



HAL
open science

Contribution à l'étude du mastocytome viscéral félin : étude rétrospective sur 39 cas en recrutement multicentrique

Juliette Peyre

► **To cite this version:**

Juliette Peyre. Contribution à l'étude du mastocytome viscéral félin : étude rétrospective sur 39 cas en recrutement multicentrique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04442035

HAL Id: dumas-04442035

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04442035v1>

Submitted on 6 Feb 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2023

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU MASTOCYTOME
VISCÉRAL FÉLIN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 39
CAS EN RECRUTEMENT MULTICENTRIQUE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 20 Décembre 2023

par

Juliette, Chantal, Marie, PEYRE

sous la direction de

Morgane CANONNE-GUIBERT

JURY

Président du jury :	M. Mathieu MANASSERO	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeur à VetAgroSup
Membre invité :	M. Didier LANORE	Ancien professeur à l'EnvT

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version décembre 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP	1
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC	2
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP	3
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC	4
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP	5
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC	6
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP	7
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC	8
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP	9
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP	10
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC	11
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP	12
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP	13
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC	14
M	Desquibet	Loïc	Professeur	DSBP	15
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP	16
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP	17
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC	18
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP	19
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC	20
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP	21
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC	22
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictine	Professeur	DPASP	23
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP	24
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP	25
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP	26
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP	27
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP	28
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC	29
Mme	Maurey-Guénéac	Christelle	Professeur	DEPEC	30
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP	31
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP	32
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP	33
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP	34
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP	35
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP	36
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP	37
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC	38
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC	39

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP	1
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP	2
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	3
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC	5
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC	7
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP	8
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC	9
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP	10
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	11
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP	12
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP	13
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP	14
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP	15
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	16
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP	17
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP	18
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP	19
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP	20
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	21
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	22
Mme	Lagréé	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP	23
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP	24
Mme	Lagrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP	25
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP	26
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC	27
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP	28
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	29
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	31
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	32
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP	33
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC	34
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC	35
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	36
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP	37
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	38
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	39
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP	40
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP	41
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC	42

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Mathieu MANASSERO, Professeur à l'EnvA,

pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,
remerciements respectueux.

À Mme Morgane CANONNE-GUIBERT, Maître de conférences à l'EnvA,

pour avoir accepté de diriger cette thèse.

Pour votre accompagnement au cours de son écriture et vos conseils,
sincères remerciements.

À Mme Fanny PILOT-STORCK, Professeure à VetAGroSup,

pour avoir accepté d'être examinatrice de cette thèse,

pour votre disponibilité et votre temps accordé à l'élaboration de ce travail,
sincères remerciements.

À M. Didier LANORE, Ancien Professeur et Maître de conférences à l'EnvT,

pour avoir accepté de m'accompagner dans l'écriture et l'élaboration de ce travail,
sincères remerciements.

À tous les vétérinaires ayant participé à cette étude : au Dr SAYAG, au Dr FLOCH,
au Dr DEGOUYS, au Dr CHAMEL, au Dr DENOEUUX, au Dr DE FORNEL et au Dr
PICCIRILLO.

À ma famille,

À mes amis.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Première partie : bibliographie	13
1. Étiologie et physiopathologie	13
A. <i>Oncogenèse des mastocytomes</i>	13
a. Le proto-oncogène KIT.....	13
b. La technique d'immunohistochimie.....	15
B. <i>Physiopathologie du mastocytome</i>	16
2. Caractéristiques cliniques et lésionnelles	17
A. <i>Épidémiologie</i>	17
a. Mastocytome splénique.....	17
b. Mastocytome intestinal.....	17
B. <i>Caractérisation des processus néoplasiques</i>	18
a. Mastocytome splénique.....	18
b. Mastocytome intestinal.....	18
C. <i>Propriétés métastatiques</i>	19
a. Mastocytome splénique.....	19
b. Mastocytome intestinal.....	19
D. <i>Mastocytémie</i>	19
E. <i>Évolution et complications</i>	20
F. <i>Syndromes paranéoplasiques</i>	20
3. Méthodes diagnostiques	21
A. <i>Examen cytologique</i>	21
B. <i>Examen histopathologique et grade</i>	22
a. Biopsies et examen histopathologique.....	22
b. Principes du grade des mastocytomes.....	22
C. <i>Diagnostic et examen d'imagerie</i>	24
a. Mastocytome splénique.....	24

b. Mastocytome intestinal.....	24
<i>D. Diagnostic différentiel.....</i>	<i>25</i>
a. Mastocytome splénique	25
b. Mastocytome intestinal.....	25
<i>E. Bilan d'extension</i>	<i>26</i>
a. Examens d'imagerie : l'échographie abdominale.....	26
b. Stadification et établissement du bilan d'extension.....	27
c. Autres examens complémentaires.....	28
4. Traitements	28
<i>A. Traitements chirurgicaux</i>	<i>28</i>
a. Splénectomie.....	29
b. Exérèse chirurgicale par entérectomie.....	30
<i>B. Inhibiteurs de tyrosine kinases</i>	<i>30</i>
a. Généralités des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) chez le chat.....	30
b. ITK et mastocytome splénique chez le chat.....	32
c. ITK et mastocytome intestinal chez le chat.....	32
<i>C. Chimiothérapie cytotoxique</i>	<i>32</i>
a. Généralités de la chimiothérapie cytotoxique.....	33
b. Chimiothérapie cytotoxique et mastocytome splénique chez le chat.....	33
c. Chimiothérapie cytotoxique et mastocytome intestinal chez le chat.....	33
<i>D. Traitements complémentaires</i>	<i>34</i>
5. Pronostic	34
<i>A. Valeur pronostique du stade.....</i>	<i>34</i>
<i>B. Valeur pronostique de la présentation clinique</i>	<i>35</i>
<i>C. Valeur pronostique de la mastocytémie</i>	<i>35</i>
<i>D. Valeur pronostique du grade histologique</i>	<i>35</i>
<i>E. Valeur pronostique de l'index mitotique.....</i>	<i>35</i>
<i>F. Temps de survie et influence de la réponse aux traitements.....</i>	<i>36</i>
a. Mastocytome splénique	37
b. Mastocytome intestinal.....	37
Deuxième partie : étude expérimentale rétrospective.....	39
1. Objectifs de l'étude	39
2. Matériels et méthodes	39
A. Type d'étude	39

<i>B. Période et durée de l'étude</i>	39
<i>C. Critères d'inclusion</i>	39
<i>D. Critères d'exclusion</i>	39
<i>E. Variables étudiées</i>	40
<i>F. Analyse statistique</i>	40
3. Résultats	41
<i>A. Mastocytomes viscéraux</i>	41
a. Données épidémiologiques et paracliniques.....	41
b. Présentation clinique et examens d'orientation.....	41
c. Diagnostic et grade	41
d. Bilan d'extension et stade	42
e. Traitements	42
f. Effets secondaires et récurrences.....	43
g. Temps de survie globale	43
<i>B. Mastocytomes spléniques</i>	43
a. Données épidémiologiques et paracliniques.....	43
b. Présentation clinique et examens d'orientation.....	44
c. Diagnostic et grade	45
d. Bilan d'extension et stade	48
e. Traitements	49
f. Effets secondaires et récurrences.....	51
g. Temps de survie globale	51
<i>C. Mastocytomes intestinaux</i>	51
a. Données épidémiologiques et paracliniques.....	51
b. Présentation clinique et examens d'orientation.....	51
c. Diagnostic et grade	52
d. Bilan d'extension et stade	54
e. Traitements	55
f. Effets secondaires et récurrences.....	56
g. Temps de survie globale	56
<i>D. Analyses de survie de Kaplan-Meier</i>	57
a. Comparaison des médianes de survie entre la population atteinte de mastocytome splénique et celle de forme intestinale.....	57
b. Comparaison des médianes de survie en fonction de l'anémie au moment du diagnostic.....	58
c. Comparaison des médianes de survie en fonction du stade au moment du diagnostic.	59
d. Comparaison des médianes de survie en fonction du protocole thérapeutique.....	60

4. Discussion.....	63
a. Données épidémiologiques et paracliniques.....	63
b. Présentation clinique et examens d'orientation.....	63
c. Diagnostic et grade	63
d. Bilan d'extension et stade clinique	64
e. Temps de survie global	64
f. Limites de l'étude	66
g. Perspectives.....	67
Conclusion.....	69
Liste des références bibliographiques.....	71

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'un mastocyte et du récepteur KIT (d'après Tsai <i>et al.</i> , 2022).	14
Figure 2 : Expression par immunohistochimie de la protéine KIT (x1000) au sein d'un mastocytome cutané (Mallett <i>et al.</i> , 2013).	15
Figure 3 : Coupe histologique d'un mastocytome cutané canin (x1000, coloration MGG, photographie provenant du Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, Biopôle, EnvA).	16
Figure 4 : Coupes histologiques d'un mastocytome intestinal sclérosant, coloration MGG (d'après Halsey <i>et al.</i> , 2010).	18
Figure 5 : Visualisation de l'examen cytopathologique d'un mastocytome félin (x1000), coloration MGG (d'après Henry et Herrera, 2013).	21
Figure 6 : Mastocytes bien différenciés provenant d'un mastocytome intestinal félin (a x200 ; b x1000), coloration HE (d'après Sabbatini <i>et al.</i> , 2016).	23
Figure 7 : Mastocytes mal différenciés provenant d'un mastocytome intestinal félin (e x200 ; f x1000), coloration HE (d'après Sabbatini <i>et al.</i> , 2016).	23
Figure 8 : Fonctionnement du masitinib sur ses récepteurs cibles à activité tyrosine kinase (d'après Sayag, 2022).	30
Figure 9 : Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome splénique et celle de mastocytome intestinal.	57
Figure 10 : Analyse de survie comparant la population de mastocytome viscéral présentant ou pas de l'anémie au moment du diagnostic.	58
Figure 11 : Analyse de survie comparant la population de mastocytome viscéral en fonction du stade au moment du diagnostic.	59
Figure 12 : Analyse de survie comparant les différents traitements, au sein de la population de mastocytome splénique.	61
Figure 13 : Analyse de survie comparant les différents traitements, au sein de la population de mastocytome intestinal.	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stadification du mastocytome cutané canin (d'après Classification OMS 1980).	27
Tableau 2 : Présentation clinique et résultats de l'hémogramme et de l'analyse biochimique des cas de mastocytome splénique.	44
Tableau 3 : Conclusions de l'échographie abdominale des cas de mastocytome splénique.	46
Tableau 4 : Méthode diagnostique et grade des cas de mastocytome splénique.....	47
Tableau 5 : Bilan d'extension et stadification des cas de mastocytome splénique.	48
Tableau 6 : Prise en charge thérapeutique des cas de mastocytome splénique.	50
Tableau 7 : Présentation clinique et résultats de l'hémogramme et de l'analyse biochimique des cas de mastocytome intestinal.	52
Tableau 8 : Conclusions de l'échographie abdominale des cas de mastocytome intestinal.....	53
Tableau 9 : Méthode diagnostique et grade des cas de mastocytome intestinal.	54
Tableau 10 : Bilan d'extension et stadification des cas de mastocytome intestinal.	55
Tableau 11 : Prise en charge thérapeutique des cas de mastocytome intestinal.	56
Tableau 12 : Survie (en jours) en fonction du type de mastocytome et du traitement.	60

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
ALAT : Alanine AminoTransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
CHV : Centre hospitalier vétérinaire
EnvA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
EnvT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
FeLV : virus de la Leucose Féline
FIV : Virus de l'Immunodéficience Féline
fPL : Lipase pancréatique féline
HE : Hématoxyline et éosine
IL : Interleukine
ITK : Inhibiteurs de (récepteurs à activité) Tyrosine Kinases
IV : Intra-Veineux
MCT : Mastocytome
MGG : May-Grünwald Giemsa
MI : Indice Mitotique
ND : Nom Déposé
NL : Nœud lymphatique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIF : Péritonite Infectieuse Féline
PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne
PAL : Phosphatases Alcalines
PO : Per Os
PUPD : Polyuro-polydipsie
RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase
SCF : *Stem Cell Factor*
TCA : Temps de Céphaline Activé
TID : Trois fois par jour
TQ : Temps de Quick

Introduction

Le mastocytome est un processus néoplasique lié à une prolifération excessive et incontrôlable de mastocytes, des cellules immunitaires hématopoïétiques.

Cette tumeur touche un grand nombre d'espèces différentes. En effet, on le retrouve chez les mammifères, les oiseaux, les reptiles et les amphibiens (Tamlin *et al.*, 2021). Il est particulièrement étudié chez les carnivores domestiques où il représente un processus tumoral fréquemment rencontré en clinique et pouvant présenter un caractère agressif.

Trois types de mastocytomes sont décrits : la forme cutanée qui est particulièrement connue dans l'espèce canine, la sous-cutanée et la viscérale. Les mastocytomes viscéraux comprennent les tumeurs intestinales et spléniques.

Alors que le mastocytome cutané du chien est une tumeur pour laquelle nous disposons de nombreuses données scientifiques, notamment parce qu'elle est très souvent rencontrée en médecine vétérinaire, chez les félins, cette atteinte tumorale reste encore, au moins en partie, incomprise (Sabattini *et al.*, 2017).

Cependant, chez le chat, le mastocytome représente environ 20 % des processus néoplasiques cutanés et la principale entité pathologique splénique dans cette espèce (Sabattini et Bettini, 2019).

Sous le nom de mastocytome félin, nous distinguerons la forme cutanée et la forme viscérale. Cette dernière, particulièrement l'atteinte intestinale, est plus rare et a surtout été beaucoup moins étudiée pendant de longues années. Par conséquent, ce processus néoplasique manque encore cruellement de données pronostiques et thérapeutiques probantes. Or, il est de plus en plus diagnostiqué en médecine vétérinaire (Sabattini *et al.*, 2017).

Que ce soit les propriétaires d'animaux de compagnie ou les cliniciens, tout le monde est en demande de démarches thérapeutiques optimales et de précisions pronostiques.

Par conséquent, à travers ce travail, l'objectif était de rassembler les connaissances actuellement disponibles dans la littérature publiée et de réaliser une étude rétrospective et multicentrique à propos des mastocytomes viscéraux félins.

Le but était de décrire les éléments épidémiologiques, cliniques, biologiques et l'évolution tumorale ainsi que la survie des chats présentant un mastocytome digestif ou splénique.

Première partie : bibliographie

Cette première partie présente les principales connaissances dont nous disposons aujourd'hui à propos du mastocytome viscéral félin.

Cela comprend la description de l'étiologie et de la physiopathologie générale du mastocytome, ses caractéristiques cliniques et lésionnelles, les méthodes diagnostiques, les différentes démarches thérapeutiques utilisées ainsi que le pronostic connu en fonction du type d'entité.

1. Étiologie et physiopathologie

Le mastocytome est une tumeur maligne hématopoïétique, issue de la prolifération de mastocytes. Ces derniers sont des cellules issues de la moelle osseuse, à partir de cellules souches agranulaires et pluripotentes. Ces précurseurs migrent ensuite dans du tissu conjonctif ou une muqueuse où ils subissent une prolifération, une différenciation et une maturation, notamment avec l'apparition de granulations cytoplasmiques (Piviani *et al.*, 2013).

Chez le chat, des mastocytes sont observés dans de nombreux organes tels que la peau, les poumons, le cœur, les reins, le foie, la rate, le tube digestif, la langue et le péritoine. En ce qui concerne la localisation digestive, on en retrouve majoritairement dans la muqueuse de la portion proximale de l'intestin (Clergue, 2016).

Les mastocytes sont des cellules aux caractéristiques spécifiques. Ils sont notamment reconnaissables par leur contenu riche en granules cytoplasmiques, contenant des substances cristallines biologiquement actives telles que l'histamine (une amine vasoactive), l'héparine et des protéases. Ils sont notamment impliqués dans les réactions allergiques et inflammatoires (Litster et Sorenmo, 2006).

Au sein des tissus, les mastocytes ont une durée de vie assez longue allant de quelques semaines à plusieurs mois. Ils ne se retrouvent généralement plus dans la circulation systémique. Principalement en cas de la prolifération tumorale, une mastocytémie peut apparaître (Piviani *et al.*, 2013).

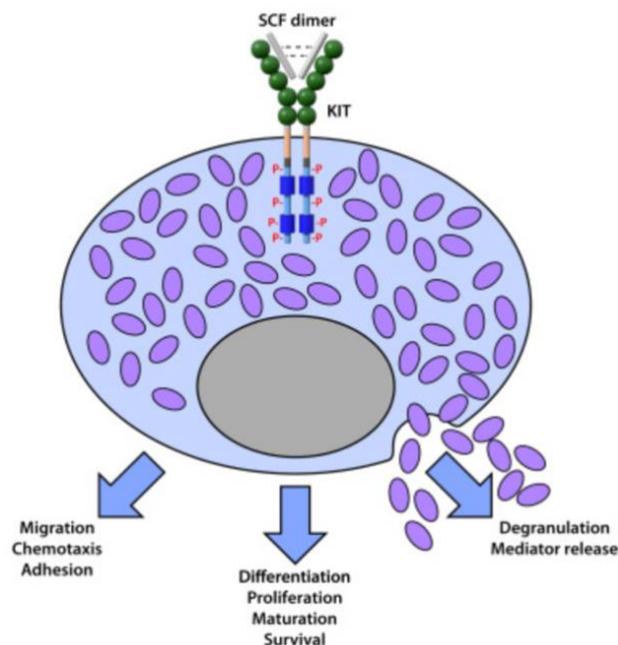
A. Oncogenèse des mastocytomes

a. Le proto-oncogène *KIT*

Même si l'origine des mastocytomes est complexe et laisse encore des interrogations, l'implication de mutations du gène *KIT* codant la protéine KIT, un récepteur à activité tyrosine kinase transmembranaire exprimé par plusieurs types cellulaires dont les mastocytes, n'est plus réfutable.

Comme le présente la figure 1 ci-dessous, ce récepteur est constitué d'un domaine extra-cellulaire sur lequel se fixe un ligand, d'une région hydrophobe transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique sur lequel a lieu l'activité tyrosine kinase (Rodríguez-Cariño *et al.*, 2009).

Figure 1 : Schéma d'un mastocyte et du récepteur KIT (d'après Tsai *et al.*, 2022).



La fixation de son ligand, une cytokine appelée *Stem Cell Factor*, induit des signaux cellulaires qui stimulent la prolifération, la différenciation, la maturation et la migration cellulaires.

Chez le chat comme chez le chien, les mutations de ce gène *KIT* dans l'ADN des mastocytes sont fréquentes en cas de développement de mastocytome (Kraus *et al.*, 2015). Elles peuvent être à l'origine d'un changement conformationnel de la structure de la protéine KIT entraînant alors un emballement de son activité, sans même que son ligand s'y fixe, il s'agit d'un phénomène d'activation constitutive.

Dans le cas du mastocytome canin, ces mutations peuvent être à l'origine de la synthèse d'une protéine cytoplasmique aberrante entraînant une prolifération cellulaire excessive, sans contrôle de la croissance et de la survie des mastocytes (Sabattini *et al.*, 2016).

Une étude dont le but était d'analyser les mutations *KIT* chez des guépards et des chats atteints de mastocytome a montré que, chez le chat, environ 60 % des mastocytomes recrutés et analysés hébergent une mutation *KIT* au sein des exons 6, 8, 9 et 11 de leur ADN (Tamlin *et al.*, 2021). Elles ont été identifiées dans ces mêmes exons dans des cas de mastocytomes cutanés et spléniques félines. Il s'agissait de mutations type « gain de fonction » (Sabattini *et al.*, 2016).

Dans l'espèce féline, l'amplification des exons 8, 9, 11 et 17 a été mise en évidence dans plusieurs cas de mastocytome intestinal primaire ainsi que dans des nœuds lymphatiques métastatiques (Sabattini *et al.*, 2016).

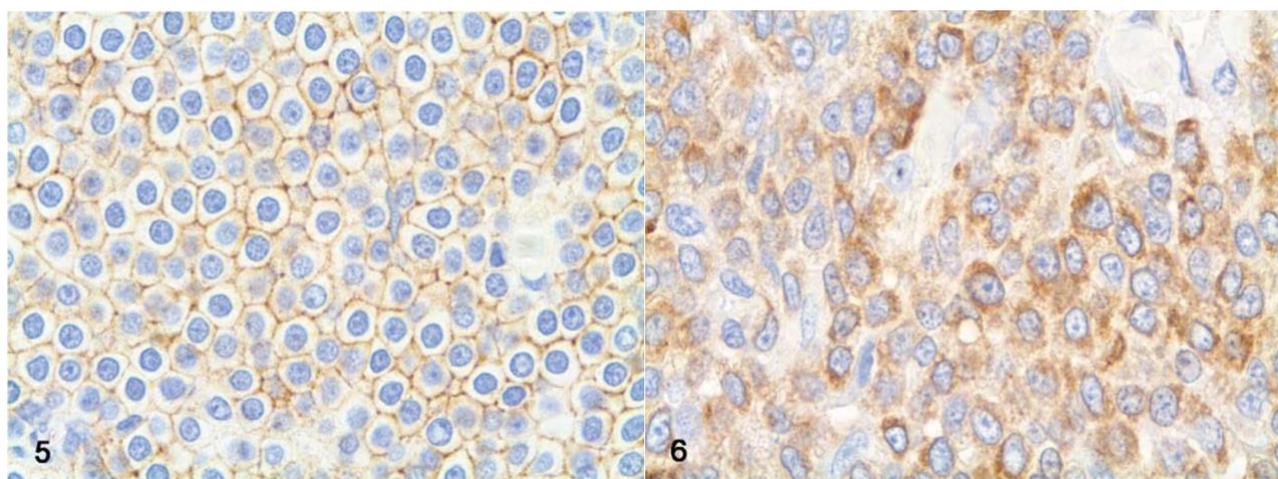
Plusieurs études ont mis en évidence qu'une proportion non négligeable de mastocytomes cutanés canins est caractérisée par des mutations de ce proto-oncogène. De plus, cette anomalie génétique a été détectée dans 29 % à 67 % des mastocytomes cutanés félines, avec une fréquence encore plus élevée pour les tumeurs montrant une évolution défavorable. Ces mêmes mutations *KIT* ont été identifiées dans 60 à 70 % des mastocytomes cutanés et spléniques du chat (Sabattini *et al.*, 2017).

b. La technique d'immunohistochimie

La compréhension de l'origine du mastocytome est indissociable de l'utilisation de l'immunohistochimie. Cette technique permet de mettre en évidence une augmentation, une diminution ou une localisation anormale de l'expression de protéines dans des sections de tissus. Elle est souvent associée à la technique d'amplification par technique moléculaire (PCR) pour révéler les mutations associées au proto-oncogène *KIT*.

Figure 2 : Expression par immunohistochimie de la protéine KIT (x1000) au sein d'un mastocytome cutané (Mallett *et al.*, 2013).

L'image de gauche (numéro 5) illustre une expression principalement membranaire de la protéine KIT alors que l'image de droite (numéro 6) présente une expression majoritairement cytoplasmique.



Une étude réalisée à partir de mastocytomes cutanés félines avait pour but d'évaluer si le marquage immunohistochimique cytoplasmique de la protéine KIT pouvait être considéré comme un indicateur de mutation. Cela a été réalisé sur les mutations des exons 8, 9 et 11, il a été montré qu'une activité mitotique accrue était associée à une dysrégulation de l'expression de KIT (Sabattini *et al.*, 2013).

Dans le but de caractériser les dysrégulations des récepteurs KIT, dans une série de chats atteints de mastocytome splénique, les exons 8, 9, 11 et 17 du proto-oncogène ont été amplifiés par PCR. Ils ont été sélectionnés parmi les autres exons car, notamment chez le chien et pour d'autres tumeurs malignes dépendantes du gène *KIT*, il est connu qu'ils hébergent des mutations (Sabattini *et al.*, 2017). Des anomalies génétiques de *KIT* ont été identifiées dans plus de 60 % des mastocytomes spléniques félines, pour la plupart au niveau de l'exon 8, au sein d'une autre étude (Hadzijušufovic *et al.*, 2009).

Le rôle de la mutation *KIT* dans le développement des mastocytomes intestinaux félines primaires a été mis en évidence dans une autre étude. Pour chaque cas, l'expression du proto-oncogène *KIT*, son activité proliférative et sa dysrégulation ont été étudiées par immunohistochimie. Plusieurs localisations de son expression ont été visualisées. Il s'agissait de localisation membranaire, paranucléaire focale ou cytoplasmique diffuse. Toutes les tumeurs mutées, caractérisées par une faible différenciation, présentaient une expression cytoplasmique diffuse ou paranucléaire focale d'une protéine KIT aberrante. Une expression cytoplasmique était également observée dans quelques tumeurs non mutées (Sabattini *et al.*, 2016).

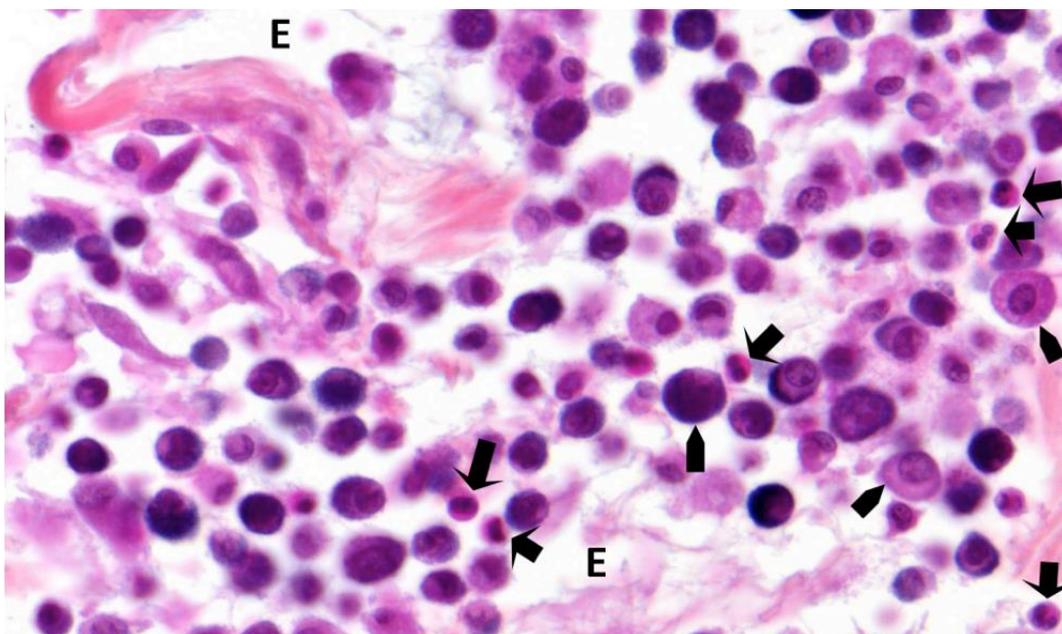
Une technique PCR spécifique a été développée dans une autre étude. Elle permettrait de mettre en évidence de façon plus sensible une mutation particulière de *KIT* (appelée c.1430G>T) de l'exon 9 dans des mastocytomes félines. Cette technique particulière de PCR offrirait une meilleure détection des mutations de ce gène (Takanosu *et al.*, 2014).

B. Physiopathologie du mastocytome

La mise en place d'un mastocytome se caractérise par une croissance et une infiltration qui sont d'autant plus importantes et rapides que le processus est agressif. Une fois la tumeur primaire organisée, la dissémination métastatique peut avoir lieu (Barrett *et al.*, 2018).

Figure 3 : Coupe histologique d'un mastocytome cutané canin (x1000, coloration MGG, photographie provenant du Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, Biopôle, EnvA).

Les mastocytomes sont constitués de nappes de mastocytes plus ou moins différenciés (flèches sans tête) et sont fréquemment caractérisés par une infiltration par des granulocytes éosinophiles (flèches avec tête) attirés par le chimiotactisme de la tumeur, notamment par la sécrétion d'interleukines (IL-3 et IL-5) et d'histamine par les mastocytes et par la présence de macrophages sur le site d'inflammation (Sabattini *et al.*, 2016).



Les éosinophiles inactivent les médiateurs libérés par les granules des mastocytes. De cette façon, ils modulent les réactions d'hypersensibilité associés à la dégranulation. L'interaction entre les médiateurs des mastocytes et les éosinophiles peut provoquer une cascade de destruction des tissus et une vaste prolifération de ces deux types cellulaires. De plus, la libération de cytokines fibrogènes, comme les facteurs de croissance des fibroblastes, participerait à un mécanisme de sclérose induite par les mastocytes (Sabattini *et al.*, 2016).

2. Caractéristiques cliniques et lésionnelles

A. Épidémiologie

Le mastocytome est une tumeur fréquemment rencontrée en médecine vétérinaire. Contrairement aux chiens, on considère que, dans l'espèce féline, plus de la moitié des mastocytomes sont viscéraux et ne sont pas associés à une atteinte cutanée. Dans cette espèce, ce processus tumoral constitue la lésion splénique la plus représentée, après l'hyperplasie ou l'hématopoïèse extramédullaire, ainsi que la troisième tumeur intestinale, après le lymphome et l'adénocarcinome (Kraus *et al.*, 2015).

Pour tous types de mastocytomes félines confondus, les races orientales, notamment les Siamois, les Havana, les Burmese et les Maine Coon sont prédisposés (Oliveira *et al.*, 2020).

Par ailleurs, il a été suggéré que les chats mâles étaient prédisposés au développement de ces tumeurs mais cela n'a jamais été démontré (Henry et Herrera, 2013).

a. Mastocytome splénique

Le mastocytome est l'affection splénique la plus fréquente chez le chat, avec une prévalence de 15 à 27 % parmi toutes les affections de cet organe. Cette tumeur touche principalement les chats âgés, avec un âge médian au moment du diagnostic de 13 ans (intervalle de 4 à 21 ans). Cet âge moyen de survenue est plus élevé que celui des chats atteints de mastocytome cutané avec une moyenne d'apparition autour de neuf ans. Aucune prédisposition sexuelle ou raciale n'a été mise en évidence (Sabattini *et al.*, 2017).

Dans seulement 30 % des cas, un mastocytome splénique est associé à un mastocytome cutané (Spangler et Culbertson, 1992).

b. Mastocytome intestinal

Le mastocytome félin est la troisième tumeur intestinale dans cette espèce, après le lymphome et l'adénocarcinome (Kraus *et al.*, 2015). Cependant, cela n'en fait pas moins une tumeur relativement rare car elle représente seulement 4 % des processus néoplasiques intestinaux chez le chat (Barrett *et al.*, 2018).

Comme pour le mastocytome splénique, l'âge moyen d'apparition d'une atteinte intestinale est d'environ 13 ans. Aucune prédisposition sexuelle ou raciale n'a été mise en évidence. Ce sont majoritairement des tumeurs présentant un caractère agressif (Barrett *et al.*, 2018).

Aucune fréquence d'association n'a été établie entre le développement d'un mastocytome intestinal et une atteinte cutanée ou splénique.

B. Caractérisation des processus néoplasiques

L'expression de la protéine KIT, par immunohistochimie, ainsi que la libération d'amines vasoactives telles que l'histamine, par des colorations spécifiques, ont été étudiées sur les mastocytomes félines. Ces expressions étaient variables s'il s'agissait d'un mastocytome cutané, splénique ou intestinal et met en évidence l'hétérogénéité de ce processus tumoral en fonction de sa localisation et de ses caractéristiques au sein de l'espèce féline (Mallett *et al.*, 2013).

a. Mastocytome splénique

Contrairement au mastocytome intestinal, chez le chat, l'atteinte splénique présente moins de spécificités. Comme le mastocytome cutané félin, les cellules tumorales sont caractérisées par une granulation cytoplasmique abondante et la malignité est généralement faible (Sabattini *et al.*, 2016).

Les caractéristiques cytologiques et histologiques seront détaillées dans les parties suivantes.

b. Mastocytome intestinal

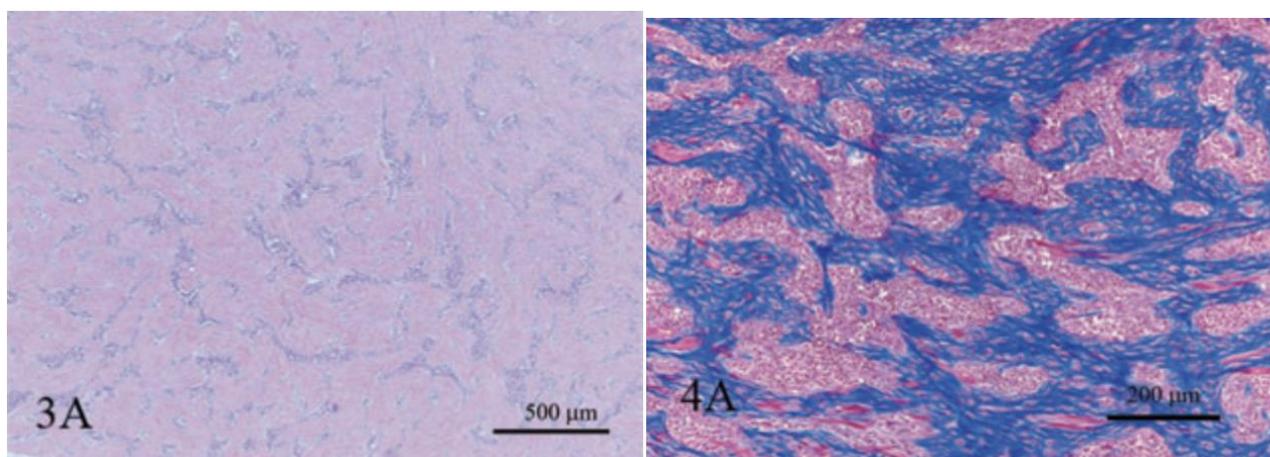
Le mastocytome intestinal félin est rare et souvent caractérisé par une mauvaise différenciation et un comportement biologique relativement agressif. Il peut se présenter sous la forme d'une lésion nodulaire ou de lésions multifocales, sur n'importe quel segment du tractus digestif même s'il affecte le plus souvent l'intestin grêle (dans plus de 85 % des cas), particulièrement dans sa portion distale, ou le côlon (Sabattini *et al.*, 2016).

Un nombre plus faible de granules cytoplasmiques est rencontré au sein des mastocytes lors de tumeur intestinale, comparativement aux formes cutanées ou spléniques (Barrett *et al.*, 2018).

Dans une étude réalisée sur cinquante chats, une forme de mastocytome intestinal sclérosant a été décrite. Ce processus est caractérisé par un taux de métastases élevé et un pronostic particulièrement sombre (Halsey *et al.*, 2010).

Figure 4 : Coupes histologiques d'un mastocytome intestinal sclérosant, coloration MGG (d'après Halsey *et al.*, 2010).

La coloration bleue révèle le collagène et indique ici une sclérose.



C. Propriétés métastatiques

La dissémination métastatique du mastocytome débute par le nœud lymphatique de drainage, aussi appelé le nœud lymphatique sentinelle, puis se poursuit vers d'autres organes tels que la rate, le foie et la moelle osseuse. Les poumons sont rarement atteints. Cette dissémination métastatique varie en fonction du type de mastocytome (Henry et Herrera, 2013).

a. Mastocytome splénique

Après plusieurs mois d'évolution, le mastocytome splénique félin semble métastaser fréquemment. Les principaux organes touchés par la dissémination sont les nœuds lymphatiques (70 % des cas), le foie (20 à 90 %), la moelle osseuse (25 à 50 %), l'intestin (15 à 20 %), la peau et plus rarement les poumons (Kraus *et al.*, 2015).

b. Mastocytome intestinal

La dissémination métastatique du mastocytome intestinal félin est fréquente car elle concerne 50 à 66 % des cas lors du diagnostic. Elle touche principalement les nœuds lymphatiques abdominaux, le foie et la rate (Sabattini *et al.*, 2016).

D. Mastocytémie

Une mastocytémie correspond à la présence de mastocytes retrouvés dans la circulation systémique. Elle s'évalue par frottis sanguin ou par l'analyse de la couche leucocytaire, appelée aussi le « buffy coat », obtenue après centrifugation. Cette dernière technique est plus sensible pour mettre en évidence la présence d'une mastocytémie mais la visualisation par frottis sanguin permet une meilleure quantification de ce processus. Généralement, sa mise en évidence est associée à celle d'une anémie (Skeldon *et al.*, 2010).

Contrairement aux chiens qui peuvent présenter une mastocytémie dans des contextes inflammatoires divers, il est extrêmement rare que des chats sains ou non atteints de mastocytome présentent une mastocytémie. Par ailleurs, cette anomalie systémique, qui serait retrouvée dans environ 40 % des chats présentant un mastocytome, constitue une valeur fiable pour établir la stadification de cette tumeur dans cette espèce car elle correspond à une atteinte systémique du processus tumoral donc augmente le stade clinique (Piviani *et al.*, 2013). Cette mastocytémie est encore plus fréquemment présente chez les chats présentant une infiltration splénique (Garrett *et al.*, 2007). La réponse aux traitements ainsi que la mise en évidence précoce d'une récurrence pourraient s'évaluer par l'évolution dans le temps de la mastocytémie (Garrett *et al.*, 2007).

E. Évolution et complications

Une fois que le processus néoplasique s'est mis en place, des signes généraux peu spécifiques tels que de l'amaigrissement, une anorexie, des vomissements, une diarrhée et une hyperthermie sont fréquemment mis en évidence dans le cas de mastocytomes viscéraux félines. Une distension abdominale, la palpation d'une masse ou une splénomégalie orientent plus spécifiquement vers un diagnostic de mastocytome viscéral (Kraus *et al.*, 2015).

Par ailleurs, lors de la mise en évidence d'un hémoperitoneum chez un chat, il faut prioritairement suspecter une origine splénique de ce type d'épanchement. Dans la moitié des cas, un hémoperitoneum a une origine tumorale, dont 60 % s'explique par la présence d'un hémangiosarcome. Un mastocytome splénique peut aussi être à l'origine d'un hémoperitoneum. Cela est d'autant plus probable si le chat est âgé et que son hématocrite est inférieure à 22 % (Sabattini *et al.*, 2017).

Occasionnellement, la manipulation d'un mastocytome peut être à l'origine d'une dégranulation des mastocytes tumoraux et donc de la libération d'histamine. Chez le chat, un syndrome éosinophilique, de l'asthme ou n'importe quelle manifestation d'une réaction inflammatoire ou allergique peuvent être observés lors de ce processus de dégranulation (Mallett *et al.*, 2013).

F. Syndromes paranéoplasiques

Un syndrome paranéoplasique est une anomalie structurelle ou fonctionnelle, liée à la présence d'une tumeur ou de ses métastases, mais survenant à distance du processus. Il ne résulte donc pas d'un effet direct de la masse que ce soit par infiltration ou par compression des organes.

Les principales manifestations paranéoplasiques du mastocytome s'expliquent notamment par les propriétés pro-inflammatoires des mastocytes. En effet, lors de cette prolifération tumorale, une sécrétion excessive d'héparine, d'histamine et de protéases (dont la tryptase) est observée et peut se traduire par des troubles de l'hémostase, notamment par l'apparition d'hématomes liés à l'effet anti-coagulant de l'héparine, par des signes digestifs (vomissements, méléna et hématurie) secondaires à des ulcérations gastro-duodénales résultant d'un effet stimulant de la gastrine sur la libération d'histamine et par un retard de cicatrisation lié aux effets des protéases (Litster et Sorenmo, 2006).

Le syndrome paranéoplasique le plus souvent décrit pour le mastocytome cutané et splénique est l'ulcération gastro-intestinale. Cette lésion s'expliquerait par une vasodilatation, liée à la libération d'histamine par les mastocytes néoplasiques (Sabattini *et al.*, 2016).

Certaines études suggèrent que les mastocytes intestinaux diffèrent morphologiquement et histologiquement des autres types de mastocytes. Ils synthétiseraient et stockeraient les médiateurs en moindre quantité par rapport aux autres mastocytes. Cela expliquerait qu'ils soient moins souvent à l'origine de troubles digestifs, notamment d'ulcérations, car l'hypergastrinémie, stimulant la libération d'histamine, serait plus rare (Litster et Sorenmo, 2006).

Des épanchements péritonéaux et pleuraux, souvent riches en éosinophiles, sont souvent décrits dans les cas de mastocytomes viscéraux félines. Aussi, une anémie a été décrite chez un chat présentant une atteinte cutanée et viscérale concomitante. Cette anomalie de l'hémogramme pourrait être secondaire à une érythrophagocytose par les mastocytes néoplasiques ou pourrait s'expliquer par des ulcérations digestives (Henry et Herrera, 2013 ; Madewell *et al.*, 1983).

3. Méthodes diagnostiques

Une fois qu'une splénomégalie ou la palpation d'une masse digestive sont mises en évidence à l'examen clinique, plusieurs méthodes diagnostiques permettent de confirmer et de caractériser la nature du processus néoplasique suspecté. Un mastocytome peut mimer d'autres tumeurs, un examen anatomo-pathologique cytologique ou histologique est donc nécessaire pour établir le diagnostic. Seul un examen histologique permet de donner le grade du processus tumoral.

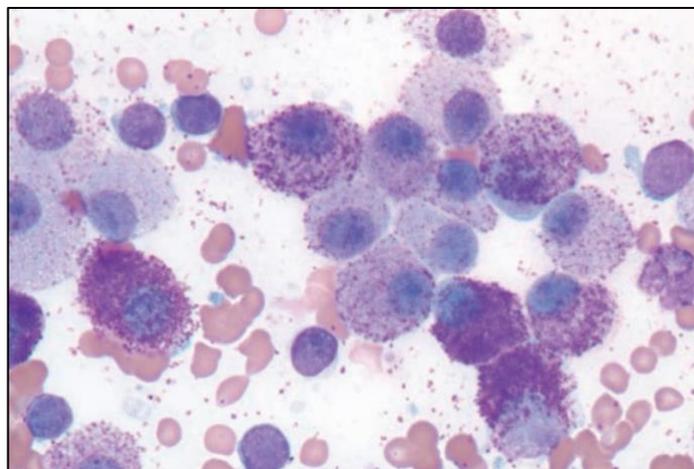
A. Examen cytologique

L'examen cytologique d'un processus néoplasique s'obtient par une cytoponction à l'aiguille fine de la tumeur. Notamment pour les masses viscérales, cette cytoponction doit se faire guidée par un examen d'imagerie. Elle peut être diagnostique, permet de rechercher une mutation de *KIT*, est peu coûteuse, facile à réaliser et ne demande généralement pas d'anesthésie. Cependant, elle ne permet pas d'établir le grade histologique de la tumeur (bas versus haut grade), cette donnée s'obtient seulement par la réalisation d'un examen histopathologique.

En réalisant une cytoponction à l'aiguille fine d'un potentiel mastocytome, il existe un risque non négligeable de libération d'histamine, de protéases et d'héparine. Il est important de prévenir préalablement les propriétaires de ce risque. Par prévention, il est possible d'administrer à l'animal des antihistaminiques (type diphénhydramine), avant la cytoponction, pour contrer les effets de l'histamine. En réalisant une cytoponction de mastocytome ou de l'épanchement abdominal associé, un matériel cellulaire souvent très riche est généralement observé. Cette technique permet d'observer les mastocytes et leur degré de différenciation (Heil, 2007).

Les mastocytes présentent une organisation et une architecture qui leur sont propres. Ce sont des cellules rondes, isolées ou regroupées en petits amas, qui mesurent environ 25 μm de diamètre donc trois à quatre fois celui d'un globule rouge. Leur noyau est rond et central alors que leur cytoplasme est abondant et plus ou moins riche en granulations violettes, en MGG. On parle de cellules d'aspect en « œuf sur le plat » (Heil, 2007).

Figure 5 : Visualisation de l'examen cytopathologique d'un mastocytome félin (x1000), coloration MGG (d'après Henry et Herrera, 2013).



Contrairement aux kits de colorations rapides, certaines colorations spécifiques, telles que le bleu de Toluidine ou le Giemsa, peuvent être nécessaires pour faire apparaître les granulations caractéristiques des mastocytes (Barrett *et al.*, 2018).

Les mastocytes sont associés à des quantités variables de granulocytes neutrophiles. Par ailleurs, les éosinophiles sont rarement trouvés en grand nombre lors de mastocytome cutané et splénique félin, contrairement au mastocytome intestinal où on les trouve souvent au sein du tissu tumoral. Une éosinophilie est aussi plus fréquemment mise en évidence (Heil, 2007).

B. Examen histopathologique et grade

a. Biopsies et examen histopathologique

L'examen histopathologique peut être réalisé par différents types de biopsie. Cette dernière peut être guidée par un examen d'imagerie ou se faire dans le cadre d'une intervention chirurgicale.

La biopsie dite excisionnelle correspond à une exérèse totale de la tumeur. Elle doit se faire en marges saines quand elle est envisageable. Cette technique est notamment réalisée pour identifier un mastocytome splénique après splénectomie ou lors d'une entérectomie en cas de masse digestive. Il s'agit donc, en plus d'une procédure diagnostique, d'une approche thérapeutique du processus néoplasique quand elle est réalisée en marges saines (Gordon *et al.*, 2010).

La biopsie dite incisionnelle correspond à une exérèse partielle de la tumeur. Elle n'est pas recommandée et doit être principalement réalisée dans certains cas où le grade doit être précisé afin de planifier au mieux le traitement. En réalité, ce type de biopsie n'est pratiqué que lors d'un examen endoscopique. Cette méthode a donc seulement une visée diagnostique et n'est absolument pas curative (Barrett *et al.*, 2018).

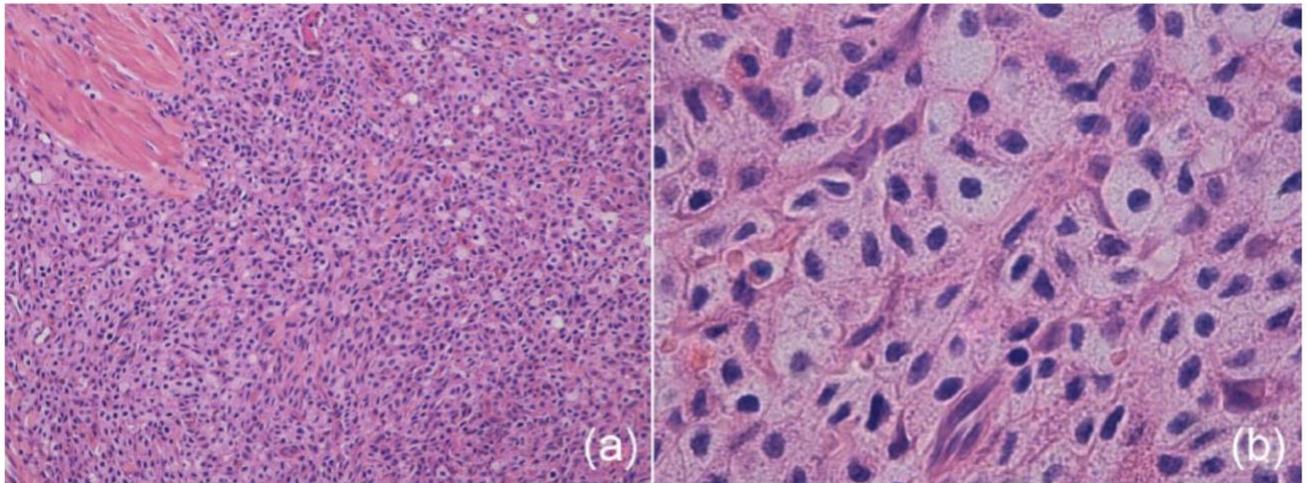
b. Principes du grade des mastocytomes

L'examen histologique permet de confirmer ou d'infirmer la suspicion d'un mastocytome et également de définir son grade histologique selon, entre autres, son degré de différenciation, son index mitotique et la valeur du ki67. Les mastocytomes dont les cellules sont bien différenciées, au comportement proche de celui de cellules non cancéreuses, se distinguent de ceux dont les cellules sont peu différenciées. Le grade histologique est un facteur pronostique majeur (Gordon *et al.*, 2010).

Le système de grade est clairement établi pour le mastocytome cutané canin. Il implique deux systèmes définissant des grades histo-pronostiques. On distingue le système de grading selon Patnaik qui comprend trois catégories et le système de grading selon Kiupel qui distingue simplement haut et bas grade. Cette évaluation se fait en fonction du degré de différenciation des mastocytes. Cependant, ces classifications ne se sont pas avérées cohérentes quant à la prédiction de l'évolution du mastocytome chez le chat (Oliveira *et al.*, 2020).

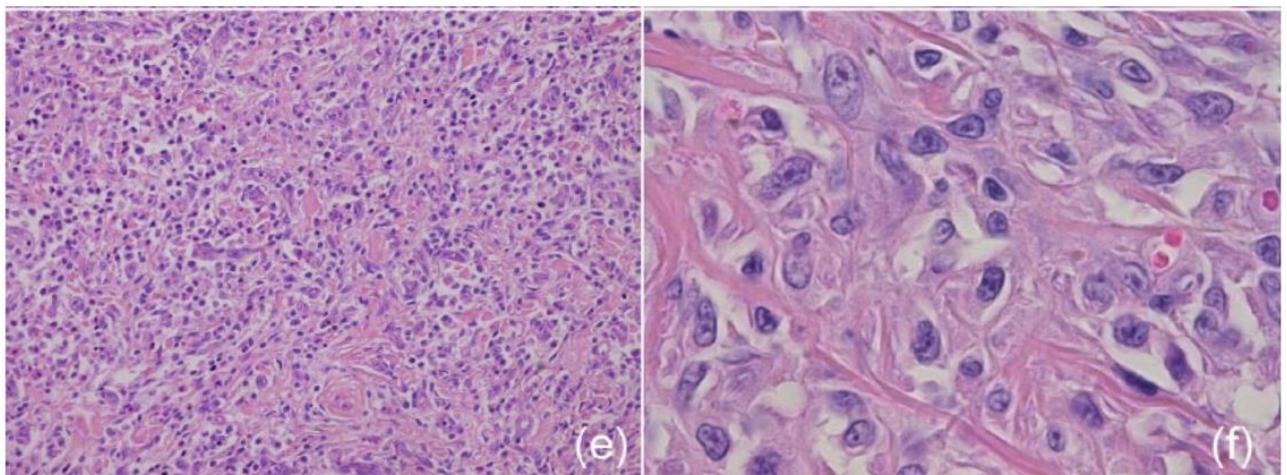
La figure 6 met en évidence les caractéristiques des mastocytes bien différenciés. Il s'agit de cellules de taille homogène, rondes ou ovales, pour lesquelles le noyau est de taille uniforme, avec un nucléole de petite taille ou absent. Le cytoplasme est riche en granulations basophiles et les mitoses sont rares (Sabattini *et al.*, 2016).

Figure 6 : Mastocytes bien différenciés provenant d'un mastocytome intestinal félin (a x200 ; b x1000), coloration HE (d'après Sabattini *et al.*, 2016).



La figure 7 révèle les caractéristiques des mastocytes mal différenciés. Ce sont des cellules pléiomorphes, de forme polygonale ou fusiforme, disposées en fuseau au milieu d'un stroma riche en collagène. Elles présentent un noyau irrégulier pourvu d'un volumineux nucléole. Les granulations sont rares, voire absentes. L'anisocytose et l'anisocaryose sont marquées et des figures de mitose sont fréquemment observées (Sabattini *et al.*, 2016).

Figure 7 : Mastocytes mal différenciés provenant d'un mastocytome intestinal félin (e x200 ; f x1000), coloration HE (d'après Sabattini *et al.*, 2016).



Sabattini et Bettini ont proposé un système de classification histologique du mastocytome cutané félin. Ils définissent une tumeur de haut grade comme présentant plus de cinq figures mitotiques sur 10 champs (objectif x100 à la microscopie optique) et au moins deux des éléments suivants : un diamètre de la tumeur supérieur à 1,5 cm, une forme nucléaire irrégulière et un fort rapport nucléocytoplasmique ou de l'amas de chromatine.

Par exclusion, les mastocytomes félines cutanés de bas grade rassemblent tous les autres processus dont les caractéristiques histologiques ne correspondant pas à la description d'une tumeur de haut grade présentée ci-dessus (Sabattini et Bettini, 2019). Il n'existe pas de système de classification histopathologique standardisée pour le mastocytome intestinal félin (Barrett *et al.*, 2018).

Par ailleurs, l'examen histologique permet de donner l'architecture de la tumeur. Ces processus peuvent présenter des remaniements de leur stroma comme un œdème, de la congestion, de la fibrose avec hyalinisation du collagène ou de la collagénolyse qui correspond à la destruction du collagène sous l'action des granulocytes éosinophiles. On peut aussi parfois mettre en évidence une infiltration lymphocytaire au sein du mastocytome, il n'a jamais été mis en évidence que c'était un signe d'agressivité de la tumeur (Sabattini et Bettini, 2019).

C. Diagnostic et examen d'imagerie

L'échographie abdominale est l'examen primordial dans le cadre de l'investigation d'un mastocytome viscéral. Elle constitue le premier acte mettant directement en évidence l'existence du processus tumoral. Par ailleurs, dans un tiers des cas de mastocytome viscéral félin, un épanchement abdominal ou pleural est décrit (Barrett *et al.*, 2018).

a. Mastocytome splénique

Pour ce qui est des caractéristiques échographiques du mastocytome splénique félin, une splénomégalie et un aspect hétérogène du parenchyme splénique sont généralement observés. Cependant, il n'existe aucun signe pathognomonique de ces tumeurs (Hanson *et al.*, 2001).

b. Mastocytome intestinal

A l'échographie abdominale d'un mastocytome intestinal, plusieurs anomalies peuvent être mises en évidence. Il s'agit en général d'un épaississement focal et hypoéchogène de la paroi, non circonférentiel et excentrique, ou circonférentiel, asymétrique et excentrique. Certaines de ces masses présentent une altération mais généralement pas de réelle perte de l'organisation en couches du tube digestif. L'altération est la plus visible sur la musculature. Un épanchement abdominal y est très souvent associé (Laurenson *et al.*, 2011).

D. Diagnostic différentiel

Une masse viscérale chez un chat évoque un mastocytome, notamment s'il est localisé sur la rate, mais de nombreux autres processus peuvent aussi être suspectés.

Même si l'examen cytologique ou histologique donne le diagnostic de certitude de la nature de la tumeur, plusieurs paramètres peuvent orienter la suspicion vers un processus néoplasique viscéral plus qu'un autre, avant même de recevoir les résultats d'anatomopathologie.

Comme expliqué précédemment, chez le chat, la mise en évidence d'une mastocytémie à l'examen du frottis sanguin est très en faveur de la présence d'un mastocytome et beaucoup moins d'un autre processus néoplasique (Piviani *et al.*, 2013).

a. Mastocytome splénique

Lors de la découverte d'une masse splénique chez un chat, la principale hypothèse est le mastocytome. Cependant, d'autres processus néoplasiques peuvent présenter une atteinte splénique, notamment un hémangiosarcome ou un lymphome splénique.

Si l'échographie abdominale met en évidence un épanchement pour lequel l'analyse confirme une nature hémorragique, ce qui correspond alors à un hémobdomen, il y a une chance sur deux pour qu'il soit d'origine tumorale. Dans le cas de la présence d'un hémopéritoine, il s'agit d'un hémangiosarcome dans environ 60 % des cas et d'un mastocytome dans environ 20 % des cas (Spangler et Culbertson, 1992).

b. Mastocytome intestinal

Une lésion intestinale chez un chat peut avoir de nombreuses origines. Elle peut être tumorale comme un lymphome, un adénocarcinome, un sarcome ou un mastocytome. Il peut aussi s'agir d'un processus inflammatoire, tel qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une entéropathie sclérosante ou une entérite à éosinophiles. Un processus infectieux comme dans le cas d'une péritonite infectieuse féline (PIF), d'une mycobactériose ou d'une mycose peut aussi être envisagé. Par ailleurs, le mastocytome est loin d'être le processus néoplasique intestinal le plus fréquent. On retrouve, dans l'intestin grêle, principalement le lymphome puis l'adénocarcinome alors que, dans le gros intestin, il s'agit principalement d'adénocarcinome (Barrett *et al.*, 2018).

Même si un examen cytologique ou histologique permet de différencier, avec certitude, les différentes tumeurs intestinales du chat, certaines caractéristiques échographiques peuvent orienter la suspicion. Contrairement au mastocytome, le lymphome intestinal présente généralement une perte de la structure en couches (Barrett *et al.*, 2018).

Par ailleurs, il est difficile de différencier un mastocytome d'une entérite à éosinophiles car ces deux lésions intestinales sont riches en granulocytes éosinophiles. L'immunohistochimie, utilisant des anticorps se liant à la tryptase, et des colorations métachromatiques spécifiques peuvent être utilisées pour estimer la proportion de mastocytes au sein d'une lésion. L'analyse histologique des nœuds lymphatiques régionaux, si elle met en évidence la présence de métastases, permet de confirmer la suspicion de mastocytome (Barrett *et al.*, 2018).

E. Bilan d'extension

Lors du diagnostic d'un processus néoplasique, il est primordial de réaliser un bilan d'extension. Entre autres, ce dernier permet de déterminer le stade de la tumeur. Il est particulièrement recommandé sur tout processus présentant des critères cliniques d'agressivité, montrant histologiquement des signes de mauvaise différenciation ou sur lequel un traitement agressif ou onéreux est envisagé.

En pratique, les prélèvements de la masse et de tout autre organe sont réalisés au même moment, sans attendre les résultats de l'histologie donc le bilan d'extension se fait, au moins en partie, au même moment que le diagnostic.

Dans le cas d'un mastocytome viscéral, le bilan d'extension comprend, au minimum, une cytoponction du nœud lymphatique de drainage. Si ce dernier est atteint, un bilan d'extension complet est recommandé. Il comprend des cytoponctions du foie et de la rate quelle que soit leur apparence échographique, un myélogramme et une radiographie du thorax, notamment en cas de signes d'épanchement pleural.

Dans le cas particulier du mastocytome splénique, en plus des examens précisés précédemment, il est recommandé de réaliser une cytoponction de toute autre masse intra-abdominale ou cutanée si présente (Henry et Herrera, 2013).

a. Examens d'imagerie : l'échographie abdominale

A partir de l'échographie abdominale, la réalisation du bilan d'extension est possible. Elle permet notamment de visualiser, en plus de la tumeur à proprement parler, une polyadénomégalie intra-abdominale ainsi que toute autre masse suspecte. Dans l'idéal, cela s'ensuit au minimum de cytoponctions du foie, de la rate et de tout autre organe douteux.

b. Stadification et établissement du bilan d'extension

Concernant le stade du processus néoplasique, le mastocytome cutané canin est classé selon un système à cinq niveaux, développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1980 (Oliveira *et al.*, 2020). Il est représenté sur le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Stadification du mastocytome cutané canin (d'après Classification OMS 1980).

Stade	Description
0	Tumeur d'exérèse incomplète, identifiée par histologie, sans atteinte du nœud lymphatique de drainage a) Sans signes cliniques systémiques b) Avec signes cliniques systémiques
I	Tumeur dermique isolée et bien délimitée, sans atteinte du nœud lymphatique de drainage a) Sans signes cliniques systémiques b) Avec signes cliniques systémiques
II	Tumeur dermique isolée et bien délimitée, avec atteinte du nœud lymphatique de drainage a) Sans signes cliniques systémiques b) Avec signes cliniques systémiques
III	Tumeurs dermiques multiples, grandes, infiltrantes, avec ou sans atteinte du nœud lymphatique de drainage a) Sans signes cliniques systémiques b) Avec signes cliniques systémiques
IV	Toute tumeur avec des métastases à distance (foie, rate, sang, moelle osseuse)

Cette stadification est en réalité utilisée pour tous les mastocytomes chez le chat et chez le chien, quelle que soit la localisation de la tumeur primaire. Elle s'applique donc, en l'adaptant, aussi au mastocytome viscéral du chat (Oliveira *et al.*, 2020).

Une analyse hémato-biochimique, permettant de mettre en évidence une mastocytémie, participe aussi à la stadification du processus car, en cas de mastocytémie, il s'agit d'une atteinte systémique (Clergue, 2016).

c. Autres examens complémentaires

Un bilan hémato-biochimique et urinaire, ainsi qu'un frottis, sont évidemment très informatifs pour mettre en évidence une atteinte systémique de n'importe quel processus tumoral donc, par extension, dans le cas d'un mastocytome.

Quelques anomalies sont propres au mastocytome splénique félin. Une anémie normochrome normocytaire non régénérative est mise en évidence dans un tiers des cas et un chat sur deux présente des signes d'atteinte de la moelle osseuse et du sang périphérique (Sabattini *et al.*, 2017).

De plus, un chat sur dix présente un hémogramme avec une éosinophilie et des temps de coagulation sont prolongés dans 30 à 50 % des cas, cette anomalie s'expliquant par la libération d'héparine par les mastocytes.

Comme vu précédemment, il est fréquent qu'une mastocytémie soit mise en évidence au frottis car elle concerne environ 40 % des mastocytomes intestinaux félines et une proportion encore plus importante dans le cas d'une infiltration splénique (Piviani *et al.*, 2013)

4. Traitements

Une fois que le diagnostic de mastocytome viscéral a été établi chez un chat, il faut déterminer le plan thérapeutique adapté. Cela peut comprendre la préparation de l'intervention chirurgicale (splénectomie, entérectomie ou colectomie), notamment dans le cas d'un mastocytome splénique, et la mise en place de traitements adjuvants post-opératoires.

Le traitement décidé dépend de plusieurs paramètres notamment de la présentation clinique, du stade et de l'investissement, notamment financier, des propriétaires. Le grade, puisqu'il est souvent connu suite à l'intervention chirurgicale, sert surtout dans le choix des traitements adjuvants. Très souvent, la gestion thérapeutique d'un mastocytome viscéral félin est multimodale donc fait intervenir plusieurs types de traitements, de façon plus ou moins concomitante.

A. Traitements chirurgicaux

Un traitement chirurgical est fréquemment proposé en cas de mastocytome viscéral, notamment en cas d'infiltration splénique où cela devient le traitement de choix.

Comme évoqué précédemment, le risque per opératoire majeur lors de l'exérèse d'un mastocytome est la réaction anaphylactique due à la dégranulation des mastocytes. Il est alors primordial d'intégrer un antihistaminique H1 (type cétirizine ou diphenhydramine à 2 mg/kg) et un antiacide (oméprazole à 1 mg/kg) lors de la prémédication (Henry et Herrera, 2013).

Par ailleurs, une corticothérapie à base de prednisolone peut être conseillée dès le diagnostic mais doit être arrêtée avant la chirurgie pour ne pas altérer les processus de cicatrisation (Henry et Herrera, 2013).

Si possible, une ablation chirurgicale des nœuds lymphatiques est souvent réalisée au même moment. Cependant, certains nœuds lymphatiques, comme les mésentériques, ne peuvent pas être retirés s'ils sont de taille trop augmentée. Cela s'explique par l'importance de la racine vasculaire du mésentère. Cette ablation lymphatique a un but diagnostique, si aucune cytoponction n'avait été conclusive au préalable. De cette façon, on peut savoir à l'examen histologique si une dissémination métastatique a eu lieu. Par ailleurs, cette procédure a une fonction thérapeutique car elle permet de retirer un organe potentiellement tumoral (Sabattini et Bettini, 2019).

Alors que cela a été démontré pour le mastocytome cutané canin, aucune étude n'a mis en évidence une corrélation entre l'exérèse chirurgicale en marges saines et le taux de récurrence du mastocytome intestinal du chat. Dans le cas d'une atteinte splénique, l'intervention chirurgicale, qui consiste en une splénectomie, est forcément réalisée en marges saines (Henry et Herrera, 2013 ; Molander-McCrary *et al.*, 1998).

a. Splénectomie

En cas d'infiltration splénique d'un mastocytome, le traitement de choix est la splénectomie. Une médiane de survie de 856 jours a été donnée chez ces chats ayant eu une splénectomie, contre 342 jours pour ceux qui n'en n'avait pas eu (Evans *et al.*, 2018). Une autre étude réalisée sur 36 chats atteints de mastocytome splénique a montré une amélioration significative de la médiane de survie après un retrait de la tumeur par splénectomie (Kraus *et al.*, 2015).

Cette intervention chirurgicale est recommandée même en cas de dissémination métastatique, y compris hépatique, de mastocytémie ou lors de mastocytome cutané associé. Dans tous ces cas, le retrait de la rate améliore la qualité de vie tout en augmentant significativement la survie du patient (Evans *et al.*, 2018).

Dans certains cas où la splénomégalie est modérée et pour laquelle la masse est inférieure à 5 cm, une splénectomie par laparoscopie est envisageable (Henry et Herrera, 2013). En réalité, cette intervention est très rarement réalisée chez le chat étant donné le petit gabarit de cet animal.

En présence d'un mastocytome cutané et splénique concomitant, des cas de régression de l'atteinte cutanée ont été rapportés après une splénectomie, sans aucun autre traitement associé (Evans *et al.*, 2018).

En cas de mastocytémie, dans un contexte d'infiltration splénique chez un chat, il a été montré qu'après une splénectomie, le taux de mastocytes circulants diminuait. Une rechute peut être prédite si ce taux se met à augmenter de nouveau par la suite et, dans ce cas, le pronostic serait sombre (Garrett *et al.*, 2007).

b. Exérèse chirurgicale par entérectomie

L'exérèse chirurgicale large, si elle est possible, est un traitement envisageable mais controversé, même face à un mastocytome intestinal localisé non métastatique.

En effet, il n'a pas été prouvé d'avantages à réaliser cette intervention chirurgicale d'autant plus qu'elle est associée à un risque de complications, notamment des déhiscences de plaies dans les quatre à cinq jours suivant l'entérectomie. Elle devient par contre obligatoire et urgente si la masse intestinale est occlusive ou sub-occlusive. Des marges macroscopiques de 5 cm sont recommandées. Il s'agira de déterminer ensuite si un traitement adjuvant est nécessaire (Barrett *et al.*, 2018).

Enfin, l'exérèse par entérectomie est préconisée en cas de mastocytome intestinal nécrosant dont les médianes de survie dépassent rarement les deux mois. Ces entités tumorales particulières s'identifient notamment par la mise en évidence d'une péritonite septique associée (Sabattini *et al.*, 2016).

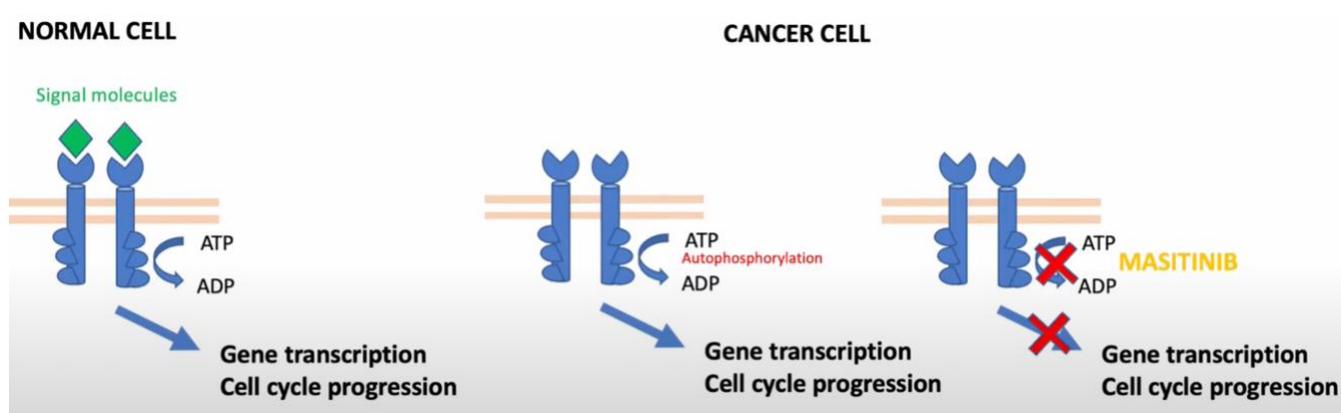
B. Inhibiteurs de tyrosine kinases

a. Généralités des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) chez le chat

Les ITK utilisables face à un mastocytome comprennent l'imatinib, le masitinib et le tocéranib mais seulement deux sont disponibles sur le marché vétérinaire, il s'agit du tocéranib (ND Palladia) et du masitinib (ND Masivet). Ces deux molécules ont un spectre d'action différent : le masitinib avec une activité inhibitrice maximale pour les récepteurs à activité tyrosine kinase c-KIT et PDGF et le tocéranib avec un spectre de récepteurs cibles plus large (activité maximale sur les récepteurs KIT, PDGF β et VEGF-2) (Sayag, 2018).

Figure 8 : Fonctionnement du masitinib sur ses récepteurs cibles à activité tyrosine kinase (d'après Sayag, 2022).

Cette figure présente l'activité inhibitrice du masitinib sur ses récepteurs cibles à activité tyrosine kinase.



Ces molécules possèdent une AMM pour le traitement du mastocytome chez le chien. Dans ce cas, les indications sont une tumeur de grade deux ou trois, une tumeur non résécable (même par un chirurgien expérimenté), une tumeur récidivante après exérèse ou une tumeur pour laquelle une mutation du gène *KIT* a été identifiée (Oliveira *et al.*, 2020).

Leur utilisation chez le chat se fait hors AMM donc se justifie en l'absence d'alternatives thérapeutiques et en ayant prévenu les propriétaires. La mise en place de ce traitement se fait en engageant la responsabilité du clinicien qui le prescrit.

Comme expliqué précédemment, les récepteurs à activité tyrosine kinase, tels que la protéine KIT, forment un groupe de récepteurs cellulaires dont la stimulation induit la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Leur inhibition spécifique est donc une possibilité thérapeutique dans de nombreux processus cancéreux, dont les mastocytomes, pour lesquels des mutations du gène *KIT* ont été identifiées (Isotani *et al.*, 2010).

Les mutations identifiées sont à l'origine d'une autophosphorylation des RTK, sans nécessité de fixation du ligand, ce qui explique qu'une inhibition du proto-oncogène *KIT* permette une réduction de la prolifération des mastocytes. Ces inhibiteurs de tyrosine kinases ont donc des effets antitumoraux mais aussi anti-angiogéniques (Berger *et al.*, 2018)

Comme tout agent anti-cancéreux, ces molécules ont des effets secondaires. Leur utilisation nécessite donc une surveillance régulière de l'animal. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs mais aussi une protéinurie et une neutropénie. Certains effets sont irréversibles ce qui appuie d'autant plus le caractère obligatoire d'un suivi régulier par le clinicien, une fois que le traitement est initié. Leur apparition nécessite la mise en place d'un traitement symptomatique, face aux troubles digestifs, d'un réajustement de la posologie, voire de l'arrêt du traitement (Henry et Herrera, 2013).

Selon une étude rétrospective à propos de la toxicité et de la réponse au masitinib concernant 29 chats sur lesquels un processus néoplasique a été confirmé, une prévalence d'effets secondaires de l'ordre de 30 % a été observée, il s'agissait principalement d'effets peu sévères même si cela a généralement entraîné l'arrêt du traitement (Sayag, 2018).

Notamment quand une mutation du gène *KIT* au niveau de l'exon 8 était identifiée, l'administration d'imatinib PO (10 mg/kg/jour) a montré une bonne efficacité thérapeutique sur le mastocytome cutané félin (Hadzijusufovic *et al.*, 2009). Une réduction de la masse ainsi qu'une diminution de la mastocytémie ont été mises en évidence après cinq semaines de traitement (Isotani *et al.*, 2006).

En ce qui concerne le mastocytome viscéral félin, les indications sont moins clairement établies que celles concernant le mastocytome cutané chez le chien. Toutefois, si l'exérèse chirurgicale n'est pas réalisée, la mise en place d'un traitement, notamment à base d'ITK, est fortement recommandée.

Pour les mastocytomes viscéraux, un pourcentage de réponse de 70 % a été associé au tocéranib (PO à 2,5 mg/kg TID), pour une durée médiane de 11 mois, avec 30 % de réponses complètes associées à une disparition des lésions échographiques. Les chats traités présentaient des effets secondaires dans environ 60 % des cas mais il s'agissait principalement de signes mineurs tels que des troubles digestifs ou des anomalies hématologiques qui n'ont pas nécessité un arrêt du traitement (Berger *et al.*, 2018).

Une étude à propos des effets in vitro des ITK, sur le mastocytome félin, a porté sur une duplication en tandem de l'exon 8 de *KIT* chez ces chats. Une suppression (de la dose dépendante) in vitro de la croissance spontanée, par apoptose, des mastocytes tumoraux par les ITK a été observée. Leur action se fait sur les mastocytes dont le récepteur KIT présente une mutation. Des réponses à l'imatinib ont été observées pour des concentrations faibles chez certains chats et des concentrations fortes chez d'autres. Des interactions de ces molécules avec d'autres cibles ou des cinétiques de transport modifiées expliqueraient ce phénomène (Hadzijušufovic *et al.*, 2009).

Selon une étude rétrospective à propos de la toxicité et de la réponse au masitinib concernant 29 chats sur lesquels un processus néoplasique a été confirmé, une efficacité de 80 % a été mise en évidence. Le protocole était le suivant : 50 mg par chat, une fois par jour ou tous les deux jours, pendant au moins deux semaines, avec une moyenne de traitement de 56 jours (Sayag, 2018). Toutes tumeurs confondues (mastocytomes viscéraux, carcinomes et fibrosarcomes), un pourcentage de réponse de 60 % au masitinib était constaté chez les patients de stade IV et, tout stade confondu, de l'ordre de 50 %. Des réponses complètes et partielles au traitement ont été observées seulement chez les chats atteints de mastocytomes viscéraux.

Les mastocytomes cutanés et viscéraux félines montrent un taux de réponse de 80 % à l'imatinib PO, avec 10 % de réponses complètes (Isotani *et al.*, 2010).

b. ITK et mastocytome splénique chez le chat

L'administration de tocéranib PO, en association avec des molécules de chimiothérapie cytotoxique (lomustine PO, vinblastine IV ou chlorambucil PO), a été décrite, en général en y ajoutant de la prednisolone PO. Un bénéfice clinique a été observé chez 80 % des chats inclus dans l'étude. Certains avaient eu une splénectomie au préalable (Berger *et al.*, 2018).

c. ITK et mastocytome intestinal chez le chat

L'administration de tocéranib PO a montré un taux de réponse de 65 %, dont 17 % avec une réponse complète, chez des chats atteints de mastocytome intestinal, pour une durée de survie médiane de six mois. En l'absence de la réalisation d'une entérectomie chirurgicale, les ITK constituent alors le traitement adjuvant avec le meilleur taux de réponse (Berger *et al.*, 2018).

C. Chimiothérapie cytotoxique

La nécessité d'une chimiothérapie cytotoxique est souvent discutée face à la découverte d'un mastocytome félin. En cas d'atteinte viscérale à haut risque ou métastasée, une chimiothérapie cytotoxique peut être envisagée. Son objectif est alors de retarder ou de prévenir les métastases, en parallèle du traitement chirurgical réalisé sur le site primaire, notamment dans le cas d'un mastocytome splénique, et de retarder l'évolution des métastases existantes.

Une étude à propos du mastocytome cutané félin a mis en évidence le fait que, pour les processus néoplasiques de stades I, II et III a, les chats présentaient une survie longue après une chirurgie seule. Ils ne décédaient que rarement de leur atteinte tumorale ce qui met en doute l'utilité de la mise en place d'une chimiothérapie cytotoxique, lors de mastocytome félin cutané (Molander-McCrary *et al.*, 1998).

a. Généralités de la chimiothérapie cytotoxique

La chimiothérapie à dose maximale tolérable, associant principalement lomustine (PO) et prednisolone (PO), a été testée sur des chats atteints de différents processus tumoraux dont des mastocytomes. Aucune efficacité n'a été prouvée mais très peu de complications y étaient associées, notamment pour l'usage de la lomustine (Musser *et al.*, 2012). De plus, cette molécule a montré son efficacité sur des tumeurs agressives chez le chat telles que les sarcomes (Saba *et al.*, 2012).

Cependant, un protocole à base de lomustine (50 à 60 mg/m² PO) s'est montré prometteur pour le traitement du mastocytome félin, toutes formes confondues. Des réponses complètes ou partielles ont été observées dans 50 % des cas, sur une population de 38 chats atteints de mastocytomes. Des risques de neutropénie ou de toxicité pulmonaire ont été rapportés (Rassnick *et al.*, 2008).

Les protocoles associant vinblastine et prednisolone, ou prednisolone seule (à 1 à 2 mg/kg/jour) peuvent éventuellement aussi être envisagés chez le chat mais aucune étude d'efficacité n'a été réalisée dans le contexte de mastocytome (Litster et Sorenmo, 2006 ; Montgomery *et al.*, 2010 ; Rassnick *et al.*, 2008).

b. Chimiothérapie cytotoxique et mastocytome splénique chez le chat

En cas de splénectomie, la mise en place d'une chimiothérapie cytotoxique post-opératoire est controversée parce qu'il n'a pas été prouvé de différence significative de survie entre la splénectomie seule et la combinaison splénectomie puis chimiothérapie cytotoxique (Evans *et al.*, 2018). Cela a été testé sur plusieurs protocoles de chimiothérapie cytotoxique post-splénectomie, aucun n'a jamais démontré d'efficacité (Kraus *et al.*, 2015).

En association avec le tocéranib PO et sans intervention chirurgicale associée, des protocoles de chimiothérapie cytotoxique à base de lomustine PO, de vinblastine (1,5 mg/m² IV) ou de chlorambucil PO ont été décrits, en général en y ajoutant de la prednisolone PO. Aucune efficacité n'a été rapportée (Musser *et al.*, 2012).

c. Chimiothérapie cytotoxique et mastocytome intestinal chez le chat

Face à un mastocytome intestinal chez un chat, la chimiothérapie cytotoxique peut être proposée qu'il y ait eu une intervention chirurgicale ou pas au préalable. Cependant, une étude récente a donné le même pronostic en comparant la chirurgie seule à l'association chirurgie puis chimiothérapie cytotoxique (Barrett *et al.*, 2018).

Des protocoles de chimiothérapie métronomique, à base de chlorambucil PO, associés ou non à une intervention chirurgicale, sont décrits mais les réponses sont anecdotiques et la réelle efficacité est inconnue à ce jour. Par ailleurs, la prednisolone PO est incluse dans la plupart des protocoles et son utilisation seule donnerait les mêmes résultats que n'importe quel autre protocole thérapeutique testé dans cet étude (Barrett *et al.*, 2018).

D. Traitements complémentaires

Les traitements dits palliatifs ont pour but d'améliorer la qualité de vie de l'animal malade sans avoir une action contre le processus tumoral.

Dans le cas du mastocytome, il peut s'agir de l'administration d'antihistaminiques anti-H1, tels que la diphénhydramine, et d'anti-H2 comme la ranitidine, la cimétidine ou la famotidine, pour limiter les effets d'une éventuelle dégranulation des mastocytes (Oliveira *et al.*, 2020).

En cas d'ulcérations gastro-intestinales, il est recommandé d'ajouter des inhibiteurs de pompe à protons, type oméprazole, à la prise en charge thérapeutique ainsi que des pansements gastro-intestinaux comme du sucralfate. Les inhibiteurs de pompe à protons sont des molécules plus puissantes que les anti-H2 (Oliveira *et al.*, 2020).

5. Pronostic

Comparativement à la forme cutanée, le mastocytome viscéral est souvent associé à un pronostic plus sombre en raison de son caractère plus invasif et de sa plus haute fréquence métastatique. Il est encore plus défavorable pour le mastocytome intestinal que pour la forme splénique (Kraus *et al.*, 2015). Cependant, ces données sont à relativiser d'après les dernières études.

A. Valeur pronostique du stade

La mise en évidence de signes cliniques évocateurs d'un comportement agressif de la tumeur est généralement associée à un mauvais pronostic. Il peut notamment s'agir de critères histomorphologiques péjoratifs tels que l'anisocaryose ou l'anisocytose (Oliveira *et al.*, 2020).

La localisation de la tumeur peut être de plus ou moins mauvais pronostic. Pour le mastocytome intestinal, la localisation à l'intestin grêle présente un pronostic plus sombre, avec un temps médian de survie de 11 mois versus 3 ans, par rapport au gros intestin (Sabattini *et al.*, 2016).

Le stade clinique de la tumeur participe à l'établissement d'un pronostic. Une étude dont le but était de donner les principales caractéristiques du mastocytome félin a mis en évidence le fait que la survie était meilleure pour les chats présentant un processus néoplasique de stade I, au moment du diagnostic, par rapport à des stades III ou IV (Litster et Sorenmo, 2006). La présence de métastases au nœud lymphatique ou à distance réduit le temps médian de survie de 1 à 4 mois versus 2 à 4 ans sans métastases, lors de mastocytome splénique (Evans *et al.*, 2018).

Par ailleurs, il a été démontré que le fait qu'il n'y ait pas de dissémination métastatique au moment du diagnostic constituait un meilleur pronostic (Litster et Sorenmo, 2006). Par conséquent, l'atteinte du nœud lymphatique de drainage constitue un facteur pronostique péjoratif (Barrett *et al.*, 2018). Il a été montré qu'en cas de mastocytome splénique, une infiltration de la rate uniquement donnait un temps médian de survie bien plus important (807 jours) comparativement à un mastocytome splénique disséminé dans les nœuds lymphatiques et d'autres organes (120 jours) (Sabattini *et al.*, 2017).

B. Valeur pronostique de la présentation clinique

Concernant encore le mastocytome splénique, il a été montré que le fait d'être un chat mâle ou présenté amaigri ou anorexique constituait des facteurs pronostiques négatifs. Un chat atteint d'un mastocytome splénique, présenté avec une anémie a un temps médian de survie quasiment divisé par deux (14 mois versus 27,5 mois sans anémie). La nécessité d'une transfusion sanguine diminue drastiquement la médiane de survie avec un temps médian de 3 jours versus 17 mois sans besoin de transfusion (Evans *et al.*, 2018 ; Madewell *et al.*, 1983).

C. Valeur pronostique de la mastocytémie

Cela serait aussi vrai en cas de mastocytémie avérée qui est la preuve d'une atteinte systémique du processus tumoral et, par conséquent, fait augmenter le stade du mastocytome (Clergue, 2016). L'évolution du nombre de mastocytes circulants pourrait donner une indication sur la réponse au traitement et donc sur le pronostic, d'où l'intérêt de réaliser un suivi au cours du temps de la mastocytémie. Elle permettrait aussi de détecter une récurrence précoce (Skeldon *et al.*, 2010).

D. Valeur pronostique du grade histologique

Comme cela a été vu avec le principe du diagnostic par histologie, cet examen permet d'établir le grade de la tumeur qui est défini par son degré de différenciation. Ce dernier a une valeur pronostique indiscutable (Barrett *et al.*, 2018).

Nous ne disposons pas de valeurs concernant le mastocytome viscéral mais il a été prouvé que les chats atteints d'un mastocytome cutané de haut grade, selon la classification histologique de Sabbatini et Bettini, ont une médiane de survie plus courte (349 jours) que ceux avec un processus de bas grade (Sabbatini et Bettini, 2019).

E. Valeur pronostique de l'index mitotique

Grâce aux techniques d'histologie, les marqueurs de prolifération, qui ont un impact indéniable sur le pronostic, peuvent être mis en évidence. Les deux principalement décrits sont l'index mitotique (MI) et l'expression de la protéine KI-67.

L'index mitotique correspond au nombre de mitoses comptées sur dix champs, à fort grossissement (objectif x100 au microscope optique). Il est normalement mentionné dans le rapport histologique. Le mastocytome viscéral est un processus néoplasique au faible indice mitotique par rapport à d'autres processus néoplasiques. Cependant, il a été démontré qu'un faible degré de différenciation de la tumeur et un index mitotique supérieur à deux étaient significativement associés à une diminution du temps de survie pour le mastocytome intestinal félin (Sabbatini *et al.*, 2016).

La protéine ki-67 est un marqueur de prolifération détectable par immunohistochimie. Cette protéine nucléaire est exprimée pendant tout le cycle cellulaire, sauf en phase G0 qui correspond à une période de quiescence de la cellule.

Il a été montré que l'index mitotique, l'immunoréactivité de KIT et l'indice ki67 étaient significativement plus élevés dans un mastocytome cutané félin peu différencié, donc reflétant un plus mauvais pronostic. L'index mitotique était la variable prédictive la plus forte (Sabattini et Bettini, 2010).

Une étude réalisée à partir de mastocytomes cutanés félins avait pour but d'évaluer si le marquage immunohistochimique cytoplasmique de la protéine KIT pouvait être considéré comme un indicateur de mutation et de mettre en évidence si cela affectait le pronostic de survie. Cette étude concernait les exons 8, 9 et 11. La détection par PCR d'une mutation dans *KIT* était associée à un mauvais pronostic avec augmentation du risque de métastases et du taux de rechute. Il a aussi été montré qu'une activité mitotique accrue était associée à une dysrégulation de l'expression de *KIT* et que ces deux facteurs constituaient un pronostic de survie négatif. Cette corrélation n'a pas été mise en évidence à propos du mastocytome viscéral (Sabattini *et al.*, 2013).

Par ailleurs, l'index mitotique était significativement corrélé au ki67, ce dernier étant aussi plus élevé dans les tumeurs mal différenciées. Cependant, aucune relation statistique significative n'a été mise en évidence entre la valeur du ki67 et la médiane de survie (Sabattini *et al.*, 2016).

On distingue plusieurs localisations de l'expression de KIT : une localisation membranaire, une paranucléaire focale et une cytoplasmique diffuse. Encore grâce à la technique d'immunohistochimie, il a été mis en évidence que les tumeurs peu différenciées présentaient une expression de KIT paranucléaire focale ou cytoplasmique diffuse. Aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la localisation de l'expression de KIT et la survie (Sabattini *et al.*, 2016). Aussi, il n'a pas été montré que la présence des mutations était associée à la morphologie tumorale et à l'activité mitotique ou au temps de survie (Sabattini *et al.*, 2017).

Une autre étude ne montrait aucune relation significative entre la présence d'une mutation du gène *KIT*, le grade histologique, l'index mitotique de la tumeur et la survie de l'animal malade. Cependant, la mise en évidence de cette mutation peut représenter un avantage thérapeutique car elle oriente vers l'utilisation d'ITK (Tamlin *et al.*, 2021).

Concernant notamment le mastocytome splénique, il semblerait que les chats présentant une mutation *KIT* aient un temps de survie plus court (13 mois) que les chats sans mutation (26 mois) bien que cette différence ne soit pas significative (Sabattini *et al.*, 2017).

F. Temps de survie et influence de la réponse aux traitements

Alors que le mastocytome viscéral est souvent décrit comme une tumeur agressive, plusieurs chats ayant reçu des traitements palliatifs (corticothérapie), une résection chirurgicale seule ou pas du tout de traitement ont montré une survie supérieure à 1 an après le diagnostic. Cette étude concernait 17 chats avec un mastocytome gastro-intestinal (Sabattini *et al.*, 2016). Cependant, une autre étude menée par Barrett a mis en évidence que l'absence de traitement, en comparaison à n'importe quelle forme de traitement, incluant l'administration seule de prednisolone, constituait un plus mauvais pronostic. Elle concernait 31 chats avec un mastocytome digestif (Barrett *et al.*, 2018).

a. Mastocytome splénique

Historiquement, face à un mastocytome splénique chez un chat, le temps médian de survie après splénectomie, avec ou sans chimiothérapie cytotoxique associée, était de 12 à 16 mois. Une étude plus récente donnait une médiane de survie à plus de 28 mois (856 jours) en cas de splénectomie, contre 342 jours sans chirurgie (Evans *et al.*, 2018).

Une étude réalisée sur 36 chats atteints de mastocytome splénique, traités par splénectomie puis par chimiothérapie cytotoxique post-opératoire, a montré une amélioration significative de la survie en cas de réponse à la chimiothérapie. Cette dernière se traduisait par la disparition de la mastocytémie observée auparavant au frottis ou au sein de la couche leucocytaire ou par la disparition des signes cliniques. Cependant, plusieurs protocoles ont été testés (prednisolone/lomustine pour sept chats, vinblastine/prednisolone pour trois chats, lomustine pour deux chats, vinblastine pour un chat, chlorambucil/dexaméthasone pour un chat, prednisolone/doxorubicine pour un chat et lomustine/méthylprednisolone pour un chat) et il n'a pas été démontré de différence significative entre les différents protocoles (Kraus *et al.*, 2015).

b. Mastocytome intestinal

Il y a encore peu de temps, il était considéré que la mort naturelle ou par euthanasie d'un chat atteint de mastocytome intestinal avait lieu, qu'un traitement ait été mis en place ou pas, dans plus de 90 % des cas, dans les deux mois suivant le diagnostic (Barrett *et al.*, 2018).

D'après deux études plus récentes, en combinant n'importe quelle forme de traitement, un temps médian de survie de 18 mois, avec 40 % de pourcentage de survie à un an, a été donné (Barrett *et al.*, 2018). Le comportement serait donc finalement beaucoup plus variable, avec un meilleur pronostic pour beaucoup de cas.

Cependant, pour un mastocytome intestinal métastasé, la médiane de survie ne serait plus que de 13 mois (396 jours) (Sabattini *et al.*, 2016).

Enfin, concernant le mastocytome intestinal sclérosant, le pronostic est particulièrement sombre. Cette entité tumorale, décrite précédemment, est caractérisée par une sclérose à partir du collagène visible histologiquement. Des médianes de survie dépassant rarement les deux mois ont été mises en évidence (Sabattini *et al.*, 2016).

Deuxième partie : étude expérimentale rétrospective

1. Objectifs de l'étude

En raison du manque d'informations concernant le mastocytome viscéral félin, notamment en termes de prise en charge thérapeutique et de pronostic, l'objectif principal de cette étude était de décrire les données épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et de survie de cas recrutés rétrospectivement, de manière multicentrique, dans le contexte de mastocytome viscéral.

2. Matériels et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude avec un recrutement multicentrique. Les cas recrutés ont été suivis dans les cliniques et les centres hospitaliers vétérinaires suivants : le CHUVA à Maisons-Alfort (94), la clinique vétérinaire MicenVet à Créteil (94), la clinique vétérinaire Hopia à Guyancourt (78), le CHV Pommery à Reims (51), le CHV Atlantia à Nantes (44), la clinique vétérinaire Alliance à Bordeaux (33), la clinique vétérinaire TRIOvet à Rennes (35) et la clinique vétérinaire Armonia à Villefontaine (38).

B. Période et durée de l'étude

Le recrutement s'est étendu du 1^{er} janvier 2009 au 30 septembre 2023.

C. Critères d'inclusion

Les chats inclus dans l'étude correspondaient à la description suivante : tout chat, sans distinction de race, de sexe et d'âge, pour lequel un diagnostic histologique ou cytologique de mastocytome digestif ou viscéral a été établi, sans atteinte cutanée concomitante.

D. Critères d'exclusion

Les chats exclus de l'étude correspondaient à la description suivante : chat avec un diagnostic histologique ou cytologique de mastocytome viscéral mais pour lequel aucun bilan d'extension ou aucun suivi n'était disponible à l'issue du diagnostic.

E. Variables étudiées

Un tableau récapitulant les caractéristiques épidémiologiques, les anomalies hémato-biochimiques, l'infiltration hépatique, l'infiltration splénique, l'infiltration d'un nœud lymphatique, le traitement médical, l'exérèse chirurgicale, la survie ainsi que d'autres paramètres de suivi clinique a été réalisé pour chacun des chats inclus dans l'étude.

S'agissant d'une étude rétrospective, les suivis des cas ont été recueillis par la suite et dépendaient de la prise en charge de l'animal, de son évolution clinique et du clinicien en charge du cas. Les dossiers des animaux recrutés retraçaient l'historique de l'animal, réalisé dans le centre vétérinaire concerné.

F. Analyse statistique

La plupart des chats inclus dans l'étude ne comportait pas un dossier complet pour tous les paramètres étudiés, tout en respectant tout de même les critères d'inclusion car un bilan d'extension avait au moins été réalisé suite au diagnostic de mastocytome et plusieurs suivis étaient disponibles.

Dans le but d'exploiter au maximum les résultats récoltés d'après notre étude, des analyses de survie, et notamment des courbes de type Kaplan-Meier, ont été réalisées, à l'aide du logiciel SAS STUDIO, pour tester si certains paramètres présentaient un impact significatif sur la survie des chats atteints d'un mastocytome viscéral. La significativité a été évaluée par le test du log-rank qui permet de savoir si au moins une des courbes s'éloigne significativement des autres, il ne teste donc pas une tendance.

Ces modèles statistiques supposaient que la probabilité qu'un animal meure soit constante dans le temps. Ils ont été réalisés à partir des animaux euthanasiés ou pour lesquels la mort était certaine avant la fin de la période de l'étude. Il a été considéré, même quand cela n'était pas certain, que les décès étaient uniquement liés à l'avancée du processus tumoral.

La survie était considérée comme significativement différente si la comparaison des médianes de survie (abscisse pour lequel l'ordonnée de la courbe correspond à 0,5) donnait une valeur de $p < 0,05$. Les valeurs ont été exprimées en moyenne +/- écart-type en cas de distribution normale.

Les croix représentent les décès en général ou les cas perdus de vue. Les animaux dits « censurés » étaient ceux toujours en vie à la fin de la période de l'étude ou pour lesquels aucune information sur la survie depuis le dernier contrôle n'avait été donnée. La croix apparaissait alors à la période à partir de laquelle l'animal était perdu de vue donc représentait la durée entre le diagnostic de mastocytome et la dernière consultation de suivi.

3. Résultats

Les résultats ont d'abord été étudiés pour la population globale des chats recrutés puis ont été détaillés en fonction de l'atteinte splénique ou intestinale.

A. Mastocytomes viscéraux

a. Données épidémiologiques et paracliniques

Trente-neuf chats, âgés de six à 19 ans (médiane de 11,8 ans) avec un mastocytome viscéral confirmé ont été inclus dans l'étude.

La population était principalement constituée de chats de race Européen (n=38) et d'un sacré de Birmanie (n=1), dont 26 atteints d'un mastocytome splénique et 13 d'un mastocytome intestinal. Il y avait 21 femelles (54 %) dont 19 stérilisées, et 18 mâles (46 %) dont 17 castrés.

Deux chats de l'étude (5 %) étaient considérés comme obèses au moment du diagnostic. Cela supposait une note d'état corporel supérieure à 7/9.

Plusieurs affections concomitantes ont été rapportées chez les chats inclus dans l'étude. Elles sont détaillées, en fonction de l'atteinte splénique ou intestinale, dans les parties suivantes.

b. Présentation clinique et examens d'orientation

Des signes généraux ainsi que des troubles digestifs étaient les signes cliniques les plus souvent décrits à la présentation.

Au moment du diagnostic de mastocytome viscéral, la majorité des résultats de l'hémogramme et de l'analyse biochimique était normale.

Ces résultats sont détaillés, en fonction de la forme splénique ou intestinale, dans les parties suivantes.

c. Diagnostic et grade

Une échographie abdominale a été réalisée sur tous les chats de l'étude. Les principales anomalies mises en évidence étaient une splénomégalie (46 %), une hépatomégalie (26 %), une adénomégalie (46 %), une masse splénique ou digestive clairement visualisée (31 %) et un épanchement péritonéal (31 %). Par ailleurs, un épanchement pleural a été observé chez quatre chats (10 %).

Dans plus de la moitié des cas (56 %), le diagnostic a été établi par analyse histologique, notamment suite à une intervention chirurgicale, et environ 80 % de ces processus présentaient des caractéristiques de bas grade donc de mastocytome bien différencié. Une moyenne de survie de l'ordre de 1100 jours a été trouvée pour les processus de bas grade, comparativement à celle des processus de haut grade qui était de l'ordre de 800 jours.

Cependant, la mutation du gène *KIT* était très peu recherchée, cela a été rapporté dans un seul cas inclus dans l'étude pour lequel la recherche était positive. Pour seulement huit chats de l'étude, les valeurs d'index mitotique étaient rapportées. Il était élevé (supérieur à cinq mitoses par champ) pour 38 % des cas (n=3) et faible (inférieur à cinq mitoses par champ) pour les autres.

d. Bilan d'extension et stade

Une infiltration sur un organe différent de celui de la tumeur primitive a été mise en évidence, principalement suite à des biopsies, sur 26 chats de l'étude (67 %), cela concernait généralement le foie (65 %). Un cas d'infiltration pancréatique, un autre d'infiltration rénale et un autre d'infiltration rétropéritonéale ont été observés.

Sur plus d'un tiers des chats de l'étude (36 %), une atteinte d'au moins un nœud lymphatique a été confirmée, principalement suite à des cytoponctions échoguidées. Cela concernait principalement le nœud lymphatique jéjunal (36 %), mésentérique (14 %), splénique (7 %) ou iliaque (7%). Ces résultats sont détaillés, en fonction de la forme splénique ou intestinale, dans les parties suivantes.

Quatre chats de stade I au moment du diagnostic (10 %) ont été inclus, cinq de stade II (13 %), quatre de stade III (10 %) et 26 chats de stade IV (67 %). Ainsi, environ trois quarts des chats (77 %) présentaient des métastases au moment du diagnostic.

La présence d'une éventuelle mastocytémie a été évaluée, principalement au frottis, sinon par l'analyse de la couche leucocytaire, sur plus d'un quart des chats de l'étude (28 %) et, parmi ces cas, elle a été confirmée par un laboratoire de référence chez seulement 27 % des chats.

Un myélogramme a été réalisé sur deux chats (5 %). Ils présentaient tous les deux un résultat négatif. Des bilans de coagulation, comprenant seulement l'évaluation du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline activé (TCA), ont été réalisés sur quatre chats de l'étude. Tous les résultats étaient dans les normes. Un scanner a été réalisé sur seulement deux chats de l'étude, en prévision du retrait chirurgical de la tumeur.

e. Traitements

La majorité des chats (90 %) a reçu plusieurs traitements. Il s'agissait souvent d'une association de corticoïdes avec une intervention chirurgicale, une chimiothérapie cytotoxique ou une thérapie ciblée à base d'ITK.

Quasiment la moitié des chats (49 %), dont 17 avec une forme splénique et deux avec une forme intestinale, a eu une chirurgie, par laparotomie, après le diagnostic, majoritairement une splénectomie dans le cas d'un mastocytome à atteinte splénique. Deux chats présentant une atteinte intestinale ont subi une entérectomie dont une suite à une perforation duodénale.

Dix chats ont reçu un protocole de chimiothérapie cytotoxique : 60 % avec du chlorambucil (n=6), 30 % avec de la lomustine (n=3) et 10 % avec de la vinblastine puis de la lomustine (n=1). Il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante, suite à une intervention chirurgicale, dans la moitié des cas.

Vingt-sept chats (69 %) ont reçu un traitement à base d'ITK : 41 % (n=11) à base de tocéranib et 63 % (n=17) à base de masitinib.

La majorité des chats (77 %) de l'étude ont reçu, de façon certaine, au moins une fois un corticoïde, il s'agissait le plus souvent de prednisolone et de méthylprednisolone par voie orale ou de dexaméthasone par voie injectable.

L'utilisation orale d'antihistaminique a été rapportée chez douze chats (31%) de l'étude. Il s'agissait principalement d'anti-H1 tels que la prométhazine ou la cétirizine, plus rarement d'anti-H2 comme la cimétidine ou la famotidine.

f. Effets secondaires et récidives

Quatre chats ont présenté des effets secondaires suite au traitement à base de tocéranib, six avec le masitinib. Douze chats (31 %) ont présenté des signes de récurrence, par infiltration d'un nouvel organe, dont dix suite à l'arrêt des traitements par ITK. Ces résultats sont détaillés, en fonction de la forme splénique ou intestinale, dans les parties suivantes.

Aucune donnée sur les effets secondaires suite à un protocole de chimiothérapie cytotoxique n'a été trouvée dans les dossiers.

g. Temps de survie globale

La survie globale a été définie comme le temps, en jours, entre la date du diagnostic et la dernière date où le patient a été signalé comme encore vivant.

En raison du manque d'information en fonction des dossiers des chats inclus, il n'a pas été possible de distinguer de statut « mort pour des raisons non liées au mastocytome » et « mort pour des raisons liées au mastocytome ».

Une euthanasie a été rapportée chez douze chats (31%). Les décisions de fin de vie étaient toujours prises en raison de l'aggravation de l'état clinique de l'animal, dans un contexte de progression du processus tumoral.

Il a donc été considéré que la mort s'expliquait par l'avancée du processus tumoral. Le temps de survie entre le diagnostic et la mort allait de six à 5508 jours, pour une médiane de 605 jours (+/- 281 jours au niveau de confiance 95 %) sur les chats de l'étude.

B. Mastocytomes spléniques

a. Données épidémiologiques et paracliniques

Vingt-six chats, âgés de huit à seize ans, dont 25 chats de race Européen et un sacré de Birmanie, avec un mastocytome splénique confirmé, ont été inclus dans l'étude comprenant douze femelles (46 %) dont dix stérilisées, et quatorze mâles (54 %), dont treize castrés. Le détail des résultats est présenté par l'annexe 1.

Plusieurs affections concomitantes ont été rapportées chez les chats inclus dans l'étude. Il s'agissait de quatre chats avec une cardiomyopathie hypertrophique (15 %), un avec une hyperthyroïdie (4%) et trois avec une maladie rénale chronique (12%). Seul un chat présentait aussi un diabète sucré concomitant et un autre un lymphome gastrique en plus du mastocytome. Un chat de l'étude (4 %) était considéré comme obèse au moment du diagnostic. Huit chats ont été testés pour le statut FeLV/FIV (31 %) et un seul a été testé positivement au FIV.

b. Présentation clinique et examens d'orientation

Des signes généraux tels que l'abattement (23 %), l'amaigrissement (35 %) et la dysorexie (38 %), ainsi que des troubles digestifs (100 %), notamment des vomissements (46 %), étaient les signes cliniques les plus souvent présents à la présentation. Des chats présentant une diarrhée (8 %) ou une distension abdominale évoquant une splénomégalie (19%) étaient aussi présents.

Au moment du diagnostic de mastocytome splénique, plus d'un tiers des chats présentait une anémie (35 %), une thrombopénie (15 %), une leucocytose (12 %) ou une lymphopénie (12 %) à la numération formule sanguine.

A l'analyse biochimique, trois chats (12 %) présentaient une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT ou PAL), deux (8 %) une azotémie, trois (12 %) une hyperglobulinémie et deux (8 %) une hypoalbuminémie. Seul un chat de l'étude présentait une hypercalcémie.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Présentation clinique et résultats de l'hémogramme et de l'analyse biochimique des cas de mastocytome splénique.

Cas	Signes cliniques au moment du diagnostic	Anomalies à la numération formule sanguine	Anomalies biochimiques
N°1	Vomissements, amaigrissement et diarrhée	Anémie modérée normocytaire normochrome non régénérative, thrombopénie et leucocytose neutrophilique	Hyperglobulinémie
N°2	Distension abdominale et amaigrissement	Non	Non
N°3	Distension abdominale	Non	Non
N°4	Abattement, dysorexie, vomissements et masse abdominale	Non	Hypercalcémie
N°5	Distension abdominale	Lymphocytose	Non
N°6	Amaigrissement, vomissement et distension abdominale	Anémie normocytaire normochrome non régénérative, lymphopénie et thrombopénie	Hyperglobulinémie
N°7	Dysorexie et abattement	Anémie normocytaire normochrome non régénérative et lymphopénie	Azotémie et augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT et PAL)
N°8	Vomissements, dysorexie et amaigrissement	Discrète anémie	Non
N°9	Vomissements, amaigrissement et dysorexie	Anémie	Hypoglycémie
N°10	Vomissements et méléna	Anémie hyporégénérative et microcytaire	Hypoalbuminémie

N°11	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°12	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°13	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°14	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°15	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°16	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°17	Dysorexie, vomissements, abattement et amaigrissement	Non	Non
N°18	Splénomégalie et anses intestinales épaissies à la palpation	Non	Azotémie modérée
N°19	Vomissements, PUPD et amaigrissement	Anémie régénérative et leucocytose neutrophilique	Hypoalbuminémie
N°20	Dysorexie	Non	Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT et PAL)
N°21	Diarrhée chronique	Discrète lymphopénie	Hyperglycémie et augmentation de l'activité de la fPL
N°22	Anorexie et abattement	Leucocytose éosinophilique sévère	Non
N°23	Vomissements et abattement	Anémie modérée normocytaire normochrome non régénérative	Non
N°24	Dysorexie, vomissements, abattement et amaigrissement	Non	augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT)
N°25	Dysorexie et vomissements	Discrète monocytose et thrombopénie	Hyperglobulinémie
N°26	Dysorexie, vomissements, nausées et amaigrissement	Anémie normocytaire normochrome non régénérative et discrète thrombopénie	Non

c. Diagnostic et grade

Une échographie abdominale a été réalisée sur tous les chats de l'étude. Une splénomégalie était retrouvée chez 18 chats (70 %), une hépatomégalie chez dix chats (38 %), une adénomégalie chez onze chats (42 %), une masse splénique clairement visualisée chez cinq chats (19 %) et un épanchement péritonéal chez neuf chats (35 %). Par ailleurs, un épanchement pleural a été observé chez deux chats (8 %).

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Conclusions de l'échographie abdominale des cas de mastocytome splénique.

N°1	Polyadénomégalie, hépatosplénomégalie et néphromégalie
N°2	Épanchement (transsudat modifié) et splénomégalie
N°3	Épanchement (péritonéal et pleural) et splénomégalie
N°4	Splénomégalie sévère, discrète ascite et cortex rénal hyperéchogène
N°5	Splénomégalie
N°6	Épanchement péritonéal, splénomégalie, hépatomégalie discrète et adénomégalie splénique
N°7	Splénomégalie, adénomégalie hépatique et lésion digestive diffuse d'aspect inflammatoire
N°8	Lésion duodénale proximale associée à des signes de cholécystite, hépatosplénomégalie, polyadénomégalie mésentérique et splénique et discret épanchement
N°9	Splénomégalie marquée, hépatomégalie et léger épaissement diffus de la sous-muqueuse intestinale
N°10	Splénomégalie et paroi de l'intestin grêle diffusément épaissie
N°11	Conclusions non renseignées
N°12	Conclusions non renseignées
N°13	Conclusions non renseignées
N°14	Conclusions non renseignées
N°15	Conclusions non renseignées
N°16	Conclusions non renseignées
N°17	Splénomégalie et masse splénique
N°18	Splénomégalie, hépatomégalie, épaissement de la musculuse du duodénum et adénomégalie mésentérique
N°19	Masse splénique, inflammation pariétale jéjunale, discret épanchement et adénopathie pancréatico-duodénale
N°20	Adénomégalie du NL jéjunal
N°21	Entérocolopathie diffuse et marquée, hépatomégalie, adénopathie mésentérique et pancréatopathie modérée
N°22	Splénomégalie, adénopathie inguinale et iliaque, hypoéchogénicité et proéminence de la musculuse intestinale
N°23	Épaississement pariétal grêle diffus, hétérogénéité du parenchyme splénique et volumineuse masse rétropéritonéale circonférentielle à l'aorte
N°24	Splénomégalie, hépatomégalie et polyadénomégalie abdominale
N°25	Splénomégalie hétérogène avec plages hypoéchogènes, hépatomégalie hypoéchogène et épaissement diffus des anses grêles
N°26	Splénomégalie hétérogène avec plages hypoéchogènes, hépatomégalie hypoéchogène, masse pancréatique cavitaire, polyadénomégalie abdominale et discret épanchement

Pour plus de deux tiers des cas (69 %), le diagnostic a été établi grâce à une analyse histologique, suite à des biopsies par splénectomie, et 75 % de ces processus présentaient des caractéristiques de bas grade donc de mastocytome bien différencié. Aucun cas ne rapporte de recherche de la mutation du gène *KIT*.

Pour seulement sept chats atteints de mastocytome splénique, des valeurs d'index mitotique étaient données. Ce paramètre était élevé (supérieur à cinq mitoses par champ) pour 43 % des cas (n=3) et bas (inférieur à cinq mitoses par champ) pour les autres.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Méthode diagnostique et grade des cas de mastocytome splénique.

Cas	Méthode diagnostique	Grade histologique	Index mitotique
N°1	Cytologie (rate)	Non applicable	Non applicable
N°2	Cytologie (épanchement) et biopsie par splénectomie	Non renseigné	Bas
N°3	Cytologie (foie et épanchement) et biopsie par splénectomie	Bas grade	Non
N°4	Cytologie (rate, foie et rein)	Non applicable	Non applicable
N°5	Histologie (biopsie par splénectomie, foie et pancréas)	Haut grade	Élevé
N°6	Cytologie (rate, foie et NL splénique)	Non applicable	Non applicable
N°7	Biopsie par splénectomie et cytologie (rate et foie)	Haut grade	Élevé
N°8	Histologie (biopsie par splénectomie, foie et duodénum) et cytologie (rate et épanchement)	Haut grade	Non
N°9	Cytologie (rate et foie)	Non applicable	Non applicable
N°10	Biopsie par splénectomie	Bas grade	Non
N°11	Cytologie (rate et foie)	Non applicable	Non applicable
N°12	Cytologie (rate et foie)	Non applicable	Non applicable
N°13	Biopsie par splénectomie	Non renseigné	Non
N°14	Biopsie par splénectomie	Non renseigné	Non
N°15	Biopsie par splénectomie	Non renseigné	Non
N°16	Biopsie par splénectomie	Non renseigné	Non
N°17	Biopsie par splénectomie et cytologie (rate)	Bas grade	Non
N°18	Cytologie (foie, rate et NL mésentérique)	Non applicable	Non applicable
N°19	Histologie (biopsies par splénectomie et intestinales étagées) et cytologie (rate)	Bas grade	Non
N°20	Cytologie (rate, foie et NL jéjunal)	Non applicable	Non applicable

N°21	Histologie (biopsies intestinales étagées) et cytologie (foie et NL jéjunal)	Non renseigné	Bas
N°22	Cytologie (foie, rate et NL iliaque médial)	Non applicable	Non applicable
N°23	Histologie (biopsies par splénectomie et jéjunum) et cytologie (foie, rate et masse rétropéritonéale)	Bas grade	Non
N°24	Cytologie et biopsie par splénectomie	Non renseigné	Bas
N°25	Cytologie et biopsie par splénectomie	Non renseigné	Élevé
N°26	Cytologie et biopsie par splénectomie	Non renseigné	Bas

d. Bilan d'extension et stade

Une infiltration sur un organe différent de la rate a été mise en évidence sur 21 chats de l'étude (81 %), cela concernait principalement le foie. Un cas d'infiltration pancréatique, un autre d'infiltration rénale et un autre d'infiltration rétropéritonéale ont été observés.

Sur plus d'un quart des chats de l'étude (27 %), une atteinte d'au moins un nœud lymphatique a été confirmée. Cela concernait principalement le nœud lymphatique splénique (29 %), jéjunal (29 %) et iliaque (14 %).

Quatre chats de stade I au moment du diagnostic (15 %), un de stade II (4 %), aucun de stade III et 21 chats de stade IV (81 %) ont été présentés. Ainsi, environ 85 % des chats présentaient des métastases au moment du diagnostic.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Bilan d'extension et stadification des cas de mastocytome splénique.

Cas	Infiltration d'un organe (hors splénique)	Nœud lymphatique tumoral	Stade au diagnostic
N°1	Non	Non (mésentérique)	I a
N°2	Infiltration hépatique	Non (mésentérique)	IV
N°3	Infiltration hépatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°4	Infiltration hépatique et rénale	Non (absence de biopsies)	IV
N°5	Infiltration hépatique et pancréatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°6	Infiltration hépatique	Oui (splénique)	IV
N°7	Infiltration hépatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°8	Infiltration hépatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°9	Infiltration hépatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°10	Non	Non (absence de biopsies)	I b
N°11	Infiltration hépatique	Non renseigné	IV
N°12	Infiltration hépatique	Non renseigné	IV

N°13	Oui (non renseigné)	Non renseigné	IV
N°14	Oui	Non renseigné	IV
N°15	Oui (non renseigné)	Non renseigné	IV
N°16	Oui (non renseigné)	Non renseigné	IV
N°17	Non	Non	I b
N°18	Infiltration hépatique	Cytologie non conclusive	IV
N°19	Non	Non	I b
N°20	Infiltration hépatique	Oui (jéjunal)	IV
N°21	Infiltration hépatique	Oui (jéjunal)	IV
N°22	Non	Oui (iliaque)	II b
N°23	Infiltration hépatique et rétropéritonéale	Oui (splénique)	IV
N°24	Infiltration hépatique	Oui (non renseigné)	IV
N°25	Infiltration hépatique	Non	IV
N°26	Infiltration hépatique	Oui (non renseigné)	IV

La présence d'une éventuelle mastocytémie a été évaluée sur plus d'un quart des chats de l'étude (31 %) et, parmi ces cas, elle a été confirmée chez 25 % d'entre eux.

Un myélogramme dont le résultat était négatif a été réalisé sur un chat (4 %).

L'évaluation du TQ et du TCA a été réalisée sur quatre des chats de l'étude. Tous les résultats étaient dans les normes.

e. Traitements

La majorité des chats (85 %) a reçu plusieurs traitements. Il s'agissait souvent d'une association de corticoïdes avec une splénectomie, une chimiothérapie cytotoxique ou une thérapie ciblée à base d'ITK.

Presque deux tiers (65 %) des chats ont eu une splénectomie par laparotomie.

Sept chats (27 %) ont reçu un protocole de chimiothérapie cytotoxique : 57 % avec du chlorambucil (n=4), 29 % avec de la lomustine (n=2) et 14 % avec de la vinblastine puis de la lomustine (n=1). Il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante, suite à une intervention chirurgicale, dans plus de deux tiers des cas.

Seize chats (62 %) ont reçu un traitement à base d'ITK : 38 % (n=6) à base de tocéranib et 69 % (n=11) à base de masitinib, dont la moitié après une splénectomie.

Plus de 70 % des chats de l'étude ont reçu, de façon certaine, au moins une fois un corticoïde.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Prise en charge thérapeutique des cas de mastocytome splénique.

Cas	Splénectomie	Chimiothérapie	Thérapie ciblée	Corticoïdes	Antihistaminiques (récepteurs)
N°1	Non	Non	Tocéranib	Méthylprednisolone	Non
N°2	Oui	Non	Tocéranib	Méthylprednisolone	Non
N°3	Oui	Chlorambucil	Masitinib	Prednisolone	Non
N°4	Oui	Non	Non	Prednisolone	Prométhazine (H1)
N°5	Oui	Non	Masitinib puis tocéranib	Prednisolone	Non
N°6	Non	Non	Non	Dexaméthasone	Non
N°7	Oui	Non	Non	Prednisolone	Non
N°8	Oui	Lomustine	Non	Prednisolone	Non
N°9	Non	Non	Non	Prednisolone	Non
N°10	Oui	Non	Non	Prednisolone	Prométhazine (H1)
N°11	Non	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°12	Non	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°13	Oui	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°14	Oui	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°15	Oui	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°16	Oui	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°17	Oui	Non	Non	Prednisolone	Non
N°18	Non	Vinblastine et lomustine	Masitinib	Prednisolone	Prométhazine (H1) et cimétidine (H2)
N°19	Oui	Non	Tocéranib	Prednisolone	Cimétidine (H2)
N°20	Non	Non	Tocéranib	Prednisolone	Prométhazine (H1)
N°21	Non	Chlorambucil	Masitinib	Non renseigné	Non
N°22	Non	Non	Masitinib	Prednisolone	Cimétidine (H2) et cétirizine (H1)
N°23	Oui	Lomustine	Tocéranib	Méthylprednisolone	Cimétidine (H2)
N°24	Oui	Chlorambucil	Non	Prednisolone	Non
N°25	Oui	Non	Non	Prednisolone	Cimétidine (H2)
N°26	Oui	Chlorambucil	Non	Prednisolone	Cimétidine (H2)

f. Effets secondaires et récidives

Trois chats (50 %) ont présenté des effets secondaires suite au traitement à base de tocéranib, il s'agissait de troubles digestifs, d'hépatopathie, de polyuro-polydipsie, d'une aggravation de l'anémie ou d'une insuffisance rénale aigüe.

Cinq chats (45 %) ont présenté des effets secondaires suite au traitement à base de masitinib, il s'agissait principalement de troubles digestifs (surtout des vomissements) ou d'une aggravation de l'anémie. Sept chats (27 %) ont présenté des signes de récurrence.

g. Temps de survie globale

Une euthanasie a été rapportée chez sept chats (27 %). Les décisions de fin de vie étaient toujours prises en raison de l'aggravation de l'état clinique de l'animal, dans un contexte de progression du processus tumoral.

Le temps de survie entre le diagnostic et la mort allait de six à 5508 jours, pour une médiane de 733 jours (+/- 408 jours pour un niveau de confiance de 95 %) sur les chats de l'étude.

C. Mastocytomes intestinaux

a. Données épidémiologiques et paracliniques

Treize chats de race Européen, âgés de six à 19 ans, avec un mastocytome intestinal confirmé, ont été inclus dans l'étude comprenant neuf femelles (69 %), toutes stérilisées, et quatre mâles (31 %) dont trois castrés. Le détail des résultats est présenté dans l'annexe 2.

Concernant les affections concomitantes, les mêmes que celles touchant les chats atteints d'un mastocytome splénique ont été retrouvées, dans des proportions quasiment équivalentes. Un chat présentait une tumeur mammaire et un autre un lymphome gastrique en plus de son mastocytome digestif.

b. Présentation clinique et examens d'orientation

Les signes cliniques généraux, à la présentation, étaient quasiment les mêmes que ceux observés pour l'atteinte splénique. Cependant, concernant les signes digestifs, des vomissements concernaient quasiment toutes les atteintes de l'intestin grêle alors que de la constipation était rapportée seulement chez le chat avec une masse colique.

Au moment du diagnostic de mastocytome intestinal, presque un tiers des chats présentait une anémie (31 %) et une neutropénie (8 %) à la numération formule sanguine.

À l'analyse biochimique, un chat (8 %) présentait une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT ou PAL).

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Présentation clinique et résultats de l'hémogramme et de l'analyse biochimique des cas de mastocytome intestinal.

Cas	Localisation de la tumeur	Signes cliniques au moment du diagnostic	Anomalies à la numération formule sanguine	Anomalies biochimiques
N°1	Duodénum	Abattement, anorexie, adipsie, abdomen aigu et vomissements	Non	Non
N°2	Duodénum	Vomissements et amaigrissement	Non	Non
N°3	Intestin-grêle	Amaigrissement, vomissements, hypothermie et dysorexie	Neutropénie	Hypokaliémie
N°4	Intestin-grêle	Vomissements et masse abdominale	Non	Non
N°5	Jéjunum	Amaigrissement, dysorexie et vomissements	Non	Non
N°6	Duodénum	Vomissements et dysorexie	Non	Non
N°7	Jonction iléo-colique	Masse à la palpation abdominale	Anémie	Non
N°8	Duodénum	Amaigrissement, dysorexie et masse abdominale à la palpation	Anémie non régénérative	Non
N°9	Duodénum	Vomissements, amaigrissement et diarrhées	Anémie non régénérative	Non
N°10	Intestin-grêle	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°11	Intestin-grêle	Troubles digestifs	Non renseigné	Non renseigné
N°12	Jéjunum	Vomissements	Non	Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques
N°13	Estomac et côlon	Vomissements et constipation	Anémie arégénérative, hypochrome et normocytaire	Non

c. Diagnostic et grade

Une échographie abdominale a été réalisée sur tous les chats de l'étude. Une hépatomégalie était retrouvée chez un chat (8 %), une adénomégalie chez neuf chats (69 %), une masse digestive clairement visualisée chez huit chats (62 %) et un épanchement péritonéal chez trois chats (23 %) dont un avec un contenu mastocytaire. Par ailleurs, un épanchement pleural au contenu mastocytaire a été observé chez deux chats (15 %). La nature des épanchements était obtenue dans un deuxième temps, suite à l'analyse cytologique des ponctions.

Sur les treize chats de l'étude diagnostiqués avec un mastocytome intestinal, onze tumeurs de l'intestin grêle (85%) dont cinq localisées au niveau du duodénum et deux du jéjunum ont été trouvées. Une tumeur était localisée à la jonction iléo-colique. Un dernier chat présentait deux tumeurs, une gastrique et une colique.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Conclusions de l'échographie abdominale des cas de mastocytome intestinal.

N°1	Masse duodénale pariétale focale reliée à une deuxième masse ovalaire, adénomégalie régionale et épanchement
N°2	Masse duodénale associée à une adénomégalie
N°3	Épanchement péritonéal, masse pariétale dans l'intestin grêle et polyadénomégalie (jéjunale et iléo-colique)
N°4	Épanchement péritonéal, polyadénomégalie, hépatomégalie et masse intestinale
N°5	Épaississement pariétal diffus de l'intestin grêle, stéatite mésentérique et adénomégalie jéjunale
N°6	Masse duodénale proximale à l'origine d'une sub-obstruction pylorique et d'une cholestase extra-hépatique et lymphadénopathie
N°7	Adénomégalie iléo-colique (aucune atteinte nodulaire mise en évidence)
N°8	Masse duodénale associée à une adénomégalie mésentérique
N°9	Masse au sein de la paroi du duodénum descendant avec perte de structure en couches
N°10	Conclusions non renseignées
N°11	Conclusions non renseignées
N°12	Masse nodulaire focale au sein de la sous-muqueuse jéjunale, discrète adénopathie jéjunale et signes de gastrite
N°13	Épaississement pariétal focal colique, sans adénomégalie régionale

Dans plus d'un tiers (38 %) des cas, le diagnostic a été établi grâce à une analyse histologique et 80 % de ces processus présentaient des caractéristiques de bas grade donc de mastocytome bien différencié. Un cas rapportait une recherche de la mutation du gène *KIT*, le résultat était positif.

Pour seulement un chat atteint de mastocytome intestinal, une valeur d'index mitotique était donnée. Il était bas (inférieur à cinq mitoses par champ).

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Méthode diagnostique et grade des cas de mastocytome intestinal.

Cas	Méthode diagnostique	Grade histologique	Index mitotique
N°1	Histologie (biopsie de la masse duodénale sans exérèse)	Bas grade	Faible
N°2	Cytologie (duodénum et NL mésentérique)	Non applicable	Non applicable
N°3	Cytologie (intestin grêle, NL mésentérique et épanchement pleural)	Non applicable	Non applicable
N°4	Cytologie (intestin grêle et NL jéjunal)	Non applicable	Non applicable
N°5	Cytologie (intestin grêle et NL jéjunal)	Non applicable	Non applicable
N°6	Cytologie (masse digestive et NL)	Non applicable	Non applicable
N°7	Cytologie (rate, foie et NL iléo-coliques)	Non applicable	Non applicable
N°8	Cytologie (rate et NL mésentérique)	Non applicable	Non applicable
N°9	Histologie (biopsie de la masse duodénale sans exérèse et foie)	Bas grade	Non
N°10	Histologie (biopsie de la masse duodénale et foie)	Bas grade	Non
N°11	Cytologie (intestin grêle et NL)	Non applicable	Non applicable
N°12	Histologie (biopsie de la masse jéjunale, iléon et NL mésentérique)	Non	Non
N°13	Histologie (biopsie gastrique par gastroscopie)	Bas grade	Non

d. Bilan d'extension et stade

Une infiltration hépatique a été mise en évidence sur deux chats et suspectée sur un autre.

Sur plus de la moitié des chats de l'étude (54 %), une atteinte d'au moins un nœud lymphatique a été confirmée. Cela concernait le nœud lymphatique mésentérique (23 %) et le jéjunal (23 %).

Un chat de stade I au moment du diagnostic (7 %), quatre de stade II (31 %), quatre de stade III (31%) et quatre chats de stade IV (31 %) ont été inclus. Ainsi, environ 62 % des chats ont présenté des métastases au moment du diagnostic.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Bilan d'extension et stadification des cas de mastocytome intestinal.

Cas	Localisation du mastocytome	Infiltration d'un organe (hors tractus digestif)	Nœud lymphatique tumoral	Stade au diagnostic
N°1	Duodénum	Non	Non (absence de biopsies)	III b
N°2	Duodénum	Non	Oui (mésentérique)	II b
N°3	Intestin grêle	Épanchement pleural	Oui (jéjunal)	IV
N°4	Intestin grêle	Suspicion d'une infiltration hépatique	Oui (jéjunal)	II b
N°5	Jéjunum	Non	Oui (jéjunal)	III b
N°6	Duodénum	Non	Oui	II b
N°7	Jonction iléo-colique	Non	Oui	III a
N°8	Duodénum	Non	Oui (mésentérique)	II b
N°9	Duodénum	Infiltration hépatique	Non (absence de biopsies)	IV
N°10	Intestin grêle	Infiltration hépatique	Non renseigné	IV
N°11	Intestin grêle	Oui	Non renseigné	IV
N°12	Jéjunum	Non	Non (mésentérique)	I b
N°13	Estomac + côlon	Non	Non	III b

La présence d'une éventuelle mastocytémie a été évaluée, principalement au frottis, sur 23 % des chats inclus et, parmi ces cas, elle a été confirmée chez un cas (8 %).

Un myélogramme a été réalisé sur deux chats (15 %) pour lesquels le résultat était négatif.

e. Traitements

La majorité des chats (85 %) a reçu plusieurs traitements. Il s'agissait souvent d'une association de corticoïdes avec une intervention chirurgicale, une chimiothérapie cytotoxique ou une thérapie ciblée à base d'ITK.

Seulement 15 % des chats ont eu une intervention chirurgicale après leur diagnostic. Il s'agissait d'une entérectomie par laparotomie, suite à une perforation duodénale pour un cas, et suite à une sub-occlusion pour le second.

Trois chats ont reçu un protocole de chimiothérapie cytotoxique : deux à base de chlorambucil et un de lomustine. Il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante, suite à une intervention chirurgicale, dans un tiers des cas.

Onze chats (85 %) ont reçu un traitement à base d'ITK : cinq à base de tocéranib et six à base de masitinib, dont un seul cas après une intervention chirurgicale.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Prise en charge thérapeutique des cas de mastocytome intestinal.

Cas	Chirurgie	Chimiothérapie	Thérapie ciblée	Corticoïdes	Antihistaminiques (récepteur)
N°1	Non	Lomustine	Tocéranib	Prednisolone	Non
N°2	Non	Non	Tocéranib	Méthylprednisolone	Non
N°3	Non	Non	Tocéranib	Prednisolone	Non
N°4	Non	Non	Tocéranib	Prednisolone	Non
N°5	Non	Chlorambucil	Tocéranib	Prednisolone	Non
N°6	Non	Non	Non	Prednisolone	Non
N°7	Non	Non	Masitinib	Prednisolone	Famotidine (H2)
N°8	Non	Non	Masitinib	Prednisolone	Non
N°9	Non	Non	Masitinib	Prednisolone	Non
N°10	Entérectomie (perforation duodénale)	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°11	Non	Non	Masitinib	Non renseigné	Non
N°12	Entérectomie (masse jéjunale sub-obstructive)	Chlorambucil (protocole Kiselow pour lymphome)	Non	Prednisolone	Prométhazine (H1)
N°13	Non	Non	Masitinib	Prednisolone	Cimétidine (H2)

f. Effets secondaires et récurrences

Deux chats ont présenté des effets secondaires suite au traitement à base d'ITK, il s'agissait d'une aggravation de l'anémie avec le tocéranib et d'une insuffisance rénale aiguë, d'une infection du tractus urinaire et d'une protéinurie suite au protocole à base de masitinib.

Cinq chats (38%) ont présenté des signes de récurrence, dont deux suite à l'arrêt des traitements par un ITK.

g. Temps de survie globale

Une euthanasie a été rapportée chez cinq chats (38%). Les décisions de fin de vie étaient toujours prises en raison de l'aggravation de l'état clinique de l'animal, dans un contexte de progression du processus tumoral.

Le temps de survie entre le diagnostic la mort allait de 15 à 1105 jours, pour une moyenne de 351 jours (+/- 156 jours pour un niveau de confiance de 95 %) sur les chats de l'étude.

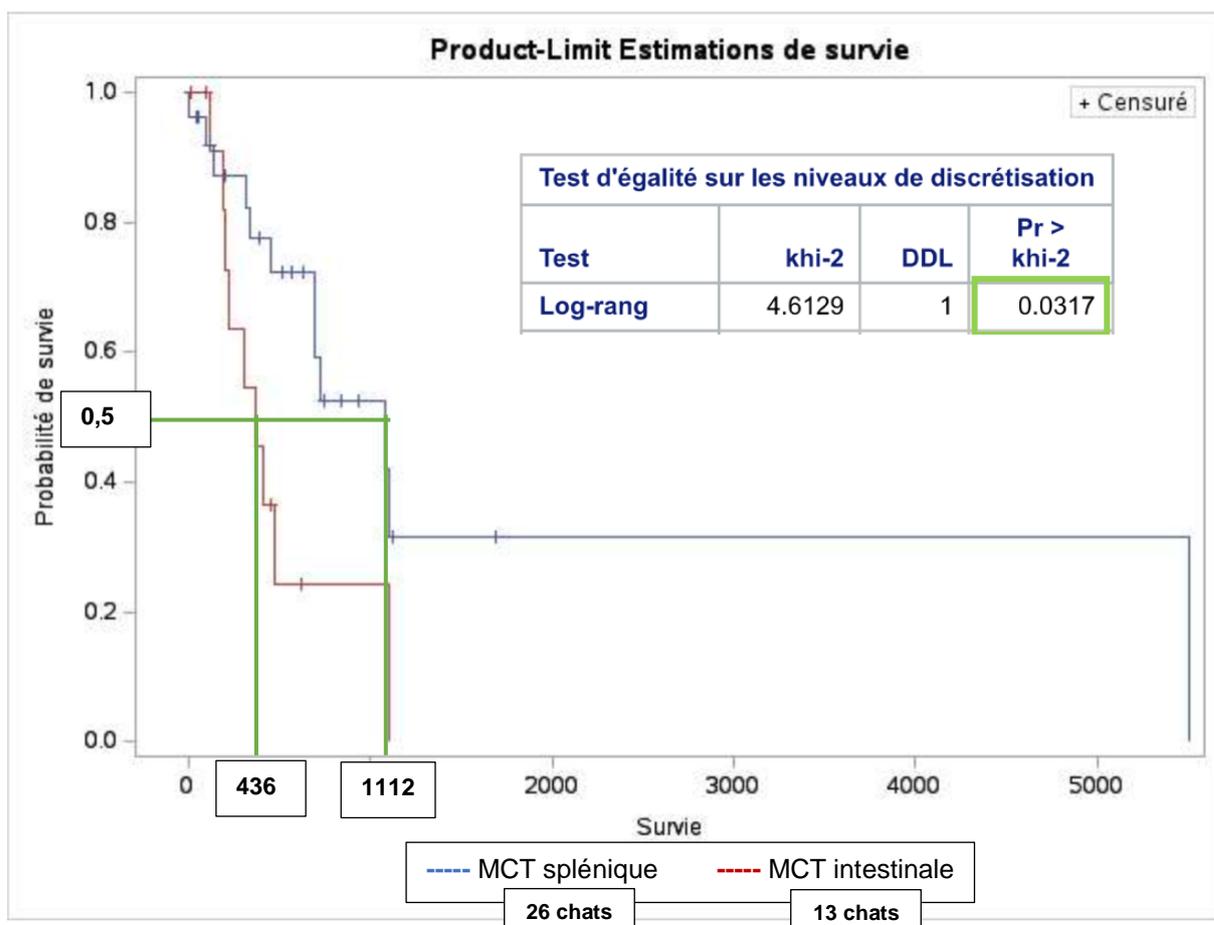
D. Analyses de survie de Kaplan-Meier

a. Comparaison des médianes de survie entre la population atteinte de mastocytome splénique et celle de forme intestinale

Comme le montre la figure 9 ci-dessous, le temps de survie médian a été comparé entre le groupe des chats présentant un mastocytome splénique (courbe bleue) et celui présentant un mastocytome intestinal (courbe rouge).

Cette figure met en évidence une différence significative ($p=0,0317$) entre la médiane de survie des chats présentant un mastocytome splénique (1112 jours) et ceux présentant un mastocytome intestinal (436 jours), dans l'échantillon des chats de notre étude.

Figure 9 : Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome splénique et celle de mastocytome intestinal.



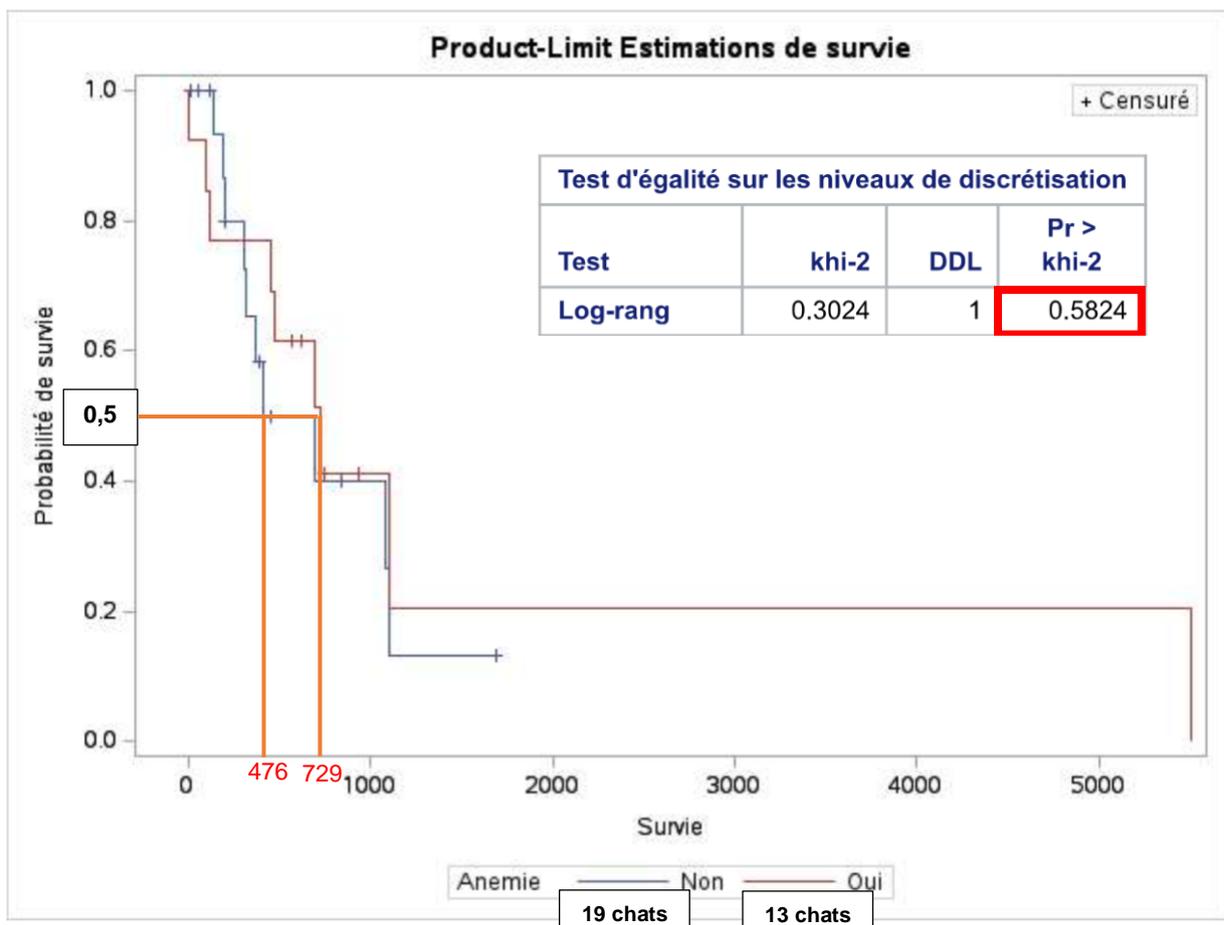
b. Comparaison des médianes de survie en fonction de l'anémie au moment du diagnostic

Le temps de survie médian a été comparé, en fonction de la présentation ou non d'une anémie au moment du diagnostic. Les chats pour lesquels ce critère n'était pas renseigné dans les dossiers ont été retirés. Cela a été réalisé sur la population totale, comme le présente la figure 10 ci-dessous.

Cette même comparaison du temps de survie médian a été faite pour les chats selon qu'ils présentaient une atteinte splénique ou intestinale. Le détail de ces résultats est présenté dans l'annexe 3.

Aucune différence significative entre les médianes de survie, en fonction de la présence ou non d'une anémie au moment du diagnostic, n'a été mise en évidence pour la population totale (figure 10) ou pour celles de la forme splénique ou intestinale (annexe 3).

Figure 10 : Analyse de survie comparant la population de mastocytome viscéral présentant ou pas de l'anémie au moment du diagnostic.



c. Comparaison des médianes de survie en fonction du stade au moment du diagnostic.

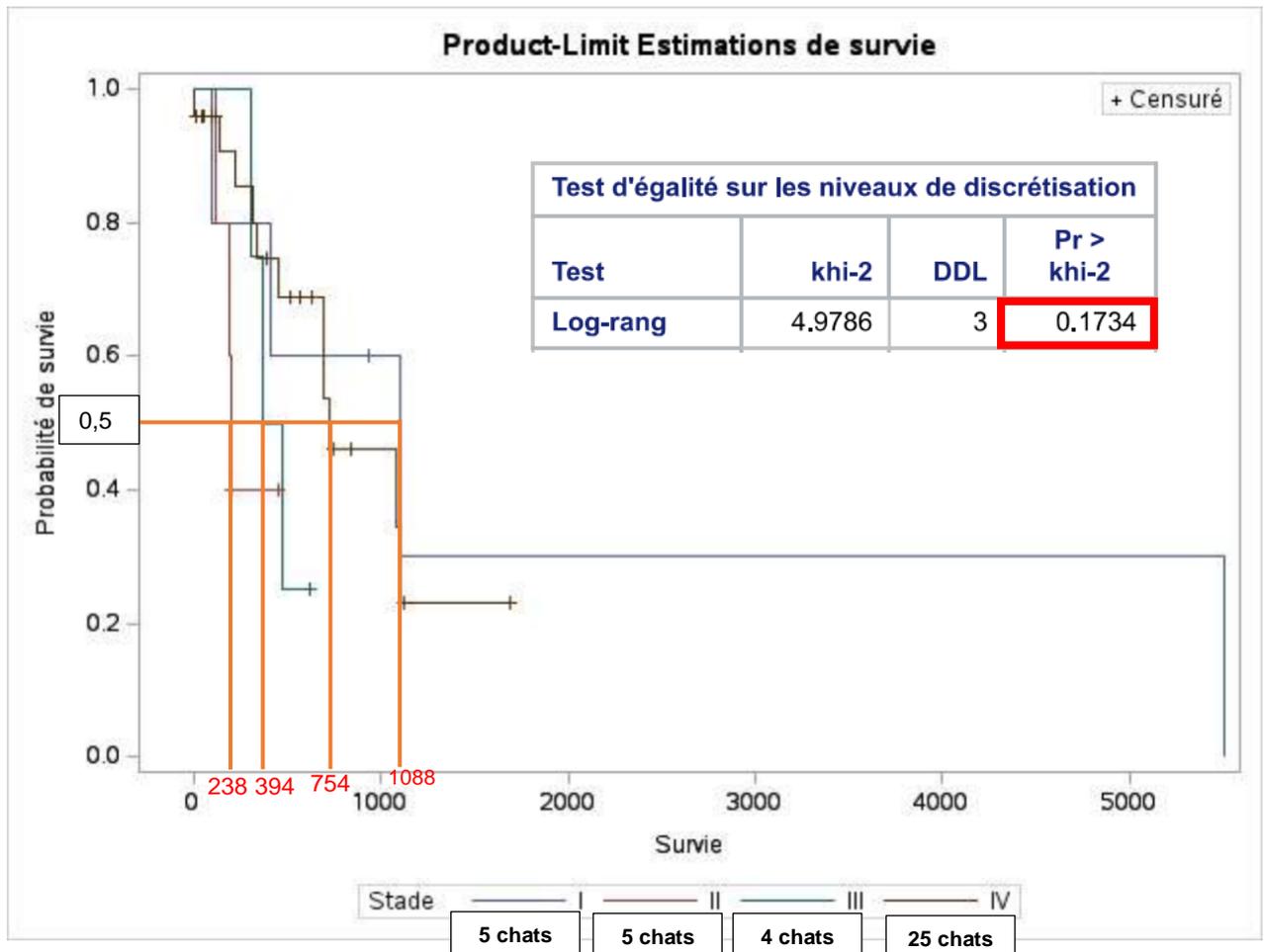
Le temps de survie médian a été comparé, en fonction du stade clinique au moment du diagnostic.

Cela a été réalisé sur la population totale, comme le présente la figure 11 ci-dessous.

Cette même comparaison du temps de survie médian a été faite pour les chats selon qu'ils présentaient une atteinte splénique ou intestinale. Le détail de ces résultats est présenté dans l'annexe 4.

Aucune différence significative entre les médianes de survie, en fonction stade au moment du diagnostic, n'a été mise en évidence pour la population totale (figure 11) ou pour celles de la forme splénique ou intestinale (annexe 4).

Figure 11 : Analyse de survie comparant la population de mastocytome viscéral en fonction du stade au moment du diagnostic.



d. Comparaison des médianes de survie en fonction du protocole thérapeutique

Le temps de survie moyen a ensuite été comparé, en fonction des différents traitements et de leur association, pour la forme splénique et pour la forme intestinale.

Étant donné que quasiment tous les animaux avaient reçu au moins à un moment donné des corticoïdes, ils n'ont pas été pris en compte en tant que traitement.

Le tableau 12 ci-dessous présente les résultats des différents paramètres de la survie, en jours, en fonction du type de mastocytome et du traitement.

Tableau 12 : Survie (en jours) en fonction du type de mastocytome et du traitement.

Les différents protocoles thérapeutiques ont été distingués en notant « ITK » pour un traitement seulement à base d'ITK, « Cr » pour une chirurgie seule, « Cm » pour une chimiothérapie cytotoxique seule, « CmITK » pour l'association entre une chimiothérapie cytotoxique et un ITK, « CrCm » pour l'association entre une chirurgie et une chimiothérapie cytotoxique, « CrITK » pour l'association entre une chirurgie et un ITK et « CrCmITK » pour l'association des trois types de traitement.

Variable d'analyse : Survie						
Type	Protocole	N obs	Minimum	Moyenne	Ec-type	Maximum
Forme splénique	Aucun	2	6.0	367.0	510.5	728.0
	CmITK	2	319.0	504.5	262.3	690.0
	Cr	5	59.0	1495.2	2284.3	5508
	CrCm	3	572.0	719.3	136.6	842.0
	CrCmITK	2	388.0	418.0	42.4	448.0
	CrITK	7	47.0	859.7	523.3	1690
	ITK	5	56.0	165.0	108.4	332.0
Forme intestinale	Aucun	1	186.0	186.0	.	186.0
	CmITK	2	307.0	336.5	41.7	366.0
	CrCm	1	406.0	406.0	.	406.0
	CrITK	1	217.0	217.0	.	217.0
	ITK	8	15.0	384.3	361.5	1105

□ Mastocytome splénique

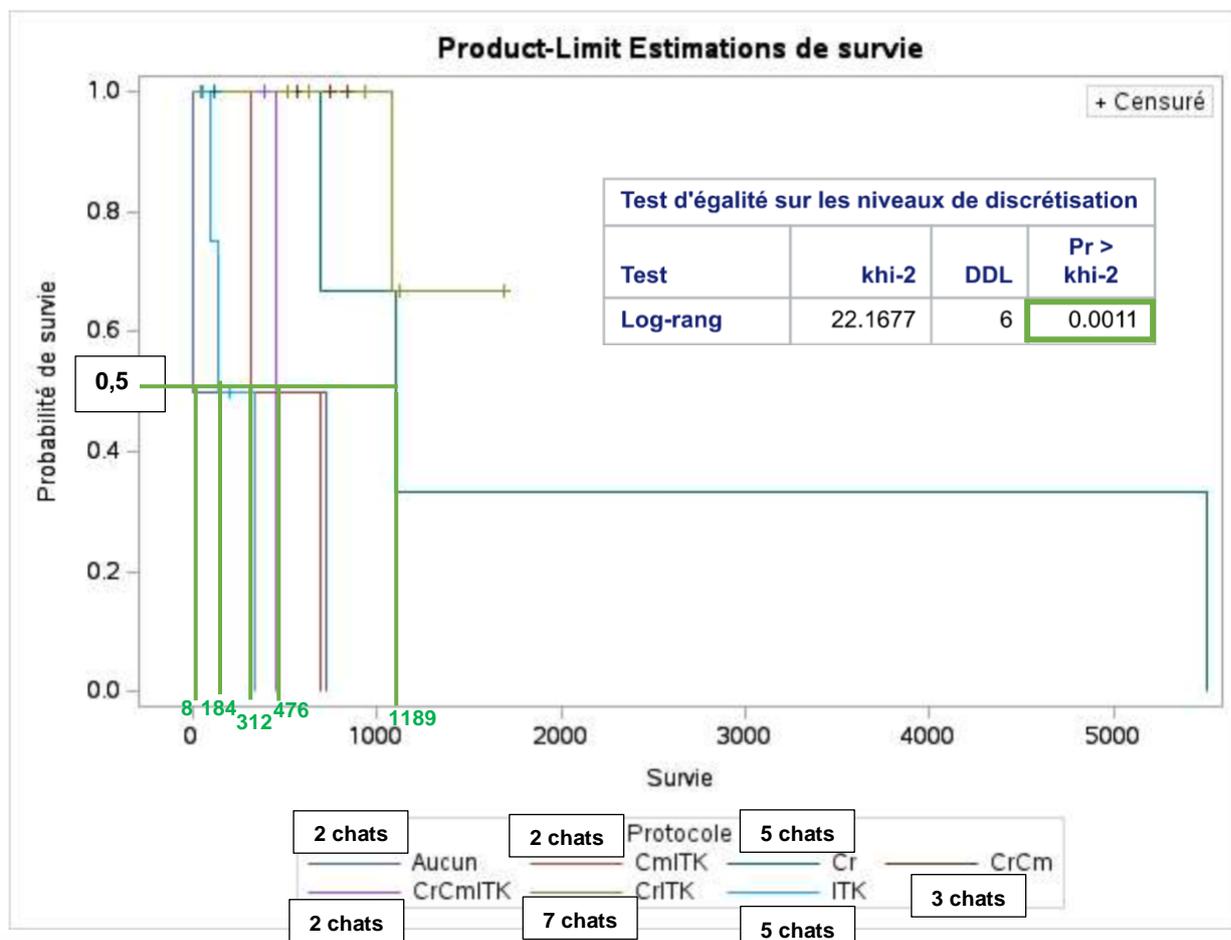
Comme le présente la figure 12 ci-dessous, une analyse de survie a été réalisée dans le but de comparer les médianes de survie, pour la forme splénique, en fonction du protocole thérapeutique.

Une différence significative ($p=0,0011$) entre les médianes de survie, en fonction du type de traitement, a été mise en évidence pour la population de chats avec un mastocytome splénique.

Une médiane de survie de huit jours était observée sans traitement, de 184 jours avec les ITK, de 312 jours avec l'association de chimiothérapie cytotoxique et d'ITK, de 476 jours pour l'association des trois traitements et de 1189 jours en cas de splénectomie seule.

Figure 12 : Analyse de survie comparant les différents traitements, au sein de la population de mastocytome splénique.

Les différents protocoles thérapeutiques ont été distingués en notant « ITK » pour un traitement seulement à base d'ITK, « Cr » pour une chirurgie seule, « Cm » pour une chimiothérapie cytotoxique seule, « CmITK » pour l'association entre une chimiothérapie cytotoxique et un ITK, « CrCm » pour l'association entre une chirurgie et une chimiothérapie cytotoxique, « CrITK » pour l'association entre une chirurgie et un ITK et « CrCmITK » pour l'association des trois types de traitement.



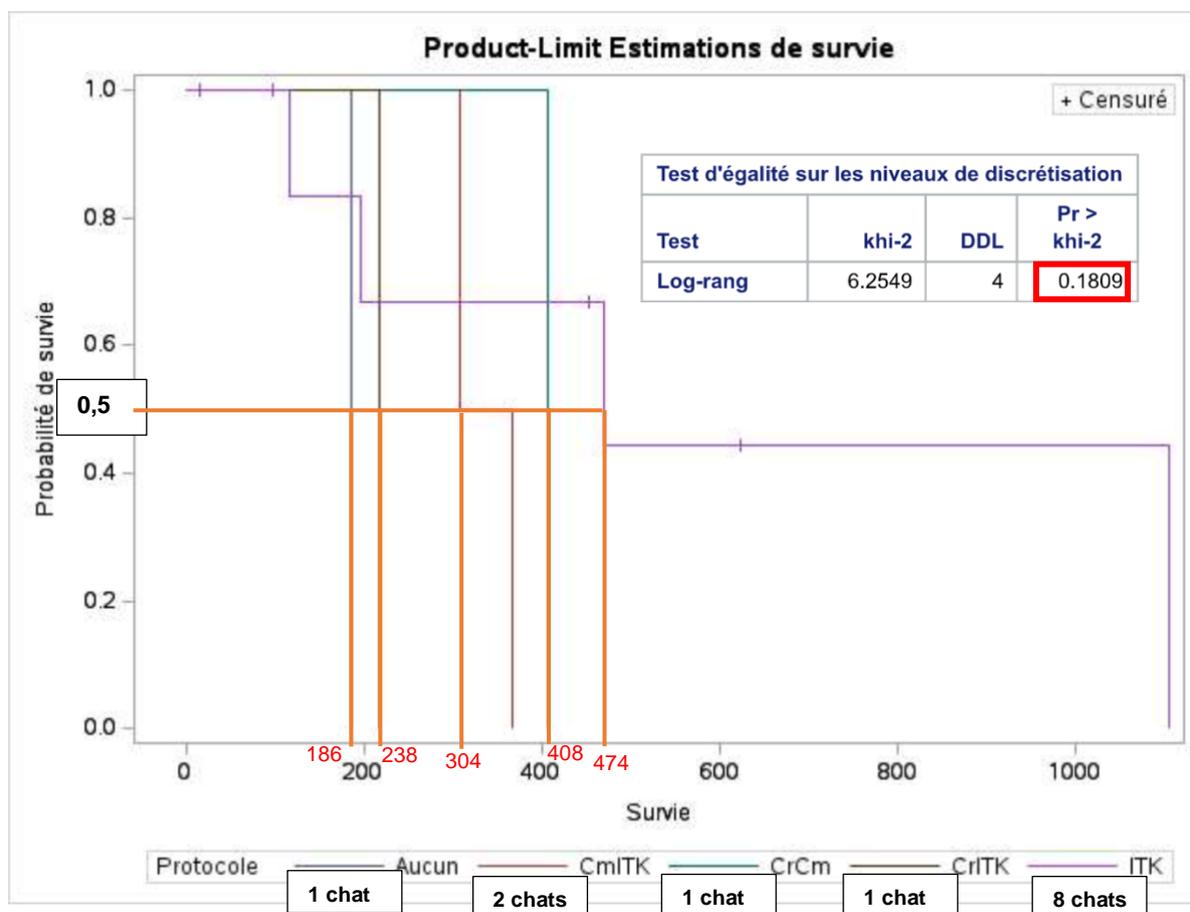
□ Mastocytome intestinal

Cette même courbe a été réalisée pour le groupe des chats avec un mastocytome intestinal, comme le montre la figure 13 ci-dessous. Cette fois, aucune différence significative n'a été obtenue.

Cependant, en observant les courbes, il est seulement possible de constater que seuls certains chats ayant reçu un ITK ont présenté une survie supérieure à 600 jours, contrairement aux chats ayant reçu d'autres types de traitement.

Figure 13 : Analyse de survie comparant les différents traitements, au sein de la population de mastocytome intestinal.

Les différents protocoles thérapeutiques ont été distingués en notant « ITK » pour un traitement seulement à base d'ITK, « Cr » pour une chirurgie seule, « Cm » pour une chimiothérapie cytotoxique seule, « CmITK » pour l'association entre une chimiothérapie cytotoxique et un ITK, « CrCm » pour l'association entre une chirurgie et une chimiothérapie cytotoxique, « CrITK » pour l'association entre une chirurgie et un ITK et « CrCmITK » pour l'association des trois types de traitement.



4. Discussion

a. Données épidémiologiques et paracliniques

La population étudiée était relativement homogène et équilibrée car elle comptait une grande majorité de chats Européen (38 sur 39), 54 % de femelles et 46 % de mâles dont une majorité (92 %) de chats castrés ce qui correspond à la grande majorité des animaux rencontrés aujourd'hui en clinique.

Le recrutement comprenait deux fois plus de cas de mastocytome splénique que d'intestinal. Cela est en accord avec la prévalence de ces processus tumoraux décrite dans la bibliographie : le mastocytome splénique étant la première affection touchant la rate dans l'espèce féline (Sabattini *et al.*, 2017) alors que le mastocytome ne représente que 4 % des néoplasies affectant l'intestin (Barrett *et al.*, 2018).

b. Présentation clinique et examens d'orientation

Comme rapporté dans les données bibliographiques, les chats étaient fréquemment présentés, au moment du diagnostic, avec des signes généraux peu spécifiques, mais surtout avec des troubles digestifs tels que des vomissements.

Concernant les anomalies hémato-biochimiques, l'anémie était la plus remarquable car elle concernait plus d'un tiers des chats de l'étude. La discussion à propos de l'influence de ce paramètre est évoquée dans une partie suivante concernant le temps de survie.

c. Diagnostic et grade

Une échographie abdominale a été réalisée chez tous les chats inclus dans l'étude. Cet examen constitue l'élément clef pour suspecter l'existence d'un mastocytome viscéral, pour guider les prélèvements menant au diagnostic mais aussi pour réaliser, par la suite, le bilan d'extension. Il permet notamment de mettre en évidence la présence d'une éventuelle masse splénique ou digestive, de détecter une adénomégalie ou un épanchement pleural et de suspecter toute autre infiltration d'organe. De façon échoguidée, des cytoponctions pouvant être diagnostiques ont été réalisées. D'autres examens, tels que les myélogrammes, ont été effectués beaucoup plus rarement.

D'après les cas de l'étude, l'utilisation du scanner était loin d'être systématisée. Par ailleurs, aucune étude publiée n'a montré d'intérêt supérieur à sa réalisation, par rapport à l'échographie, dans le cas du diagnostic de mastocytome viscéral.

L'examen histologique a été fréquemment utilisé pour poser le diagnostic de mastocytome. Cette technique permet notamment de donner le grade de la tumeur donc d'indiquer une valeur pronostique assez fiable aux propriétaires. Elle était particulièrement réalisée en cas de splénectomie donc lors de mastocytome splénique.

La mutation du gène *KIT* était très peu recherchée parmi les cas. La détection de cet indicateur était loin d'être systématisée en cas de diagnostic de mastocytome viscéral alors qu'elle pourrait orienter sur la démarche thérapeutique, notamment sur la mise en place d'un traitement à base d'ITK. Beaucoup de laboratoires réalisant des examens d'histopathologie proposent la surexpression de KIT dans le cadre de l'investigation d'un mastocytome canin mais cela se fait beaucoup moins fréquemment pour l'exploration de ce processus chez un chat.

d. Bilan d'extension et stade clinique

Deux tiers des chats ont été diagnostiqués avec une atteinte tumorale de stade IV ce qui sous-entend que les premiers signes menant à une investigation apparaissent relativement tardivement avec l'évolution du processus néoplasique.

e. Temps de survie global

□ Influence de la localisation du mastocytome

La figure 9, présentée plus haut, représente la courbe de Kaplan-Meier comparant le temps de survie de la population des différentes formes de mastocytome. Elle met en évidence une différence significative entre la médiane de survie des chats présentant un mastocytome splénique (1112 jours) et ceux présentant un mastocytome intestinal (436 jours). Ce résultat semble indiquer que, chez le chat, un mastocytome d'origine splénique constitue un meilleur pronostic qu'un mastocytome d'origine intestinale, quel que soit le stade au diagnostic, le traitement mis en place et tout autre paramètre.

Cela pourrait s'expliquer par l'hypothèse soutenue dans certaines publications (Kraus *et al.*, 2015) qui considère une agressivité plus importante de l'atteinte intestinale par rapport à celle splénique.

Aussi, cela pourrait être lié avec le fait que la seule splénectomie, qui est quasiment réalisée sur tous les cas de mastocytome splénique, offre des perspectives de survie très encourageantes comparativement au mastocytome intestinal où aucun traitement ne donne de tel résultat.

Concernant les cas de mastocytome intestinal, il n'a pas été possible de comparer si une atteinte de l'intestin grêle constituait un plus mauvais pronostic par rapport à une atteinte colique car seul un cas d'atteinte colique, parmi les treize cas de l'étude, était retrouvé.

□ Influence de l'anémie

Il n'a pas été montré de différence significative, en réalisant des courbes de survie de Kaplan-Meier, entre la médiane de survie des chats ayant présenté une anémie au diagnostic, que ce soit sur le groupe total ou pour la forme intestinale ou splénique. Ce résultat, qui ne correspond pas aux données disponibles dans la bibliographie concernant le mastocytome splénique, pourrait s'expliquer par la faible puissance statistique.

□ Influence du grade histologique

Malheureusement, les résultats concernant le grade du processus tumoral n'étaient pas forcément retrouvés dans les dossiers ce qui permettait seulement de comparer les moyennes des temps de survie entre les tumeurs de bas grade, avec une valeur de l'ordre de 1100 jours, comparativement aux processus de haut grade, pour lesquels il y avait seulement trois cas dans l'étude, avec un temps de survie moyen de l'ordre de 800 jours. Il a aussi été montré qu'une majorité de bas grade était retrouvée dans l'échantillon ce qui pourrait permettre de relativiser l'agressivité du mastocytome viscéral félin.

□ Influence du stade clinique

Même si aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'étude, il semblerait qu'un processus de stade I au diagnostic, tout mastocytome viscéral confondu, constitue un meilleur pronostic, avec un temps moyen de survie d'environ 1500 jours, comparativement à une atteinte de stade IV avec un temps de survie moyen de l'ordre de 500 jours. Le risque du manque de puissance statistique est à considérer. Cette observation correspond aux données retrouvées dans la bibliographie.

Il n'a pas été montré de différence significative, en réalisant des courbes de survie de Kaplan-Meier, entre la médiane de survie des chats en fonction de leur stade au moment du diagnostic, que ce soit sur le groupe total ou pour la forme intestinale ou splénique. La seule observation pouvant être faite est qu'une survie supérieure à 2000 jours a seulement été observée pour un chat avec un mastocytome viscéral de stade I au moment du diagnostic.

□ Influence du traitement

Mastocytome splénique

D'après les résultats des analyses de survie, notamment figurés dans le tableau 12 et la courbe de survie de la figure 11, il a été montré qu'avec une moyenne de survie de 1495 jours et une médiane de survie de 1189 jours, la splénectomie seule pourrait apporter les meilleurs résultats en termes de survie face à un mastocytome splénique. Cependant, l'analyse statistique ne permet pas de comparer les traitements entre eux donc ne donne pas de supériorité d'un traitement, ici de la splénectomie, par rapport à un autre.

Par ailleurs, les deux protocoles présentant les moyennes de survie les plus basses, comme le montre le tableau 12, sont ceux ne comprenant pas de chirurgie.

Ces résultats appuient le fait que la splénectomie est toujours recommandée face à un mastocytome splénique, quel que soit son stade, et pose même question de l'utilité de la mise en place d'un autre traitement. Ces résultats sont là encore en accord avec les données retrouvées dans la bibliographie.

Mastocytome intestinal

En ce qui concerne l'atteinte intestinale, les moyennes de survie en fonction du traitement ont seulement pu être analysées de façon descriptive, à partir du tableau 12. Avec un temps moyen de survie de 186 jours, le fait de ne pas donner de traitement semble constituer le plus mauvais résultat, même si la différence entre les intervalles de survie n'est pas significative.

Cependant, il pourrait sembler qu'un traitement à base d'ITK présente une médiane de survie intéressante (de l'ordre de 480 jours sur la courbe de survie de la figure 12) mais cela n'a absolument pas été démontré par l'analyse statistique.

L'association thérapeutique entre une chirurgie et l'utilisation d'ITK donnait une médiane de survie de l'ordre de 200 jours donc quasiment le même résultat qu'en l'absence de traitement. Ce résultat pourrait d'abord s'expliquer parce que très peu d'animaux avec cette association ont été inclus dans l'étude et aussi parce qu'une chirurgie, dans un contexte de mastocytome intestinal, se fait principalement en cas d'atteinte présentant une urgence chirurgicale (masse occlusive, sub-occlusive ou perforation digestive).

f. Limites de l'étude

En ce qui concerne les résultats des analyses de survie, ils ont été affectés par la faible puissance statistique. En effet, le nombre de chats inclus dans cette étude était relativement faible et les traitements administrés étaient extrêmement hétérogènes. La faible prévalence de ce type de tumeurs a rendu très difficile l'admission de nombreux cas et explique le faible échantillon.

Par ailleurs, les analyses de survie réalisées censuraient les animaux pour lesquels il n'était pas certain que la mort ait eu lieu. Cela a d'autant plus réduit la taille des échantillons. Il aurait donc été préférable de suivre les chats plus longtemps pour bénéficier d'une date de mort pour tous, ce qui aurait ainsi augmenté la taille de l'échantillon sur lequel les analyses de survie étaient réalisées.

De plus, il a été considéré que la mort des chats s'expliquait par la progression du processus tumoral ce qui, en réalité, n'était pas toujours certain.

Aussi, le modèle statistique de survie de type Kaplan-Meier s'appuie sur le fait que la probabilité qu'un chat meure soit constante dans le temps ce qui n'est pas vrai en réalité puisque cette probabilité augmente avec le temps pour les chats âgés.

Enfin, l'hétérogénéité des protocoles thérapeutiques au sein des deux populations constituait un biais qu'il est difficile d'évaluer mais qu'il ne faut pas sous-estimer. En effet, les analyses de survie réalisées en fonction du protocole thérapeutique comprenaient parfois des groupes d'un seul individu. C'était par exemple le cas du groupe des animaux traités avec l'association chirurgie et ITK, dans la population des chats avec un mastocytome intestinal.

Aussi, les protocoles thérapeutiques manquaient de rigueur sachant, par exemple, que le traitement à base d'ITK pouvait être du tocéranib ou du masitinib. La possible différence d'efficacité entre ces deux molécules n'a donc pas été prise en compte, sans oublier que la durée de traitements et la dose administrée étaient différentes d'un individu à un autre. De la même façon, les protocoles de chimiothérapie cytotoxique n'étaient absolument pas les mêmes que ce soit en termes de molécules utilisées, de dose, de fréquence ou de durées de traitement. Ces courbes ont donc été réalisées en ayant conscience des limites des résultats obtenus et donc de leurs interprétations.

Pour finir, les cas recrutés dans cette étude proviennent principalement de centres oncologiques. Il ne s'agit donc pas d'une approche standard en clinique de première intention, situation dans laquelle l'exploration clinique, les protocoles thérapeutiques et donc le pronostic seraient probablement très différents.

g. Perspectives

A partir de cette étude, plusieurs perspectives sont envisageables.

Une étude avec un recrutement plus important et surtout des protocoles thérapeutiques uniformisés pourrait notamment comparer la réponse aux traitements pour les deux formes de mastocytome. Cela serait d'autant plus informatif pour l'atteinte intestinale pour laquelle peu de protocoles thérapeutiques ont prouvé une réelle supériorité par rapport à d'autres traitements. Cela permettrait, entre autres, de mettre en évidence, ou non, l'efficacité des ITK kinase dans ce contexte.

Aussi, un des critères d'exclusion, dans cette étude, des cas de mastocytome viscéral félin était la présence d'une atteinte cutanée concomitante. Cependant, certaines publications suggèrent qu'une atteinte viscérale puisse être à l'origine d'une atteinte cutanée secondaire, et inversement. Cette évolution est notamment décrite dans plusieurs études, notamment une à propos d'un chat atteint d'un mastocytome avec des lésions cutanées isolées évoluant vers une dissémination avec atteinte viscérale (Lamm *et al.*, 2009). En l'absence de ce critère d'exclusion, une prochaine étude pourrait être réalisée. Le nombre de cas recrutés serait plus important car tous les chats présentant une atteinte viscérale associée à des lésions cutanées ne seraient plus exclus. Dans cette étude, plus d'une dizaine de cas envoyés ont dû être retirés car les chats présentaient une atteinte cutanée concomitante. Il pourrait alors être possible de comparer les pronostics d'un mastocytome viscéral félin en fonction de plusieurs facteurs dont l'association d'une atteinte cutanée.

Conclusion

Le mastocytome viscéral du chat constitue un processus néoplasique assez rarement rencontré en clinique et pour lequel les données épidémiologiques, biologiques, cliniques et surtout thérapeutiques ne sont pas clairement établies, notamment concernant l'atteinte intestinale.

Dans ce contexte, il a donc été décidé de mener une étude rétrospective dont l'objectif était d'appuyer ou d'infirmer certaines données bibliographiques actuellement disponibles mais aussi de tenter de mettre en évidence de nouvelles conclusions concernant essentiellement la survie.

De nombreuses données déjà publiées ont été retrouvées. Cela a principalement été le cas à propos du mastocytome splénique pour lequel un pronostic plus favorable de survie a été mis en évidence, de façon significative, par rapport à la forme intestinale. Dans l'étude, une médiane de survie plus de deux fois supérieure a été observée sur les cas de mastocytome splénique par rapport à la forme intestinale.

En ce qui concerne le mastocytome intestinal, aucune différence significative de médiane de survie, en fonction des traitements, n'a été mise en évidence. Cependant, la survie la plus prolongée semblait être obtenue avec l'utilisation d'ITK. Cette option pourrait constituer une approche thérapeutique encourageante et à privilégier dans ce contexte. Seuls très peu de résultats de recherche de mutation du gène *KIT* étaient disponibles donc la corrélation entre la réponse aux ITK et la présence de cette mutation n'a pas pu être testée.

Cette étude a été limitée par plusieurs paramètres, d'abord par le nombre relativement faible de cas recrutés étant donnée la prévalence de ce type tumoral et aussi par l'hétérogénéité marquée des protocoles thérapeutiques. Ces limites ont été encore plus marquées pour les cas d'atteinte intestinale. Une étude à propos de la réponse aux ITK serait intéressante à réaliser dans un second temps, notamment pour les formes intestinales, de même pour la forme splénique, dans le but de comparer une approche thérapeutique uniquement médicale à une approche seulement chirurgicale. Cependant, cela ne semble pas vraiment raisonnable dans le cas de la forme splénique.

Après avoir constitué un état des lieux des connaissances à propos du mastocytome viscéral félin, cette étude a confirmé certaines données rapportées dans la bibliographie. Cela a été notamment le cas en matière d'épidémiologie, de diagnostic et de suivi clinique. Elle constitue aussi un recueil de pistes intéressantes dans le cadre de la mise en place de protocoles thérapeutiques face à ces processus tumoraux.

Liste des références bibliographiques

- BARRETT, L.E., SKORUPSKI, K., BROWN, D.C., *et al.* (2018) Outcome following treatment of feline gastrointestinal mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 16, n° 2, p. 188-193. [<https://doi.org/10.1111/vco.12326>]
- BERGER, E.P., JOHANNES, C.M., POST, G.S., *et al.* (2018) Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) use in cats with mast cell neoplasia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 20, n° 2, p. 95-102. [<https://doi.org/10.1177/1098612X17695898>]
- CLERGUE, C. (2016) Etude rétrospective sur la présence de mastocytes circulants chez le chat et leur affection causale. Thèse de Médecine vétérinaire. Toulouse, École nationale vétérinaire de Toulouse.
- EVANS, B.J., O'BRIEN, D., ALLSTADT, S.D., *et al.* (2018) Treatment outcomes and prognostic factors of feline splenic mast cell tumors: A multi-institutional retrospective study of 64 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 16, n° 1, p. 20-27. [<https://doi.org/10.1111/vco.12305>]
- GARRETT, L.D., CRAIG, C.L., SZLADOVITS, B., *et al.* (2007) Evaluation of buffy coat smears for circulating mast cells in healthy cats and ill cats without mast cell tumor-related disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 231, n° 11, p. 1685-1687. [<https://doi.org/10.2460/javma.231.11.1685>]
- GORDON, S.S.N., MCCLARAN, J.K., BERGMAN, P.J., *et al.* (2010) Outcome following splenectomy in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 4, p. 256-261. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.005>]
- HADZIJUSUFOVIC, E., PETER, B., REBUZZI, L., *et al.* (2009) Growth-inhibitory effects of four tyrosine kinase inhibitors on neoplastic feline mast cells exhibiting a Kit exon 8 ITD mutation. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 132, n° 2-4, p. 243-250. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.05.007>]
- HALSEY, C.H.C., POWERS, B.E., KAMSTOCK, D.A. (2010) Feline intestinal sclerosing mast cell tumour: 50 cases (1997-2008). *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 8, n° 1, p. 72-79. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00206.x>]
- HANSON, J.A., PAPAGEORGES, M., GIRARD, E., *et al.* (2001) Ultrasonographic appearance of splenic disease in 101 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 42, n° 5, p. 441-445. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00967.x>]
- HEIL, C. (2007) Etude rétrospective des cas de mastocytomes cutanés felins vus à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse entre janvier 2000 et mars 2007 et à la clinique vétérinaire de la Rivière entre janvier 1993 et mars 2007. Thèse de Médecine vétérinaire. Toulouse, École nationale vétérinaire de Toulouse.
- HENRY, C., HERRERA, C. (2013) Mast cell tumors in cats: clinical update and possible new treatment avenues. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 15, n° 1, p. 41-47. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12470343>]

- ISOTANI, M., TAMURA, K., YAGIHARA, H., *et al.* (2006) Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 114, n° 1-2, p. 168-172. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.07.004>]
- ISOTANI, M., YAMADA, O., LACHOWICZ, J.L., *et al.* (2010) Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours: Kit Mutation and Imatinib Mesylate in Feline MCTs. *British Journal of Haematology* vol. 148, n° 1, p. 144-153. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07926.x>]
- KRAUS, K.A., CLIFFORD, C.A., DAVIS, G.J., *et al.* (2015) Outcome and Prognostic Indicators in Cats Undergoing Splenectomy for Splenic Mast Cell Tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 51, n° 4, p. 231-238. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6280>]
- LAMM, C.G., STERN, A.W., SMITH, A.J., *et al.* (2009) Disseminated Cutaneous Mast Cell Tumors with Epitheliotropism and Systemic Mastocytosis in a Domestic Cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 21, n° 5, p. 710-715. [<https://doi.org/10.1177/104063870902100520>]
- LAURENSEN, M.P., SKORUPSKI, K.A., MOORE, P.F., *et al.* (2011) Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat: Intestinal Mast Cell Tumors in the Cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 52, n° 3, p. 330-334. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01792.x>]
- LITSTER, A.L., SORENMO, K.U. (2006) Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 8, n° 3, p. 177-183. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.12.005>]
- MADEWELL, B.R., GUNN, C., GRIBBLE, D.H. (1983) Mast Cell Phagocytosis of Red Blood Cells in a Cat. *Veterinary Pathology* vol. 20, n° 5, p. 638-640. [<https://doi.org/10.1177/030098588302000518>]
- MALLET, C.L., NORTHRUP, N.C., SABA, C.F., *et al.* (2013) Immunohistochemical Characterization of Feline Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology* vol. 50, n° 1, p. 106-109. [<https://doi.org/10.1177/0300985812441032>]
- MOLANDER-MCCRARY, H., HENRY, C., POTTER, K., *et al.* (1998) Cutaneous mast cell tumors in cats: 32 cases (1991-1994). *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 34, n° 4, p. 281-284. [<https://doi.org/10.5326/15473317-34-4-281>]
- MONTGOMERY, K.W., VAN DER WOERDT, A., AQUINO, S.M., *et al.* (2010) Periocular cutaneous mast cell tumors in cats: evaluation of surgical excision (33 cases). *Veterinary Ophthalmology* vol. 13, n° 1, p. 26-30. [<https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00751.x>]
- MUSSER, M.L., QUINN, H.T., CHRETIN, J.D. (2012) Low apparent risk of CCNU (lomustine)-associated clinical hepatotoxicity in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 12, p. 871-875. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12453836>]
- OLIVEIRA, M.T., CAMPOS, M., LAMEGO, L., *et al.* (2020) Canine and Feline Cutaneous Mast Cell Tumor: A Comprehensive Review of Treatments and Outcomes. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 41, p. 100472. [<https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100472>]
- PIVIANI, M., WALTON, R.M., PATEL, R.T. (2013) Significance of mastocytosis in cats. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 42, n° 1, p. 4-10. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12021>]

- RASSNICK, K.M., WILLIAMS, L.E., KRISTAL, O., *et al.* (2008) Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats: 38 cases (1999–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 232, n° 8, p. 1200-1205. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.8.1200>]
- RODRÍGUEZ-CARIÑO, C., FONDEVILA, D., SEGALÉS, J., *et al.* (2009) Expression of KIT Receptor in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology* vol. 46, n° 5, p. 878-883. [<https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0084-R-FL>]
- SABA, C.F., VAIL, D.M., THAMM, D.H. (2012) Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 10, n° 4, p. 283-291. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00295.x>]
- SABATTINI, S., BARZON, G., GIANTIN, M., *et al.* (2017) Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline splenic mast cell tumours: Kit dysregulations in feline SMCT. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 15, n° 3, p. 1051-1061. [<https://doi.org/10.1111/vco.12246>]
- SABATTINI, S., BETTINI, G. (2019) Grading Cutaneous Mast Cell Tumors in Cats. *Veterinary Pathology* vol. 56, n° 1, p. 43-49. [<https://doi.org/10.1177/0300985818800028>]
- SABATTINI, S., BETTINI, G. (2010) Prognostic Value of Histologic and Immunohistochemical Features in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology* vol. 47, n° 4, p. 643-653. [<https://doi.org/10.1177/0300985810364509>]
- SABATTINI, S., FRIZZON, M.G., GENTILINI, F., *et al.* (2013) Prognostic Significance of Kit Receptor Tyrosine Kinase Dysregulations in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology* vol. 50, n° 5, p. 797-805. [<https://doi.org/10.1177/0300985813476064>]
- SABATTINI, S., GIANTIN, M., BARBANERA, A., *et al.* (2016) Feline intestinal mast cell tumours: clinicopathological characterisation and *KIT* mutation analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 4, p. 280-289. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15581205>]
- SAYAG, D. (2018) Inhibiteurs de la tyrosine kinase en oncologie vétérinaire : utilisation hors homologation chez le Chien et le Chat. *PratiqueVet*, n°161, p. 31-33.
- SKELDON, N.C.A., GERBER, K.L., WILSON, R.J., *et al.* (2010) Mastocytæmia in cats: Prevalence, detection and quantification methods, haematological associations and potential implications in 30 cats with mast cell tumours. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 12, p. 960-966. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.08.003>]
- SPANGLER, W.L., CULBERTSON, M.R. (1992) Prevalence and type of splenic diseases in cats: 455 cases (1985-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 201, n° 5, p. 773-776.
- TAKANOSU, M., SATO, M., KAGAWA, Y. (2014) Sensitive detection of the *c-KIT* c.1430G>T mutation by mutant-specific polymerase chain reaction in feline mast cell tumours: Mutant-specific PCR for a feline *c-KIT* mutation. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 12, n° 2, p. 138-142. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00346.x>]
- TAMLIN, V.S., BOTTEMA, C.D.K., CAMPBELL-WARD, M.L., *et al.* (2021) *KIT* mutations in mast cell tumours from cheetahs (*ACINONYX JUBATUS*) and domestic cats (*FELIS CATUS*). *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 19, n° 2, p. 381-392. [<https://doi.org/10.1111/vco.12683>]

TSAI, M., VALENT, P., GALLI, S.J. (2022) KIT as a master regulator of the mast cell lineage. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 149, n° 6, p. 1845-1854. [<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.012>]

Annexe 1

Données épidémiologiques et paracliniques des cas de mastocytome splénique.

Cas	Sexe	Statut	Race	Âge au moment du diagnostic (en années)	Obésité au moment du diagnostic	Statut FeLV/FIV
N°1	Mâle	Castré	Européen	13	Non	Négatif
N°2	Mâle	Castré	Européen	12	Oui	Négatif
N°3	Mâle	Castré	Européen	16	Non	Non défini
N°4	Femelle	Castré	Européen	8	Non	Non défini
N°5	Femelle	Castré	Européen	11	Non	Négatif
N°6	Mâle	Castré	Européen	14	Non	Négatif
N°7	Mâle	Entier	Européen	12	Non	Non défini
N°8	Femelle	Castré	Européen	12	Non	Non défini
N°9	Mâle	Castré	Européen	10	Non	Non défini
N°10	Femelle	Castré	Européen	12	Non	Non défini
N°11	Femelle	Castré	Européen	15	Non	Non défini
N°12	Mâle	Castré	Européen	16	Non	Non défini
N°13	Femelle	Castré	Européen	14	Non	Non défini
N°14	Mâle	Castré	Européen	14	Non	Non défini
N°15	Mâle	Castré	Européen	11	Non	Non défini
N°16	Femelle	Castré	Européen	11	Non	Non défini
N°17	Femelle	Castré	Européen	9	Non	Négatif
N°18	Femelle	Entier	Européen	14	Non	Négatif
N°19	Femelle	Castré	Sacré de Birmanie	9,5	Non	Non défini
N°20	Femelle	Entier	Européen	10,5	Non	Négatif
N°21	Mâle	Castré	Européen	13	Non	Non défini
N°22	Mâle	Castré	Européen	10	Non	Non défini
N°23	Mâle	Castré	Européen	10	Non	Non défini
N°24	Mâle	Castré	Européen	9,5	Non	Non défini
N°25	Femelle	Castré	Européen	13	Non	Non défini
N°26	Mâle	Castré	Européen	7,5	Non	Positif

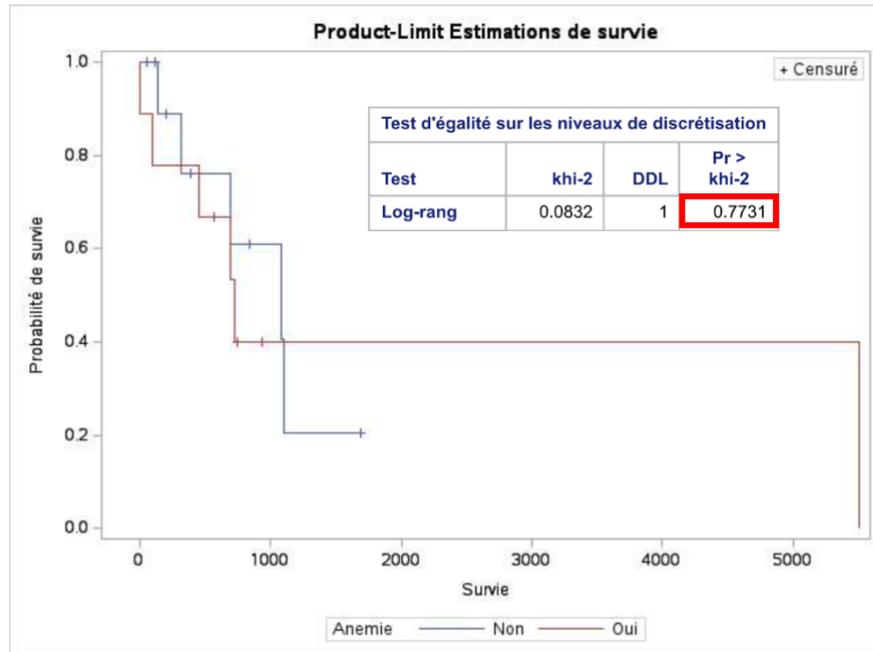
Annexe 2

Données épidémiologiques et paracliniques des cas de mastocytome intestinal.

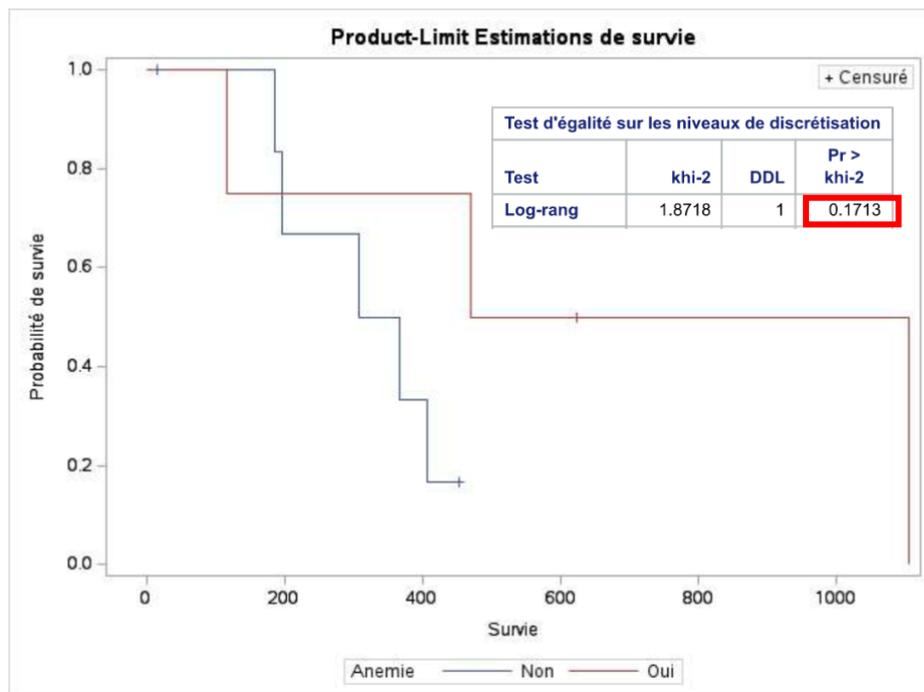
Cas	Sexe	Statut	Race	Âge au moment du diagnostic (en années)	Obésité au moment du diagnostic	Statut FeLV/FIV
N°1	Femelle	Castré	Européen	6	Non	Non défini
N°2	Femelle	Castré	Européen	10	Non	Non défini
N°3	Mâle	Castré	Européen	14	Non	Non défini
N°4	Femelle	Castré	Européen	9	Non	Non défini
N°5	Mâle	Castré	Européen	15	Non	Non défini
N°6	Femelle	Castré	Européen	14	Non	Non défini
N°7	Mâle	Castré	Européen	19	Non	Négatif
N°8	Femelle	Castré	Européen	11	Non	Non défini
N°9	Femelle	Castré	Européen	13	Oui	Non défini
N°10	Femelle	Castré	Européen	12	Non	Non défini
N°11	Mâle	Entier	Européen	11	Non	Non défini
N°12	Femelle	Castré	Européen	13	Non	Non défini
N°13	Femelle	Castré	Européen	7	Non	Négatif

Annexe 3

Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome splénique présentant ou pas de l'anémie au moment du diagnostic.

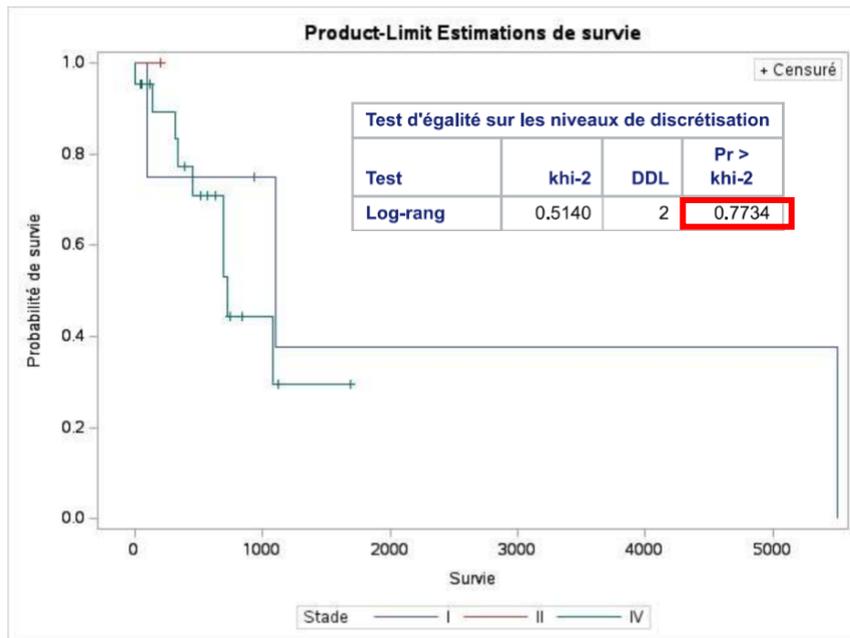


Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome intestinal présentant ou pas de l'anémie au moment du diagnostic.

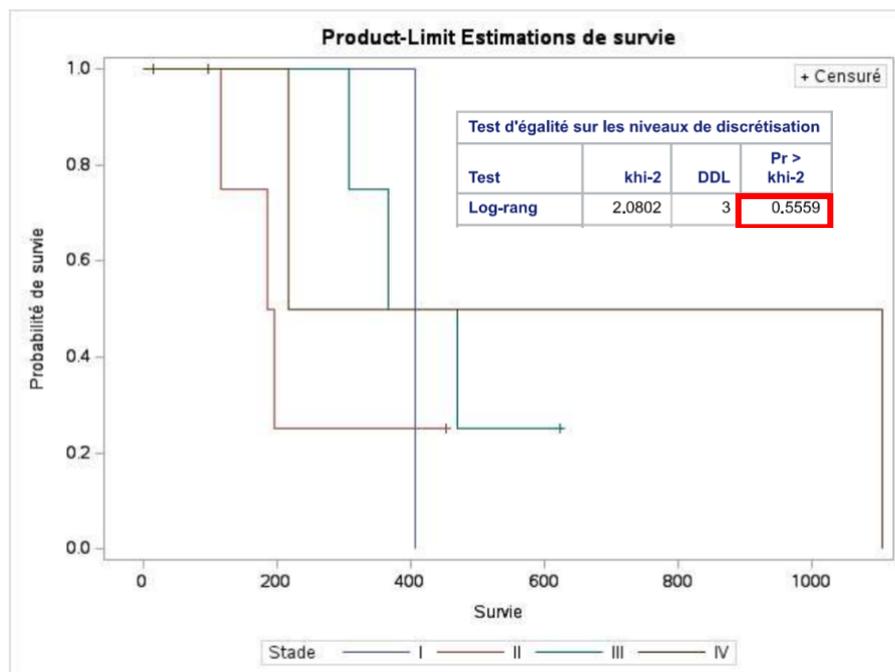


Annexe 4

Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome splénique en fonction du stade.



Analyse de survie comparant la population atteinte de mastocytome intestinal en fonction du stade.



CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU MASTOCYTOME FÉLIN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 39 CAS EN RECRUTEMENT MULTICENTRIQUE

AUTEUR : Juliette PEYRE

Résumé :

Le mastocytome est un processus néoplasique lié à une prolifération excessive et incontrôlable de mastocytes. Cette tumeur touche un grand nombre d'espèces et notamment les chats pour lesquels il est possible de distinguer une atteinte cutanée et viscérale, cette dernière comprenant la forme intestinale et splénique. Alors que l'atteinte viscérale est de plus en plus fréquemment diagnostiquée en clinique vétérinaire, ce processus reste encore, au moins en partie, incompris et manque notamment de données thérapeutiques claires.

Le travail effectué avait pour objectif de rassembler les connaissances et de réaliser une étude rétrospective à propos du mastocytome viscéral félin. Un recrutement multicentrique a permis d'inclure les dossiers de 39 chats, dont 26 présentant un mastocytome d'origine splénique et 13 d'origine intestinale. Aucun cas présentant une atteinte cutanée concomitante n'a été inclus.

Cette étude avait pour objectif la compréhension des éléments cliniques, biologiques et l'évolution tumorale ainsi que la survie des chats présentant un mastocytome intestinal et splénique. De nombreux paramètres épidémiologiques, diagnostiques, cliniques et thérapeutiques ont été recueillis et comparés et des analyses de survie, à partir de courbes de Kaplan-Meier, ont été réalisées. Une différence significative de la médiane de survie a été mise en évidence entre les deux types de mastocytome viscéral, avec un meilleur pronostic pour les atteintes spléniques, pour une médiane de survie de 1112 jours, comparativement aux atteintes intestinales, avec une médiane de survie à 521 jours. Par ailleurs, la médiane de survie la plus importante a été mise en évidence suite à une splénectomie, dans le cas d'une atteinte splénique. Cependant, l'analyse statistique utilisée ne permet pas de comparer un protocole thérapeutique par rapport à un autre.

En ce qui concerne l'atteinte intestinale, aucun paramètre n'a montré d'impact statistiquement significatif sur la survie. Cependant, une tendance de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinases semble avoir été constatée.

MOTS CLÉS :

MASTOCYTOME / VISCÉRAL / SPLÉNIQUE / INTESTINAL / FÉLIN / DIAGNOSTIC /
TRAITEMENT / PRONOSTIC / SURVIE

JURY :

Président : Pr Mathieu MANASSERO

Directrice de thèse : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Examinatrice : Pr Fanny PILOT-STORCK

Invité : Dr Didier LANORE

CONTRIBUTION TO THE STUDY OF FELINE MASTOCYTOMA: RETROSPECTIVE STUDY ON 39 CASES IN MULTICENTRIC RECRUITMENT

AUTHOR: Juliette PEYRE

Summary:

The mastocytoma is a neoplastic process associated with an excessive and uncontrolled proliferation of mast cells. This tumor affects a large number of species, especially cats, for which it is possible to distinguish between cutaneous and visceral involvement, the latter including intestinal and splenic forms. While visceral involvement is increasingly diagnosed in veterinary clinics, this process remains, at least in part, not fully understood and notably lacks clear therapeutic data.

The objective of the work was to gather knowledge and conduct a retrospective study on feline visceral mastocytoma. A multicenter recruitment allowed the inclusion of records from 39 cats, including 26 with mastocytoma of splenic origin and 13 of intestinal origin. No cases with concurrent cutaneous involvement were included.

This study aimed to understand clinical, biological elements, tumor evolution, and the survival of cats with digestive and splenic mastocytoma. Numerous epidemiological, diagnostic, clinical, and therapeutic parameters were collected and compared, and survival analyses, based on Kaplan-Meier curves, were conducted. A significant difference in median survival was highlighted between the two types of visceral mastocytoma, with a better prognosis for splenic involvement, with a median survival of 1112 days, compared to intestinal involvement, with a median survival of 521 days. Furthermore, the most significant survival median was highlighted following splenectomy in the case of splenic involvement. However, the statistical analysis used does not allow for comparison of one therapeutic protocol with another.

Regarding intestinal involvement, no parameter showed a statistically significant impact on survival. However, a trend in the therapeutic effectiveness of tyrosine kinase inhibitors seems to have been observed.

KEYWORDS:

MASTOCYTOMA / VISCERAL / SPLENIC / INTESTINAL / FELINE / DIAGNOSIS / TREATMENT / PROGNOSIS / SURVIVAL

JURY:

Chairperson: Pr Mathieu MANASSERO

Thesis Director: Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Reviewer: Pr Fanny PILOT-STORCK

Guest : Dr Didier LANORE