



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 la chienne :

Etude de quelques cas cliniques

Présenté par :

MESSAOUD NACER Maroua

Soutenu le

Devant le jury :

Président : Dr YAHIMI.A MCB isv-Blida

Examinatrice : Dr SAIDI.A MAA isv-Blida

Promoteur : Dr ADEL.D MCB isv-Blida

Année: 2019/2020

Remerciement

En premier lieu mes plus sincères remerciements vont à dieu qui m'a donné la force et le courage de mener à bien ce travail.

En préambule je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et contribué à l'élaboration de ce mémoire et la réalisation de ce modeste travail.

*En commençant par remercier tout d'abord mon promoteur **Dr ADEL Djallel** de m'avoir encadré tout au long de cette étude, je tiens à lui exprimer mes profondes reconnaissances, pour ces valeureux conseils, ces encouragements et le temps qu'il m'a consacré. Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect.*

*A **Dr YAHIMI A** et **Dr SAIDI A** qui ont fait l'honneur d'examiner et de juger mon travail*

*J'aimerais chaleureusement remercier toute l'équipe du cabinet vétérinaire privé « **Hafsa** » Sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour en particulier **Dr HASSISSENE, Dr GHALEM, Dr DEBOUZ** et **Dr DJERMOUN** pour m'avoir accueilli lors de mes stages et m'avoir donné la chance d'assister à ces chirurgies incroyables, de m'avoir accordé de leurs temps et partager leurs expériences ainsi que leurs aides précieuses.*

Mes remerciements s'adressent également à tous mes enseignants de la première année primaire à la cinquième année universitaire.

Et enfin, je tiens à exprimer mes remerciements pour tous ceux qui de près ou de loin ont contribué pour ce travail soit une réussite.

Dédicace

À la personne devant laquelle tous les mots de l'univers sont incapables d'exprimer mon amour et mon affection pour elle, à l'être qui m'est le plus cher, à ma douce mère. Mère si tu savais combien je t'aime et je ne t'oublierais jamais.

À mon cher père, Être ton enfant c'est une joie de chaque jour aucun remerciement ne saura à la hauteur.

À ma sœur, la source d'amour qui m'a arrosé soigneusement comme une fleur.

À mon frère mon support et bras droit dans cette vie, à sa femme Mina et sa petite princesse Éline.

À ma grand-mère que j'aime autant et qui n'a jamais cessé de prier pour moi

À mon oncle, mes tantes et mes cousines maternelles je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi.

À ma meilleure amie Dida, si j'avais su qu'un jour j'aurais une telle amie, je ne l'aurais jamais crue.

À la famille GUEMAZ et HELHAL, mes remerciements ne pourront jamais égaler votre soutien à ce moment si particulier. Mille mercis à vous.

À mes copines Djegy, Sarah, hananne, wafa, kenza, asma et samia.

À tous ceux qui, de loin ou de près, ont contribué à la réalisation de ce travail

Maroua

La liste des tableaux

Tableau n°1: Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne.....	7
Tableau n°2: Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques. Établie par l’OMS en 1980. Selon Magnol JP et al.....	18
Tableau n°3 : Détermination du stade TNM pour les tumeurs mammaires d’une chienne. Selon Magnol et al.....	18
Tableau n°4 : caractéristiques des tumeurs d’après CRESPEAU (2006).....	20
Tableau n°5 : classification histologique et nomenclature des tumeurs et de la dysplasie mammaire chez la chienne et la chatte, d’après HAMPE et MISDORP (1974).....	21
Tableau n°6 : classification histologique et description des tumeurs mammaires (O.M.S.1999), d’après classification of the mammary tumors of the dog and cat de l’AFIP et MISDORP (2002)....	22
Tableau n°7: Lien entre la taille d’une tumeur mammaire et la durée de survie.....	35

Liste des figures

Figure n°1 : Schéma des stades de développement mammaire chez le fœtus.....	4
Figure n°2: conformation exterieur des mamelles sur une cheinne allaitante.....	5
Figure n°3 : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne.....	6
Figure n°4 : Conformation intérieur d'une mamelle.....	7
Figure n°5: Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne.....	8
Figure n°6 : Topographie du drainage lymphatique chez la chienne.....	9
Figure n°7 : Schéma montrant le drainage et les connections lymphatiques des mamelles de la chienne.....	10
Figure n°8 : histologie de la glande mammaire.....	11
Figure n°9 : schéma structural d'une alvéole.....	12
Figure n°10 : conformation extérieure D'un lobule et ses alvéoles.....	12
Figure n°11 : Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique.....	12
Figure n°12 : changements histologiques de la glande mammaire en fonction de la régulation hormonale.....	13
Figure n°13 : variation hormonale dans le cycle œstral chez la chienne.....	14
Figure n°14 : Cycle de développement de la mamelle.....	15
Figure n°15: Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T).....	35
Figure n°16 : Etapes de la réalisation de cytoponctions (d'après Sontas et al. 2011).....	38
Figure n°17 : Propositions d'exérèse chirurgicale lors de mastectomie régionale, en fonction de la localisation de la tumeur, chez la chienne selon Rutteman et al (2003).....	40
Figure n°18 : Propositions d'exérèse chirurgicale lors de mastectomie régionale, en fonction de la localisation de la tumeur, chez la chienne selon Magnol et al (1998).....	40

Figure n°19 : Processus de prise en charge chirurgicale d'une chienne éteinte d'une tumeur mammaire	48
Figure n°20 : les tumeurs inguinales de Sylva.....	52
Figure n°21 : la tumeur à retirer.....	52
Figure n°22 : cliché radiographique montrant l'absence de métastase.....	53
Figure n°23 : le site opératoire après l'ablation de la tumeur	53
Figure n°24 : les masses tumorales de Zoulou.....	55
Figure n°25 : Les masses tumorales à retirer.....	55
Figure n°26 : Ablation des masses Tumorales superficielles.....	56
Figure n°27 :adhérence tumorale a la paroi abdominale	56
Figure n°28 : Zoulou en fin d'intervention chirurgicale.....	56
Figure n°29 : la tumeur la plus importante de Liza.....	57
Figure n°30 : les masses tumorales de Lola.....	58
Figure n°31 : les masses tumorales des deux chaines mammaires de LoLa	58
Figure n°32 : les masses tumorales de la chaine mammaire gauche.....	59
Figure n°33 : les masses tumorales de la chaine mammaire droite.....	59
Figure n°34 : Ablation de la chaine mammaire gauche.....	60
Figure n°35 : fin de suture des différents plans	60
Figure n°36 : réalisation d'un pansement de la plaie chirurgicale.....	60
Figure n°37 : l'évolution de la plaie chirurgicale après 1 mois de l'intervention.....	61
Figure n°38 : le compte rendu histopathologique de LoLa	61

Liste des abréviations

M1, T1 : Mamelles thoraciques antérieures droite et gauche

M2, T2 : Mamelles thoraciques postérieures droite et gauche

M3, A1 : Mamelles abdominales antérieures droite et gauche

M4, A2 : Mamelles abdominales postérieures droite et gauche

M5, I : Mamelles inguinales droite et gauche

FSH : follicule stimulating hormone

LH : luteinising hormone

GH : growth hormone

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

TRH : thyrotropin-releasing hormone

TNM : T : tumeur primitive N : nœuds lymphatiques régionaux M : métastases a distance

IGF I, IGFs : insulin-like growth factor-1 (somatomedines)

MPA : Médroxyprogestérone

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

Cox :cyclooxygénases

TMC : tumeur mammaire canine

CMI : carcinomes mammaires inflammatoires

IRM : Imagerie par résonance magnétique

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

T : température

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction 1

Partie bibliographique

CHAPITRE 1 : Rappels D'anatomie Et De Physiologie De La Glande Mammaire Saine Chez La Chienne

I Anatomie de la glande mammaire	4
1. Développement de la glande mammaire	4
2. anatomie topographique de la glande mammaire saine.....	5
2.1. Situation.....	5
2.2. Nombre	5
2.3. Conformation	6
2.4. Vascularisation sanguine de la glande mammaire	7
2.4.1 Réseau artério-veineux	7
2.4.2 Réseau lymphatique.....	9
2.5. Innervation	11
3. histologie de la glande mammaire saine	11
II la physiologie de la glande mammaire.....	13
1. Pro-œstrus	13
2. Œstrus (chaleur)	13
3. Metoestrus ou Dioestrus	14
4. Anaoestrus	14

CHAPITRE 2 : Les tumeurs mammaires chez la chienne

I les tumeurs mammaires	17
1. Définition.....	17
2. Classification des tumeurs mammaires	17
2.1. Classification TNM (morphologique).....	17
2.2. Classification histo-pathologique.....	19
2.2.1. Les dysplasies.....	19
2.2.2. Les tumeurs bénignes	19
2.2.3. Tumeurs malignes.....	19
3. Etiologie et épidémiologie des tumeurs mammaires	25
3.1. Facteurs prédisposants.....	25
3.1.1. Sexe	25
3.1.2. Age	25
3.1.3. Race.....	25
3.1.4. Influence du régime alimentaire et l'obésité	26
3.1.5. Influence des facteurs génétiques (hérédité)	26
3.1.6. Influence ovario-hystérectomie (La stérilisation)	26
3.1.7. L'influence de la lactation de pseudo gestation	27
3.2. LES FACTEURS DETERMIANTS	27
3.2.1. Facteur hormonaux	27
a. Les hormones stéroïdiennes : œstrogène et progestérone	27
b. L'hormone de croissance	28
c. La prolactine	28
3.2.2. Influence des traitements contraceptifs	29
a. Progestatifs de synthèse	29
b. Œstrogène versus Progestérone	30
c. Œstrogènes et progestatifs	30
d. Dérivés de la testostérone	30
3.3. Autres facteurs de risque	30
a. Les virus	30
b. Contaminants environnementaux	30

CHAPITRE 3 : Clinique, outils de la démarche diagnostique et traitement des tumeurs mammaires

I Clinique	33
1. Commémoratifs et anamnèse	33
2. Motifs de consultation	33
3. Examen clinique de l'animal.....	33
3.1. Pour chaque mamelle	33
a. Morphologie de la tumeur	34
b. Localisation du processus tumoral	34
c. Taille de la tumeur	34
d. Vitesse de croissance tumorale	35
e. Mode de croissance tumorale	35
f. Ulcération	36
3.2. Pour chaque nœud lymphatique	36
4. Examen d'orientation	36
4.1. Radiographie	36
4.2. Le scanner ou tomодensitometrie	37
4.3. Echographie abdominale	37
4.4. Imagerie par résonance magnétique ou IRM	37
4.5. Analyse cytologique (cytoponction)	37
4.6. Analyse histologique	38
II Traitement des tumeurs mammaires	39
1. Traitement chirurgical	39
1.1. Nodulotomie	39
1.2. Mastectomie régionale.....	39
1.3. Mastectomie radicale.....	41
a. Mastectomie unilatérale complète	41
b. Mastectomie bilatérale complète	41
2. Traitement médical	41
2.1. La radiothérapie	41
2.2. La chimiothérapie	41
2.3. L'hormonothérapie	42
a. Les antioestrogènes (tamoxifène).....	42
b. La gosereline	42

c. Les antagonistes des récepteurs de la progestérone	42
2.4. Immunothérapie.....	43
a. L’immunothérapie non spécifique	43
b. Les cytokines.....	43
c. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	43
d. Les anticorps monoclonaux	44
e. Les Anti-cyclooxygénases-2	45

Partie expérimentale

Chapitre 1 : Les éléments de la prise en charge d’une tumeur mammaire.

1. Objectif.....	47
2. Matériels.....	47
3. Produits.....	47
4. Méthodes	48
A. phase pré-opératoire.....	48
B. phase opératoire.....	48
C. phase post-opératoire.....	49

Chapitre 2 : Les animaux d’expérimentations

I Syla.....	52
1. 1 ^{er} consultation	52
2. Examen d’orientation	53
3. Intervention chirurgicale.....	53
4. Contrôles.....	54
II Zoulou.....	55
1. 1 ^{er} consultation	55
2. Intervention chirurgicale.....	56
3. contrôles.....	56
III Liza.....	57
1 ^{er} consultation	57
IV Lola.....	58
1. 1 ^{er} consultation	58
2. Examen d’orientation	59
3. Intervention chirurgicale.....	59
4. Contrôles.....	61
5. compte rendu histopathologique.....	61

Conclusion

INTRODUCTION

À l'instar du cancer du sein chez la femme, les chiennes peuvent souffrir des tumeurs mammaires qui font partie des tumeurs les plus fréquentes chez cette dernière, elles représentent un peu plus de 50% des tumeurs rencontrées chez la chienne. De nos jours, le vétérinaire praticien est constamment confronté à cette pathologie ainsi que les propriétaires des animaux sont souvent effrayé par le mot « tumeur » ou « cancer » car est souvent associé à une notion de mortalité, l'espérance de vie de l'animal devient alors une des principales préoccupations du propriétaire.

L'objet de cette étude vise en première partie « Étude bibliographique », à rappeler l'anatomie et physiologie de la glande mammaire. Classification, étiologie et épidémiologie des tumeurs mammaires et enfin Clinique et outils de la démarche diagnostique ainsi que le traitement des tumeurs mammaires.

En 2ème partie, la partie expérimentale est consacrée au diagnostic et à la prise en charge des chiennes présentes au cabinet vétérinaire privé.

Première Partie

**Anatomie Et Physiologie De La Glande
Mammaire Et Rappels Sur Les Tumeurs**

Mammaires

CHAPITRE 01
RAPPELS ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE DE
LA GLANDE MAMMAIRE SAINES CHEZ LA
CHIENNE

I. Anatomie de la glande mammaire :

Les mamelles sont des glandes cutanées spécialisées dont la fonction est de sécréter le lait. Elles constituent la plus remarquable caractéristique des mammifères

1. Développement de la glande mammaire :

Très précocement, il y a formation d'un épaissement linéaire de l'ectoderme de part et d'autre de l'embryon, qui s'étend rapidement de la région axillaire à la région inguinale et constitue la crête mammaire. Sur ces lignes, se développent des épaissements nodulaires, résultats d'une prolifération cellulaire plus intense de l'ectoderme. Chacun d'eux forme un bourgeon primaire. Parallèlement, la crête mammaire qui reliait les bourgeons entre eux s'efface. Les bourgeons primaires sont alors bien individualisés. Les bourgeons primaires deviennent des bourgeons secondaires après d'être allongés et ramifiés en profondeur. En surface, chaque nodule épithélial à l'origine des bourgeons primaires, présente une légère dépression circulaire : la fovea mammaire, sur laquelle aboutissent tous les bourgeons secondaires. Ces derniers se ramifient et s'allongent à leur tour en profondeur pour produire les ébauches des conduits et plus tard des alvéoles. L'ensemble formera alors une glande mammaire (6).

La fovea mammaire est portée par une petite masse de mésoblaste qui soulève le revêtement de l'épithélial et constitue l'ébauche de la papille mammaire (mamelon ou tétine) à l'extrémité sur laquelle seront portés les orifices d'excrétion du lait.

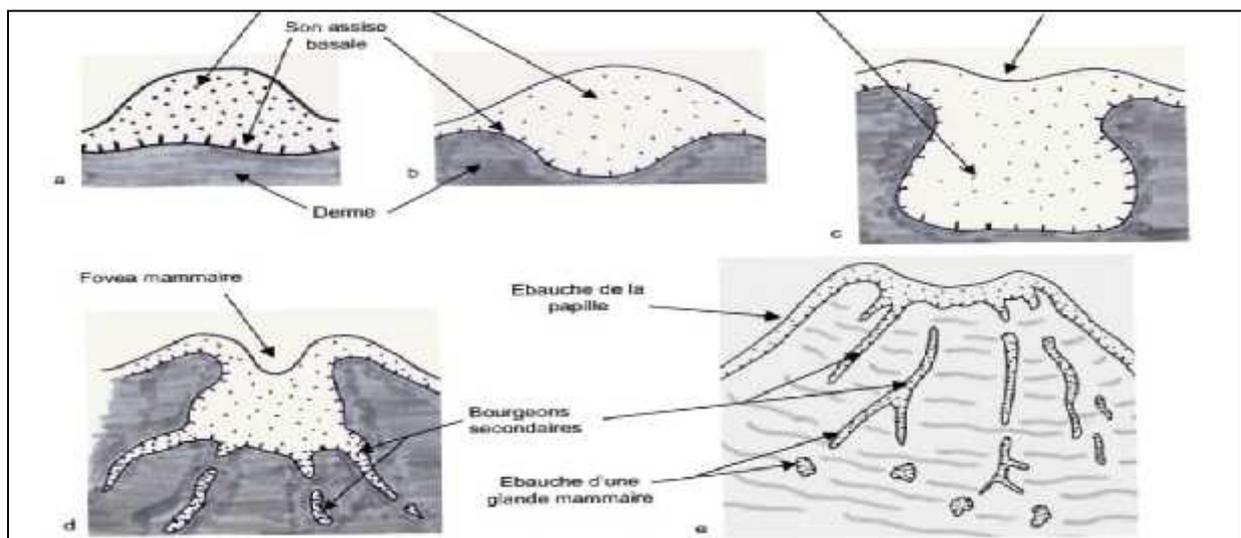


Figure n°1 : Schéma des stades de développement mammaire chez le fœtus (6).

a,b et c stade de débauche du bourgeon primaire

d : bourgeon secondaire et creusement de la fovea

e : ébauche mammaire a la mise bas

D'après Barone : anatomie comparée des mammifères domestique tome 4

2. anatomie topographique de la glande mammaire saine :

2.1. Situation :

La glande mammaire est située face ventrale et s'étend du thorax à la région inguinale. Les mamelles situées d'un même côté de l'animal forment une chaîne mammaire, Elles sont séparées par des sillons transversaux. Les chaînes droite et gauche sont séparées sur le plan médian par le sillon intermammaire.

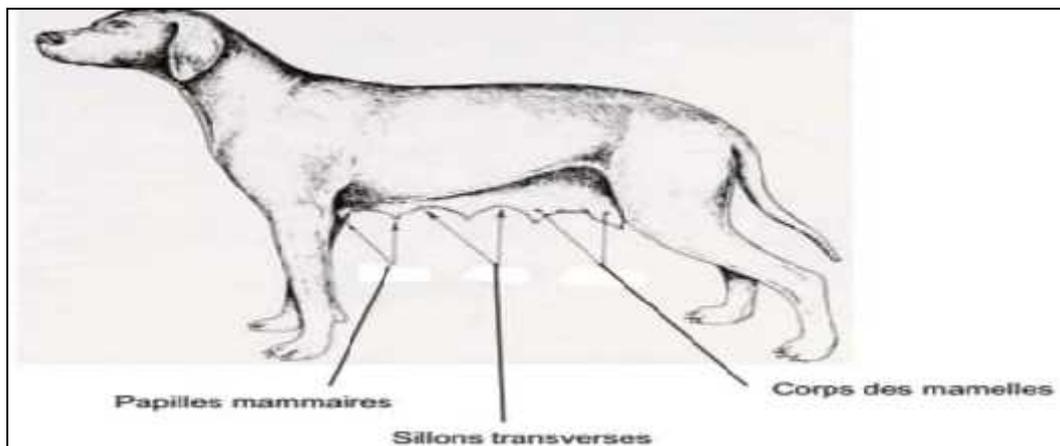


Figure n°2: conformation extérieure des mamelles sur une chienne allaitante (6).

2.2. Nombre :

La chienne possède cinq paires de mamelles deux thoraciques, deux abdominales et une inguinale réparties en deux chaînes latérales, droites et gauches elles se nomment :

- Mamelles thoraciques antérieures droite et gauche : M1,
- Mamelles thoraciques postérieures droite et gauche : M2,
- Mamelles abdominales antérieures droite et gauche : M3,
- Mamelles abdominales postérieures droite et gauche : M4,
- Mamelles inguinales droite et gauche : M5.

Remarque : on peut en trouver six paires, surtout chez les grandes races et plus rarement quatre paires, les variations pouvant porter sur l'une ou l'autre des extrémités de la série.

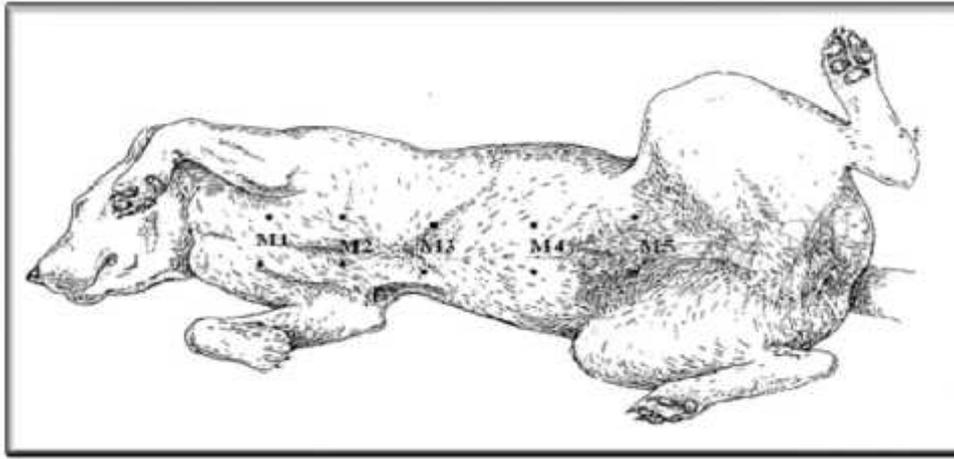


Figure n°3 : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne (75).

2.3. Conformation :

Ces glandes sont fort peu saillantes en dehors des périodes de sécrétion, où leur emplacement est presque uniquement marqué par la présence des papilles.

Pendant la lactation qui survient non seulement après la parturition mais aussi après une pseudo-gestation elles deviennent plus nettement visibles. Elles sont alors coniques et un peu aplaties d'un côté à l'autre, les papilles occupant leur sommet. C'est seulement dans ces conditions que les corps mammaires prennent de chaque côté un contact étendu avec leur voisins, dont ils restent délimités par de forts sillons transversaux. C'est seulement dans la quatrième semaine de la gestation que les corps mammaires droits et gauches entrent en contact sur le plan médian, où les sépare toutefois un mince septum. Le sillon intermammaire, toujours large, devient alors bien plus profond mais l'adossement des deux rangées reste réduit. Le volume des mamelles croît des pectorales aux inguinale.

Leur tégument présente des poils très fins et très courts, aux follicules desquels sont annexées des glandes sébacées très réduites et des glandes volumineuses de type sudoripare. Le sommet de chaque papille est percé de multiples ostiums ou ceux de la périphérie ont une disposition à peu près circulaire alors que les plus centraux, en général plus gros, sont placés de façon irrégulière dont chacun deux donne accès à un conduit papillaire.

Vers le tiers distal de la papille commence une dilatation qui représente un petit sinus lactifère, lequel s'étend jusque dans la partie adjacente du parenchyme. Cette cavité est très petite, à peine discernable à l'œil nu quand elle est pleine. Sa paroi est irrégulière et ne comporte pas de limite précise entre la partie glandulaire et la partie papillaire. Autour des conduits papillaires, les fibres musculaires lisses, plutôt longitudinales en regard des sinus lactifères, deviennent un peu plus nombreuses et transversales ou circulaires, formant une sorte de sphincter complexe et mal défini (5).

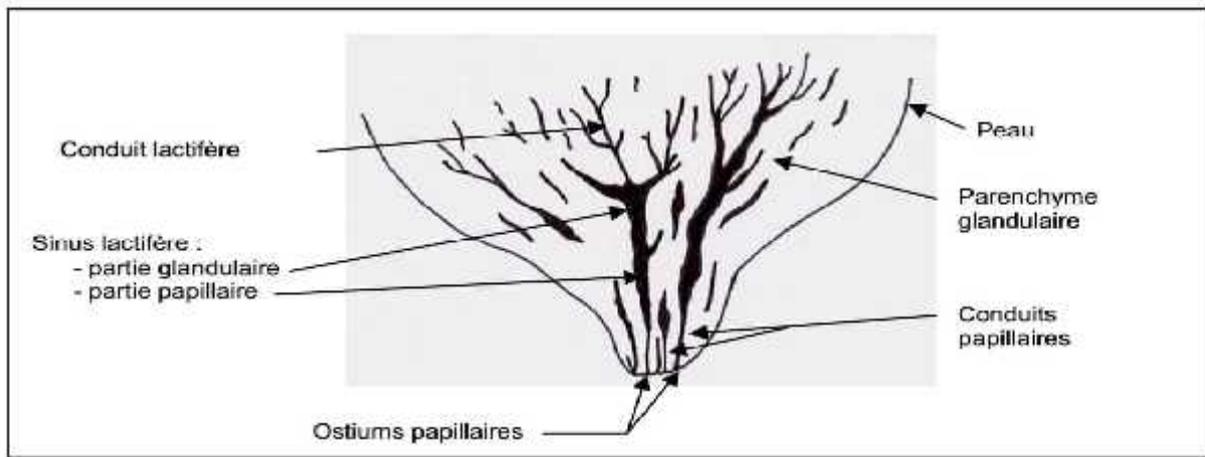


Figure n°4 : Conformation intérieure d'une mamelle (6).

2.4. Vascularisation sanguine de la glande mammaire :

2.4.1. Réseau artério-veineux :

Les mamelles pectorales M1 et M2 : reçoivent leur sang : crânialement, de rameaux perforants de l'artère thoracique interne qui passent par l'extrémité ventrale des espaces intercostaux, médialement de l'artère épigastrique crâniale superficielle et latéralement des rameaux mammaires des artères intercostales, ainsi que de l'artère thoracique latérale.

Les mamelles abdominales M3 et M4 et inguinales M5 : sont desservies par les artères épigastriques superficielles, crâniale et caudale, qui courent à leur face dorsale et s'y anastomosent.

Les mamelles inguinales M5 : reçoivent en outre quelques divisions émises par l'origine des rameaux labiaux ventraux des artères honteuses externes (4) .

Mamelle :	Artères :
Thoracique antérieur M1	- l'artère thoracique interne - l'artère épigastrique crâniale superficielle
Thoracique postérieur M2	- l'artère thoracique latérale - rameaux des artères intercostales
Abdominale antérieure ou M3	- les artères épigastriques superficielles, crâniale et caudale
Abdominale postérieure ou M4	
Inguinales ou M5	- les artères épigastriques superficielles caudales - Rameaux des artères honteuses externes

Tableau n°1: Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne

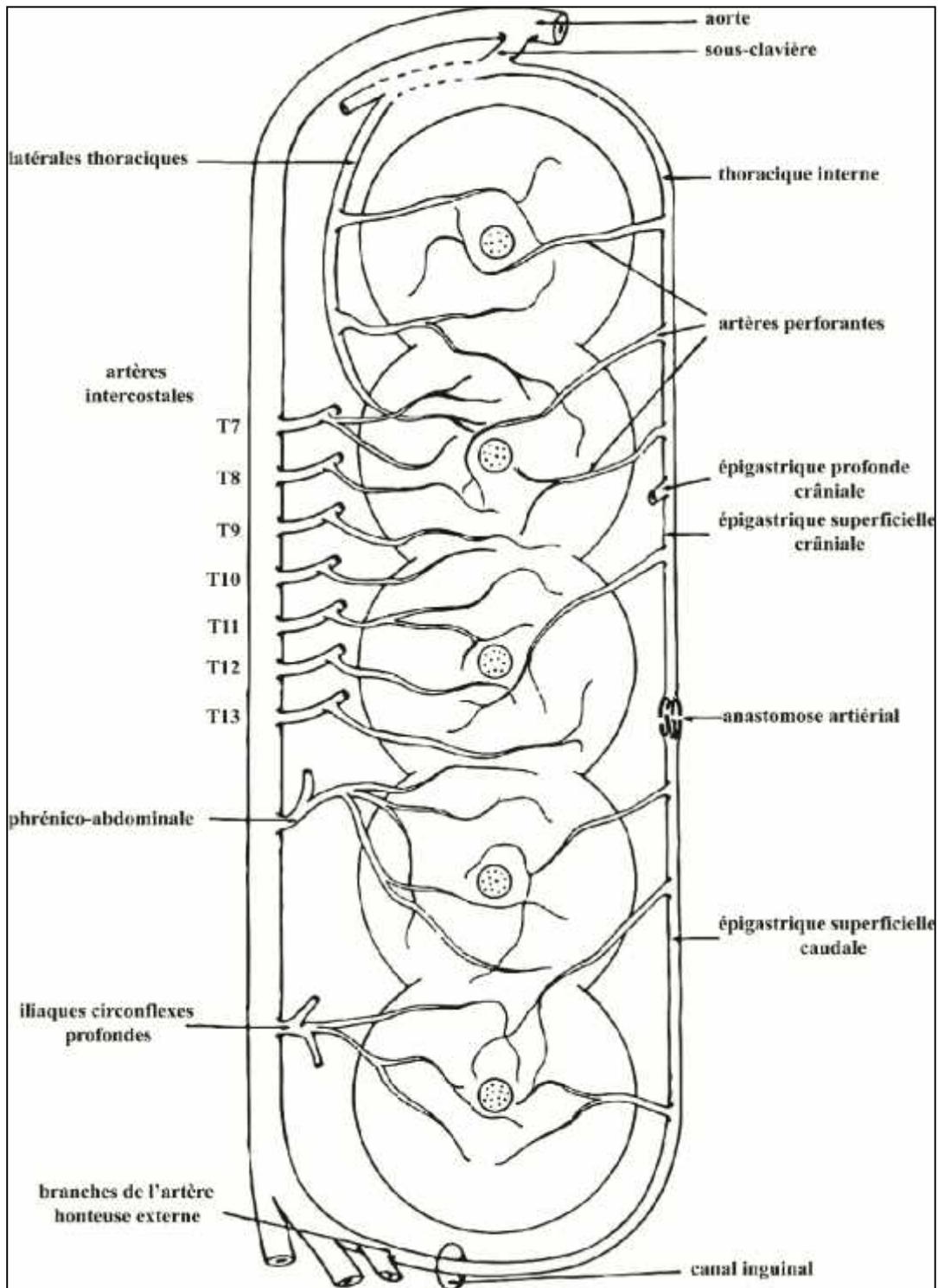


Figure n°5: Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne (76).

Les veines sont satellites des artères, mais plus volumineuses et plus richement anastomosées, le sang est collecté cranialement par les veines thoraciques et caudalement par les veines épigastriques caudales (surtout superficielle) puis honteuse externe et iliaque externe.

2.4.2. Réseau lymphatique :

- La lymphe des mamelles thoraciques est drainée par le lymphocentre axillaire ipsilatéral composé du nœud lymphatique axillaire propre et de l'accessoire si ce dernier est présent. Exceptionnellement quelques efférents peuvent aussi aller directement dans le thorax, aux nœuds lymphatiques sternaux.
- Les mamelles inguinales et les deuxièmes mamelles abdominales sont drainées par les nœuds lymphatiques inguinaux superficiels ipsi-latéraux. Quand la première paire abdominale est drainée par les deux ordres de nœuds lymphatiques. (39)

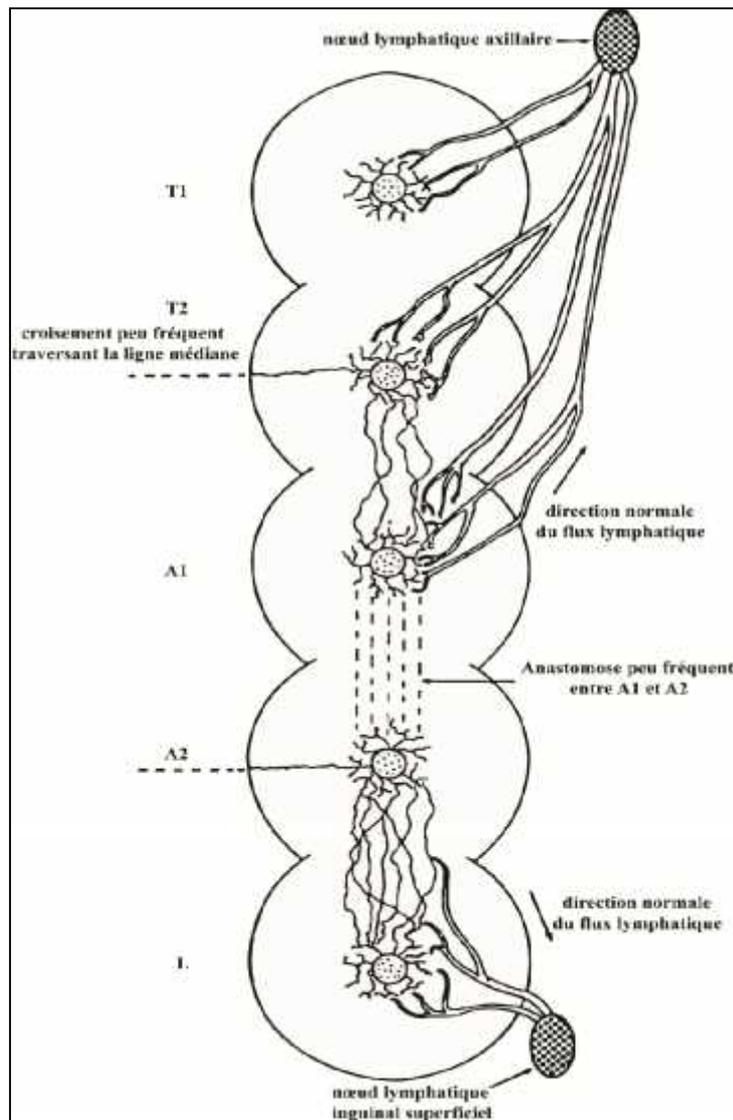


Figure n°6 : Topographie du drainage lymphatique chez la chienne

Cependant, récemment VERSTEGEN et ONCLIN (93) ont réfuté l'existence d'un drainage de la mamelle abdominale antérieure (M3) par le nœud lymphatique inguinal superficiel.

Il existerait des connexions lymphatiques entre les différentes paires de mamelles

- quelques connexions entre M1 et M2,
- des connexions importantes et directes entre M2 et M3,
- de nombreuses anastomoses physiologiques entre M3 et M4,
- des connexions lymphatiques importantes et directes entre M4 et M5. (5)

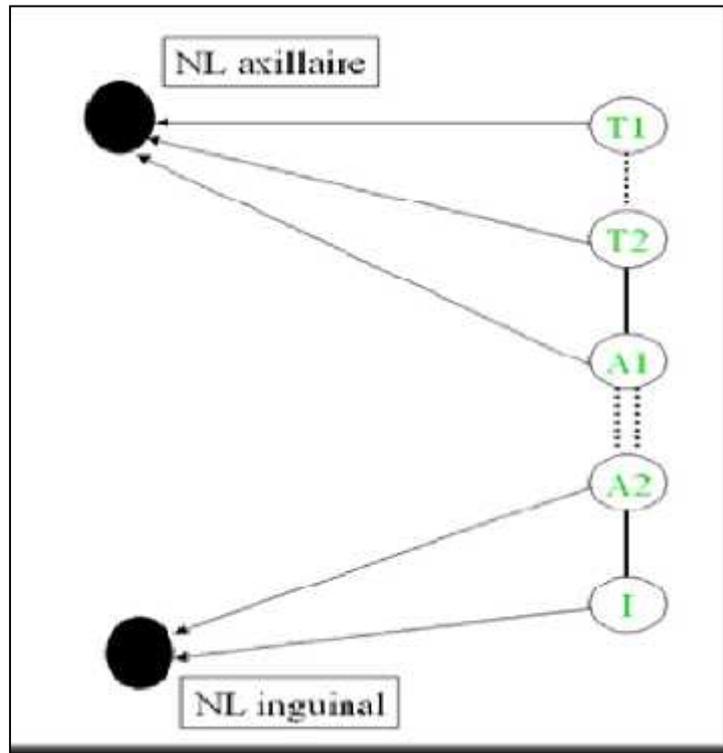


Figure n°7 : Schéma montrant le drainage et les connexions lymphatiques des mamelles de la chienne (77).

Légende : T1 : 1er mamelle thoracique

T2 : 2ème mamelle thoracique

A1 : 1er mamelle abdominale

A2 : 2ème mamelle abdominale

I : mamelle inguinale

Les flèches indiquent le sens de drainage. Les traits et pointillés montrent les différentes connexions lymphatiques entre les mamelles.

2.4.3. Innervation :

L'innervation des mamelles thoraciques est assurée par les rameaux cutanés latéraux et ventraux des nerfs intercostaux. L'innervation des mamelles abdominales est assurée par les rameaux cutanés latéraux et ventraux des nerfs costo-abdominal et ilio-hypogastrique. Quant à l'innervation des mamelles inguinales, elle est assurée par les rameaux cutanés latéraux et ventraux des ilio-hypogastrique, ilio-inguinal et génito-fémoral et, en région périnéale, par un rameau du nerf honteux.

3. histologie de la glande mammaire saine :

Sur le plan histologique, la mamelle est une glande tubulo-alvéolaire considérée comme une glande de type sudoripare modifiée dont l'unité fonctionnelle est le lobule .elle possède une organisation particulière qui lui permet d'assurer ses fonctions de synthèse et de sécrétion de lait.

Elle est constituée d'un tissu sécréteur et d'un stroma .le tissu sécréteur est composé d'alvéoles regroupés en lobules, eux-mêmes regroupés en lobes. Il est drainé par un réseau de canaux galactopore directement vers l'extérieur en niveau d'un mamelon

Les alvéoles représentent les unités fonctionnelles de la glande mammaire, elles sont constituées d'une couche de cellules épithéliales mammaires polarisées. A leur pole apical ces cellules débouchent sur la lumière alvéolaires ou est sécrété de lait. a leur pole basale, elles entretiennent une relation étroite avec un stroma composé de cellules myoépithéliales, de fibroblastes, adipocytes et de vaisseaux lymphatique et sanguins. Ces derniers permettent l'apport des nutriments nécessaire à la synthèse du lait.

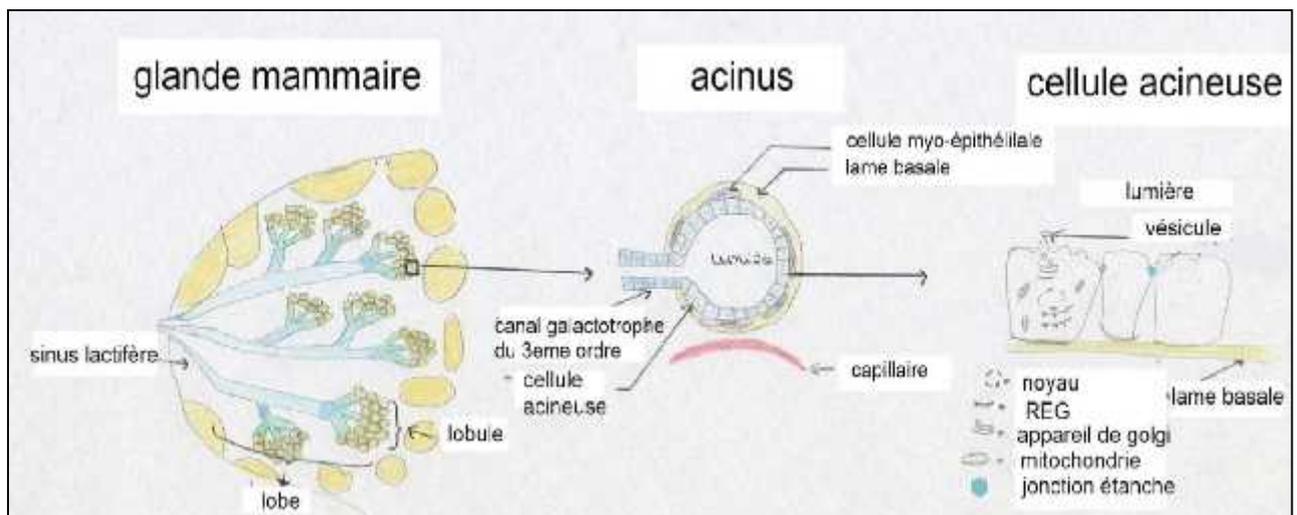


Figure n°8 : histologie de la glande mammaire

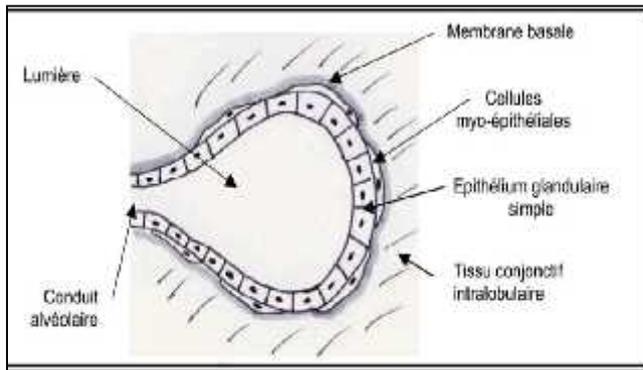


Figure n°9 :schéma structural d'une alvéole (6)

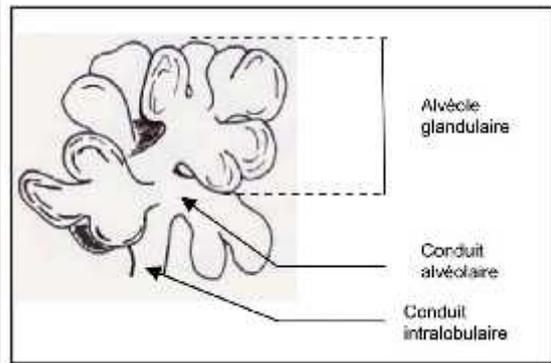


Figure n°10 : conformation extérieure D'un lobule et ses alvéoles (6).

La glande mammaire a une activité cyclique : elle subit successivement des phases de développement, de sécrétion, d'involution et de repos. Cette activité est placée sous l'influence d'une régulation hormonale endogène et sensorielle exogène. Au cours du proœstrus et de l'oestrus, les oestrogènes favorisent la croissance du système canaliculaire et du stroma, la prolifération du système alvéolaire et des cellules myoépithéliales (métoestrus et dioestrus) est dépendante de la progestérone (12).

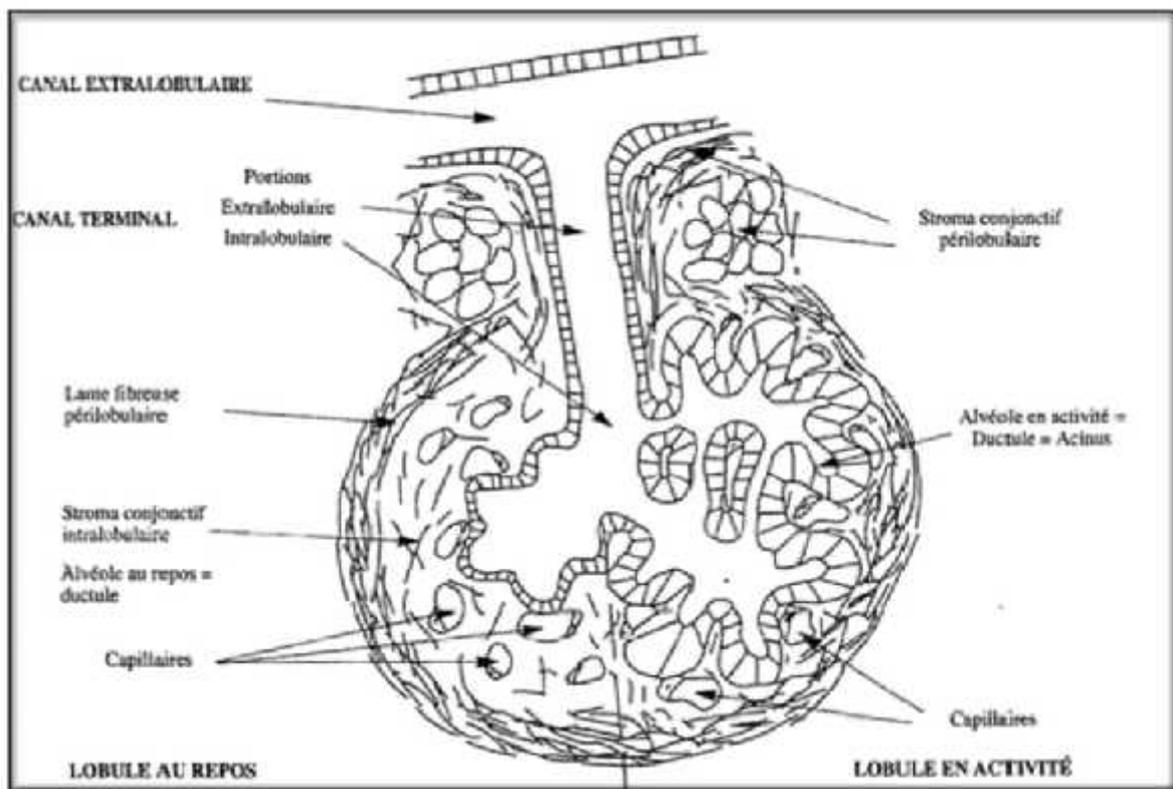


Figure n°11 : Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique (34).

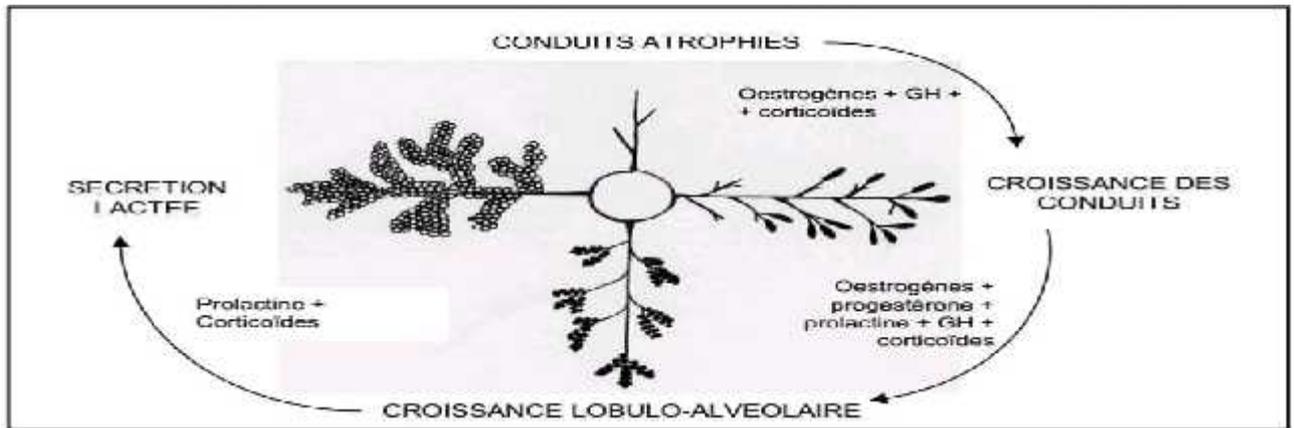


Figure n°12 : changements histologiques de la glande mammaire en fonction de la régulation hormonale

II. la physiologie de la glande mammaire :

La fonction de la glande mammaire est la sécrétion du lait.

Chez la chienne impubère, le système canaliculaire excréteur de la glande mammaire est rudimentaire, les tubulo-alvéoles sont absents tandis que chez la chienne pubère le tissu mammaire subit des transformations cycliques parallèles au déroulement du cycle ovarien, ce dernier se divise en quatre phases.

1. pro-œstrus :

Il dure en moyenne 9 jours. À la fin de l'anoestrus, des pulses de FSH et de LH sont libérés par l'hypophyse antérieure ces hormones stimulent la croissance des follicules ovariens ainsi la sécrétion d'œstrogènes. Il correspond au début des chaleurs, la glande mammaire est inactive et se compose principalement de canaux interlobulaires.

2. œstrus (chaleur) :

Il dure de 1 à 10 jours. C'est la fin du pic de LH qui se poursuit par une décroissance de la concentration en LH. L'augmentation du taux circulant de progestérone continue alors que le taux d'œstrogènes sécrétés décroît. C'est l'ovulation.

Sous l'influence des œstrogènes des premières chaleurs, les canalicules prolifèrent. L'hormone de croissance agit, certainement par l'intermédiaire d'IGF I, en synergie avec les œstrogènes pour permettre la formation des conduits terminaux.

3. Metoestrus ou Dioestrus :

Le corps jaune se forme au niveau de l'ovaire. Que la chienne soit gestante ou non, le corps jaune reste fonctionnel c'est la seule source de progestérone chez la chienne.

Lors de la phase débutante du dioestrus, le taux de progestérone élevé favorise le développement des canaux et la formation de lobules. Une arborisation des canaux mammaires se met ainsi en place. A la fin du dioestrus, le développement de la glande mammaire atteint son point culminant avec la formation d'alvéoles sécrétoires au niveau de la partie terminale des canaux interlobulaires. Une complète différenciation lobulo-alvéolaire et la capacité sécrétoire sont ainsi présent suite à l'augmentation de la prolactine et la diminution de la progestérone. Son augmentation est plus nette chez la chienne gestante. Elle est d'origine hypophysaire, utérine ou placentaire. Après la mise bas, elle diminue pendant un à deux jours, puis réaugmente en réponse à la tétée.

4. anaestrus :

L'anoestrus constitue une période inactive pour la glande mammaire, les changements liés à la régression de la glande mammaire sont plus marqués. Le diamètre de la lumière des canaux diminue et les lobules régressent en taille. Le tissu interstitiel est plus abondant, le réseau de fibres de collagène se densifie ainsi que le tissu interlobulaire. Ce processus dégressif est plus long à se mettre en place sur les mamelles inguinales

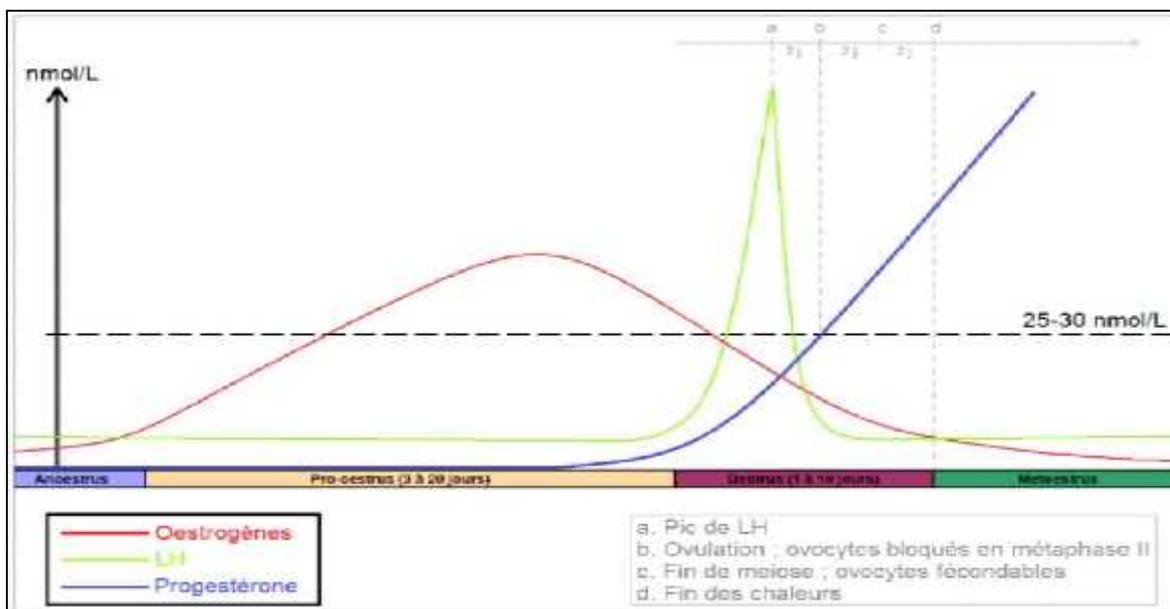


Figure n°13 : variation hormonale dans le cycle œstral chez la chienne

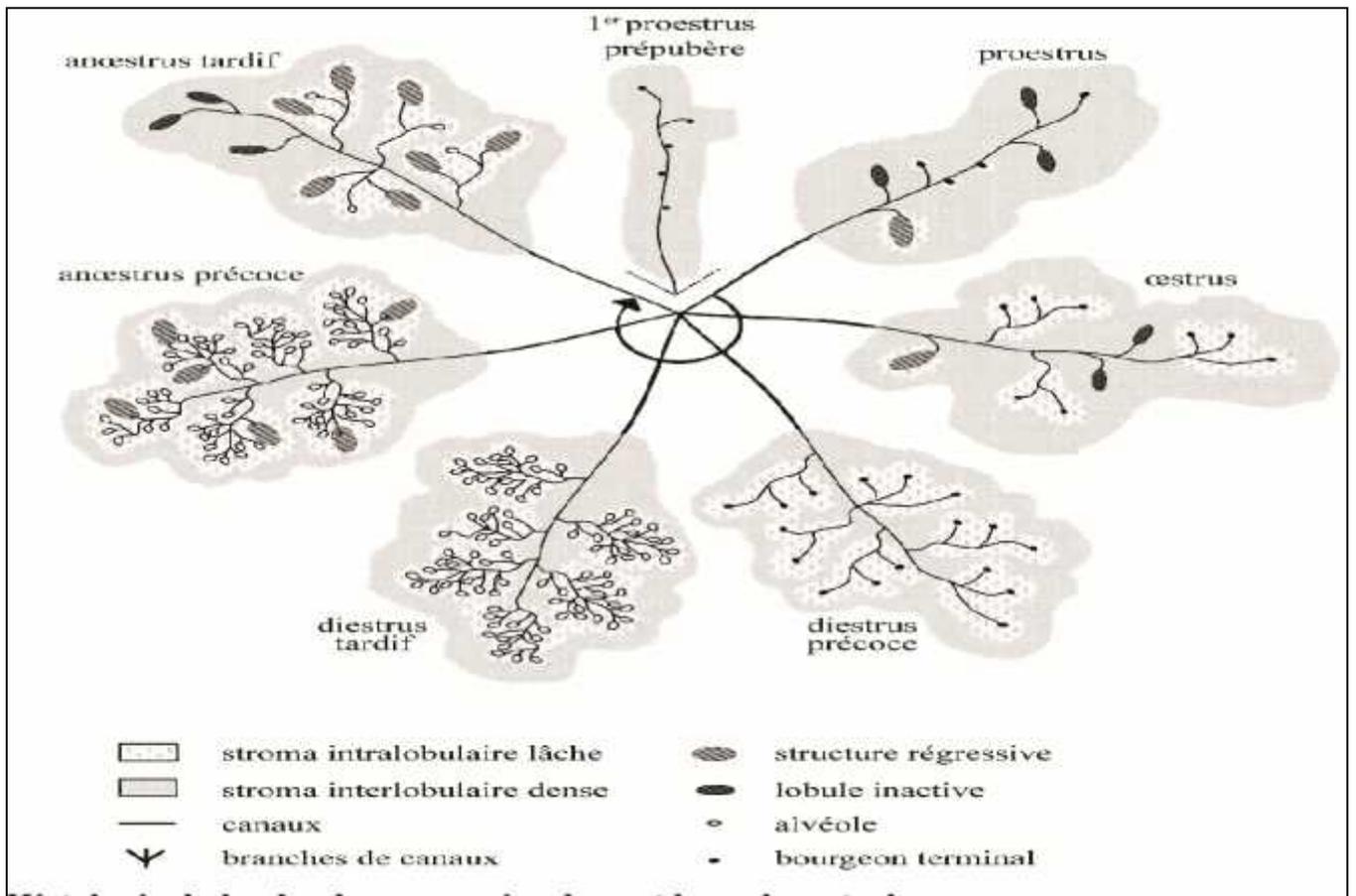


Figure n°14 : Cycle de développement de la mamelle

Chapitre 02

Les Tumeurs Mammaires Chez La Chienne

I. Les tumeurs mammaires :

1. Définition : Une tumeur mammaire est une masse tissulaire, néoformée, résultant d'une multiplication cellulaire excessive, incontrôlée, ayant tendance à s'accroître spontanément et constamment au niveau des mamelles d'une chienne. Elles sont très fréquentes chez les femelles et représentent 50% des tumeurs de la chienne.

2. Classification des tumeurs mammaires :

La classification utilisée en médecine vétérinaire des tumeurs mammaires de la chienne vient de la classification de HAMPE MISDORP, Deux systèmes de classification histologique des tumeurs mammaires canines et des dysplasies ont été publiés: le premier en 1974 et une modification en 1999. Depuis la publication du deuxième système, plusieurs nouveaux sous-types histologiques de néoplasmes mammaires canins ont été décrits.

Nous développerons donc, dans cette partie, ces différentes classifications (25).

2.1 classification TNM (morphologique) :

Le TNM est un système de classement le plus fréquent reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (nœuds lymphatiques) et métastatique, permet aux médecins d'avoir un langage universel pour décrire le cancer en traduisant la situation oncologique et le pronostic d'un patient, selon l'extension anatomique de la tumeur. Cette classification est un outil permettant au praticien d'orienter son pronostic, en fonction de la clinique.

Les trois éléments majeurs étudiés dans le système TNM, concernant les cancers mammaires, sont :

❖ T : étude de la tumeur primitive :

Les tumeurs sont évaluée(s) par palpation. Le praticien s'attache à noter la durée d'évolution, la vitesse d'évolution, la taille, la localisation, le nombre, la consistance de la ou des tumeurs, ainsi que la présence de signes cutanées, la présence ou l'absence d'adhérences à la peau ou aux muscles et les déformations du mamelon. Classée de T0 à T4.

❖ N : étude des nœuds lymphatique loco-régionaux :

L'évaluation clinique des nœuds lymphatiques se fait également par palpation. Le praticien évalue la taille, la fermeté, la mobilité ou l'adhérence, le caractère uni ou bilatéral. Ils sont classés de N0 à N3.

❖ M : étude des métastases à distance :

Le praticien recherche à déterminer s'il y a présence de métastases à distance de la tumeur primitive. Ils se classent de M0 à M1.

Tableau n°2:Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques.Établie par l'OMS en 1980. Selon Magnol JP et al

T = tumeur primitive	
T0 : tumeur non perceptible cliniquement	
T1 : tumeur < 3cm	
a : non fixée à la peau	
b : fixée à la peau	
c : fixée aux muscles	
T2 : tumeur de 3 à 5cm	
a : non fixée à la peau	
b : fixée à la peau	
c : fixée aux muscles	
T3 : tumeur > 5cm	
b : fixée à la peau	
c : fixée aux muscles	
T4 : tumeurs de toute taille avec extension directe à la peau et aux parois thoracique ou abdominale	
N = nœuds lymphatiques régionaux	
N0 : pas d'adénopathie perceptible cliniquement	
N1 : une ou plusieurs adénopathie(s) unilatérale(s)	
a : non fixée	
b : fixée	
N2 : adénopathies bilatérales	
a : non fixée	
b : fixée	
M = métastases	
M0 : absence de métastases à distance	
M1 : présence de métastases à distance	

À partir des critères décrits dans le tableau précédent on peut déterminer 4 stades cliniques (local, local avancé, régional, et avec métastases a distances) à chaque observation du praticien est attribuée une note et c'est le score global qui définit le stade clinique ce qui facilite de donner un pronostic et de choisir le traitement approprié.

Tableau n°3 : Détermination du stade TNM pour les tumeurs mammaires d'une chienne. Selon Magnol et al

Stade TNM	Association TNM correspondante		
	T	N	M
I	T1	N0, N1a	M0
II	T0	N1	M0
	T2	N1	M0
	T1	N0, N1a	M0
III	T3	qqs N	M0
	qqs T	qqs N	M0
IV	qqs T	qqs N	M1

Légende : qqs : quel que soit

2.2 Classification histo-pathologique :

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 (34).

2.2.1 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(34).

2.2.2 Les tumeurs bénignes : Elles représentent, selon les études de 40 à 70% de l'ensemble des cancers mammaires chez la chienne(11). Une tumeur bénigne est définie en anatomie pathologique comme une lésion de massifs tissulaires néoformés caractérisés par une 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 tissus normaux ou d'origine.

Enfin elle ne donne pas de métastases ni de récurrence locale après une exérèse correcte totale de la masse tumorale leur fréquence augmente avec l'âge des animaux (19).

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.

Les tumeurs mammaires bénignes apparaîtraient plus précocement que les tumeurs malignes (21).

2.2.3 Tumeurs malignes : Une tumeur maligne est une masse tissulaire néoformée à croissance localement envahissante et infiltrante spontanément les tissus voisins. Elle récidive généralement après exérèse et à tendance à se généraliser en donnant naissance à des métastases parfois très tardives et se terminent habituellement par la mort(16). Le tissu tumoral est souvent hétérogène avec des foyers nécrotiques et hémorragiques. Les limites tumorales sont imprécises et infiltrantes avec une destruction et une désorganisation des tissus périphériques (19).

Tableau n°4 : caractéristiques des tumeurs d'après CRESPEAU (2006)

Tumeur	Bénigne	Maligne
Mode de croissance	Expansif	Infiltrant
Vitesse de croissance	Généralement lente	Généralement rapide
Stabilisation	Spontanée et fréquente	Exceptionnelle
Régression	Spontanée et fréquente	Exceptionnelle
Structure histologique	Proche tissu d'origine : bien différenciée	+/- éloignée de celle du tissu d'origine (dédifférenciée)
Mitoses	Rares et normales	Nombreuses, souvent anormales
Evolution	Locale uniquement	Locale puis régionale puis générale
Evolution spontanée	Rarement mortelle	Toujours mortelle

Tableau n°5 classification histologique et nomenclature des tumeurs et de la dysplasie mammaire chez la chienne et la chatte, d'après HAMPE et MISDORP (1974)

1. TUMEURS BÉNIGNES OU D'ASPECT BENIN :

- A. Adénomes.
- B. Papillomes :
 - Papillome canaliculaire
 - Papillomatose canaliculaire
- C. Fibro-adénomes :
 - Péricanaliculaire
 - Bénigne mixte
 - Lésion fibro-adénomateuse totale
- D. Tumeurs bénignes des tissus mous.

2. LES TUMEURS MALIGNES :

2.1. CARCINOMES (tumeurs épithéliales malignes)

- A. Adénocarcinomes
 - Tubulaires simples ou complexes
 - Papillaires simples ou complexes
 - Papillaires kystique simples ou complexes
- B. Carcinomes solides (trabéculaires) simples ou complexes
- C. Epithélioma à cellules fusiformes simples ou complexes
- D. Carcinomes anaplasiques
- E. Carcinomes mucineux

2.2. SARCOMES

- A. Ostéosarcome
- B. Fibrosarcome
- C. Ostéochondrosarcome (fibro lipo ostéochondrosarcome)
- D. Autres sarcomes

2.3. CARCINO SARCOMES (TUMEURS MALIGNES MIXTES)

3. TUMEURS NON CLASSÉES

4. DYSPLASIES MAMMAIRES BÉNIGNES OU D'ASPECT BENIN :

- A. Kyste
 - Non papillaire
 - Papillaire
- B. Adénose
- C. Prolifération épithéliale Typique et régulière dans les canaux et les lobules
- D. Ectasie canaliculaire
- E. Fibrosclérose
- F. Gynécomastie
- G. Autres lésions non néoplasiques, prolifératives
 - Hyperplasie lobulaire non inflammatoire
 - Hyperplasie lobulaire inflammatoire

Tableau n°6: classification histologique et description des tumeurs mammaires (O.M.S.1999), d'après classification of the mammary tumors of the dog and cat de l'AFIP et MISDORP (2002)

I. TUMEURS BÉNIGNES :

A. Adénome

1. De type simple :

L'adénome « vrai » est rare chez la chienne, C'est une tumeur simple, type tubulaire et constituée de cellules épithéliales luminales ou myoépithéliales, bien différenciées.

2. De type complexe :

Cette tumeur bénigne est composée de cellules épithéliales luminales associées à des cellules myoépithéliales.

B. Fibroadénome

Il s'agit d'une tumeur bénigne constituée de cellules épithéliales, de cellules stromales auxquelles peuvent s'ajouter des cellules myoépithéliales.

On distingue parmi ces tumeurs celles à haute cellularité et celles à basse cellularité.

C. Tumeur bénigne mixte

Cette tumeur est composée de cellules d'aspect bénin ressemblant à des composés épithéliaux (luminal et/ou myoépithélial) et de cellules conjonctives ayant produit du cartilage et/ou de l'os du tissu à dipeux avec éventuellement du tissu fibreux.

D. Papillon canalaire

Cette tumeur présente des excroissances de tissu glandulaire (tumeur bénigne simple ou complexe au niveau de la lumière de canaux dilatés.

II. LES TUMEURS MALIGNES :

A. Carcinome non infiltrant (in situ) :

Il s'agit d'une tumeur du tissu épithélial présentant des caractéristiques histologiques de malignité sans pour autant infiltrer les tissus environnant la membrane basale de la structure à partir de laquelle ce néoplasme s'est développé.

B. Carcinome tubulo-papillaire :

L'architecture est essentiellement tubulaire et/ou associée à des projections papillaires.

C. Carcinome solide :

Cette tumeur est formée de cellules tumorales disposées en couches, cordons ou masses compactes. Par contre, il n'y a pas de formation de tubules et/ou papilles.

D. Carcinome cribifome :

Tumeur dont l'architecture est celle d'un carcinome solide dans lequel on trouve de petites cavités appelées cribles.

E. Carcinome spinocellulaire :

Il s'agit d'un carcinome dont les cellules sont organisées en feuillets et cordons compacts avec des zones de différenciation squameuses.

F. Carcinome mucineux :

Cette tumeur est un carcinome produisant en grande quantité de la mucine.

G. Carcinosarcome :

Ces tumeurs sont composées de cellules ressemblant à des composants épithéliaux (cellules épithéliales lumineuses, cellules myoépithéliales ou les deux à la fois) et de cellules ressemblant à des cellules mésenchymateuses (cellules du tissu conjonctif). L'aspect de ces tumeurs est donc très variable d'une tumeur à l'autre mais aussi au sein d'une même tumeur.

H. Carcinome ou sarcome dans une tumeur bénigne :

Au sein d'une tumeur bénigne mixte ou d'un adénome, il est possible de retrouver des zones focales voire des nodules constitués de cellules malignes.

I. Les sarcomes :

Ils correspondent à la cancérisation des cellules mésenchymateuses du stroma et de la charpente conjonctive : fibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, liposarcome.

J. Les carcinosarcomes :

Ce sont des tumeurs malignes mixtes. Il correspond à l'association de cellules épithéliales et mésenchymateuses. Ces deux composantes sont malignes. L'association la plus fréquente est celle d'un carcinome avec un ostéosarcome. Ce type de cancer est rare.

III. TUMEURS NON CLASSÉES

Il s'agit des tumeurs ne correspondant à aucune des catégories citées dans la classification. Cela suggère-t-il une future classification ? pour l'instant aucun auteur n'en a proposé une.

IV. HYPERPLASIE / DYSPLASIE MAMMAIRES

Il ne s'agit plus de tumeur mais de lésion non néoplasique

A. Hyperplasie canalaire :

Elle se caractérise par une prolifération intracanaire de cellules épithéliales pouvant provoquer l'obstruction totale ou partielle de la lumière du conduit.

B. Hyperplasie lobulaire hyperplasie épithéliale :

Il s'agit de proliférations non tumorales composées de cellules épithéliales se mettant en place au sein des canaux intralobulaires.

1. Adénose :

Cette lésion concerne les canaux. On a l'aspect d'un tissu de lactation alors que la chienne n'est physiologiquement pas dans cet état.

2. **Fibroadénomatose :**

La fibroadénomatose est une lésion proliférative bénigne souvent chez la jeune pubère et qui régresse avec le temps. Elle est donc hormonodépendante et affecte principalement les conduits interlobulaires au sein d'un strome fibreux et œdémateux. On l'appelle aussi hypertrophie mammaire ou hypertrophie fibroépithéliale.

C. **Kystes :**

La double couche épithéliale entourant cette « poche » est absente. On retrouve sur une/ou plusieurs glandes mammaires. La différence avec des conduits dilatés n'est pas toujours évidente.

D. **Ectasie canalaire :**

L'ectasie canaliculaire consiste en la transformation des conduits lactifères et voire de la glande mammaires en une masse spongieuse. Cela commence par une inflammation et par des changements épithéliaux avec parfois une stagnation des sécrétions.

E. **Fibrose locale (fibrosclérose) :**

La fibrosclérose est assez fréquent chez la chatte.

3. Étiologie et épidémiologie des tumeurs mammaires :

3.1 Facteurs prédisposants :

3.1.1 Sexe :

Les femelles sont quasiment exclusivement touchées par ce type de tumeurs. Cependant, nous pouvons noter que 1% de ces tumeurs sont observées chez des mâles (40).

3.1.2 Age :

De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'incidence d'apparition d'un cancer est liée à l'âge et augmente avec le vieillissement. La fréquence maximale de ces cancers se situe entre 9 et 11 ans. Une étude relativement récente met en évidence une différence de l'âge des animaux touchés en fonction du type tumoral.

- ❖ Les dysplasies mammaires apparaissent plutôt chez les jeunes chiennes entre 2 et 4 ans.
 - avant 5 ans les tumeurs les plus souvent diagnostiquées sont bénignes.
 - vers 6 ans, l'incidence des tumeurs malignes augmente (53).

3.1.3 Race :

Certaines races présentent une plus grande incidence, il semblerait que les tumeurs mammaires soient plus fréquentes dans les races pures que dans les races croisées. Cette différence peut être due à une prédisposition individuelle ou bien héréditaire. Il s'agit essentiellement des Fox Terrier, Cocker, Teckel, Caniche, Labrador, Setter anglais, Pointer, les yorkshires, les teckels, les bichons, les pinschers.

La surveillance de l'apparition d'une ou plusieurs masses en regard des mamelles doit donc être accrue chez ces races à risque supérieur, bien qu'elle ne soit pas dispensable chez les autres.

3.1.4 Influence du régime alimentaire et l'obésité :

Selon certaines études, le régime alimentaire d'un animal porteur d'une tumeur mammaire devrait être pauvre en lipides et riches en protéine (52).

La corrélation entre quantité de graisse et l'apparition de tumeurs mammaire s'explique par la solubilité des hormones stéroïdes dans la graisse ce qui faciliterait leur fixation aux récepteurs (7). Ainsi un régime alimentaire hypercalorique et trop gras facilite une production, excessive d'œstrogènes par aromatisation des stéroïdes dans la graisses corporelle.

La consommation d'une alimentation ménagère grasse (par opposition a une alimentation industrielle) surtout lorsqu'elle est riche en viande rouge associée a une faible consommation de viande blanche comme le poulet constitue également un facteur de risque des tumeurs mammaire (52).

Dans l'étude cas témoin de (52) l'obésité a l'âge d'un an ainsi que l'obésité un an avant le diagnostic sont reliées à un risque plus élevé de développer des tumeurs mammaires. Cela laisse supposer que l'obésité précoce pourrait modifier le début de la maturité sexuelle chez la chienne et son statut hormonal au cours de sa vie, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la carcinogenèse mammaire. Sur le même principe, l'obésité un an avant la détection de tumeur mammaire canine pourrait également jouer sur la carcinogenèse par modification des concentrations et disponibilités des hormones sexuelles féminines.

3.1.5 Influence des facteurs génétiques (hérédité) :

Ce facteur a été étudié a priori dans une seule études, Schader et al 1998 ont étudié l'incidence les types de tumeurs mammaires dans 28 familles de beagles. Ces chiens constituent une colonie (de cinq générations) fondée en 1963 à partir 28 chiennes et 6 mâles. Après analyses statistiques ont mis en évidence l'existence de deux phénotypes caractérisant les tumeurs mammaires :

- le phénotype sensible étant caractérisé par un âge d'apparition plus précoce et un risque de développer une tumeur mammaire plus élevé (taux d'incidence de 50% de tumeurs mammaires malignes a l'âge de 13.5 ans).
- le phénotype résistant caractérisé par un âge d'apparition tardif (taux d'incidence de 50% de tumeurs mammaires malignes a l'âge de 17ans).

Toutefois une seule étude ne suffit pas pour conclure et l'étude comporte un biais important, le facteur familial n'est pas encore validé chez le chien.

3.1.6 Influence ovario-hystérectomie (La stérilisation) :

Une étude suggère que les chiennes complètes ayant un risque 7 fois supérieur de développer des cancers mammaires que les animaux stérilisés, tous les chercheurs ne sont pas d'accord sur le degré de risque, mais tous sont d'accord sur le fait que la stérilisation joue un rôle dans le développement des tumeurs mammaires (27).

La publication de (65) montre que le risque de développer des tumeurs mammaires chez les chiennes stérilisées par rapport aux chiennes non stérilisées dépend du moment où la stérilisation a eu lieu : le risque est de 0,05% si elles sont stérilisées avant leurs premières chaleurs, de 8% si elles le sont entre les premières et deuxièmes chaleurs, de 26% si elles le sont après les deuxièmes chaleurs. Passé cet âge, la stérilisation ne réduit pas le risque d'apparition d'une tumeur maligne mais il semblerait que celui de développer une tumeur bénigne soit tout de même inférieur (22).

3.1.7 L'influence de la lactation de pseudo gestation :

Plusieurs auteurs tels que DONNAY ET AAL (1994) ou VERSTEIGEN ET ONCKIN (2003) ou ELSE ET HANNANT (1979) affirment que les chiennes ayant des antécédents de lactation de pseudo gestation courent plus de risque de développer des tumeurs mammaires que les chiennes chez qu'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 du 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 le produit sont connus pour être cancérogènes (72).

3.2 Les Facteurs Déterminants :

3.2.1 Facteur hormonaux :

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 (26). Comme chez la femme, les tumeurs mammaires chez la chienne sont hormonodépendante (66).

a) Les hormones stéroïdiennes : œstrogène et progestérone :

L'hypothèse de l'influence des récepteurs des hormones stéroïdiennes sur la carcinogénèse mammaire est basée sur l'observation que les chiens stérilisés à un jeune âge présentent une prévalence moins importante de tumeurs mammaires (33).

Le tissu glandulaire mammaire normal contient à la fois des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone(60). L'activité des récepteurs oestrogéniques intervient dans la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales mammaires et leur expression est physiologiquement intimement liée à celle des récepteurs progestéroniques.

Au sein du tissu mammaire tumoral, ces récepteurs ont été identifiés mais dans des proportions différentes des tissus sains (64). 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 carcinogénèse, 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 (60,35).

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 progestéroniques est associée à un comportement clinique défavorable pour les cas présentant des carcinomes mammaires (33).

b) L'hormone de croissance :

L'hormone de croissance a des effets directs au niveau des tissus cibles ou indirects par le biais des facteurs de croissance insulino-mimétiques (insulin-like) : les somatomédines ou IGFs ou IGF-I

Physiologiquement, la GH ainsi que IGF sous l'influence de la progestérone préparent la mamelle à la lactation (59) et pourrait influencer le développement des tumeurs mammaires.

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 (71).

Insulin-like ont un rôle crucial dans la prolifération cellulaire normale mais également dans la transformation maligne. IGF-I est impliqué dans la tumorigenèse des tumeurs mammaires. 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 (15). 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 (68).

c) La prolactine :

La prolactine est une hormone polypeptidique antéhypophysaire agit sur la croissance du parenchyme mammaire (avec les œstrogènes, la progestérone et les glucocorticoïdes), la synthèse du lait ainsi que le maintien de la sécrétion lactée.

BEDU (2003) rapporte que chez la chienne, il n'a pas été mis en évidence de relation entre une augmentation de la sécrétion de prolactine suite à une augmentation de TRH (thyrotropin-releasing hormone) et l'apparition de tumeurs mammaires bénignes ou malignes (7). Le rôle de cette hormone dans la pathogénie des tumeurs mammaires reste imprécis.

On retrouve par contre plus fréquemment des récepteurs à la prolactine dans les tumeurs bénignes ou malignes que dans les tissus sains. Cela suggère que les tumeurs mammaires pourraient être une source de prolactine et que celle-ci pourrait avoir une action autocrine paracrine sur l'entretien du processus tumoral (56).

3.2.2 Influence des traitements contraceptifs :

Afin de ne pas condamner le potentiel reproducteur de l'animal et prévenir les chaleurs ou pour traiter une pseudogestation, d'autres moyens de contraception temporaires et réversibles existent pourraient selon les auteurs, augmenter l'incidence des néoplasies mammaire (11).

a) Progestatifs de synthèse :

Les progestagènes de synthèse sont utilisés pour la contraception ou en cas de risque d'avortement.

Selon (46) 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.

Chez la chienne, BEDU (2003) a montré que les données bibliographiques permettaient de dire qu'une administration prolongée et/ou à fortes doses de progestagènes de synthèse favorisait les tumeurs mammaires bénignes, plus rarement malignes (7). Une autre étude plus récente (69) 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 tumeur mammaire, 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 tumeurs mammaires, par stimulation via les progestatifs. Cependant, la GH pourrait également induire la différenciation de cellules cibles et diminuer leur sensibilité aux pulsions tumorigènes (60). 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 (60).

b) Œstrogène versus Progestérone :

Il n'a pas été prouvé que l'administration prolongée d'œstrogènes augmente 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 (60,35).

c) Œstrogènes et progestatifs :

Le risque de développement de tumeurs mammaires malignes augmente après des administrations expérimentales prolongées d'œstrogènes combinés avec des progestatifs à haute dose ou lors d'emploi de médicaments avec une activité progestativo-œstrogénique combinée (22, 69).

d) Dérivés de la testostérone :

Selon l'étude de (22) à long terme, une administration de 19-Nortestostérone à haute dose (125×dose humaine) provoque l'apparition de carcinomes mammaires dans 40% des cas de chiennes non stérilisées traitées.

En conclusion les hormones contraceptives, bien qu'encore commercialisées, ne sont donc pas recommandées à cause de leur effet cancérigène non négligeable.

3.3 Autres facteurs de risque :

a) Les virus :

Les virus peuvent être à l'origine d'une modification du génome de la cellule et entraîner une cancérisation de cette dernière d'après PETIT et al. (1997) et ALBERTS et al. (1995)

Une induction virale des tumeurs mammaires chez la souris a été découverte dès 1936. Des particules virales ont été mises en évidence dans les tumeurs mammaires félines, les carcinomes mammaires chez la femme. Mais à ce jour, aucune étiologie virale n'a été démontrée chez la chienne (41) (29).

Les recherches à ce sujet ne sont pas encore terminées chez la chienne : l'absence de mise en évidence de virus ne permet pas de conclure qu'ils ne jouent aucun rôle dans l'étiopathogénie des tumeurs mammaires canines.

b) Contaminants environnementaux :

L'étude des contaminants environnementaux en tant que facteurs de risque est récente.

L'étude de (4) 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 pyréthrinoïdes ont été identifiés dans les tissus adipeux adjacents aux tumeurs mammaires malignes et corrélés au degré d'agressivité du néoplasie mammaire. Ces premiers résultats laissent supposer une éventuelle implication de ces substances dans la carcinogenèse mais ont besoin d'être vérifiés notamment à l'aide d'études cas/témoins avec un échantillon plus important

- L'exposition à de hautes doses de radiations ionisantes augmente le risque de développement du cancer du sein chez les femmes, spécialement si les femmes sont nullipares ou enceintes, et/ou atteintes de mastopathies bénignes et/ou âgées de moins de 20 ans (63).

L'effet des radiations reçues est cumulatif. Chez les chiennes il n'a pas été observé d'augmentation du risque de développement de tumeurs mammaires suite à une irradiation de bas niveau, mais une apparition plus précoce des tumeurs (10).

Chapitre 03

Clinique, Outils De La Démarche Diagnostique Et Traitement Des Tumeurs Mammaires

I. Clinique :

Il est important de systématiser la démarche à chaque étape de la prise en charge de l'animal. En effet, tous les cas rentrant dans l'étude devraient contenir des informations précises et rigoureuses pour limiter les erreurs dites manipulateur-dépendant.

1. Commémoratifs et anamnèse :

Il est important de recueillir en détail les informations concernant les caractéristiques de l'animal, son âge, son statut hormonal (stérilisé ou non), ses antécédents médicaux et chirurgicaux, etc.

Le patient est en général une chienne âgée (8-10ans), non stérilisée ou tardivement. Le plus souvent la chienne est en bon état général. La durée d'évolution des signes cliniques est très variable, de quelques jours à plusieurs mois, les tumeurs les plus agressives évoluent sur une courte durée (39) (68).

2. Motifs de consultation :

Elle est motivée le plus souvent par la présence des nodules mammaires visibles et ou palpables détectées par le propriétaire ou le vétérinaire au cours d'une consultation ayant un autre motif.

Plus rarement, le motif de consultation est une dyspnée ou une asthénie : il s'agit alors généralement de cas avancés (18).

Après la récolte précise et rigoureuse des commémoratifs et de l'anamnèse, il faut effectuer un examen clinique complet dont la démarche et les informations recueillies doivent être uniformisées pour être exploitables.

3. Examen clinique de l'animal :

Ne sera détaillé ici que l'examen de l'appareil reproducteur. Il est nécessaire de considérer chaque mamelle comme une entité propre et de décrire le plus précisément possible la présence ou non de lésion et leur caractérisation.

3.1 Pour chaque mamelle :

L'examen clinique doit indiquer plusieurs critères physiques déterminants dans la prise en charge du cas.

a. Morphologie de la tumeur :

Les tumeurs mammaires se caractérisent par une ou plusieurs masses plus ou moins discrète(s) au sein de la (ou des) glande(s) mammaire(s) ou en général des nodules bien visibles et/ou palpables, le nombre de nodules par mamelle et le nombre de mamelles concernées sont également variables, la taille des nodules est elle aussi variable, quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Les nodules sont plus ou moins mobilisables, plus ou moins circonscrits, adhérents ou non au plan musculaire profond (49). La consistance des nodules est variable, elle peut être ferme, indurée, dépressible. L'aspect peut aller d'une simple zone érythémateuse jusqu'à l'ulcération voire la nécrose

b. Localisation du processus tumoral :

Dans 65 à 70% des cas de tumeurs montrent que les deux paires de glandes mammaires caudales, à savoir M4 et M5, sont les plus souvent atteintes et les glandes mammaires M1 sont rarement concernées (7)(46)(34).

Nous devons noter que la localisation des tumeurs sur la chaîne mammaire ainsi que leur nombre ne sont pas des facteurs pronostiques (9). La majorité des chiens présente plus d'une tumeur mammaire localisées sur un même animal sont souvent cliniquement et histologiquement différentes (1).

c. Taille de la tumeur :

Plusieurs études ont montré que le taux de survie ainsi que le taux de métastases sont significativement corrélés à la taille de la tumeur mammaire. (50,13,45,46) Nous pouvons affirmer que plus la tumeur est volumineuse, plus l'espérance de vie de l'animal diminue suite aux données présentées dans le tableau N°07 et la figure N°15 en dessous.

L'équipe de (61) rapporte une corrélation significative entre la taille tumorale et l'accroissement du risque de malignité.

Tableau n°7: Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la durée de survie (55).

Taille tumorale	Moyenne du temps de survie
< 3cm	22 mois
> 3cm	14 mois

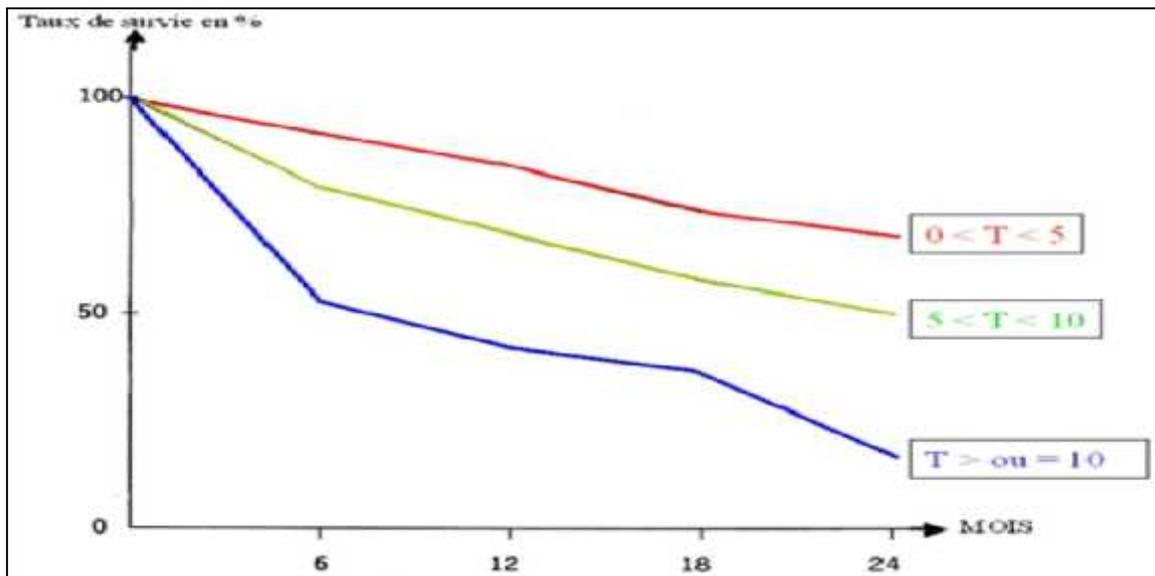


Figure n°15: Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T) (12).

d. Vitesse de croissance tumorale :

Ce critère fait appel à la mémoire du propriétaire et à la détection de la tumeur en le questionnant sur la date d'apparition de la tumeur et sa vitesse de croissance.

Une croissance rapide semble de mauvais pronostic. Mais, une étude menée par Perez Alenza et al. en 1997, ne montre pas de lien significatif entre la vitesse de croissance tumorale et la survie (51).

Ce paramètre pourrait donc être intéressant à suivre, mais cela reste un critère peu fiable.

e. Mode de croissance tumorale :

Le praticien doit également s'attacher à préciser la mobilité de la tumeur par rapport aux tissus environnants, superficiels et profonds (49).

Une étude, menée par Yamagami et al. en 1996, a montré qu'une croissance tumorale selon un mode infiltrant avec adhérence à la peau ou au tissu environnant était de mauvais pronostic. Les auteurs ont noté une diminution du taux de survie à deux ans (73).

Mais, une étude menée par Perez Alenza et al. en 1997, n'a pas démontré de lien significatif entre le mode de croissance et la survie (51).

Il faudrait donc réaliser de nouvelles études, afin de déterminer si le mode de croissance tumorale peut être considérée comme un facteur pronostique intéressant.

f. Ulcération :

L'ulcération d'une tumeur mammaire est un paramètre fréquemment associé à un pronostic réservé, notamment par l'augmentation du risque de métastases (20,30,43 et44). Cependant, c'est un facteur pronostique à nuancer, car il peut être source d'erreurs. En effet, la nécrose ischémique de tumeurs bénignes volumineuses peut être confondue avec l'ulcération de tumeurs malignes.

La présence d'ulcérations sur une tumeur de petite taille constitue donc un critère pronostique intéressant pour le vétérinaire car elle peut être un signe de malignité avancé facilement repérable

3.2 Pour chaque nœud lymphatique :

Il est ensuite important de décrire les nœuds lymphatiques drainant les 10 mamelles et qui sont les suivants : axillaire droit et gauche, inguinal superficiel droit et gauche, inguinal profond droit et gauche. Pour chacun des nœuds lymphatiques, suivre la démarche suivante : - Indiquer la taille du nœud lymphatique en centimètres - Indiquer la consistance du nœud lymphatique : «normale, indurée, ferme. » - Statut : « réactionnel ou non. »

4. Examen d'orientation :

Le diagnostic ne peut pas être fait seulement grâce aux symptômes cliniques, et doit donc reposer sur un faisceau d'arguments, obtenus à partir de divers types d'examens complémentaires.

4.1 Radiographie :

Étant donné la petite taille des mamelles de nos carnivores domestiques, leur conformation et leur nombre, l'examen radiographique n'est pas couramment employé pour examiner le tissu mammaire, mais il est recommandé de réaliser une radiographie du thorax car le site privilégié de métastase est le parenchyme pulmonaire, quel que soit la voie de dissémination. des métastases sont décelables dans 35% des cas lors de cet examen (31).

Il détecte les lésions pulmonaires d'un diamètre de 6-8 mm, par contre, absence de métastases visibles ne l'exclut pas, celle-ci pouvant être encore trop petites pour être détectées (68).

4.2 Le scanner ou tomодensitométrie :

Le scanner est utilisé pour aider à la détection précoce des métastases. Beaucoup plus sensible à la radiographie il peut déceler des lésions métastatiques à partir de 1 mm de diamètre. Il présente néanmoins plusieurs inconvénients comme le coût, l'accessibilité, et l'anesthésie générale obligatoire.

4.3 Echographie abdominale :

Peut être utilisée afin de détecter des métastases abdominales. La recherche de métastases hépatiques doit être réalisée dès la pose du diagnostic de tumeur mammaires (34).

4.4 Imagerie par résonance magnétique ou IRM :

L'IRM peut être une méthode diagnostique précoce et utile dans l'exploration des masses mammaires chez l'espèce canine. Malgré cela, le coût de cet examen, sa faible disponibilité et la nécessité de pratiquer une anesthésie générale demeurent un frein non négligeable à son utilisation. Par ailleurs, d'autres études sont encore nécessaires pour avoir davantage de recul sur l'emploi de cette méthode dans le diagnostic des tumeurs mammaires.

Il n'existe à ce jour aucune publication sur l'utilisation de l'IRM dans le diagnostic des néoplasmes mammaires chez la chatte.

4.5 Analyse cytologique (cytoponction) :

L'aspiration cytologique à l'aiguille fine (ou cytoponction à l'aiguille fine) est une méthode pour obtenir des échantillons cellulaires. L'intérêt de cette technique réside dans sa facilité et sa rapidité de réalisation, son faible coût et le risque minimal qu'elle implique chez l'animal.

Mais cet examen complémentaire n'est en revanche pas fiable chez la chienne pour déterminer la malignité d'une tumeur puisqu'il y a un grand nombre de tumeurs mixtes et que l'échantillon aspiré peut ne pas être représentatif de toute la masse (3). Par contre, cela peut permettre de statuer si un nœud lymphatique est atteint par des métastases et peut se révéler utile dans le diagnostic des carcinomes inflammatoires.

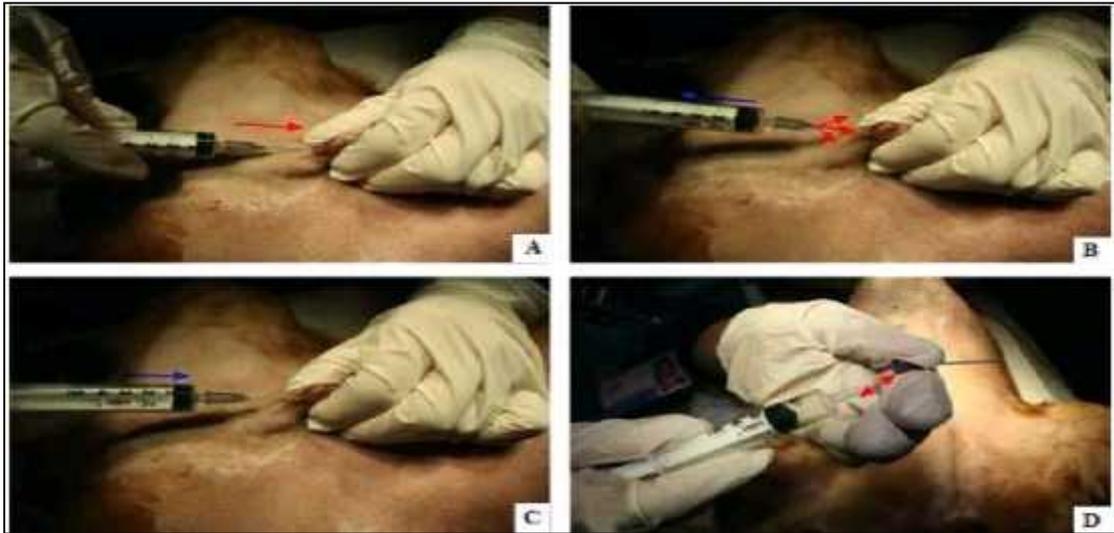


Figure n°16: Étapes de la réalisation de cytoponctions (d'après Sontas et al. 2011)

4.6 Analyse histologique :

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu ou d'organe, afin de l'analyser au microscope c'est le meilleur moyen de savoir si la tumeur est bénigne ou maligne, de connaître le type de tumeur auquel on est confronté. Ces informations sont essentielles au choix de la stratégie thérapeutique à mettre en place.

Chez la chienne il est recommandé de faire autant de prélèvements qu'il y'a de nodules individualisables car ils peuvent avoir des types histopathologiquement différents coexister sur même chaîne mammaire (39).

Réaliser une biopsie avant l'opération chirurgicale n'est pas recommandé puisque souvent les tumeurs sont malignes et le temps d'obtenir le résultat permet à la tumeur de se développer voire de métastaser. L'analyse histopathologique doit donc être réalisée après exérèse (35).

II. Traitement des tumeurs mammaires :

Le traitement des mammaires nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales et paramédicales car il associe, en fonction des besoins, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et nouveaux traitements ciblés. Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent, en association.

1. Traitement chirurgical :

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement le plus communément pratiqué pour la grande majorité de la tumeur mammaire (35) excepté pour celles présentant un processus métastatique important ainsi que pour la plupart des carcinomes mammaires inflammatoires (42). Le choix de l'importance de l'exérèse est dépendant de plusieurs paramètres parmi lesquels la taille des lésions, leur nombre, de la présence de critères de malignité (adhérences, irrégularité, ulcération), la présence ou non d'une adénopathie loco-régional, ainsi que le statut clinique du patient. Les différents types de chirurgie sont présentés ci-dessous.

1.1 Noduloctomie :

Les nodulectomies sont indiquées pour le retrait de tumeur non invasive de petite taille inférieure à 5 millimètres, fermes, superficielles, non adhérentes aux tissus environnants, sans signe de malignité (60)(35).

Après analyse histologique, en cas de carcinome, la noduloctomie suffirait si l'exérèse a été effectuée en marge saine à 2cm de la lésion. Dans le cas contraire, une mastectomie radicale devra être pratiquée (60).

1.2 Mastectomie régionale :

La mastectomie régionale consiste en un retrait de la glande atteinte et des glandes en immédiate liaison avec celle-ci lorsque la tumeur est de grande taille supérieure à 3cm ou lors d'atteinte de plusieurs glandes mammaires, Elle est basée sur la connaissance du drainage veineux et lymphatique du tissu mammaire.

- Si la tumeur concerne M1 ou M2 ou M3, on procède à l'ablation du bloc M1-M2-M3 ainsi que du nœud lymphatique axillaire s'il est hypertrophié et mobile ou si son analyse cytologique révèle une infiltration métastatique. Attention cependant à ne pas léser le plexus brachial dont la disposition anatomique est proche de celle du nœud lymphatique axillaire.

- Si la tumeur concerne M4 ou M5, on procède à l'ablation du bloc (M3)-M4-M5 ainsi que des nœuds lymphatiques inguinaux adjacents qui présentent la particularité d'être intimement lié à M5, ce qui facilite grandement leur exérèse contrairement au nœud lymphatique axillaire (60).

- 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 à cause de la difficulté d'accès de ces nœuds lymphatiques et de leur proximité avec le plexus brachial.

Une étude révèle que les nœuds lymphatiques axillaires sont rarement infiltrés dans les cas de tumeur maligne, une exérèse préventive ne serait donc pas nécessaire (60).

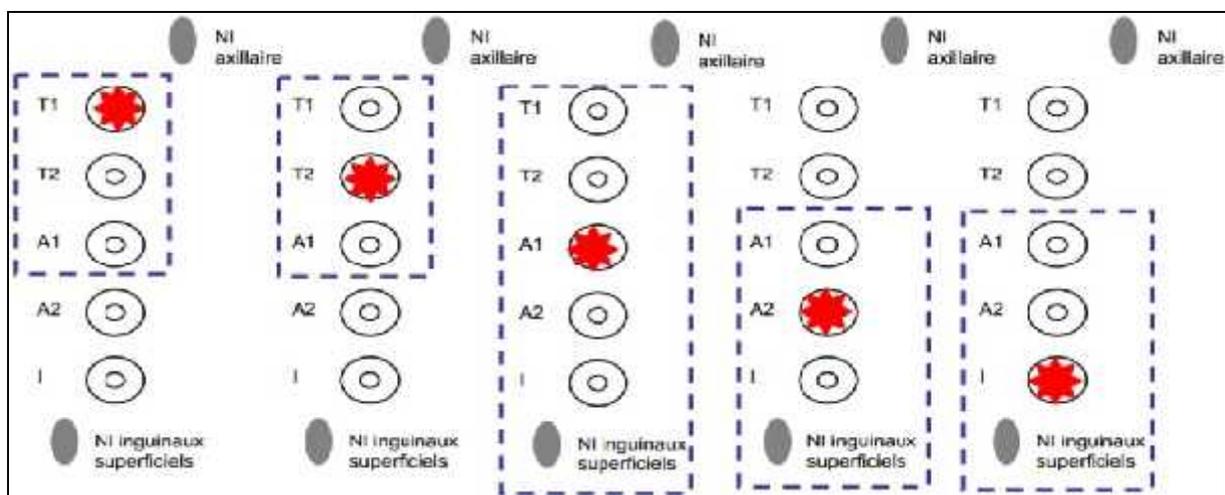


Figure n°17 : Propositions d'exérèse chirurgicale lors de mastectomie régionale, en fonction de la localisation de la tumeur, chez la chienne selon Rutteman et al (2003)

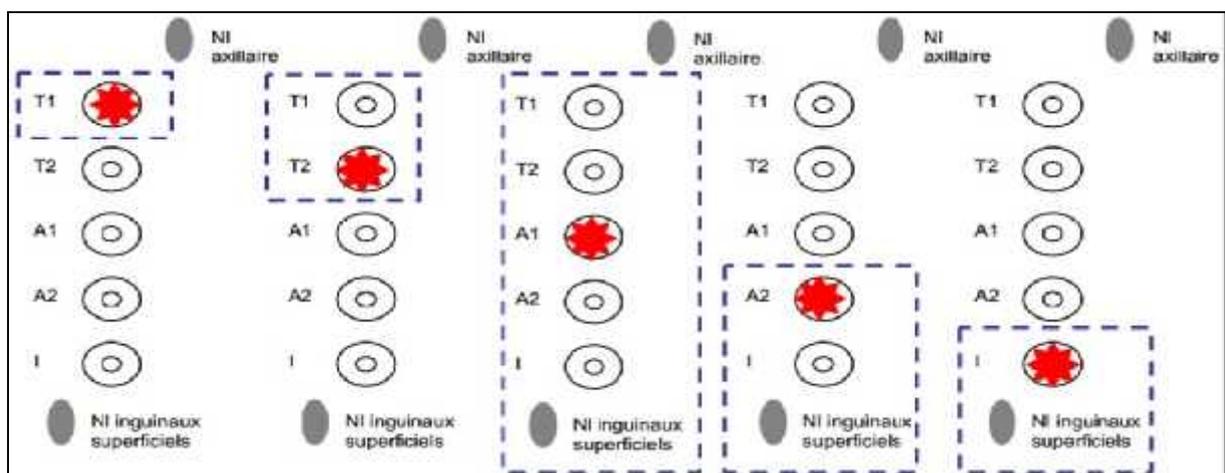


Figure n°18 : Propositions d'exérèse chirurgicale lors de mastectomie régionale, en fonction de la localisation de la tumeur, chez la chienne selon Magnol et al (1998)

1.3 Mastectomie radicale :

Il s'agit de l'approche la plus invasive, elle consiste à retirer l'ensemble du tissu mammaire de la chaîne concernée, elle peut être unilatérale ou bilatérale.

a. Mastectomie unilatérale complète :

Le retrait de l'intégralité de la chaîne mammaire est indiqué dans les cas suivants : multiples tumeurs tout le long de la chaîne mammaire, présence de tumeur sur M3, plusieurs tumeurs de taille importante empêchant la suppression rapide et large avec n'importe quelle autre technique(23).

b. Mastectomie bilatérale complète :

Le retrait de l'intégralité des deux chaînes mammaires, elle présente divers avantages, permet de retirer les tumeurs connues et cachées, le risque futur potentiel de tumeur est nettement réduit....ect

2. Traitement médical :

2.1 La radiothérapie :

L'efficacité de la radiothérapie n'a pas encore été très bien évaluée chez le chien, mais semblerait être une thérapie adjuvante intéressante notamment pour diminuer la taille de tumeurs trop larges pour être opérables en première intention, détruire les cellules cancéreuses en cas de doute sur infiltration cancéreuse des marges du site opératoire, diminuer le taux de récurrences locales en post opératoire, traitement palliatif des carcinomes inflammatoires, partie du traitement locorégional des sarcomes (48,60,39,68).

La réalisation d'études est nécessaire dans les cas de tumeur mammaire avant d'envisager une proposition de ce type de thérapie aux cas pouvant potentiellement en bénéficier.

2.2 La chimiothérapie :

La chimiothérapie peut être adjuvante ou palliative, elle est adjuvante lorsque l'on cherche à prévenir le risque de métastases dans le cas de tumeurs à fort potentiel métastatique, et palliative lorsque l'on cherche à ralentir la dissémination des métastases pour des tumeurs en voie de généralisation ou ceux présentent un carcinome mammaire inflammatoire (39).

De nombreux agents de chimiothérapie sont actuellement utilisés en médecine vétérinaire qui interfèrent avec le métabolisme et la vie cellulaire en entraînant une cytolyse. Ils sont classés selon leur mode d'action. On trouve les agents alkylants, les agents intercalants, les agents scindants, les anti-métabolites, les agents mitostatiques, les agents dérivés du platine et les corticoïdes (39).

Plusieurs agents de chimiothérapie ont été testés et sont actuellement utilisés chez la chienne, mais peu de données existent quant aux doses, la toxicité ou à l'efficacité des différents agents.

2.3 L'hormonothérapie :

Aujourd'hui, les traitements hormonaux sont communément utilisés dans le traitement du cancer du sein chez la femme, certaines ont été testées chez les chiens atteints de tumeurs mammaires.

a. Les antioestrogènes (tamoxifène) :

Le tamoxifène a un effet anti-œstrogène sur la glande mammaire, il prévient la stimulation des cellules cancéreuses par les œstrogènes (74) en bloquant les récepteurs aux œstrogènes par compétitivité. La chienne présentant des tumeurs hormonodépendantes pourraient bénéficier de ce type de traitement par contre plusieurs effets indésirables ont été signalés suite à l'effet pro-œstrogénique du tamoxifène sur l'utérus tels que les écoulements vaginaux, œdème de la vulve, incontinence et infection urinaires, pyromètre, signes d'œstrus, kyste ovarien...ect

b. La goseréline :

La goseréline est un antagoniste de la GnRH. Lombardi et al. (1999) ont étudié l'effet de cette molécule sur un groupe de chiens atteints de tumeurs mammaires hormonodépendantes. La moitié du groupe soit 9 chiens a été traitée avec 60 µg/kg de goseréline-dépôt tous les 21 jours pendant un an tandis que l'autre moitié n'a reçu aucun traitement. Sur le groupe traité, les taux d'oestradiol et progestérone circulants sont proches de ceux obtenus à l'anoestrus, la taille de la tumeur est diminuée et aucun effet secondaire n'est observé. Tous les animaux obtiennent une réponse au traitement après 3 mois et le taux de survie à 2 ans est de 88 %. La goseréline présente donc un intérêt considérable dans le traitement des tumeurs mammaires de par ses effets immédiats et à long terme (37).

c. Les antagonistes des récepteurs de la progestérone :

Des études expérimentales menées sur des rats et des souris montrent une activité anti-tumorale plus importante de différents antagonistes de la progestérone par rapport au tamoxifène. La combinaison de différents antagonistes de la progestérone ou de modulateurs de la progestérone avec des anti-œstrogènes montre une activité anti-tumorale plus importante qu'avec un seul de ces agents (47).

La récente étude de Guil-Luna et al (2011) montre l'intérêt d'un traitement à base d'aglépristone pour les carcinomes mammaires canins contenant des récepteurs progestéroniques. En effet, l'aglépristone possède des effets inhibiteurs sur la prolifération des cellules des carcinomes mammaires possédant des récepteurs progestéroniques (24). Mais des études complémentaires sont nécessaires avant que cette molécule ne soit employée comme adjuvant dans le traitement de ce type de tumeur.

D'autres types d'hormonothérapie que nous ne détaillerons pas, sont actuellement à l'essai chez l'homme et n'ont pas encore fait l'objet d'études chez le chien.

2.4 Immunothérapie :

L'immunothérapie consiste à stimuler les défenses naturelles de l'organisme contre le cancer. On distingue l'immunothérapie non spécifique dite active activant les défenses du système immunitaire comme la vaccination de l'immunité spécifique dite passive utilisant des anticorps monoclonaux dont la cible est spécifique.

a. L'immunothérapie non spécifique :

L'immunothérapie non spécifique par injection de BCG (Bacille de Calmette et Guérin) vivant atténué ou de *Corynebacterium parvum* inactivé n'a pas montré de bénéfice (42,60). Leur injection dans la tumeur après une ablation incomplète n'a pas non plus montré de bénéfice (62).

b. Les cytokines :

L'étude de Khanna et al. (1997) sur 6 chiens avec des ostéosarcomes ayant métastasés au niveau pulmonaire et traités avec l'interleukine IL-2 sous forme d'inhalation a montré une augmentation de leur réponse immunitaire locale pulmonaire et de l'activité tumoricide des cellules effectrices, sans effets secondaires remarquables(32). De plus amples études sont nécessaires avant d'envisager un éventuel usage dans le cas des tumeurs mammaires.

c. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Chez la chienne, l'intérêt du masitinib est actuellement étudié. L'étude de Thamm et al. (2012) a montré que le masitinib combiné à des agents de chimiothérapie tels que la doxorubicine, la vinblastine ou la gemcitabine peut induire une inhibition synergique de la croissance de divers cancer canin (70). Ces résultats encourageants permettent d'espérer une meilleure efficacité des traitements de chimiothérapie actuellement utilisés.

d. Les anticorps monoclonaux :

La surexpression d'HER-2, un récepteur transmembranaire dont l'activation provoque l'inhibition de l'apoptose, est identifiée chez environ 30 % des patientes présentant un cancer du sein (8).

Une étude très récente (Singer et al. 2012) qui a pour but de déterminer si l'usage d'anticorps monoclonaux anti-ErbB-1 (cetuximab) et anti-ErbB-2 (trastuzumab) est envisageable chez le chien. Les résultats ont montré que les anticorps monoclonaux présentent une nouvelle arme thérapeutique contre les tumeurs mammaires telles que le cetuximab et le trastuzumab, utilisés actuellement uniquement en médecine humaine.

e. Les Anti-cyclooxygénases-2 :

Les cyclooxygénases et en particulier les Cox-2, sont impliqués dans le développement tumoral et la progression du cancer du sein chez la femme. Ils sont en général absents des cellules normales mais peuvent être induits par des facteurs de croissance, des réactions inflammatoires, des gènes promoteurs de tumeurs (57). De récentes études ont montré que les Cox-1 et les Cox-2 sont exprimés dans les tumeurs mammaires chez la chienne, leur expression est plus importante dans les tumeurs mammaires malignes que bénignes (57,17,28, et 58). De plus, Lavalle et al. (2009) montrent que les chiens avec des TMC exprimant les Cox-2 ont eu une médiane de survie plus courte (36).

L'usage des anti-Cox2 a été décrit pour les carcinomes mammaires inflammatoires (CMI) comme constituant d'une partie du traitement(14,38) .Ici encore, de plus amples recherches sont nécessaires pour connaître plus précisément les bénéfices d'un traitement aux antiCox2 seulement ou en combinaison avec de la chimiothérapie, spécialement chez les chiens avec des CMI.

La partie
Expérimentale

Chapitre 01
Les éléments de la prise en charge
D'une tumeur mammaire

1. L'objectif :

Étude de cas de tumeur mammaire chez 04 chiennes qui se sont présentées au cabinet vétérinaire privé « **Hafsa** » du **Dr HASSISSENE Lila** dans la wilaya de Bejaia.

2. Matériels : les instruments qui se sont utilisés sont :

- ✓ Stéthoscope
- ✓ Thermomètre
- ✓ Gants
- ✓ une tondeuse
- ✓ potence a sérum, sérum, cathéter, perfuseur
- ✓ lame de bistouri
- ✓ bistouri
- ✓ ciseaux
- ✓ pinces hémostatiques
- ✓ pinces à préhension
- ✓ porte aiguille
- ✓ fils résorbables et non résorbables
- ✓ compresses à gaz
- ✓ seringues

3. Produits :

- ✓ L'anesthésie (ketamine, acepromazine)
- ✓ eau oxygéné
- ✓ dakin
- ✓ alcool
- ✓ Bétadine
- ✓ pommade anti-inflammatoire (dexavet) à base de Déxaméthasone
- ✓ Aluspray antiseptique protecteur et cicatrisant de la plaie
- ✓ antibiotique de type pénicilline

4. Méthodes :

Les éléments de la prise en charge d'une tumeur mammaire, lors de mon stage, sont présentés en suivant les étapes du processus qui est découpé en 03 sous processus : phase pré-opératoire, phase opératoire, phase post-opératoire.

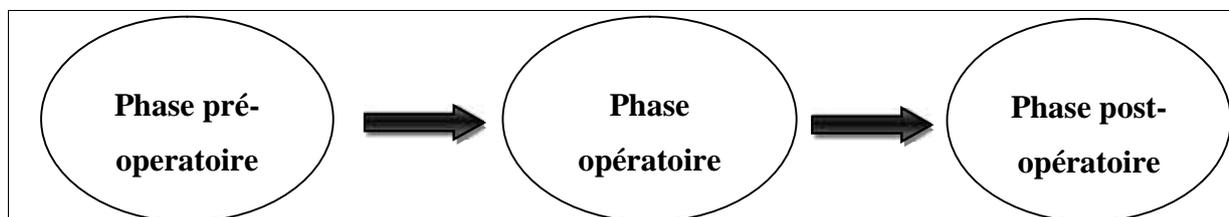


Figure n°19 : Processus de prise en charge chirurgicale d'une chienne atteinte d'une tumeur mammaire

A. phase pré-opératoire :

Pour chaque chienne qui s'est présentée au cabinet, un examen clinique a été réalisé, on commence d'abord par l'anamnèse afin de recueillir en détail les informations concernant les caractéristiques de l'animal, ses antécédents, son cycle œstral, nombre de portée...etc. en interrogeant son propriétaire.

Puis on effectue un examen clinique d'ordre général (température, fréquence cardiaque et respiratoire, état des muqueuses, état des nœuds lymphatiques). Cette étape est suivie par un examen spécial de l'appareil reproducteur où on examine chaque mamelle. Il s'agit de déterminer la localisation de la lésion mammaire, sa taille, sa forme, sa consistance, et son adhérenceetc.

Enfin, un examen d'orientation (examen d'imagerie, sanguin, histologique, cytologique...etc.) afin d'orienter ou confirmer notre diagnostic.

B. Phase opératoire :

Le traitement chirurgical constituant le cœur de la prise en charge thérapeutique des tumeurs mammaires, Le choix de l'importance de l'exérèse est dépendant de plusieurs paramètres parmi lesquels la taille des lésions, sa localisation, leur fixation aux tissus cutané et musculaire, leur nombre, ainsi que le statut clinique du patient.

Lors de mon stage l'exérèse mammaire quel que soit son étendue, se décompose en diverses étapes détaillées ci-dessous :

- L'animal est avant tout perfusé dans le membre antérieur avec un sérum physiologique ;
- Administration de l'anesthésie générale (l'acépromazine et la kétamine) ;

- Fixation de l'animal en décubitus dorsale puis raser tout le champ opératoire avec une tondeuse et le désinfecter avec la Bétadine ;
- Réaliser une incision en côte de mamelon autour des tissus à retirer, en allant jusqu'à la paroi musculaire, avec un ciseau ou à l'aide d'une compresse se fait l'exérèse cranio-caudale du tissu mammaire ainsi que l'ablation de la masse tumorale et les nœuds lymphatiques régionaux associés ;
- L'hémostase se réalise au fur et à mesure (pince hémostatique, ligatures) ;
- Lavage de la plaie chirurgicale avec du sérum salé pour éliminer les cellules tumorales susceptibles de se réimplanter ;
- Fermeture des différents plans : les plans sous-cutanés par un surjet simple avec un fil résorbable, le plan cutané par des points simples en U avec un fil résorbable ou non résorbable ;
- L'usage des drains est à proscrire dans ce type de chirurgie car ces derniers peuvent favoriser la dissémination métastatique et permet aux liquides inflammatoires de s'évacuer ;
- Chaque pièce opératoire d'exérèse est conservée dans un flacon contenant du formol dilué pour l'analyse histologique ;

❖ **Note :** en raison de la pandémie il a été impossible d'accéder à l'hôpital pour réaliser les analyses.

C. phase post-opératoire :

Les soins post-opératoires commencent à la fin de l'opération et se poursuivent tout au long des jours qui suivent la chirurgie.

Après avoir suturé la plaie pour éliminer totalement le risque d'infection, on désinfecte avec eau oxygénée et la Bétadine, ensuite on passe à l'application d'une pommade anti-inflammatoire locale adaptée pour les plaies (dexavet), puis la couvrir avec l'Aluspray.

Un pansement est utilisé, laissé généralement intact pendant au moins 24 à 48 h pour couvrir, protéger et favoriser la guérison de notre plaie.

L'usage prophylactique des antibiotiques en fin d'intervention est préférable par voie générale (Amoxicilline ou clamoxyl) pendant quelque jour, de même une dose de vetecardiole un analeptique cardiovasculaire est injectée à titre préventif.

Il est important de garder une collerette en place le plus souvent possible pour aider la chienne à ne pas lécher, mordre ou gratter leurs plaies, ou bien mordiller les pansements.

L'animal regagnera le domicile et son environnement familial si on juge que son état de santé est suffisamment stable.

Des consultations dans les jours qui suivent l'intervention ont pour but de contrôler l'état de santé de la chienne, gérer les complications notamment les infections et l'évolution de la plaie chirurgicale, et renouvellement du pansement ainsi que les doses d'antibiotiques. Les sutures sont habituellement laissées en place 10 jours ou plus avant retrait.

Chapitre 02

Les animaux d'expérimentations

I Sylva

1. 1ère consultation :

Sylva, un caniche de 6 ans, n'avait jamais mi-bas, non stérilisée, présentée au cabinet pour une masse au niveau de la mamelle inguinale.

- **L'examen général** : démontre que la chienne est en bonne santé, les résultats de FC, FR, et T° sont normaux, d'après la propriétaire son cycle ovarien est régulier et elle n'a jamais eu une gestation nerveuse
- **L'examen de la glande mammaire** : présence de masse au niveau de la mamelle inguinale gauche et droite.



Figure n°20 : les tumeurs inguinales de Sylva

- Mamelle inguinale gauche : la masse est bien visible et palpable, mobile, de taille moyenne, non adhérente aux plans profonds, d'une consistance dure, d'aspect kystique et ne présente aucune ulcération.



Figure n°21 : la tumeur à retirer

- Mamelle inguinale droite : la masse non visible à peine palpable, mobile non adhérente, d'une consistance ferme.
- Nœuds lymphatiques : normaux, rien à signaler

2. **Examen d'orientation :** Une radiographie a été demandée comme un examen d'orientation qui confirmait l'absence d'une métastase.



Figure n°22 : cliché radiographique montrant l'absence de métastase.

3. **L'intervention chirurgicale :**



Figure n°23 : le site opératoire après l'ablation de la tumeur

❖ **Type d'exérèse :** Mastectomie régionale [les étapes préopératoire, opératoire ainsi que post opératoire sont décrites ci-dessus]

L'exérèse a touché la mamelle inguinale gauche et l'abdominale postérieure gauche.

Un curage ganglionnaire inguinal gauche a été fait mais pas celui de droite car le propriétaire a voulu l'accoupler et avoir des petits de Sylva alors on a trouvé que le ganglion est utile pour les autres mamelles lors de l'allaitement et pensé à l'enlever avec la mamelle inguinale droite le jour de la stérilisation après la mise bas.

4. Le contrôle :

- 1^{er} contrôle : après 2 jours de l'intervention, La plaie est belle et ne présentait aucun signe d'infection, les sutures sont restées intactes et la chienne se portait bien.
- 2^{ème} contrôle : après 10 jours, puis un mois de l'intervention qui indiquait que tout allait bien.

II Zoulou

1. Consultation :

Zoulou chienne cane corso âgée de 11 ans, non stérilisée, qui n'a jamais mi-bas, présente pour la 3ème fois au cabinet pour des tumeurs mammaires.

Au cours de la 2ème intervention après 5 mois de la 1ère, une mastectomie radicale bilatérale a été effectuée. 2 mois plus tard de nouvelles masses apparaissent.



Figure n°24 : les masses tumorales de Zoulou

- **L'examen général :** la chienne ne présentait aucun signe de détresse cardio-respiratoire. FC, FR et T° étaient de valeurs normales.
- **L'examen de la glande mammaire :** présence des masses dans la région inguinale et abdominale. les masses sont bien visibles et palpables, non mobilisables, d'une consistance ferme, aspect d'un caillot irrégulier, quelque parties en début d'ulcération.



Figure n°25 : Les masses tumorales à retirer

2. L'intervention chirurgicale :

Comme les deux chaînes mammaires ont été déjà retirées auparavant, l'intervention consistait à enlever les masses récidivées.

En ouvrant l'animal la surprise était que la tumeur est non seulement adhérente à la peau, mais aussi très adhérente à la paroi abdominale. Alors nous avons décidé de ne pas aller trop loin, nous avons juste enlevé les tumeurs superficielles et laissé l'animal vivre le reste de sa vie tranquillement.



Figure n°26 : Ablation des masses
Tumorales superficielles

Figure n°27:adhérence tumorale a la
paroi abdominale

3. Contrôle :

Les contrôles et suivis de l'évolution de l'état de zoulou se faisaient à domicile, où nous avons renouvelé les pansements, ainsi que les doses d'antibiotique.

Zoulou s'est vite rétablie de la chirurgie et retrouva sa vie quotidienne mais après 1 mois de l'intervention, le propriétaire a décidé de mettre fin à ces peines, et abrégé ces souffrances, par l'euthanasier.



Figure n°28 : Zoulou en fin d'intervention chirurgicale

III Liza

1. 1^{ère} consultation :

Un Berger allemand de 11 ans, non stérilisé, a mi-bas qu'une seule fois dans sa vie et qui a fini par manger ces 9 petits.

Liza s'est présentée au cabinet suite à un mauvais état général, une anorexie, abattement depuis 15 jours et des multiples masses au niveau de la glande mammaire.

- **examen de la glande mammaire :** présence de multiples masses depuis 7 mois au niveau de la mamelle inguinale, abdominale antérieure et postérieure droite, ainsi que la mamelle abdominale postérieure gauche.



Figure n°29 : la tumeur la plus importante de Liza

- mamelle inguinale, abdominal antérieure et postérieure droite : la tumeur la plus importante, de très grande taille, s'étend sur tout le long des 3 mamelles, non mobilisable, très adhérente et profonde, d'une consistance dure, aspect d'un caillot calcifié et nécrosé.
- mamelle abdominale postérieure gauche : de petite taille, aspect de petits caillots multiples.
 - comme on avait de l'espoir de faire l'intervention afin d'enlever les tumeurs, on a commencé par nettoyer avec du dakin et Aluspray, et administrer des antibiotiques et des anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) pour diminuer l'inflammation, et améliorer son état général, afin que la chienne supportera la chirurgie. un rendez-vous dans 10 jours a été fixé pour voir l'évolution, et prendre la décision d'opérer ou abréger sa souffrance.
 - après 1 semaine : le propriétaire revient au cabinet pour euthanasier Liza car son état s'est détérioré et qu'il ne supportait plus la voir souffrir.

IV LoLa

1. 1 ère consultation :

LoLa caniche de 12 ans se présente au cabinet afin de retirer ces tumeurs mammaires.

- **les antécédents :** avant 2 ans Lola s'est présentée au cabinet pour une anorexie depuis 2 jours, une polydipsie, apathie et des pertes purulentes au niveau de la vulve, ainsi que des masses au niveau de la glande mammaire. D'après l'échographie, un pyromètre a été confirmé, une ovario-hystérectomie a été réalisé, et un rendez-vous pour l'exérèse de la tumeur mammaire a été fixé après un rétablissement complet de la stérilisation, mais la propriétaire n'est pas revenue qu'après 2 ans.



Figure n°30 : les masses tumorales de Lola

- **examen général :** la FC, FR et T° donnent de bons résultats sur l'état de santé de Lola
- **examen de la glande mammaire :** les masses sont présentes au niveau des mamelles thoraciques droites et abdominale postérieure droite, la mamelle thoracique postérieure gauche et abdominale antérieure gauche.



Figure n°31 : les masses tumorales des deux chaînes mammaires de LoLa

- mamelles thoraciques et abdominale postérieure droite : les masses les plus grosses dans la glandes, elles sont bien visibles et palpables, mobilisables, d'une consistance et aspect kystique



Figure n°32 : les masses tumorales de la chaîne mammaire gauche

- mamelle thoracique postérieure gauche et abdominale antérieure gauche : les masses les plus petites, elles sont visibles et palpables, d'une consistance ferme



Figure n°33 : les masses tumorales de la chaîne mammaire droite

2. **examen d'orientation** : une radiographie a été réalisée afin de confirmer l'absence de métastase.

3. **L'intervention chirurgicale** :

❖ **Type d'exérèse** : Mastectomie radicale bilatérale

Comme les 2 chaînes mammaires sont touchées et ne peuvent pas être retirées au même temps, deux interventions chirurgicales sont prévues.

- Lors de la 1ère intervention chirurgicale, la chaîne mammaire gauche a été retirée (mastectomie radicale) ainsi que le ganglion inguinal gauche.



Figure n°34 : Ablation de la chaîne mammaire
Gauche



Figure n°35 : fin de suture des
différents plans



Figure n°36 : réalisation d'un pansement de la plaie chirurgicale

- Un rendez-vous pour enlever la chaîne mammaire droite est prévu après la guérison complète de la 1ère intervention.

4. Contrôle :

Tous les contrôles de Lola indiquent que la chirurgie été bien réussie, aucune complication n'a été signalée. La plaie est belle et les sutures son bien maintenues et résorbées.

Après un mois : la plaie est bien cicatrisée et Lola avait un parfait état de santé ce qui a permis de fixer un rendez-vous pour la 2ème intervention.



Figure n°37 : l'évolution de la plaie chirurgicale après 1 mois de l'intervention

5. Contre rendu histopathologique :

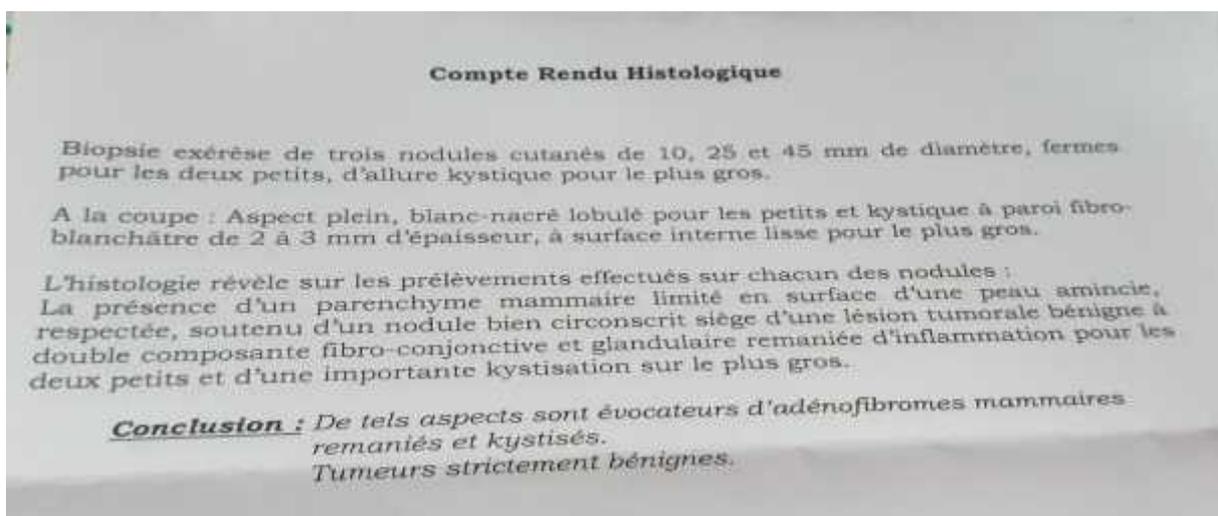


Figure n°38 : le compte rendu histopathologique de LoLa

CONCLUSION

Les tumeurs mammaires de la chienne sont des tumeurs spontanées qui présentent de nombreuses analogies avec le cancer du sein chez la femme. L'approche du cancer chez le chien 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 de la chienne 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 chez la chienne. Citons principalement l'intérêt de l'ovariectomie précoce chez les chiennes non destinées à la reproduction. 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 tel que les virus ou les agents chimiques n'a été reconnu comme responsable du développement des tumeurs mammaires chez 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 favorisants, même si leur rôle n'est pas clairement défini. L'étude de l'étiopathogénie ouvre d'importantes perspectives dans le traitement des tumeurs mammaires chez la chienne, même si son exploration est loin d'être terminée.

Références bibliographique

1. **Ahern T.E., Bird R.C., Churchbird A.E., Wolfe L.G.** Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. *Am. J. Vét. Res.*, 1996, p57et 693696
2. **ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WATSON JD (1994).** *Biologie moléculaire de la cellule*, 3ème ed., Paris, Médecine –Sciences Flammarion, 282-283, 520-522, 900-901, 1256-1286
3. **ALLEN SW, PRASSE KW, MAHAFFEY EA, (1986).** Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 23 (6) : 649-655
4. **Andrade F., Figueiroa F.C., Bersano P., Bissacot D., Rocha N.** Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants, 2010, p 35
5. **Barone R.** Mamelles. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 3 splanchnologie. Lyon, France : Vigot, 1978, p52 et 448-501
6. **BARONE R (2001).** *Anatomie comparée des mammifères domestiques*, Tome 4, Paris, Vigot, 419-466
7. **Bedu N.** Les apports de la génétique moléculaire à la cancérologie vétérinaire : exemple des tumeurs mammaires de la chienne. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2003, p 259.
8. **BERTAGNOLLI AC, FERREIRA E, DIAS EJ, CASSALI GD :** Canine mammary mixed tumours: immunohistochemical expressions of EGFR and HER-2. *Australian Veterinary Journal* Volume 89, No 8, August 2011
9. **Bhaiyat Iqbal M., Chikweto A., Keshaw P. T., Claude D. A., Rajveer S. P., Allison I., Cecilia H.Y et Ravindra N. S.** A retrospective Study of Canine Tumors in Grenada, West Indies *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2013, p 134 – 139
10. **BLITHE DL.** Applications for GnRH antagonists. *Trends in endocrinology and metabolism.* 2001, 12(6), 238-240
11. **BONHERT D –** Contribution à l'étude du taux de survie des chiennes atteintes d'un cancer mammaire. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1981.
12. **Brassart G.** Les tumeurs mammaires chez la chienne : données bibliographiques récentes concernant l'approche diagnostique et la proposition d'un pronostic fiable, 2008, p 20-50.
13. **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 p 527-532
14. **CLEMENTE M, DE ANDRES PJ, PENA L, PEREZ-ALENZA MD, 2009:** Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. *Vet Rec.* 165, 78–81
15. **Cohen P., Clemmons D.R., Rosenfeld R.G:** Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res;* 2000, p 297–305.
16. **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 anatomie pathologique vétérinaires, 1999, p 150

17. **DORE M., LANTHIER I., SIROIS J.** – Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.*, 2003, 40, 207-212
18. **Estrada M., Parodi A.L., Mialot J.P.** Etude retrospective de 70 cas de tumeurs mammaires de la chienne. Révision du diagnostic histologique et comparaison de différents critères de classification en vue de l'établissement du pronostic. Proceeding of the joint meeting, European Society of Vet. Pathol. And Americ. Coll. Of Vet. Path., Utrecht, The Netherlands, 1984, p 120-300
19. **Faye.R.** Principales Affections Tumorales Du Chien à Dakar (Senegal) these soutenue le 2009, p 300
20. **Fossum T. W.** Surgery of the female reproductive tract. In: Elsevier, éd. Small animal surgery. St Louis: Mosby, 2009, p 632-637
21. **Gobello C., De la sota R.L., Goya R.G.** A review of canine pseudocystitis. *Reprod Domest Anim.* Dec;2001, p283.
22. **Goldschmidt1 M. L., Pen˜a2., Rasotto R3., Zappulli V3.** Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology* 48(1), 2011, p117-131.
23. **GRAND J-G., GAUTHIER O.**, 2006 : Chirurgie oncologique chez le chien et la chat. Protocole opératoire d'exérèse des tumeurs mammaires. *Le Point Vétérinaire/n°270/Novembre 2006)*
24. **GUIL-LUNA S, SANCHEZ-CESPEDES_R, MILLAN Y, DE ANDRES FJ, ROLLON E, DOMINGO V, GUSCETTI F, MARTIN DE LAS MULAS J :** Aglepristone Decreases Proliferation in Progesterone Receptor-Positive Canine Mammary Carcinomas. *J Vet Intern Med* 2011;25:518–523
25. **HAMPE J.F., MISDORP W.** – Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull. Org. Mond. Santé*
26. **HAYDEN ET NEILSON, 1971**
27. **HAYES 1977**
28. **HELLER D.A., CLIFFORD C.A., GOLDSCHMIDT M.H., HOLT D.E., SHOFER F.S., SMITH A., SORENMO K.** – Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumors type in canine mammary carcinoma. *Vet. Pathol.*, 2005, 42, 776-780
29. **HELLMEN E.** Canine mammary tumour cell lines established in vitro. *J Reprod Fert Suppl* . 1993, 47, 489-499
30. **Hellmen E., Bergstrom R., Holmberg L., Spangberg I.B., Hansson K., Lindgren A.** Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol*, 1993, p 30 et 20–27
31. **idler, I.J., Brodey, R.S., 1967.** The biological behavior of canine mammary neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 151, 1311–1318
32. **KHANNA C, HASZ DE, KLAUSNER JS, KATSANIS, EM, AND ANDERSON PM.** Inhaled interleukin-2 liposome immunotherapy in dogs with spontaneous primary lung cancers and cancers metastatic to the lung. *Cancer.* 79(7): 1409-21, 1997
33. **Klopfleisch R., Von euler H., Sarli G., Pinho S.S., Gärtner F., Gruber A.D.** Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: News from an old disease. *veterinary pathology*, 2011, p 98-116
34. **Lagadic M., Cohn-Bendit F.** Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp*, 1995, p 30 et 437-451

35. **LANA S.E., RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J.** – Tumors of mammary gland. In : Small animal clinical oncology, Withrow SJ, MacEwen EG editors. 4th edition, 2007, 619-635
36. **LAVALLE GE, BERTAGNOLLI AC, TAVARES WL, CASSALI GD,** 2009: Cox2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol* 46, 1275–1280
37. **LOMBARDI P, FLORIO S, PAGNINI U, CRISPINO A, AVALLONE L,** 1999: Ovarian function suppression with a GnRH analogue: Dser(But[t])[6]-Arzgly[10]LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *J Vet Pharmacol Ther* 22,56–61.)
38. **M SOUZA CH, TOLEDO-PIZA E, AMORIN R, BARBOZA A, TOBIAS KM,** 2009: Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J* 50, 506– 510
39. **MAGNOL JP, MARCHAL T, DELISLE F, DEVAUCHELLE P, FOURNEL C.** Les Tumeurs Mammaires. In : Cancérologie clinique du chien. Saint-Pierre-La-Palud, France : Th. Marchal, 1998, 217-229
40. **MIALOT M., LAGADIC M.** – Epidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat. *Rec. Med. Vet.*, 1990, 166, 937-947.
41. **MILHAS N.** Les tumeurs mammaires : étude comparative et modèles animaux. Application à la recherche des effets des progestatifs. Thèse Mèd. Vèt., Toulouse, 1994, n° 78, 135 p
42. **MISDORP W.** Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN DJ editor. *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed, Ames, Iowa : Iowa State Press, 2002, 575-606
43. **Misdorp W et al.**''Canine malignant mammary tumors. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas''. *Vet. Path*, 1972, p.447-470
44. **Morris J.S., Dobson J.M., Bostock D.E., O'farrell e.** Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasm. *Veterinary Record*, 1998, p 142 et 656- 658
45. **Moulton J.E., Rosenblatt L., Goldman M.** Mammary tumors in a colony of beagle dogs. *Vet Pathol*, 1986, p 23 et 741–749.
46. **Murakami Y., Tateyama S., Rungsipipat A., Uchida K., Yamaguchi R.** Amplification of the cyclin a gene in canine and feline mammary tumors. *J. Vét. Méd. Sci*, 2000, p 62 et 783787.
47. **NISHINO T, ISHIBASHI K, HIRTREITER C, NISHINO Y,** 2009: Potentiation of the antitumor effect of tamoxifen by combination with the antiprogestin onapristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 116, 187–190.
48. **NOVOSAD CA.** Principles of Treatment for Mammary Gland Tumors. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2003, 18 (2), 107-109
49. **Peña L., Andres P. J., Clemente M., Cuesta P., Perez-Alenza D.** Prognostic value of histological grading in non inflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, 2013, p 94-105.

- 50. Pereira C., Rahal S., Balieiro J. D. C., Ribeiro A.** Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it be really altered? *anatomia, histologia, embryologia*, 2003, p 282-290.
- 51. PEREZ ALENZA M.D., PENA L., NIETO A.I., CASTANO M.** – Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Ann. Ist. Super Anita*, 1997, 33, 581-585.
- 52. Perez Alenza M. D., Rutteman G. R., Pena L., Beynen, A. C., Cuesta P.** Relation between habitual diet and canine mammary tumours in a case control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1998, p12 et 132-139
- 53. PEREZ ALENZA M.D., PENA L., DEL CASTILLO N., NIETO A.I.** – Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *J. Small Anim. Pract.*, 2000, 41, 287-291
- 54. PETIT JM, MAFTAH A, JULIEN R. (1997)** Cycle et division de la cellule. In : *Biologie cellulaire*, Paris, Edition Masson, 53-82, 186-188
- 55. Philibert J.C., Snyder P.W., Glickman L.T., Knapp D.W., Waters D.J.** Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J. Vet. Intern. Med*, 2003, p 17, 102-106.
- 56. Queiroga F.L., Perez-Alenza M.D., Silvan G., Pena L., Lopes C., Illera J.C.** Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2005, 94 et 181–187.
- 57. 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
- 58. QUEIROGA FL, PIRES I, LOBO L, LOPES CS.** The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Research in Veterinary Science* 88 (2010) 441–445.
- 59. RIJNBEEK AD, KOOISTRA HS, MOL JA (2003).** Endocrine diseases in dogs and cats : similarities and differences with endocrine disease in humans. *Growth Hormone & IGF Research* 13, 158-164
- 60. Rutteman G.R., Withrow S.J., Mac Ewen E.G.** Tumors of the mammary gland. In : *Small animal clinical oncology*, Withrow SJ, MacEwen EG editors. 3rd edition. Philadelphia : WB Saunders, 2001, p 455-477.
- 61. Rutteman G.R.** Hormones and mammary tumour disease in the female dog. An update. *In vivo*, 1990, p 4 et 33-40.
- 62. SAGLIER J, POMMEYROL A, BOUILLET T, HENNEBICQUE AS.** Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. 2e ed. Paris : Masson, 2003, 173p
- 63. SANCHO-GARNIER H.** Epidémiologie des cancers du sein. *Bull Acad Natl Méd* . 1998, 182(8), 1621-1633.
- 64. Sartine A., Barnes S., Kwapien R., Wolfe G.** Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in the dog. *Journal of Veterinary Research*, 1992, p 53 et 2196-2200.
- 65. Schneider R,** Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*, 1970, p26 et 419-426.

- 66. SCHNEIDER R., DORN C.R., TAYLOR DON.** – Factors influencing canine mammary cancer development and postchirurgical survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1969, 43, 1249-1261
- 67. SINGER J. ET AL.** Comparative oncology: ErbB-1 and ErbB-2 homologues in canine cancer are susceptible to cetuximab and trastuzumab targeting. *Molecular Immunology* 50 (2012) 200–209.
- 68. Sorenmo. K.** Canine mammary gland tumors. *Vet Clin Small Anim*, 2003, p 33 et 573-596
- 69. Stovring M., Moe L., Glattre E.** A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *Apmis*, 1997, p 590-596
- 70. THAMM ET AL.** Masitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: A proof of concept study. *The Veterinary Journal* 191 (2012) 131–134.
- 71. Van Garderen E., Schalken JA.** Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/ growth hormone receptor system. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002, p197 et 153-165
- 72. VERTEIGEN ET ONCLIN 2003**
- 73. YAMAGAMI T., KOBAYASHI T., TAKAHASHI K., SUGIYAMA M.** – Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vét. Méd. Sci.*, 1996, 58, 1079-1083.
- 74. YAMASHITA H, YANDO Y, NISHIO M, ZHANG Z, HAMAGUCHI M, MITA K, KOBAYASHI S, FUJII Y, IWASE H,** 2006: Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 13, 74–83
- 75. CHATELAIN E.** – Polycopié de technique de dissection du tronc, de la jonction cervicocéphalique et des plans superficiels de la tête, D1, 1999, Unité pédagogique d'anatomie de l'école nationale vétérinaire de Lyon
- 76. SILVER I.A.** – Symposium on mammary neoplasia in the dog and cat : I. The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *J. Small. Anim. Pract.*, 1966, 7, 689-696.
- 77. VERSTEGEN J., ONCLIN K.** – Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species. In : *Proceedings Congress SFT*. Columbus USA, sept 2003, 230-238.

