kit* (Test de Fisher,  $p=0.001$ ). Les tumeurs de Bas grade sont significativement toutes avec un statut mutationnel *c-Kit* négatif et les tumeurs de Haut Grade sont significativement plus souvent avec un statut mutationnel *c-Kit* positif.

|            | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|------------|----------------------|----------------------|
| Haut Grade | 100% (16/16)         | 58.5% (31/53)        |
| Bas Grade  | 0% (0/16)            | 41.3% (22/53)        |

**Tableau LXXIV** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et le grading de Kiupel.

Les répartitions de la combinaison des grades de la tumeur en fonction du statut mutationnel *c-Kit* sont résumées dans le Tableau LXXV. Les tumeurs de Grade II/Bas grade ont toutes un statut mutationnel *c-Kit* négatif. Les tumeurs de Grade II/Haut grade ont significativement plus souvent un statut mutationnel *c-Kit* négatif. Les tumeurs de Grade III/Haut grade ont significativement la plus forte proportion de statut mutationnel *c-Kit* positif par rapport aux autres catégories de grades. (Test de Fisher,  $p=0.002$ ). Plus le grade augmente, plus la proportion de statut mutationnel *c-Kit* positif augmente.

|                      | Grade II/Bas grade | Grade II/Haut grade | Grade III/Haut grade |
|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| <i>c-Kit</i> Positif | 0% (0/16)          | 18.8% (3/16)        | 81.2% (13/16)        |
| <i>c-Kit</i> Négatif | 40.4% (21/52)      | 25% (13/52)         | 34.6% (18/52)        |

**Tableau LXXV** : Répartition des mastocytomes selon la combinaison des grades de la tumeur et le statut mutationnel *c-Kit*.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de l'index mitotique sont résumées dans le Tableau LXXVI. Il existe une corrélation significative entre l'index mitotique et le statut mutationnel *c-Kit* (Test de Fisher,  $p=0.02$ ). Les tumeurs ayant un index mitotique  $>5$  sont significativement majoritaires avec un statut mutationnel *c-Kit* positif.

|                      | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Index mitotique $<5$ | 7.1% (1/14)          | 41.5% (22/53)        |
| Index mitotique $>5$ | 92.9% (13/14)        | 58.5% (31/53)        |

**Tableau LXXVI** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et de l'index mitotique.

Les répartitions du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur en fonction de l'index Ki-67 sont résumées dans le Tableau LXXVII. Il existe une corrélation significative entre l'index Ki-67 et le statut mutationnel *c-Kit* (Test de Fisher,  $p=0.006$ ). Les tumeurs ayant un index Ki-67  $>10$  sont toutes significativement avec un statut mutationnel *c-Kit* positif.

|           | Positif <i>c-Kit</i> | Négatif <i>c-Kit</i> |
|-----------|----------------------|----------------------|
| Ki-67 <10 | 0% (0/16)            | 36% (18/50)          |
| Ki-67 >10 | 100% (15/15)         | 64% (32/50)          |

**Tableau LXXVII** : Répartition des mastocytomes selon le statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur et de l'index Ki-67.

L'âge moyen au diagnostic est significativement moins élevé pour les mastocytomes au statut mutationnel *c-Kit* positif.

Les chiens de 10-20 kg ont significativement plus souvent un statut mutationnel *c-Kit* positif que les autres catégories de poids.

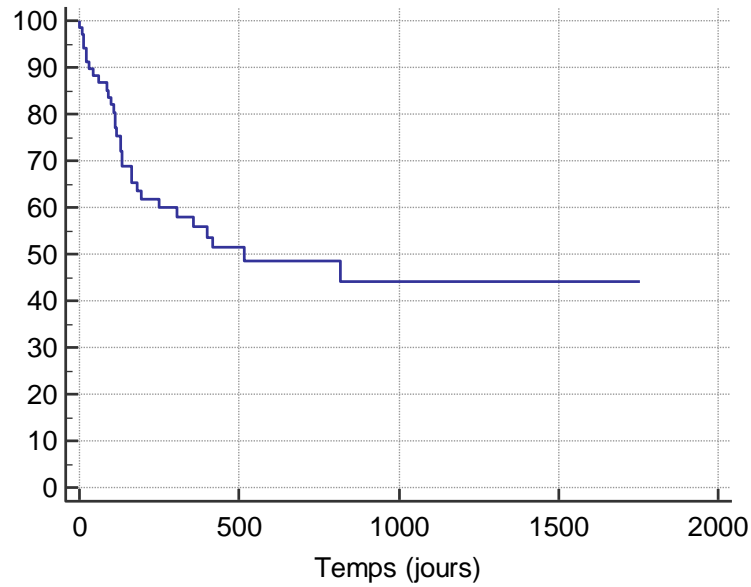
L'ulcération de la tumeur est un caractère majoritairement et significativement observée pour celles ayant un statut mutationnel *c-Kit* positif.

Le statut mutationnel *c-Kit* positif est statistiquement lié à des grades élevés de Kiupel et Patnaik ainsi qu'à des index mitotiques et Ki-67 élevés.

Plus le grade augmente, plus la proportion de statut mutationnel *c-Kit* positif augmente.

## D. Résultats pronostiques

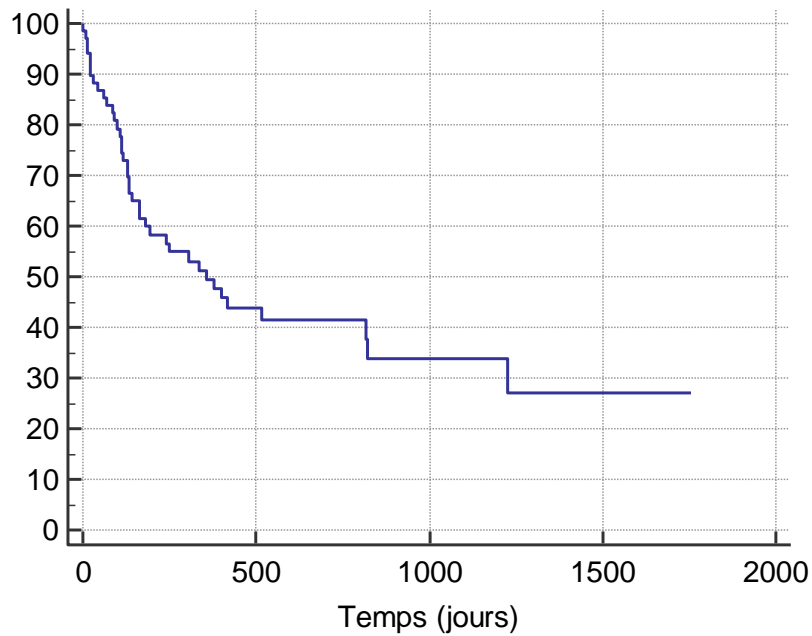
### 1. Description générale de la cohorte



*Figure 22 : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population*

La Figure 22 représente la courbe de survie spécifique de la population, les données correspondant aux animaux sortis vivants de l'étude ou morts d'une autre cause que le mastocytome sont censurés. Cette population comprend 68 individus (37 sont censurés). La moyenne de survie est de 898 jours +/- 109 jours avec une médiane de survie de 517 jours.

Les taux de survie spécifique à 6 mois et 1 an sont de 64.1% et 53.3% respectivement.

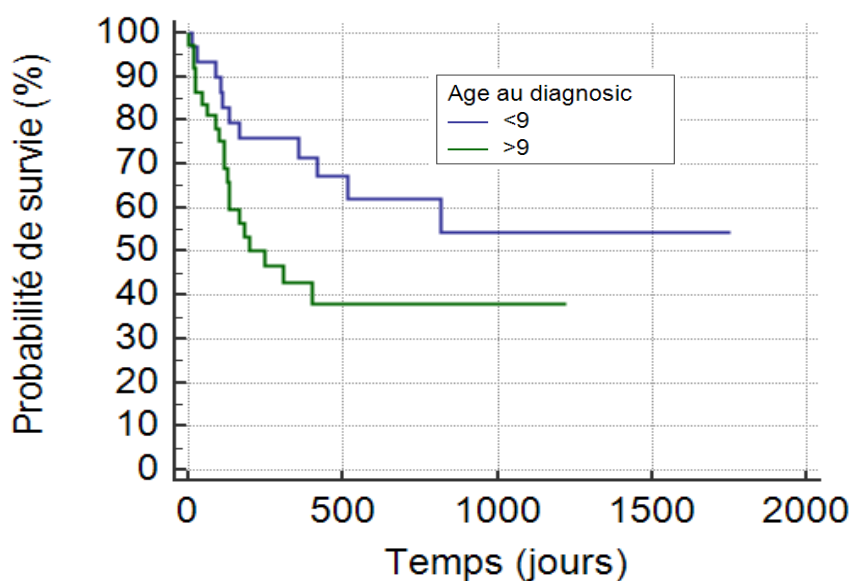


**Figure 23** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population

La courbe de survie globale a également été tracée (Figure 23), Les données censurées correspondent seulement aux animaux sortis vivants de l'étude. Cette population comporte 68 individus avec 29 individus censurés. La durée moyenne de survie est de 720 jours +/- 100 jours avec une médiane de survie de 356 jours.

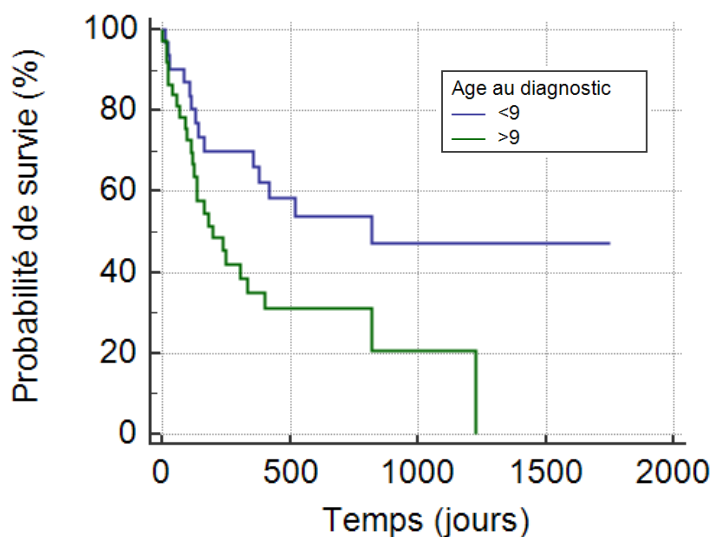
Les taux de survie globale à 6 mois et 1 an sont de 59.4% et 45% respectivement.

## 2. Valeur pronostique de l'âge au diagnostic



**Figure 24** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de l'âge au diagnostic. (Test de Logrank,  $p=0.047$ ).

La survie spécifique en fonction des catégories d'âge (inférieure et supérieure à l'âge médian) est montrée Figure 24. La moyenne de survie des chiens d'âge >9 ans est de 614 jours +/- 11 jours, et celle des chiens <9 ans est de 910 jours +/- 97 jours. Cette différence de survie est significative (test de Logrank,  $p=0.047$ ). Les chiens plus âgés au moment du diagnostic ont donc une durée de survie spécifique significativement diminuée par rapport aux chiens <9 ans.



**Figure 25** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de l'âge au diagnostic. (Test de Logrank,  $p=0.017$ ).

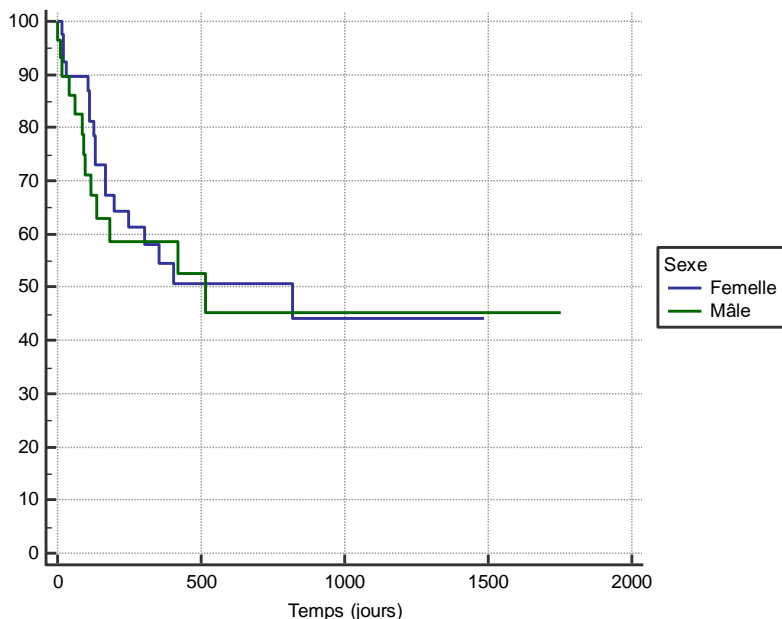
Pour la survie globale cette comparaison est encore plus significative (Figure 25). Les chiens d'âge >9 ans ont une moyenne de survie de 440 jours +/- 86 jours alors que les chiens <9 ans ont une moyenne de survie de 726 jours +/- 97 jours. Cette différence est également significative (Test de Logrank,  $p=0.017$ ).

Les taux de survies spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont indiqués dans le Tableau LXXVIII. Ces différents taux ne sont pas significativement différents en fonction de la catégorie d'âge.

|   | Age <9 ans             | Age > 9 ans            |
|---|------------------------|------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.12$ ) | 75.9% (22/29)          | 54.3% (19/35)          |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.07$ )   | 66.7% (18/27)          | 42.4% (14/33)          |
| Durée moyenne de survie spécifique                                | 910 jours +/- 90 jours | 614 jours +/- 11 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.2$ )     | 69% (20/29)            | 51.4% (18/35)          |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.07$ )      | 59.3% (16/27)          | 33.3% (11/33)          |
| Durée moyenne de survie globale                                   | 726 jours +/- 97 jours | 440 jours +/- 86 jours |

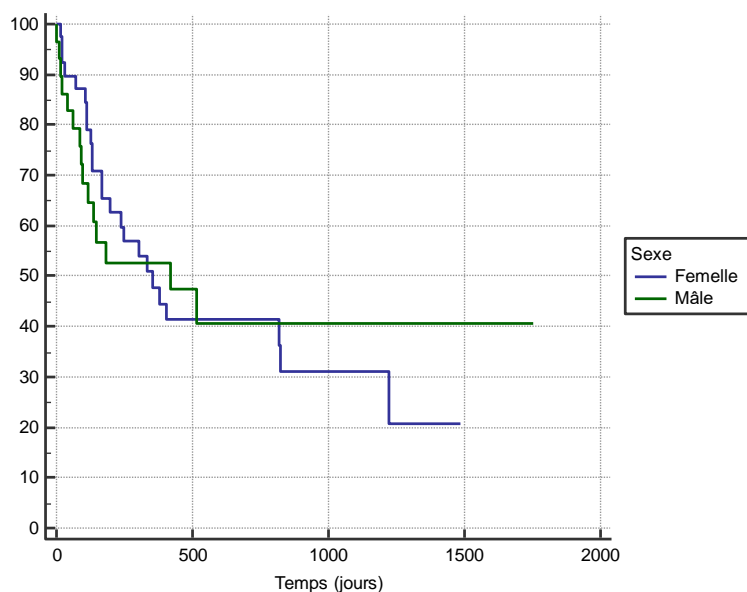
**Tableau LXXVIII** : Indicateurs pronostiques en fonction de la catégorie d'âge.

### 3. Valeur pronostique du sexe



**Figure 26** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du sexe. (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

La survie spécifique moyenne chez les mâles est de 889 jours  $\pm$  172 jours et chez les femelles de 792 jours  $\pm$  115 jours (Figure 26). La survie spécifique médiane est respectivement de 517 jours et 819 jours. Il n'y a pas de différence significative entre les courbes de survie spécifique en fonction du sexe (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).



**Figure 27** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du sexe. (Test de Logrank,  $p=0.98$ ).

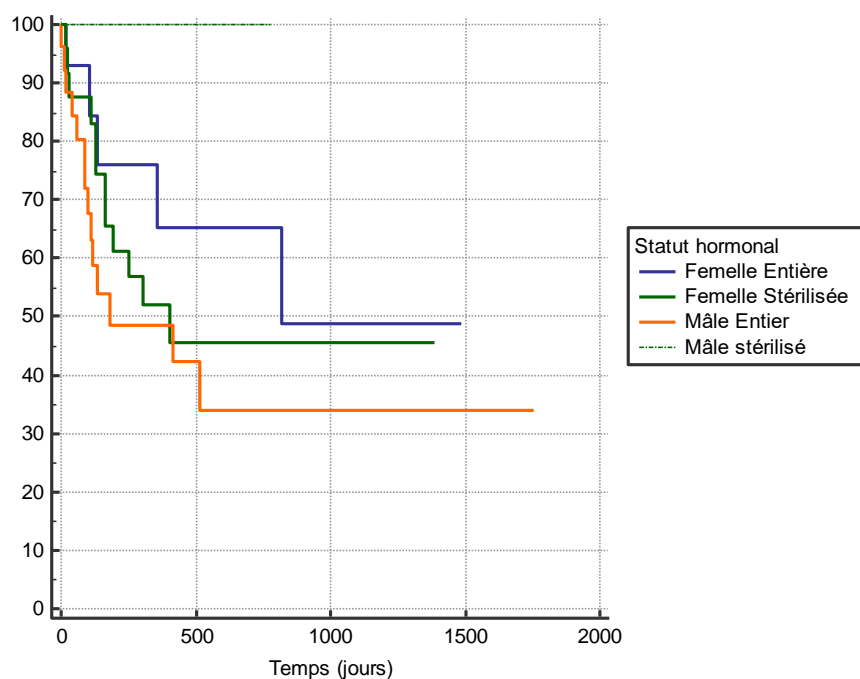


La survie globale moyenne chez les mâles est de 806 jours +/- 165 jours et chez les femelles de 625 jours +/- 100 jours (Figure 27). La survie globale médiane est respectivement de 417 jours et 356 jours. Il n'y a pas de différence significative entre les courbes de survie globale en fonction du sexe (Test de Logrank,  $p=0.95$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont répertoriés dans le Tableau LXXIX. Aucune différence significative entre les différents taux de survie n'est mise en évidence en fonction du sexe.

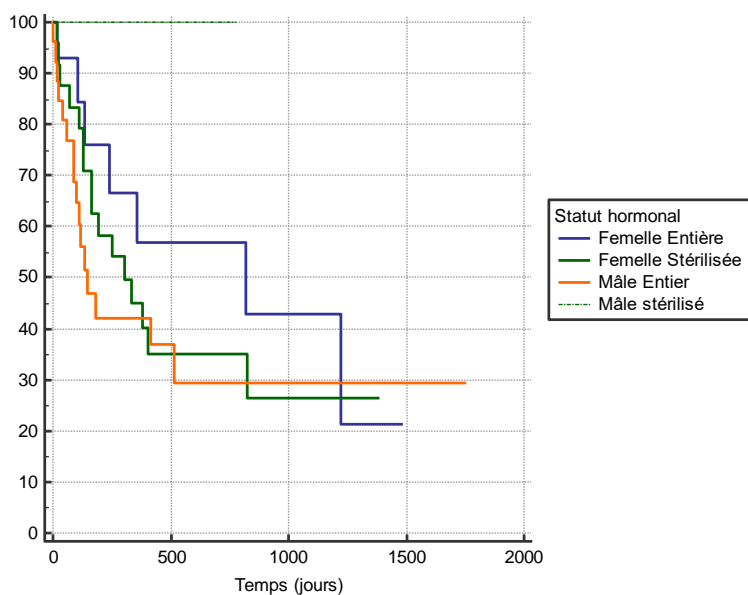
|   | Mâles                   | Femelles                |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.43$ ) | 57.7% (15/26)           | 68.4% (26/38)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.79$ )   | 56% (14/25)             | 51.4% (18/35)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                                | 889 jours +/- 172 jours | 792 jours +/- 115 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.3$ )     | 50% (13/26)             | 65.8% (25/38)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.79$ )      | 48% (12/25)             | 42.9% (15/35)           |
| Durée moyenne de survie globale                                   | 806 jours +/- 165 jours | 625 jours +/- 100 jours |

**Tableau LXXIX** : Indicateurs pronostiques en fonction du sexe.



**Figure 28** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du statut hormonal. (Test de Logrank,  $p=0.17$ ).

La survie spécifique moyenne est de 583 jours +/- 135 jours chez les mâles entiers, de 777 jours +/- 0 jour chez les mâles stérilisés, de 918 jours +/- 189 jours chez les femelles entières et de 771 jours +/- 143 jours chez les femelles stérilisées (Figure 28). La survie spécifique médiane est de 819 jours pour les femelles entières, 402 jours pour les femelles stérilisées et 181 jours pour les mâles entiers. Il n'y a pas de différence significative entre les courbes de survie spécifique en fonction du statut hormonal (Test de Logrank,  $p=0.17$ , Femelle stérilisée/Femelle entière,  $p=0.5$ , Mâle entier/Mâle stérilisé  $p=0.06$ ).



**Figure 29** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du statut hormonal. (Test de Logrank,  $p=0.18$ ).

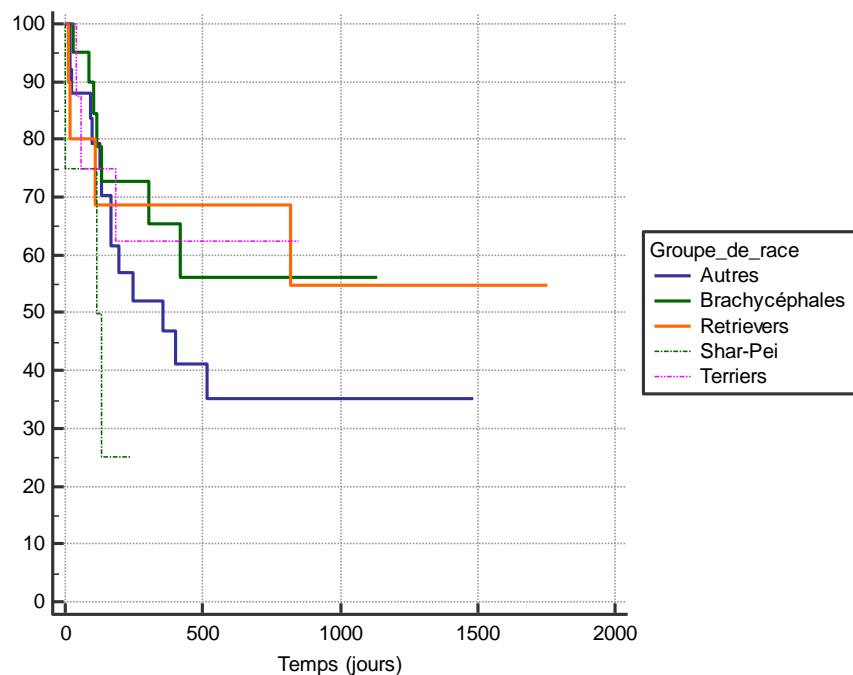
La survie globale moyenne est de 517 jours +/- 126 jours chez les mâles entiers, de 777 jours +/- 0 jour chez les mâles stérilisés, de 773 jours +/- 172 jours chez les femelles entières et de 585 jours +/- 126 jours chez les femelles stérilisées (Figure 29). La survie globale médiane est de 819 jours pour les femelles entières, 305 jours pour les femelles stérilisées et 144 jours pour les mâles entiers. Il n'y a pas de différence significative entre les courbes de survie globale en fonction du statut hormonal (Test de Logrank,  $p=0.18$ , Femelle stérilisée/Femelle entière,  $p=0.4$ , Mâle entier/Mâle stérilisé  $p=0.06$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont répertoriés dans le Tableau LXXX. Aucune différence significative entre les différents taux de survie n'est mise en évidence en fonction du statut hormonal.

|  | Mâles entier            | Mâles stérilisés      | Femelles entières       | Femelles stérilisées    |
|--|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.28) | 47.8% (11/23)           | 100% (4/4)            | 69.2% (9/13)            | 70.8% (17/24)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.22)   | 47.8% (11/23)           | 100% (3/3)            | 58.3% (7/12)            | 50% (11/22)             |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 583 jours +/- 135 jours | 777 jours +/- 0 jours | 918 jours +/- 189 jours | 771 jours +/- 143 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.32)    | 39.1% (9/23)            | 100% (4/4)            | 69.2% (9/13)            | 66.7% (16/24)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.25)      | 39.1% (9/23)            | 100% (3/3)            | 50% (6/12)              | 40.9% (9/22)            |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 517 jours +/- 126 jours | 777 jours +/- 0 jours | 773 jours +/- 172 jours | 582 jours +/- 126 jours |

**Tableau LXXX** : Indicateurs pronostiques en fonction du statut hormonal.

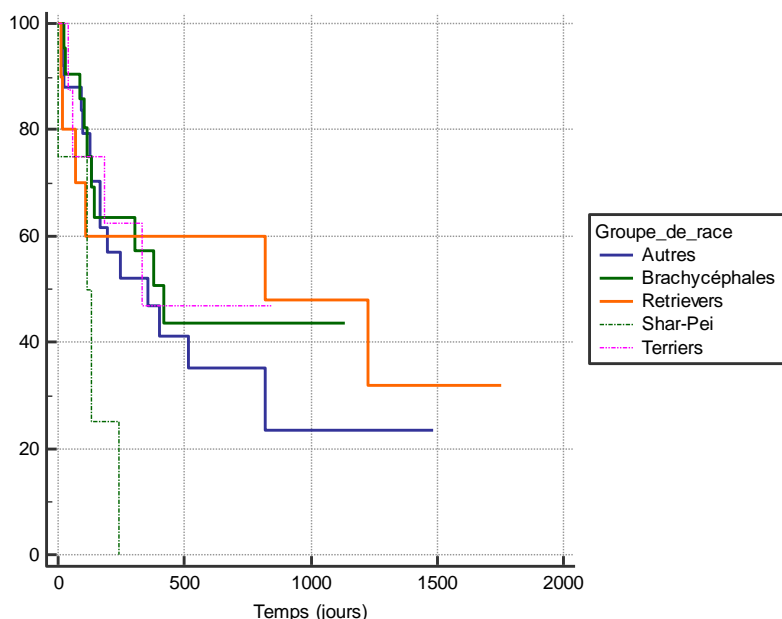
#### 4. Valeur pronostique de la race



**Figure 30** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du groupe de race. (Test de Logrank, p=0.26).

Sur la Figure 30 sont représentées les courbes de survie spécifique pour les différentes catégories de races. La survie moyenne spécifique pour les « Brachycéphales » est de 565 jours +/- 84 jours, celle des « Retrievers » est de 751 jours +/- 160 jours, celle des « Shar-Pei » est de 123 jours +/- 44 jours, celle est « Terriers » est de 185 jours +/- 28 jours et celle des « Autres » est de 652 jours +/- 137 jours. La médiane de survie spécifique est de 356 jours pour les « Autres » et de 113 jours

pour les « Shar-Pei ». Aucune différence significative entre les différents groupes de races n'est avérée pour la survie spécifique (Test de Logrank,  $p=0.26$ ).



**Figure 31** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du groupe de race. (Test de Logrank,  $p=0.13$ ).

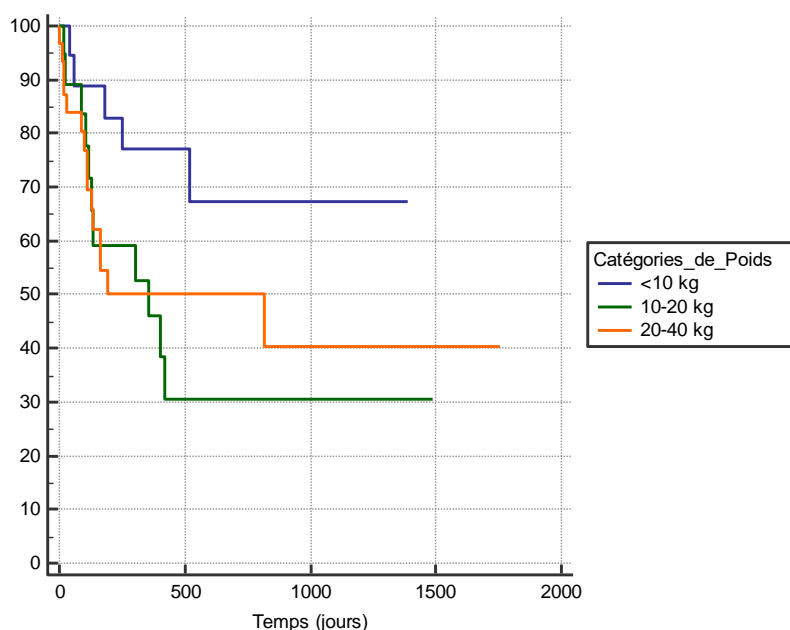
Sur la Figure 31 sont représentées les courbes de survie globale pour les différentes catégories de races. La survie moyenne globale pour les « Brachycéphales » est de 478 jours +/- 82 jours, celle des « Retrievers » est de 664 jours +/- 162 jours, celle des « Shar-Pei » est de 120 jours +/- 42 jours, celle des « Terriers » est de 184 jours +/- 28 jours et celle des « Autres » est de 574 jours +/- 131 jours. La médiane de survie globale est de 356 jours pour les « Autres », 417 jours pour les « Brachycéphales », 819 jours pour les « Retrievers », 334 jours pour les « Terriers » et de 113 jours pour les « Shar-Pei ». Aucune différence significative entre les différents groupes de races n'est avérée pour la survie globale (Test de Logrank,  $p=0.13$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont répertoriés dans le Tableau LXXXI. Aucune différence significative entre les différents taux de survie n'est mise en évidence en fonction du groupe de race.

|  | Brachycéphales         | Retrievers              | Shar-Peï               | Terriers               | Autres                  |
|--|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.22) | 72.2% (13/18)          | 63.6% (7/11)            | 25% (1/4)              | 62.5% (5/8)            | 65.2% (15/23)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.24)   | 64.7% (11/17)          | 63.6% (7/11)            | 25% (1/4)              | 57.1% (4/7)            | 42.9% (9/21)            |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 565 jours +/- 84 jours | 751 jours +/- 160 jours | 123 jours +/- 44 jours | 185 jours +/- 28 jours | 652 jours +/- 137 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.19)    | 61.1% (11/18)          | 54.5% (6/11)            | 25% (1/4)              | 62.5% (5/8)            | 65.2% (15/23)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.25)      | 52.9% (9/17)           | 54.5% (6/11)            | 0% (0/4)               | 42.9% (3/7)            | 42.9% (9/21)            |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 478 jours +/- 82 jours | 664 jours +/- 162 jours | 120 jours +/- 42 jours | 185 jours +/- 28 jours | 574 jours +/- 131 jours |

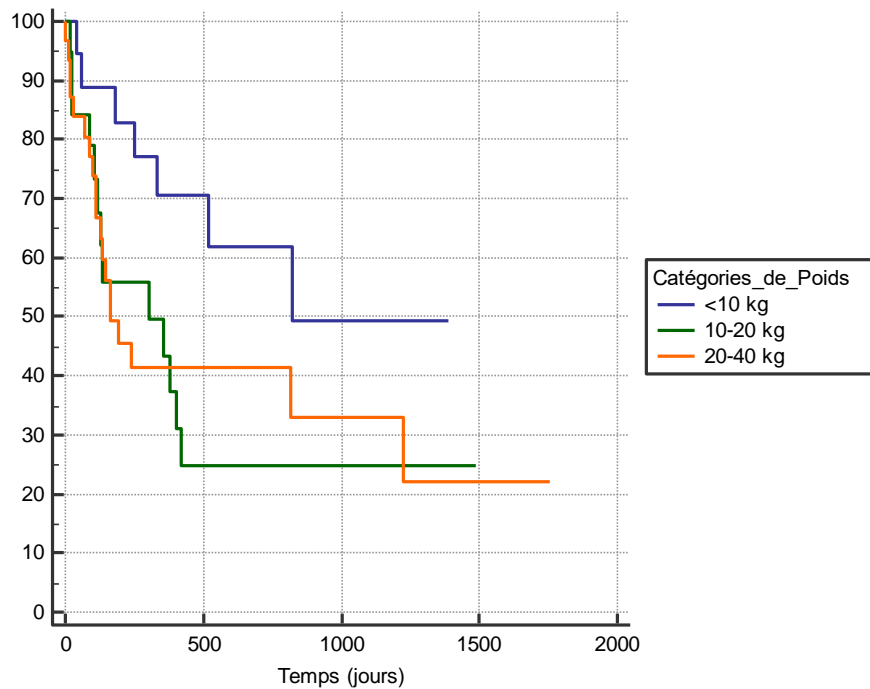
**Tableau LXXXI** : Indicateurs pronostiques en fonction du groupe de race.

## 5. Valeur pronostique de la catégorie de poids



**Figure 32** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la catégorie de poids. (Test de Logrank, p=0.1).

La Figure 32 représente les courbes de survie spécifique pour les différentes catégories de poids. La survie moyenne spécifique pour les « <10 kg » est de 1016 jours +/- 140 jours, celle des « 10-20 kg » est de 598 jours +/- 155 jours et celle des « 20-40 kg » est de 835 jours +/- 164 jours. La médiane de survie spécifique est de 356 jours pour les « 10-20 kg » et de 819 jours pour les « 20-40 kg ». Aucune différence significative entre les différentes catégories de poids n'est avérée pour la survie spécifique (Test de Logrank, p=0.1).



**Figure 33** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la catégorie de poids. (Test de Logrank,  $p=0.1$ ).

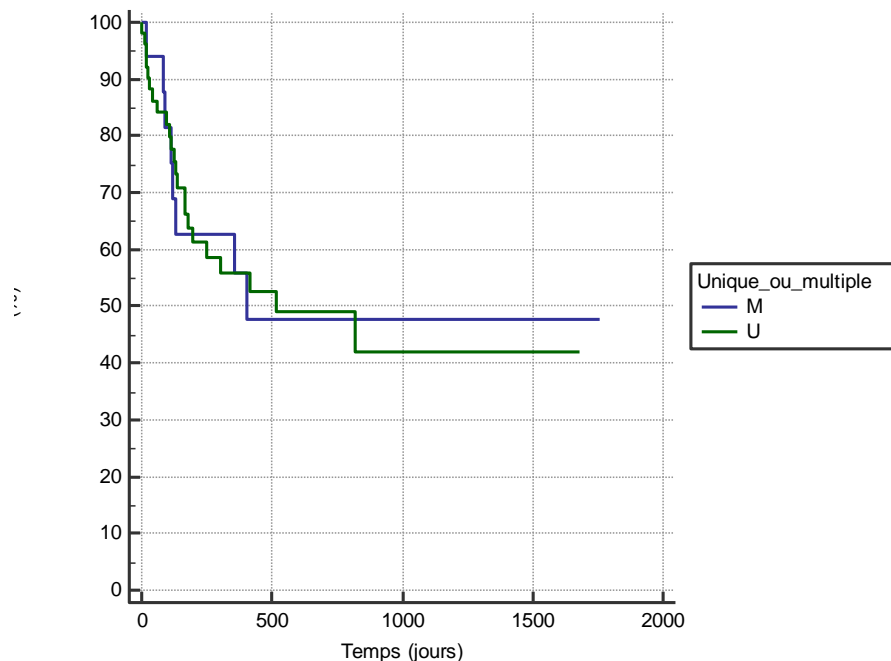
La Figure 33 représente les courbes de survie globale pour les différentes catégories de poids. La survie moyenne globale pour les « <10 kg » est de 886 jours +/- 142 jours, celle des « 10-20 kg » est de 519 jours +/- 138 jours et celle des « 20-40 kg » est de 651 jours +/- 143 jours. La médiane de survie globale est de 822 jours pour les « <10 kg », de 305 jours pour les « 10-20 kg » et de 165 jours pour les « 20-40 kg ». Aucune différence significative entre les différentes catégories de poids n'est avérée pour la survie globale (Test de Logrank,  $p=0.1$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont répertoriés dans le Tableau LXXXII. Aucune différence significative entre les différents taux de survie n'est mise en évidence en fonction de la catégorie de poids.

|  | <10 kg                      | 10-20 kg                   | 20-40kg                    |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.22) | 82.4% (14/17)               | 58.8% (10/17)              | 56.7% (17/30)              |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.23)   | 73.3% (11/15)               | 47.1% (8/17)               | 46.4% (13/28)              |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 1016 jours +/-<br>140 jours | 598 jours +/- 155<br>jours | 835 jours +/- 164<br>jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.27)    | 82.4% (14/17)               | 52.9% (9/17)               | 50% (15/30)                |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.25)      | 66.7% (10/15)               | 41.2% (7/17)               | 35.7% (10/28)              |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 886 jours +/- 142<br>jours  | 519 jours +/- 138<br>jours | 651 jours +/- 143<br>jours |

**Tableau LXXXII** : Indicateurs pronostiques en fonction de la catégorie de poids.

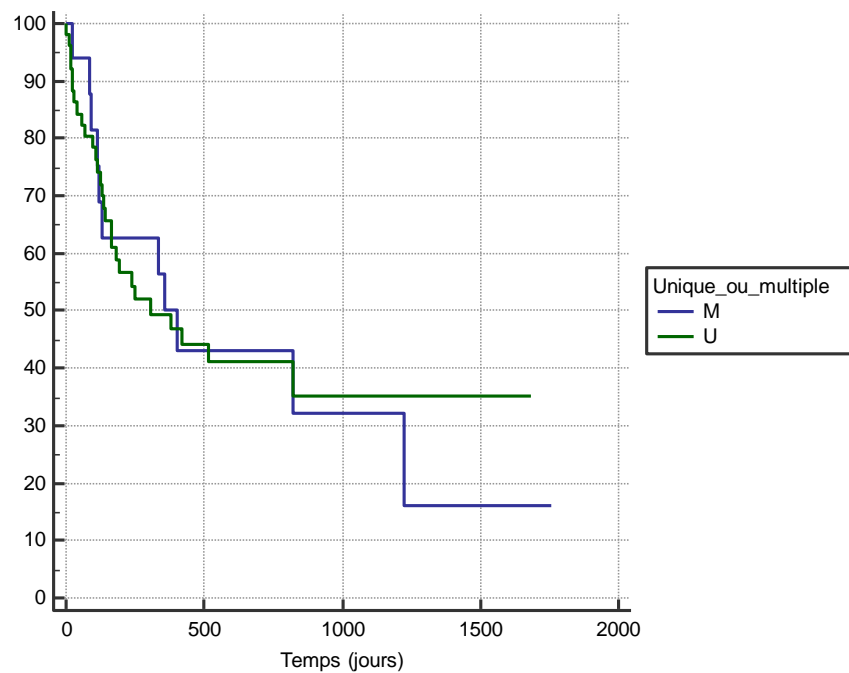
## 6. Valeur pronostique du caractère unique ou multiple



**Figure 34** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur. (Test de Logrank, p=0.9).

La Figure 34 représente les courbes de survie spécifique pour le caractère unique ou multiple de la tumeur. Le survie moyenne spécifique pour les tumeurs uniques est de 877 jours +/- 130 jours, et celle des tumeurs multiples est de 896 jours +/- 196 jours. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les tumeurs uniques et de 402 jours pour les tumeurs multiples. Aucune

différence significative entre le caractère unique ou multiple n'est avérée pour la survie spécifique (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).



**Figure 35** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).

La Figure 35 représente les courbes de survie globale pour le caractère unique ou multiple de la tumeur. Le survie moyenne globale pour les tumeurs uniques est de 761 jours +/- 120 jours, et celle des tumeurs multiples est de 664 jours +/- 161 jours. La médiane de survie globale est de 305 jours pour les tumeurs uniques et de 402 jours pour les tumeurs multiples. Aucune différence significative entre le caractère unique ou multiple n'est avérée pour la survie globale (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).

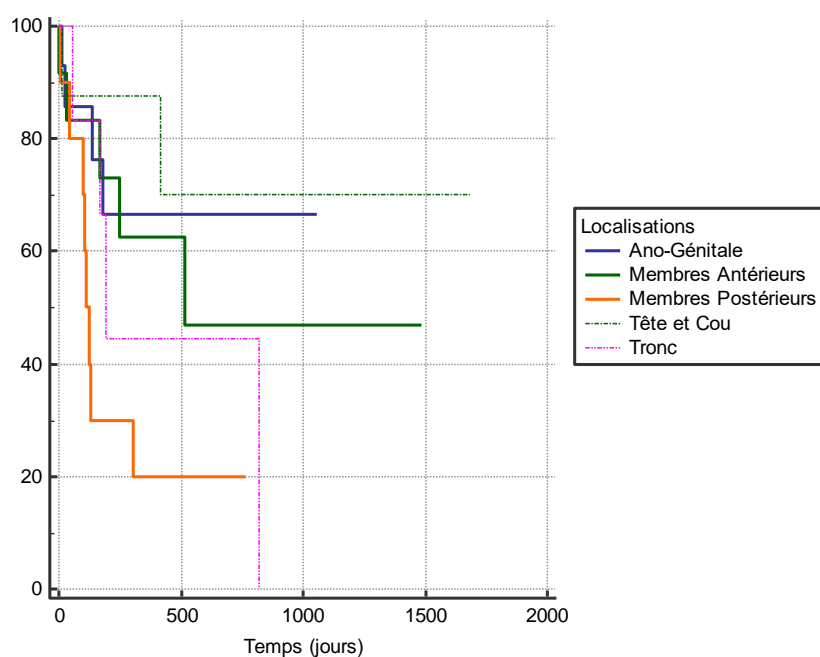


Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont répertoriés dans le Tableau LXXXIII. Aucune différence significative entre les différents taux de survie n'est mise en évidence en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur.

|  | Unique                  | Multiple                |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=1$ ) | 64.6% (31/48)           | 62.5% (10/16)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )   | 52.3% (23/44)           | 56.2% (9/16)            |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 877 jours +/- 130 jours | 896 jours +/- 196 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=1$ )    | 58.3% (28/48)           | 62.5% (10/16)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.77$ )   | 43.2% (19/44)           | 50% (8/16)              |
| Durée moyenne de survie globale                                | 761 jours +/- 120 jours | 664 jours +/- 161 jours |

**Tableau LXXXIII** : Indicateurs pronostiques en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur.

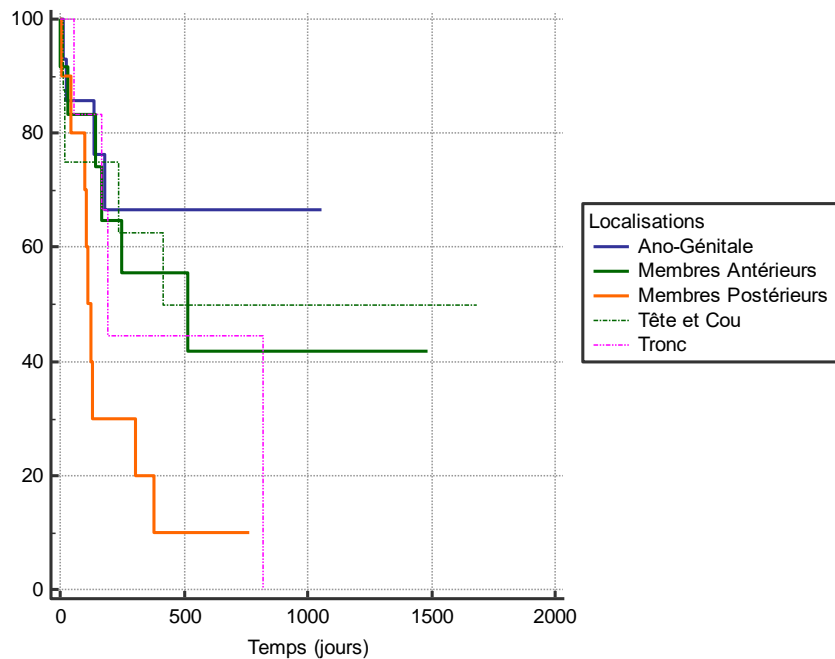
## 7. Valeur pronostique de la localisation



**Figure 36** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la localisation parmi les tumeurs uniques. (Test de Logrank,  $p=0.046$ ).

La Figure 36 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la localisation. Le survie moyenne spécifique pour le groupe « Ano-Génitale » est de 761 jours +/- 137 jours, celle du groupe « Membres Antérieurs » est de 621 jours +/- 140 jours, celle du groupe « Membres Postérieurs » est de 246 jours +/- 85 jours, celle du groupe « Tête et cou » est de 648 jours +/-

105 jours et celle du groupe « Tronc » est de 445 jours +/- 149 jours. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour le groupe « Membre Antérieurs », 113 jours pour le groupe « Membres Postérieurs » et de 195 jours pour le groupe « Tronc ». Une différence significative de la durée de survie spécifique plus réduite est montrée entre le groupe « Membres postérieurs » et les groupes « Ano-Génitale », « Membres Antérieurs » et « Tête et cou » (Test de Logrank,  $p=0.046$ ).



**Figure 37** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la localisation parmi les tumeurs uniques. (Test de Logrank,  $p=0.0559$ ).

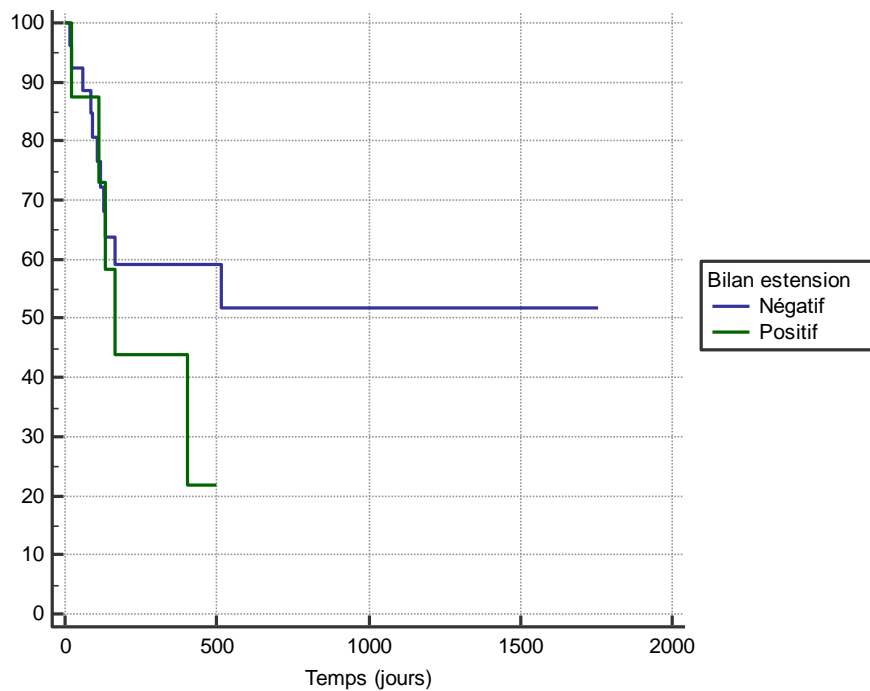
La Figure 37 représente les courbes de survie globale en fonction de la localisation. Le survie moyenne globale pour le groupe « Ano-Génitale » est de 761 jours +/- 137 jours, celle du groupe « Membres Antérieurs » est de 566 jours +/- 136 jours, celle du groupe « Membres Postérieurs » est de 207 jours +/- 68 jours, celle du groupe « Tête et cou » est de 496 jours +/- 122 jours et celle du groupe « Tronc » est de 445 jours +/- 149 jours. La médiane de survie globale est de 517 jours pour le groupe « Membre Antérieurs », 113 jours pour le groupe « Membres Postérieurs », 417 jours pour le groupe « Tête et Cou » et de 195 jours pour le groupe « Tronc ». Aucune différence significative de survie globale n'est montrée en fonction des différentes localisations (Test de Logrank,  $p=0.0559$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXIV. Ces différents taux ne sont pas significativement différents selon la localisation de la tumeur (Test de Khi-Deux,  $p > 0.05$ ).

|  | Tête et Cou                | Membres Antérieurs         | Tronc                      | Membres Postérieurs       | Ano-génitale               |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, $p=0.3$ ) | 87.5% (7/8)                | 72.7% (8/11)               | 66.7% (4/6)                | 36.4% (4/11)              | 63.6% (7/11)               |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Khi-deux, $p=0.4$ )   | 87.5% (7/8)                | 60% (6/10)                 | 20% (1/5)                  | 27.3% (3/11)              | 55.6% (5/9)                |
| Durée moyenne de survie spécifique                                 | 648 jours +/-<br>105 jours | 621 jours +/-<br>140 jours | 445 jours +/-<br>149 jours | 245 jours +/-<br>85 jours | 761 jours +/-<br>137 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, $p=0.3$ )    | 75% (6/8)                  | 63.6% (7/11)               | 66.7% (4/6)                | 36.4% (4/11)              | 63.6% (7/11)               |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Khi-deux, $p=0.25$ )     | 62.5% (5/8)                | 50% (5/10)                 | 20% (1/5)                  | 27.3% (3/11)              | 55.6% (5/9)                |
| Durée moyenne de survie globale                                    | 496 jours +/-<br>122 jours | 565 jours +/-<br>136 jours | 445 jours +/-<br>149 jours | 207 jours +/-<br>68 jours | 761 jours +/-<br>138 jours |

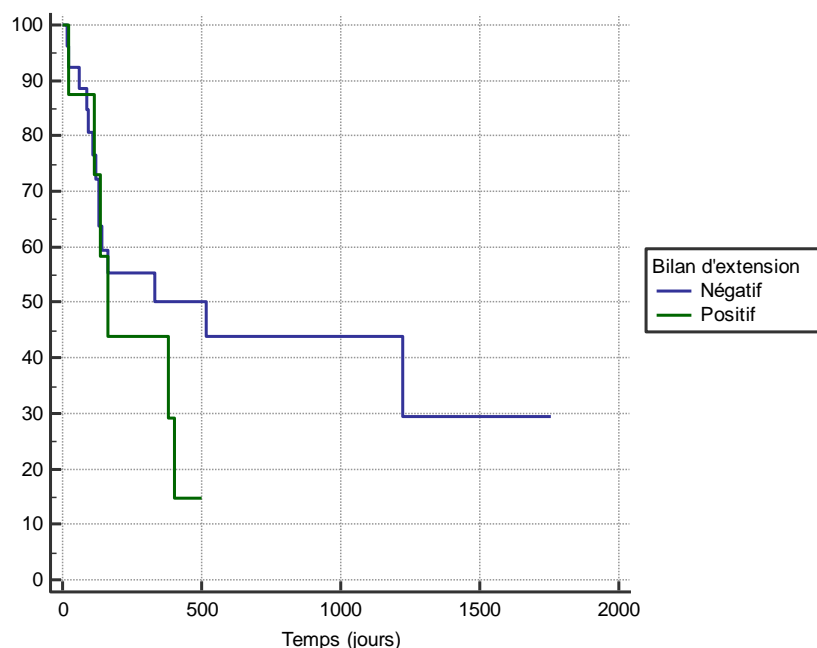
**Tableau LXXXIV** : Indicateurs pronostiques en fonction de la localisation

## 8. Valeur pronostique du bilan d'extension au moment du diagnostic



**Figure 38** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du résultat du bilan d'extension au diagnostic. (Test de Logrank,  $p=0.3$ ).

Le Figure 38 représente les courbes de survie spécifique en fonction du bilan d'extension au diagnostic. La survie moyenne spécifique est de 264 jours +/- 69 jours lors d'un bilan positif et de 333 jours +/- 40 jours lors d'un bilan négatif. La médiane de survie spécifique est de 165 jours lors d'un bilan positif et n'est pas atteinte lors de bilan d'extension négatif. Aucune différence significative n'est montrée en fonction du résultat du bilan d'extension (Test de Logrank,  $p=0.3$ ).



**Figure 39** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du résultat du bilan d'extension au diagnostic. (Test de Logrank,  $p=0.26$ ).

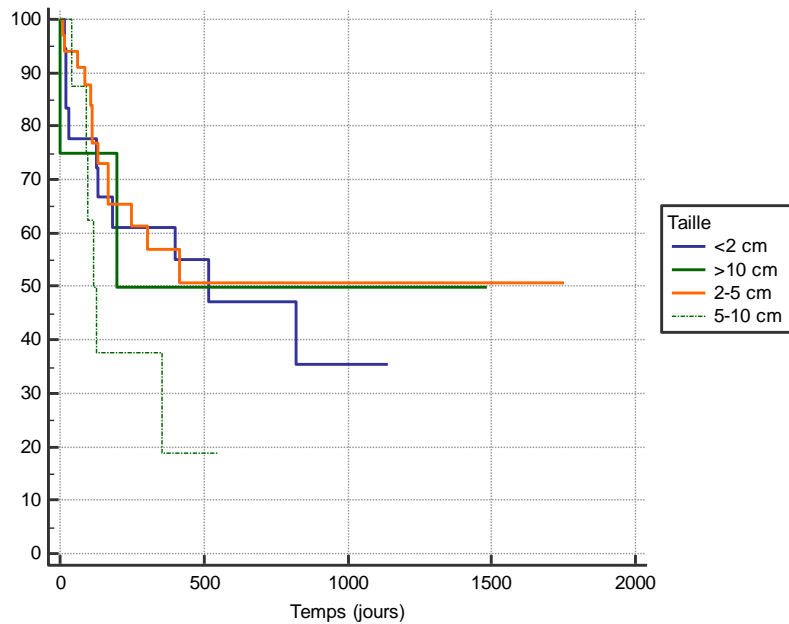
Le Figure 39 représente les courbes de survie globale en fonction du bilan d'extension au diagnostic. La survie moyenne globale est de 252 jours +/- 63 jours lors d'un bilan positif et de 331 jours +/- 40 jours lors d'un bilan négatif. La médiane de survie globale est de 165 jours et 517 jours respectivement. Aucune différence significative n'est montrée en fonction du résultat du bilan d'extension (Test de Logrank,  $p=0.26$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXV. Ces différents taux ne sont pas significativement différents selon le résultat du bilan d'extension au diagnostic (Test de Khi-Deux,  $p > 0.05$ ).

|  | Bilan Positif          | Bilan négatif          |
|--|------------------------|------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=1$ ) | 62.5% (5/8)            | 58.3% (14/24)          |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )   | 50% (4/8)              | 54.5% (12/22)          |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 264 jours +/- 69 jours | 333 jours +/- 40 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=1$ )    | 62.5% (5/8)            | 54.2% (13/24)          |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )      | 50% (4/8)              | 45.5% (10/22)          |
| Durée moyenne de survie globale                                | 252 jours +/- 63 jours | 331 jours +/- 40 jours |

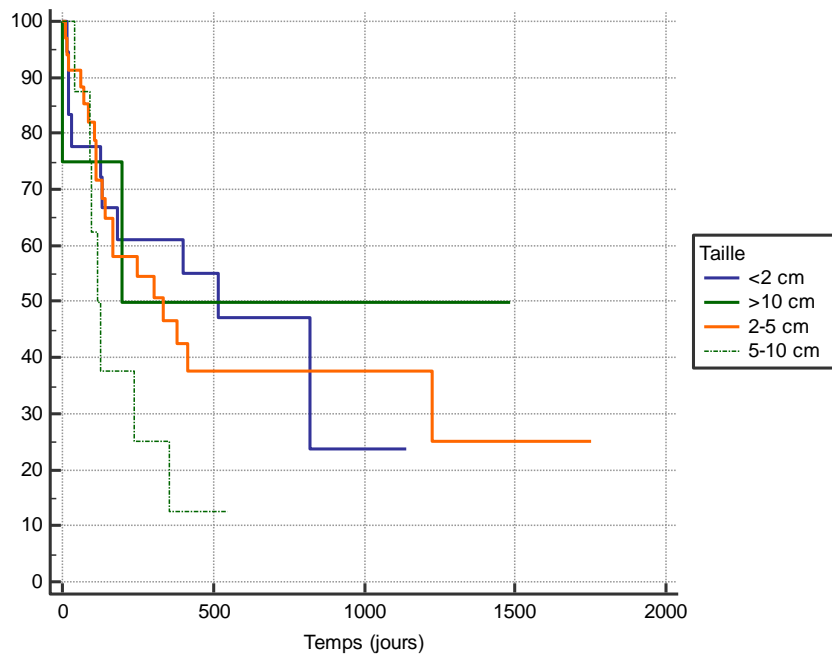
**Tableau LXXXV** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat du bilan d'extension au diagnostic.

## 9. Valeur pronostique de la taille



**Figure 40 :** Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la taille de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.34$ ).

La Figure 40 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la taille de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 624 jours +/- 125 jours pour les tumeurs de « <2 cm », de 836 jours +/- 134 jours pour les tumeurs de « 2-5 cm », de 228 jours +/- 67 jours pour les tumeurs de « 5-10 cm » et de 618 jours +/- 262 jours pour les tumeurs « >10 cm ». La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les tumeurs de taille « <2 cm », 117 jours pour les tumeurs de « 5-10 cm » et de 195 jours pour les tumeurs « >10 cm ». Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la taille de la tumeur (Test de Logrank,  $p=0.34$ ).



**Figure 41** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la taille de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.27$ ).

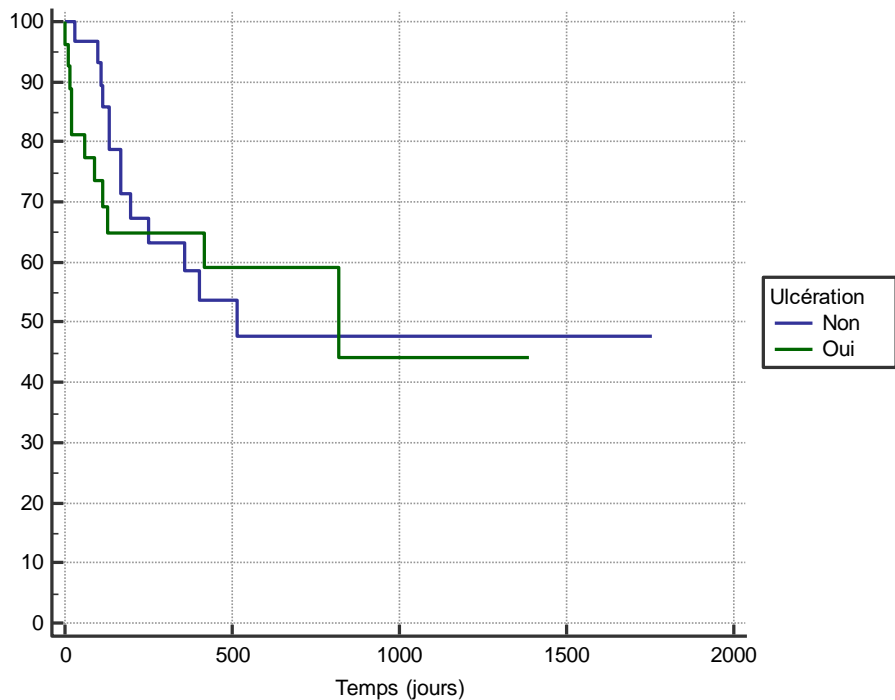
Le Figure 41 représente les courbes de survie globale en fonction de la taille de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 576 jours +/- 117 jours pour les tumeurs de « <2 cm », de 637 jours +/- 262 jours pour les tumeurs de « 2-5 cm », de 202 jours +/- 57 jours pour les tumeurs de « 5-10 cm » et de 618 jours +/- 262 jours pour les tumeurs « >10 cm ». La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les tumeurs de taille « <2 cm », 334 jours pour les tumeurs de « 2-5 cm », 117 jours pour les tumeurs de « 5-10 cm » et de 195 jours pour les tumeurs « >10 cm ». Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la taille de la tumeur (Test de Logrank,  $p=0.27$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXVI. Ces différents taux ne sont pas significativement différents selon la taille de la tumeur (Test de Khi-Deux,  $p > 0.05$ ).

|  | <2 cm                      | 2-5 cm                     | 5-10 cm                   | >10 cm                     |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.29) | 55.6% (10/18)              | 71% (22/31)                | 37.5% (3/8)               | 75% (3/4)                  |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.44)   | 55.6% (10/18)              | 57.1% (16/28)              | 25% (2/8)                 | 50% (2/4)                  |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 624 jours +/-<br>125 jours | 836 jours +/-<br>134 jours | 228 jours +/-<br>67 jours | 618 jours +/-<br>262 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=57)      | 55.6% (10/18)              | 61.3% (19/31)              | 37.5% (3/8)               | 75% (3/4)                  |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.23)      | 55.6% (10/18)              | 42.9% (12/28)              | 12.5% (1/8)               | 50% (2/4)                  |
| Durée moyenne de survie globale                                | 576 jours +/-<br>117 jours | 637 jours +/-<br>118 jours | 202 jours +/-<br>57 jours | 618 jours +/-<br>262 jours |

**Tableau LXXXVI** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat du bilan d'extension au diagnostic.

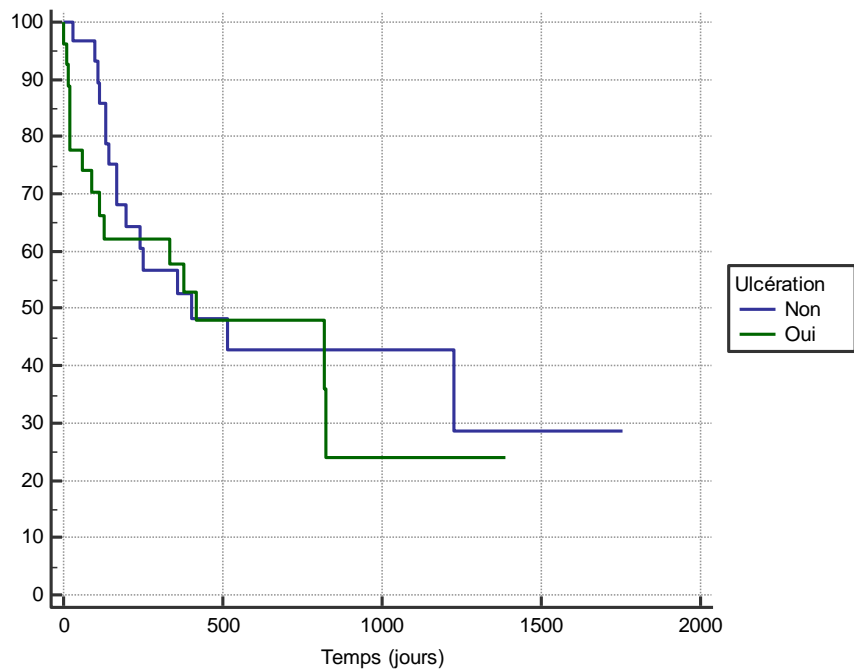
## 10. Valeur pronostique de l'ulcération



**Figure 42** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de l'ulcération de la tumeur. (Test de Logrank, p=0.8).

Le Figure 42 représente les courbes de survie spécifique en fonction de l'ulcération de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 779 jours +/- 137 jours pour les tumeurs ulcérées et de 956 jours +/- 159 jours pour les tumeurs non ulcérées. La médiane de survie spécifique est de 819 jours pour les tumeurs ulcérées et de 517 jours pour les tumeurs non ulcérées. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la taille de la tumeur (Test de Logrank, p=0.8).





**Figure 43 :** Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de l'ulcération de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.5$ ).

Le Figure 43 représente les courbes de survie globale en fonction de l'ulcération de la tumeur. La survie moyenne globale est de 602 jours +/- 120 jours pour les tumeurs ulcérées et de 801 jours +/- 149 jours pour les tumeurs non ulcérées. La médiane de survie globale est de 417 jours pour les tumeurs ulcérées et de 402 jours pour les tumeurs non ulcérées. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la taille de la tumeur (Test de Logrank,  $p=0.5$ ).

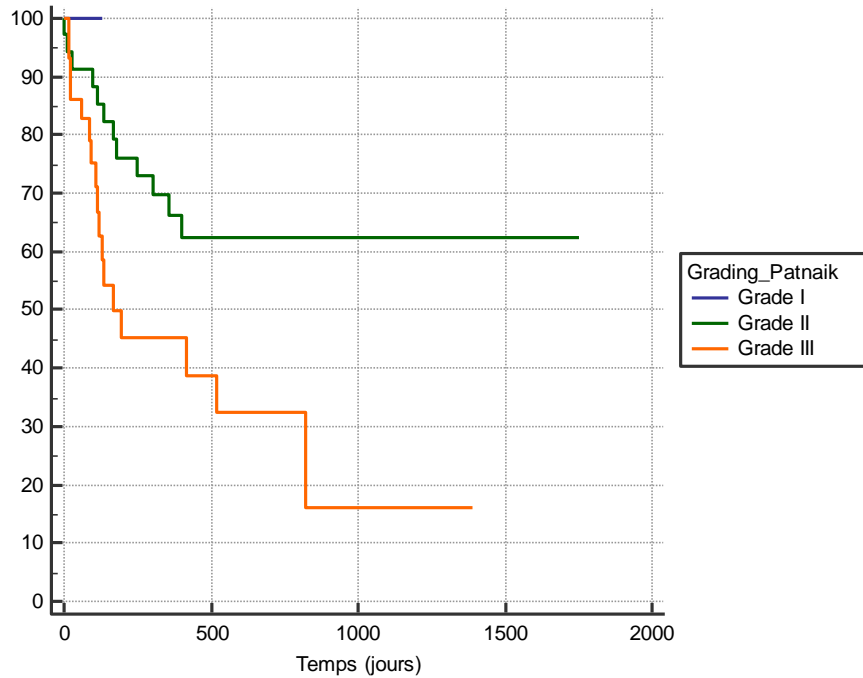
Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXVII. Ces différents taux ne sont pas significativement différents selon l'ulcération de la tumeur (Test de Khi-Deux,  $p > 0.05$ ).

|   | Ulcérée                 | Non Ulcérée             |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.25$ ) | 60% (15/25)             | 75.9% (22/29)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fischer, $p=1$ )     | 56.5% (13/23)           | 59.3% (16/27)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                                | 779 jours +/- 137 jours | 956 jours +/- 159 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.26$ )    | 56% (14/25)             | 72.4% (21/29)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )         | 47.8% (11/23)           | 51.9% (14/27)           |
| Durée moyenne de survie globale                                   | 602 jours +/- 120 jours | 801 jours +/- 149 jours |

**Tableau LXXXVII :** Indicateurs pronostiques en fonction du résultat de l'ulcération.

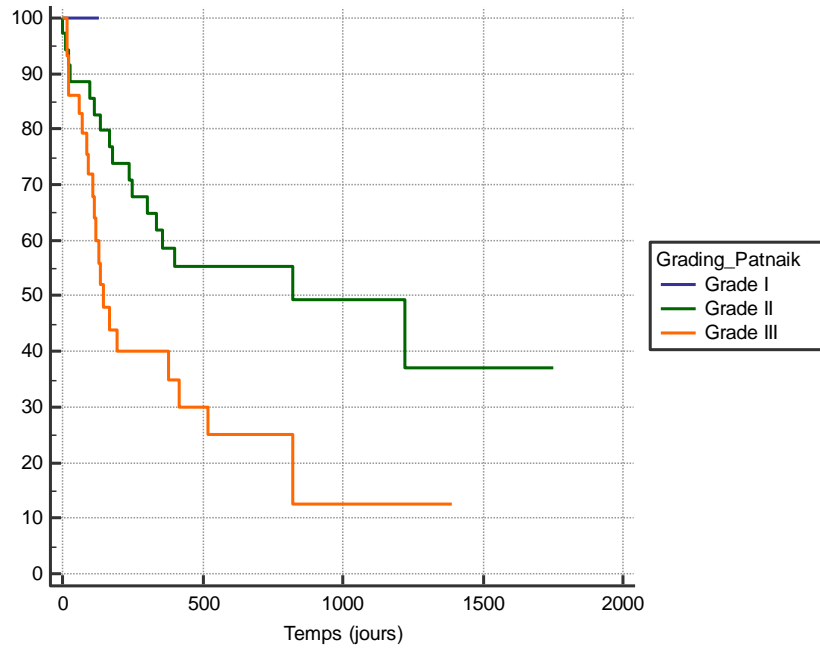
## 11. Valeur pronostique du grade histologique

### a. Grading de Patnaik



**Figure 44** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de grading de Patnaik de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.03$ ).

La Figure 44 représente les courbes de survie spécifique en fonction du grading de Patnaik de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 934 jours  $\pm$  105 jours pour les tumeurs de Grade II et de 107 jours  $\pm$  7 jours pour les tumeurs de Grade III. La médiane de survie spécifique est de 165 jours pour les tumeurs de Grade III et non atteinte pour les tumeurs de Grade II. Une différence significative est observée entre les durées de survie spécifique moyenne et médiane des tumeurs de Grade II et de Grade III. Les tumeurs de Grade III ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs de Grade II (Test de Logrank,  $p=0.03$ ).



**Figure 45** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de grading de Patnaik de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.04$ ).

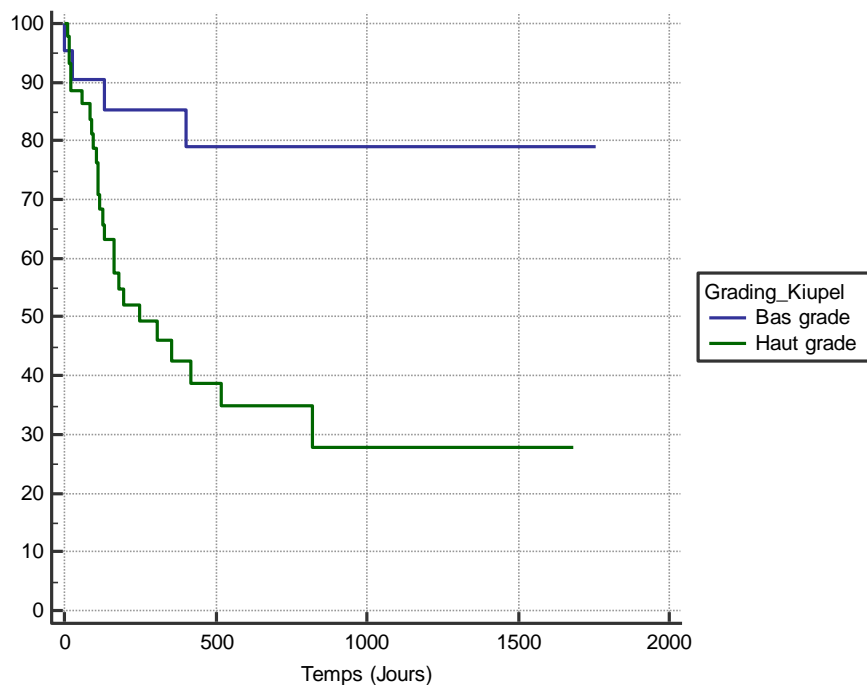
La Figure 45 représente les courbes de survie globale en fonction du grading de Patnaik de la tumeur. La survie moyenne globale est de 794 jours +/- 103 jours pour les tumeurs de Grade II et de 105 jours +/- 7 jours pour les tumeurs de Grade III. La médiane de survie globale est de 144 jours pour les tumeurs de Grade III et de 822 jours pour les tumeurs de Grade II. Une différence significative est observée entre les durées de survie globale moyenne et médiane des tumeurs de Grade II et de Grade III. Les tumeurs de Grade III ont une durée de survie globale significativement plus courte que les tumeurs de Grade II (Test de Logrank,  $p=0.04$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXVIII. Les taux de survie entre les Grades II et III sont significativement différents pour la survie spécifique à 6 mois et 1 an et la survie globale à 6 mois. Les tumeurs de Grade III ont des taux de survie spécifique et globale à 6 mois et spécifique à 1 an significativement diminués par rapport aux tumeurs de Grade II (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ).

|  | Grade II                | Grade III             |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.01) | 79.4% (27/34)           | 46.2% (12/26)         |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.04)   | 66.7% (22/33)           | 37.5% (9/24)          |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 934 jours +/- 105 jours | 107 jours +/- 7 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.004)   | 76.5% (26/34)           | 38.5% (10/26)         |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=1)         | 57.6% (19/33)           | 29.2% (7/24)          |
| Durée moyenne de survie globale                                | 794 jours +/- 103 jours | 105 jours +/- 7 jours |

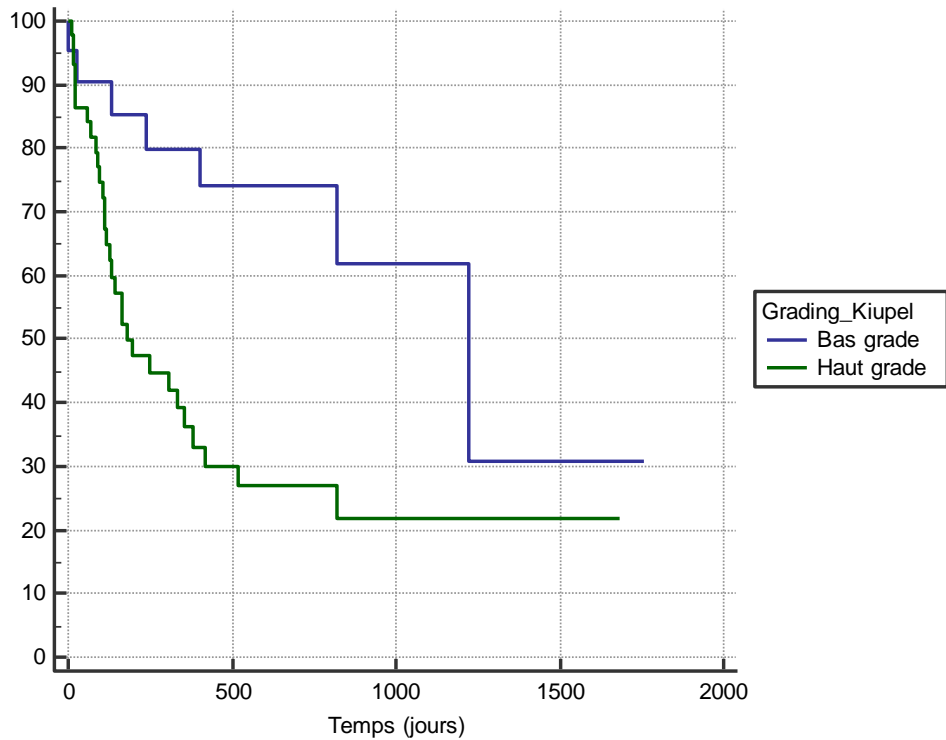
**Tableau LXXXVIII** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat du grading de Patnaik.

### b. Grading de Kiupel



**Figure 46** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de grading de Kiupel de la tumeur. (Test de Logrank, p=0.003).

La Figure 46 représente les courbes de survie spécifique en fonction du Grading de Kiupel de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 1420 jours +/- 150 jours pour les tumeurs de Bas Grade et de 639 jours +/- 123 jours pour les tumeurs de Haut Grade et non atteinte pour les tumeurs de Bas grade. La médiane de survie spécifique est de 249 jours pour les tumeurs de Haut Grade. Une différence significative entre les durées de survie spécifique moyenne et médiane des tumeurs de Bas grade et de Haut grade est observée. Les tumeurs de Haut grade ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs de Bas Grade (Test de Logrank, p=0.003).



**Figure 47** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de grading de Kiupel de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.005$ ).

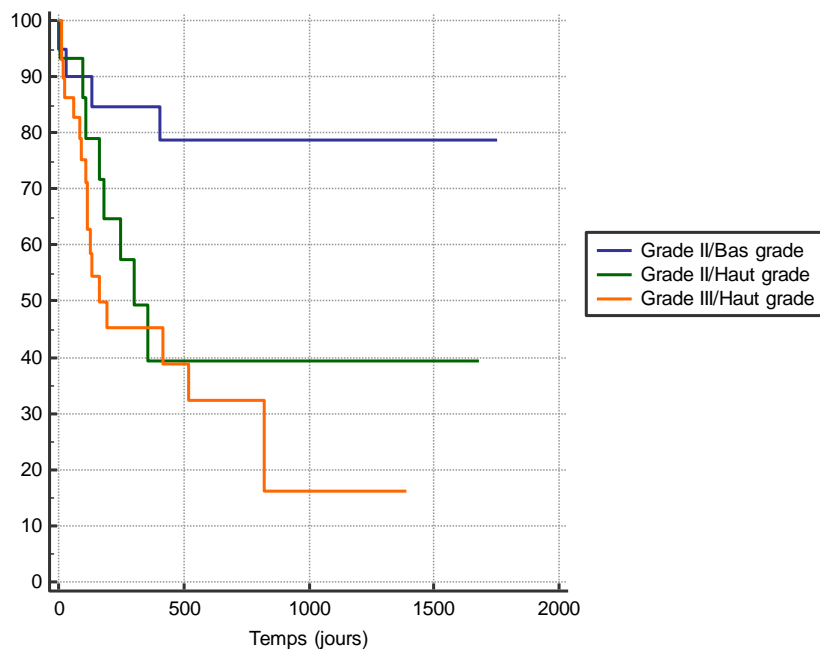
La Figure 47 représente les courbes de survie globale en fonction du Grading de Kiupel de la tumeur. La survie moyenne globale est de 1066 jours +/- 184 jours pour les tumeurs de Bas Grade et de 534 jours +/- 107 jours pour les tumeurs de Haut Grade. La médiane de survie globale est de 181 jours pour les tumeurs de Haut Grade et de 1224 jours pour les tumeurs de Bas grade. Une différence significative entre les durées de survie globale moyenne et médiane des tumeurs de Bas grade et de Haut grade est observée. Les tumeurs de Haut grade ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs de Bas Grade (Test de Logrank,  $p=0.005$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau LXXXIX. Les taux de survie entre les tumeurs de Bas grade et de Haut grade sont significativement différents pour la survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an. Les tumeurs de Haut grade ont un taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an significativement diminué par rapport aux tumeurs de Bas grade (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ).

|  | Bas grade                | Haut grade              |
|--|--------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.04) | 84.2% (16/19)            | 56.1% (23/41)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.001)  | 84.2% (16/19)            | 39.5% (15/38)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 1420 jours +/- 150 jours | 639 jours +/- 123 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.01)    | 84.2% (16/19)            | 48.8% (20/41)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.0006)    | 78.9% (15/19)            | 28.9% (11/38)           |
| Durée moyenne de survie globale                                | 1066 jours +/- 184 jours | 534 jours +/- 107 jours |

**Tableau LXXXIX** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat du grading de Kiupel.

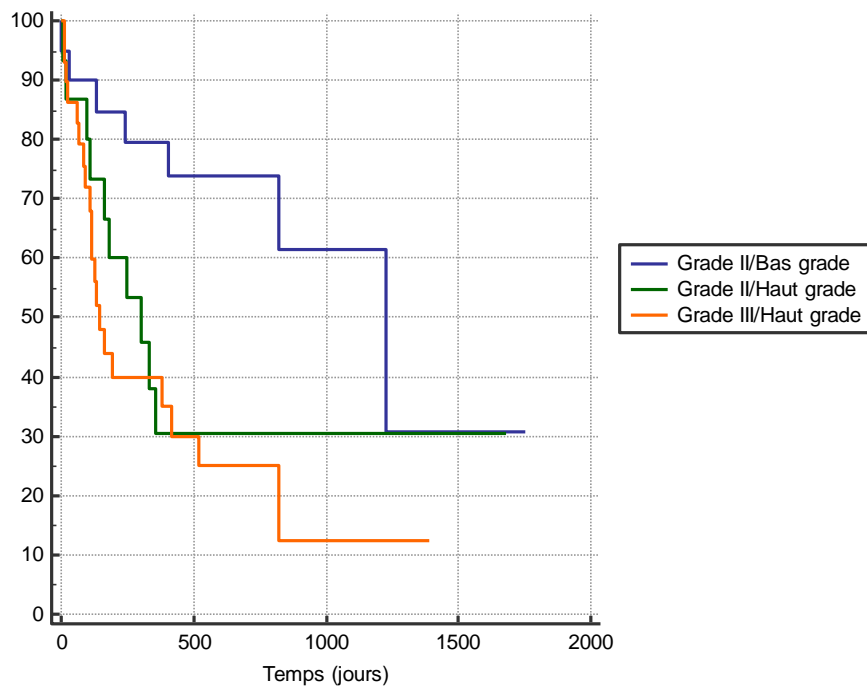
### c. Combinaison des Grading de Patnaik et de Kiupel



**Figure 48** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la combinaison des grading. (Test de Logrank, p=0.7).

La Figure 48 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la combinaison des Grading de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 1412 jours +/- 152 jours pour les tumeurs de Grade II/Bas grade, de 781 jours +/- 207 jours pour les tumeurs de Grade II/Haut grade et de 470 jours +/- 117 jours pour les tumeurs de Grade III/Haut grade. La médiane de survie spécifique est de 305 jours pour les tumeurs de Grade II/Haut grade et de 165 jours pour les tumeurs de Grade III/Haut grade ; elle n'est pas atteinte pour les tumeurs de Grade II/Bas grade. Il existe une différence significative des durées de survie en fonction de la combinaison des

Grading (Test de Logrank,  $p=0.01$ ). Plus le grade est élevé, plus la durée de survie spécifique est courte.



**Figure 49 :** Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la combinaison des Grading. (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

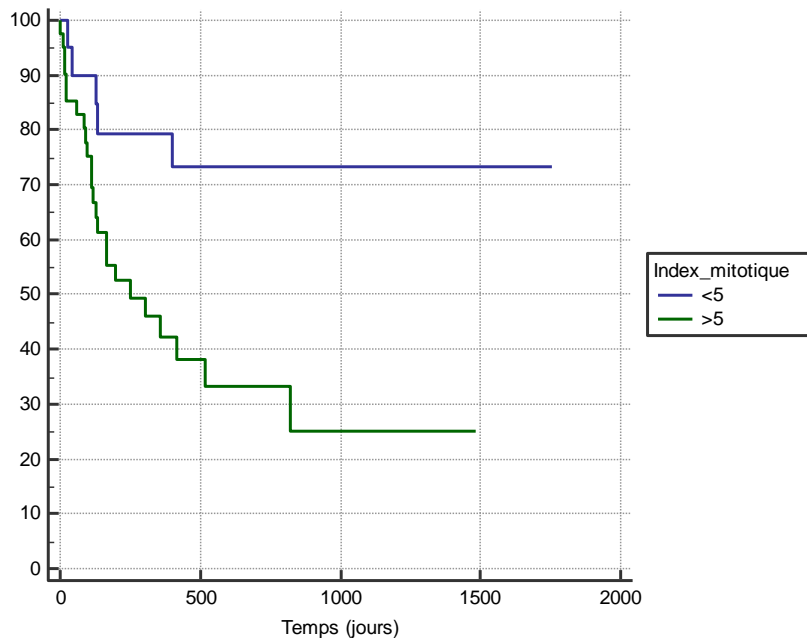
Le Figure 49 représente les courbes de survie globale en fonction de la combinaison des Grading de la tumeur. La survie moyenne globale est de 1060 jours +/- 184 jours pour les tumeurs de Grade II/Bas grade, de 644 jours +/- 186 jours pour les tumeurs de Grade II/Haut grade et de 399 jours +/- 100 jours pour les tumeurs de Grade III/Haut grade. La médiane de survie globale est de 305 jours pour les tumeurs de Grade II/Haut grade, de 1224 jours pour les tumeurs de Grade II/Bas grade et de 144 jours pour les tumeurs de Grade III/Haut grade. Il existe une différence significative des durées de survie en fonction de la combinaison des Grading (Test de Logrank,  $p=0.01$ ). Plus le grade est élevé, plus la durée de survie globale est courte.

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XC. Les taux de survies spécifique et globale à 6 mois et 1 an ont tendance à décroître significativement avec l'augmentation du grade des tumeurs. Pour les tumeurs de Grade II/Haut grade, les taux de survie spécifique et globale à 6 mois ne sont pas significativement différents de ceux des tumeurs de Grade II/Bas grade, mais ces taux deviennent significativement différents pour la survie spécifique et globale à 1 an (Test de Fisher,  $p<0.05$ ).

|  | Grade II/Bas grade       | Grade II/Haut grade     | Grade III/Haut grade    |
|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.02) | 84.2% (16/19)            | 73.3% (11/15)           | 46.2 % (12/26)          |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.006)  | 84.2% (16/19)            | 42.9% (6/14)            | 37.5% (9/24)            |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 1412 jours +/- 152 jours | 781 jours +/- 207 jours | 470 jours +/- 117 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Khi-deux, p=0.007)   | 84.2% (16/19)            | 66.7% (10/15)           | 38.5% (10/26)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Khi-deux, p=0.002)     | 78.9% (15/19)            | 28.6% (4/14)            | 29.2% (7/24)            |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 1060 jours +/- 184 jours | 644 jours +/- 186 jours | 399 jours +/-100 jours  |

**Tableau XC** : Indicateurs pronostiques en fonction de la combinaison des grades de la tumeur.

## 12. Valeur pronostique de l'index mitotique

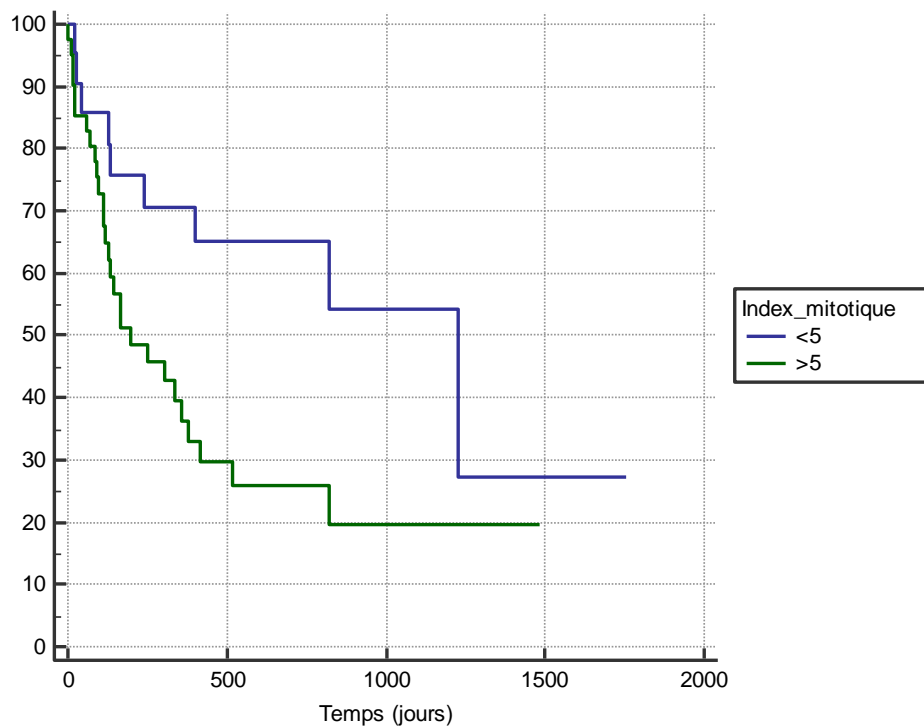


**Figure 50** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de l'index mitotique de la tumeur. (Test de Logrank, p=0.008).

La Figure 50 représente les courbes de survie spécifique en fonction de l'index mitotique de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 1328 jours +/- 164 jours pour les tumeurs d'index mitotique <5 et de 555 jours +/- 109 jours pour les tumeurs d'index mitotique >5. La médiane de survie spécifique est de 249 jours pour les tumeurs d'index mitotique >5 et non atteinte pour les tumeurs d'index mitotique <5. Une différence significative entre les durées de survie spécifique moyenne et médiane des tumeurs d'index mitotique <5 et >5 est observée. Les tumeurs d'index



mitotique >5 ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs d'index mitotique <5 (Test de Logrank,  $p=0.008$ ).



**Figure 51** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de l'index mitotique de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.02$ ).

La Figure 51 représente les courbes de survie globale en fonction de l'index mitotique de la tumeur. La survie moyenne globale est de 949 jours +/- 179 jours pour les tumeurs d'index mitotique <5 et de 473 jours +/- 95 jours pour les tumeurs d'index mitotique >5. La médiane de survie globale est de 195 jours pour les tumeurs d'index mitotique >5 et de 1224 jours pour les tumeurs d'index mitotique <5. Une différence significative entre les durées de survie globale moyenne et médiane des tumeurs de d'index mitotique <5 et >5 est observée. Les tumeurs d'index mitotique >5 ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs d'index mitotique <5 (Test de Logrank,  $p=0.02$ ).

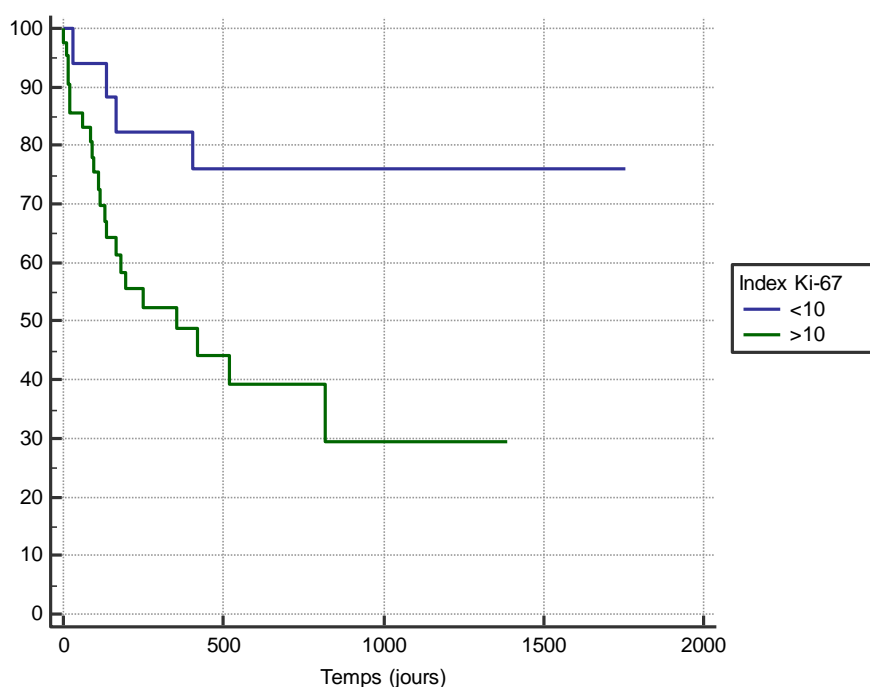
Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XCI. Les taux de survie entre les tumeurs d'index mitotique <5 et >5 sont significativement différents pour les taux de survie spécifique et globale à 1 an. Les tumeurs d'index mitotique >5 ont un taux de survie spécifique et globale à 1 an significativement diminué par rapport aux tumeurs d'index

mitotique  $<5$  (Test de Fisher,  $p < 0.05$ ). La différence entre les taux de survie spécifique et globale à 6 mois n'est pas significative (Test de Fisher,  $p > 0.05$ ).

|   | Index mitotique $<5$     | Index mitotique $>5$    |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.09$ ) | 80% (16/20)              | 55.3% (21/38)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.004$ )  | 80% (16/20)              | 37.1% (13/35)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                                | 1328 jours +/- 164 jours | 555 jours +/- 109 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.09$ )    | 75% (15/20)              | 50% (19/38)             |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.004$ )     | 70% (14/1)               | 28.6% (10/35)           |
| Durée moyenne de survie globale                                   | 949 jours +/- 179 jours  | 473 jours +/- 95 jours  |

**Tableau XCI** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat de l'index mitotique de la tumeur.

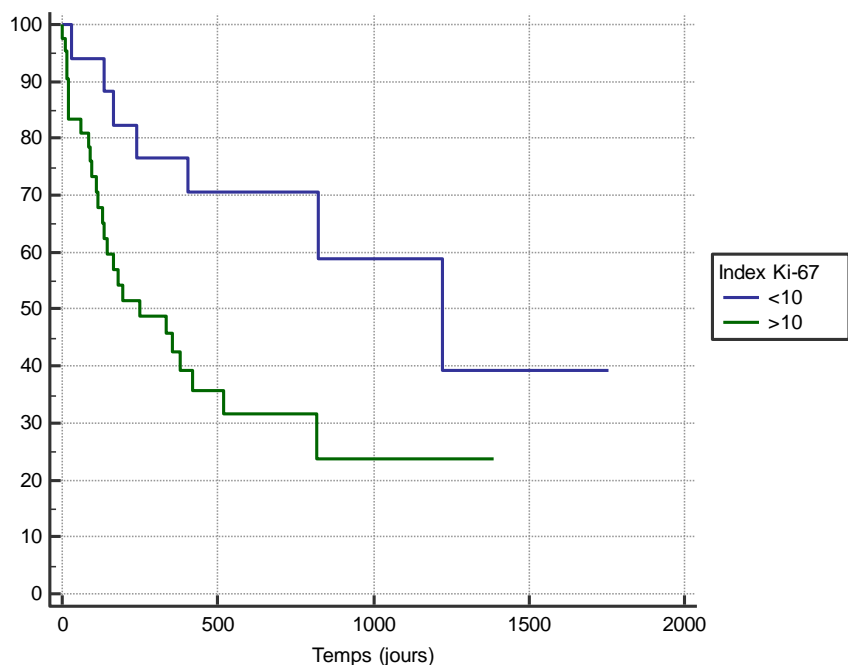
### 13. Valeur pronostique de l'index Ki-67



**Figure 52** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de l'index Ki-67 de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.01$ ).

La Figure 52 représente les courbes de survie spécifique en fonction de l'index Ki-67 de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 1100 jours +/- 127 jours pour les tumeurs d'index Ki-67  $<10\%$  et de 623 jours +/- 116 jours pour les tumeurs d'index Ki-67  $>10\%$ . La médiane de survie

spécifique est de 356 jours pour les tumeurs d'index Ki-67 >10%. Une différence significative entre les durées de survie spécifique moyenne et médiane des tumeurs d'index Ki-67 <10% et >10% est observée. Les tumeurs d'index Ki-67 >10% ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs d'index Ki-67 <10% (Test de Logrank,  $p=0.01$ ).



**Figure 53** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de l'index Ki-67 de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.02$ ).

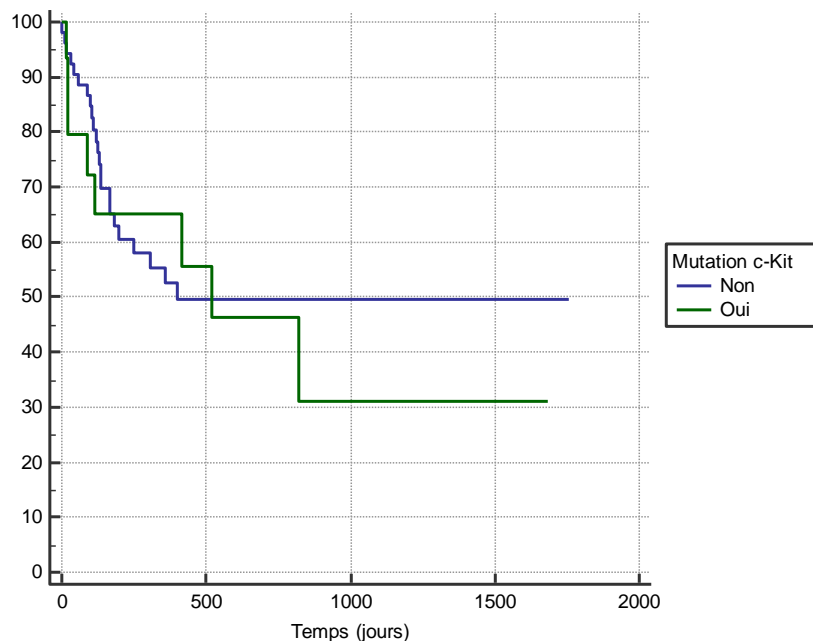
La Figure 53 représente les courbes de survie globale en fonction de l'index Ki-67 de la tumeur. La survie moyenne globale est de 938 jours +/- 132 jours pour les tumeurs d'index Ki-67 <10% et de 537 jours +/- 103 jours pour les tumeurs d'index Ki-67 >10%. La médiane de survie globale est de 249 jours pour les tumeurs d'index Ki-67 >10% et de 1224 jours pour les tumeurs d'index Ki-67 <10%. Une différence significative entre les durées de survie globale moyenne et médiane des tumeurs d'index Ki-67 <10% et >10%. Les tumeurs d'index Ki-67 >10% ont une durée de survie significativement plus courte que les tumeurs d'index Ki-67 <10% (Test de Logrank,  $p=0.02$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XCII. Les taux de survie entre les tumeurs d'index Ki-67 <10% et >10% sont significativement différents pour les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an. Les tumeurs d'index Ki-67 >10% ont un taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an significativement diminué par rapport aux tumeurs d'index Ki-67 <10% (Test de Fisher,  $p< 0.05$ ).

|  | Index Ki-67 <10%         | Index Ki-67 >10%        |
|--|--------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.03) | 88.2% (15/17)            | 56.4% (22/39)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.02)   | 82.4% (14/17)            | 44.4% (16/36)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 1100 jours +/- 127 jours | 623 jours +/- 116 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.01)    | 88.2% (15/17)            | 51.3% (20/39)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.0006)    | 76.5% (13/17)            | 36.1% (13/36)           |
| Durée moyenne de survie globale                                | 938 jours +/- 132 jours  | 537 jours +/- 103 jours |

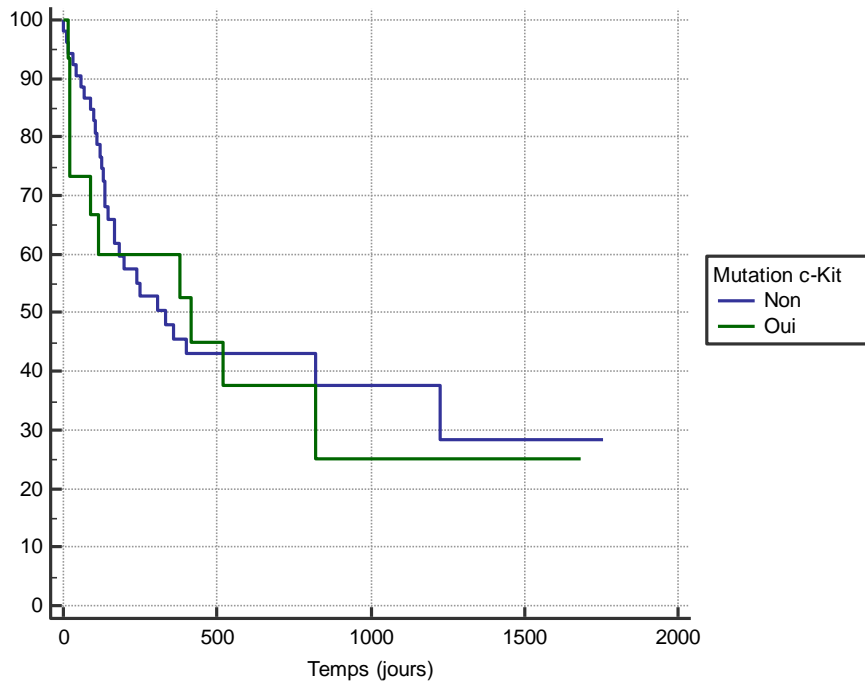
**Tableau XCII** : Indicateurs pronostiques en fonction du résultat de l'index Ki-67 de la tumeur.

#### 14. Valeur pronostique de la mutation c-Kit



**Figure 54** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur. (Test de Logrank, p=0.7).

La Figure 54 représente les courbes de survie spécifique en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur. La survie moyenne spécifique est de 949 jours +/- 122 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* négatif et de 752 jours +/- 203 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* positif. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* positif et de 402 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* négatif. Aucune différence significative n'est montrée en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur (Test de Logrank, p=0.7).



**Figure 55** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur. (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

La Figure 55 représente les courbes de survie globale en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur. La survie moyenne globale est de 745 jours +/- 116 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* négatif et de 640 jours +/- 182 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* positif. La médiane de survie globale est de 417 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* positif et de 334 jours pour les tumeurs de statut mutationnel *c-Kit* négatif. Aucune différence significative n'est montrée en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XCIII. Aucune différence significative n'est montrée en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur (Test de Fisher,  $p>0.05$ )

|   | <i>c-Kit</i> positif    | <i>c-Kit</i> négatif    |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.8) | 60% (9/15)              | 65.3% (32/49)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.8)   | 57.1% (8/15)            | 52.2% (24/46)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                            | 752 jours +/- 203 jours | 949 jours +/- 122 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.8)    | 53.3% (8/15)            | 61.2% (30/49)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.8)      | 50% (7/14)              | 43.5% (20/46)           |
| Durée moyenne de survie globale                               | 640 jours +/- 182 jours | 745 jours +/- 116 jours |

**Tableau XCIII** : Indicateurs pronostiques en fonction du statut mutationnel *c-Kit* de la tumeur.

L'âge au diagnostic a un impact sur le pronostic, les chiens âgés de plus de 9 ans ont une durée de survie réduite de manière significative par rapport aux chiens de moins de 9 ans.

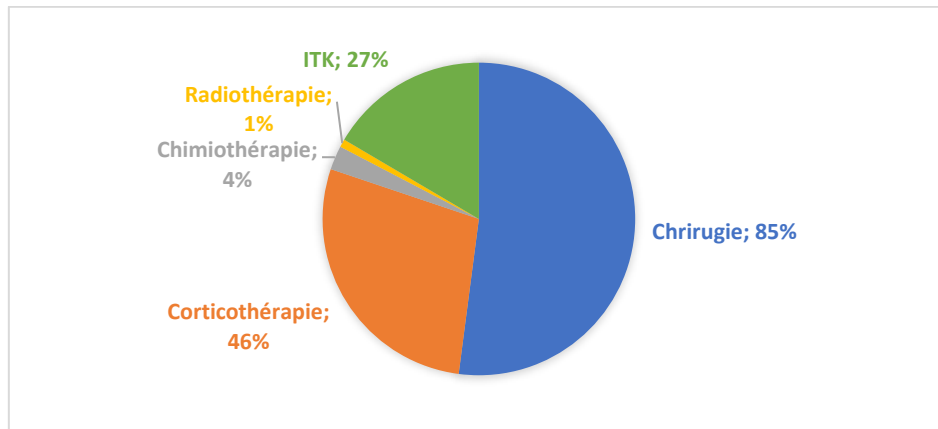
Les tumeurs localisées sur les « Membres Postérieurs » semblent de plus mauvais pronostic et de manière significative en comparaison à celles localisées sur les « Membres Antérieurs », la « Tête et Cou » et la zone « Ano-génitale ».

Les grades histologiques ont un effet important sur le pronostic, les tumeurs de Grade III de Patnaik et de Haut grade de Kiupel ont un pronostic plus négatif et de manière significative par rapport aux tumeurs de plus bas grade. Cet impact est conservé lorsque les 2 systèmes de Grading sont combinés.

Les index mitotique et Ki-67 ont également un impact sur le pronostic. Les tumeurs ayant des index mitotiques et Ki-67 élevés (respectivement supérieurs à 5 et 10%) ont un pronostic plus réservé et de manière significative par rapport aux tumeurs avec des index faibles.

## E. Résultats thérapeutiques

### 1. Généralités sur les protocoles thérapeutiques



**Figure 56** : Principaux traitements utilisés dans la cohorte d'étude.

Sur les 74 animaux de la cohorte, 85% des animaux ont eu une exérèse chirurgicale de la tumeur (63 individus), 46% ont reçu une corticothérapie (34 individus), 27% ont reçu des ITKs (20 individus), 4% ont reçu une chimiothérapie antimétabolique (3 individus) et seulement 1 animal a été traité avec de la radiothérapie (Figure 56).

Les Principaux protocoles thérapeutiques sont regroupés dans le tableau XCIV. La chirurgie est souvent utilisée comme seul traitement (26 individus, 36%), puis combinée avec une corticothérapie (19 individus, 26%). Les ITKs sont souvent combinés avec un autre traitement, avec la chirurgie (8 individus, 11%), avec la corticothérapie (1 individu, 1%), avec corticothérapie et chirurgie (7 individus, 10%) et avec corticothérapie, chimiothérapie et chirurgie (1 individu, 1%).

| Catégories thérapeutique                            | Nombre de cas | Pourcentage |
|---|---------------|-------------|
| Non traités   | 3/74          | 4%          |
| Chirurgie seule                                     | 26/74         | 36%         |
| Corticothérapie seule                               | 3/74          | 4%          |
| ITKs seuls  | 3/74          | 4%          |
| Chirurgie + Corticothérapie                         | 19/74         | 26%         |
| Chirurgie + Radiothérapie                           | 1/74          | 1%          |
| Corticothérapie + Chimiothérapie                    | 1/74          | 1%          |
| Chirurgie + ITKs                                    | 8/74          | 11%         |
| Corticothérapie + ITKs                              | 1/74          | 1%          |
| Chirurgie + Corticothérapie + ITKs                  | 7/74          | 10%         |
| Chirurgie + Corticothérapie + Chimiothérapie        | 1/74          | 1%          |
| Chirurgie + Corticothérapie + Chimiothérapie + ITKs | 1/74          | 1%          |

**Tableau XCIV** : Résumé des principaux protocoles thérapeutiques utilisés dans la cohorte d'étude.

## 2. Chirurgie

### a. Influence de l'exérèse chirurgicale

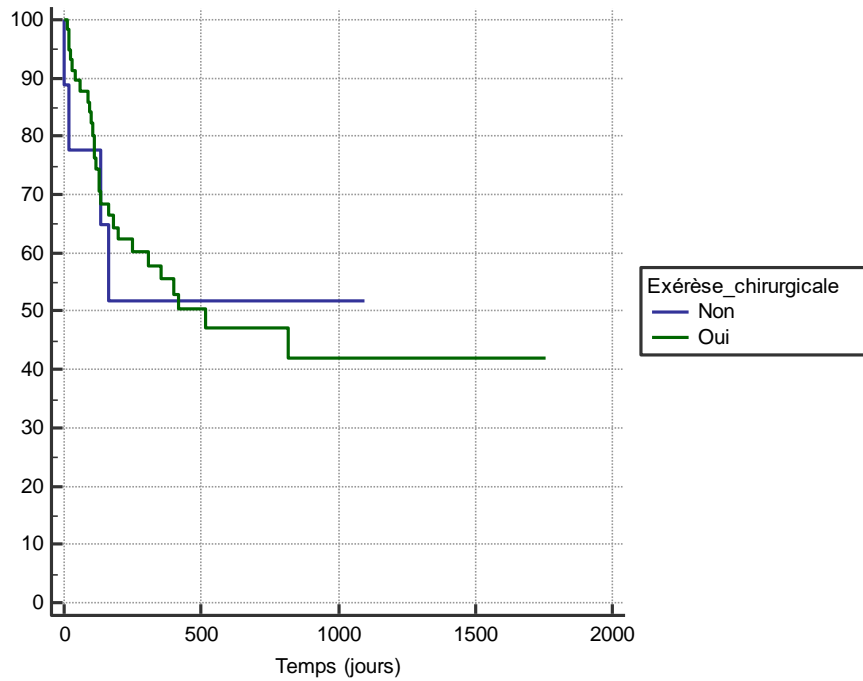
Les répartitions des mastocytomes opérés ou non selon différents critères sont répertoriées dans le Tableau XCV. Il n'y a pas de différence significative entre les tumeurs opérées ou non en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur, ni de la région anatomique, du bilan d'extension au diagnostic de la taille de la tumeur, de l'ulcération, du Grading de Kiupel, de l'index de l'index mitotique ou de l'index Ki-67 (Test de Fisher ou Khi-deux,  $p > 0.05$ ). Les tumeurs de Grade III de Patnaik sont significativement moins opérées que les tumeurs de Grade II de Patnaik (Test de Khi-deux,  $p = 0.02$ ).

|   | Mastocytomes opérés | Mastocytomes non opérés | Effectif total |
|---|---------------------|-------------------------|----------------|
| Caractère Unique ou multiple (Test de Fisher, $p = 1$ ) |                     |                         |                |
| Tumeur Unique   | 65.3% (47/72)       | 9.7% (7/72)             | 75% (54/72)    |
| Tumeurs multiples                                       | 22.2% (16/72)       | 2.8% (2/72)             | 25% (18/72)    |
| Régions Anatomiques (Test de Khi-deux, $p = 0.68$ )     |                     |                         |                |
| « Tête et Cou »   | 11.5% (6/52)        | 3.8% (2/52)             | 15.4% (8/52)   |
| « Membres Antérieurs »                                  | 19.2% (10/52)       | 3.8% (2/52)             | 23.1% (12/52)  |
| « Membres Postérieurs »                                 | 19.2% (10/52)       | 1.9% (1/52)             | 21.2% (11/52)  |
| « Tronc »   | 13.5% (7/52)        | 0% (0/52)               | 13.5% (7/52)   |
| « Ano-Génitale »  | 23.1% (12/52)       | 3.8% (2/52)             | 26.9% (14/52)  |



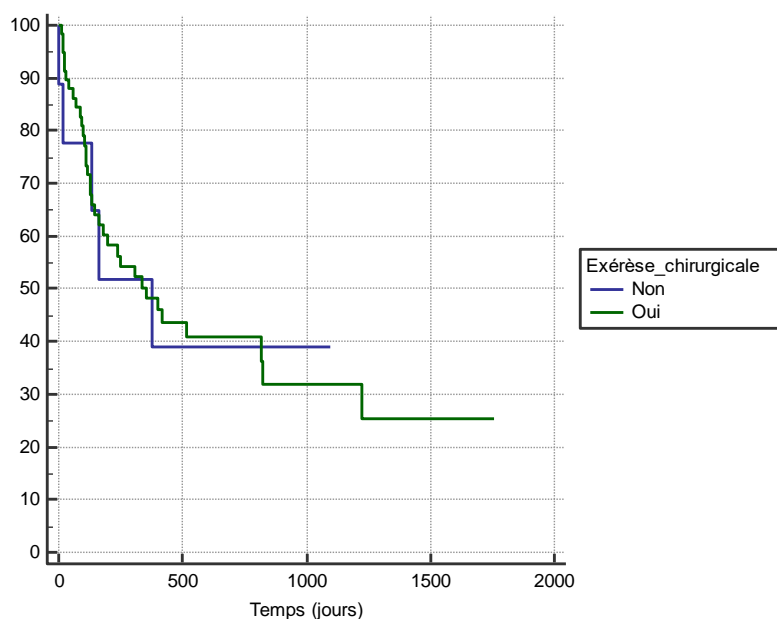
| Bilan d'extension (Test de Fisher, p=1)                 |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Bilan Positif   | 44.4% (32/72) | 43.1% (31/72) | 87.5% (63/72) |
| Bilan Négatif   | 5.6% (4/72)   | 6.9% (5/72)   | 12.5% (9/72)  |
| Taille Tumeur (Test de Khi-deux, p=0.5)                 |               |               |               |
| <2 cm   | 22.4% (15/67) | 4.5% (3/67)   | 26.9% (18/67) |
| 2-5 cm  | 49.3% (33/67) | 6% (4/67)     | 55.2% (37/67) |
| 5-10 cm   | 11.9% (8/37)  | 0% (0/67)     | 11.9% (8/67)  |
| >10 cm  | 4.5% (3/67)   | 1.5% (1/67)   | 6% (4/67)     |
| Ulcération (Tes de Fisher, p=0.7)                       |               |               |               |
| Ulcérée   | 41.7% (25/60) | 5% (3/60)     | 46.7% (28/60) |
| Non Ulcérée   | 45% (27/60)   | 8.3% (5/60)   | 53.3% (32/60) |
| Grading Patnaik (Test de Khi-deux, p=0.02)              |               |               |               |
| Grade I   | 0% (0/67)     | 1.5% (1/60)   | 1.5% (1/60)   |
| Grade II  | 49.3% (33/67) | 4.5% (3/67)   | 53.7% (36/67) |
| Grade III   | 37.3% (25/67) | 7.5% (5/30)   | 44.8% (30/67) |
| Grading Kiupel (Test de Fisher, p=0.7)                  |               |               |               |
| Bas Grade   | 28.4% (19/67) | 4.5% (3/67)   | 32.8% (22/67) |
| Haut Grade  | 58.2% (39/67) | 9% (6/67)     | 67.2% (45/67) |
| Combinaison de Grades (Test de Khi-deux, p=0.6)         |               |               |               |
| Grade II/Bas grade                                      | 28.8% (19/66) | 3% (2/66)     | 31.8% (21/66) |
| Grade II/Haut grade                                     | 21.2% (14/66) | 1.5% (1/66)   | 22.7% (15/66) |
| Grade III/Haut grade                                    | 37.9% (25/66) | 7.6% (5/66)   | 45.5% (30/66) |
| Index Ki-67 (Tes de Fisher, p=0.4)                      |               |               |               |
| <10%  | 27% (17/63)   | 1.6% (1/63)   | 28.6% (18/63) |
| >10%  | 60.3% (38/63) | 11.1% (7/63)  | 71.4% (45/63) |
| Index mitotique (Test de Fisher, p=0.2)                 |               |               |               |
| <5  | 33.8% (22/65) | 1.5% (1/65)   | 35.4% (23/65) |
| >5  | 53.8% (35/65) | 10.8% (7/65)  | 64.6% (42/65) |
| Statut mutationnel <i>c-Kit</i> (Test de Fisher, p=0.4) |               |               |               |
| Positif   | 18.1% (13/72) | 4.2% (3/72)   | 22.2% (16/72) |
| Négatif   | 69.4% (50/72) | 8.3% (6/72)   | 77.8% (56/72) |

**Tableau XCV** : Répartition des caractéristiques de la population en fonction de la réalisation ou non d'une exérèse chirurgicale.



**Figure 57** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale. (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).

La Figure 57 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale. La survie moyenne spécifique est de 595 jours +/- 67 jours pour les tumeurs opérées et de 631 jours +/- 185 jours pour les tumeurs non opérées. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les tumeurs opérées et n'est pas atteinte pour les tumeurs non opérées. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).



**Figure 58** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale. (Test de Logrank,  $p=1$ ).

La Figure 58 représente les courbes de survie globale en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale. La survie moyenne globale est de 523 jours +/- 63 jours pour les tumeurs opérées et de 532 jours +/- 174 jours pour les tumeurs non opérées. La médiane de survie globale est de 356 jours pour les tumeurs opérées et de 379 jours pour les tumeurs non opérées. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale (Test de Logrank,  $p=1$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XCVI. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale de la tumeur (Test de Fisher,  $p>0.4$ ).

|  | Opérée                 | Non opérée              |
|--|------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.4$ ) | 65.5% (36/55)          | 50% (4/8)               |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )     | 53.8% (28/52)          | 50% (4/8)               |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 595 jours +/- 67 jours | 631 jours +/- 185 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.7$ )    | 60% (33/55)            | 50% (4/8)               |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )        | 44.2% (23/52)          | 50% (4/8)               |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 523 jours +/- 63 jours | 532 jours +/- 174 jours |

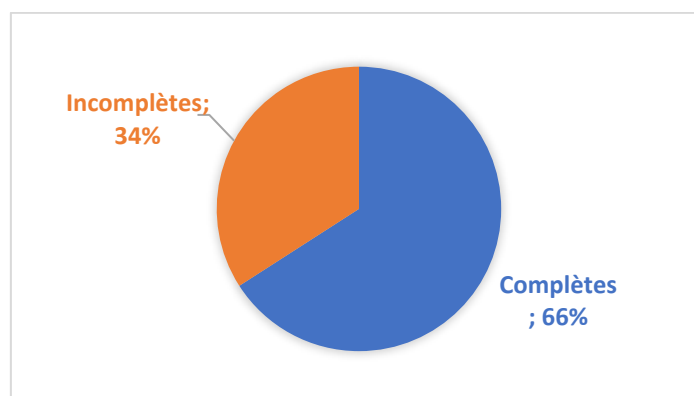
**Tableau XCVI** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale.

Les taux de récurrence et les durées moyennes de rémission spécifique et globale ne sont pas significativement différentes entre les tumeurs opérées et non opérées (Tableau XCVII).

|   | Opérée                 | Non opérée             |
|---|------------------------|------------------------|
| Taux de récurrence<br>(Test de Fisher, p=0.7)                     | 64.4% (38/59)          | /                      |
| Durée moyenne de rémission spécifique<br>(Test de Logrank, p=0.8) | 202 jours +/- 27 jours | 271 jours +/- 68 jours |
| Durée moyenne de rémission globale<br>(Test de Logrank, p=0.3)    | 195 jours +/- 26 jours | 271 jours +/- 68 jours |

**Tableau XCVII** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une exérèse chirurgicale.

### b. Influence du statut des marges chirurgicales



**Figure 59** : Proportion d'animaux ayant des marges chirurgicales complètes ou incomplètes.

Sur les 44 animaux opérés, 66% des animaux ont eu une exérèse chirurgicale complète de la tumeur (29 individus), et 34% ont eu une exérèse chirurgicale incomplète de la tumeur (15 individus) (Figure 59). Cette différence est significative (Test de Fisher,  $p < 0.01$ ).

Les répartitions des mastocytomes avec des marges chirurgicales complètes ou incomplètes selon différents critères sont répertoriées dans le Tableau XCVIII. Il n'y a pas de différence significative entre les tumeurs opérées avec des marges chirurgicales complètes ou non en fonction des différents critères (Test de Khi-deux,  $p > 0.05$ ).

|  | Marges complètes | Marges incomplètes | Effectif total |
|--|------------------|--------------------|----------------|
| Caractère Unique ou multiple (Test de Fisher, p=0.7) |                  |                    |                |
| Tumeur Unique  | 50% (22/44)      | 29.5% (13/44)      | 79.5% (34/44)  |
| Tumeurs multiples                                    | 15.9% (7/44)     | 4.5% (2/44)        | 20.5% (9/44)   |

| Régions Anatomiques (Test de Khi-deux, p=0.3)            |               |               |               |
|--|---------------|---------------|---------------|
| « Tête et Cou »  | 8.6% (3/35)   | 5.7% (2/35)   | 14.3% (5/35)  |
| « Membres Antérieurs »                                   | 17.1% (6/35)  | 8.6% (3/35)   | 25.7% (9/35)  |
| « Membres Postérieurs »                                  | 14.3% (5/35)  | 5.7% (2/35)   | 20% (7/35)    |
| « Tronc »  | 2.9% (1/35)   | 11.4% (4/35)  | 14.3% (5/35)  |
| « Ano-Génitale »   | 20% (7/35)    | 5.7% (2/35)   | 25.7% (9/35)  |
| Bilan d'extension (Test de Fisher, p=0.6)                |               |               |               |
| Bilan Positif  | 8.7% (2/23)   | 8.7% (2/23)   | 17.4% (4/23)  |
| Bilan Négatif  | 60.9% (14/23) | 21.7% (5/23)  | 82.6% (19/23) |
| Taille Tumeur (Test de Khi-deux, p=0.3)                  |               |               |               |
| <2 cm  | 22.5% (9/40)  | 2.5% (3/40)   | 25% (10/40)   |
| 2-5 cm   | 37.5% (15/40) | 17.5% (7/40)  | 55% (22/40)   |
| 5-10 cm  | 7.5% (3/40)   | 7.5% (3/40)   | 15% (6/40)    |
| >10 cm   | 2.5% (1/40)   | 2.5% (1/40)   | 5% (2/40)     |
| Ulcération (Tes de Fisher, p=0.7)                        |               |               |               |
| Ulcérée  | 38.9% (14/36) | 11.1% (4/36)  | 50% (18/36)   |
| Non Ulcérée  | 33.3% (12/36) | 16.7% (6/36)  | 50% (18/36)   |
| Grading Patnaik (Test de Fisher, p=1)                    |               |               |               |
| Grade II   | 42.5% (17/40) | 17.5% (7/40)  | 60% (24/40)   |
| Grade III  | 30% (12/40)   | 10% (4/40)    | 40% (16/40)   |
| Grading Kiupel (Test de Fisher, p=0.3)                   |               |               |               |
| Bas Grade  | 27.5% (11/40) | 5% (2/40)     | 32.5% (13/40) |
| Haut Grade   | 45% (18/40)   | 22.5% (9/40)  | 67.5% (27/40) |
| Combinaison de Grades (Test de Khi-deux, p=0.6)          |               |               |               |
| Grade II/Bas grade                                       | 27.5% (11/40) | 5% (2/40)     | 32.5% (13/40) |
| Grade II/Haut grade                                      | 15% (6/40)    | 12.5% (5/40)  | 27.5% (11/40) |
| Grade III/Haut grade                                     | 30% (12/40)   | 10% (4/40)    | 40% (16/40)   |
| Index Ki-67 (Tes de Fisher, p=0.7)                       |               |               |               |
| <10%   | 23.7% (9/38)  | 10.5% (4/38)  | 34.2% (13/38) |
| >10%   | 50% (19/38)   | 15.8% (6/38)  | 65.8% (25/38) |
| Index mitotique (Test de Fisher, p=0.7)                  |               |               |               |
| <5   | 25.6% (10/39) | 15.4% (6/39)  | 41% (16/39)   |
| >5   | 41% (16/39)   | 17.9% (7/39)  | 59% (23/39)   |
| Statut mutationnel <i>c-Kit</i> (Test de Fisher, p=0.08) |               |               |               |
| Positif  | 9.1% (4/44)   | 6.8% (3/44)   | 15.9% (7/44)  |
| Négatif  | 56.8% (25/44) | 27.3% (12/44) | 84.1% (37/44) |

**Tableau XCVIII:** Répartition des caractéristiques de la population en fonction de marges complètes et incomplètes lors de l'exérèse chirurgicale.

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau XCIX. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la qualité des marges lors de l'exérèse chirurgicale de la tumeur (Test de Fisher,  $p>0.3$ ).

|   | Marges complètes        | Marges incomplètes      |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.5$ )  | 70.4% (19/27)           | 53.8% (7/13)            |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.3$ )    | 61.5% (16/26)           | 41.7% (5/12)            |
| Durée moyenne de survie spécifique<br>(Test de Logrank, $p=0.3$ ) | 836 jours +/- 138 jours | 613 jours +/- 173 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.7$ )     | 63% (17/27)             | 53.8% (7/13)            |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )         | 50% (13/26)             | 41.7% (5/12)            |
| Durée moyenne de survie globale<br>(Test de Logrank, $p=1$ )      | 601 jours +/- 120 jours | 613 jours +/- 173 jours |

**Tableau XCIX** : Indicateurs pronostiques en fonction de la qualité des marges d'exérèse.

Les taux de récurrences et les durées moyennes de rémission spécifique et globale ne sont pas significativement différentes entre les tumeurs à marges complètes ou incomplètes (Tableau C).

|  | Marges complètes       | Marges incomplètes     |
|--|------------------------|------------------------|
| Taux de récurrence<br>(Test de Fisher, $p=1$ )                       | 58.6% (17/29)          | 64.3% (9/14)           |
| Durée moyenne de rémission spécifique<br>(Test de Logrank, $p=0.2$ ) | 251 jours +/- 54 jours | 170 jours +/- 92 jours |
| Durée moyenne de rémission globale<br>(Test de Logrank, $p=0.2$ )    | 240 jours +/- 51 jours | 170 jours +/- 92 jours |

**Tableau C** : Indicateurs pronostiques en fonction de la qualité des marges d'exérèse chirurgicale.

Les tumeurs de Grade III de Patnaik sont significativement moins opérées que les tumeurs de Grade II de Patnaik.

Les tumeurs ayant des marges chirurgicales complètes sont significativement plus représentées dans notre cohorte par rapport à celles ayant des marges chirurgicales incomplètes.

### 3. Radiothérapie

En regard du très faible nombre d'animaux ayant reçu une radiothérapie (seulement 1 individu), l'analyse statistique n'a pas d'intérêt. L'animal était atteint d'un mastocytome unique de Grade II de Patnaik et de Bas grade de Kiupel avec un index Ki-67 <10% et un index mitotique >5. L'animal a été traité par radiothérapie après une exérèse chirurgicale aux marges incomplètes. L'animal a survécu seulement 29 jours après le diagnostic de sa tumeur.

### 4. Corticothérapie



**Figure 60** : Répartition des animaux de la cohorte selon la réalisation d'une corticothérapie ou non.

Sur les 74 animaux de la cohorte, 46% des animaux ont eu une corticothérapie (34 individus), et 54% n'ont pas reçu de corticothérapie (40 individus) (Figure 60).

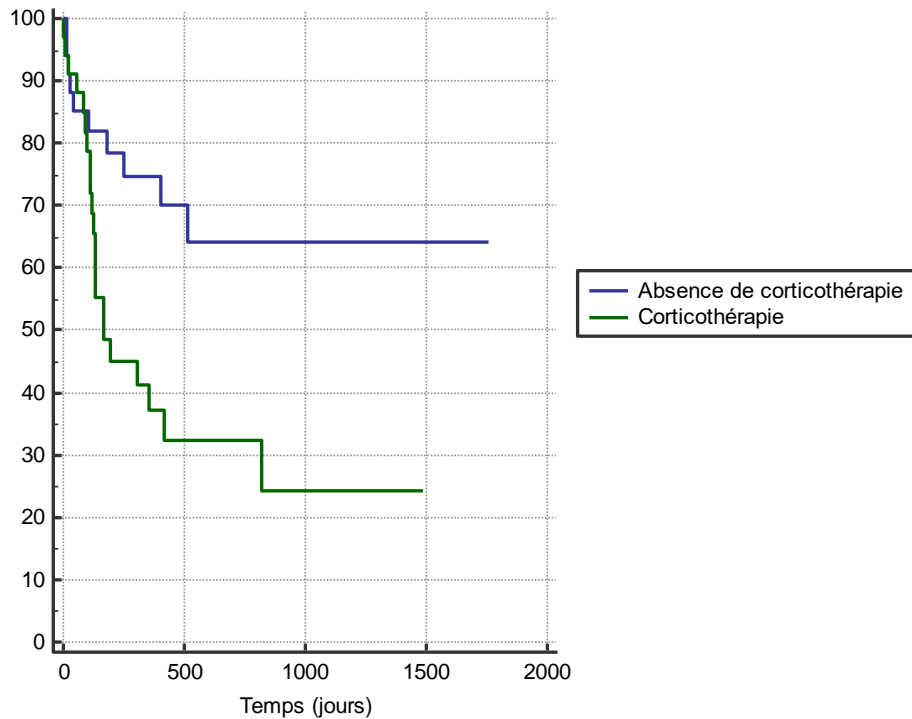
Les répartitions des mastocytomes ayant eu ou non une corticothérapie selon différents critères sont répertoriées dans le Tableau CI. Il n'y a pas de différence significative entre les animaux ayant eu ou non une corticothérapie en fonction des différents critères (Test de Khi-deux,  $p > 0.05$ ).

|   | Corticothérapie | Absence de Corticothérapie | Effectif total |
|---|-----------------|----------------------------|----------------|
| Caractère Unique ou multiple (Test de Fisher, $p=0.8$ ) |                 |                            |                |
| Tumeur Unique   | 35.1% (26/74)   | 39.2% (29/74)              | 74.3% (55/74)  |
| Tumeurs multiples                                       | 10.8% (8/74)    | 14.9% (11/74)              | 25.7% (19/74)  |

| Régions Anatomiques (Test de Khi-deux, p=0.2)   |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|
| « Tête et Cou »                                 | 9.4% (5/53)   | 5.7% (3/53)   | 15.1% (8/53)  |
| « Membres Antérieurs »                          | 7.5% (4/53)   | 15.1% (8/53)  | 22.6% (12/53) |
| « Membres Postérieurs »                         | 13.2% (7/53)  | 7.5% (4/53)   | 20.8% (11/53) |
| « Tronc »                                       | 9.4% (5/53)   | 3.8% (2/53)   | 13.2% (7/53)  |
| « Ano-Génitale »                                | 9.4% (5/53)   | 18.9% (10/53) | 28.3% (15/53) |
| Bilan d'extension (Test de Fisher, p=1)         |               |               |               |
| Bilan Positif                                   | 10.8% (4/37)  | 13.5% (5/37)  | 24.3% (9/37)  |
| Bilan Négatif                                   | 37.8% (14/37) | 37.8% (14/37) | 75.7% (28/37) |
| Taille Tumeur (Test de Khi-deux, p=0.2)         |               |               |               |
| <2 cm   | 8.7% (6/69)   | 17.4% (12/69) | 26.1% (18/69) |
| 2-5 cm  | 26.1% (18/69) | 30.4% (21/69) | 56.5% (37/69) |
| 5-10 cm   | 8.7% (6/69)   | 2.9% (2/69)   | 11.6% (8/69)  |
| >10 cm  | 4.3% (3/69)   | 1.4% (1/69)   | 5.8% (4/69)   |
| Ulcération (Tes de Fisher, p=0.2)               |               |               |               |
| Ulcérée   | 25.8% (16/62) | 19.4% (12/62) | 45.2% (28/62) |
| Non Ulcérée                                     | 21% (13/62)   | 33.9% (21/62) | 54.8% (34/62) |
| Grading Patnaik (Test de Khi-deux, p=0.6)       |               |               |               |
| Grade I   | 1.4% (0/69)   | 0% (0/69)     | 1.4% (1/69)   |
| Grade II  | 24.6% (17/69) | 29% (3/69)    | 53.6% (37/69) |
| Grade III                                       | 21.7% (15/69) | 23.2% (16/69) | 44.9% (31/69) |
| Grading Kiupel (Test de Fisher, p=0.2)          |               |               |               |
| Bas Grade                                       | 11.6% (8/69)  | 20.3% (14/69) | 31.9% (22/69) |
| Haut Grade                                      | 36.2% (25/69) | 31.9% (22/69) | 68.1% (47/69) |
| Combinaison de Grades (Test de Khi-deux, p=0.2) |               |               |               |
| Grade II/Bas grade                              | 10.3% (7/68)  | 20.6% (14/68) | 30.9% (21/68) |
| Grade II/Haut grade                             | 14.7% (10/68) | 8.8% (6/68)   | 23.5% (16/68) |
| Grade III/Haut grade                            | 22.1% (15/68) | 23.5% (16/68) | 45.6% (31/68) |
| Index Ki-67 (Tes de Fisher, p=1)                |               |               |               |
| <10%  | 12.3% (8/65)  | 15.4% (10/65) | 27.7% (18/65) |
| >10%  | 33.8% (22/65) | 38.5% (25/65) | 72.3% (45/65) |
| Index mitotique (Test de Fisher, p=0.2)         |               |               |               |
| <5  | 13.4% (23/67) | 20.9% (14/67) | 34.3% (23/67) |
| >5  | 35.8% (24/67) | 29.9% (20/67) | 65.7% (44/67) |
| Statut mutationnel c-Kit (Test de Fisher, p=1)  |               |               |               |
| Positif   | 9.5% (7/74)   | 12.2% (9/74)  | 21.6% (16/74) |
| Négatif   | 36.5% (27/74) | 41.9% (31/74) | 78.4% (58/74) |

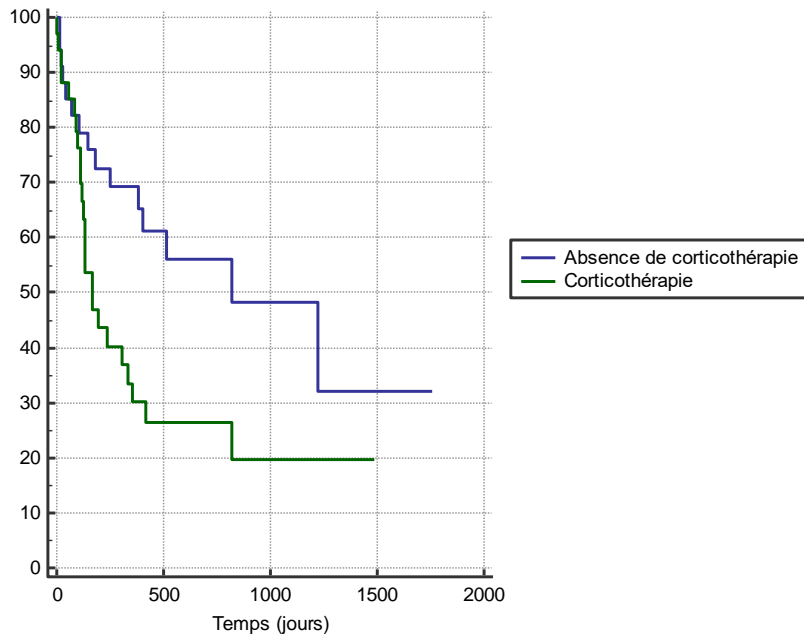
**Tableau CI :** Répartition des caractéristiques de la population en fonction de la mise en place ou non d'une corticothérapie.





**Figure 61** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la mise en place d'une corticothérapie. (Test de Logrank,  $p=0.008$ ).

La Figure 61 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la mise en place d'une corticothérapie. La survie moyenne spécifique est de 1025 jours +/- 120 jours pour les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie et de 579 jours +/- 132 jours pour les animaux ayant reçu une corticothérapie. La médiane de survie spécifique est de 165 jours pour les animaux ayant reçu une corticothérapie et n'est pas atteinte pour ceux qui n'ont pas reçu de corticothérapie. Il existe une différence significative de durée de survie spécifique entre les animaux ayant reçu une corticothérapie et ceux n'en ayant pas reçu (Test de Logrank,  $p=0.008$ ). Les animaux ayant reçu une corticothérapie semblent avoir une durée de survie significativement plus courte que les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie.



**Figure 62** : Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la mise en place d'une corticothérapie. (Test de Logrank,  $p=0.02$ ).

La Figure 62 représente les courbes de survie globale en fonction de la mise en place d'une corticothérapie. La survie moyenne globale est de 824 jours +/- 119 jours pour les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie et de 501 jours +/- 117 jours pour les animaux ayant reçu une corticothérapie. La médiane de survie spécifique est de 165 jours pour les animaux ayant reçu une corticothérapie et de 822 jours pour les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie. Il existe une différence significative de durée de survie globale entre les animaux ayant reçu une corticothérapie et ceux n'en ayant pas reçu (Test de Logrank,  $p=0.02$ ). Les animaux ayant reçu une corticothérapie semblent avoir une durée de survie significativement plus courte que les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie.

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le Tableau CII. Il existe une différence significative pour les taux de survie spécifique et globale entre les animaux ayant reçu une corticothérapie et ceux n'en ayant pas reçu (Test de Fisher,  $p<0.05$ ). Les animaux ayant eu une corticothérapie ont des taux de survie significativement plus bas que les animaux n'en ayant pas reçu.

|  | Corticothérapie         | Absence de Corticothérapie |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.02) | 48.4% (15/31)           | 78.8% (26/33)              |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.005)  | 35.5% (11/31)           | 72.4% (21/29)              |
| Durée moyenne de survie spécifique                             | 579 jours +/- 132 jours | 1025 jours +/- 120 jours   |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.04)    | 45.2% (14/31)           | 72.7% (24/33)              |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.004)     | 25.8% (8/31)            | 65.5% (19/29)              |
| Durée moyenne de survie globale                                | 501 jours +/- 117 jours | 824 jours +/- 119 jours    |

**Tableau CII** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une corticothérapie.

Les durées moyenne de rémission spécifique et globale ne sont pas significativement différentes entre les tumeurs opérées et non opérées (Tableau CIII). Le taux de récurrence pour les animaux ayant reçu une corticothérapie est significativement plus élevé que pour les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie.

|   | Corticothérapie        | Absence de Corticothérapie |
|---|------------------------|----------------------------|
| Taux de récurrence<br>(Test de Fisher, p=0.04)                    | 76.5% (26/34)          | 50% (17/34)                |
| Durée moyenne de rémission spécifique<br>(Test de Logrank, p=0.3) | 185 jours +/- 29 jours | 264 jours +/- 44 jours     |
| Durée moyenne de rémission globale<br>(Test de Logrank, p=0.3)    | 179 jours +/- 28 jours | 254 jours +/- 41 jours     |

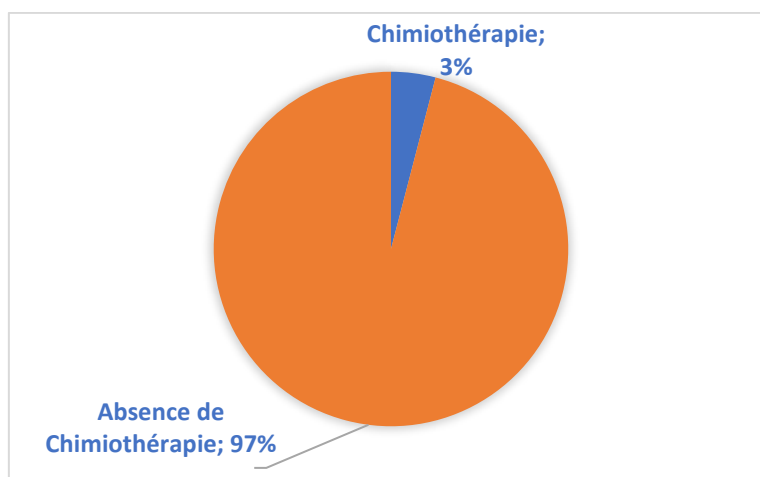
**Tableau CIII** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une corticothérapie.

Les animaux ayant reçu une corticothérapie semblent avoir des durées de survie spécifique et globale significativement plus courtes que les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie.

Les animaux ayant eu une corticothérapie ont des taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an significativement plus bas que les animaux n'en ayant pas reçu.

Le taux de récurrence pour les animaux ayant reçu une corticothérapie est significativement plus élevé que pour les animaux n'ayant pas reçu de corticothérapie.

## 5. Chimiothérapie



**Figure 63** : Répartition des animaux de la cohorte selon la réalisation d'une chimiothérapie ou non.

Sur les 74 animaux de la cohorte, 3% des animaux ont eu une chimiothérapie (4 individus), et 97% n'ont pas eu de chimiothérapie (71 individus) (Figure 63). Les 4 protocoles ont utilisé de la vinblastine.

Les répartitions des mastocytomes ayant eu ou non une chimiothérapie selon différents critères sont répertoriées dans le Tableau CIV. Il n'y a pas de différence significative entre les animaux ayant eu ou non une chimiothérapie en fonction des différents critères, l'effectif des animaux ayant reçu une chimiothérapie étant très réduit (Test de Khi-deux,  $p > 0.05$ ).

|  | Chimiothérapie | Absence de Chimiothérapie | Effectif total |
|--|----------------|---------------------------|----------------|
| Caractère Unique ou multiple (Tes de Fisher, $p=0.2$ ) |                |                           |                |
| Tumeur Unique  | 1.4% (1/74)    | 73% (54/74)               | 74.3% (55/74)  |
| Tumeurs multiples                                      | 2.7% (2/74)    | 23% (17/74)               | 25.7% (19/74)  |
| Régions Anatomiques (Test de Khi-deux, $p=0.6$ )       |                |                           |                |
| « Tête et Cou »  | 0% (0/53)      | 15.1% (8/53)              | 15.1% (8/53)   |
| « Membres Antérieurs »                                 | 0% (0/53)      | 22.6% (12/53)             | 22.6% (12/53)  |
| « Membres Postérieurs »                                | 0% (0/53)      | 20.8% (11/53)             | 20.8% (11/53)  |
| « Tronc »  | 0% (0/53)      | 13.2% (7/53)              | 13.2% (7/53)   |
| « Ano-Génitale »                                       | 1.9% (1/53)    | 26.4% (14/53)             | 28.3% (15/53)  |
| Bilan d'extension (Test de Fisher, $p=0.4$ )           |                |                           |                |

|   |             |               |               |
|---|-------------|---------------|---------------|
| Bilan Positif   | 2.7% (1/37) | 21.6% (8/37)  | 24.3% (9/37)  |
| Bilan Négatif   | 2.7% (1/37) | 73% (27/37)   | 75.7% (28/37) |
| Taille Tumeur (Test de Khi-deux, p=0.5)                 |             |               |               |
| <2 cm   | 0% (0/69)   | 26.1% (18/69) | 26.1% (18/69) |
| 2-5 cm  | 2.9% (2/69) | 53.6% (37/69) | 56.5% (37/69) |
| 5-10 cm   | 1.4% (1/69) | 10.1% (7/69)  | 11.6% (8/69)  |
| >10 cm  | 0% (0/69)   | 5.8% (4/69)   | 5.8% (4/69)   |
| Ulcération (Tes de Fisher, p=0.5)                       |             |               |               |
| Ulcérée   | 0% (0/62)   | 45.2% (28/62) | 45.2% (28/62) |
| Non Ulcérée   | 3.2% (2/62) | 51.6% (21/62) | 54.8% (34/62) |
| Grading Patnaik (Test de Khi-deux, p=0.7)               |             |               |               |
| Grade I   | 0% (0/69)   | 1.4% (1/69)   | 1.4% (1/69)   |
| Grade II  | 1.4% (1/69) | 52.2% (36/69) | 53.6% (37/69) |
| Grade III   | 2.9% (2/69) | 42% (29/69)   | 44.9% (31/69) |
| Grading Kiupel (Test de Fisher, p=0.5)                  |             |               |               |
| Bas Grade   | 0% (0/69)   | 31.9% (22/69) | 31.9% (22/69) |
| Haut Grade  | 4.3% (3/69) | 63.8% (44/69) | 68.1% (47/69) |
| Combinaison de Grades (Test de Khi-deux, p=0.5)         |             |               |               |
| Grade II/Bas grade                                      | 0% (0/68)   | 30.9% (21/68) | 30.9% (21/68) |
| Grade II/Haut grade                                     | 1.5% (1/68) | 22.1% (15/68) | 23.5% (16/68) |
| Grade III/Haut grade                                    | 2.9% (2/68) | 42.6% (29/68) | 45.6% (31/68) |
| Index Ki-67 (Tes de Fisher, p=1)                        |             |               |               |
| <10%  | 0% (0/65)   | 27.7% (18/65) | 27.7% (18/65) |
| >10%  | 4.6% (3/65) | 67.7% (44/65) | 72.3% (47/65) |
| Index mitotique (Test de Fisher, p=0.5)                 |             |               |               |
| <5  | 0% (0/67)   | 34.3% (23/67) | 34.3% (23/67) |
| >5  | 4.5% (3/67) | 61.2% (41/67) | 65.7% (44/67) |
| Statut mutationnel <i>c-Kit</i> (Test de Fisher, p=0.5) |             |               |               |
| Positif   | 1.4% (1/74) | 20.3% (15/74) | 21.6% (16/74) |
| Négatif   | 2.7% (2/74) | 75.7% (56/74) | 78.4% (58/74) |

**Tableau CIV** : Répartition des caractéristiques de la population en fonction de la mise en place ou non d'une chimiothérapie.

La survie moyenne spécifique est de 940 jours +/- 112 jours pour les animaux n'ayant pas reçu de chimiothérapie et de 192 jours +/- 83 jours pour les animaux ayant reçu une chimiothérapie. La médiane de survie spécifique est de 819 jours pour les animaux n'ayant pas reçu une chimiothérapie et de 134 jours pour les animaux ayant reçu une chimiothérapie.

La survie moyenne globale est de 749 jours +/- 104 jours pour les animaux n'ayant pas reçu de chimiothérapie et de 192 jours +/- 83 jours pour les animaux ayant reçu une chimiothérapie. La médiane de survie spécifique est de 402 jours pour les animaux n'ayant pas reçu une chimiothérapie et de 134 jours pour les animaux ayant reçu une chimiothérapie.

Ces résultats de durées moyennes et médianes de survie spécifique et globale ne sont pas significatifs en raison du trop faible effectif d'animaux ayant reçu une chimiothérapie.

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau CV. Aucune différence significative n'est observée entre les différents taux de survie spécifique et globale en fonction de la réalisation ou non d'une chimiothérapie.

|   | Chimiothérapie         | Absence de Chimiothérapie |
|---|------------------------|---------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.3) | 33.3% (1/3)            | 65.6% (40/61)             |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fischer, p=1)    | 0% (0/3)               | 56.1% (32/57)             |
| Durée moyenne de survie spécifique                            | 192 jours +/- 83 jours | 940 jours +/- 112 jours   |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, p=0.6)    | 33.3% (1/3)            | 60.7% (37/61)             |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, p=0.2)      | 0% (0/3)               | 47.4% (27/57)             |
| Durée moyenne de survie globale                               | 192 jours +/- 83 jours | 749 jours +/- 104 jours   |

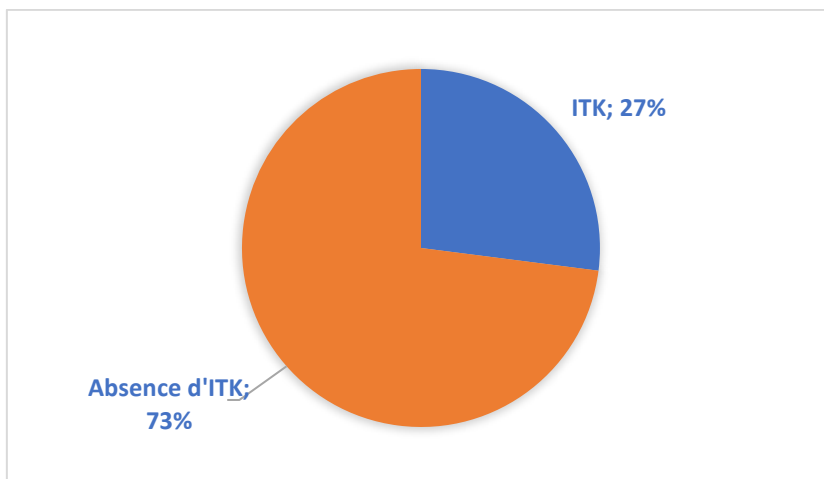
**Tableau CV** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une chimiothérapie.

Les durées moyennes de rémission spécifique et globale ne sont pas significativement différentes en fonction de la mise en place d'une chimiothérapie (Tableau CVI). Aucune différence significative n'est observée entre les taux de récurrence et les durées moyennes de rémission spécifique et globale entre la réalisation d'une chimiothérapie ou non.

|   | Chimiothérapie         | Absence de Chimiothérapie |
|---|------------------------|---------------------------|
| Taux de récurrence<br>(Test de Fisher, p=0.3)                     | 100% (3/3)             | 61.5% (40/65)             |
| Durée moyenne de rémission spécifique<br>(Test de Logrank, p=0.2) | 153 jours +/- 96 jours | 409 jours +/- 75 jours    |
| Durée moyenne de rémission globale<br>(Test de Logrank, p=0.3)    | 153 jours +/- 96 jours | 364 jours +/- 70 jours    |

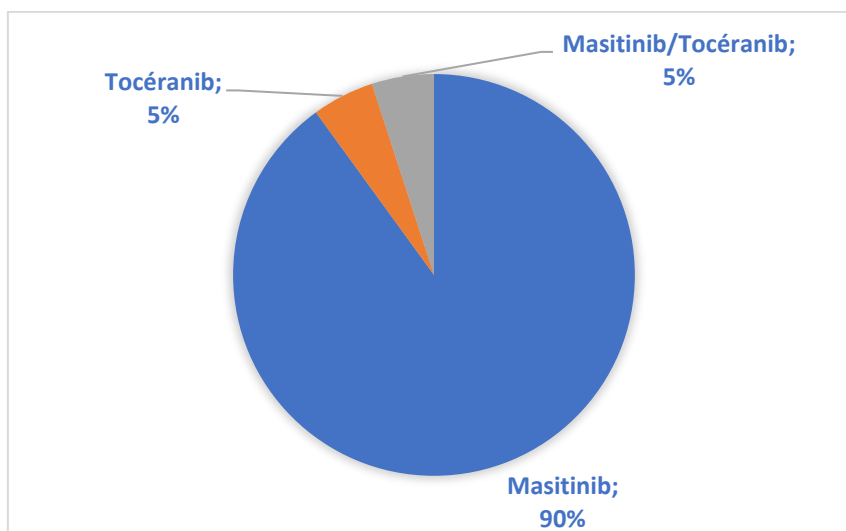
**Tableau CVI** : Indicateurs pronostiques en fonction de la réalisation d'une chimiothérapie.

## 6. Inhibiteurs des tyrosines kinases



**Figure 64** : Répartition des animaux de la cohorte selon la mise en place d'ITK.

Sur les 74 animaux de la cohorte, 27% des animaux ont reçu un traitement avec des ITK (20 individus), et 73% n'ont pas reçu d'ITK (54 individus) (Figure 64).



**Figure 65** : Répartition des animaux ayant reçu des ITK selon la molécule utilisée.

Parmi les animaux traités avec des ITK, 90% ont reçu du masitinib (18 individus), 5% ont reçu du tocéranib (1 individu) et 5% ont reçu une combinaison de masitinib et de tocéranib (1 individu). (Figure 65).

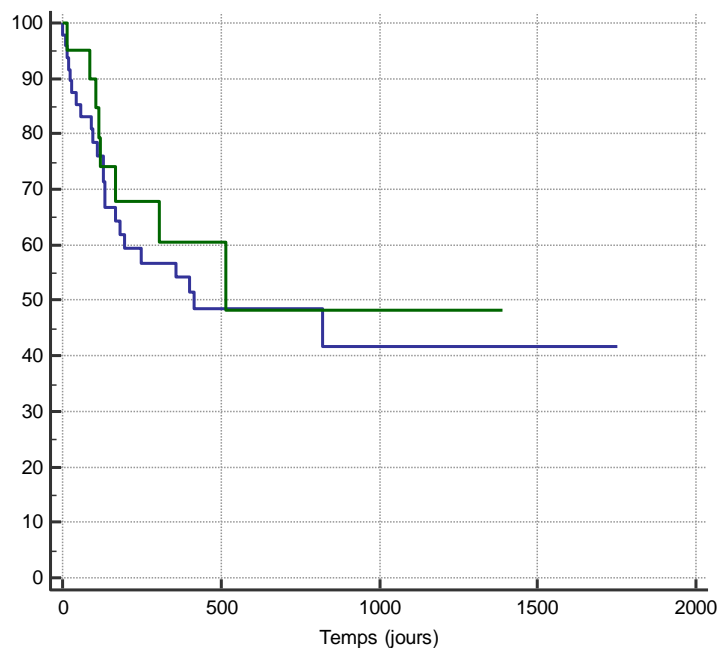
Les répartitions des mastocytomes ayant eu ou non des ITKs selon différents critères sont répertoriées dans le Tableau CVII. Il n'y a pas de différence significative entre les animaux ayant eu ou non des ITKs en fonction des différents critères, même en fonction de la mutation *c-Kit* (Test de Khi-deux,  $p>0.05$ ).

|  | ITK           | Absence d'ITK | Effectif total |
|--|---------------|---------------|----------------|
| Caractère Unique ou multiple (Tes de Fisher, $p=1$ ) |               |               |                |
| Tumeur Unique  | 20.3% (15/74) | 54.1% (40/74) | 74.3% (55/74)  |
| Tumeurs multiples                                    | 6.8% (5/74)   | 18.9% (14/74) | 25.7% (19/74)  |
| Régions Anatomiques (Test de Khi-deux, $p=0.8$ )     |               |               |                |
| « Tête et Cou »                                      | 5.7% (3/53)   | 9.4% (5/53)   | 15.1% (8/53)   |
| « Membres Antérieurs »                               | 5.7% (3/53)   | 17% (9/53)    | 22.6% (12/53)  |
| « Membres Postérieurs »                              | 7.5% (4/53)   | 13.2% (7/53)  | 20.8% (11/53)  |
| « Tronc »  | 1.9% (1/53)   | 11.3% (6/53)  | 13.2% (7/53)   |
| « Ano-Génitale »                                     | 7.5% (4/53)   | 20.8% (11/53) | 28.3% (15/53)  |
| Bilan d'extension (Test de Fisher, $p=1$ )           |               |               |                |
| Bilan Positif  | 8.1% (3/37)   | 16.2% (6/37)  | 24.3% (9/37)   |
| Bilan Négatif  | 29.7% (11/37) | 45.9% (17/37) | 75.7% (28/37)  |
| Taille Tumeur (Test de Khi-deux, $p=0.3$ )           |               |               |                |
| <2 cm  | 4.3% (3/69)   | 21.7% (15/69) | 26.1% (18/69)  |
| 2-5 cm   | 20.3% (14/69) | 36.2% (25/69) | 56.5% (37/69)  |
| 5-10 cm  | 2.9% (2/69)   | 8.7% (6/69)   | 11.6% (8/69)   |
| >10 cm   | 0% (0/69)     | 5.8% (4/69)   | 5.8% (4/69)    |
| Ulcération (Tes de Fisher, $p=0.6$ )                 |               |               |                |
| Ulcérée  | 12.9% (8/62)  | 32.3% (20/62) | 45.2% (28/62)  |
| Non Ulcérée  | 11.3% (7/62)  | 43.5% (27/62) | 54.8% (34/62)  |
| Grading Patnaik (Test de Khi-deux, $p=0.1$ )         |               |               |                |
| Grade I  | 1.4% (1/69)   | 0% (0/69)     | 1.4% (1/69)    |
| Grade II   | 11.6% (8/69)  | 42% (29/69)   | 53.6% (37/69)  |
| Grade III  | 15.9% (11/69) | 29% (20/69)   | 44.9% (31/69)  |
| Grading Kiupel (Test de Fisher, $p=0.3$ )            |               |               |                |
| Bas Grade  | 5.8% (4/69)   | 26.1% (18/69) | 31.9% (22/69)  |
| Haut Grade   | 23.2% (16/69) | 44.9% (31/69) | 68.1% (47/69)  |
| Combinaison de Grades (Test de Khi-deux, $p=0.2$ )   |               |               |                |
| Grade II/Bas grade                                   | 4.4% (3/68)   | 26.5% (18/68) | 30.9% (21/68)  |
| Grade II/Haut grade                                  | 7.4% (5/68)   | 16.2% (11/68) | 23.5% (16/68)  |
| Grade III/Haut grade                                 | 16.2% (11/68) | 29.4% (20/68) | 45.6% (31/68)  |
| Index Ki-67 (Tes de Fisher, $p=1$ )                  |               |               |                |



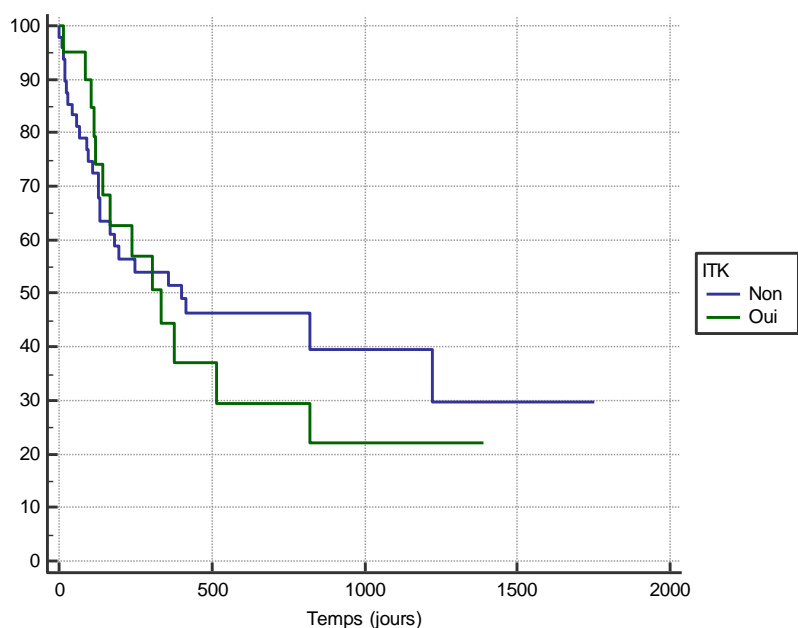
|  |               |               |               |
|--|---------------|---------------|---------------|
| <10%   | 6.2% (4/65)   | 21.5% (14/65) | 27.7% (18/65) |
| >10%   | 18.5% (12/65) | 53.8% (35/65) | 72.3% (47/65) |
| Index mitotique (Test de Fisher, p=0.08)                 |               |               |               |
| <5   | 4.5% (3/67)   | 29.9% (20/67) | 34.3% (23/67) |
| >5   | 22.4% (15/67) | 43.3% (29/67) | 65.7% (44/67) |
| Statut mutationnel <i>c-Kit</i> (Test de Fisher, p=0.08) |               |               |               |
| Positif  | 8.1% (6/74)   | 13.5% (10/74) | 21.6% (16/74) |
| Négatif  | 18.1% (14/74) | 59.5% (44/74) | 78.4% (58/74) |

**Tableau CVII** : Répartition des caractéristiques de la population en fonction de la mise en place ou non d'ITK.



**Figure 66** : Courbe de survie spécifique de l'ensemble de la population en fonction de la mise en place d'ITK. (Test de Logrank, p=0.6).

La Figure 66 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITK. La survie moyenne spécifique est de 862 jours +/- 130 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 789 jours +/- 158 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs et de 471 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs (Test de Logrank, p=0.6).



**Figure 67:** Courbe de survie globale de l'ensemble de la population en fonction de la mise en place d'ITK. (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

La Figure 67 représente les courbes de survie globale en fonction de la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITK. La survie moyenne globale est de 770 jours +/- 124 jours pour animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 529 jours +/- 124 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie globale est de 334 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs et de 402 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs (Test de Logrank,  $p=0.7$ ).

Les taux de survie spécifique et globale à 6 mois et 1 an sont regroupés dans le tableau CVIII. Aucune différence significative n'est observée entre les différents taux de survie spécifique et globale entre la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITKs.

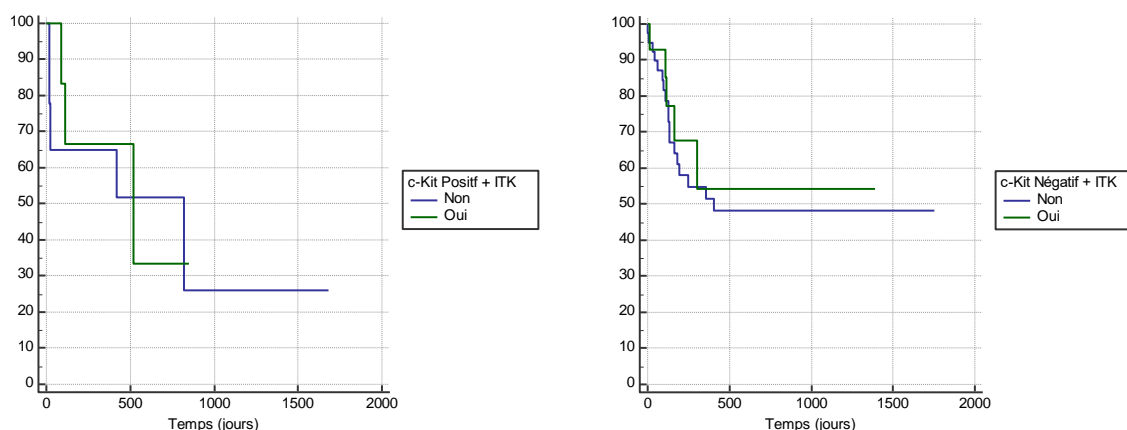
|  | ITK                     | Absence d'ITK           |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Taux de survie spécifique à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.6$ ) | 72.2% (13/18)           | 60.9% (28/46)           |
| Taux de survie spécifique à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=1$ )     | 56.2% (9/16)            | 52.3% (23/44)           |
| Durée moyenne de survie spécifique                               | 789 jours +/- 158 jours | 862 jours +/- 130 jours |
| Taux de survie globale à 6 mois<br>(Test de Fisher, $p=0.6$ )    | 66.7% (12/18)           | 56.5% (26/46)           |
| Taux de survie globale à 1 an<br>(Test de Fisher, $p=0.6$ )      | 37.5% (6/16)            | 47.7% (21/44)           |
| Durée moyenne de survie globale                                  | 529 jours +/- 124 jours | 770 jours +/- 124 jours |

**Tableau CVIII :** Indicateurs pronostiques en fonction de la mise en place d'ITKs.

Aucune différence significative n'est observée entre les durées moyennes de rémission spécifique et globale entre la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITK (Tableau CIX). Le taux de récurrence chez les animaux ayant reçu des ITKs est significativement supérieur à celui des animaux non traités avec des ITKs (Test de Fisher,  $p=0.02$ ).

|  | ITK                    | Absence d'ITK          |
|--|------------------------|------------------------|
| Taux de récurrence<br>(Test de Fisher, $p=0.02$ )                  | 84.2% (16/19)          | 55.1% (27/49)          |
| Durée moyenne de rémission spécifique<br>(Test de Logrank, $p=1$ ) | 241 jours +/- 57 jours | 382 jours +/- 86 jours |
| Durée moyenne de rémission globale<br>(Test de Logrank, $p=0.3$ )  | 204 jours +/- 45 jours | 382 jours +/- 87 jours |

**Tableau CIX** : Indicateurs pronostiques en fonction de la mise en place d'ITKs.

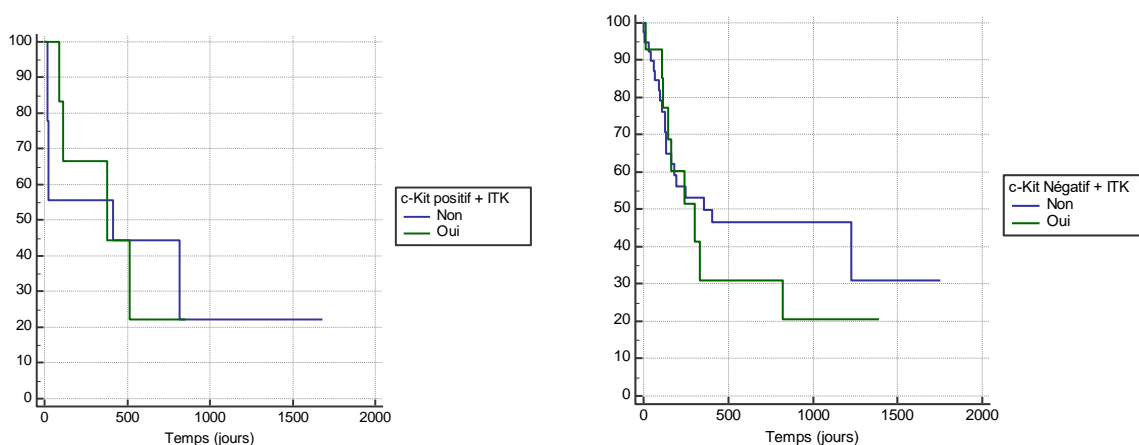


**Figure 68** : Courbe de survie spécifique de la population ayant la mutation *c-Kit* (à gauche) ou non (à droite) en fonction de la mise en place d'ITK. (Test de Logrank,  $p=0.8$  et  $p=0.6$ ).

La Figure 68 représente les courbes de survie spécifique en fonction de la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITK et du statut mutationnel *c-Kit*. Parmi les animaux porteurs de tumeur ayant la mutation *c-Kit*, la survie moyenne spécifique est de 494 jours +/- 131 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 766 jours +/- 335 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie spécifique est de 517 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs et de 819 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs lorsque le statut mutationnel *c-Kit* est positif (Test de Logrank,  $p=0.8$ ).

Parmi les animaux porteurs de tumeur n'ayant pas la mutation *c-Kit*, la survie moyenne spécifique est de 920 jours +/- 139 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 827 jours +/- 194 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie spécifique est de 402 jours pour

les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs lorsque le statut mutationnel *c-Kit* est négatif (Test de Logrank,  $p=0.6$ ).



**Figure 69 :** Courbe de survie globale de la population ayant la mutation *c-Kit* (à gauche) ou non (à droite) en fonction de la mise en place d'ITK. (Test de Logrank,  $p=0.9$  et  $p=0.6$ ).

La Figure 69 représente les courbes de survie globale en fonction de la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITK et du statut mutationnel *c-Kit*. Parmi les animaux porteurs de tumeur ayant la mutation *c-Kit*, la survie moyenne globale est de 426 jours +/- 128 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 606 jours +/- 268 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie globale est de 379 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs et de 417 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs lorsque le statut mutationnel *c-Kit* est positif (Test de Logrank,  $p=0.9$ ).

Parmi les animaux porteurs de tumeur n'ayant pas la mutation *c-Kit*, la survie moyenne globale est de 812 jours +/- 139 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITK et de 502 jours +/- 151 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. La médiane de survie globale est de 356 jours pour les animaux n'ayant pas reçu d'ITKs et de 305 jours pour les animaux ayant reçu des ITKs. Aucune différence significative n'est montrée en fonction de la mise en place d'ITKs lorsque le statut mutationnel *c-Kit* est négatif (Test de Logrank,  $p=0.6$ ).

Le taux de récurrence chez les animaux ayant reçu des ITKs est significativement supérieur à celui des animaux non traités avec des ITKs.

Dans notre cohorte, les animaux traités avec des ITKs n'ont pas de durées de survie significativement améliorées par rapport aux animaux non traités avec des ITKs, quelque soit le statut mutationnel *c-Kit*.

## VI. Discussion

### A. Discussion sur les caractéristiques épidémiocliniques de la population étudiée

Notre cohorte comporte 74 individus atteints de mastocytome cutané canin (MCC), suivis sur une période moyenne de 400 jours, avec une durée minimale de suivi de 1 jour et une durée maximale de 1754 jours. La durée médiane de suivi est de 234 jours. La cohorte étant rétrospective, les informations répertoriées sont moins précises que pour une étude prospective, mais l'effectif de la population permet toutefois d'effectuer une analyse statistique valable, du fait du renseignement très complet des différents paramètres d'analyse (Voir Annexe 1 et 2). La détection de la mutation de l'oncogène *c-Kit* étant une analyse peu demandée en pratique courante vétérinaire, la cohorte a donc un effectif relativement élevé pour évaluer ce paramètre.

Dans notre cohorte, les mastocytomes sont diagnostiqués à un âge moyen de 8.6 ans, sans prédisposition liée au sexe. Notre cohorte comprend cependant une proportion plus élevée de mâles entiers (27 individus) par rapport aux mâles stérilisés (5 individus). Ces résultats sont conformes aux données présentes dans la littérature qui décrit le mastocytome comme une tumeur apparaissant à un âge moyen de 8 à 9 ans (Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999; Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984), sans prédisposition liée au sexe (London et Seguin 2003).

Concernant les races, on observe une forte proportion de Retrievers, comme le Labrador ( $n=9/74$ , 12.1%), de Brachycéphales, comme le Bouledogue Français ( $n=11/74$ , 14.8%) et le Boxer ( $n=8/74$ , 10.8%) et les Shar-Pei ( $n=4/74$ , 5%). Ces prédispositions correspondent également aux résultats de la littérature (D. M. Miller 1995; Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984; Sfiligoi et al. 2005). Ces proportions de notre cohorte ne tiennent pas compte de la surreprésentation de certaines races dans le territoire Français, ce qui pourrait expliquer le nombre important d'individus touchés par le mastocytome dans des races très fréquentes comme le Labrador ou le Bouledogue Français. Néanmoins, d'autres races très populaires en France comme les Bergers (australien, allemand, belge...) ou les chiens de chasse (Epagneul, Setter, Beagle, Cocker...) ne sont pas si présents dans notre cohorte, confirmant pour cette tumeur, les prédispositions raciales rapportées dans la littérature. Concernant le groupe des Terriers de notre cohorte, le diagnostic de mastocytome est réalisé à un âge plus tardif de manière significative par rapport aux chiens du groupe des Retrievers et des Brachycéphales. Les Terriers pourraient donc être des races développant moins précocement des mastocytomes. Ce résultat n'est pas rapporté dans la littérature, les Terriers n'étant pas une catégorie de race étudiée de manière spécifique dans les études publiées.

En ce qui concerne la catégorie de poids des animaux de la cohorte, il n'existe pas de différence significative quant à la répartition dans les différentes catégories, ni d'influence de l'âge ou du sexe.

Pour la forme tumorale (unique ou multicentrique), les tumeurs uniques représentent la majorité de notre cohorte 74% et les tumeurs multiples représentent 26% de notre cohorte. La fréquence de tumeurs multiples est légèrement plus élevée que celle décrite dans la littérature (entre 5- 21 %) (Murphy et al. 2004). Cette surreprésentation des formes multiples peut correspondre au nombre plus important de tumeurs qualifiées de non opérables, du fait de leur nombre, qui constitue une des indications de l'AMM de prescription des ITK et donc conduit les vétérinaires à demander le test de détection de la mutation *c-Kit* plus fréquemment dans cette situation multicentrique.

Pour la localisation des tumeurs au sein de notre cohorte, on retrouve une répartition de 17% au niveau de la face et du cou, 43% au niveau des membres et 39% au niveau du tronc et de la zone génitale. Dans la littérature les proportions sont légèrement différentes pour le tronc et la zone génitale, 50-60%, mais correspondent pour les membres ainsi que pour la face et le cou, respectivement 25-40% et 10-15% (Oliveira et al. 2020).

La taille des tumeurs a également été répertoriée dans notre cohorte, et les tumeurs mesurant 2-5 cm sont significativement plus représentées que les autres tailles (n=37/74, 52%). La taille des tumeurs n'est pas prise en compte dans les études sur le MCC mais pourrait être un facteur pronostique intéressant.

L'ulcération a également été un paramètre répertorié, et notre cohorte comporte un nombre comparable de tumeurs ulcérées ou non ulcérées (45% et 55%). L'ulcération n'a pas de corrélation avec l'âge, le sexe, la race, la localisation ou le caractère unique ou multiple de la tumeur. Cependant il a un lien avec le grading histologique de Patnaik. Les tumeurs de Grade III de Patnaik sont significativement plus ulcérées que les tumeurs de Grade II. Cette caractéristique correspond aux données de la littérature (Blackwood et al. 2012; Bellamy et Berlato 2021; Stefanello et al. 2015). La surreprésentation des tumeurs de Grade III dans notre population (Voir C. 5. a.) peut justifier de l'abondance, dans notre cohorte, des tumeurs ulcérées.

Pour la caractérisation histologique des tumeurs, notre cohorte se compose de 1% de tumeurs de Grade I, 54% de Grade II (31,2% avec un index mitotique <5 et 68.8% avec un index mitotique >5 ; 28.5% avec un index KI-67 <10 % et 71.5% avec un index KI-67 >10 %) et 45% de tumeurs de Grade III (100% avec un index mitotique >5 ; 100% avec un index KI-67 >10 %) pour le système de grading de Patnaik. Pour le système de Kiupel, il y a 32% de tumeurs de Bas grade (28.1% avec un index mitotique <5 et 71.9% avec un index mitotique >5 ; 23.8 % avec un index KI-67 <10 %

et 76.2% avec un index KI-67 >10 %) et 68% de Haut grade (3.1% avec un index mitotique <5 et 96.9% avec un index mitotique >5 ; 4.7 % avec un index KI-67 <10 % et 95.3% avec un index KI-67 >10 %). Les Grade II et III sont surreprésentés par rapport à la littérature (Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999; Murphy et al. 2004; Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984) ainsi que les tumeurs de Haut grade (Kiupel et al. 2011). Cette surreprésentation est dû au choix du vétérinaire de proposer la détection de la mutation *c-Kit* plus fréquemment lors de mastocytome plus avancé et d'un Grading plus élevé, ce qui induit un biais de fréquence dans notre cohorte d'étude par rapport à la littérature. Pour la combinaison de Grade, les tumeurs de Grade II/Bas grade représentent 31% de la cohorte, les tumeurs de Grade II/Haut grade 24% de la cohorte et les tumeurs de Grade III/Haut grade 46%. Les tumeurs de Grade II/Bas grade sont plus souvent présentes chez des animaux de « 20-40 kg », sont plutôt de petite taille (<2 cm) et moins ulcérées. Les tumeurs de Grade III/Haut grade sont plutôt des tumeurs uniques, de taille plus importante (2-5 cm) et plus ulcérées.

Pour la détection de la mutation *c-Kit*, elle est retrouvée dans 22% des tumeurs de notre cohorte d'étude, ce qui correspond aux données de la littérature (entre 14.3 et 29.2%) (Kevin A. Hahn et al. 2010; K.A. Hahn et al. 2008). Cette mutation est corrélée avec la présence d'une ulcération, un grade de Patnaik, de Kiupel, un grade combinés plus élevé et des index mitotique et Ki-67 également plus élevés. Dans notre cohorte, l'âge moyen au diagnostic est moins élevé chez les porteurs de la mutation (7.2 ans) et les chiens de 10 à 20 kg sont plus souvent porteurs de la mutation également. Ces résultats pourraient faire penser à une prédisposition de certains chiens de certains formats (éventuellement de certaines races) à présenter plus fréquemment des mutations. La mutation *c-Kit* n'est en revanche pas associée au sexe, ni au statut hormonal dans notre cohorte. Également, les tumeurs multicentriques ne sont pas associées à un taux de mutation plus important dans notre cohorte.

## B. Discussion sur les facteurs pronostiques dans la population d'étude

L'âge au diagnostic apparaît comme un facteur pronostique, les chiens âgés (>9 ans) ont une durée de survie significativement diminuée par rapport aux chiens plus jeunes (<9 ans). Dans la littérature, l'âge au diagnostic n'apparaît pas comme un facteur pronostique fiable (Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984; Scase et al. 2006). Cette différence de survie pourrait être expliquée par le fait que le traitement proposé pour les chiens plus âgés (>9 ans) est moins souvent à visée curative que ceux proposés pour les chiens plus jeunes (<9 ans).

Le sexe n'est pas un facteur pronostique dans notre cohorte ce qui est en accord avec la littérature (Atkin et Kay 1979).



La race n'a pas été démontrée comme pronostique dans notre cohorte. Cette donnée n'est pas en accord avec la littérature, où les Labradors et Golden Retrievers semblent prédisposés à développer des mastocytomes moins agressifs tout comme les Boxers, contrairement aux Shar-Pei qui développent des mastocytomes avec un pronostic plus négatif (D. M. Miller 1995; Bostock 1973). Ce manque de significativité en fonction des races dans notre cohorte peut être dû au manque d'effectif dans chaque catégorie de race.

La catégorie de poids ne rentre pas en jeu dans le pronostic des mastocytomes dans notre cohorte.

Le caractère unique ou multiple de la tumeur n'amène pas de différence significative dans le pronostic des mastocytomes. Cette caractéristique est retrouvée dans certaines données de la littérature (Sfiligoi et al. 2005), mais n'est pas en accord avec le système de définition du stade clinique par l'OMS qui considère que le caractère multicentrique est un facteur aggravant le pronostic, de façon plus marquée que la dissémination ganglionnaire tumorale (Bellamy et Berlato 2021; Blackwood et al. 2012). Ces résultats amènent à remettre en question ce système qui pourrait être moins approprié qu'un bilan d'extension loco-régional et à distance.

Les tumeurs localisées sur les « Membres Postérieurs » semblent de plus mauvais pronostic et de manière significative que celles localisées sur les « Membres Antérieurs », la « Tête et Cou » et la zone « Ano-génitale ». Dans la littérature cependant un mauvais pronostic est plus souvent associé à la région ano-génitale (O'Keefe 1990). Le mauvais pronostic associé aux tumeurs localisées aux membres postérieurs serait possiblement dû à la difficulté d'effectuer une exérèse chirurgicale complète sur les extrémités des membres ou à un diagnostic plus tardif.

La taille et l'ulcération de la tumeur ne semblent pas avoir d'effet sur le pronostic.

Le bilan d'extension, dans notre cohorte, n'apparaît pas comme un facteur pronostique significatif. Dans la littérature il est pourtant montré qu'un bilan d'extension positif et notamment l'envahissement de nœuds lymphatiques régionaux par la tumeur, avait un effet négatif sur le pronostic (Sfiligoi et al. 2005). Nos résultats peuvent sûrement s'expliquer en raison du faible nombre d'animaux ayant eu un bilan d'extension réalisé de manière fiable et donc incontestablement positif ou négatif, ne permettant pas d'amener une significativité aux résultats des tests statistiques.

Selon le Grading de Patnaik, le pronostic en terme de survie est plus sombre pour les tumeurs de Grade III. De la même manière pour le Grading de Kiupel, les tumeurs de Haut grade ont un plus mauvais pronostic que celles de Bas grade. Lorsque les 2 systèmes de Grading sont combinés, l'effet négatif sur le pronostic est conservé lors de tumeurs de plus Hauts grades (Grade III/Haut grade). Ces résultats confirment les données de la littérature (Abadie, Amardeilh, et Delverdier

1999; Murphy et al. 2006; Kiupel et al. 2011). L'intérêt d'utiliser ces 2 systèmes de Grading est donc important pour affiner le pronostic de l'animal et mettre en place un protocole thérapeutique adapté.

Les index mitotique et Ki-67, ont également un impact direct sur le pronostic dans notre cohorte : les tumeurs ayant un index mitotique >5 et Ki-67 >10% ont un pronostic plus réservé et une durée de survie plus courte. Ces données confirment celles de la littérature (Romansik et al. 2007; Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999; Scase et al. 2006). Ces 2 index sont donc des paramètres importants à utiliser pour affiner le pronostic, au même titre que les Grading histologiques.

Dans notre cohorte, la présence de la mutation *c-Kit* ne constitue pas un élément pronostique significatif indépendant. Ce résultat ne correspond pas aux données de la littérature qui montrent que la présence de la mutation *c-Kit* a un effet négatif sur le pronostic et la dissémination métastatique (Kiupel et al. 2004; Webster, Kiupel, et Yuzbasiyan-Gurkan 2006; Zemke, Yamini, et Yuzbasiyan-Gurkan 2002). Ce résultat peut être dû au faible effectif de la population ayant la mutation *c-Kit* dans notre cohorte et surtout du fait que la forte représentation des tumeurs de phénotype agressif dans notre population réduit la proportion de tumeurs non mutées réellement indolentes et « bénignes », et qui sont associées à un pronostic nettement plus favorable. Il est également à considérer que, dans notre population de cas négatifs à la détection de la mutation ITD exon 11, il peut y avoir des tumeurs présentant d'autres mutations qu'au niveau de l'exon 11 de l'oncogène *c-Kit*, comme au niveau des exons 8 et 9, ou des mutations importantes sur d'autres oncogènes, aggravant ainsi le pronostic des animaux au statut mutationnel *c-Kit* négatif dans notre cohorte. Ceci pourrait expliquer que, dans notre population de tumeurs *c-Kit* négatives, les paramètres de survie sont plus péjoratifs que dans la littérature, et ne permettent pas de ce fait de mettre en évidence des différences significatives avec la population *c-Kit* mutée.

### C. Discussion sur les protocoles thérapeutiques et leur efficacité dans la population d'étude

Notre cohorte étant rétrospective, les différents protocoles thérapeutiques ont été répertoriés à posteriori grâce aux informations données par les vétérinaires traitants et ces protocoles sont donc multiples et parfois incomplets avec des effectifs parfois très réduits en fonction des traitements. Les détails concernant ses traitements n'ont donc pas été pris totalement en compte dans l'analyse statistique.

Les effectifs concernant les traitements par chimiothérapie et radiothérapie étant très faible car rarement mis en place comme traitement, une étude statistique rigoureuse est difficile. L'absence de résultats significatifs en terme d'amélioration de la survie pourrait montrer une absence de significativité de l'effet de ces 2 traitements sur le pronostic, lors de tumeurs présentant de

nombreux critères péjoratifs (comme dans notre cohorte) ou simplement une insuffisance de données et donc de significativité des résultats.

L'exérèse chirurgicale est le traitement le plus souvent mis en place sur notre cohorte (85% des animaux). Cela concorde avec les recommandations de traitements, la chirurgie étant le traitement de première intention des MCC. Les tumeurs n'ayant pas été opérées étaient soit trop volumineuses, soit en trop grand nombre ou dans des localisations difficiles à opérer. L'exérèse ou non de la tumeur n'influence pas le pronostic dans notre cohorte, ce qui n'est pas en accord avec les données de la littérature (Abadie, Amardeilh, et Delverdier 1999; Bostock 1973; Murphy et al. 2004; Patnaik, Ehler, et MacEwen 1984; Sfiligoi et al. 2005). Dans notre cohorte cependant les tumeurs de Grade III de Patnaik sont significativement moins opérées que les tumeurs de Grade II. Pour les cas n'ayant pas de chirurgie, on peut supposer que les vétérinaires traitants mettent en place d'autres traitements (corticoïdes, ITK, chimiothérapie...) permettant de prolonger la durée de survie, ou que les tumeurs sont moins « agressives » (croissance moins rapide, absence d'ulcération...) et se développent plus lentement, et sont donc associées à des survies convenables même sans intervention chirurgicale.

En ce qui concerne les marges chirurgicales, les tumeurs ayant des marges chirurgicales complètes sont significativement plus nombreuses que les tumeurs ayant des marges incomplètes dans notre cohorte. Les marges chirurgicales n'ont cependant pas d'effet sur le pronostic, avec notamment pas de différence significative en ce qui concerne le taux de récurrence ou la durée de rémission. Ces résultats ne coïncident pas avec les données de la littérature (Michels et al. 2002) qui fait des marges d'exérèse un statut pronostique important. Cela peut être lié à l'application de traitements adjuvants en complément de la chirurgie lors d'exérèse en marges incomplètes dans notre cohorte.

Pour les animaux traités avec une corticothérapie, qui représentent 46% des animaux, ils ont majoritairement reçu de la prednisolone ou de la méthylprednisolone. Le but du traitement n'est pas précisé, soit en palliatif ou pour leur action cytotoxique. Les animaux considérés comme ayant eu une corticothérapie ont eu des doses dégressives, 2mg/kg/jour pendant 15 jours, 1 mg/kg/jour les 15 jours suivants puis tous les 2 jours. Par rapport à l'efficacité du traitement, les animaux ayant reçu une corticothérapie ont une durée de survie et des taux de survie à 6 mois et 1 an plus bas significativement que ceux n'ayant pas reçu de corticothérapie. Le taux de récurrence pour les animaux ayant reçu une corticothérapie est également plus élevé. Ces résultats sont accentués par rapport à ceux de la bibliographie qui ne trouve pas d'efficacité à l'utilisation des corticoïdes seuls (Blackwood et al. 2012). Cet effet négatif sur le pronostic pourrait être expliqué par la prédominance des effets secondaires par rapport aux bienfaits (lésions rénales, hépatiques,

immunodépression, ulcères...) ou par le fait que les corticoïdes sont plus prescrits pour des animaux à des stades plus avancés ou en traitement palliatif.

Dans notre cohorte, seuls 4 individus ont reçu une chimiothérapie contenant seulement de la vinblastine. En raison de l'effectif très réduit de la population, les analyses statistiques n'ont pas montré d'effet significatif de l'utilisation de la chimiothérapie sur le pronostic. Ce nombre d'animaux réduit peut être expliqué par le coût d'un tel protocole et le peu de structures permettant sa mise en place.

Parmi les animaux de notre cohorte, 27% ont reçu des ITKs. C'est majoritairement le masitinib qui a été utilisé. Seulement 6 animaux sur les 20 traités possédaient la mutation *c-Kit* et le traitement a souvent été mis en place avant la détection et l'obtention du résultat pour la mutation *c-Kit*. Parmi les animaux traités, aucune différence significative n'est observée concernant la durée de survie et les taux de survie à 6 mois et 1 an. Seul le taux de récurrence est supérieur chez les animaux ayant reçu des ITK par rapport aux animaux n'en ayant pas reçu. Certaines données de la littérature n'observent pas également de différence significative sur la durée de survie (K.A. Hahn et al. 2008; Kevin A. Hahn et al. 2010; London et al. 2009). Les durées de survie en fonction du statut mutationnel *c-Kit* et de la mise en place ou non d'un traitement à base d'ITKs ne sont pas significativement différentes. Ces résultats non significatifs montrent que les ITKs n'ont pas d'intérêt dans le traitement des mastocytomes lorsque la tumeur a un statut mutationnel *c-Kit* négatif. Cette population est en effet composée de 58 individus (78%) et est donc suffisante pour évaluer un paramètre de cette nature. En revanche concernant les tumeurs de statut *c-Kit* positif, les résultats non significatifs peuvent s'expliquer par le manque d'effectif d'animaux porteurs de la mutation, soit uniquement 16 individus c'est à dire 22% de notre cohorte. Concernant le taux de récurrences plus élevé chez les animaux recevant des ITKs, il pourrait être dû au fait que les ITK sont proposés chez des animaux à un stade plus avancé ou pour des grades plus avancés qui fausseraient l'effet sur le taux de récurrence. Les différentes études de la littérature montrent plutôt un temps de progression tumoral plus allongé et moins de récurrences (Kevin A. Hahn et al. 2010; K.A. Hahn et al. 2008; London et al. 2009).

## VII. Conclusion et perspectives

Le mastocytome est la tumeur cutanée la plus fréquente du chien âgé. Elle prend la forme le plus souvent d'un nodule unique, mais peut être multicentrique. Pour évaluer la gravité de cette tumeur, le vétérinaire dispose de plusieurs examens complémentaires, de l'examen histopathologique au bilan d'extension locorégional. Ces différents examens permettent d'affiner le pronostic de l'animal pour pouvoir mettre en place la meilleure stratégie thérapeutique. Cette dernière repose sur l'utilisation en première intention de l'exérèse chirurgicale, puis l'utilisation d'agents de chimiothérapie antimitotiques (Lomustine, Vinblastine), éventuellement associés à des corticoïdes.

Récemment les ITKs, chimiothérapie ciblée, sont apparus grâce aux progrès récents sur la caractérisation génétique des tumeurs, notamment avec la détection de la mutation *c-Kit* dans certaines tumeurs. Le gène *c-Kit* codant pour un récepteur tyrosine kinase KIT est donc une cible privilégiée pour l'utilisation des ITKs. Ce traitement reste peu administré en raison de son coût et de la méconnaissance des vétérinaires sur son efficacité. Mais l'augmentation de la médicalisation des animaux permet de penser que son utilisation va s'intensifier dans les années à venir.

Pour pouvoir étudier les différents facteurs pronostiques et l'effet des différents traitements sur celui-ci, une cohorte rétrospective de 74 animaux atteints de mastocytomes a été mise en place.

Nos résultats ont pu permettre de vérifier la valeur pronostique de certains paramètres comme le grade histologiques (Patnaik et Kiupel) et leur combinaison, l'index mitotique, l'index Ki-67, l'ulcération et le statut mutationnel du gène *c-Kit*. Les autres paramètres étudiés (taille, race, localisation...) ne sont pas révélés comme des facteurs pronostiques significatifs. A noter toutefois que, du fait de son mode de constitution, notre cohorte surreprésente des tumeurs à critères hautement péjoratifs : absence de Grade I de Patnaik et forte proportion de tumeurs de Grade III (45%), avec majorité de tumeurs de Haut grade de Kiupel (68%) ou de Grade III/Haut grade (46%) dans le système de Grading combiné. 66% des tumeurs de la cohorte ont un index mitotique supérieur à 5 et 72% un index Ki-67 supérieur à 10%, critères également péjoratifs surreprésentés. Dans ce contexte, associé au caractère rétrospectif de l'étude, les facteurs pronostiques et prédictifs sont plus difficilement démontrables. L'effet non significatif de la présence de la mutation *c-Kit* sur la durée de survie, pourrait être expliqué par la présence d'autres mutations au niveau de l'oncogène *c-Kit* (exons 8 et 9) ou de mutations sur d'autres oncogènes importants. Il serait donc intéressant de pouvoir séquencer les génomes des cas agressifs au statut mutationnel *c-Kit* négatif dans notre population d'étude.

Concernant les différents protocoles thérapeutiques, la chirurgie est le traitement le plus réalisé mais n'amène pas de durée de survie plus longue dans notre étude. Par ailleurs la corticothérapie

semble avoir un effet délétère, et reste inefficace seule pour traiter les MCC car elle provoque une diminution de la survie dans notre cohorte. Son utilisation doit donc être combinée avec d'autres molécules de chimiothérapie antimitotique ou pour gérer la période palliative. Pour les traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, le faible effectif d'animaux ayant eu ces traitements de nous a pas permis d'évaluer leur effet sur le pronostic.

Concernant les inhibiteurs des tyrosines kinases, ils sont prescrits aussi bien chez des animaux possédant la mutation *c-Kit* que chez des animaux ne la possédant pas dans notre cohorte. Les ITKs, selon la littérature, seraient très efficaces sur les animaux possédant la mutation *c-Kit*, mais peu efficaces voir préjudiciables sur des animaux ne possédant pas la mutation. Nous n'avons pas pu montrer d'efficacité des ITKs dans notre cohorte sur les durées de survie contrairement à la littérature. Le faible nombre d'animaux possédant la mutation *c-Kit* et ayant reçu des ITKs ne nous a pas permis de conclure sur un effet intéressant des ITKs sur les tumeurs au statut mutationnel muté par rapport aux non mutés. Il serait donc intéressant à l'avenir de maximiser la détection du gène *c-Kit* lors de mastocytome cutané, pas seulement lorsque l'animal arrive à un stade avancé, pour pouvoir mettre en place des traitements adaptés le plus rapidement possible. Une étude prospective, mettant en place des critères d'évaluation précis du statut de l'oncogène *c-Kit* et possiblement de mutations d'autres oncogènes, pourrait permettre dans le futur de préciser les paramètres prédictifs de l'effet des différents traitements sur le pronostic des animaux atteints de mastocytome, et ainsi d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

## VIII. Bibliographie

- Abadie, J. J., M. A. Amardeilh, et M. E. Delverdier. 1999. « Immunohistochemical Detection of Proliferating Cell Nuclear Antigen and Ki-67 in Mast Cell Tumors from Dogs ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215 (11): 1629-34.
- Atkin, N. B., et R. Kay. 1979. « Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumours, based on 1465 cases. » *British Journal of Cancer* 40 (2): 210-21.
- Bellamy, E., et D. Berlato. 2021. « Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumours: A Review ». *Journal of Small Animal Practice*, octobre, jsap.13444. <https://doi.org/10.1111/jsap.13444>.
- Blackwood, L., S. Murphy, P. Buracco, J. P. De Vos, P. De Fornel-Thibaud, J. Hirschberger, M. Kessler, et al. 2012. « European Consensus Document on Mast Cell Tumours in Dogs and Cats: European Consensus Document on Mast Cell Tumours ». *Veterinary and Comparative Oncology* 10 (3): e1-29. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>.
- Bostock, D. E. 1973. « The Prognosis Following Surgical Removal of Mastocytomas in Dogs ». *Journal of Small Animal Practice* 14 (1): 27-40. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1973.tb06891.x>.
- Carlsten, K.S., C.A. London, S. Haney, R. Burnett, A.C. Avery, et D.H. Thamm. 2012. « Multicenter Prospective Trial of Hypofractionated Radiation Treatment, Toceranib, and Prednisone for Measurable Canine Mast Cell Tumors ». *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 26 (1): 10.1111/j.1939-1676.2011.00851.x. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00851.x>.
- Castells, Mariana. 2006. « Mast Cell Mediators in Allergic Inflammation and Mastocytosis ». *Immunology and Allergy Clinics of North America* 26 (3): 465-85. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2006.05.005>.
- Chocteau, F. (2015). Intérêt des inhibiteurs de Tyrosine Kinase dans le traitement du mastocytome cutané canin selon le statut mutationnel c-Kit : étude rétrospective de 96 cas. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Medecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique, 202p.
- De Ridder, Thomas R., Justine E. Campbell, Cheryl Burke-Schwarz, David Clegg, Emily L. Elliot, Samuel Geller, Wendy Kozak, et al. 2021. « Randomized Controlled Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Intratumoral Treatment of Canine Mast Cell Tumors with Tigilanol Tiglate (EBC-46) ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35 (1): 415-29. <https://doi.org/10.1111/jvim.15806>.
- Frossi, Barbara, Francesca Mion, Claudio Tripodo, Mario P. Colombo, et Carlo E. Pucillo. 2017. « Rheostatic Functions of Mast Cells in the Control of Innate and Adaptive Immune Responses ». *Trends in Immunology* 38 (9): 648-56. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.04.001>.
- Fulcher, Ryan P., Lori L. Ludwig, Philip J. Bergman, Shelley J. Newman, Amelia M. Simpson, et Amiya K. Patnaik. 2006. « Evaluation of a Two-Centimeter Lateral Surgical Margin for Excision of Grade I and Grade II Cutaneous Mast Cell Tumors in Dogs ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (2): 210-15. <https://doi.org/10.2460/javma.228.2.210>.
- Hahn, K.A., G. Oglivie, T. Rusk, P. Devauchelle, A. Leblanc, A. Legendre, B. Powers, et al. 2008. « Masitinib Is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (6): 1301-9. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x>.
- Hahn, Kevin A., Alfred M. Legendre, Neil G. Shaw, Brenda Phillips, Gregory K. Ogilvie, Deborah M. Prescott, Stephen W. Atwater, et al. 2010. « Evaluation of 12- and 24-Month Survival Rates after Treatment with Masitinib in Dogs with Nonresectable Mast Cell Tumors ». *American Journal of Veterinary Research* 71 (11): 1354-61. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.11.1354>.

- Halsey, Charles HC, Daniel L Gustafson, Barbara J Rose, Amber Wolf-Ringwall, Robert C Burnett, Dawn L Duval, Anne C Avery, et Douglas H Thamm. 2014. « Development of an in vitro model of acquired resistance to toceranib phosphate (Palladia®) in canine mast cell tumor ». *BMC Veterinary Research* 10 (mai): 105. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-105>.
- Hongyan, Zhou. 2008. « Canine Mast Cell Tumours: A Review of the Pathogenesis, Clinical Features, Pathology and Treatment », 19.
- Hosoya, Kenji, William C. Kisseberth, Francisco J. Alvarez, Ana Lara-Garcia, Gillian Beamer, Paul C. Stromberg, et C. Guillermo Couto. 2009. « Adjuvant CCNU (Lomustine) and Prednisone Chemotherapy for Dogs With Incompletely Excised Grade 2 Mast Cell Tumors ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 45 (1): 14-18. <https://doi.org/10.5326/0450014>.
- Kiupel, M., J. D. Webster, K. L. Bailey, S. Best, J. DeLay, C. J. Detrisac, S. D. Fitzgerald, et al. 2011. « Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior ». *Veterinary pathology* 48 (1): 147-55. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>.
- Kiupel, M., J. D. Webster, J. B. Kaneene, R. Miller, et V. Yuzbasiyan-Gurkan. 2004. « The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors ». *Veterinary Pathology* 41 (4): 371-77. <https://doi.org/10.1354/vp.41-4-371>.
- Krick, E. L., A. P. Billings, F. S. Shofer, S. Watanabe, et K. U. Sorenmo. 2009. « Cytological Lymph Node Evaluation in Dogs with Mast Cell Tumours: Association with Grade and Survival \* ». *Veterinary and Comparative Oncology* 7 (2): 130-38. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00185.x>.
- Letard, Sébastien, Ying Yang, Katia Hanssens, Fabienne Palmérini, Phillip S. Leventhal, Stéphanie Guéry, Alain Moussy, Jean-Pierre Kinet, Olivier Hermine, et Patrice Dubreuil. 2008. « Gain-of-Function Mutations in the Extracellular Domain of KIT Are Common in Canine Mast Cell Tumors ». *Molecular Cancer Research* 6 (7): 1137-45. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0067>.
- London, Cheryl A., Phyllis B. Malpas, Stacey L. Wood-Follis, Joseph F. Boucher, Anthony W. Rusk, Mona P. Rosenberg, Carolyn J. Henry, et al. 2009. « Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision ». *Clinical Cancer Research* 15 (11): 3856-65. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1860>.
- London, Cheryl A, et Bernard Seguin. 2003. « Mast Cell Tumors in the Dog ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33 (3): 473-89. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00003-2).
- Maurer, Marcus, Bernd Echtenacher, Lothar Hültner, George Kollias, Daniela N. Männel, Keith E. Langley, et Stephen J. Galli. 1998. « The c-kit Ligand, Stem Cell Factor, Can Enhance Innate Immunity Through Effects on Mast Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 188 (12): 2343-48.
- Michels, Gina M., Deborah W. Knapp, Dennis B. DeNicola, Nita Glickman, et Patty Bonney. 2002. « Prognosis Following Surgical Excision of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors With Histopathologically Tumor-Free Versus Nontumor-Free Margins: A Retrospective Study of 31 Cases ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 38 (5): 458-66. <https://doi.org/10.5326/0380458>.
- Miller, Doris M. 1995. « The Occurrence of Mast Cell Tumors in Young Shar-Peis ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 7 (3): 360-63. <https://doi.org/10.1177/104063879500700311>.
- Miller, Jane, Justine Campbell, Andrew Blum, Paul Reddell, Victoria Gordon, Peter Schmidt, et Stewart Lowden. 2019. « Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC-46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors ». *Frontiers in Veterinary Science* 6 (avril): 106. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00106>.



- Mitchell, L., D.h. Thamm, et B.j. Biller. 2012. « Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (2): 355-62. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00883.x>.
- Murphy, S., A. H. Sparkes, A. S. Blunden, M. J. Brearley, et K. C. Smith. 2006. « Effects of Stage and Number of Tumours on Prognosis of Dogs with Cutaneous Mast Cell Tumours ». *Veterinary Record* 158 (9): 287-91. <https://doi.org/10.1136/vr.158.9.287>.
- Murphy, S., A. H. Sparkes, M. J. Brearley, K. C. Smith, et A. S. Blunden. 2004. « Relationships between the Histological Grade of Cutaneous Mast Cell Tumours in Dogs, Their Survival and the Efficacy of Surgical Resection ». *Veterinary Record* 154 (24): 743-46. <https://doi.org/10.1136/vr.154.24.743>.
- Nakano, Yuko, Masato Kobayashi, Makoto Bonkobara, et Masamine Takanosu. 2017. « Identification of a Secondary Mutation in the KIT Kinase Domain Correlated with Imatinib-Resistance in a Canine Mast Cell Tumor ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 188 (juin): 84-88. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.05.004>.
- O'Keefe, Deborah A. 1990. « Canine Mast Cell Tumors ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 20 (4): 1105-15. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50087-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50087-X).
- Oliveira, Maria Teresa, Marco Campos, Luís Lamego, Diogo Magalhães, Rui Menezes, Renato Oliveira, Francisco Patanita, et David A. Ferreira. 2020. « Canine and Feline Cutaneous Mast Cell Tumor: A Comprehensive Review of Treatments and Outcomes ». *Topics in Companion Animal Medicine* 41 (novembre): 100472. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100472>.
- Patnaik, A. K., W. J. Ehler, et E. G. MacEwen. 1984. « Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs ». *Veterinary Pathology* 21 (5): 469-74. <https://doi.org/10.1177/030098588402100503>.
- Poirier, Valerie Jasmine, William M. Adams, Lisa J. Forrest, Eric M. Green, Richard R. Dubielzig, et David M. Vail. 2006. « Radiation Therapy for Incompletely Excised Grade II Canine Mast Cell Tumors ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 42 (6): 430-34. <https://doi.org/10.5326/0420430>.
- Robot, Cecilia, Cheryl London, Lyndsay Bunting, Lassara McCartan, Nicole Stingle, Kim Selting, Ilene Kurzman, et David M. Vail. 2012. « Safety Evaluation of Combination Vinblastine and Toceranib Phosphate (Palladia®) in Dogs: a Phase I dose-finding study ». *Veterinary and comparative oncology* 10 (3): 10.1111/j.1476-5829.2011.00261.x. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00261.x>.
- Romansik, E. M., C. M. Reilly, P. H. Kass, P. F. Moore, et C. A. London. 2007. « Mitotic Index Is Predictive for Survival for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors ». *Veterinary Pathology* 44 (3): 335-41. <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-335>.
- Scase, Timothy J., David Edwards, Jodi Miller, William Henley, Ken Smith, Anthony Blunden, et Sue Murphy. 2006. « Canine Mast Cell Tumors: Correlation of Apoptosis and Proliferation Markers with Prognosis ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20 (1): 151-58. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02835.x>.
- Schultheiss, Patricia C., David W. Gardiner, Sangeeta Rao, Francisco Olea-Popelka, et Joanne L. Tuohy. 2011. « Association of Histologic Tumor Characteristics and Size of Surgical Margins with Clinical Outcome after Surgical Removal of Cutaneous Mast Cell Tumors in Dogs ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238 (11): 1464-69. <https://doi.org/10.2460/javma.238.11.1464>.
- Sfiligoi, Gabriella, Kenneth M. Rassnick, Janet M. Scarlett, Nicole C. Northrup, et Tracy L. Gieger. 2005. « Outcome of Dogs with Mast Cell Tumors in the Inguinal or Perineal Region versus Other Cutaneous Locations: 124 Cases (1990?2001) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226 (8): 1368-74. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1368>.
- Shoop, Stephanie JW, Stephanie Marlow, David B Church, Kate English, Paul D McGreevy, Anneliese J Stell, Peter C Thomson, Dan G O'Neill, et David C Brodbelt. 2015. « Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England ». *Canine Genetics and Epidemiology* 2 (janvier): 1. <https://doi.org/10.1186/2052-6687-2-1>.

- Siebenhaar, Frank, Frank A. Redegeld, Stephan C. Bischoff, Bernhard F. Gibbs, et Marcus Maurer. 2018. « Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets ». *Trends in Immunology* 39 (2): 151-62. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.10.005>.
- Sledge, Dodd G., Joshua Webster, et Matti Kiupel. 2016. « Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: A Combined Clinical and Pathologic Approach to Diagnosis, Prognosis, and Treatment Selection ». *The Veterinary Journal* 215 (septembre): 43-54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>.
- Stanclift, Rebecca M., et Stephen D. Gilson. 2008. « Evaluation of Neoadjuvant Prednisone Administration and Surgical Excision in Treatment of Cutaneous Mast Cell Tumors in Dogs ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232 (1): 53-62. <https://doi.org/10.2460/javma.232.1.53>.
- Stefanello, Damiano, Paolo Buracco, Silvia Sabattini, Riccardo Finotello, Chiara Giudice, Valeria Grieco, Selina Iussich, et al. 2015. « Comparison of 2- and 3-Category Histologic Grading Systems for Predicting the Presence of Metastasis at the Time of Initial Evaluation in Dogs with Cutaneous Mast Cell Tumors: 386 Cases (2009–2014) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246 (7): 765-69. <https://doi.org/10.2460/javma.246.7.765>.
- Tamlin, Vanessa S., Cynthia D. K. Bottema, et Anne E. Peaston. 2020. « Comparative Aspects of Mast Cell Neoplasia in Animals and the Role of *KIT* in Prognosis and Treatment ». *Veterinary Medicine and Science* 6 (1): 3-18. <https://doi.org/10.1002/vms3.201>.
- Thamm, D.H., M.M. Turek, et D.M. Vail. 2006. « Outcome and Prognostic Factors Following Adjuvant Prednisone/Vinblastine Chemotherapy for High-Risk Canine Mast Cell Tumour: 61 Cases ». *Journal of Veterinary Medical Science* 68 (6): 581-87. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.581>.
- Thompson, J. J., J. A. Yager, S. J. Best, D. L. Pearl, B. L. Coomber, R. N. Torres, M. Kiupel, et R. A. Foster. 2011. « Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors: Cellular Proliferation and *KIT* Expression as Prognostic Indices ». *Veterinary Pathology* 48 (1): 169-81. <https://doi.org/10.1177/0300985810390716>.
- Vries, Victor C. de, et Randolph J. Noelle. 2010. « Mast cell mediators in tolerance ». *Current opinion in immunology* 22 (5): 10.1016/j.coi.2010.08.015. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.08.015>.
- Webster, Joshua D, Matti Kiupel, et Vilma Yuzbasiyan-Gurkan. 2006. « Evaluation of the kinase domain of c-*KIT* in canine cutaneous mast cell tumors ». *BMC Cancer* 6 (avril): 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-85>.
- Zemke, D., B. Yamini, et V. Yuzbasiyan-Gurkan. 2002. « Mutations in the Juxtamembrane Domain of C- *KIT* Are Associated with Higher Grade Mast Cell Tumors in Dogs ». *Veterinary Pathology* 39 (5): 529-35. <https://doi.org/10.1354/vp.39-5-529>.

## Annexes

### Annexes 1 : Questions envoyées aux vétérinaires traitants pour le suivi clinique des animaux

- Quel est la taille de la tumeur, localisation, ulcération ?
- Y-a-t'il eu un bilan d'extension au moment du diagnostic et quels ont été les techniques de son évaluation (palpation et/ou cytoponction ganglionnaire, imagerie abdominale et/ou cytoponction hépatique/splénique..)?
- Quel a été le traitement mis en place ? (Chirurgie, corticoïdes, chimiothérapie anti-mitotique, Masivet ou Palladia ?)
- Quel a été l'évolution de l'animal ? : récurrences ? éclosion multicentrique ? extension métastatique (ganglionnaire ou viscérale) ? durée de suivi ? état aux dernières nouvelles ? décès ? (Si oui causes de la mort).

## Annexe 2 : Données relatives aux caractéristiques épidémiocliniques de notre cohorte

**Sexe** : M = Mâle, F = Femelle, Ms = Mâle stérilisé, Fs = Femelle stérilisée

**Multicentricité** : U = Unique, M= Multiple

| N° | Race                 | Catégorie raciale | Sexe | Age au diagnostic (ans) | Catégorie de poids | Unique ou multiple | Nombre de tumeurs | Localisation                                   | Taille  | Ulcération |
|----|----------------------|-------------------|------|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--|---------|------------|
| 1  | Lhasa Apso           | Autres            | F    | 14                      | <10 kg             | U                  | 1                 | Membres Antérieurs                             | 2-5 cm  | Non        |
| 2  | Yorkshire Terrier    | Terriers          | M    | 12                      | <10 kg             | U                  | 1                 | Ano-Génitale                                   | <2 cm   |            |
| 3  | Bouledogue Français  | Brachycéphales    | M    | 4                       | 10-20 kg           | U                  | 1                 | Ano-Génitale                                   | <2 cm   | Oui        |
| 4  | Jack Russell Terrier | Terriers          | M    | 11                      | <10 kg             | U                  | 1                 | Membres Antérieurs                             | <2 cm   | Non        |
| 5  | Labrador Retriever   | Retrievers        | F    | 7                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Ano-Génitale                                   | 2-5 cm  | Oui        |
| 6  | Boxer                | Brachycéphales    | Fs   | 6                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Antérieurs                             | <2 cm   | Non        |
| 7  | Shar-Pei             | Shar-Pei          | M    | 9                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Antérieurs                             | >10 cm  | Oui        |
| 8  | Shar-Pei             | Shar-Pei          | Fs   | 11                      | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Postérieurs                            | 2-5 cm  | Oui        |
| 9  | Yorkshire Terrier    | Terriers          | M    | 9                       | <10 kg             | U                  | 1                 | Tronc  | 2-5 cm  | Oui        |
| 10 | Braque de Weimar     | Autres            | Fs   | 8                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Tronc  | 2-5 cm  | Non        |
| 11 | Cocker Américain     | Autres            | Fs   | 9                       | 10-20 kg           | M                  | 5                 | Tête et Cou, Ano-Génitale, Membres Postérieurs | <2 cm   | Non        |
| 12 | Beauceron Croisé     | Autres            | Fs   | 12                      | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Antérieurs                             | 5-10 cm | Non        |
| 13 | Carlin               | Brachycéphales    | Ms   | 11                      | <10 kg             | M                  | 3                 | Membres Postérieurs                            | 2-5 cm  | Non        |
| 14 | Boxer                | Brachycéphales    | Ms   | 9                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Ano-Génitale                                   | 2-5 cm  | Oui        |
| 15 | Jack Russell Terrier | Terriers          | Ms   | 7                       | <10 kg             | U                  | 1                 | Ano-Génitale                                   | 2-5 cm  | Oui        |
| 16 | Shar-Pei             | Shar-Pei          | Fs   | 8                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Postérieurs                            | <2 cm   | Oui        |
| 17 | Golden Retriever     | Retrievers        | F    | 4                       | <10 kg             | M                  | 2                 | Membres Antérieurs, Tronc                      | 2-5 cm  | Non        |
| 18 | Bouledogue Français  | Brachycéphales    | M    | 7                       | 10-20 kg           | U                  | 1                 | Tête et Cou                                    | 2-5 cm  | Oui        |
| 19 | Setter Anglais       | Autres            | M    | 9                       | 20-40 kg           | U                  | 1                 | Membres Postérieurs                            | 5-10 cm | Non        |

|    |                                |                |    |    |          |   |   |   |         |     |
|----|--------------------------------|----------------|----|----|----------|---|---|---|---------|-----|
| 20 | Labrador Retriever             | Retrievers     | M  | 4  | 20-40 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                                   | 2-5 cm  | Oui |
| 21 | Epagneul Breton                | Autres         | M  | 11 | 10-20 kg | U | 1 | Ano-Génitale  | 2-5 cm  | Non |
| 22 | American Staffordshire Terrier | Autres         | M  | 10 | 20-40 kg | M | 2 | Membres Antérieurs, Tronc                             | 5-10 cm | Oui |
| 23 | Boxer                          | Brachycéphales | Ms | 7  | 20-40 kg | U | 1 | Ano-Génitale  | 2-5 cm  | Oui |
| 24 | Berger Croisé                  | Autres         | Fs | 13 | 20-40 kg | U | 1 | Tronc   | >10 cm  | Non |
| 25 | Teckel Poil Dur                | Autres         | Fs | 6  | <10 kg   | U | 1 | Tronc   | 2-5 cm  | Oui |
| 26 | Bouledogue Français            | Brachycéphales | Fs | 3  | 10-20 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                                   | 2-5 cm  | Oui |
| 27 | Cocker Anglais                 | Autres         | Fs | 8  | 10-20 kg | M | 3 | Membres Antérieurs, Ano-Génitale, Membres Postérieurs | <2 cm   | Non |
| 28 | Shih Tzu                       | Autres         | Fs | 7  | <10 kg   | U | 1 | Membres Antérieurs                                    | 2-5 cm  | Oui |
| 29 | Bouledogue Français            | Brachycéphales | M  | 2  | 10-20 kg | U | 1 | Tête et Cou   | 2-5 cm  | Oui |
| 30 | Pinscher                       | Autres         | Fs | 11 | <10 kg   | M | 2 | Tronc, Membres Postérieurs                            | <2 cm   | Oui |
| 31 | West Highland White Terrier    | Terriers       | M  | 11 | <10 kg   | U | 1 | Tête et Cou   | 2-5 cm  | Non |
| 32 | Boxer                          | Brachycéphales | F  | 10 | 20-40 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                                   | <2 cm   | Oui |
| 33 | Bouledogue Français            | Brachycéphales | M  | 11 | 10-20 kg | U | 1 | Ano-Génitale  | 2-5 cm  | Oui |
| 34 | Bouledogue Français            | Brachycéphales | M  | 7  | 10-20 kg | M | 3 | Tête et Cou   | 2-5 cm  |     |
| 35 | Setter Anglais                 | Autres         | Fs | 7  | 20-40 kg | M | 2 | Tronc, Membres Antérieurs                             | 2-5 cm  | Non |
| 36 | Yorkshire Terrier              | Terriers       | Fs | 10 | <10 kg   | U | 1 | Ano-Génitale  | 2-5 cm  | Non |
| 37 | Drahthaar                      | Autres         | Fs | 7  | 20-40 kg | U | 1 | Tronc   | 2-5 cm  | Non |
| 38 | Golden Retriever               | Retrievers     | M  | 14 | 20-40 kg | U | 1 | Ano-Génitale  | 2-5 cm  |     |
| 39 | Shih Tzu                       | Autres         | Fs | 12 | <10 kg   | U | 1 | Membres Antérieurs                                    | 2-5 cm  | Non |
| 40 | Labrador Retriever             | Retrievers     | M  | 7  | 20-40 kg | M | 2 | Tête et Cou, Membres Postérieurs                      | 2-5 cm  | Non |
| 41 | Carlin                         | Brachycéphales | Fs | 7  | <10 kg   | U | 1 | Tête et Cou   | <2 cm   | Non |
| 42 | Carlin                         | Brachycéphales | M  | 8  | <10 kg   | M | 2 | Membres Antérieurs, Tronc                             | <2 cm   | Oui |
| 43 | Shih Tzu                       | Autres         | M  | 10 | <10 kg   | U | 1 | Ano-Génitale  |         |     |
| 44 | Jack Russell Terrier           | Terriers       | Fs | 9  | <10 kg   | M | 2 | Tête et Cou, Tronc                                    | 2-5 cm  | Oui |
| 45 | Boxer                          | Brachycéphales | M  | 6  | 20-40 kg | U | 1 | Membres Antérieurs                                    | 2-5 cm  | Non |
| 46 | Epagneul croisé                | Autres         | F  | 12 | 10-20 kg | U | 1 | Tête et Cou   | <2 cm   | Oui |

|    |                     |                |    |    |          |   |   |   |         |     |
|----|---------------------|----------------|----|----|----------|---|---|---|---------|-----|
| 47 | Husky croisé        | Autres         | Ms | 4  | 20-40 kg | U | 1 |   | 2-5 cm  | Oui |
| 48 | Pinscher            | Autres         | M  | 6  | <10 kg   | U | 1 | Membres Antérieurs                      | <2 cm   | Non |
| 49 | Labrador Retriever  | Retrievers     | F  | 10 | 20-40 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                     | 2-5 cm  | Non |
| 50 | Schnauzer           | Autres         | Fs | 12 | 20-40 kg | M | 4 | Tête et Cou, Tronc                      | <2 cm   | Oui |
| 51 | Labrador Retriever  | Retrievers     | F  | 10 | 20-40 kg | M | 2 | Tête et Cou, Tronc                      | 2-5 cm  | Non |
| 52 | Yorkshire Terrier   | Terriers       | M  | 12 | <10 kg   | U | 1 | Membres Postérieurs                     | 5-10 cm |     |
| 53 | Boxer               | Brachycéphales | M  | 9  | 20-40 kg | U | 1 | Ano-Génitale                            | 2-5 cm  | Oui |
| 54 | American Staff      | Autres         | M  | 10 | 20-40 kg | M | 2 | Tronc, Membres Postérieurs              | <2 cm   | Non |
| 55 | Coton de Tuléar     | Autres         | Fs | 5  | <10 kg   | U | 1 | Tête et Cou                             | 2-5 cm  | Oui |
| 56 | Berger des Pyrénées | Autres         | Fs | 13 | 20-40 kg | U | 1 | Membres Antérieurs                      | 2-5 cm  | Non |
| 57 | Labrador Retriever  | Retrievers     | F  | 8  | 20-40 kg | U | 1 | Tronc                                   | <2 cm   | Oui |
| 58 | Boxer               | Brachycéphales | M  | 10 | 20-40 kg | M | 2 | Tête et Cou                             | 2-5 cm  | Non |
| 59 | Golden Retriever    | Retrievers     | F  | 5  | 20-40 kg | M | 3 | Membres Antérieurs, Membres Postérieurs | 2-5 cm  | Non |
| 60 | Berger Polonais     | Autres         | Fs | 6  | 10-20 kg | U | 1 | Membres Antérieurs                      | >10 cm  | Non |
| 61 | Bouledogue Français | Brachycéphales | F  | 11 | 10-20 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                     | 2-5 cm  |     |
| 62 | Bouledogue Français | Brachycéphales | Fs | 7  | 10-20 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                     | 2-5 cm  | Non |
| 63 | Epagneul Croisé     | Autres         | F  | 11 | 10-20 kg | U | 1 | Membres Postérieurs                     | 5-10 cm |     |
| 64 | Shar-Pei            | Shar-Pei       | F  | 10 | 20-40 kg | U | 1 | Tête et Cou                             | 5-10 cm | Non |
| 65 | Epagneul Croisé     | Autres         | F  | 8  | 10-20 kg | M | 2 | Tronc, Ano-Génitale                     | 5-10 cm | Non |
| 66 | Setter Anglais      | Autres         | F  | 6  | 20-40 kg | U | 1 | Tronc                                   |         | Non |
| 67 | Epagneul            | Autres         | Fs | 10 | 10-20 kg | U | 1 | Ano-Génitale                            | <2 cm   | Oui |
| 68 | Labrador Retriever  | Retrievers     | Fs | 11 | 20-40 kg | U | 1 |   | 2-5 cm  |     |
| 69 | Labrador Retriever  | Retrievers     | F  | 7  | 20-40 kg | U | 1 | Ano-Génitale                            | >10 cm  | Non |
| 70 | Labrador Retriever  | Retrievers     | M  | 0  | 20-40 kg | U | 1 | Tête et Cou                             |         |     |
| 71 | Boxer               | Brachycéphales | F  | 11 | 20-40 kg | M | 4 | Membres Antérieurs, Membres Postérieurs | <2 cm   | Non |
| 72 | Bouledogue Français | Brachycéphales | M  | 9  | 10-20 kg | M | 2 | Membres Antérieurs                      | 5-10 cm |     |
| 73 | Bouledogue Français | Brachycéphales | M  | 8  | 10-20 kg | U | 1 | Ano-Génitale                            |         |     |
| 74 | Bouledogue Français | Brachycéphales | M  | 8  | 10-20 kg | U | 1 | Membres Antérieurs                      |         |     |

### Annexe 3 : Données relatives au diagnostic histologique, immunohistochimique et au bilan d'extension de notre cohorte

| N° | Grading de Patnaik | Grading de Kiupel | Index mitotique | Index Ki-67 | Mutation c-Kit | Bilan d'extension |
|----|--------------------|-------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------------|
| 1  | Grade II           | Bas grade         | <5              | >10         | Non            | Positif           |
| 2  | Grade II           | Haut grade        | /               | >10         | Non            | /                 |
| 3  | Grade II           | Bas grade         | <5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 4  | Grade II           | Bas Grade         | <5              | <10         | Non            | Positif           |
| 5  | Grade II           | Bas grade         | >5              | <10         | Non            | /                 |
| 6  | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 7  | Grade II           | Bas grade         | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 8  | Grade III          | Haut Grade        | >5              | >10         | Oui            | Positif           |
| 9  | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 10 | Grade II           | Haut grade        | >5              | <10         | Non            | Positif           |
| 11 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Positif           |
| 12 | Grade II           | Bas grade         | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 13 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 14 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 15 | Grade III          | Haut Grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 16 | Grade III          | Haut Grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 17 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 18 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 19 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 20 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 21 | Grade III          | Haut Grade        | >5              | >10         | Non            | Positif           |
| 22 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 23 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 24 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 25 | Grade II           | Haut grade        | <5              | <10         | Non            | Négatif           |

| N° | Grading de Patnaik | Grading de Kiupel | Index mitotique | Index Ki-67 | Mutation c-Kit | Bilan d'extension |
|----|--------------------|-------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------------|
| 26 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Positif           |
| 27 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 28 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 29 | Grade II           | Haut grade        | <5              | >10         | Oui            | /                 |
| 30 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 31 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 32 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 33 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 34 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Négatif           |
| 35 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 36 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 37 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 38 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 39 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 40 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 41 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 42 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 43 | /                  | /                 | <5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 44 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 45 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 46 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 47 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Négatif           |
| 48 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Négatif           |
| 49 | /                  | /                 | /               | >10         | Non            | Positif           |
| 50 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Positif           |

| N° | Grading de Patnaik | Grading de Kiupel | Index mitotique | Index Ki-67 | Mutation c-Kit | Bilan d'extension |
|----|--------------------|-------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------------|
| 51 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 52 | /                  | /                 | <5              | /           | Non            | /                 |
| 53 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 54 | Grade II           | Bas grade         | <5              | >10         | Non            | /                 |
| 55 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 56 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | Négatif           |
| 57 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | /                 |
| 58 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 59 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 60 | Grade II           | Haut grade        | >5              | <10         | Non            | /                 |
| 61 | Grade II           | Haut grade        | >5              | /           | Non            | /                 |
| 62 | Grade III          | Haut grade        | /               | /           | Non            | Négatif           |
| 63 | /                  | /                 | <5              |             | Non            | /                 |
| 64 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | /                 |
| 65 | Grade II           | Haut grade        | >5              | >10         | Non            | /                 |
| 66 | /                  | /                 | /               | /           | Non            | Négatif           |
| 67 | Grade III          | Haut grade        | >5              | >10         | Oui            | Négatif           |
| 68 | Grade III          | Haut grade        | >5              |             | Non            | /                 |
| 69 | Grade II           | Bas grade         | <5              | >10         | Non            | /                 |
| 70 | Grade II           | Haut grade        | /               | /           | Oui            | /                 |
| 71 | Grade II           | Bas grade         | <5              | <10         | Non            | Négatif           |
| 72 | Grade III          | Haut grade        | >5              | /           | Non            | Négatif           |
| 73 | Grade I            | Bas grade         | /               | /           | Non            | /                 |
| 74 | Grade III          | Haut grade        | /               | >10         | Oui            | /                 |



#### Annexe 4 : Données relatives aux traitements des chiens de notre cohorte

| N° | Exérèse chirurgicale | Marges d'exérèse | Corticothérapie | Chimiothérapie | Molécule chimiothérapie | Radiothérapie | ITK | Molécule ITK | Durée de traitement (j) |
|----|----------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---------------|-----|--------------|-------------------------|
| 1  | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 2  | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 3  | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 4  | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 5  | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 6  | Oui                  | Incomplètes      | Non             | Non            | /                       | Oui           | Non | /            | /                       |
| 7  | Non                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 8  | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 86                      |
| 9  | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 10 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 184                     |
| 11 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 12 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 13 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 14 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 15 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 16 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 17 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 18 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 19 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 20 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 21 | Non                  | /                | Oui             | Oui            | Vinblastine             | Non           | Non | /            | /                       |
| 22 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 23 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 24 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 25 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 26 | Non                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 22                      |

| N° | Exérèse chirurgicale | Marges d'exérèse | Corticothérapie | Chimiothérapie | Molécule chimiothérapie | Radiothérapie | ITK | Molécule ITK         | Durée de traitement (j) |
|----|----------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---------------|-----|----------------------|-------------------------|
| 27 | Non                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 22                      |
| 28 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 29 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 313                     |
| 30 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 31 | Non                  |                  | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | /                       |
| 32 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 326                     |
| 33 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 34 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Tocéranib, Masitinib | 27                      |
| 35 | Oui                  | /                | Non             | Oui            | Vinblastine             | Non           | Oui | Masitinib            | 51                      |
| 36 |                      | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 37 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | /                       |
| 38 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 39 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Tocéranib            | 13                      |
| 40 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 41 | Non                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 42 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 43 | Oui                  | Incomplètes      | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 1096                    |
| 44 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 45 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 287                     |
| 46 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | 8                       |
| 47 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 48 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 49 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib            | /                       |
| 50 | Non                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 51 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 52 | Oui                  | Incomplètes      | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |
| 53 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /                    | /                       |

| N° | Exérèse chirurgicale | Marges d'exérèse | Corticothérapie | Chimiothérapie | Molécule chimiothérapie | Radiothérapie | ITK | Molécule ITK | Durée de traitement (j) |
|----|----------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---------------|-----|--------------|-------------------------|
| 54 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 55 | Oui                  | Complètes        | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 1351                    |
| 56 | Non                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 57 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 58 | /                    | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 59 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 60 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 61 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 91                      |
| 62 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 94                      |
| 63 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 64 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | /                       |
| 65 | Oui                  | /                | Oui             | Oui            | Vinblastine             | Non           | Non | /            | /                       |
| 66 | Oui                  | Incomplètes      | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 67 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 68 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 69 | Oui                  | /                | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 70 | Oui                  | Incomplètes      | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 71 | Oui                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |
| 72 | Oui                  | Incomplètes      | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 62                      |
| 73 | Non                  | /                | Oui             | Non            | /                       | Non           | Oui | Masitinib    | 137                     |
| 74 | Oui                  | Complètes        | Non             | Non            | /                       | Non           | Non | /            | /                       |

#### Annexe 4 : Données relatives au suivi des chiens de notre cohorte

| N° | Dernière date de suivi | Décès | Cause décès             | Durée de suivi (j) | Récidives | Date de récurrence | Délai avant récurrence (j) |
|----|------------------------|-------|-------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|
| 1  | 09/03/2021             | Non   | /                       | 82                 | Oui       | 08/12/2020         | 0                          |
| 2  | 10/05/2021             | Oui   | Mastocytome             | 181                | Oui       | 06/05/2021         | 177                        |
| 3  | 01/02/2022             | Non   | /                       | 439                | Non       | /                  | /                          |
| 4  | 01/02/2022             | Non   | /                       | 498                | Non       | /                  | /                          |
| 5  | 01/02/2022             | Non   | /                       | 439                | Oui       | /                  | /                          |
| 6  | 15/12/2020             | Oui   | Mastocytome             | 29                 | Non       | /                  | /                          |
| 7  | 22/09/2020             | Oui   | Mastocytome             | 1                  | Non       | /                  | /                          |
| 8  | 08/01/2021             | Oui   | Mastocytome             | 113                | Oui       | 23/12/2020         | 97                         |
| 9  | 07/09/2020             | Oui   | Mastocytome             | 59                 | Oui       | 11/08/2020         | 32                         |
| 10 | 01/01/2021             | Oui   | Mastocytome             | 165                | Oui       | 01/11/2020         | 104                        |
| 11 | 26/07/2021             | Oui   | Mastocytome             | 402                | Oui       | 11/06/2021         | 357                        |
| 12 | 01/12/2021             | Non   | /                       | 546                | Non       | /                  | /                          |
| 13 | 06/07/2021             | Non   | /                       | 406                | Oui       | 06/07/2021         | 406                        |
| 14 | 09/12/2020             | Non   | /                       | 229                | Oui       | 15/11/2020         | 205                        |
| 15 | 05/11/2021             | Non   | /                       | 548                | Oui       | 22/09/2021         | 504                        |
| 16 | 23/07/2020             | Oui   | Mastocytome             | 129                | Oui       | 27/05/2020         | 72                         |
| 17 | /                      | Non   | /                       | /                  | Oui       | /                  | /                          |
| 18 | 19/04/2021             | Oui   | Mastocytome, Anesthésie | 417                | Non       | /                  | /                          |
| 19 | 26/05/2020             | Oui   | Mastocytome             | 97                 | Oui       | 05/05/2020         | 76                         |
| 20 | 01/03/2020             | Oui   | Mastocytome             | 9                  | Non       | /                  | /                          |
| 21 | 05/06/2020             | Oui   | Mastocytome             | 134                | Oui       | 19/05/2020         | 117                        |
| 22 | 03/04/2020             | Oui   | Mastocytome             | 90                 | Oui       | 08/11/2019         | 0                          |
| 23 | 01/02/2022             | Non   | /                       | 777                | Non       | /                  | /                          |
| 24 | 04/06/2020             | Oui   | Mastocytome             | 195                | Oui       | 02/04/2020         | 132                        |

| N° | Dernière date de suivi | Décès | Cause décès                      | Durée de suivi (j) | Récidives | Date de récurrence | Délai avant récurrence (j) |
|----|------------------------|-------|----------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|
| 25 | 11/10/2021             | Non   | /                                | 711                | Oui       | 22/01/2020         | 83                         |
| 26 | 02/12/2020             | Oui   | Inconnue                         | 379                | Non       | /                  | /                          |
| 27 | 07/11/2021             | Non   | /                                | 762                | Oui       | 14/10/2020         | 373                        |
| 28 | 22/09/2020             | Non   | /                                | 342                | Oui       | 16/06/2020         | 244                        |
| 29 | 28/10/2019             | Oui   | Pneumonie par fausse déglutition | 21                 | Non       | /                  | /                          |
| 30 | 01/01/2022             | Oui   | Carcinome                        | 822                | Oui       | 01/09/2020         | 335                        |
| 31 | 01/02/2022             | Non   | /                                | 851                | Oui       | 01/06/2020         | 241                        |
| 32 | 26/10/2021             | Non   | /                                | 764                | Oui       | 01/07/2021         | 647                        |
| 33 | 20/12/2019             | Non   | /                                | 99                 | Oui       | 04/12/2019         | 83                         |
| 34 | 27/07/2019             | Oui   | Mastocytome                      | 86                 | Oui       | 10/05/2019         | 8                          |
| 35 | 01/05/2019             | Non   | /                                | 60                 | /         | /                  | /                          |
| 36 | 01/01/2020             | Non   | /                                | 268                | /         | /                  | /                          |
| 37 | /                      | Non   | /                                | /                  | /         | /                  | /                          |
| 38 | 28/03/2019             | Oui   | Mastocytome                      | 15                 | Oui       | 11/03/2019         | 0                          |
| 39 | 08/11/2019             | Oui   | Mastocytome                      | 249                | Non       | /                  | /                          |
| 40 | 05/05/2019             | Oui   | Mastocytome                      | 111                | Oui       | 26/03/2019         | 71                         |
| 41 | 16/12/2021             | Non   | /                                | 1093               | Non       | /                  | /                          |
| 42 | 01/02/2022             | Non   | /                                | 1137               | Oui       | 01/03/2019         | 69                         |
| 43 | /                      | Non   | /                                | /                  | /         | /                  | /                          |
| 44 | 09/09/2019             | Oui   | Inconnue                         | 334                | Non       | /                  | /                          |
| 45 | 22/01/2019             | Oui   | Inconnue                         | 144                | Non       | /                  | /                          |
| 46 | 12/09/2018             | Oui   | Mastocytome                      | 15                 | Non       | /                  | /                          |
| 47 | /                      | Non   | /                                | /                  | /         | /                  | /                          |
| 48 | 08/12/2019             | Oui   | Mastocytome                      | 517                | Oui       | 01/10/2018         | 84                         |
| 49 | 01/02/2022             | Non   | /                                | /                  | Non       | /                  | /                          |
| 50 | 24/05/2018             | Oui   | Mastocytome                      | 20                 | Non       | /                  | /                          |
| 51 | 01/08/2021             | Oui   | Etat de choc, hémopéritoine      | 1224               | Non       | /                  | /                          |

| N° | Dernière date de suivi | Décès | Cause décès | Durée de suivi (j) | Récidives | Date de récurrence | Délai avant récurrence (j) |
|----|------------------------|-------|-------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------------|
| 52 | 07/05/2018             | Oui   | Mastocytome | 42                 | Oui       | 15/04/2018         | 20                         |
| 53 | 20/06/2018             | Non   | /           | 100                | Oui       | 18/05/2018         | 67                         |
| 54 | 21/02/2019             | Non   | /           | 392                | Oui       | 03/04/2018         | 68                         |
| 55 | 16/12/2021             | Non   | /           | 1388               | Oui       | 01/07/2019         | 489                        |
| 56 | 11/08/2018             | Oui   | Mastocytome | 165                | Oui       | 01/08/2018         | 155                        |
| 57 | 04/05/2020             | Oui   | Mastocytome | 819                | Oui       | 22/07/2020         | 898                        |
| 58 | /                      | Non   | /           | /                  | /         | /                  | /                          |
| 59 | 18/01/2022             | Non   | /           | 1754               | Oui       | 21/10/2017         | 204                        |
| 60 | 01/02/2022             | Non   | /           | 1485               | Non       | /                  | /                          |
| 61 | 12/10/2018             | Oui   | Mastocytome | 305                | Oui       | 25/08/2018         | 257                        |
| 62 | 10/03/2018             | Oui   | Mastocytome | 106                | Oui       | 01/03/2018         | 97                         |
| 63 | 17/02/2018             | Oui   | Mastocytome | 127                | Oui       | 16/12/2017         | 64                         |
| 64 | 15/06/2018             | Oui   | Inconnue    | 239                | Oui       | 01/06/2018         | 225                        |
| 65 | 02/07/2018             | Oui   | Mastocytome | 356                | Oui       | 11/06/2018         | 335                        |
| 66 | 01/12/2017             | Non   | /           | 176                | Non       | /                  | /                          |
| 67 | 12/09/2017             | Oui   | Mastocytome | 22                 | Non       | /                  | /                          |
| 68 | 09/10/2017             | Oui   | Inconnue    | 69                 | Non       | /                  | /                          |
| 69 | 15/05/2020             | Non   | /           | 1055               | Non       | /                  | /                          |
| 70 | 15/01/2022             | Non   | /           | 1682               | Non       | /                  | /                          |
| 71 | 02/06/2017             | Oui   | Mastocytome | 133                | Oui       | 23/03/2017         | 62                         |
| 72 | 29/05/2017             | Oui   | Mastocytome | 117                | Oui       | 21/03/2017         | 48                         |
| 73 | 01/05/2017             | Non   | /           | 130                | Oui       | 01/04/2017         | 100                        |
| 74 | 01/02/2022             | Non   | /           | 533                | Non       | /                  | /                          |



**Chloé THIALLIER**

**Etude rétrospective de l'influence de la mutation de l'oncogène *c-Kit* dans le pronostic du mastocytome cutané canin.**

**Influence of *c-Kit* oncogene mutation on canine cutaneous mastocytoma prognosis, retrospective study.**

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire** : Nantes, le 12/07/2022

## **RESUME**

Le mastocytome est la tumeur cutanée la plus fréquente chez les chiens. Le pronostic, lors de la découverte de ces tumeurs, est cependant difficile à évaluer par le vétérinaire afin de lui permettre de mettre en place la prise en charge de l'animal la plus adaptée.

Le but de notre étude rétrospective sur 74 animaux concentrant des facteurs pronostiques péjoratifs, était d'évaluer un certain nombre de facteurs notamment la détection de la mutation ITD de l'exon 11 de l'oncogène *c-Kit* et l'effet d'un traitement à base d'Inhibiteurs des Tyrosine Kinase sur le pronostic. Notre étude a permis de confirmer certains facteurs pronostiques, comme les systèmes de gradings histologiques (notamment en combinant les systèmes de grading de Patnaik et de Kiupel), les index mitotiques et Ki-67, l'ulcération et le statut mutationnel *c-Kit*.

En terme de thérapeutique, cette étude a montré un effet délétère sur la survie des corticoïdes seuls pour traiter les mastocytomes cutanés canin et confirmé un effet non significatif des traitements à base d'ITKs lorsque le statut mutationnel *c-Kit* est négatif. En raison du faible nombre de tumeurs au statut mutationnel *c-Kit* positif, l'impact du traitement à base d'ITKs sur le pronostic n'a pas pu être montré.

### **MOTS CLES :**

- Oncogène
- *c-Kit*
- Mastocytome cutané
- Chien
- Facteur pronostique

**DATE DE SOUTENANCE** : 12/07/2022