

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida



Université Saad
Dahlab-Blida 1-

Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Les tumeurs mammaires chez les carnivores
domestiques :
2cas admis en chirurgie en clinique canine**

Présenté par
**BOUZIANE NABIL
BERRAK MOHAMMED**

Devant le jury :

Président(e) :	Mr DAHMANI ALI	MAA
Examineur :	Mr Charif toufik	Dr.Vétérinaire
Promoteur :	Mme BOUKNINE ASMA	MAB

Année : 2015 /2016

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers, *MAMA* et *PAPA* .
A ma mère qui m'a accompagné durant tous ce parcours laborieux, veillé sur mon éducation, m'offrant l'amour et la compréhension ;

A mon père qui m'a offert la clé de la réussite sur un plat d'or et qui ne cesse de donner sans jamais recevoir, dont je suis fière et j'espère que Dieu lui accordé une longue vie pour qu'il puisse assister à d'autres succès .

Je leurs exprime ma gratitude et ma reconnaissance ; car c'est à eux que je dois toute réussite.

A mes frères ; pour leurs soutien et leurs encouragements.

A mes chers grands pères, grands-mères, pour eux ma réussite es très importante, et qui sont fières de moi.

A mon très cher binôme *BERRAK* et avec lequel j'ai passé des moments inoubliables pendant et en dehors du travail ainsi que à sa famille.

A tous mes enseignants de la 1ere année primaire jusqu'à la dernière année universitaire.

A mes chères amies et à tous ceux qui me sont chères

NABIL BOUZIANE

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers, *MAMA* et *PAPA* .
A ma mère qui m'a accompagné durant tous ce parcours laborieux, veillé sur mon éducation, m'offrant l'amour et la compréhension ;

A mon père qui m'a offert la clé de la réussite sur un plat d'or et qui ne cesse de donner sans jamais recevoir, dont je suis fière et je prie que Dieu lui accordé une longue vie pour qu'il puisse assister à d'autres succès .

Je leurs exprime ma gratitude et ma reconnaissance ; car c'est à eux que je dois toute réussite.

A mes frères ; pour leurs soutien et leurs encouragements.

A mes chers grands pères, grands-mères, pour eux ma réussite es très importante, et qui sont fières de moi.

A mon très cher binôme *BOUZIANE* et avec lequel j'ai passé des moments inoubliables pendant et en dehors du travail ainsi que sa famille.

A tous mes enseignants de la 1ere année primaire jusqu'à la dernière année universitaire.

A mes chères amies et à tous ceux qui me sont chères

BERRAK MOHAMMED

REMERCIEMENTS

En premier lieu nos plus sincères remerciements vont à Dieu qui nous a donné la force et le courage pour réaliser ce modeste travail .

Nous tenons à remercier notre promotrice Dr ASMA BOUKNINE enseignante au l'institut vétérinaire de Blida , de nous avoir encadrés , nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance pour le temps précieux qu'elle nous a consacré ,pour ses encouragements ainsi que pour sa patience.

Nous remercions très respectueusement tous les membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail .

Sans oublier de présenter nos vifs remerciements à tous le personnel de la bibliothèque de l'institut vétérinaire pour leurs efforts , leur encouragement , qui nous ont procuré les moyens nécessaire pour l'achèvement de ce travail.

Ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce projet .

MERCI

Les tableaux :	PAGES
- Tableau 01: Aspect des papilles chez la chatte et la chienne	4
- Tableau 02: Description concernent les canaux galactophores	5
- Tableau 03: Description qui concerne les canaux inter/intra lobulaire.....	6
- Tableau 04: Description qui concerne les acini.....	6
- Tableau 05: Le drainage lymphatique des mamelles chez la Chienne.....	11
- Tableau06 : le pourcentage des tumeurs mammaire féline.....	20
- Tableau 07: l'âge moyen et extrême de l'atteinte tumoral féline	22
- Tableau 08: Fréquence des tumeurs de l'appareil génital femelle selon les races canines..	24
- Tableau09: Risque de développement de tumeurs mammaires canines selon les auteur ...	24
- Tableau10 : Relation entre le moment de l'ovario-hystérectomie et le risque de développement d'une tumeur mammaire.....	26
- Tableau11 : fréquence relative d'apparition des tumeurs mammaires chez les femelles ovariectomisées par rapport aux femelles intactes.....	26
- Tableau12: Nombre de tumeur mammaire des différente types histologiques dans les familles dites « résistante » et « sensible ».....	29
- Tableau13 : Survie en fonction du statut en récepteurs aux (E2) et à la (PR).	35
- Tableau14 : Classification anatomoclinique TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques ,selon l'OMS en 1980	41
- Tableau 15: Correspondance entre la classification TNM et le stade.....	41
- Tableau16 : Classification histologique proposée par Misdorp.....	42
- Tableau17/18 : Critères de différenciation tumeur maligne /bénigne (architecturaux ; cytologiques).....	42/43
- Tableau19 : gradient de malignité des tumeurs mammaires chez la chatte.....	44
- Tableau 20: Classification histologique des tumeurs et des dysplasies mammaires des carnivores.	46
- Tableau21 : Critères histologiques du grading de SCARFF , BLOOM, et RICHARDSON.....	48
- Tableau 22: Grade histologique selon SCARFF et BLOOM et malignité.....	48
- Tableau23 : Grading histologique de GILBERSTON.....	49
- Tableau24 : Les modification au cours de l'intervention chirurgicale	65

Liste des figures et les tableaux

Les figures :	Pages
-Figure : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne	3
- Figure : structure de la tétine	7
- Figure : tétine vue de dessus	7
- Figure : disposition des mamelles	7
- Figure : Irrigation lymphatique des mamelles de la chatte.	10
- Figure : Schéma montrant le drainage lymphatique des mamelles de la chienne pour une chaîne latérale.....	12
- Figure : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne.....	12
- Figure : Rôle de l'hypophyse.	13
- Figure : mécanisme de la galactopoïèse de l'éjection de lait.....	18
- Figure : Différents types histologiques de tumeurs du sein chez la femme, d'après Faculté de médecine	45
- Figure : Histogénèse des principales tumeurs primitives de la mamelle de la chienne.....	47
- Figure : Représentation schématique du drainage lymphatique des mamelles saines et atteintes de tumeur (B) de la chienne. ...	52
-Figure : <i>Aspect de la tumeur du cas 1</i>	55
- Figure : <i>Aspect de la tumeur du cas 2</i>	55
-Figure : <i>photographie montrant l'aspect de la tumeur chez la chatte.</i>	59
-Figure : <i>photographie montrant le rasage du site à opérer.</i>	59
-Figure : <i>photographie montrant la désinfection du site à opérer</i>	59
-Figure : <i>photographie montrant l'ablation du tumeur</i>	60
-Figure : <i>photographie montrant la tumeur</i>	60
-Figure : <i>2 photographies montrant les étapes de la suture « plans profond »</i>	60
- Figure : <i>2 photographie montrant les étapes de la suture « plans musculaire »</i>	60
-Figure : <i>2 photographies montrant les étapes de la suture « plan cutané »</i>	61

-Figure : <i>photographie montrant la chatte après l'intervention chirurgical.....</i>	61
-Figure : <i>photographie montrant l'aspect de la tumeur chez la chienne</i>	63
- Figure : <i>photographie montrant l'injection IM de myorelaxant.....</i>	63
- <i>Figure : Photographie montrant la prise de la température avant l'intervention chirurgicale</i>	63
- <i>Figure : photographie montrant rasage au niveau radiale.</i>	63
- <i>Figure : photographie montrant l'injection de l'anesthésie.</i>	63
- <i>Figure : photographie montrant l'effet d'anesthésie.....</i>	64
- <i>Figure : photographie indique la désinfection de site opératoire</i>	64
- <i>Figure : photographie montrant l'installation de champs opératoires.....</i>	64
- <i>Figure : photographie indique l'incision autour de la tumeur.</i>	64
- <i>Figure : photographie montrant la tumeur</i>	64
- <i>Figure : photographie montrant le site opératoire après l'intervention</i>	64
- <i>Figure : photographe montrant la désinfection de site après l'ablation du tumeur.....</i>	65
- <i>Figure : photographie montrant l'application des fils de suture</i>	65
- <i>Figure : photographie montrant le début de la suture.....</i>	65
- <i>Figure : photographie montant la fin de la suture.</i>	65
- <i>Figure : photographie montrant la désinfection après l'intervention de site opérée ..</i>	65
- <i>Figure : photographie montrant l'administration d'un AB.....</i>	65
- <i>Figure : 2 photographies montrant l'application des pansements au site opérée...</i>	66
- <i>Figure : Photographie montrant l'aspect de la plaie 5jr après l'opération</i>	66
- <i>Figure :2 photographies montrant l'application de bandage.....</i>	67

Résumé :

Les tumeurs mammaires font partie des tumeurs les plus fréquentes chez les carnivores domestiques ; En effet, elles représentent un peu plus de 50% de l'ensemble des tumeurs. Les facteurs influençant le développement des tumeurs mammaires chez la carnivores domestiques peuvent être scindés en différents ensembles.

L'objet de cette étude sera donc de décrire, à partir d'une étude bibliographique, et une étude expérimentale à propos des cas reçus à l'institut vétérinaire de Saad Dahlab de Blida concernant les tumeurs mammaires.

2 carnivores nous ont été présenté à la clinique de ISV de Blida , présentent des tumeurs mammaire , une chatte de race siamois , âgée de 12ans, et une chienne de race berger allemand , âgée de 9ans , ces 2 cas ont l'objectif d'un suivie thérapeutique : nous décrivons dans ce travail les différentes étape de notre intervention de la réception à l'ablation chirurgicale et poste opératoire ainsi qu'une recherche bibliographique sur les tumeurs mammaire

MOTS CLES :

Tumeur mammaire , Ablation ,chirurgicalement ,carnivores .

Summary :

Mammary tumors are among the most common tumors in dogs and cats; in fact, they represent just over 50% of all tumors. Factors influencing the development of mammary tumors in dogs and cats can be divided into different sets.

The purpose of this study will be described, from a literature study and an experimental study about the cases received at the Veterinary Institute saad dahlab Blida on mammary tumors.

2 carnivores were presented at the Blida ISV clinic, have mammary tumors, Siamese breed of cat, 12 years old, and a German shepherd breed dog, 9 years old, these two cases have the objective of therapeutic followed: we describe in this work the different stage of our response to receiving the surgical removal and post operative and a bibliographical research on breast tumors

KEYWORDS :

Breast tumor, Ablation, surgically carnivores.

موجز:

أُرام الثدي هي من بين الأُرام الأكثر شيوعا في الكلاب □ القطط، في الواقع، إلا أنها تمثل أكثر من 50٪ من جميع الأُرام. العوامل التي تؤثر على نمو الأُرام الثديية في الكلاب □ القطط يمكن تقسيمها إلى مجموعات مختلفة. سيتم □ صف الغرض من هذه الدراسة، من دراسة الأدب □ دراسة تجريبية حول القضايا التي □ ردت في معهد الطب البيطري سعد دحلب البلدية على الأُرام الثديية.

□ عرضت 2 آكلة اللحوم في العيادة البلدية أي إس، لديها أُرام الثدي، القط من نوع سيامي ، 12 سنة، □ كلب من نوع الراعي الألماني تولد، العمر 9 سنوات، □ هذه الحالات لهما هدف العلاجية المتبعة: □ صفنا في هذا العمل مرحلة مختلفة من استجابتنا لتلقي الاستئصال الجراحي □ بعد العملية □ البحوث البيليوغرافية على أُرام الثدي.

الكلمات الرئيسية:

□ رم الثدي، تدرية، الحيوانات آكلة اللحوم، جراحيا.

Liste des abréviations :

M1 = mamelle thoracique antérieure

M2 = mamelle thoracique postérieure

M3 = mamelle abdominale antérieure

M4 = mamelle abdominale postérieure

M5 = mamelle inguinale

A=Artère

NL=Nœud lymphatique

ML=Mamelle

T1=1^{er} tétine thoracique

T2=2^{ème} tétine thoracique

A1=1^{er} mamelle abdominale

A2=2^{ème} mamelle abdominale

I= mamelle inguinale

NLI= nœuds lymphatiques inguinaux superficiels

NLA= nœuds lymphatique axillaire (ou axillaire accessoire)

NLS= nœuds lymphatique sternal crânial

ACTH= Adreno-cotico-trophic-hormone.

TSH= Thyroid stimulating hormone .

Oct=Ocytocine

Hyp= Hypophyse

Hypt=Hypothalamus

Antéhyp=Antéhypophyse

Posthyp=Posthypophyse

E2= œstrogène

P4= Progestérone

TMC= Tumeur mammaire canine

FSH=follicule stimulating hormone

H=hormone

PIF=prolactin inhibiting factor

PRF= prolactin releasing factor

COX-2=cyclooxygénase

ADN=acide désoxyribonucélique

CM= centimètre

OMS= organisation mondiale de santé

ARN=acide ribonucléique

PL=production laitière

SN= système nerveux

IGF-I = insulin growth factor -I

GH= growth factor

MMTV= mouse mammary tumor virus

ER= récepteur oestrogénique

PR= récepteur progestronique

PRL-R= récepteur à prolactine



Sommaire

	Pages
Dédicaces	I
Remerciements	II
Liste des tableaux et des figures	III
Liste des abréviations	V
Résumé	1
Sommaire	
Introduction	1
Partie bibliographique	
Chapitre I : Anatomie de la mamelle	2
- 1) -Morphologie	2
- 1-1)-Topographie	2
- 1-2)-Conformation	2
- 1-3)-Nombre	3
- 2)- Structure.....	4
- 2-1)-Peau et tétine	4
- 2-2)-Les papilles	4
- 2-3)-Parenchyme mammaire.....	5
- 2-3-1)-Les Canaux galactophores.....	5
- A)- Canal excréteur	5
- B)- Sinus	5
- C)- Canal inter lobaire.....	5
- 2-3-2)- Les canaux inter et intra lobulaire	6
- 2-3-3)- Les acini	6
- A)- Les cellules myoépithéliales	6
- B)- Les cellules glandulaires	6
- 2-4)- Le stroma	7
- 3)- Irrigation et innervation	8
- 3-1)- Irrigation	8
- 3-1-1)- Irrigation artériel	8
- 3-1-2)- Irrigation veineuse	9
- 3-1-3)- Irrigation lymphatique.....	9
- 3-2)- Innervation	11
Chapitre II : Physiologie de la mamelle	
- 1)- La lactogènese.....	13
- 1-1)- Les facteurs de la lactogènese.....	13
- 1-2)- La sécrétion lactée (galactopoïèse).....	15
- 2)- Galactopoïèse et éjection de lait	16
- 2-1)- Rôle de l'hypophyse.....	16
- 2-2)- Le réflexe neuroendocrinien de l'allaitement.....	16
- 2-2-1)- L'arc ascendant.....	16
- 2-2-2)-Centre réflexe glandulaire.....	16
- 2-2-3)-l'arc descendant.....	17

Chapitre III : ETIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS MAMMAIRES

-A) La fréquence	19
-B) Le nombre et la localisation des nodules tumoraux	19
-1)- Etiologie des tumeurs mammaires.....	21
- 1-1)-Facteurs prédisposant.....	21
-1-1-1) Age.....	21
- 1-1-2)Sexe.....	21
- 1-1-3)-Pseudo gestation.....	22
-1-1-4)- Race.....	23
-1-1-5)- Statut reproducteur	24
- a)- Le moment de l'ovario-hystérectomie	25
- b)- Rôle préventif de l'ovariectomie sur l'apparition des tumeurs mammaires	26
- 1-1-6)-Obésité.....	26
- 1-1-7)-Facteurs génétiques	27
- Hérité.....	27
- 1-1-8) Facteur hormonal.....	29
-a- Les hormones stéroïdiennes.....	29
-b- L'hormone de croissance	29
-c- La prolactine	31
- C-Influence des traitements contraceptifs	31
- 1- Progestatifs de synthèse.....	32
- 2-Œstrogène versus Progestérone.....	32
-3- Œstrogènes et progestatifs	32
-4 - Dérivés de la testostérone	33
- 1-1-9)-Facteurs nutritionnels.....	32
- 1-2)- Autres facteurs de risque.....	33
-a)- Les virus.....	33
-b)- Contaminants environnementaux.....	33
- Expression des récepteurs hormonaux (oestrogéniques et progestéroniques)	34
- Récepteurs aux hormones stéroïdiennes.....	34
- Les récepteurs hormonaux à la prolactine	35
- Marqueurs de l'index de prolifération tumorale	36
- L'antigène Ki-67	36
- Le PCNA	36
- Expression des cyclooxygénases	37
- Les marqueurs de l'angiogenèse.....	37
- Classification histologique des tumeurs mammaires	38
- Adaptation à la médecine vétérinaire de la classification de l'O.M.S. (organisation Mondiale de la Santé)	38
- 1)- Critères de différenciation tumeur maligne /bénigne	42
- 1-1)- Critères architecturaux	42
- 1-2)-Critères cytologiques	43
- Classement en grades	43
- Grading histologique des tumeurs mammaires.....	46

Chapitre IV : Traitement des tumeurs mammaires

-1)- Le traitement chirurgical	50
-1-1)- Retrait local de la mamelle	50
- 1-2)-Ablation de la mamelle.....	50
-1-3)- La mastectomie régionale	51
-1-4)- Ablation régionale ou totale de la chaîne mammaire	52
-1-5)- Ablation des nœuds lymphatiques.....	52
- Indications.....	52
- Contre-indications	53
- 2)- La chimiothérapie	53
- Les indications	53
- 3)- La radiothérapie	53
Partie expérimentale :	
- Matériel	54
- Produits.....	54
- Lieu d'expérimentation	54
- Les animaux d'expérimentation	54
- Diagnostic clinique	55
- L'anamnèse	55
1/ L'examen de l'animal	55
2/ L'examen de la tumeur	55
- Traitement chirurgicale	56
3/ Tableau commémoratif	57
- Réparation chirurgicale	59
_ La discussion	67
_ La conclusion	69
_ La liste des références	

Introduction :

Les tumeurs mammaires font partie des tumeurs les plus fréquentes chez les carnivores domestiques (**CHANG S.C., CHANG C.C., CHANG T.J., WONG M.L.**).

Avec 17% des cas de tumeurs, les tumeurs mammaires représentent le troisième type des plus fréquentes chez la chatte, après les tumeurs cutanées ou les lymphosarcomes (**HAYES 1977 ; Withrow 1993**). Chez la chienne, elles sont encore plus fréquentes puisqu'elles représentent 42% de toutes les tumeurs (**D'ARVILLE et PIERREPOINT (1979)**). Il a été montré, dans l'espèce humaine, que les cancers du sein étaient hormono-dépendants; cette propriété est utilisée pour les traitements hormonaux en plus des traitements par chimiothérapie ou radiothérapie (**D'ARVILLE et PIERREPOINT 1979**). Il serait intéressant de savoir si les tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques sont également hormono-dépendantes, d'autant plus que l'on sait que la contraception chimique est encore très répandue et pas toujours utilisée à bon escient. En effet, d'après les notices d'utilisation, les progestagènes peuvent entraîner de nombreux effets secondaires: ils provoquent notamment de l'hyperplasie glandulokystique, de l'hypocorticisme, du diabète sucré, une prise de poids excessive mais aussi également des tumeurs mammaires (**BUFF 2004 ; PLANETE-VET**).

En effet, elles représentent un peu plus de 50% de l'ensemble des tumeurs (**BRATULIC M., GRABAREVIC Z., ARTUKOVIC B., CAPAK D**).

Dans son exercice quotidien, le vétérinaire praticien est souvent confronté à cette pathologie.

De nos jours, les propriétaires d'animaux sont souvent effrayés à l'évocation des mots « cancer » et « tumeur ». Pour eux, ils sont très souvent associés à une notion de mortalité.

Avec l'augmentation de la médicalisation des animaux, les propriétaires sont demandeurs d'informations et, faisant un parallélisme avec le cancer du sein chez la femme, sont prêts à mettre en place les traitements nécessaires pour la survie de leur animal dans les meilleures conditions.

L'espérance de vie de l'animal devient alors une des principales préoccupations du propriétaire.

L'objet de cette étude sera donc de décrire, à partir d'une étude bibliographique, et une étude expérimentale à propos des cas reçus à l'institut vétérinaire de Saad Dahlab de Blida concernant les tumeurs mammaires.

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

ANATOMIE DE LA
MAMELLE

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie de la mamelle

1)-morphologie:

1-1)-Topographie :

S'étendant de la région axillaire à la région inguinale ,les glandes mammaire sont repérés automatiquement grâce aux mamelons ,un sillon médian sépare la chaîne droite de chaîne gauche, latéralement, la limite du tissu mammaire est beaucoup moins nette, puisqu'elle n'est matérialisée que par un discret plan de tissu conjonctif sous cutané, dont la localisation varie selon la phase de l'œstrus ou de la lactation.

1-2)-Conformation :

Chez le mâle ainsi que la femelle hors de lactation, les mamelles sont très peu volumineuses. La peau qui les recouvre, excepté à leur extrémité, présente des poils très fins pourvus des glandes sébacées réduites et de volumineuses glandes sudoripares (BARONE,1978)

Dès les premières chaleurs ,les mamelles deviennent volumineuses et voient leur consistance augmenter ,pour reprendre ,une fois les chaleurs terminées ,leur taille et leur consistance initiales .

Pendant la lactation ,qui ne suit pas seulement après la parturition ,mais aussi à la fin de pseudo gestation ,elles deviennent nettement plus visibles ,les papilles occupent leur sommet. C'est seulement dans ces conditions que les corps mammaires prennent de chaque côté un contact étendu avec leurs voisins, dont ils restent délimités par de forts sillons transversaux.

Chez la femelle, les deux glandes mammaires ne s'accrochent pas sur le plan médian, il n'y a donc pas de véritable sillon inter mammaire comparable à celui des femelles domestiques (BARONE, 1990).

Le volume de mamelle croît de pectorales aux inguinales. Ces dernières sont nettement plus volumineuses que les autres ;mais dans les périodes d'involution; elles se réduisent plus vite et peuvent par exception se montrer plus petites que leurs voisines(BARONE,1990).

Partie bibliographique

1-3)-Nombre :

Chez la chienne ,il existe le plus souvent cinq paires de mamelle :deux thoracique, deux abdominales et une inguinale. Toute fois ,on peut trouver six paires, surtout dans les grandes races, et plus rarement quatre paires. Il n'est pas rare de trouver une mamelle de plus d'un coté que de l'autre et la position devient alors souvent alternante.

La chienne possède, en général, 5 paires de mamelle réparties en 2 chaînes latérales, droite , et gauche, séparées par la ligne médiane .

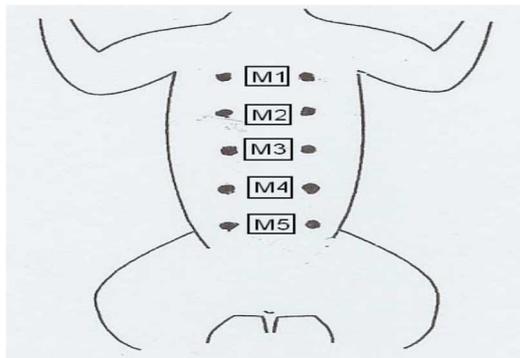


Figure 1 : localisation des mamelles

- M1 = mamelle thoracique antérieure
- M2 = mamelle thoracique postérieure
- M3 = mamelle abdominale antérieure
- M4 = mamelle abdominale postérieure
- M5 = mamelle inguinale

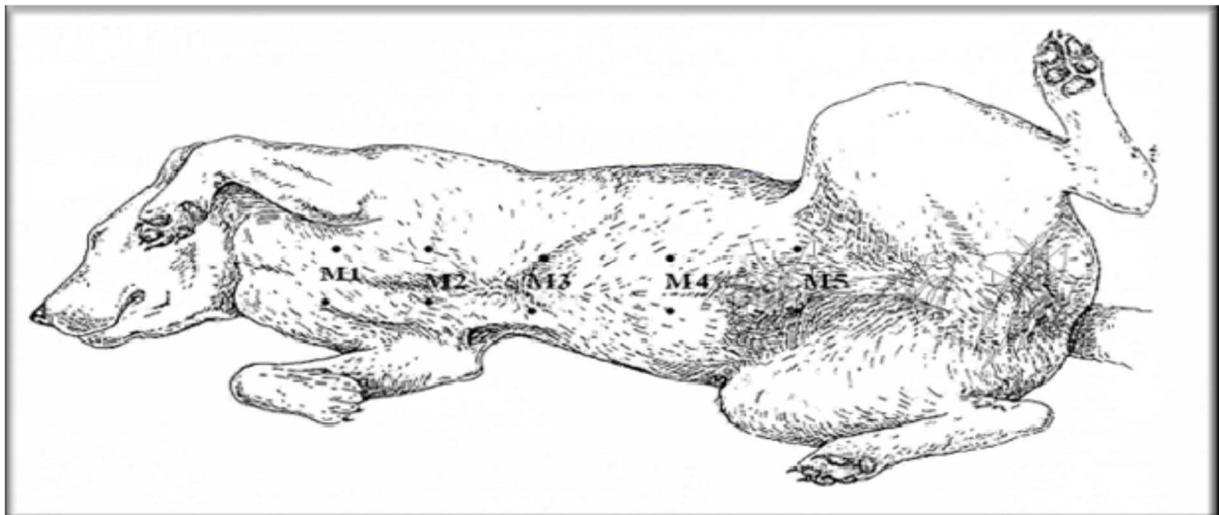


Figure2 : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne (CHATELAIN E).

Partie bibliographique

La chatte possède habituellement quatre paires de mamelle une paire **axillaires**, deux **thoraciques**, deux **abdominal les caudaux** (chez certains chattes, il y'a une paire **craniale**), et une paire **inguinale** (rare), et en générale non fonctionnelle. Ces glandes sont proportionnellement plus éloignées du plan médian que chez la chienne et leur disposition est souvent un peu asymétrique. Leurs peaux sont beaucoup plus velues que chez la chienne .(fig5).

2)- Structure :

Les mamelles sont des glandes cutanées modifiées ,ou plus exactement des glandes **tubulo-alvéolaire** de type apocrine.(Fig 09)

2-1)-Peau et tétine

La tétine(Fig 3) ou mamelon est recouverte par la peau mais dépourvue de poil à son extrémité, elle est constituée d'un tissu caverneux érectile et possède trois couches de muscle lisses:

_ **une couche longitudinale externe.**

_ **une couche circulaire moyenne .**

_ **une longitudinale interne.**

NB: chez la chatte , la peau est fine ,souple, velue et adhérente à la trame conjonctivo-élastique sous-jacente.

2-2)-Les papilles :

Tableau: caractéristique des mamelles chez la chatte et la chienne

Chatte:	_ sont petites et plissées lors de la période de repos _ cylindro-coniques pendant la lactation	5à9mmpendant la lactation
Chienne:	_ sont courtes ,obtus et invaginé pendant le repos. _ allongées ,cylindroïdes et arrondies pendant la lactation.	10à12mmde long lors de lactation

Les conduits papillaire sont revêtus d'un épithélium malpighien .chacun de ces derniers muni d'un muscle sphinctérien permettant l'ouverture ou la fermeture des canaux et qui se continue de façon progressive par un sinus lactifère(**BARONE , 1990**)

Partie bibliographique

2-3)-Parenchyme mammaire

Entouré par un tissu conjonctif particulièrement riche en fibres de collagène, il est divisé en lobes ,eux même divisé en lobules.

Chaque lobules est constitué de nombreuse alvéoles de taille variable , drainées par des conduits intra lobulaire qui convergent en des conduits inter lobulaire puis inters lobaire, S'abouchant à leur tour au niveau de conduits excréteurs, lesquels s'élargissent pour former un sinus lactifère relie à un ostium papillaire.

Deux principales entités histologique composent donc ce parenchyme mammaire: le système canalaire et les acinis.(PALHA,2001).

2-3-1)-Les Canaux galactophores

C'est l'ensemble canal excréteur+sinus+canal inter lobaire.Un seul canal galactophore est présent par lobe mammaire: chaque mamelle compte quatre à **huit lobes** ,chacun possédant ostium propre.

A-Canal excréteur(conduit papillaire):	<ul style="list-style-type: none">_ munie d'une membrane basale propre supportant un épithélium stratifié et pavimenteux, lequel se raccorde à l'épithélium de revêtement cutané au niveau de l'ostium papillaire._l'aspect des cellules épithéliales du canal et le nombre de couches sont variables, mais d'une manière générale, on distingue deux couches:-la couche externe(Cellule . cubique).<li style="padding-left: 40px;">-la couche interne(Cellule.cylindriques)._ autour des conduits papillaires, les fibres musculaire lisse se font nombreuses et s'organisent plus ou moins en fibres longitudinales ou circulaire.
B-SINUS :	<ul style="list-style-type: none">-Il joue le rôle de réservoir d'attente pour le lait.-il est tapissé d'un épithélium cylindrique bicouche et bordé d'une couche de cellules myoépithéliales, fusiformes et contractiles.
C-CANAL INTER LOBAIRE:	<ul style="list-style-type: none">-il possède de façon constante une membrane basale, une couche de cellules myoépithéliales et une couche de grandes cellules cylindriques.

Tableau 02 : caractéristique des canaux galactophores

Partie bibliographique

NB :la chatte ne possède pas de muscles lisses sphinctériens ,contrairement à ce qui est admis chez la chienne.

2-3-2)- Les canaux inter et intra lobulaire (Tableau03)

Les canaux inter lobulaire	Les canaux intra lobulaire
Il sont formé d'une membrane basale, sur laquelle reposent deux couches cellulaire (une couche externe de Cellule myoépithéliale et une couche interne de Cellule épithéliale cylindriques),la lumière ainsi délimitée est irrégulière et des replis longitudinaux sont observés.	-De structure identique aux celle des canaux inter lobulaire, ils sont cependant moins large et leur lumière est plus régulière, il n'y a pas de replis

2-3-3)- Les acini « tableau 04»

Ce sont de petits alvéoles, formés d'une membrane basale très mince ,d'une couche de Cellule myoépithéliales et une couche de Cellule sécrétoires.:

-les cellules myoépithéliales

-les cellules glandulaires

A-Cellules myoépithéliales	Disposées en couche discontinue, entre la membrane basale et l'assise épithéliale glandulaire. Noyau est relativement petit et plat. _ Elles sont disposées longitudinalement sur les canaux intralobulaire . Sur l'extrémité aveugles des alvéoles, elles sont plus irrégulière et disposées en panier. NB: Ces particularité en font des cellules très comparables aux Cellule de BOLL (se trouve de la glandes salivaires).
B-Cellule glandulaire:	_ forme cubique ou cylindrique. _ possèdent des inclusions sécrétoires caractéristiques, variables au cours de cycle sexuel.

Partie bibliographique

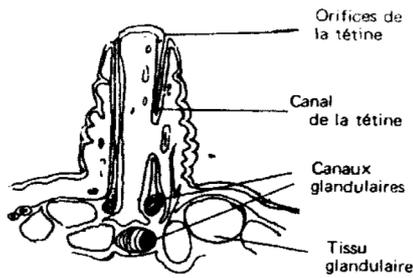


figure 3: structure de la tétine. PELLERIN (106).

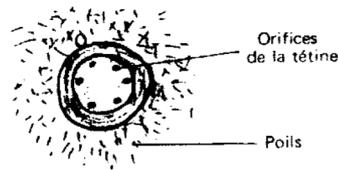


figure 4: tétine vue de dessus. PELLERIN (106).

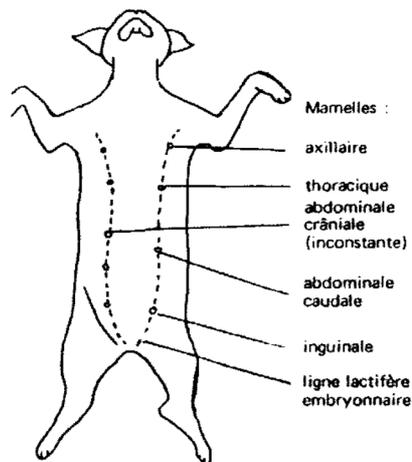


figure 5: disposition des mamelles. PELLERIN (106).

2-4)- Le stroma

Charpente conjonctive entourant le parenchyme mammaire , il est en relation avec l'appareil de suspension mammaire . Tissu conjonctivo-élastique de couleur jaunâtre ,lui-même en relation avec le derme et la peau.

Les stromas entourant les acinis et les canaux intralobulaires est délicat; contrairement au stroma interlobulaire , les cellules sont nombreuses. Les éléments histiocytaires importants, les fibres collagènes et la substance fondamentale plus abondante.

NB: _ En dehors de lactation , il est extrêmement développé et garni d'un tissu adipeux.

_ Pendant la lactation, il est quasi-virtuel ;De même lors de l'involution du tissu glandulaire chez l'animal vieillissant ,le stroma s'accroît.

Partie bibliographique

3)- Irrigation et innervation

Parce que les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont les principales voies empruntées par les Cs cancéreuse mammaire pour coloniser l'organisme ,il est important de connaître l'irrigation des mamelles; ceci conditionne à la fois le choix thérapeutique et le pronostic.

3-1)- Irrigation

3-1-1)- Irrigation artériel

Chez la chienne e ,les mamelles pectorales reçoivent leur sang ; cranialement par rameaux perforant de l'**artère thoracique interne** , médialement par l'**artère épigastrique craniale superficielle**, et latéralement par des rameaux mammaires des **artères intercostales**. Ainsi que l'**artère thoracique latérale**, les mamelles abdominales et inguinales sont desservies par les **artères épigastrique superficielles , craniale et caudale**, qui courent à leur face dorsale et s'y anastomosent.

Les **ML** inguinales reçoivent en outre quelques divisions émises par l'origine des rameaux labiaux ventraux des **artères honteuses externes**.

L'irrigation artériolaire **chez la Chatte** est disposée à quelques détails près comme **chez la Chienne** ,L'irrigation des mamelles axillaires et thoraciques est assurée par:

- _ Des branches perforant la paroi thoracique, provenant **de l'artère thoracique interne**.
- _ Des branches cutanés de **l'artère intercostales intérieures**.
- _ **Artère thoracique latérale**.
- _ Une branche **de l'artère axillaire**.

La paire de **ML abdominale craniale** ,est irriguée par l'artère craniale épigastrique superficielle provenant de l'artère thoracique interne; en effet ,celle-ci , après la huitième cote et après avoir donné **l'A musculo-phrénique**, devient l'artère craniale épigastrique profonde destinée au muscle droit de l'abdomen ,et en une craniale épigastrique superficielle .

Partie bibliographique

L'irrigation des mamelles abdominales caudales et inguinales est assurée en grand partie par **l'A épigastrique caudale superficielle** qui provient de **l'A honteuse externe** (BARONE R 1978/1990).

Cette irrigation caudale est renforcé par des branches cutanées de **l'A phréno-lombaire** et de **l'A circonflexe iliaque profonde**.

3-1-2)- Irrigation veineuse

Les veines sont satellites des artères mais sont plus volumineuse et plus richement anastomosée.

Trois remarques importants sont à faire :

_ Dans l'espèce féline ,des petites veines peuvent traverser la ligne médiane et peuvent ainsi favoriser le passage de Cs tumorales dans la glande controlatérale (**HYDEN DW,NJELSEN SW 1984**).

_ Un drainage directe au travers de la paroi thoracique par les veines thoraciques internes et intercostales est possibles .

_ La glande au repos ne disposent que d'une irrigation artérielle et veineuse réduite l'importance de la vascularisation est ici en rapport direct avec la taille de tissu glandulaire mis en jeu (**MANN FA 1984**).

3-1-3)- Irrigation lymphatique

Les vaisseaux lymphatique mammaires prennent naissance au niveau de lobules glandulaires et forment autour de la tétine un plexus sous-aréolaire; les vaisseaux plexus rejoignent des canaux collecteurs qui se jettent dans les ganglions.

Les deux paires antérieures sont drainées par des vaisseaux ,allant au lymphocentre axillaire formés de trois à cinq ganglions dans **l'espèce féline** ,cheminant dans le parenchyme et le tissu conjonctif sous-cutané péri mammaire .Ses vaisseaux efférents se jettent dans les gros troncs collecteurs du thorax.

D'après une étude d'APOSTOLEANO, il existe une possibilité de drainage par le ganglion sternal, situé entre l'artère thoracique interne et le sternum; cela permettrait un passage direct de Cellules Tumorales à l'intérieur des cavités thoraciques ou abdominales. (**APOSTOLEAO E.C1925**),(**PELLERINJL1977**),(**BARONER1990**).

Partie bibliographique

La paire intermédiaire de mamelle peut être drainée par un ou l'autre des deux groupes ,le plus souvent par les deux à la fois.

Les deux paires postérieure sont drainées vers le lymphocentre inguinale superficiel formés de trois ganglions ;ces ganglions sont situés dans le tissu conjonctivo-adipeux inguinale entre la paroi abdominale et le bord postérieur de la mamelle inguinale qui les recouvre presque entièrement

NB: chez la Chienne, le plus souvent ce ganglion est unique. Il existe quelque fois un petit nœud lymphatique accessoire,les trois paires antérieures sont drainées par les nœuds lymphatiques:

_ NL axillaire accessoire ; NL axillaire propre ; NL crânial.

Des anastomoses entre les drainages antérieure et postérieure sont fréquemment observées ;ont également été décrites ,des anastomoses hétérolatérales, reliant une glande à sa symétrique. Ceci explique la possibilité des métastases dans un ganglion qui ne dessert habituellement pas la mamelle concernée .

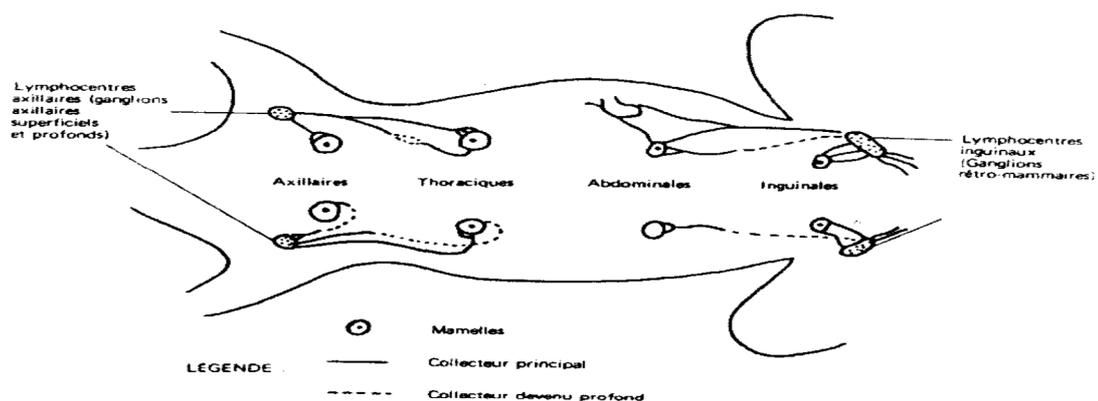


figure 6: irrigation lymphatique des mamelles de la Chatte.
PELLERIN (106).

Partie bibliographique

Tableau05: Le drainage lymphatique des mamelles chez la Chienne ; présentée dans le tableau suivant .D'après MENTIER

Mamelle	Noeuds lymphatiques
Thoracique antérieure ou M1 (ou T1)	- NL axillaire -NL sternal crânial
Thoracique postérieure ou M2 (ou T2)	
Abdominale antérieure ou M3 (ou A1)	- NL axillaire essentiellement mais aussi drainage caudal (nœud lymphatique inguinal superficiel)
Abdominale postérieure ou M4 (ou A2)	- NL inguinal superficiel
Inguinale ou M5 (ou I)	- NL inguinal superficiel - NL ilio-sacré

3-2)- Innervation

L'innervation est en majeure partie assurée par les branches cutanées latérales **des nerfs spinaux ventraux thoraciques et lombaire** qui vont aux mamelles de la troisième paire thoracique à la troisième paire lombaire incluses.

Les mamelles thoraciques sont innervées par les branches cutanées ventrales **des nerfs intercostaux satellites** des mêmes artères et veines .

Les mamelles abdominales et inguinales reçoivent parfois quelques ramifications des branches musculaires **des nerfs spinaux ventraux** qui innervent les muscles abdominaux.

Le nerf spermatique externe qui émerge du canal inguinale et suit le trajet des vaisseaux épigastriques superficiels caudaux ,participe également à leur innervation vasomotrice.

Les tétines et les parenchymes sont pourvus d'une importante innervation sensorielle; on y trouve en effet des récepteurs de la douleur , du toucher , de la température et de la pression ; en revanche , la présence de chémorécepteurs est discutée(BARONE R 1978) (BARONE R 1990).

Il est à remarquer pour finir, qu'il y'a pas d'innervation motrice sécrétoire; des fibres sympathiques innervent les sphincters lisse.

Partie bibliographique

Ainsi ,la glande mammaire , de par sa structure histologique, son irrigation et son innervation ,est un organe à part entière ;celui-ci occupe une place privilégiée chez les mammifères ,car il est en effet le siège d'une activité primordiale : **la lactation** .

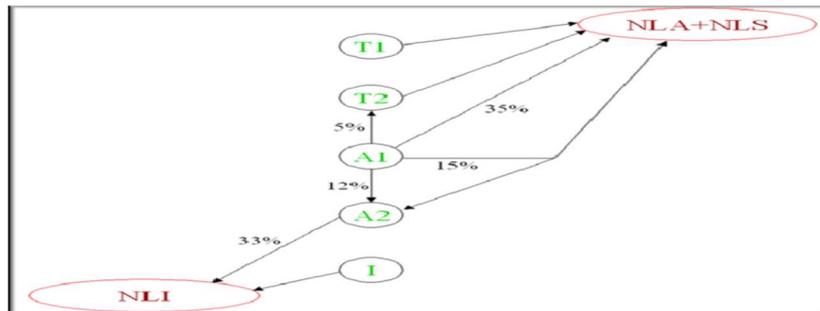


FIGURE : Schéma montrant le drainage lymphatique des mamelles de la chienne pour une chaîne latérale. Selon les schémas de Magnol *et al.* . (MISDORP W.)

Légende : T1 : 1^{er} mamelle thoracique

T2 : 2^{ème} mamelle thoracique

A1 : 1^{er} mamelle abdominale

A2 : 2^{ème} mamelle abdominale

I : mamelle inguinale

NLI : noeuds lymphatiques inguinaux superficiels

NLA : noeud lymphatique axillaire (ou axillaire accessoire)

NLS : noeud lymphatique sternal crânial

Les flèches indiquent le sens de drainage.

Les pourcentages indiquent la part de drainage des différentes voies pour A1

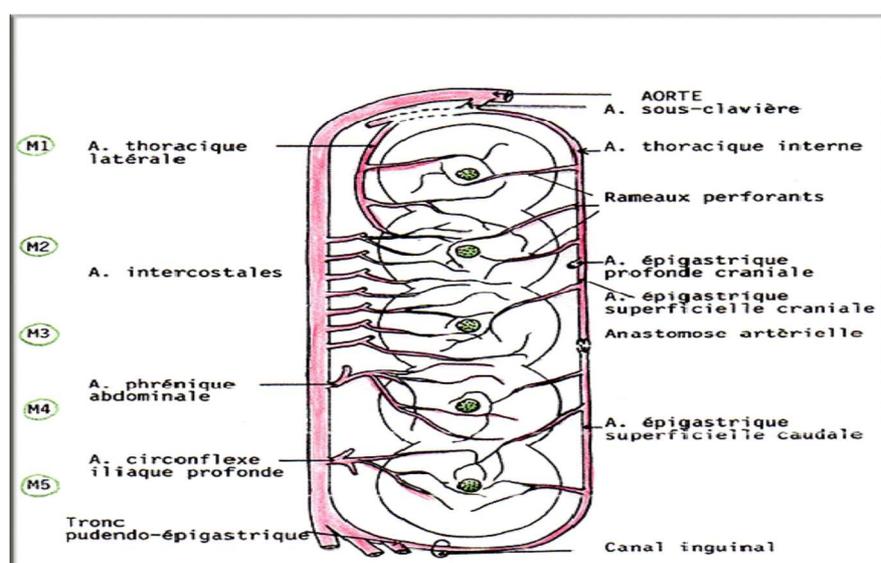


FIGURE : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne(SILVER I.

CHAPITRE II:

PHYSIOLOGIE DE LA MAMELLE

Partie bibliographique

Chapitre II : Physiologie de la mamelle

La lactation constitue la fin de cycle de reproduction ,elle prolonge la vie intra-utérine et est régulée par la plupart des hormones qui ont précédé à la gestation .

Nous avons déjà évoqué en début de chapitre la première phase de la lactation , constituée par la croissance du tissu épithélial ou mammogénèse . Nous allons maintenant voir successivement la lactogénèse (ou la montée laiteuse) , et la galactopoïèse ou entretien de la sécrétion lactée et l'éjection de lait .

Chacune de ces phases est sous la dépendance hormonale de l'hypophyse .(SCHEMA Fig 10)

Le rôle de l'hypophyse est d'autant plus important qu'une ablation complète de l'hypophyse.

Chez la chatte en lactation , entraine un arrêt brutal de la sécrétion lactée ; seule l'injection d'extraits totaux d'hypophyse permet de compenser les effets de l'hypophysectomie.

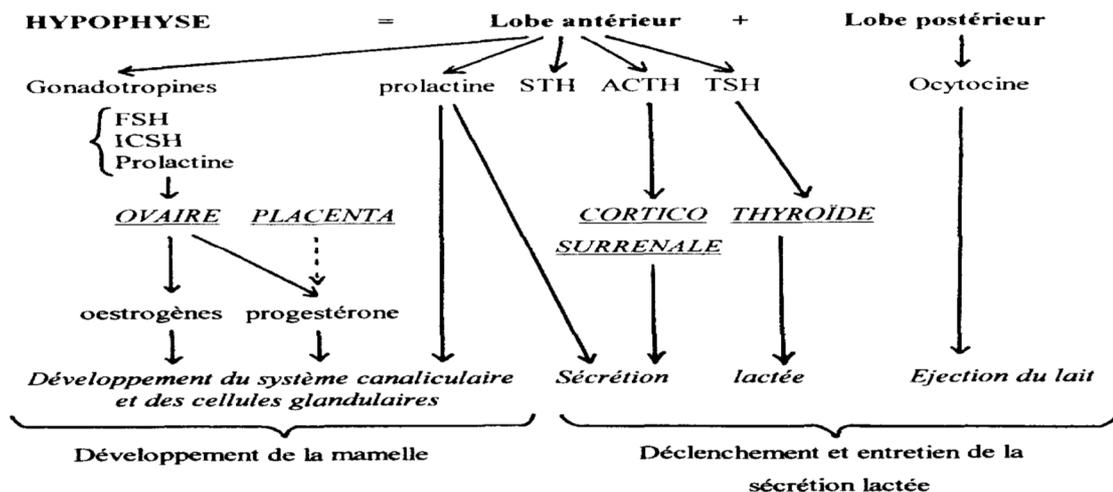


Figure:rôle de l'hypophyse : (KOLBE1965

1)- La lactogénèse

1-1)- Les facteurs de la lactogénèse

Après la fécondation et au cours de la gestation , le taux d'oestrogène diminue tandis que le taux de progestérone augmente ; ce dernier taux atteint une valeur suffisante pour constituer un frein puissant à la sécrétion lactée favorisant ainsi les phénomènes de croissance tissulaire et non pas de sécrétion .

Partie bibliographique

Les effets de P4 à ce stade est encore mal connu, mais il semble qu'elle agit directement sur le développement des acinis et indirectement, en favorisant l'action mammogénèse de l'œstradiol. D'autre part, elle freine, au niveau hypophysaire, la sécrétion de prolactine, empêche que celle-ci stimule l'expression des gènes de la protéine de lait, et inhibe ainsi la synthèse de la caséine et des autres composants de lait.

Lorsque la parturition est proche, les niveaux de E2 augmentent progressivement tandis que la sécrétion de P4 devient moins stable et moins et moins élevée.

A la mise bas, l'expulsion du placenta provoque une inversion du rapport E2/P4, ce déséquilibre induit une sécrétion hypophysaire de prolactine, sécrétion sans doute permise par une déconnexion du système hypothalamo-hypophysaire; l'hypothalamus joue en effet un rôle inhibiteur sur la sécrétion de cette H lutéotrope par l'intermédiaire des PIF (Prolactin inhibiting factor) parmi lesquels on retrouve la dopamine ou l'acide gamma-aminobutyrique). La prolactine est un H polypeptidique de 211 résidus, sécrétée par des Cellules éosinophiliques spécialisées de l'hypophyse antérieure nommée (cellules lactotrope ou cellules à prolactine). Elle tient un rôle essentiel dans la lactogénèse, mais n'agit pas seule. Parmi les autres molécules favorisant directement ou indirectement la montée laiteuse, peuvent être citées :

_ **Les glucocorticoïdes** : ceux-ci stimulent la synthèse des caséines et agissent comme amplificateurs de la prolactine.

_ **Les facteurs stimulant la sécrétion de prolactine "PRF" (prolactin relasing factor).**

_ **La sérotonine** : elle augmente la sécrétion de PL par un mécanisme mal précise (KAISER R C 1963).

_ **la TRH neuropeptide** contrôlant la sécrétion de **TSH** est hyperprolactinémiant.

_ les substances opiacées endogènes de même que l'œstradiol stimule la sécrétion de **PL**.

_ De nombreuses autres facteurs interviennent dans le contrôle de la sécrétion de **PL**, mais leur rôle physiologique est mal connu (**noradrénaline**, **histamine**, **LHRH**, **neurotensine**...).

REMARQUE: Les corticoïdes ont un effet synergique de la PL sur la traduction en réduisant la dégradation des ARN messagers, la P4 a un effet inhibiteur de la PL au niveau de la

Partie bibliographique

transcription des gènes , son action reste donc dépendante de la présence de récepteurs dans la Cellule mammaire .(C.THIBAUT,M-C.LEVASSEUR 1991).

1-2) La Sécrétion lactée (galactopoïèse):

Au début de la gestation , les cellules sécrétoires s'organisent autour de la lumière , vide de sécrétion ; leur partie basale est ancrée sur une structure de collagène IV.

Au fur et à mesure de la gestation , le cytoplasme s'accroît considérablement , les cellules se dotent de structures caractéristiques d'une sécrétion qui se prépare : mitochondries nombreuses, noyau réticulé et vésicule , nombreux grains de sécrétions protéiques et gouttelettes lipidiques visibles à l'apex des cellules , mais peu ou pas de sécrétion dans la lumière des alvéoles .

Juste avant la parturition , la lumière alvéolaire est encore petite , bien qu'elle contienne un matériel sécrétoire abondant. Les Cs sont très polarisées ; en effet de nombreux globules lipidiques , dont les plus volumineux sont à l'apex, envahissent le cytoplasme.

Au moment de la montée laiteuse , le matériel sécrétoire intracellulaire passé dans la lumière de l'acinus; celle-ci se distend alors que les Cellules épithéliales prennent un aspect tiré sous la pression des produits de sécrétion .

Les produits de sécrétion sont sous la forme de gouttelettes lipidiques de 4 microns de diamètre et de granulation protéiques 0.1 à 0.3 microns de D: les lipides migrent vers le pôle alvéolaire de la C pour être excrétés au niveau des microvillosités de la membrane apicale ; les caséines synthétisées seulement à ce moment , s'associent en micelles au lactose pour migrer ensuite vers l'apex cellulaire .

Ces produits sont sécrétés sans interruption pendant toute la lactation ; néanmoins le type de sécrétion varie selon le stade de la lactation :

_ Au début , elle est de type **méocrine** , c'est -à-dire que des petites fragments de la membrane apicale sont libérés en même temps : le produit sécrété est alors appelé **COLOSRTUM**.

_ Puis , elle devient **apocrine** : le produit sécrété est **le lait**.(SIMONTH, LE BARS H 1953).

REMARQUE: il est important de noter ici que la quantité de lait produite varie sensiblement avec **l'hérédité ,la nutrition , l'âge l'état de santé , l'irrigation sanguine essentiellement l'activité de SN**.

Partie bibliographique

2) _ Galactopoèse et éjection de lait

Ces deux fonctions sont complexes et font intervenir à la fois des mécanismes neurologique et endocriniens.

2-1) Rôle de l'hypophyse:

Comme nous l'avons vu sur le schéma précédent (**Fig 10**) , l'antéhypophyse est à l'origine de la sécrétion de l'**ACTH** et de la **TSH** qui provoque respectivement la sécrétion de corticostéroïdes et de thyroxine ; ces derniers facteurs semblent potentialiser l'action de la PL aboutissent à l'entretien de la sécrétion lactée .

L'éjection du lait , quant à elle , fait intervenir la posthypophyse , par l'intermédiaire de l'ocytocine.

Voyons plus précisément maintenant le mécanisme d'éjection du lait.

2-2)_ Le réflexe neuroendocrinien de l'allaitement :

Ce réflexe est connu depuis **1934** grâce aux expériences effectuées par **SEYLE , COLLIP et THOMSON**.

2-2-1)_ L'arc ascendant :

Les éléments sensitifs , représentés par les terminaisons nerveuse sensibles du mamelon , enregistrent les excitations directes dues à la tétée et le transmettent , par l'intermédiaire de la moelle épinière et du bulbe , à un deuxième neurone partant du thalamus , qui va agir sur l'hypothalamus.

Les noyaux de l'hypothalamus sécrètent alors l'**Oct** stockée ensuite dans le lobe postérieur de l'**Hypophyse**.

La sécrétion d'**Oct** peut également être induite de manière psychogène , par excitation du cortex cérébral par la présence des chaton.(PALHA N 2001) (**Fig 11**).

2-2-2)_ Centre réflexe glandulaire :

C'est un centre mixte neuro-glandulaire constitué par des neurones spécialisés de l'**Hyp** en liaison avec deux sortes d'effecteurs endocriniens.

_ Les effecteurs de la galactopoïèse situés dans l'**antéHyp** .

Partie bibliographique

_ Les effecteurs d'éjection du lait situés dans la **postHyp** .

Lors de l'allaitement ,**Oct** libérée par la **postHyp** est en quantité trois fois plus importante que l'ensemble de complexe galactogène sécrété par l'**antéHyp**.(**PALHA N 2001**) (**Fig 11**).

2-2-3)_ l'arc descendant:

Le lait sécrété de façon continue pendant toute la durée de la lactogènes, s'accumule dans les acini , les canaux excréteurs et les sinus galactophores. La pression de la sécrétion étant bien sur en fonctions de l'état de réplétion .

L'**Oct** est transportée par voie sanguine jusqu'à des récepteurs tissulaires représentés par des Cellules épithélial entourant les acinis et les canaux , elle entraine alors la contraction des acinis.

L'action de l'**Oct** est combinée ici à celle d'une autre H post hypophysaire , la vasopressine , qui exerce une action vasoconstrictrice sur les fibres musculaires lisse des vaisseaux et qui permet le relâchement des sphinctères

La vidange acineuse permet alors , en raison de la chute de pression , la reprise de l'activité sécrétoire de l'épithélium .

Par la suite , l'**Oct** n'intervient plus dans le phénomènes d'éjection du Lait car elle est rapidement détruite dans l'appareil circulatoire ; le Lait s'écoule alors uniquement sous l'effet des mouvements de succion de chaton .

Dans certains cas , l'éjection de Lait ne s'effectue pas malgré la tétée ; cela peut provenir soit d'un manque d'**Oct** , soit d'une diminution de la circulation sang au niveau de la glande , soit d'un manque de sensibilité des récepteurs tissulaire à l'**OCT** .(**PALHA N 2001**) (**Fig 11**) .

Il y a alors rétention de Lait dans la ML ,suivie rapidement du collapsus des capillaires et de l'involution de la glande ; des résidus lactés peuvent être à l'origine de l'apparition des kystes .

Partie bibliographique

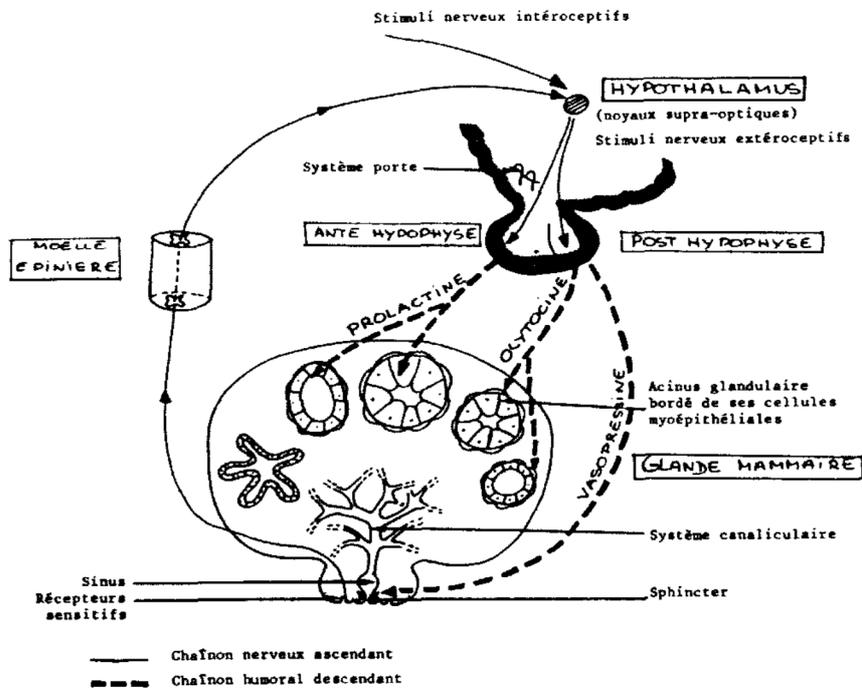


figure 8: mécanismes de la galactopoïèse et de l'éjection du lait. MILHAS (83).

Chapitre III

ETIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE

DES TUMEURS MAMMAIRES

Chapitre III : ETIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS MAMMAIRES

-A) La fréquence

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes des chiennes et représentent environ la moitié de toutes les tumeurs des chiennes (**KUTZMAN ID, GILBERSTON S R et al 1971**).

Les tumeurs mammaires sont les plus fréquentes chez les chiennes que chez n importe quel animal domestiques et sont trois fois plus fréquentes chez la femelle . (**DORN CR , TAYLOR DON et al 1986**)(**PREISTER WA , MONTEL N 1971**).

Chez le chat les tumeurs mammaires arrivent en troisième position pour leur fréquence après les cancers hématopoïétiques et les tumeurs cutanées (**HAYDEN DW , NEILSEN et al 1971**) .

Des études de **DORN** et **COLL 1968** portant sur toute une région de Californie , et donnant les résultats suivantes (**DORN ROC ,D,O,N, et al 1986**).

_ **Fréquence des néoplasie félines :155.8 /1000 .**

_ **Fréquence des néoplasie mammaires félines : 12.8/100 000 .**

De même , les rongeurs , moins en tant qu' animaux de compagnie qu' en tant qu' animaux de laboratoire , peuvent développer spontanément des cancer de la mamelle (**PALHA 2001**).

Par rapport à l'ensemble des néoplasie félines :

Les auteurs d'Europe Continentale placent globalement les tumeurs mammaires à la première place , tandis que les auteurs anglo-saxons ne leur accordent que la troisième ou quatrième place , derrière les hémopathies malignes , les tumeurs cutanées et digestives (**HAYEN ; NEILSEN ;COTARD ;MOULTON ,PARODI, PELLERIN**).

-B) Le nombre et la localisation des nodules tumoraux

Au moins **50%** des chiennes ayant une tumeur mammaire présentent plusieurs localisations (**SONNENSCHNEIN EG , GLICKMAN ? LT et al 1991**)(**KUTZMAN ID , GILBERTSON SR1986**) .Certains études suggèrent que les tumeurs sont plus fréquentes sur la glande

Partie bibliographique

mammaire caudale, alors que d'autres études décrivent une distribution uniforme dans le tissu mammaire (**GREGORY KOGIL VIE et al 1997**).

Auteurs	Date	Nombre de tumeurs félines	Nombre de tumeurs mammaires félines	%tumeurs mammaires / tumeurs totales félines	Rang des tumeurs mammaires félines
LADKANY	1943	300	90	30.0	1
MULLIGAN	1951	66	05	7.5	
TAMASCHKE	1951/52				
NIELSEN	1952	39	21	53	1
COTCHIN	1957	464	45	9.7	3
MISDORP	1964				
UBERREITER	1965	92	49	53	1
SCHMIDT/LANGHAM	1967	256	28	11	3
STUNZI	1967	248	12	5	4
WHITEHEAD	1967	165	29	17.5	2
DORN	1968	621	35	M+F 5.6/F 17	M 5/F 3
UBERREITER	1968				1
BRODEY	1970	395	55	14	4
HOWELL	1970	08	03	37.5	1
PRIESTER	1971	488	23	4.7	5
HAYDEN	1971				3
WEYJER	1972				
COTARD	1975	172	108	63	1
PATNAIK	1975	289	29	10	

Tableau06 :pourcentage des tumeurs mammaires féline

Partie bibliographique

D'après certains auteurs , la tumeur peut atteindre n'importe quelle glande mammaire ou la totalité de celle-ci et est observé autant de cote gauche que de coté droit .Plus de**50%** des chattes présents une atteinte de plus d'une glande ,une incidence légèrement supérieure a été notée sur les deux glandes craniales par certains chercheurs (**HAYES A et al 1977 BAKERG 1972**).

La fréquence la plus forte est observé pour les mamelles axillaires et inguinale .Ce ci pouvant être du aux membres qui ,par frottement provoqueraient une plus grande excitation de la glande (**WEIJER K et al 1972**).

Selon certains auteurs , les mamelles postérieures sont les plus fréquemment atteintes comme chez la chienne (**KOKUUSLUS C .AKKA YAN C 1972**).

1- Etiologie des tumeurs mammaires :

1--1) - Facteurs prédisposant :

1-1-1) – Age :

La plupart des chiennes ayant des tumeurs mammaires sont vieux ; l'âge moyen des animaux atteints est de **10 à 11 ans** , et l'intervalle va se **2 à 16 ans** (**KUTZMAN ID et al 1986**).

Dans une études sur les tumeurs mammaires , tous les chiens ayant moins de **6 ans** présents des tumeurs bénignes (**KUTZMAN ID et al 1986**).

Des tumeurs mammaire ont été décrite chez les chats âgé de **9 mois à 23 ans** ; l'âge moyen des chats atteints est de **10 à 12 ans** .(**JOHNSON DW , HAYDEN DW , KIANG DT et al 1984**) (**MOULTON JE 1978**) (**HAYES DW , NEILSEN SW 1971**).

Les données varient peu d'un auteur à l'autre ; tous s'accordent pour dire que tumeurs malignes touchent les **chattes âgées** , en général de **8 à 14 ans** , avec une moyenne variant de **10 à 12 ans** . En revanche , les tumeurs mammaires félines dites bénignes touchent les animaux plus jeunes « **Tableau 07** ».

1-1-2)_Sexe :

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes des chiennes et représentent environ la moitié de toutes les tumeurs des chiennes ; à l'opposé , les tumeurs mammaires son rare chez les males , représente moins de **1%** ce type tumoral (**KURZMAN ID** ,

Partie bibliographique

GILBERTSON SR 1986)(PREISTER WA 1971) .

La majorité des cas sont des femelles non stérilisées ,mais cette affection touche aussi des chats males (**DORN CR , TAYLOR DON et al 1968**).(HAYES 1977)(**MOULTON JE 1978**).

Les hommes sont atteints dans un ratio d'environ un homme/100 femmes (**N. DALY-SCHVEITZEN et al 2003**).

Auteurs	Age moyen	Ages extremes
COTCHIN ,1957	11,2 ans	6 _16 ans
SHMIDT et LANGHAM ,1967	10,7 ans	4 _15 ans
BRODEY ;1970	12,6 ans	
HAYDEN et NIELSEN, 1971	12 ans	3 _16 ans
WEIJER et COLL , 1972	10,8 ans	2,5 _19 ans
COTARD , 1975	11,3 ans	1 _20 ans
PELLERIN , 1977	10,2 ans	1 _18 ans

Tableau07 : l'âge moyen et extrême de l'atteinte tumorale félines

1-1-3)_ Pseudo-gestation :

D'après certains auteurs , de nombreux facteurs de risques associés aux tumeurs mammaires chez les humains ne semblent pas être significatifs chez les chiens. Ces facteurs sont l'âge de première portée , cycle œstral anormal et pseudo-gestation (**ALLEN SW , MAHFFEY GA 1989**)(**SCHNEIDER R , DON CR , TAYLOR DON 1969**).

Une autre étude montre que le diagnostic du tumeur mammaires chez la chienne peut être suspecté sur la base commémoratif comprenant des chaleurs irréguliers , et des lactation inexplicées (**SONNENSCHNEIN EG , GILIKMAN L et al 1991**) (**KUTZMAN ID , GILBERTSON SR 1986**).

La chatte est une espèce saisonnière ,poly oestrienne et à ovulation provoquée .

S'il y a accouplement , la stimulation du col utérin déclenche un réflexe neuroendocriniens aboutissant à l'ovulation ; la sécrétion de P4 débute en **24 à 48 h** . S'il y a pas d'implantation , le **CJ** régresse . Lors de pseudo-gestation , le **CJ** ne régresse pas et continue a sécrété **la P4** (**HAYDEN DW , JOHNSTON et al 1981**)

Partie bibliographique

Il a été suggéré que de fréquents épisodes de pseudo-gestation favoriseraient le développement de lésions pré néoplasiques dans les mamelles des chiennes (**GOBELLO C , GORRADA Y 2001**).

Plusieurs auteurs tels que **DONNAY et al 1994**, ou **VERSTEIGEN et ONCLIN 2003**, ou **ELSE et HANNANT 1979** affirment que les chiennes ayant des antécédents de lactation de pseudo-gestation courent plus de risques de développer des tumeurs mammaires que les chiennes chez qui aucune lactation de pseudo-gestation n'a été détectée .

La prédisposition aux tumeurs mammaires chez les chiennes ayant présenté une lactation de pseudo-gestation , peut être par la rétention de lait dans la mamelle sans aucune vidange , il s'ensuit une distension de la glande mammaire responsable d'hypoxie locale des acini par compression des vaisseaux sanguins, l'hypoxie ,est associée à une décharge de radicaux super oxydes dont les produits sont connus pour être cancérigènes (**VERSTEIGEN J , ONKLIN 2003**).

1-1-4) _ Race :

Certaines races présentent une plus grande incidence. Les caniches , les cockers et les bergers allemands sont considérés comme étant plus représentés (**DORN CR et al 1986**)(**PREISTER WA 1971**).

Les chihuahuas et les boxers ont été décrits comme ayant moins de risque de développer des tumeurs mammaires que les autres races (**GREGORY K , OLGIVIE et al 1997**).

Certains chercheurs ont suggéré que le chat de race américaine à poils courts et les siamois présentaient une incidence supérieure aux autres chats (**HAYES A et al 1977**)(**PREISTER WA 1971**) (**MOULTON JE 1978**).

Les siamois peuvent avoir deux fois plus de risques que n'importe quel autre race de développer des tumeurs mammaires (**PREISTER WA 1971**).

Certaines études s'accordent pour reconnaître une prédisposition des chiennes de race par rapport aux chiennes de race croisée , cette différence peut être due à une prédisposition individuelle ou bien héréditaire . (**ZANINOVIC P . SIMICIC V 1991**).

Partie bibliographique

Cependant , trois études indiquent une prédisposition des labradors , des cockers spaniels , des setters et des caniches aux tumeurs mammaires . (ELSE RW , HANNANT D , et al 1979) (MAE L 2001).

APPAREIL	RACES	
	Fréquence supérieure	Fréquence inférieure
Appareil génital femelle	Caniche, Teckel, Yorkshire , Bichon Pinscher	Beauceron , Briard , COLEY, Labrador , Scottish , Terrier , Basset , Beagle , Pekinois setter anglais

Tableau 08 : Fréquence des tumeurs de l'appareil génital femelle selon les races canines , d'après MIALOT et LAGADIC (MIALOT M et al 1990).

Nom des responsables de l'étude , l'année	Plus fort risque de développement de tumeur mammaire	Plus faible risque de développement de tumeur mammaire
Dorn <i>et al.</i> 1968 ; Kurzman et Gilbertson 1986 ; Karayannopoulou <i>et al.</i> 1989 ; Schneider <i>et al.</i> 1970 ; Dorn et Schneider 1976	<i>Races pures (Caniche, Epagneul Anglais, Epagneul Breton, Cocker, Berger Allemand, Bichon Maltais, Yorkshire Terrier, Teckel)</i>	<i>Chiens dits croisés</i>
Mac Even et Withrow 1996		<i>Boxer, Chihuahua, chiens dits croisés</i>
Borge <i>et al.</i> 2011	<i>Boxer</i>	<i>Colley, Berger des Schetland, Bouvier Bernois</i>
Perez Alenza <i>et al.</i> 1998	<i>Pas de prédisposition raciale claire</i>	
Priester <i>et al.</i> 1980 ; Gottwald 1998	<i>Epagneul, Teckel, Caniche</i>	

Tableau 09 - Risque de développement de tumeurs mammaires canines selon les auteurs.

Partie bibliographique

1_1_5) Statut reproducteur :

La stérilisation est connue pour réduire fortement le risque de développement de tumeurs mammaires, qu'elles soient bénignes ou malignes. Le risque rapporté est en effet de **0,5 %** pour les chiennes ayant été stérilisées avant leur premier œstrus, de **8 %** pour celles stérilisées entre le premier et deuxième œstrus, et de **26 %** pour celles stérilisées après leur deuxième œstrus (**Novosad, 2003 ; Fergusson, 1985 ; Sorenmo, 2000**). Cet effet serait la conséquence de degrés différents d'imprégnation du tissu mammaire aux hormones sexuelles. Une méta-analyse récente (**Beauvais et al., 2012**) a cependant remis en cause ce dogme en soulignant de nombreux biais dans les études examinées.

- a)- Le moment de l'ovario-hystérectomie

Une étude a suggéré que les chiennes et les chattes ont un risque sept fois supérieur de développer des cancers mammaires que les animaux stérilisés (**HAYES A 1977**).

Tous les chercheurs ne sont pas d'accord sur ce risque, mais tous sont d'accord sur le fait que les chattes non stérilisées (**HAYES A 1977**) (**PREISTER WA 1971**).

Les chattes atteintes sont des femelles non stérilisées, mais cette affection touche parfois les femelles ovario-hystérectomisées (**MOUHON JE 1978**) (**PREISTER WA 1971**) (**HAYES A 1978**)

-une étude a montré que l'ovariectomie a même lorsqu'elle était effectuée à un âge avancé, protégeait contre le développement des tumeurs mammaires (**MISDORP W 1988**)

Il a été démontré que l'ovario-hystérectomie des chiennes avant les premières chaleurs réduit presque à zéro la probabilité de développement des tumeurs mammaires malignes et bénignes (**WITHROW SJ et al 1989**)

De même l'ovario-hystérectomie précoce de la chatte réduit apparemment le risque de tumeurs mammaires dans cette espèce. De plus, la castration des chiens mâles entraîne une réduction spectaculaire de l'incidence de certaines tumeurs comme les adénomes circuminaux et les tumeurs testiculaires ; en particulier chez les chiens cryptorchidies (**WITHROW et al 1989**)

Dans une étude de contrôle de cas, le risque de développement d'un cancer mammaire parmi les chiennes ovario-hystérectomisées était significativement plus faible chez les chiennes qui

Partie bibliographique

avaient été minces entre l'âge de 9 à 12 mois. Parmi les chiennes non stérilisées qui étaient minces à l'âge de 9 à 12 mois, le risque de cancer mammaire n'était pas réduit significativement (SONNENSHEIN EG, GLIKMAN LT et al 1991).

Moment de l'ovario-hystérectomie	Risque de développement d'une tumeur mammaire
Avant le premier œstrus	0,5%
Entre la première et le second œstrus	8%
Après le second œstrus	26%

Tableau 10 : Relation entre le moment de l'ovario-hystérectomie et le risque de développement d'une tumeur mammaire (SARTIU CA et al 1992).

- b)- Rôle préventif de l'ovariectomie sur l'apparition des tumeurs mammaires

Exprimé en fréquence relative d'apparition des tumeurs mammaires chez les femelles ovariectomisées par rapport aux femelles intactes.

Moment de l'ovariectomie	Fréquence relative	Moment de l'ovariectomie	Fréquence relative
Avant la puberté	0.05	Avant 6 mois	9
Entre les 1 ^{ères} et 2 ^{èmes} chaleurs	8	Entre 6 et 12 mois	14
Entre 2 ^{èmes} et 3 ^{èmes} chaleurs	26	Entre 12 et 24 mois	86
Après 3 ^{èmes} chaleurs ou >2.5 ans	Sans intérêt	Au-delà de 24 mois	Sans intérêt

D'après GILSON et BUFF, 2007 (Tableau11)

Le rôle de la gestation est revanche beaucoup plus flou ; on ne dispose que de l'étude de GRAHAM et WILSON portant sur un adénome mammaire associé à une gestation ; cette tumeur a régressé sans récurrence, à la suite d'une ovario-hystérectomie réalisée un mois après la mise bas (GRAHAM ; WILSON 1971).

Partie bibliographique

1-1-6) _ Obésité :

L'hypothèse retenue pour expliquer l'influence de l'obésité à l'âge de 1 an est une modification du début de la maturité sexuelle chez les chiennes et de leur statut hormonal (concentration et disponibilité des hormones sexuelles) . Plus tard, ces deux modifications pourraient favoriser la carcinogénèse mammaire (**GOBELLO C , CORRADAY 2001**) (**PREZ H , LENZAD , RUTTEMAN GR et al 1988**) .

Un régime riche en graisse et pauvre en végétaux peut expliquer la forte incidence des cancers de sein dans les pays occidentaux par rapport au Sud-est Asiatique ou en Afrique noire . Les agents carcinogènes de l'alimentation n'ont pas été clairement identifiés , l'hypothèse est qu'un régime hypercalorique et trop gras facilite une production excessive d'E2 par aromatisation des stéroïdes , dans la graisse corporelle (**N DALY , SCHVEITZEN et al 2003**) .

La corrélation positive entre la qualité de graisses et l'apparition de tumeurs mammaires s'explique par la solubilité des hormones stéroïdes dans les graisses , ce qui faciliterait leur fixation aux récepteurs (**BEDU ,2003**) (**SORENMO 2003**) (**CARROLLK .et al 1968**) .

De plus , le fait que l'obésité soit un promoteur de risque de développement de tumeurs mammaires tant chez la femme que chez la chienne fait suite à la haute conversion métabolique des hormones précurseurs en œstradiol actif par les cellules graisseuses (**RUTTEMAN GR,2002**) .

Il a été montré chez des rats , qu'une restriction énergétique inhibe la prolifération cellulaire et la carcinogénèse mammaire induite par l'œstradiol en retardant la progression des foyers hyperplasiques atypiques en carcinomes , et augmente la mort cellulaire par apoptose (**HARVELL DM STERCKER TE.XIE B . BUCKLES LK . et al 2001**) .

1-1-7)_ Facteurs génétiques :

- Hérité

Les tumeurs mammaires sont généralement acquises , mais l'hypothèse d'une possible transmission héréditaire a été émise .

Partie bibliographique

Toutefois , il faut garder à l'esprit que la transmission du risque tumoral d'une génération à l'autre peut se faire de deux façons :

_ **génétique sensu stricto** , par la présence de gènes favorisants , ou l'absence de gènes inhibiteurs , dans le génome de glandes ; c'est-à-dire ce gène agit seulement sur le développement ou l'inhibition d'apparition des lésions tumorales dans la glande mammaire.

_ **épigénétique généralement virale** .

Ces deux modalités sont plus ou moins complémentaires . La rareté de ce phénomène dans l'espèce fait que la distinction entre ces deux formes est difficile , particulièrement lorsqu'aucune particule virale ne peut être mise en évidence .

L'existence de gènes privilégiés dans le processus tumoral est une chose sûre, ces gènes ne le sont plus de spécificité d'espèce ni d'organe (**PALHA 2001**).

Une étude concernant l'éventualité d'une prédisposition familiale au développement des tumeurs mammaires a été réalisée en **1998** , elle se base sur la probabilité que l'apparition des tumeurs mammaires soit transmise d'un géniteur particulier , afin d'établir le lien entre l'appartenance à une famille et l'apparition de tumeurs mammaires .

Elle a été menée sur la descendance de **28** chiennes de race belge, un examen clinique précis a été effectué sur chaque chienne née de ces **28** génitrices et de **6** mâles .

Elle met en évidence l'existence de deux phénotypes extrêmes concernant l'incidence des tumeurs mammaires : un phénotype « sensible » fréquence élevée **5** chiennes atteintes sur **7** qui présenteraient **100** fois plus de risque de développer une tumeur mammaire que la famille « résistante » .

La famille « résistante » est caractérisée par un âge tardif d'apparition , moins de **50 %** des animaux sont atteints à **17**ans , alors que **50%** des animaux appartenant à la famille sensible ont développé une tumeur mammaire à l'âge de **7** ans et demi (**BEDU 2003**)(**SCHAFFER BW ,SCHARADE et al 1998**)

Chez la femme une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée , il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire de sein . Le risque relatif est multiplié par deux ou trois , pour une femme ayant une parente atteinte avant **40** ans , ou si elle a eu un cancer bilatéral.

Partie bibliographique

Un risque génétique est retrouvé dans **5% à 8%** de l'ensemble des cancer de sein (**N.DALY-SCHVEUTZEN et al 2003**).

Tableau 12 : Nombre de tumeur mammaire des différents types histologiques dans les familles dites « résistance » et « sensible » **d'après BEDU , SCHAFER et al (BEDU 2003)**.

Famille Types histologiques	Résistante	Sensible
Tumeurs bénignes	70	149
Adénomes simple	25	19
Adénome complexes	35	87
Tumeurs bénignes mixtes	7	22
Tumeurs malignes	20	39
Adéno- carcinome simple	7	12
Adéno-carcinome complexe	3	17
Carcinomes solides	8	6
Carcinome à cellules fusiformes	1	1
Carcinome à cellules squameuses	0	1
Carcinome anaplasique	1	2

- 1-1-8) Facteur hormonal

L'implication des hormones constitue le facteur de risque le plus étudié . En effet , elles occupent une place prépondérante dans la pathogénie des tumeurs mammaires .

a/ Les hormones stéroïdiennes_: œstrogène E2 et progestérone P4

Le rôle des hormones sexuelles stéroïdiennes « E2 et P4 » dans la pathogénie des TMC a été établi (**RUTTEMAN 1990**) .L'hypothèse de l'influence des récepteurs des hormones stéroïdiennes sur la carcinogénèse mammaire est basée sur l'observation que les chiens stérilisés à jeune âge présente une prévalence moins importante de TMC(**KLOPFLEISH et al 2011**).

Partie bibliographique

Le tissu glandulaire mammaire normal contient à la fois des récepteurs aux E2 et aux P4 (**RUTTMAN et al 2001**). L'activité des récepteurs ostrogénique intervient dans la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales mammaire et leur expression est physiologiquement intimement liée à celle des récepteurs progésteronique. Il est possible qu'aussi bien la stimulation des récepteurs oestrogénique que la différence du niveau d'expression puisse contribuer à la croissance et au comportement clinique des TMC (**KLOPFEISHER et al 2011**).

Au sein du tissu mammaire tumoral, ces récepteurs ont été identifié mais dans des proportions différentes des tissus sains (**Sartin et al. 1992**). Ces récepteurs sont présents en proportion plus importante dans le tissu mammaire normal et dans les tumeurs mammaires bénignes par rapport aux tumeurs malignes, les métastases de tumeurs mammaires ne contiennent généralement pas de récepteurs à ces hormones (moins d'un cas sur deux). Ainsi, il semble que ces hormones stéroïdiennes ont encore une action sur leurs cellules cibles dans les premiers temps de la carcinogenèse, action qu'elles perdent dans les stades avancés de la mise en place du processus néoplasique. Cela semble montrer une perte de dépendance aux stéroïdes pendant la progression vers la malignité (**Rutteman et al. 2001 ; Lana et al. 2007**). Toutefois, il persiste une controverse concernant la valeur pronostic des récepteurs stéroïdiens. Certains affirment que les récepteurs stéroïdiens ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale, d'autres montrent que la diminution de l'expression en récepteurs oestrogéniques associées à une augmentation de l'expression en récepteurs progésteroniques est associée à un comportement clinique défavorable pour les cas présentant des carcinomes mammaires (**Klopfleisch et al. 2011**).

b. L'hormone de croissance :

La GH a un effet direct positif sur la croissance du tissu mammaire. L'excès de production d'hormones de croissance (GH) induit par la progestérone pourrait influencer le développement des tumeurs mammaires (**Rutteman 1990**). Dans l'étude de **Van Garderen et al. (1997)**, la production de GH a été retrouvée dans la grande majorité des tumeurs mammaires bénignes ou malignes mais son rôle n'a pas été élucidé. Cette production pourrait être le témoin de la tumorigenèse, et agirait sur la prolifération de cellules épithéliales mammaire sensibilisée et transformées.

La GH présente également des effets indirects sur le facteur de croissance insulín-like I (**IGF-I**). Les facteurs de croissance insulín-like ont un rôle crucial dans la prolifération cellulaire normale mais également dans la transformation maligne. **IGF-I** est impliqué dans la

Partie bibliographique

tumorigenèse des TMC. Des études ont montré que les femmes présentant des concentrations sériques basses en **IGF-I** avaient un risque réduit de développer un cancer du sein (**Cohen *et al.* 2000**). Des études sur des souris transgéniques présentant une surexpression **d'IGF-I** montrent un développement anormal de la glande mammaire et une incidence des tumeurs mammaires plus importante (**Sorenmo 2003**).

C . La prolactine :

La prolactine est une hormone connue d'abord pour sa production au niveau l'hypophyse antérieure et présente de multiples activités biologiques. Par exemple, elle possède une activité lactogène sur le tissu mammaire, un rôle de facteur de croissance, de neurotransmetteur et d'immunorégulateur sur différents tissus, qui peuvent eux-même la sécréter (action autocrine-paracrine).

Des récepteurs à la prolactine ont été trouvés dans les tumeurs mammaires mais leur rôle n'a pas été clairement élucidé à cette époque (**Rutteman 1990**). Une étude cas/témoin réalisée par **Queiroga *et al.* (2005)** a montré que le niveau de prolactine était significativement plus important dans les tissus mammaires tumoraux (bénins ou malins) que dans les tissus sains. A noter que les concentrations sériques en prolactine des chiens présentant des TMC bénignes n'étaient pas significativement différentes de ceux présentant des TMC malignes. Cela suggère que les TMC pourraient être une source de prolactine et que celle-ci pourrait avoir une action autocrine/paracrine sur l'entretien du processus tumoral (les mêmes conclusions ont été faites concernant les hormones stéroïdiennes dans cet article).

. C- Influence des traitements contraceptifs :

L'usage d'une combinaison d'oestrogène et de progestérone (**acétate de médroxyprogestérone**) pour prévenir les chaleurs ou pour traiter une pseudogestation pourrait, selon les auteurs, augmenter l'incidence des néoplasies mammaires (**Rutteman 1990 ; Stovring *et al.* 1997**). Selon **Rutteman *et al.* (2001)**, la progestérone ou les progestatifs de synthèse tels que l'acétate de **chlormadinone** ou l'**acétate de médroxyprogestérone (MPA)** ont différents effets sur la glande mammaire de la chienne. En effet, ils induisent un développement lobulo-alvéolaire complet de la glande mammaire, avec une hyperplasie des éléments sécrétoires et myoépithéliaux. Les oestrogènes, quant à eux, stimulent la croissance canalaire.

1- Progestatifs de synthèse

Il a été démontré que les progestatifs injectables utilisés pour la prévention des chaleurs chez la chienne augmentait l'incidence des TMC bénignes, mais pas des TMC malignes (**Misdorp et al. 1991 ; Selman et al. 1994**). Une autre étude plus récente (**Stovring et al. 1997**) montrera par la suite une augmentation de l'incidence de ces dernières. En effet, l'administration de **MPA** en vue de prévenir les chaleurs présente un risque important de développement de TMC, la majorité étant malignes.

L'administration de progestatifs de synthèse a pour effet d'augmenter la sécrétion de GH. L'expression du gène de la GH induite par les progestatifs est présente aussi bien dans l'épithélium glandulaire mammaire normal que dans certains processus néoplasiques mammaires.

Toutefois, l'expression du gène de la GH pourrait devenir progestérone indépendant au fur et à mesure de l'avancement vers la malignité. Actuellement, il reste à montrer si la production de GH induite par les progestatifs agit comme intermédiaire dans le développement des TMC, par stimulation via les progestatifs. Cependant, la GH pourrait également induire la différenciation de cellules cibles et diminuer leur sensibilité aux pulsions tumorigènes (**Rutteman et al. 2001**).

Parallèlement à l'augmentation de production de GH induite, chez le chien, par les progestatifs, une augmentation du taux sanguin de **IGF-1** et **IGF-II** apparaît, qui pourrait stimuler la prolifération des cellules mammaires (**Rutteman et al. 2001**).

2- OEstrogène versus Progestérone :

Il n'a pas été prouvé que l'administration prolongée d'oestrogènes augmentait l'incidence des tumeurs mammaires chez les chiens. Inversement, l'administration de progestérone à de jeunes femelles beagles conduit à l'apparition d'une plus grande quantité de nodules bénins (**Rutteman et al. 2001 ; Lana et al. 2007**).

2- Oestrogènes et progestatifs :

Le risque de développement de TMC malignes augmente après des administrations expérimentales prolongées d'oestrogènes combinés avec des progestatifs à haute dose ou lors

Partie bibliographique

d'emploi de médicaments avec une activité progestativo-oestrogénique combinée (**Misdorp et al. 1991 ; Stovring et al. 1997**)

4- Dérivés de la testostérone :

Selon l'étude de **Misdorp (1991)**, à long terme, une administration de **19Nortestostérone** à haute dose (125×dose humaine) provoque l'apparition de carcinomes mammaires dans **40%** des cas de chiennes non stérilisées traitées .

1-1-9)-Facteurs nutritionnels

Suite à la découverte de l'impact des facteurs nutritionnels dans le développement de tumeurs mammaires chez la femme, des études ont été réalisées chez la chienne. La consommation d'une **ration ménagère** plutôt qu'une ration industrielle est significativement corrélée à une incidence plus importante de TMC et dysplasies mammaires. L'alimentation industrielle est généralement moins riche en graisses que l'alimentation ménagère où les lipides représentent plus de **40%** de l'apport en calories. Les **lipides** pourraient donc avoir un effet sur la carcinogénèse (**Perez Alenza et al. 1998**). Cependant, **Sonnenschein et al. (1991)** rapportent que, dans leur étude cas/témoin, le pourcentage d'énergie issu des graisses dans la ration est plus faible chez les sujets atteints que chez les témoins. On constate que ces observations vont à l'encontre de celles faites en médecine humaine où la consommation conséquente de graisse est associée à un risque accru de développement de cancer du sein.

La concentration sérique en rétinol (vitamine A) est plus basse chez les chiens affectés que les témoins. Cela suggère un rôle protecteur de la vitamine A contre le développement de TMC (**Perez Alenza et al. 1998 et 2000**). La proportion de macronutriments (**graisse, protéines et carbohydrates**) n'apparaît pas comme jouant un rôle dans la carcinogénèse (**Perez Alenza et al. 2000**).

Une consommation importante de **viande rouge** comme la viande bovine, porcine, caprine et chevaline associée à une faible consommation de viande blanche comme le poulet constitue également un facteur de risque (**Perez Alenza et al. 1998**).

1-2_ Autres facteurs de risque :

-Les virus :

Des particules virales pourraient être en lien avec l'apparition de TMC (**Watrach et al. 1978**), cependant rien n'est encore prouvé et aucune étude n'a pu confirmer cette découverte

Partie bibliographique

isolée. Les études ultérieures sur une implication potentielle de certains virus n'ont pour l'instant pas donné de résultats concluants. Par exemple, de récentes études sur le virus responsable de 32 tumeur mammaire chez la souris (MMTV) qui serait supposé intervenir dans le cancer du sein de la femme n'ont pas prouvé son implication. Et l'hypothèse d'une transmission de l'homme à la souris par l'intermédiaire des animaux de compagnie tels que les chiens et chats a fait l'objet d'une étude par l'équipe de Hsu en 2010, en se basant sur la détection de séquences nucléotidiques MMTV-like chez le chien et le chat. Il a été retrouvé des séquences de MMTV-like dans le tissu mammaire normal et tumoral, sans différence significative. De plus, la présence de ces séquences n'était pas significativement liée au stade clinique, au type histologique et au grade tumoral.

- Contaminants environnementaux :

L'étude des contaminants environnementaux en tant que facteurs de risque est récente. Les perspectives de telles recherches sont d'analyser l'impact des contaminants dans la carcinogénèse canine et ainsi d'espérer pouvoir utiliser le chien comme animal sentinelle pour le cancer du sein chez la femme, en s'appuyant sur le partage du même environnement et sur des habitudes alimentaires similaires.

L'étude **d'Andrade *et al.* (2010)** s'est intéressée spécifiquement aux substances chimiques de synthèse présentes dans l'environnement des animaux étudiés, substances auxquels ils sont directement ou indirectement exposés. Des insecticides à base de pyréthriinoïdes ont été identifiés dans les tissus adipeux adjacents aux tumeurs mammaires malignes et corrélés au degré d'agressivité de la néoplasie mammaire. Ces premiers résultats laissent supposer une éventuelle implication de ces substances dans la carcinogénèse mais ont besoin d'être vérifiés notamment à l'aide d'études cas/témoins avec un échantillon plus important.

Expression des récepteurs hormonaux (oestrogéniques et progestéroniques)

La glande mammaire est un tissu sous dépendance hormonale. Dans le tissu mammaire normal, des cellules épithéliales expriment les récepteurs aux oestrogènes (ER), à la progestérone (PR), et à la prolactine (PRL-R) (**Misdorp *et al.* 2002**). Le rôle de ces hormones, dans la pathogénie des tumeurs mammaires est bien connu chez la femme mais également chez la chienne.

- Récepteurs aux hormones stéroïdiennes

La détection et la quantification de ces récepteurs hormonaux peuvent être réalisées par

Partie bibliographique

deux techniques, soit biochimique sur tissu frais soit immuno-histochimique sur des prélèvements inclus en paraffine.

Différentes études ont montré que le tissu mammaire sain possédait plus de récepteurs aux oestrogènes que les tumeurs mammaires. Les TMC malignes présentent un taux plus faible de récepteurs aux oestrogènes (ER) et à la progestérone (PR) que les TMC bénignes (**Morris et al. 2008 ; Thuroczy et al. 2007**). La présence de ces récepteurs reste associée à un meilleur pronostic.

Un taux faible de récepteurs caractérisera donc plutôt une tumeur maligne de pronostic sombre (**Thuroczy et al. 2007**).

L'étude de **Sartin et al. (1992)** a montré une corrélation entre l'expression des récepteurs et le taux de survie (Tableau 10). Cette étude a été menée sur des carcinomes mammaires canins, en mesurant la concentration cytosolique des ER et PR. Bien que le nombre de cas soit limité, le temps de survie des chiens présentant des TMC avec des ER seuls ou avec des PR est plus long que ceux dont les TMC contiennent uniquement des PR. Le temps de survie le plus court concerne ceux dont les TMC ne présentent ni ER ni PR. La corrélation n'est pas claire entre le statut en récepteur et l'âge, l'OVH, la taille tumorale ou la classification histologique de la tumeur. De plus, le type de chirurgie menée (mammectomie simple, exérèse d'une chaîne ou des deux) ne semble pas influencer sur l'évolution de la maladie.

Tableau 13 : Survie en fonction du statut en récepteurs aux oestrogènes (ER) et à la progestérone (PR) (d'après Sartin et al. 1992).

<i>Statut en récepteurs</i>	<i>Survie</i>
ER+ et PR+	<i>Environ 3 ans</i>
ER+ et PR-	<i>Environ 2 ans</i>
ER- et PR+	<i>Entre 5 mois et 2 ans</i>
ER- et PR-	<i>< 2 mois</i>

La présence et la quantité de récepteurs hormonaux ont donc une valeur pronostique en orientant sur le caractère bénin ou malin de la tumeur et sur la durée de survie estimée. De plus, la détermination du statut de la tumeur vis-à-vis de ces récepteurs hormonaux présente un intérêt thérapeutique. En effet, des perspectives de thérapie adjuvante comme l'hormonothérapie sont envisageables chez les chiennes présentant des TMC hormono-dépendantes.

-Les récepteurs hormonaux à la prolactine :

Partie bibliographique

Queiroga et al. (2005) ont comparé l'expression de la prolactine, une hormone importante pour le développement du tissu mammaire, dans les tissus et le sérum de chiennes atteintes de tumeurs mammaires bénignes et de tumeurs mammaires malignes. Le taux de prolactine est plus élevé dans les tissus et le sérum des chiennes atteintes de tumeurs mammaires malignes par rapport à du tissu mammaire sain (**Lana et al. 2007, Queiroga et al. 2005**).

_ Marqueurs de l'index de prolifération tumorale :

L'index de prolifération d'une tumeur correspond à la fraction des cellules en division dans un prélèvement. En médecine humaine, cela constitue un facteur pronostique reconnu lorsque des facteurs cliniques et histologiques sont considérés en parallèle. De nombreuses études se sont intéressées à son intérêt pronostique chez la chienne. Différentes molécules constituent des marqueurs de cet index de prolifération. Deux de ces marqueurs seront évoqués ici.

. L'antigène Ki-67 :

L'antigène Ki-67 est une protéine nucléaire dont la fonction reste encore mal définie. Il aurait un rôle régulateur de la division cellulaire. Il n'est détecté que dans les cellules en division, il constitue donc un marqueur très spécifique de la prolifération cellulaire. L'antigène Ki-67 permet de déterminer le coefficient de prolifération ou index Ki-67 qui correspond au nombre de cellules Ki-67 positives sur le nombre total de cellules.

Différentes études (**Geraldes et al. 2000 ; Morris et al. 2008 ; Zuccari et al. 2004**) ont été entreprises, chez la chienne, afin de quantifier par immunohistochimie cette protéine et de préciser la valeur pronostique de l'index Ki-67 en recherchant de possibles corrélations avec des paramètres cliniques et histologiques. Il en ressort que l'index de prolifération augmente avec la malignité (Figure 10 : un exemple d'immuno-marquage positif au Ki-67 Figure 10). L'antigène Ki-67 est présent en plus grande quantité dans les tumeurs malignes que dans les tumeurs bénignes (**Geraldes et al. 2000 ; Morris et al. 2008 ; Zuccari et al. 2004**). Cependant, aucune valeur seuil précise n'a pu être attribuée à l'index Ki-67 pour séparer ces deux types tumoraux.

. Le PCNA :

Un deuxième marqueur de la prolifération cellulaire, le PCNA, a également été étudié. Il s'agit d'une protéine auxiliaire de l'ADN polymérase, cette dernière étant une enzyme qui s'exprime durant la division cellulaire. De la même manière qu'avec le Ki-67, des études ont montré que son index de prolifération est significativement plus élevé dans les TMC malignes que bénignes. Des études ont comparé les immunomarquages de Ki-67 et PCNA pour les

Partie bibliographique

tumeurs mammaires chez la chienne (**Perez Alenza et al. 1997**). Elles ont ainsi montré que l'utilisation de Ki-67 est plus précise que PCNA.

Ceci s'explique en partie par la spécificité de Ki-67 pour les cellules en division et son intensité de marquage plus important.

. Expression des cyclooxygénases-2

Les cyclooxygénases-2 (Cox-2) interviennent dans la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Les Cox-2 sont normalement absentes dans les cellules normales. Leur activation peut se faire par le biais de facteurs de croissance, de réactions inflammatoires, de promoteurs de tumeurs et d'oncogènes (**Queiroga et al. 2007**). De nombreuses études ont montré l'intervention des Cox-2 dans l'oncogénèse mammaire (**Brunelle et al. 2006 ; Doré et al. 2003**).

L'expression des Cox-2 dans les TMC a été étudiée par immuno-histochimie à l'aide d'anticorps anti-Cox-2 (**Brunelle et al. 2006 ; Dore et al. 2003 ; Queiroga et al. 2007**). L'étude de **Doré et al. (2003)** a montré que les adénocarcinomes exprimaient en plus grande quantité et plus intensément les Cox-2 que les adénomes. L'étude de **Heller et al. (2005)** a montré une expression plus importante ainsi qu'une plus grande intensité de la Cox-2 dans les carcinomes anaplasiques (de plus mauvais pronostic) que dans les adénocarcinomes. Ces différentes études montrent que les Cox-2 présentent une expression plus élevée dans les tumeurs mammaires malignes que dans les bénignes. Il existe de plus une relation directe entre le niveau d'expression des Cox-2 et le sous-type histologique de la tumeur mammaire. La recherche de l'expression en Cox-2 de la TMC est actuellement de plus en plus développée. En effet, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, particulièrement les inhibiteurs des Cox-2 représentent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ce type de tumeur.

. Les marqueurs de l'angiogénèse

L'angiogénèse fait parti du développement néoplasique et se caractérise par la formation de nouveaux capillaires à partir du réseau vasculaire préexistant, ce qui est essentiel pour la croissance tumorale et la dissémination métastatique. **Restucci et al. (2000)** ont étudié l'angiogénèse au niveau de TMC malignes et bénignes par le biais d'un marquage immunohistochimique d'une molécule d'adhésion de l'endothélium

Partie bibliographique

vasculaire, la CD31. La densité microvasculaire intra-tumorale (nombre de micro-vaisseaux par 52mm²) a été mesurée ainsi que le périmètre et l'espace occupés par ses structures vasculaires immunomarquées. Une importante densité micro-vasculaire intra-tumorale et un espace et un périmètre d'occupation des néo vaisseaux réduits se retrouvent dans les néoplasmes malins par rapport aux bénins. Parmi les tumeurs mammaires malignes, cela est retrouvé plus précisément chez celles avec présence de métastases et chez celles avec des types histologiques anaplasiques.

Ces observations sont en adéquation avec celles faites en médecine humaine. Il existe bien une corrélation entre l'angiogenèse, le grade de différenciation tumorale et le type histologique de la TMC. Ce critère pourrait ainsi être utilisé comme facteur pronostique.

Le nombre de marqueurs utilisés comme facteurs de pronostique en médecine humaine est encore vaste, ils ne feront pas l'objet d'un développement. Nous pouvons citer, entre autre, le rôle de certains oncogènes, de gène suppresseur de tumeurs, des r régulateurs de l'apoptose et de la réparation de l'ADN et la circulation des cellules tumorale .

Classification histologique des tumeurs mammaire

Le tissu cancéreux est constitué de cellules cancéreuses disposées en formation plus ou moins structurées, et du stroma. Ce dernier est un tissu conjonctif, non tumoral, fourni par l'hôte, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales. Il représente une modification du tissu conjonctif de soutien normal de l'organe, qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal [**Faculté de médecine Xavier BICHAT**].

Les cellules cancéreuses se groupent selon la nature de la prolifération, c'est-à-dire le tissu d'origine, et selon son degré de différenciation ; une tumeur est d'autant plus différenciée qu'elle rappelle le tissu normal correspondant [**Faculté de médecine Xavier BICHAT**].

Adaptation à la médecine vétérinaire de la classification de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) :

La classification utilisée en médecine vétérinaire vient de la classification de **HAMPE** et **MISDORP de 1974** citée par **LAGADIC** et **COHN-BENDIT** . Elle repose essentiellement sur des critères morphologiques et s'inspire de la classification des cancers du sein chez la femme. Seuls les chats et les chiens figurent dans cette classification car ce sont chez ces deux espèces que les tumeurs mammaires sont le plus fréquentes [**HOO-PARIS S,**

Partie bibliographique

LAGADIC M, COHN-BENDIT ; MENTIERE C].

Les tumeurs mammaires peuvent correspondre à trois catégories de lésions de nature histologique différentes, pouvant coexister le long d'une même chaîne mammaire ou au sein d'une même mamelle. Il s'agit des dysplasies, des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes.

Les dysplasies résultent d'altérations des mécanismes de prolifération et d'involution du tissu glandulaire au cours de ses modifications cycliques. On reconnaît des dysplasies typiques ou atypiques en fonction du degré de différenciation des cellules épithéliales que l'on y observe. Chez la chienne, les lésions dysplasiques du parenchyme glandulaire sont le plus souvent observées en association avec des tumeurs et leur évolution propre est difficile à déterminer. On peut toutefois les considérer comme des mastopathies précancéreuses, en effet il a été démontré que les chiennes atteintes de dysplasies atypiques présenteraient un risque significativement élevé de développer un carcinome plus de deux ans après la mastectomie .
[LAGADIC M, COHN-BENDIT F.]

Une tumeur bénigne est définie en anatomie pathologique comme une lésion de croissance lente, n'ayant qu'une tendance expansive locale, souvent bien délimitée par une capsule nette. Elle refoule les tissus voisins sans les envahir.

La tumeur bénigne est ordinairement très différenciée, et reproduit fidèlement le tissu matriciel avec des caractères architecturaux et cytologiques proches des tissu normaux.

Enfin elle ne donne pas de métastases ni de récurrence locale après une exérèse correcte .

[CRESPEAU F. Dictionnaire de médecine. Genève : Flammarion. 1975, 874 p]

Les tumeurs bénignes représentent de **40 à 70%** de l'ensemble des tumeur mammaires chez la chienne . **[LAGADIC M, COHN-BENDIT F.]**. Ces différences de pourcentage sont importantes et elles reflètent la difficulté de définir des critères objectifs de bénignité d'une tumeur mammaire. On considère donc que globalement **50 %** des tumeurs mammaires de la chienne sont bénignes et d'excellent pronostic après exérèse.

Les adénomes représentent environ **80%** des tumeurs bénignes, les autres sont de tumeurs mixtes **[LAGADIC M, COHN-BENDIT F.]**.

On peut noter que, dans l'espèce canine, le pourcentage de tumeurs bénignes est significativement plus élevé que le pourcentage de tumeurs malignes jusqu'à l'âge de 3 ans.

Partie bibliographique

Les tumeurs mammaires bénignes apparaîtraient plus précocement que les tumeurs malignes [GOBELLO C, CORRADA Y.].

A contrario, une tumeur maligne est définie sur trois plans. Sur le plan macroscopique, elle est mal délimitée, non encapsulée, infiltrante et envahissant les tissus alentour. Les tumeurs malignes reproduisent plus ou moins fidèlement le tissu homologue normal . Ensuite, au plan cytologique, les cellules tumorales se rapprochent plus ou moins des cellules homologues normales, mais de façon partielle. La dédifférenciation est plus ou moins accusée morphologiquement ou fonctionnellement.

Enfin, les cancers envahissent spontanément les tissus voisins, récidivent fréquemment, peuvent donner des métastases parfois très tardives et se terminent habituellement par la mort [CRESPEAU F ; Dictionnaire de médecine].

Les tumeurs malignes glandulaires (ou adénocarcinomes) peuvent se développer à partir des canaux galactophores ou bien des lobules mammaires. Les adénocarcinomes sont qualifiés de typiques ou bien différenciés quand la prolifération rappelle le tissu d'origine, et d'atypiques ou de peu différenciés lorsque les caractères glandulaires sont moins nets (cf. figures n°14/15,) [HOO-PARIS S.,LAGADIC M,COHN-BENDIT F., MENTIERE C.].

Le pourcentage de tumeurs malignes est significativement supérieur à celui de tumeurs bénignes à partir de 7 ans [MIALOT M, LAGADIC M.]. Le développement de tumeurs mammaire malignes avant l'âge de 5 ans est rare [PEREZ ALENZA D, PENA L ; CASTILLO]

Une étude, menée par PARLE et al., réfute ceci et ne relève pas de différence significative entre les moyennes d'âge d'apparition des tumeurs mammaires malignes et bénignes [PAL, MIALOT JP, LAGNEAU F, PARODI AL NIETO I]

La subjectivité de certaines analyses ainsi que l'existence rarement simultanée des différents critères évoqués explique la dénomination « tumeurs bénignes ou apparemment bénignes » utilisée dans la classification ci-dessous (cf. **tableau 14**).

Partie bibliographique

T :Tumeur primitive	<p>T0 : tumeur non perceptible cliniquement</p> <p>T1 : tumeur < 3 cm :</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : non fixée à la peau - b : fixée à la peau - c : fixée aux muscles <p>T2 : tumeur de 3 à 5 cm, mêmes a, b et c.</p> <p>T3 : tumeur de plus de 5 cm, mêmes a, b et c.</p> <p>T4 : carcinome inflammatoire</p>
N :Nœuds lymphatique régionaux	<p>N0 : pas d'adénopathie perceptible cliniquement</p> <p>N1 : une ou plusieurs adénopathies homolatérales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - a : fixée (s) - b : non fixée (s) <p>N2 : adénopathies bilatérales, mêmes a et b.</p>
M :Métastases	<p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : présence de métastase à distance</p>

Stade clinique			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	indifférent	N1	M0
V	Indifférent	indifférent	M1

Tableau 15: Correspondance entre la classification TNM et le stade D'après Owen, TNM classification of tumors in domestic animals, Genève, 1980, World Health Organization.

Partie bibliographique

Tumeurs malignes	Tumeur bénignes	Lésion hyperplasique et dysplasique
Carcinomes in situ Carcinomes complexe Carcinomes simple Tubulopapillaire Solide Anaplasique Carcinomes de type pariculier Carcinomes à cellules fusiformes Carcinomes épidermoïde Carcinomes à cellules lipidique Carcinomes mucineux Sarcomes Fibrosarcomes Ostéosarcomes Autres sarcomes Carcinosarcomes Tumeur mixte maligne	Adénomes Simples Complexe Adénomes basaloïde Fibroadénome Papillome canalaire Tumeur mixte bénigne	Hyperplasie canalaire Hyperplasie lobulaire Kystes Ectasie canalaire Fibrose Gynécomastie

Tableau16 : Classification histologique proposée par Misdorp *et al.*, 1999

- 1)- Critères de différenciation tumeur maligne /bénigne

- 1-1)- Critères architecturaux /tableau 17

Tumeur maligne	Tumeur bénigne
Nécrose « multiples foyers ou plage centrale »	Absence de nécrose
Ulcération + surinfection bactérienne+ infiltration leucocytaire secondaire	Absence d'ulcération
Fibrose légère à modérée	Absence de fibrose
Hyalinisation du stroma fibreux	Absence d'Hyalinisation
Infiltration lymphocytaire dans le tissu conjonctif péri et intranéoplasique	Absence d'infiltration lymphocytaire
Infiltration par le tissu néoplasique	Absence d'infiltration néoplasique

Partie bibliographique

- 1-2)-Critères cytologiques

Tumeur maligne	Tumeur benign
Anisocaryose	Noyaux de taille homogène
Pléomorphisme nucléaire	Régularité des noyaux
Charge chromatinienne modifiée « hyper ou hypochromatose »	Charge chromatinienne homogène
Augmentation de la taille et du nombre des nucléoles	Nucléole unique et de taille normale
Augmentation de l'index mitotique	Index mitotique inchangé
mitose atypiques	mitose normale

Tableau18 : critère de différenciation entre tumeur maligne et bénigne.

Classement en grades :

C'est **HAYDEN** et **NIELSEN en 1971**, qui ont , les premiers , mise en place un grading à trois stades , en s'inspirant des travaux de **SCARFF** et **BLOOM** à propos du cancer du sein de la femme .

En raison de la plus grande complexité histologique des tumeurs mammaires dans l'espèce canine , un tel classement n'a pu être étendue à cette dernière .

NB : **WEIJER** et **COLL** ont complété par la suite cette classification , en créant deux grades supplémentaire , de caractère intermédiaire : **I. II et II. III**

la mise en place d'un gradient de malignité repose sur l'appréciation chiffrée de 4 critères ,noté de 0 à 2 :

- _ le degré de dédifférenciation de tissu tumorale.
- _ le pléomorphisme nucléaire .
- _ l'index mitotique .
- _ l'envahissement périphérique et vasculaire .

Partie bibliographique

Ainsi , un grade **III** « score de 6 à 8 » qui correspond à une tumeur peu différenciée est plus mauvais qu'un grade **I**, « score de 0 à 2 » qui correspond à une tumeur bien différenciée , un grade **II** « score de 3 à 5 » correspond à une tumeur intermédiaire « tableau n19 » .

NB : si l'on cherchait à inclure dans ce classement les tumeurs bénignes , celles-ci serait de grade 0 . « score 0 ».

Grading	Degré de dédifférenciation	Pléomorphisme nucléaire	Mitoses anormales et fréquentes	Envahissement tumorale
I	0	0 à 1	0 à 1	0
II	1	1 à 2	1 à 2	1 à 2
III	2	2	2	2

Tableau 19 : gradient de malignité des tumeurs mammaires chez la chatte.

Partie bibliographique

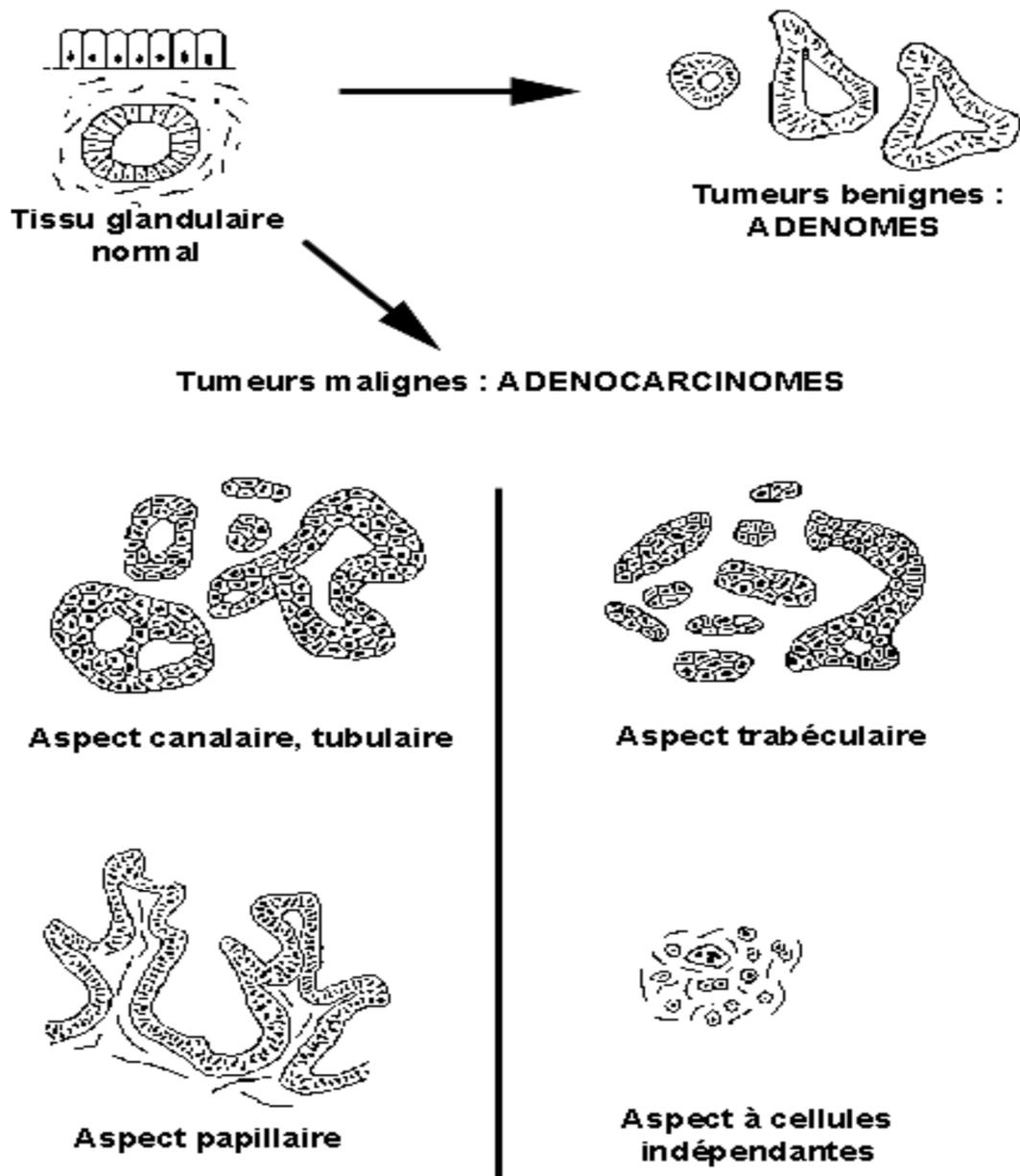


Figure Différents types histologiques de tumeurs du sein chez la femme, d'après Faculté de médecine X. BICHAT

Remarque : Seules les tumeurs malignes, dont le tissu d'origine est épithélial, sont représentées ici. Il existe également des sarcomes, tumeurs malignes des cellules conjonctives, non représentés sur cette figure.

Partie bibliographique

1 - CARCINOMES (tumeurs épithéliales malignes)

- a - adénocarcinomes ou carcinomes glandulaires
 - tubulaire : type simple ou complexe
 - papillaires : type simple ou complexe
 - papillaires kystiques : type simple ou complexe
- b - carcinomes solides (ou trabéculaires)
 - type simple ou complexe
- c - carcinomes à cellules fusiformes
 - type simple ou complexe
- d - carcinomes anaplasiques
- e - carcinomes des cellules squameuses
- f - carcinomes mucineux (ou mucipares)

2 – SARCOMES

- a - ostéosarcome
- b - fibrosarcome
- c - ostéochondrosarcome (fibro-lipo-ostéochondrosarcome) : sarcome combiné
- d - autres sarcomes

3 – TUMEURS MALIGNES MIXTES (carcino-sarcomes)

4 – TUMEURS BENIGNES OU APPAREMMENT BENIGNES

- a - adénomes
- b - papillomes
 - papillomes canaliculaires
 - papillomatose canaliculaire
- c - fibroadénomes
 - péri canaliculaire
 - intra canaliculaire
 - tumeur mixte bénigne
 - lésion fibro-adénomateuse totale
- d - tumeurs bénignes des tissus mous

5 – DYSPLASIES MAMMAIRES BENIGNES OU D'ASPECT BENIN

- a - kystes : papillaire ou non papillaire
- b - adénose
- c - prolifération épithéliale typique et régulière dans les canaux ou les lobules
- d - ectasie canaliculaire
- e - fibrosclérose
- f - gynécomastie
- g - autres lésions non néoplasiques, prolifératives
 - hyperplasie lobulaire non inflammatoire
- hyperplasie lobulaire inflammatoire

Tableau 20 :Classification histologique des tumeurs et des dysplasies mammaires des carnivores (adaptée de l' O.M.S (1999)), d'après LAGADIC et COHN-BENDIT

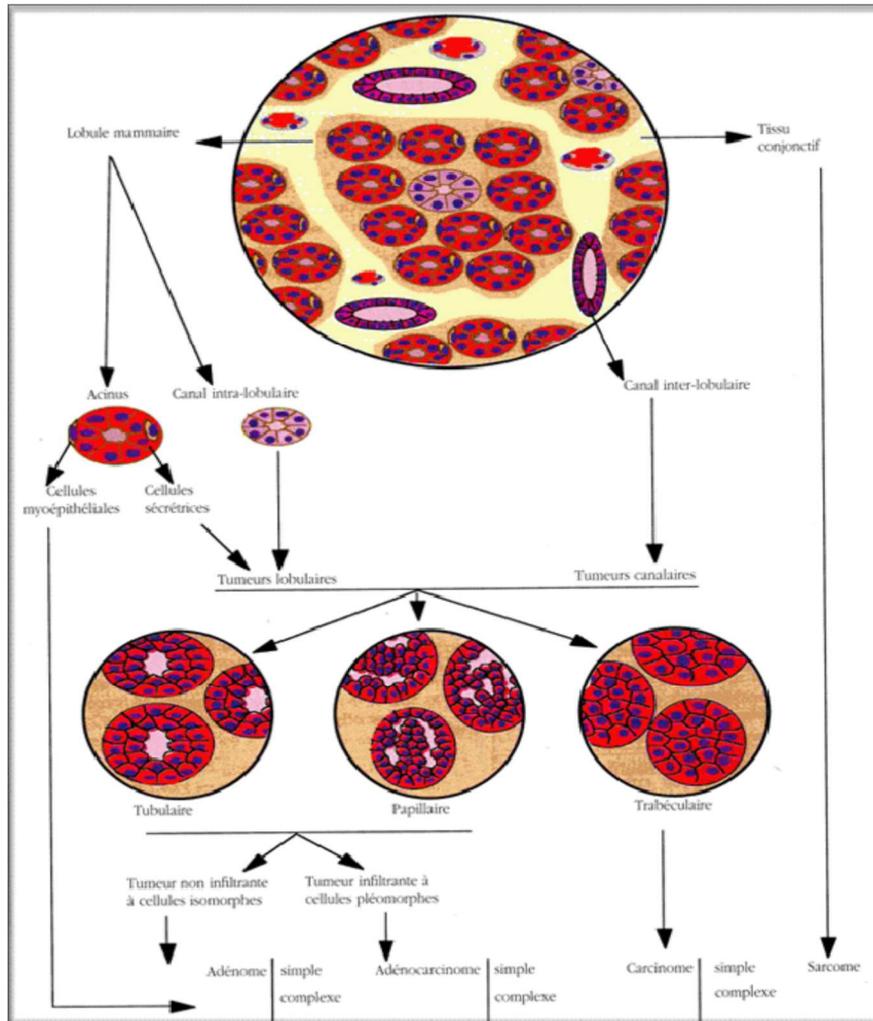


FIGURE: Histogénèse des principales tumeurs primitives de la mamelle de la chienne. Selon Magnol *et al.* (MAGNOL)

Grading histologique des tumeurs mammaires :

La forte proportion de carcinomes mammaires de la chienne dans le groupe de adénocarcinomes a rendu utile l’utilisation d’un grading histologique à valeur pronostique. Le plus employé chez la chienne, également utilisé chez la femme, est celui de **SCARFF, BLOOM, et RICHARDSON** .

Il prend en compte trois critères auxquels sont attribués des points de 1 à 3 ; les Formations tubulaires , l’anisocaryose et le nombre de mitoses pour 10 champs à for grossissement (cf. tableau n°21),Par contre, il ne concerne ni les tumeurs in situ, ni les formes particulières (fusiforme, épidermoïde, anaplasique ou autres) [**LAGADIC M, COHN-BENDIT F., MENTIEREC**].

Partie bibliographique

Différenciation = la formation de tubes	Anaplasie = l'anisocaryose	Mitoses = nombre de mitoses pour 10 champs (grossissement 400)
- partout : 1 point - parfois : 2 points - nulle part : 3 points	- faible : 1 point - modérée : 2 points - partout intense : 3 pts	- 0-4 : 1 point - 5-9 : 2 points - 10 ou plus : 3 points

Tableau n°21 Critères histologiques du grading de **SCARFF**, **BLOOM**, et **RICHARDSON** d'après l'**O.M.S.**, d'après **LAGADIC** et **COHN-BENDIT**.

Les tumeurs mammaires sont réparties en fonction du total des points en trois grades, de malignité croissante, définis par cette classification.

Une étude de survie, conduite pendant **3 ans** après la résection mammaire, met en exergue une différence significative entre les taux de survie dans les populations de chiennes de tumeurs de grade I, de grade II ou de grade III (cf. n° 22) [**LAGADIC M, COHN-BENDIT F.**].

Cependant ce grading ne prend pas en compte la présence ou non d'embolies lymphatiques ou vasculaires. Ces derniers sont les témoins de la dissémination métastatique de la tumeur.

D'après **LAGADIC et al. 1990** repris par **LAGADIC** et **COHNBENDIT** [**LAGADIC M, COHN-BENDIT F.**], aucune chienne opérée d'une tumeur maligne associée à des embolies ne survit plus de deux ans après une mastectomie.

De plus la répartition dans la population de chaque grade figure aussi dans le tableau n° 22.

Chez la chienne, les tumeurs de plus faible malignité (= grade I) sont les plus fréquentes [**LAGADIC M, COHN-BENDIT F.**].

Tableau n° 22 Grade histologique selon **SCARFF** et **BLOOM** et malignité, d'après **LAGADIC** et **COHN-BENDIT** et **MENTIERE** [**LAGADIC M, COHN-BENDIT F., MENTIERE C**].

	Grade I	Grade II	Grade III
Total des points	3 - 4 - 5 points	6 - 7 points	8 - 9 points
Malignité	Faible	Modérée	Elevée
Survie à 2 ans	86%	43%	17%
Survie à 3 ans	63%	43%	17%
Répartition dans la Population	50%	30%	20%

0

Partie bibliographique

Parmi les autres gradings très utilisés figure celui de **GILBERSTON** qui prend en compte à la fois la caractèrè infiltrant de la tumeur, son pléiomorphisme mais aussi la présence d'emboles.

Tableau23 : Grading histologique de GILBERSTON, d'après HOO-PARIS et LAGADIC et COHN-BENDIT

Carcinome in situ ou infiltrant	Pléiomorphisme
0 : carcinome in situ	1 : noyaux anaplasiques
I : carcinome infiltrant sans emboles	2 : noyaux moyennement différenciés
II : carcinome infiltrant avec emboles ou métastases ganglionnaires	3 : noyaux bien différenciés
III : carcinome infiltrant avec métastases Parenchymateuses	

Malgré tout, aucune classification ne fait l'unanimité chez les histopathologistes et les recherches continuent à ce sujet. L'hétérogénéité dans la nature histologique peut également être une limite pour l'histopathologie : en présence d'une tumeur volumineuse, ou encore de tumeurs différentes sur une même chaîne de mamelles. Une analyse précise de la totalité des lésions est nécessaire.

Après avoir étudié la mamelle normale de la chienne, le processus de cancérogenèse ainsi que la nature histologique des tumeurs mammaires présentes chez la chienne, nous allons nous intéresser au rôle joué par les hormones endogènes et exogènes sur le développement des tumeurs mammaires .

Chapitre IV

Traitement des tumeurs mammaires

Chapitre IV : Traitement des tumeurs mammaires

-1)- Le traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement de choix des tumeurs mammaires localisées (**KURZMAN ID et al 1986 ; WITHROW SJ 1975 ; MISDORP W , HART ANN 1979 .**

L'étendue de la chirurgie n'influence ni la survie ni l'intervalle de la rémission

Les résultats de plusieurs études suggèrent que l'ablation locale de la tumeur ou que l'ablation régionale de la ou des mamelles atteintes avec l'exérèse des nœuds visibles , sans faire le bilan d'extension peuvent s'avérer être le meilleur choix .

La tumeur et le manchon de tissu normal qui l'entoure doivent être enlevés .

En règle général , il doit y avoir assez de tissu normal autour de la tumeur pour retirer tout digitation non visible de tissu tumoral .

Pouvant s'étendre à partir de la lésion primitive , les techniques suivantes sont celles qui peuvent être envisagée (**GREGORY K, OLGIL VIE et al 1997.**

-1-1)- Retrait local de la mamelle

Technique chirurgical est effectuée en incisant la peau et en faisant une dissection moussu de tissu mammaire entourant la mamelle .Il est en général indiqué pour les tumeurs qui sont inférieure à 5 mm .(**GREGORY , OLGIL VIE el al 1997 .**

- 1-2)-Ablation de la mamelle

Le retrait de la glande est indiqué lorsque la tumeur dépasse 1 cm . Comme les glande quatre et cinq sont souvent confluentes , elles sont en général retirées ensemble . Le tissu conjonctif jusqu'à la paroi musculaire et la peau sont retirés s'ils sont atteints ou si la tumeur approche ces structures (**GREGORY , OLGIL VIE et al 1997.**

Partie bibliographique

1-3)- La mastectomie régionale

La mastectomie régionale consiste en un retrait de la glande atteinte et des glandes en immédiate liaison avec celle-ci. Elle est plus communément appelée « demi-chaîne » mammaire.

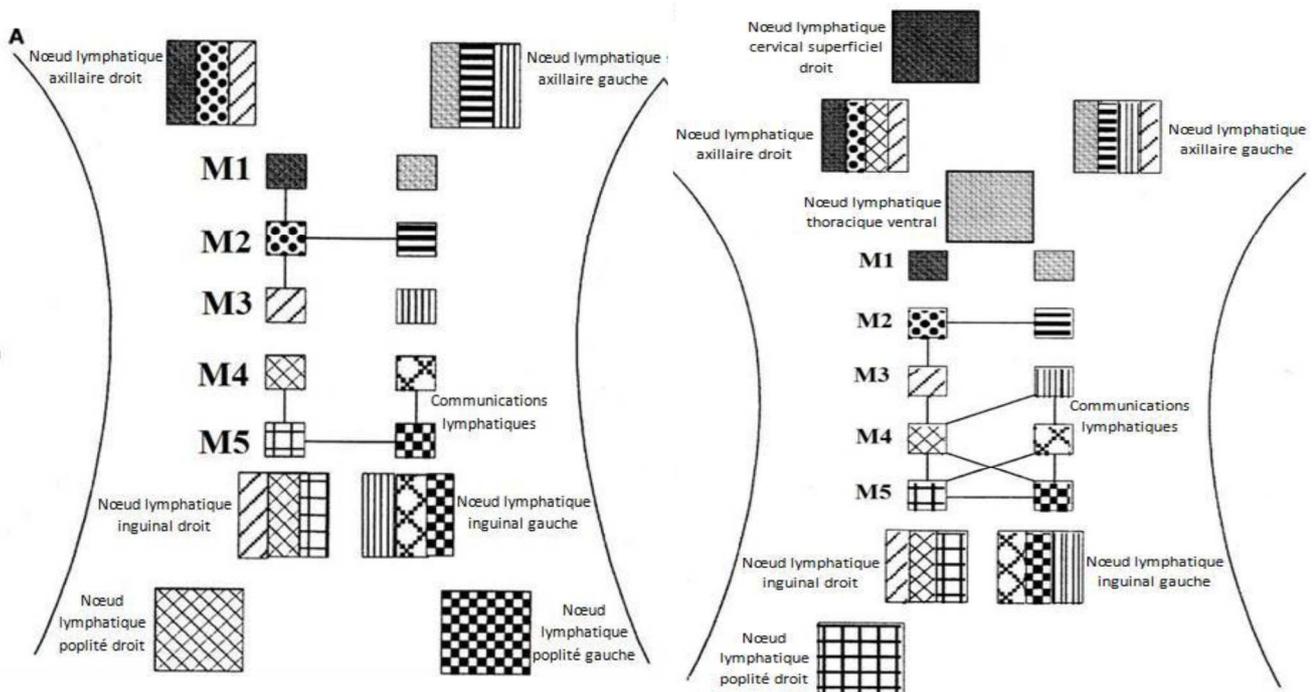
La connaissance de la circulation lymphatique au sein du tissu mammaire a permis d'établir un schéma de mastectomie régionale en fonction de la glande atteinte (**Sautet *et al.*, 1992**). En effet, le nœud lymphatique axillaire draine les glandes thoraciques crâniales (M1) à abdominales crâniales (M3) tandis que le nœud lymphatique inguinal draine les glandes abdominales caudales (M4) et inguinales (M5). Il n'y a pas de communication entre les deux chaînes mammaires, mais il existe des anastomoses entre les glandes thoraciques caudales, abdominales crâniales et abdominales caudales du même côté. La proposition de **Sautet *et al.*** est donc de procéder comme suit :

- si la glande thoracique crâniale est concernée, elle peut être retirée seule. De même pour la glande inguinale ;
- si la tumeur concerne les glandes thoraciques caudales ou abdominales, il convient de retirer ces trois mamelles en bloc ;
- un curage ganglionnaire inguinal doit toujours être pratiqué avec les glandes abdominales caudales ou inguinales ;
- un curage ganglionnaire axillaire n'est pratiqué qu'en cas d'adénopathie car ce nœud lymphatique est plus difficile à individualiser.

D'autres études ont cependant montré que les réseaux lymphatiques peuvent être plus complexes, en particulier lorsque se développe une tumeur mammaire (**Pereira *et al.*, 2003** ; **Patsikas *et al.*, 2006**). En effet, il existe environ **40 %** de communications lymphatiques unilatérales entre les différentes glandes chez les chiennes atteintes de tumeur mammaire, mais seulement **33 %** chez les chiennes saines. De même, les communications avec les glandes controlatérales sont retrouvées chez **50 %** des chiennes atteintes de tumeur mammaire contre **33 %** chez les chiennes saines. Le drainage lymphatique est donc modifié par la présence de tumeurs mammaires, et n'est pas si prévisible que cela. La complexité de ces communications est résumée sur la figure 2 (**Pereira *et al.*, 2003**).

Figure : Représentation schématique du drainage lymphatique des mamelles saines

et atteintes de tumeur (B) de la chienne.



1-4)- Ablation régionale ou totale de la chaîne mammaire

D'une manière générale , les mêmes règles de la chirurgie est appliqué chez la chienne et la chatte . L'exérèse radicale de la chaîne mammaire chez la chatte est la méthode de choix parce qu'elle réduit significativement les risques de récurrence tumorale (**HAYES HM JR , MILNE KL et al 1981 , PATNEK AK et al 1975 , EWEN EG et al 1984 .**

-1-5)- Ablation des nœuds lymphatiques

a. Indications

L'ablation des nœuds lymphatiques est vivement conseillée dans les cas de figure suivants. L'ablation du nœud lymphatique inguinal est indiquée lorsque ce dernier est hypertrophié, lorsque l'analyse cytologique du nœud lymphatique révèle une infiltration métastatique et lorsqu'une mammectomie inclut la glande mammaire M5 étant donné son lien anatomique intime avec celle-ci (**Misdorp 2002**). Bien que le retrait des nœuds lymphatiques axillaires est recommandée quand les mamelles M1, M2 ou M3 sont atteintes, leur exérèse est rarement réalisée à cause de la difficulté d'accès de ces nœuds lymphatiques et de leur proximité avec le plexus brachial (**Rutteman et al. 2001 ; Misdorp 2002**).

Partie bibliographique

b. Contre-indications :

Une étude révèle que les nœuds lymphatiques axillaires sont rarement infiltrés dans les cas de TMC maligne, une exérèse préventive ne serait donc pas nécessaire (**Rutteman *et al.* 2001**).

- 2)- La chimiothérapie

. Les indications

De nombreux agents de chimiothérapie sont actuellement utilisés en médecine vétérinaire.

Cette technique est employée comme thérapie adjuvante pour les patients présentant des tumeurs mammaires malignes ayant métastasées mais également en thérapie palliative pour ceux présentant des carcinomes mammaires inflammatoires ou un processus métastatique très largement avancé (**Sorenmo 2003 ; Simon *et al.* 2006**). Cependant, très peu d'informations sont actuellement disponibles concernant les doses à employer, la toxicité et l'efficacité de la chimiothérapie pour les TMC.

- 3)- La radiothérapie

Les effets bénéfiques de la radiothérapie n'ont pas encore été évalués dans le traitement des TMC bien qu'elle puisse constituer une thérapie adjuvante à la chirurgie dans le cas de sarcomes mammaires qui ont la particularité de récidiver localement et à distance. Dans le traitement du cancer du sein chez la femme, une chirurgie peu invasive et restreinte suivie d'une radiothérapie est souvent réalisée constituant ainsi une alternative à une mammectomie radicale ou bien en complément de cette dernière chez les patientes présentant une tumeur étendue ou ayant plusieurs nœuds lymphatiques axillaires infiltrés. Des études ont ainsi montré une augmentation significative du taux de survie chez les femmes ayant eu de la radiothérapie post-mammectomie (**Sorenmo 2003**).

Plusieurs protocoles de radiothérapie ont déjà été mis en place pour une thérapie palliative dans le cas de nombreuses tumeurs chez le chien, comme par exemple pour les carcinomes nasaux, les lymphomes et les ostéosarcomes, avec des résultats encourageants. Cette technique pourrait présenter un intérêt important dans le traitement des TMC dont la résection totale n'est pas envisageable ou celles pour lesquelles aucun type de résection n'est praticable ou encore pour les carcinomes mammaires inflammatoires (**Novosad 2003**). Mais la réalisation d'études est nécessaire dans les cas de TMC avant d'envisager une proposition de ce type de thérapie aux cas pouvant potentiellement en bénéficier.

PARTIE

EXPERIMENTALE

Partie expérimentale

La partie expérimentale : étude de 02 cas présentés en clinique

Matériel :

- Lame de Bistouri pour l'intervention chirurgicale .
- Seringue de 5ml d'administration d'anesthésie et autre pour l'antibiotique.
- Aiguille pour la suture de la plaie chirurgicale.
- Pince hémostatique pour l'hémostase .
- Pince à préhension permettant le rapprochement des 2lèvres de la plaie chirurgicale .
- Porte aiguille.
- Porte lame.
- Ciseaux .
- Ciseaux a dissection.
- Fil résorbable et non résorbable pour la suture .
- Des compresse de gaze .
- Alcool pour la désinfection de lieu d'injection et de champ opératoire.
- Gants en latex_.
- Stéthoscope .
- Thermomètre.

Produits :

- Kétamine , Xylocaine ; acépromazine pour anesthésier les animaux lors de l'intervention chirurgicale.
- antibiotique de la famille de pénicilline pour éviter surinfection bactérienne.
- Bétadine pour la désinfection.

Partie expérimentale

- Lieu d'expérimentation

Notre expérimentation a été déroulée au niveau de la clinique des animaux de compagnie de l'institut vétérinaire de Blida d'une période allant de 09/03 jusqu'à le 13/03/2016

Les animaux d'expérimentation :

Nous avons enregistré deux cas cliniques venus en consultation au niveau de notre clinique, Une chienne « Fig 1 » et une chatte « Fig 2 » .



**Figure 2: photographie montrant
La tumeur Chez la chatte**



**Figure 1: photographie montrant la
tumeur chez la chienne**

Diagnostic clinique :

1/anamnèse :

Dans notre étude, les principales questions de l'anamnèse sur le cycle œstrale, le nombre de portées, la pseudo-gestation délai d'apparition de la tumeur ,l'âge de l'animal ,et la stérilisation .

2/ l'examen de l'animal :

L'examen générale des animaux compris la fréquence respiratoire , cardiaque , la température ,on a vérifier l'état de muqueuse oculaire et buccale .

3/ l'examen de la tumeur :

Nous allons vérifier la localisation de la ou les tumeurs mammaires sur la chaîne mammaire et la palpation les autres glandes mammaires pour déceler une éventuelle atteinte tumorale , la

Partie expérimentale

consistance , la sensibilité , la couleur de la mamelle que présente la tumeur ,d'ulcération ,de gonflement de la tétine et d'écoulement de liquide ,ainsi que la présence de la chaleur de la glande atteinte ,d'adénopathie , œdème de la glande tumorale ou de membre adjacent , et de la taille de la tumeur.

Traitement chirurgicale (biopsie exérèse) :

Anesthésie générale de l'animal par la kétamine et acépromazine est placée en décubitus dorsale , les membres postérieures fixés à la table opératoire . Le rasage doit être large et l'antisepsie correctement réalisée . L'incision large de la peau englobe toute la largeur du tissu mammaire . Après l'incision , les tissus sont disséquée de manière à isoler le plus tôt possible tous les principaux vaisseaux et ligatures ; les ligatures précoce limitent l'hémorragie et les risques de dissémination des cellules cancéreuses dans les autres organes .

Uns dissection minutieuse permet de séparer le tissu mammaire des tissus environnants.

Partie expérimentale

Fiche de commémoratifs

Cas 01

Renseignements concernant l'animal :

Le nom de l'animal	Minette
AGE	12ans
Espèce	Féline
Race	Siamois
Cycle	Irrégulier
Ovaire-hystérectomie	Non
Pseudo-gestation	Non
Vaccination	Négatif

Etat générale	Bonne
Fréquence cardiaque	90bat/mn
Fréquence respiratoire	80mvt/mn
Température	38.5
Muqueuse	Rose pale
La durée d'apparition	2mois
Récidivité de la tumeur	Négative

Renseignements de l'examen spéciale de la tumeur :

Localisation de la tumeur	Mamelle thoracique +caudale
Consistance	Dure
Sensibilité	Négative
Couleur de la mamelle	Gris foncé
Mamelle atteinte	Chaude
Taille de la tumeur	12cm

Partie expérimentale

Cas02

1-1 Renseignements du propriétaire :

Nom	DABAB
Prénom	ISMA
Adresse	Rue le 1 ^{er} Novembre ; Beni tamou –BLIDA-
Numéro de Téléphone	0661-81-74-60

1-2 Renseignements concernant l'animal :

<i>Le nom de l'animal</i>	<i>Fifi</i>
<i>AGE</i>	<i>9ans</i>
<i>Espèce</i>	<i>Canine</i>
<i>Race</i>	<i>Berger allemand</i>
<i>Cycle</i>	<i>Irrégulier</i>
<i>Ovaire-hystérectomie</i>	<i>Non</i>
<i>Pseudo -gestation</i>	<i>Non</i>
<i>Vaccination</i>	<i>Négatif</i>

<i>Etat générale</i>	<i>Bonne</i>
<i>Fréquence cardiaque</i>	<i>80bt/mn</i>
<i>Fréquence respiratoire</i>	<i>35mvt/mn</i>
<i>Température</i>	<i>39.1</i>
<i>Muqueuse</i>	<i>Rose pale</i>
<i>La durée d'apparition</i>	<i>1mois</i>
<i>Récidivité de la tumeur</i>	<i>Négative</i>

1-3 Renseignements de l'examen spéciale de la tumeur

<i>Localisation de la tumeur</i>	<i>Mamelle abdominale caudale droite</i>
<i>Consistance</i>	<i>Dure</i>
<i>Sensibilité</i>	<i>Négative</i>
<i>Couleur de la mamelle atteinte</i>	<i>Gris foncé</i>
<i>Mamelle atteinte</i>	<i>Chaude</i>
<i>Taille de la tumeur</i>	<i>9cm</i>

Partie expérimentale

METHODE :

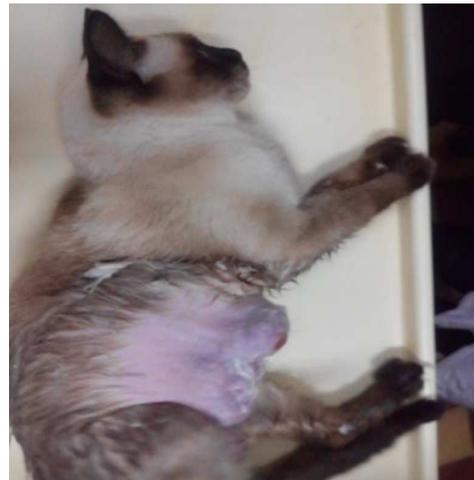
Réparation chirurgicale : cas 1



**Figure :photographie montrant l'aspect de
La tumeur chez la chatte**



**Figure : photographie montrant le rasage
du site à opérée**



**Figure : photographie montrant
la désinfection du site à opérée**

Dans la phase pré opératoire ; on a fixé l'animal en décubitus dorsal , on a rasé la région à opérée à l'aide d'une lame .

Après le rasage , on a désinfecté le site à opérée à l'aide des compresse contiennent la bétadine .

Partie expérimentale

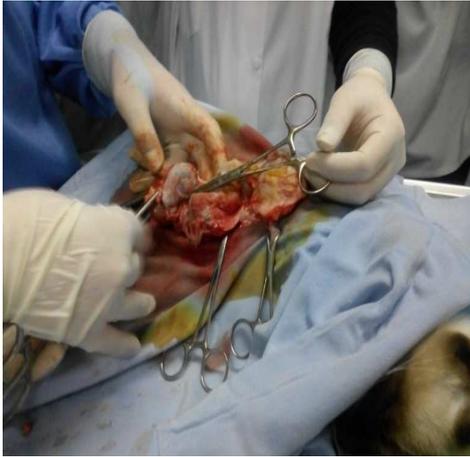


Figure : photographie montrant l'ablation du tumeur

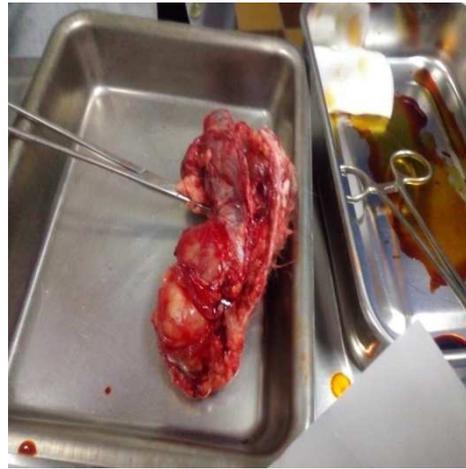


Figure : photographie montrant la tumeur

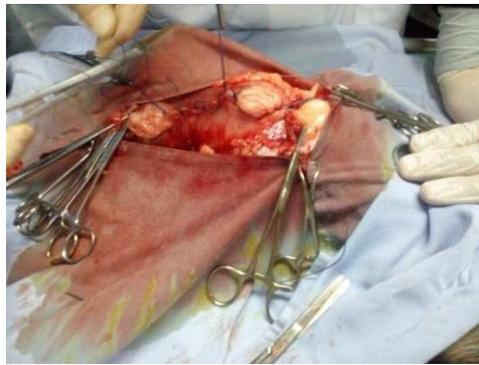


Figure : 2 photographies montrant les étapes de la suture « plans profonds »



Figure : 2 photographies montrant les étapes de la suture « plan musculaire »

On a appliqué le champs opératoire par des ciseaux, on a incisé autour tous les mamelles atteintes , puis on a utilisé les pinces hémostatiques pour éviter l'hémorragie.

En suite , on a réalisé l'ablation de toute la chaîne mammaire touchée .

Partie expérimentale



Figure : 2 photographies montrant les étapes de la suture « plan cutané »



**Figure : photographie montrant la chatte
après l'intervention chirurgicale**

un surjet sous cutané doit être effectué avec un fil résorbable , bien toléré par les tissu, ayant une bonne résistance à la traction , notamment dans les 8 premiers jours afin d'éviter la formation d'une collection liquidienne , les plans sous cutanés peuvent être rapprochés de plan musculaire grâce à quelque passage de fil dans les muscles sous jacents .

Une suture cutané par points simple ou points en U donnant une meilleur rapprochement des 2 lèvres de la plaie opératoire , est réalisé à l'aide d'un fil résorbable ou non .

On a utilisé le spray à base d'un antibiotique , en fin on a met les pansements entouré d'une bande .

Partie expérimentale

soins post opératoires :

A la fin de l'intervention chirurgicale , on a administré un antibiotique par voie générale pendant quelques jours .

On a conseiller le propriétaire de surveiller l'apparition d'un œdème , de la suppuration autour de la plaie chirurgicale , léchage des sutures , et doit éviter tout lâchage ou grattage de la zone de l'intervention chirurgicale .

Remarque : après le contacte avec le propriétaire de la chatte , elle nous a dit que la chatte a été mort 7jr après l'intervention chirurgicale .

Partie expérimentale

Réparation chirurgicale : cas 2



Figure : photographie montrant l'aspect
de la tumeur chez la chienne



Figure : l'injection IM de myorelaxant



Figure : La prise de la température avant
l'intervention chirurgicale à l'aide d'un thermomètre



Figure : photographie montrant rasage
au niveau radiale



Figure : photographie montrant
l'injection de l'anesthésie

Partie expérimentale



Figure : photographie montrant l'effet d'anesthésie



Figure : photographie indique la désinfection de site opératoire



Figure : photographie montrant l'installation de champs opératoires



Figure : photographie indique l'incision autour de la tumeur à l'aide d'un bistouri



Figure : photographie montrant La tumeur



Figure : photographie montrant le site opératoire après l'ablation de tumeur

Partie expérimentale



Figure : photographie montrant

la désinfection de site après l'ablation du tumeur



Figure : photographie montrant l'application

Des fils de suture



Figure : photographie montrant le début

de la suture



Figure : photographie montrant la fin

de la suture



**Figure : photographie montrant
La désinfection
Après l'intervention de site opérée**



**Figure : photographie montrant
l'administration d'un AB**

Partie expérimentale



Figure : 2 photographie montrant l'application des pansements au site opérée

TEMPS	Fréquence cardiaque Bt/mn	Fréquence respiratoire Mvt/mn	Température TC
10 :49	132	25	38.7
11 :00	117	24	38.6
11 :10	138	19	38.1
11 :20	150	23	38.1
11 :30	150	24	38.3
11 :40	141	22	38.3
11 :50	138	22	38.4
12 :00	142	19	38.1
12 :10	150	17	38.0
12 :20	127	19	
12 :30	141	22	
12 :40	142	23	
12 :50	137	30	
13 :00	145	22	
13 :10	141	24	
13 :20	147	24	
13 :30	160	22	
13 :40	155	22	
13 :50	164	19	
14 :00	170	22	37.6

Tableau24 : Les modification au cours de l'intervention chirurgicale

Partie expérimentale

Dans la phase pré opératoire , on a rasé au niveau la région atteinte ; puis on a désinfecté à l'aide de Bétadine .

On a rasé au niveau radiale (membre antérieure) pour anesthésier l'animal , en suite on a appliqué le champs opératoire à l'aide des ciseaux , ainsi on a incisé autour la tumeur à l'aide d'un bistouri .Après on a utilisé les pinces hémostatiques pour éviter l'hémorragie .

On a réalisé l'ablation complète de la tumeur , puis on a suturé les différentes plans par de techniques et les fils les plus adaptable .

En fin , on a utilise localement le spray à base d'un antibiotique , administration d'un ATB par voie générale , en fin on a met les pansements entouré d'une bande .

Le contrôle médical de la chienne (5jr après l'intervention chirurgicale) :



Figure :2 Photographies montrant l'aspect de la plaie 5jr après l'opération



Figure : photographie montrant l'application de bandage

- On a nettoyer et désinfecter la région opérée , puis on a renouveler le bandage .

DISCUSSION

Les facteurs influençant le développement des tumeurs mammaires chez la carnivores domestiques peuvent être scindés en différents ensembles.

Tout d'abord, ceux dont l'effet n'est pas certain mais sur lesquels il est conseillé d'agir.

En premier lieu, l'ovariectomie constitue une protection sur le développement des tumeurs mammaires chez la carnivores domestiques . En effet, de nombreuses études bien menées ont abouti à cette conclusion. (**HAYES A 1977**)

Cette pratique est à conseiller au maximum, le plus tôt possible. Seul l'âge limite auquel la stérilisation est utile est difficile à définir. L'intérêt de la réalisation simultanée d'une ovariectomie et d'une résection chirurgicale chez des carnivores domestiques s présentant des tumeurs mammaires, au lieu d'une ovariectomie tardive (soit à un âge supérieur à 2 ans et demi) est à explorer.

Ensuite, l'influence des lactations de pseudo gestation dans le développement des tumeurs mammaires chez la carnivores domestiques est certainement aggravante. (**ALLEN SW , MAHFFEY GA**)

En effet, on peut supposer que l'étude de l'effet protecteur apporté par l'allaitement vis-à-vis du cancer du sein chez la femme, peut être transposé à l'inverse en effet aggravant des lactations de pseudo gestation chez la carnivores domestiques . Par conséquent, la prévention et le traitement hormonal des lactations de pseudo gestation sont essentiels, pas seulement dans le but de corriger les troubles comportementaux associés mais aussi, et surtout pour prévenir l'apparition de tumeurs mammaires. Enfin les traitements possibles sont faciles à mettre en oeuvre.

L'effet protecteur de l'allaitement par tétées des carnivores domestiques s reproductrices dans les élevages est intéressant. D'autre part, en ce qui concerne les traitements aux progestagènes, deux types sont à distinguer. Les traitements répétés (soit plus de trois) utilisant des doses élevées de progestagènes sont à éviter au maximum. Au contraire, les conséquences des traitements à base de faibles doses de progestagènes, dont leur éventuel effet protecteur vis-à-vis du développement des tumeurs mammaires sont à explorer de façon plus précise. (**RUTTEMAN 1990**)

Si cet effet est avéré, l'utilisation de ces traitements pourrait être un recours à une ovariectomie tardive. Enfin, même si le réel rôle de l'alimentation dans le développement est

DISCUSSION

encore à confirmer par des études à grande échelle, une alimentation équilibrée, particulièrement dans les premières années de vie des carnivores domestiques, est à conseiller fortement. Deuxièmement, certaines données sont intéressantes mais leur étude est encore trop faible.

Une éventuelle prédisposition familiale des carnivores domestiques au développement de tumeurs mammaires est à explorer. Malgré tout, cette éventuelle donnée sera moins exploitable que chez la femme. Ensuite, l'influence de la race (type de race, pure ou non), est toujours très floue. (**PREISTER WA 1971**)

La réalisation d'études supplémentaires serait souhaitable. Elle semble néanmoins difficilement réalisable, il faudrait en effet étudier et comparer toutes les races canines. L'influence de différents facteurs sur l'apparition des tumeurs mammaires chez la carnivores domestiques a été étudiée. Néanmoins, aucune conclusion définitive ne peut être émise que ce soit à propos de la race de la carnivores domestiques, d'une éventuelle prédisposition génétique, ou bien à propos de la vie de reproduction de l'animal ou encore à propos de son alimentation, ou enfin d'une hypothétique influence virale. Le traitement hormonal des lactations de pseudo gestation est toutefois à conseiller le plus fréquemment possible.

Conclusion

Les tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques sont des tumeurs spontanées qui présentent de nombreuses analogies avec le cancer du sein chez la femme. L'approche du cancer chez cette espèce profite de l'expérience acquise au sujet du cancer chez l'homme, et réciproquement, aussi bien à propos des hormones, que de la génétique. Ceci permet d'avancer plus rapidement dans ces deux domaines de recherche.

La progression vers la malignité des tumeurs mammaires des carnivores domestiques s'accompagne d'une perte de dépendance vis-à-vis des hormones stéroïdes sexuelles ainsi que de l'acquisition d'un comportement autonome de croissance. Des implications cliniques découlent des effets promoteurs des hormones sur le développement des tumeurs mammaires.

Citons principalement l'intérêt de l'ovariectomie précoce. Elle doit être réalisée préférentiellement aux alentours de la puberté mais semble garder une certaine efficacité même à un âge plus avancé.

La prévention des tumeurs mammaires est triple. Tout d'abord, la prévention est directe suite, vraisemblablement, à une diminution du nombre de cellules susceptibles de subir une transformation néoplasique. D'autre part, il existe un intérêt indirect par la prévention des lactations de pseudo gestation. En dernier lieu, un effet indirect de l'ovariectomie peut être considéré : la suppression de la principale indication des traitements progestatifs à savoir la contraception. De plus, il apparaît souhaitable de limiter au maximum l'emploi des progestatifs chez la chienne, ou d'utiliser la dose minimale efficace, et d'éviter les traitements prolongés et/ou répétés.

Enfin, la prévention et le traitement des lactations de pseudo gestation sont essentiels. Actuellement aucun facteur étiologique tels que les virus ou les agents chimiques n'a été reconnu comme responsable du développement des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques surtout la chienne . D'autre part, aucun gène de prédisposition aux tumeurs mammaires n'a été mis en évidence dans cette espèce. Seuls les facteurs hormonaux sont admis comme facteurs favorisant, même si leur rôle n'est pas clairement défini.

References:

- 1-ALLEN SW, MAHAFFEY EA.** Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989;25:540–6
- 2-APOSTOLEANO E.C.** Tumeurs de la mamelle chez les carnivores domestique .Leurs rapport avec les tumeurs humaines . *Rev . path . comp .hyg .Gén, 25 :1-7 ,1925.*
- 3-APOSTOLEANO E.C** CONTRIBUTION à l'étude du système lymphatique chez les carnivores domestique ;Thèse de Doctorat vétérinaire , paris , 1925.
- 4-ARVILLE et PIERREPOINT (1979)** « the demonstration of oestrogen , androgen and progestagen receptors in the cytosol fraction of canine mammary tumours” *EUROPEN JOURNAL OF CANCER* 15:875-883
- 5-BARONE R,** 1990: Mamelles. Tome 4 Splanchnologie II. Editions vigot, Paris.
- 6-BARONE R.** Mamelles. *In : Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques. Tome 3. Splanchnologie.* Lyon, France : Vigot, 1978, 448-501
- 7-BRATULIC M., GRABAREVIC Z., ARTUKOVIC B., CAPAK D.** – Number of nucleoli and nucleolar organizer regions per nucleus : prognostic value in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.,* 1996, 33, 527-532.
- 8-BUFF(2004)** « thérapeutique : l'utilisation de progestatifs chez la chatte » *le nouveau praticien vétérinaire* 15 :207-212
- 9- CARROLL K.K. GAMMAL EB PLUNKETT E.R** dietary fat and mammary cancer canad ; *Med Ass J.* 98; 590-593;1968.
- 10-CHANG S.C., CHANG C.C., CHANG T.J., WONG M.L.** – Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors : 79 cases (1998-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 2005, 227, 1625-1629.
- 11-COHEN P, CLEMMONS DR, ROSENFELD RG,** 2000: Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000;10:297–305
- 12-COTARD M.P** CONTRIBUTION à l'étude des tumeurs mammaires dans l'espece feline these de doctorat veterinaire ;alford : 1975
- 13-CRESPEAU F..** Tome 2 : Pathologie par troubles vasculaires, pathologie inflammatoire : étude générale. Pathologie tumorale. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'histologie, d'embryologie et anatomiepathologique vétérinaires. Edition avril 1999. 150p..

14-Dictionnaire de médecine. Genève : Flammarion. 1975, 874 p..

15-DONNAY I., RAUIS J., WOUTERS-BALLMAN P., DEVLEESCHOUWER N,LECLERCQ G., VERSTEGEN J.P. – Receptors for estrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. *J. Reprod.Fert.*, 1993, Suppl 47, 501-51

16-Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., Hibbard, H. H., Klauber, M. R. (1968) Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa counties, California I. Methodology and description of cases. *J. Natl. Cancer Inst.* 40(2), 295-305

17-DORE M., LANTHIER I., SIROIS J. – Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.*, 2003, 40, 207-212.

18-DONNAY I, RAUIS J, VERSTEGEN J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Etude épidémiologique. *Ann Mèd Vèt.* 1994, **138**, 109-117.

19-DONNAY I, RAUIS J, VERSTEGEN J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Etude épidémiologique . *Ann Mèd Vèt.* 1994, **138**, 109-117.

20-ELSE R.W., HANNANT D., 1979: Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in bitch. *Veterinary Record*, 104 (14), 296-304.

21-Faculté de médecine Xavier BICHAT Polycopié d'enseignement d'anatomie pathologique. [en-ligne]. Mise à jour le 6 janvier 2004. [<http://anapathparis7.aphp.fr/chapit14.htm>] (Consulté le 2 juin 2004).

22-FERGUSSON RH : Canine mammary gland tumors, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 15: 501-511, 1985

23-GARDEREN E.,DE WIT M., VOORHOUT W.F.,RUTTEMAN

G.R.,MOL J.A.,NIERDERBRAGT H., MISDORP W. (1997): Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors: evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. *American Journal of Pathology* 150, 1037-1047.

24-GERALDES M., GARTNER F., SCHMITT F. - Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumors. *Vet. Rec.*, 2000, 146, 403-406.

- 25-GILBERTSON SR, KURZMAN ID, ZACHRAU RE, HURVITZ AI, BLACK MM.** Canine mammary epithelial neoplasms : biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet. Pathol.*, 1983, **20**, 127-142
- 26-GILBERTSON SR, KURZMAN ID, ZACHRAU RE, HURVITZ AI, BLACK MM.** Canine mammary epithelial neoplasms : biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232. *Vet. Pathol.*, 1983, **20**, 127-142.
- 27-GOBELLO C., DE LA SOTA R.L., GOYA R.G.,** 2001: A review of canine pseudo cyesis. *Reprod Domest Anim.* 2001 Dec;36(6):283-8.
- 28-Gobello, C., Corrada, Y.** (2001) Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 23(8), 705-710.
- 29-GRAHAM J.C ; WILSON J** Mammary adenoma associated with pregnancy in the cat *Vet . Med , 67;82,84,1972.*
- 30-HAYES** (1977) "Feline mammary gland tumors " *Veterinary clinics of North America* (1) :205-212
- 31-HAYDEN D. W JOHNSON K. H . GHOBRIAL H K (1983)**Ultra structure of feline mammary hypertrophy .*Vet . pathol*
- 32-HOO-PARIS S.** Les tumeurs mammaires chez la chienne et la chatte : synthèse bibliographique sur l'évaluation immunohistochimique de l'expression tissulaire des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. Contribution au pronostic et au choix thérapeutique. Thèse Mèd. Vèt. Toulouse, 2003, n° 157, 57 p.
- 33-KAISER C .** La lactation in (physiologie). Flammarion Ed , 907,1963
- 34-KLOPFLEISCH R., VON EULER H., SARLI G.,PINHO S.S.,GÄRTNER F.,GRUBER A.D.,** 2011: Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease. *Veterinary Pathology* 48(1) 98-116.
- 35-KOLB E** Physiologie des animaux domestique . 1 vol. 18°25,paris ,vigot,1965
- 36-KURZMAN ID, GILBERTSON SR.** Prognostic Factors in Canine Mammary Tumor. *Semin. Vet.Med. Surg. Small Anim.*, 1986, **1** (1), 25-32
- 37-Lagadic, M., Estrada, M., Camadro, J. P., Durand, P., Goebel, J.** (1990) Tumeurs mammaires de la chienne: critères du pronostic histologique et intérêt d'un grading.*Rec. Med. Vet.* 166(11), 1035-1042.

- 38-LAGADIC M, COHN-BENDIT F.** Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat Mèd Chir Anim Comp.* 1995, **30**, 437-451.
- 39-Lana, S. E., RuttemaR., Withrow, S. J.** (2007) Tumors of the mammary gland. In : *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology* 4th edn. Saunders Elsevier, St Louis 619-636
- 40-MANN F.A,** Canine mammary gland neoplasia *Canine pract* , 11(4): 22-26,1984 .
- 41-MAGNOL J.P**Tumeurs mammaires dans l'espèce féline .*prat .méd et chir de l'animal de compagnie* , 18(2) ;37-41,1983 .
- 42-MENTIERE C.** Intérêt du marqueur de prolifération Ki-67 pour le pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne : étude bibliographique et proposition d'un protocole. Thèse Mèd. Vèt., Toulouse, 2003, n° 153, 74 p..
- 43-MIALOT M, LAGADIC M.** Epidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat.*Rec Mèd Vet.* 1990, **166**(11), 937-946
- 44-MILHAS N** Lrs tumeurs mammaires : étude comparative et modèle animaux .application à la recherche des effets des progestatifs. Thèse de doctorat vétérinaire , toulouse , 1994
- 45-MISDORP W.,** 1991: Progestagens and mammary tumors in dogs and cats, *Acta Endocrinol (Copenh)* 125 (suppl): 27-30
- 46-Misdorp, W. (2002)** Tumors of the mammary gland. In Meuten, D. J., ed. : *Tumors indomestic animals* 4th edn. Iowa state press, Iowa 575-606.
- 47-MISDORP W.** Canine mammary tumours : protective effect of late ovariectomy andstimulating effect of progestins. *Vet Q.* 1988, **10**(1), 26-33.
- 48-MORRIS J.S., NIXON C., KING O.J.A., MORGAN I.M., PHILBEY A.W.** –Expression of the Top BP1 in canine mammary neoplasia in relation to histological type, Ki-67, ER□and p53. *The veterinary journal*, 2008, doi 10.1016/j.tvjl.2007.10.025.
- 49-MOULTON J E** Tumors of the mammary gland in *Tumors in domestic animals*
2Ed univ California Press , Barkeley ; 346- 371; 1978
- 50-Nielsen, C., Anderson, G. M.** (2005) Metastasis of gastric adeno carcinoma to the abdominal wall following placement of a gastrotomy tube in a dog. *Can. Vet. J.* 46(7),641-643.
- 51-NOVOSAD C.A.** Principles of treatment for mammary gland tumors.*Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18(2): 107-80
- 52-OMS (1980)**“histological typing of breast . Second edition” GENEVE.

- 53-PALHA N (2001)** Les tumeurs mammaires felines, étude bibliographique et aspect compartiments avec les cancers du sein. Thèse de doctorat vétérinaires. Université Claude Bernard. Lyon 153.
- 54-PARLE L, MIALOT JP, LAGNEAU F, PARODI AL.** Étude de quelques facteurs potentiels de risque dans l'épidémiologie des tumeurs mammaires chez la chienne. *Rec Méd Vet.* 1980, **156**(2), 93-100.
- 55-PARODI A.L** Tumeurs mammaires de la chienne et de la chatte *Rec; Med Vet;* 153(11);835-844.
- 56-PELLERIN J L** Les néoplasies mammaires dans l'espèce féline; *Revue bibliographique et observations personnelles Thes de Doctorat Toulouse.* 1977
- 57-PEREZ ALENZA MD, TABANERA E, PENA L,** 2001: Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *J Am Vet Med Assoc* 219:1110–1114.
- 58-PEREZ ALENZA D, PENA L, DEL CASTILLO N, NIETO I.** Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Am Pract.* 2000, **41**, 287-291.
- 59-PEREIRA CT, RAHAL SC, DE CARVALHO BALIEIRO JC, RIBEIRO AA,**2003: Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered *Anat Histol Embryol* 32, 282–290. 2003 Oct;32(5):282-90.
- 60-PLANETE-VET** "planete-vet", l'internet pour les vétérinaires " Adresse internet : www.planete-vet.com - site consulté le 14 mai 2006
- 61-QUEIROGA F.L., PEREZ-ALENZA M.D., SILVAN G., PENA L., LOPES C., ILLERA J.C.,** 2005 : Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 94 (2005) 181–187 (1F)
- 62-QUEIROGA F.L, ALVES A., PIRES I., LOPES C.** – Expression of cox-1 and cox-2 in canine mammary tumours. *J. Comp. Pathol.*, 2007, 136, 177-185.
- 63-QUEIROGA F.L, ALVES A., PIRES I., LOPES C.** – Expression of cox-1 and cox-2 in canine mammary tumours. *J. Comp. Pathol.*, 2007, 136, 177-185.
- 64-RESTUCCI B., DE VICO G., MAIOLINO P.** : Evaluation of Angiogenesis in Canine Mammary Tumors by Quantitative Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule Immunohistochemistry. *Vet Pathol* 37:297–301 (2000).
- 65-RUTTEMAN GR.** What's new in mammary tumours? In : *Oncology of the mammary glands.* Liège. Mai 2002, 52-53.

REFERENCES

- 66-RUTTEMAN GR, MISDORP W.** Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissues of the female dog : different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer*. 1988, **58**(5), 594-599.
- 67-RUTTEMAN G.R.**, 1990: Hormones and mammary tumour disease in the female dog. An update. *In vivo* 4, 33-40.
- 68-RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J., MAC EVEN E.G.** (2001) : Small animal clinical oncology. Chapter 23: Tumors of the Mammary Gland . Third edition. P. 455-477.
- 69-SARTIN E.A., BARNES S., KWAPIEN R., WOLFE L.G.**, 1992 : Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in the dog. *Journal of Veterinary Research*, 53, 2196-2200.
- 70-SCHÄFER BW, KELLY G, SCHRADER R, GRIFFITH WC, MUGGENBURG BA, TIERNEY LA, LECHNER JF, JANOVITZ EB, HAHN FF.** A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol*. 1998, **35**, 168-177.
- 71-SELMAN P.J., MOL J.A., RUTTEMAN G.R. et al.**, 1994 : Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology* 134:287-292.
- 72-SIMONET H. ; LE BARS H** Mécanisme physiologiques de l'entretien et du tarissement de la sécrétion lactée *Rec , Med, Vet*, 11. ;715-733, 1953,
- 73-SILVER IA**, 1966: The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *J Small Anim Pract* 7, 689–696.
- 74-SONNENSCHNEIN EG, GLICKMAN LT, GOLDSCHMIDT MH, MCKEE LJ**, 1991: Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol* 133, 694–703.
- 75-SORENMO K.U., SHOFR F.S., GOLDSCHMIDT M.H.**, 2000: Effect of Spaying and Timing of Spaying on Survival of Dogs with Mammary Carcinoma. *J Vet Intern Med* 2000;14:266–270.
- 76-Sorenmo, K. (2003)** Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 33(3), 573-596
- 77-STOVRING M., MOE L., GLATTRE E.**, 1997: A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxy progesterone acetate. *APMIS* 105: 590-596.
- 78-THURÓCZY J., REISVAAG G.J.K., PERGE E., TIBOLD A., SZILÁGYI J., BALOGH L.** – Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumors. *J. Comp. Pathol.*, 2007, 137, 122-129.

REFERENCES

- 79-WATRACH A.M., HAGER J.C., WONG K.Y., WATRACH M.A.,MACLEOD R., 1978:** Induction of oncornavirus-like particles in cell line of canine mammary carcinoma. *British Journal of Cancer* 38, 639-642.
- 80-VERSTEGEN J, ONCLIN K.** Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species. *Proceedings Congress SFT*. Columbus : USA, Sept 2003, 230-238.
- 81-WEIJER K .** feline malignant mammary tumors : morphology and biology , some comparisons with in same and dog.
- 82-WEIJER K.,HEAD K..W.;;MISDORP W..HAMPE J F.**Feline malignant mammary tumors .;I Morphology and biology . some comparisons with the same in man and dog *J,Nat,Cancer,Instit,49,;1697-1704,,1972,*
- 83-Withrow S. J., 1975.** Surgical management of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Clinics of North America*, 5(3), p. 495-506.
- 84-ZANINOVIC P, SIMCIC V.** Epidemiology of mammary tumours in dogs. In : Z. B. *VetFak, Univ Ljubljana*. 1991, 1, 57-72.
- 85-ZUCCARI D.A., SANTANA A.E., CURY P.M., CORDEIRO J.A.** –Immunohistochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Vet. Clin. Pathol.*, 2004, 33, 23-28.