

Democratic and Popular Republic of Algeria
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministry of Higher Education and Scientific Research
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Higher National Veterinary School. Rabie Bouchama
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة
École Nationale Supérieure Vétérinaire. Rabie Bouchama

N° d'ordre : 014

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master en Médecine vétérinaire

THÈME

Étude de l'association du cancer de la mamelle et du microbiote mammaire chez les carnivores domestiques

Présenté par :

Mlle BENZEID Narimene

Soutenu, le 04 juillet 2024, devant le jury :

Mme. TENNAH.S

Professeur (ENSV)

Présidente

Mme. BOUABDALLAH.R

Maître de conférences A (ENSV)

Examinatrice

Mme. AZZAG.N

Professeur (ENSV)

Promotrice

Année universitaire 2023-2024

N° d'ordre : 014

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master en Médecine vétérinaire

THÈME

Étude de l'association du cancer de la mamelle et du microbiote mammaire chez les carnivores domestiques

Présenté par :

Mlle BENZEID Narimene

Soutenu, le 04 juillet 2024, devant le jury :

Mme. TENNAH.S

Professeur (ENSV)

Présidente

Mme. BOUABDALLAH.R

Maître de conférences A (ENSV)

Examinatrice

Mme. AZZAG.N

Professeur (ENSV)

Promotrice

Année universitaire 2023-2024

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée l'étudiante BENZEID Narimene , déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Narimene Benzeid', written in a cursive style.

REMERCIEMENTS

Avant tout nous devons remercier Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la force afin de mener à bien ce travail.

Il m'est agréable de réserver ces quelques lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui nous ont apporté leur aide et leur compréhension et ont contribué, de près ou de loin, à réaliser ce travail.

En tout premier lieu, je tiens à remercier mon encadrante, *Mme AZZAG.N* qui m'a fait bénéficier de ses précieux conseils, de sa patience et de son encouragement tout au long du projet.

Je remercie également *Mr KEDDOUR.R* technicien du laboratoire histopathologie

Mes vifs remerciements aux membres du jury *Mme. TENNAH* et *Mme. BOUABDALLAH* pour l'intérêt qu'elles ont porté à ma recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Sans oublier, tous mes professeurs et enseignants de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire qui ont contribué à ma formation.

Finalement, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille qui m'a toujours soutenu et à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

DÉDICACES

Je tiens à dédier ce travail à ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je dédie particulièrement ce travail :

À toi ma très douce maman

Celle qui m'a donnée la vie une fois et l'a sauvée un milliard d'autres. Tu as été ma lumière quand tout autour était sombre et quand mon avenir était un flou total. Ta gentillesse, ta force et ta persévérance m'ont toujours inspiré. Tu n'as jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Ta présence à mes côtés m'a toujours permis d'affronter les différents obstacles.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai trouver les bons mots pour te remercier convenablement.

À mon cher papa

La vie ne t'a pas fait de cadeaux mais ta détermination à affronter cette vie m'a toujours motivé, tu as consenti énormément de sacrifice à notre égard . Que ce travail traduit ma gratitude.

Merci et mille mercis maman et papa,

Je vous aime et vous souhaite une très longue vie avec une santé éternelle.

À ma sœur adoré Houda et mon cher frère Walid , mes bijoux les plus chers,

Avec qui les chahutes ne se terminent jamais. Que Dieu vous garde, vous bénisse, vous protège et vous offre une vie pleine de joie et de réussite.

À Ryad pour sa patiente et son soutien

Je vous aime.

À tous mes amis et collègues avec qui j'ai passé de très agréables moments.

À tous ceux qui m'aiment .

Résumé

Dans le domaine de la médecine vétérinaire, les tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques constituent un défi majeur, étant donné qu'elles représentent la deuxième cause de mortalité chez les chiennes et représentant 17 % des cancers chez les chats. Cette étude a pour but d'explorer la corrélation entre le cancer de la mamelle et le microbiote mammaire. Cette démarche vise à apporter un nouvel élément pour la compréhension du cancer et l'implication du microbiote. Pour ce faire, notre méthodologie proposée inclut une analyse histopathologique ainsi qu'une étude du microbiote mammaire, oral et fécal chez les chiens et les chats diagnostiqués avec des tumeurs mammaires. Grâce à notre étude nous avons trouvé 60% des cas des tumeurs mammaires de type carcinome et 40% des cas des tumeurs mammaires bénins avec un déséquilibre « dysbiose » dans la composition de la communauté bactérienne digestive, avec une augmentation du nombre de Bacteroides qui représentait le biomarqueur microbien le plus significatif. Ces résultats constituent une étude préliminaire visant à mieux comprendre la pathogénèse des cancers, ouvrant ainsi la voie à des avancées significatives en thérapeutique anticancéreuse.

Mots clés : Analyse histopathologique, Tumeurs mammaires, Microbiote mammaire, chien, chat

Abstract

Breast tumors in domestic carnivores represent a major challenge in veterinary medicine, as they are the second most common cause of death in female dogs and account for 17% of cancers in cats. The aim of this study is to explore the correlation between mammary cancer and mammary microbiota. This approach aims to provide a new element for understanding cancer and the involvement of the microbiota. To this end, our proposed methodology includes a histopathological analysis as well as a study of the mammary, oral and fecal microbiota in dogs and cats diagnosed with mammary tumors. In our study, we found that 60% of carcinoma-type mammary tumors and 40% of benign mammary tumors showed a "dysbiosis" imbalance in the composition of the digestive bacterial community, with an increase in the number of Bacteroides representing the most significant microbial biomarker. These results represent a preliminary study aimed at improving our understanding of cancer pathogenesis, paving the way for significant advances in therapeutic anti-cancer treatments.

Key words: Histopathological analysis, Mammary tumor, Mammary microbiota, Domestic carnivores (dog, cat).

ملخص

في مجال الطب البيطري، تمثل الأورام الثديية في الحيوانات الأليفة تحدياً بارزاً، نظراً لكونها السبب الرئيسي الثاني للوفاة بين إناث الكلاب، وتمثل 17% من السرطانات لدى القطط. تهدف هذه الدراسة إلى اكتشاف العلاقة بين سرطان الثدي والميكروبات الثديية. تهدف هذه المنهجية إلى توفير عنصر جديد لفهم السرطان ودور الميكروبيوتا فيه. لتحقيق هذه الغاية، تتضمن منهجيتنا المقترحة تحليلاً نسيجياً مرضياً بالإضافة إلى دراسة الجراثيم الثديية والفموية والبرازية عند الكلاب والقطط المصابة بأورام الثدي. وجدنا خلال دراستنا أن 60% من حالات الأورام الثديية من النوع السرطاني و40% من حالات الأورام الثديية الحميدة تعاني من اختلال "دسباقتريوز" في تكوين المجتمع البكتيري الهضمي، مع زيادة في عدد البكتيريا ويدات التي تمثل المؤشر الحيوي الميكروبي الأكثر أهمية. تمثل هذه النتائج دراسة أولية تهدف إلى فهم أفضل لمسببات السرطان، مما يفتح آفاقاً جديدة لتشخيص وعلاج الأورام الثديية لدى الحيوانات الأليفة.

الكلمات المفتاحية: التحليل النسيجي المرضي، أورام الثدي، ميكروبات الثدي، تحليل هستوباثولوجي، الكلاب، القطط

Table des matières

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	16
PREMIERE PARTIE : Rappels anatomiques et histologiques	16
I. Anatomie de la glande mammaire	16
I.1. Définition.....	16
I.2. Mamelles de la chienne	16
I.3. Mamelles de la chatte	17
I.4. Les artères.....	17
I.5. Les veines	17
I.6. Le drainage lymphatique	18
I.7. Innervation.....	18
I.8. Histologie de la glande mammaire	18
II. Introduction aux tumeurs	19
II.1. Définition d'une tumeur :	19
NOMENCLATURE :	19
III. Généralités sur les tumeurs	20
III.1. Tumeurs bénignes :	21
III.1.1. Principaux critères d'identification :	21
III.1.2. Évolution des tumeurs bénignes :	21
III.2. Tumeurs malignes (ou cancers) :	21
III.2.1. Principaux critères d'identification :	22
III.2.2. Le processus cancéreux :	23
IV. Classification des tumeurs mammaires.....	26
IV.1. Tumeurs bénignes :	26
IV.1.1. « Adénome » : Tumeur bénigne du tissu épithélial :	26
IV.1.2. « Fibrome » : Tumeur bénigne du tissu fibreux :	27
IV.1.3. « Adénofibrome » ou « Fibroadénome » : Tumeur bénigne à double composante épithéliale et mésenchymateuse :	27
IV.1.4. Tumeur bénigne mixte :	27
IV.1.5. Papillome canalaire :	27
IV.2. Tumeurs malignes :	28
IV.2.1. Carcinome non infiltrant (<i>In situ</i>).....	28
IV.2.2. Carcinome Simple	28
IV.2.3. Carcinome Particulier :	29
IV.2.4. Carcinosarcome	29
IV.2.5. Sarcomes :	29

V.	Principaux facteurs prédisposant des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques	31
V.1.	Chez la chienne	31
V.1.1.	Age :	31
V.1.2.	Race.....	31
V.1.3.	Hormones sexuelles	31
V.2.	Chez la chatte	33
V.2.1.	Age.....	33
V.2.2.	Race.....	33
V.2.3.	Hormones sexuelles	33
V.3.	Différences entre le cancer mammaire chez les chiennes et les chattes :	34
	DEUXIEME PARTIE : Diagnostic et traitement des Tumeurs Mammaires.....	35
I.	Clinique et outils de diagnostic des tumeurs mammaires.....	35
I.1.	Examen clinique.....	35
I.2.	La mammographie.....	35
I.3.	L'échographie mammaire.....	35
II.	Diagnostic histopathologique.....	36
II.1.	Immunohistochimie.....	36
III.	Traitement des tumeurs mammaires	37
	TROISIEME PARTIE : Le changement immunitaire et bactérien lors d'une tumeur mammaire	38
I.	L'état de l'immunité	38
II.	La relation entre le microbiome tumoral, les bactéries buccales et la dysbiose intestinale dans la tumeur mammaire canine	38
	CHAPITRE II : ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE	42
I.	Objectifs.....	42
II.	Matériel :	42
II.1.	Lieu de l'expérimentation	42
II.2.	Animaux	42
II.3.	Fiche de renseignement	42
II.4.	Matériel d'histopathologie	43
II.5.	Produits pour la confection des coupes histologiques.....	43
III.	Méthodes :	43
III.1.	Réalisation des prélèvements.....	43
III.2.	Acheminement et conservation des prélèvements.....	43
III.3.	Etiquetage et mise en cassette.....	44
III.4.	Traitements des tissus :	45
III.4.1.	Déshydratation :	45

III.4.2.	Clarification :	45
III.4.3.	Imprégnation :	45
III.5.	Inclusion à la paraffine :	46
III.6.	Découpe au microtome :	46
III.7.	Coloration des lames :	48
III.8.	Montage et fixation des lames :	49
III.9.	Analyse microscopique :	49
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION		52
I.	Résultats	52
I.1.	Recueil des commémoratifs :	52
I.2.	Examen clinique générale	53
I.3.	Examen spéciale de la tumeur	55
II.	Résultats histologiques	58
II.1.	Tumeur N° 01 :	58
II.2.	Tumeur N° 02 :	58
II.3.	Tumeur N° 03 :	58
II.4.	Tumeur N° 04 :	59
II.5.	Tumeur N° 05 :	59
II.6.	Tumeur N° 06 :	60
II.7.	Tumeur N° 07 :	61
II.8.	Tumeur N° 08 :	61
II.9.	Tumeur N° 09 :	62
II.10.	Tumeur N°10 :	62
III.	Résultats et discussion des analyses microbiologiques :	63
IV.	Discussion	64
Conclusion Générale		67
Perspectives et recommandations		68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		69

Table des figures

Figure 1 Chaînes mammaires de la chienne : particularités du drainage lymphatique superficiel	
-----	Erreur ! Signet non défini.
Figure 2 Mastectomie chez une chatte présentant une tumeur mammaire-----	43
Figure 3 Prélèvements conservés et fixés au formol 10%-----	44
Figure 4 Échantillonnage et mise en cassette d'une masse mammaire-----	45
Figure 5 Paraffinage et refroidissement des échantillons-----	46
Figure 6 Découpe de ruban de paraffine et de tissu à partir des blocs-----	47
Figure 7 Microtome du laboratoire d'histopathologie de l'ENSV-----	47
Figure 8 Séchage des lames histologique sur une plaque chauffante-----	48
Figure 9 Hotte du laboratoire histopathologie utilisée lors de l'étape de montage et fixation des lames-----	49
Figure 10 Coupe histologique caractéristique présentant un Carcinome lobulaire in situ colorée à l'HE (X40)-----	60
Figure 11 Photos présentant la localisation, taille et forme de la tumeur mammaire n° 06-----	61
Figure 12 Recoupe et enregistrement de la tumeur mammaire N° 10 au niveau du laboratoire d'histopathologie de l'ENSV-----	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13 Coupes histologiques caractéristique d'un carcinome tubulo-lobulaire non infiltrant colorée à THE, au grossissement x4 et x10 (Tumeur n°10)-----	63

Liste des Tableaux

Tableau 1 Récapitulation des caractéristiques des tumeurs (Crespeau, 2006)	23
Tableau 2 La dissémination des métastases (LANORE, 2003).	25
Tableau 3 Récapitulatif des tumeurs mammaires	30
Tableau 4 Relation entre le moment de l'ovariectomie et le risque de développement d'une tumeur. (OGILVIE. et MOORE., 1997).	32
Tableau 5 Recueil des commémoratifs	52
Tableau 6 Examen clinique générale	54
Tableau 7 Examen spéciale de la tumeur.....	57

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le microbiote est caractérisé comme étant un ensemble de microorganismes habitant un site organique en particulier. Les différents microbiotes de l'animal, notamment le microbiote intestinal qui est le plus étudié, peut être étroitement associé aux mécanismes biologiques dont la réponse immunitaire. Un déséquilibre du microbiote au niveau des espèces qui le composent a été lié à plusieurs maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn, les troubles nerveux mais aussi différents types de cancer.

Les tumeurs mammaires constituent un enjeu majeur en médecine vétérinaire puisqu'elles sont classées comme étant la deuxième cause de mortalité, liée au cancer chez la chienne. De plus, ces tumeurs, représentent près de 17 % des cancers diagnostiqués chez le chat. Bien que la majorité de ces néoplasies soient bénignes, environ 50 % des chiens et 90 % des chats atteints présentent des lésions malignes diagnostiquées lors de l'examen histopathologique (Smith *et al.*,2018). Le pronostic des tumeurs mammaires malignes demeure généralement sombre avec des taux élevés de récurrence locale et de formation régionale de métastases. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de ces tumeurs est donc cruciale pour une meilleure prise en charge thérapeutique de cette maladie chez les carnivores domestiques.

Ces dernières années, de nombreuses études ont décrit le rôle potentiel du microbiome dans la genèse de différents types de cancers aussi bien chez l'homme que l'animal. Les bactéries commensales présentes au niveau de la glande mammaire pourraient moduler le système immunitaire local et interagir avec les cellules tumorales, influençant ainsi le développement des tumeurs. En effet, ce microbiote peut fournir des métabolites toxiques ou cancérigènes voir jouer un rôle direct de promoteur *via* l'induction d'une inflammation chronique ou d'une immunosuppression.

Chez l'homme, de nombreux auteurs ont décrits des différences significatives dans la composition du microbiome dans les tissus mammaires sains et tumoraux, suggérant ainsi un lien étroit entre le microbiome et la cancérogenèse mammaire (Hieken *et al.*,2016). À ce jour et plus particulièrement en Algérie, peu de données sont disponibles concernant le microbiome mammaire des carnivores domestiques. Existe-il une association directe ou indirecte entre microbiome et développement du cancer au niveau de la mamelle chez les carnivores domestiques ? Est-ce qu'un phénomène de dysbiose apparait lors d'une tumeur mammaire ? Ce travail a pour ambition de fournir des réponses à ces questions aux vétérinaires cliniciens, microbiologistes et anatomopathologistes.

La présente étude est structurée et sera exposée dans ce mémoire en trois chapitres distincts :
Le premier chapitre est dédié à l'étude bibliographique. Le deuxième chapitre aborde l'étude expérimentale réalisée sur des carnivores domestiques souffrant de tumeurs dans la région d'Alger. Le troisième chapitre présente les résultats de l'étude, suivis d'une discussion et d'une analyse critique. En conclusion, le document propose des perspectives futures ainsi que des recommandations découlant de l'étude.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE : Rappels anatomiques et histologiques

I. Anatomie de la glande mammaire

I.1. Définition

Les glandes mammaires sont des glandes cutanées modifiées dont la fonction principale est la sécrétion d'un liquide nutritif, le lait, destiné à nourrir le jeune (Smith *et al.*, 2021). Bien qu'elles soient présentes chez les deux sexes, elles sont rudimentaires et non fonctionnelles chez les mâles (Jones., 2020). Les glandes mammaires représentent une caractéristique distinctive propre aux mammifères qui leur a valu leur nom (Williams., 2019).

Malgré le fait qu'elles ne fassent pas partie intégrante de l'appareil reproducteur à proprement parler, les glandes mammaires jouent un rôle essentiel dans la reproduction chez ces espèces car elles permettent l'allaitement des nouveau-nés (Brown *et al.*, 2018).

Les mamelles sont situées en deux rangées parallèles par rapport au plan médian du ventre, étendues du thorax à la région pubienne. Leur emplacement est marqué par la présence des papilles (mamelon). Elles sont saillantes en fin de gestation et pendant la période d'allaitement, deviennent peu saillantes en dehors de ses périodes. La situation est non moins variable. Si des mamelles peuvent se développer sur toute la longueur de la crête mammaire cela n'est pas le cas dans la plupart des espèces. Selon leur emplacement, on reconnaît des mamelles pectorales, abdominales et inguinales (Barone., 2001).

I.2. Mamelles de la chienne

Chez cette espèce, il existe le plus souvent cinq paires de mamelles : deux thoraciques, deux abdominales et une inguinale, toutefois, on peut en trouver six variations pouvant s'effectuer sur l'une ou l'autre des extrémités de la série. Elles forment deux rangées parallèles s'étendant du thorax à la région pré-pubienne et dont la symétrie n'est pas toujours parallèle. Ces glandes sont très peu saillantes en dehors des périodes de sécrétion ou leur emplacement est presque uniquement marqué par la présence des papilles. (BARONE R., 1978)

La chienne possède 10 glandes mammaires réparties en 5 paires, elles se développent de façon symétrique, c'est-à-dire par paires. Le nombre de paires, variable d'une espèce à l'autre, est en rapport approximatif avec le nombre de jeunes que la femelle peut mettre bas dans chaque portée.

Les mamelles de la chienne sont donc réparties ainsi :

- Deux paires thoracique (crânial = M1 et caudale = M2)
- Deux paires abdominales (crânial = M3 et caudale = M4)

- Une paire inguinale = M5

Toutefois, on peut trouver six paires, surtout chez les grandes races, et plus rarement quatre paires (BARONE R., 2001). Pendant la lactation (après la parturition ou pseudo-gestation) elles deviennent nettement plus visibles. Le volume des mamelles pectorales croît aux inguinales. Ces dernières sont nettement plus volumineuses que les autres. (BARONE R.)

Les papilles sont courtes, obtuses comme invaginées chacune dans une petite dépression cutanée chez les femelles qui n'ont pas encore eu de lactation. Elles deviennent ensuite plus allongées et arrondies au bout et mesurent 12 mm durant la lactation. 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 (BARONE R.)

I.3. Mamelles de la chatte

La chatte possède habituellement quatre paires de mamelles, deux thoraciques et deux abdominales. Il est assez rare d'en trouver une paire surnuméraire, inguinale et en général non fonctionnelle. La peau est généralement beaucoup plus velue que chez la chienne.

Les papilles petites et plissées dans les périodes de repos, sont cylindro-coniques pendant la lactation. Les vaisseaux et les nerfs sont disposés à quelques détails près comme chez la chienne. (BARONE R.)

I.4. Les artères

Les mamelles pectorales reçoivent leur sang crânialement des rameaux perforants de l'artère thoracique interne qui passe 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 et inguinales sont desservies par les artères épigastriques superficielles, crâniales et caudales qui reçoivent en outre quelques divisions émises par l'origine des rameaux labiaux ventraux des artères honteuses externes. (BARONE R.)

I.5. Les veines

Les veines sont satellites des artères, mais plus volumineuses et plus richement anastomosées. Celles des deux paires de mamelles les plus crâniales sont drainées par les veines épigastriques superficielles crâniales et celles des deux paires caudales par les veines épigastriques superficielles caudales et honteuses externes. La paire intermédiaire est drainée à la fois par les deux systèmes. (BARONE R.)

I.6. Le drainage lymphatique

Le drainage lymphatique s'effectue d'une façon comparable dans chaque glande, un réseau capillaire annulaire à mailles serrées se constitue autour de la base de la papille.

Les deux paires de mamelles les plus crâiales sont drainées par les nœuds lymphatiques axillaires, le plus souvent unique de chaque côté, double une fois sur trois environ et situées 3 ou 4 cm caudalement à l'articulation de l'épaule, contre la terminaison du muscle grand rond. Il existe quelquefois un petit nœud lymphatique axillaire accessoire, un peu plus caudal.

Les lymphatiques des deux paires de mamelles les plus caudales vont de même aux nœuds lymphatiques mammaires, au nombre d'un ou deux de chaque côté et situés à la surface dorsale de la mamelle inguinale. Quant à la paire intermédiaire de mamelles, elle peut être drainée par l'un ou l'autre des deux groupes ; le plus souvent par les deux à la fois. (BARONE R.)

I.7. Innervation

Les nerfs sont fournis par les rameaux cutanés latéraux et médiaux des nerfs intercostaux et les rameaux superficiels des trois premiers nerfs lombaires (ilio-hypogastrique crânial, caudal et ilio-inguinal) ainsi que par les rameaux mammaires du nerf génito-fémoral. (BARONE R.).

I.8. Histologie de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine, tubulo-alvéolaire croisée. Les unités sécrétrices sont composées d'alvéoles (acini) et des canaux. Les groupes d'unités sécrétrices forment des lobules séparés par un septum de tissu conjonctif Les canaux intra lobulaires s'ouvrent dans des canaux inter lobulaires dont certains convergent pour former le canal lactifère (galactophore) qui draine un lobe de la glande (BOUADDI K., 2001).

Les alvéoles sont tapissées d'une couche simple de cellules épithéliales cubiques. Leur taille est variable suivant l'activité sécrétoire. Habituellement, toutes les unités sécrétrices dans le lobule sont approximativement dans une même phase sécrétoire. (BOUADDI K.).

Il existe par ailleurs, entre la basale et les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules myoépithéliales (étoilées ou fusiformes) particulièrement développées dans la glande mammaire et jouent un rôle dans l'évacuation du produit de sécrétion dans le système canaliculaire. (BOUADDI K.).

Le système canaliculaire commence dans le lobule par un canal intra lobulaire, son épithélium de type cubique simple, entouré de cellules myoépithéliales. Une fois dans le septum conjonctif, ce canal devient de type inter lobulaire (avec deux assises de cellules cubiques) qui, après dilatation (sinus

lactifère), s'ouvre dans le mamelon qui constitue la partie terminale du système canalaire et qui est tapissé d'un épithélium malpighien stratifié. (BOUADDI K.).

II. Introduction aux tumeurs

II.1. Définition d'une tumeur :

Le terme de tumeur provient de « *tumor* », qui signifie en latin, gonflement. Le terme de « tumeur » a été introduit en médecine pour désigner tous les accroissements anormaux qui peuvent se présenter en un point quelconque de l'organisme (ROUSSY *et al.*, 1950)

Le terme de tumeur doit être réservé aux réactions tissulaires dans lesquelles la prolifération exagérée des éléments joue un rôle prédominant. Elle aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et qui a tendance à s'accroître, le tissu ainsi néoformé ressemble plus ou moins au tissu qui lui a donné naissance. Dans certains cas, sa structure est similaire à l'original. Cependant, du point de vue biologique, le tissu normal et le tissu tumoral offrent des différences très sensibles.

En effet, le tissu tumoral, n'obéit plus aux lois qui régissent la vie végétative des tissus normaux, il s'est en quelque sorte extériorisé de l'organisme qui lui a donné naissance. (ROUSSY *et al.*, 1950).

D'après (ZOLINGER., 1970), la tumeur est définie comme étant une formation anarchique, autonome, indéfiniment progressive, développée à partir des propres cellules de l'organisme.

A côté des tumeurs ainsi définies, il existe un groupe important de processus prolifératifs dans lesquels les cellules répondent à des stimulations anormales par une multiplication exaltée qui persiste aussi longtemps que dure l'action du stimulant (ROUSSY *et al.*, 1950).

La tumeur ou néoplasme est également définie comme étant une prolifération tissulaire irréversible ayant des analogies morphologiques et fonctionnelles avec le tissu d'origine mais ayant tendance à persister ou à s'accroître. Elle bénéficie surtout d'une autonomie biologique (cette notion d'autonomie n'est pas absolue. Quelques cancers, exemple : thyroïde et prostate répondent aux sollicitations hormonales) (MAGNOL & ACHACHE ., 1983).

NOMENCLATURE :

Le système T.N.M. (Système tumeur, ganglions, métastases) est un système d'évaluation clinique de l'extension anatomique du cancer grâce auquel on pourra décider d'un traitement et émettre un pronostic.

D'après MAGNOL J.P et ACHACHE S en 1983 :

- **Tumeur (T) :**

T0 : désigne une tumeur non décelée cliniquement et révélée par des adénopathies ou des métastases.

T1 : désigne une tumeur de petit volume, strictement circonscrite, n'atteignant pas les limites de l'organe

T2 : désigne une tumeur qui atteint les limites de l'organe.

T3 : désigne une tumeur fixée aux organes voisins.

T4 : désigne une tumeur qui envahit les organes voisins.

- **Ganglions (N) :**

N0 : désigne l'absence de ganglions palpables.

N1 : désigne la présence de ganglions palpables, mobiles, homos latéraux, sans caractéristiques pathognomoniques.

N2 : désigne la présence de ganglions volumineux, durs, encore mobiles ou bilatéraux ayant l'apparence de ganglions métastatiques.

N3 : désigne la présence de ganglions fixés unilatéraux ou bilatéraux selon que l'histologie confirme ou non l'envahissement par les cellules cancéreuses : N+ ou N-.

- **Métastases (M) :**

M0 : désigne l'absence de métastases à l'examen clinique et radiologique.

M+ : désigne la présence de métastases à l'examen clinique et radiologique.

III. Généralités sur les tumeurs

Il existe deux grandes catégories (types) de tumeurs : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. La différence fondamentale entre ces deux types de tumeurs est que les tumeurs malignes contrairement aux bénignes ont la capacité de donner des foyers tumoraux secondaires distants du foyer primitif. Ces foyers tumoraux secondaires sont appelés métastases. (BIYI *et al.*, 2001).

III.1. Tumeurs bénignes :

La bénignité d'une tumeur se traduit par son accroissement particulièrement lent et par sa tendance à se développer sur place au niveau de son point d'origine. C'est au bout de nombreuses années qu'elle peut atteindre parfois un volume considérable. (ROUSSY *et al.*, 1950) Ont constaté que les tumeurs bénignes forment des masses circonscrites, bien limitées, souvent encapsulées et indépendantes des tissus voisins. Elles sont formées par des cellules identiques ou très semblables aux cellules normales du tissu dont elles dérivent. Le caractère anormal essentiel est donc l'excès tissulaire.

III.1.1. Principaux critères d'identification :

D'après MAGNOL J.P. et ACHACHE S., 1983 pour reconnaître une tumeur bénigne, on utilise les critères suivants :

- Croissance expansive, refoulant, laminant les tissus périphériques, capsule fibreuse.
- Le tissu néoplasique ressemble assez fidèlement au tissu originel.
- La tumeur bénigne est qualifiée d'organoïde (tumeur complexe se développe en organes différenciés) et d'orthoplasique.
- Monomorphisme cellulaire (des cellules de tailles régulières).
- Isocaryose (noyaux de taille régulière)
- Mitoses rares et typiques.

III.1.2. Évolution des tumeurs bénignes :

Selon ROUSSY G. *et al.*, 1950 , l'évolution des tumeurs bénignes est variable, certains d'entre elles comme les tumeurs d'origine inflammatoire (ex : ulcère gastrique) et embryonnaire (tumeurs du foie, du rein, du poumon ...), prolifèrent pendant un temps déterminé puis restent stationnaires. D'autres régressent et disparaissent spontanément. Certaines manifestent un pouvoir de prolifération très prononcé et finissent par atteindre un volume considérable.

La tendance à la transformation maligne de certaines tumeurs est due au fait que ces tumeurs sont dues elles-mêmes à des agents cancérigènes. La tumeur bénigne dans ce cas n'est qu'un stade passager dans l'évolution d'un processus dont l'aboutissement est le cancer.

III.2. Tumeurs malignes (ou cancers) :

La malignité d'une tumeur trouve son expression dans la prolifération rapide, envahissante et destructive. Les tumeurs malignes sont mal délimitées et leurs éléments s'infiltrant très loin dans les tissus environnants. (ROUSSY *et al.*,1950).

De plus, les tumeurs malignes se propagent à distance, par voie vasculaire ou canaliculaire et donnent naissance à des métastases. Celles-ci sont constituées par des cellules qui ont des caractères morphologiques et biologiques très analogues à ceux de la tumeur primitive. (ROUSSY *et al.*,1950).

III.2.1. Principaux critères d'identification :

MAGNOL J.P. et ACHACHE S., 1983 ont utilisé les critères suivants pour reconnaître une tumeur maligne :

- Croissance infiltrante pouvant s'accompagner d'effraction vasculaire (injection de cellules néoplasiques dans les vaisseaux : emboles). La greffe à distance de ces emboles constitue les métastases.
- Anaplasie (ressemblance entre les cellules cancéreuses et les cellules normales).
- Polymorphisme ou pléomorphisme.
- Anisocytose (noyaux de taille irrégulière).
- Mitoses nombreuses et parfois atypiques.

Ces critères ne sont pas absolus, certains cancers ont une croissance expansive et semblent tout au moins en début d'évolution limitée par une capsule. D'authentiques tumeurs bénignes ne sont pas encapsulées (angiome), quelques tumeurs bénignes montrent de place en place, des foyers riches en figures de mitoses, à l'inverse, certains cancers en sont dépourvus.

Le critère absolu opposant tumeur bénigne et tumeur maligne est l'aptitude métastatique. Tableau 1 (MAGNOL & ACHACHE ., 1983).

Tableau 1 Récapitulation des caractéristiques des tumeurs (Crespeau, 2006)

Tumeurs	Bénignes	Malignes
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 (dédiérenciée)
Mitoses	Rares et normales	Nombreuses, souvent anormales
Evolution	Locale uniquement	Locale puis régionale puis générale
Conséquences locales	Variables (Compression, atrophie...)	Graves et destructrices
Conséquences générales	Généralement nulles sauf pour tumeurs endocrines sécrétantes	Toujours graves, notamment en phase générale d'évolution
Evolution spontanée	Rarement mortelle	Toujours mortelle

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.2.2. Le processus cancéreux :

Du point de vue biologique, le processus cancéreux montre deux grandes étapes :

- **Dans la première**, la tumeur s'accroît, prolifère et envahit les tissus au point même où elle est née : c'est la **phase locale**.
- **Dans la seconde**, le cancer s'étend et se généralise par la formation de colonies à distance, en même temps qu'il retentit sur l'état général c'est la **phase générale**. (ROUSSY *et al.*, 1950)

III.2.2.1. Phase locale de l'évolution du cancer :

Selon ROUSSY *et al.*, 1950 , la phase locale de l'évolution d'un cancer se déroule en trois étapes :

A. Nodule cancéreux primitif :

Le cancer débute, dans l'immense majorité des cas, en un point unique. Le mode de départ du cancer n'est point uni-centrique mais multicentrique. Il ne s'agit pas d'un foyer unique à début unicellulaire, mais d'un processus qui se répète perpétuellement en de multiples points d'une région. Les divers nodules originels aboutissent à la formation d'un foyer cancéreux primitif.

B. Accroissement du nodule cancéreux primitif :

L'accroissement et l'invasion des tissus environnants par une tumeur maligne sont essentiellement régis par deux facteurs : l'énergie de croissance des cellules cancéreuses d'une part, les phénomènes réactionnels des tissus envahis d'autre part.

L'étude des zones périphériques d'une tumeur en évolution montre que les cellules cancéreuses refoulent, détruisent et remplacent les éléments des tissus sains et que le cancer une fois constitué, ne s'accroît que de manière autonome. C'est-à-dire, par la prolifération de ses propres éléments cellulaires.

C. Action sur les tissus envahis et formation du stroma :

Le stroma d'un cancer est formé des tissus qui sont envahis par le néoplasme. Le cancer déclenche très fréquemment dans la zone d'envahissement, c'est-à-dire à sa périphérie, une réaction inflammatoire à laquelle le Dr MASSON (1949) a donné le nom de « *stroma réaction* ».

D'après le Dr MASSON, les tissus qui en sont le siège, seraient en grande partie détruits, transformés en tissu de granulation qui, peu à peu s'organise. Il en résulterait un tissu conjonctivo-vasculaire entièrement néoformé qui s'incorporait à la tumeur et constituerait le « *stroma définitif* » (IN ROUSSY *et al.*, 1950).

III.2.2.2. Phase générale de l'évolution d'un cancer :

La dissémination métastatique est le processus qui amène une ou plusieurs cellules tumorales présentes dans une tumeur primitive solide connue ou méconnue à migrer, à s'implanter et à proliférer dans un organe distant pour former des tumeurs secondaires. Tous les cancers sont susceptibles de donner des métastases avec des fréquences et des délais variables. L'acquisition des potentialités métastatiques par les cellules tumorales nécessite des modifications phénotypiques concernant les interactions entre les cellules elles-mêmes ou entre les cellules et le micro environnement stromal. (BIYI *et al.*, 2001).

A. Définition des métastases :

La colonisation des cellules à distance, aboutissant à la production de foyers secondaires, est un phénomène biologique essentiel du processus cancéreux ; il signifie que l'étape locale est franchie et que les cellules néoplasiques ont pénétré dans la circulation générale. Si le phénomène de la métastase ne représente que l'application au cancer d'un processus très général, du point de vue pathologique, il revêt un caractère très particulier. Dans le cancer, ce sont les cellules qui migrent et s'arrêtent en un

point pour y proliférer conduisant ainsi à la formation de nouveaux foyers, de nouvelles colonies cancéreuses.

Les cellules cancéreuses empruntent, pour coloniser à distance, les différentes voies qui s'offrent à elles c'est-à-dire les espaces tissulaires, les voies lymphatiques et sanguines. Occasionnellement, elles pénètrent dans les conduits naturels ou aisément dans les cavités séreuses. La voie lymphatique est la plus habituellement suivie par les métastases épithéliomateuses.

La voie sanguine est, après la voie lymphatique, la plus fréquemment suivie par les cellules cancéreuses. L'envahissement de la lumière vasculaire par les éléments néoplasiques entraîne souvent une thrombose et c'est au sein des masses fibrineuses du caillot que végètent alors les éléments néoplasiques.

Les conduits, tels que les canaux glandulaires, les conduits excréteurs sont beaucoup moins souvent empruntés par les cellules cancéreuses que les autres voies. Les parois des cavités séreuses, plèvre, péritoine ou péricarde, peuvent être envahies par contiguïté ainsi s'explique l'essaimage péritonéal des tumeurs de l'ovaire ou l'essaimage des épithéliomas pulmonaires. (ROUSSY *et al.*, 1950)

Tableau 2 La dissémination des métastases (LANORE, 2003).

Tumeur primitive	Site métastatique
Toutes les tumeurs sauf les hémopathies malignes et mastocytome	Poumon et plèvre
Carcinome ; lymphosarcomes ; mélanomes ; mastocytomes	Nœuds lymphatiques
Carcinomes mammaires ; prostate ; thyroïde	Os
Carcinomes mammaires ; hémangiosarcomes	Peau (carcinose cutanée)
Tout organe drainé par la veine porte	Foie
Mélanome malin ; lymphome ; carcinomes mammaires	Cerveau
Hémangiosarcomes ; tumeurs ovariennes ; Tumeurs digestives	Séreuses abdominales

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

B. Mécanisme du processus métastatique :

Toutes les cellules animales normales possèdent à leur surface des molécules assurant leur adhérence transitoire ou permanente entre elles et avec la matrice extra cellulaire. Les cellules malignes en revanche perdent au fur et à mesure de la progression tumorale leurs capacités adhésives et acquièrent la possibilité de sécréter des protéines capables de digérer la matrice extra cellulaire et les vaisseaux (sanguins et lymphatiques) avoisinants. C'est ainsi que les cellules cancéreuses malignes arrivent à créer de nouveaux foyers cancéreux dans différents tissus de l'organisme. (BIYI *et al.*, 2001).

C. Etapes du processus métastatique :

- Perte de l'ancrage des cellules tumorales.
- Passage vasculaire et interaction avec les cellules immunitaires.
- Implantation des cellules tumorales au niveau des sites métastatiques
- Anomalies géniques qui orchestrent la transformation maligne et formation des métastases. (BIYI *et al.*, 2001).

IV. Classification des tumeurs mammaires

IV.1. Tumeurs bénignes :

Selon les recherches de YAKER en 1985, il existe trois types de tumeurs bénignes

IV.1.1. « Adénome » : Tumeur bénigne du tissu épithélial :

L'adénome est une formation tumorale bénigne résultant de la prolifération néoplasique d'un épithélium glandulaire ou d'un parenchyme glandulaire endocrine ou exocrine (cas de la glande mammaire).

Selon LAROUSSE Médicale, le terme « Adénome » signifie une tumeur bénigne qui se développe sur une glande et qui reproduit sa structure

L'adénome ne doit pas être confondu avec l'hyperplasie compensatrice qui se développe après une destruction localisée d'un parenchyme. Aussi le terme d'adénome doit être réservé à une entité anatomopathologique aux caractères macroscopiques et microscopiques bien définis.

Il existe deux types d'adénomes selon l'OMS et MISDORP :

- De type simple : L'adénome « vrai » est rare chez la chatte (tout comme chez la chienne d'ailleurs). C'est une tumeur simple, de type tubulaire et constituée de cellules épithéliales luminales ou myoépithéliales, bien différenciées.
- De type complexe : Cette tumeur bénigne est composée de cellules épithéliales luminales associées à des cellules myoépithéliales.

Macroscopiquement, une formation néoplasique adénomateuse réalise généralement un nodule, le plus souvent de petite taille (quelques centimètres de diamètre) bien circonscrit, limité par une fine capsule fibreuse et habituellement enchâssé dans le tissu normal qu'il refoule.

Histologiquement, l'aspect de la prolifération adénomateuse rappelle celui du tissu normal qui lui a donné naissance au point de paraître parfois identique à celui-ci.

L'adénome est constitué de tubes glandulaires faits d'éléments cellulaires disposés en une, voire deux couches autour de lumières glandulaires contenant souvent un produit de sécrétion.

IV.1.2. « Fibrome » : Tumeur bénigne du tissu fibreux :

Le fibrome est une tumeur d'origine mésenchymateuse relativement peu fréquente, de consistance dure ou molle suivant sa richesse en collagène. Cette tumeur peut théoriquement être observée partout où se trouve du tissu conjonctif.

Du point de vue histologique, le fibrome est constitué de fibrocytes à noyau étroit, long, effilé aux extrémités et à cytoplasme peu abondant. Les mitoses sont rares, des trousseaux de collagène séparant les éléments cellulaires, le tissu tumoral rappelle l'aspect histologique d'un tissu conjonctif cicatriciel ou aponévrotique.

IV.1.3. « Adénofibrome » ou « Fibroadénome » : Tumeur bénigne à double composante épithéliale et mésenchymateuse :

L'adénofibrome est une formation néoplasique bénigne résultant de la prolifération simultanée du tissu glandulaire et du tissu fibreux.

Macroscopiquement, l'adénofibrome réalise un nodule de 2 à 4 centimètres de diamètre, bien circonscrit à limites nettes de consistance ferme, élastique, enchâssé dans le tissu normal.

Histologiquement, l'adénofibrome est constitué de cellules épithéliales réalisant des formations glandulaires à lumière plus ou moins importantes, parfois très étroites. Entre les formations glandulaires, on observe une prolifération de cellules fibroblastiques en plus ou moins grand nombre dans un collagène d'abondance variable.

› Selon les recherches portées par l'OMS en 1999 et MISDROP en 2002, il existe deux autres tumeurs mammaires bénignes :

IV.1.4. Tumeur bénigne mixte :

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

IV.1.5. Papillome canalaire :

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

IV.2. Tumeurs malignes :

Le tissu cancéreux est constitué d'une prolifération cellulaire néoplasique ou parenchyme tumoral et d'un tissu conjonctivo-vasculaire tumoral ou stroma tumoral. (YAKER ., 1985).

IV.2.1. 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 environnants en traversant la membrane basale de la structure à partir de laquelle ce néoplasme s'est développé un carcinome sans envahissement de la membrane basale. Ils sont souvent multicentriques. (OMS, 1999; Misdorp, 2002).

IV.2.2. Carcinome Simple

IV.2.2.1. Tubulo-papillaire :

L'architecture est essentiellement tubulaire et/ou associée à des projections papillaires. (OMS, 1999). Ces tumeurs sont caractérisées par la formation de tubules avec ou sans saillies papillaires. (Misdorp, 2002).

IV.2.2.2. Carcinome solide :

Les carcinomes solides sont généralement mal définis, les cellules tumorales sont disposées en des feuilles, des cordes ou des nids. Certains carcinomes solides sont composés de cellules dont le cytoplasme est vacuolisé, éventuellement d'origine myoépithéliale. (Misdorp, 2002).

IV.2.2.3. Carcinome anaplasique :

Ces tumeurs s'infiltrent de manière diffuse et sont composées de grandes cellules pléomorphes, souvent avec des noyaux bizarres riches en chromatine. Certaines cellules peuvent être multinucléées (**Misdorp, 2002**).

Du point de vue histologique, ils sont susceptibles de réaliser soit une prolifération à cellules fusiformes posant un diagnostic différentiel avec un sarcome, soit une tumeur faite de petites cellules arrondies et monomorphes qu'il faut distinguer d'un lymphome, soit encore une prolifération à cellules géantes, polymorphes, constituée de cellules de taille variable susceptible d'évoquer le diagnostic de rhabdomyosarcome. (YAKER A., 1985).

IV.2.3. Carcinome Particulier :

IV.2.3.1. Cribriforme :

Tumeur généralement très invasive, dont l'architecture est celle d'un carcinome solide dans lequel on retrouve de petites cavités comme un tamis appelées cribles (OMS, 1999; Misdorp ., 2002).

IV.2.3.2. Spinocellulaire :

Il s'agit d'un carcinome dont les cellules sont organisées en feuillets et cordons compacts avec des zones de différenciation squameuses (Misdorp., 2002).

IV.2.4. Carcinosarcome

Ces tumeurs sont composées de cellules ressemblant à des composants épithéliaux (cellules épithéliales luminales, 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. On parle aussi de tumeur mixte maligne (OMS, 1999; Misdorp., 2002).

IV.2.5. Sarcomes :

Les sarcomes sont généralement de grande taille, souvent en apparence bien délimitée, et ferme à osseuse. Fibrosarcomes et les ostéosarcomes sont les sarcomes mammaires les plus fréquents chez le chien. Les chondrosarcomes sont rares. Il existe également quelques types rares de tumeurs mammaires malignes, tels que le carcinome à cellules fusiformes, le carcinome avec différenciation squameuse, le carcinome mucineux et le carcinome riche en lipides. (Misdorp., 2002).

Le tableau 03 résumant toutes les tumeurs abordées auparavant :

Tableau 3 Récapitulatif des tumeurs mammaires

Tumeurs	Bénignes	Adénome		Prolifération néoplasique d'un épithélium glandulaire ou d'un parenchyme glandulaire (glande mammaire)
		Fibrome		Tumeur du tissu fibreux, riche en collagène
		Adénofibrome		Prolifération simultanée de tissu glandulaire et de tissu fibreux
		Tumeur bénigne mixte		Composée de cellules épithéliales et conjonctives (cartilage, os, tissu adipeux)
		Papillome canalaire		Excroissances glandulaires dans les canaux dilatés
	Malignes	Carcinome Non infiltrant (in situ)		Caractéristiques histologiques de malignité sans infiltration des tissus environnants
		Carcinome simple	Carcinome Tubulo-papillaire	Architecture tubulaire et/ou papillaire
			Carcinome solide	Cellules disposées en feuilles, cordes ou nids
			Carcinome anaplasique	Grandes cellules pléomorphes avec noyaux bizarres
		Carcinomes particuliers	Cribriforme	Très invasive, avec des cavités criblées
			Spinocellulaire	Cellules organisées en feuillets et cordons compacts avec différenciation squameuse
		Carcinosarcome		Cellules épithéliales et mésenchymateuses
	Sarcomes		Grande taille, ferme à osseuse (fibrosarcomes, ostéosarcome)	

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

V. Principaux facteurs prédisposant des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques

V.1. Chez la chienne

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes des chiennes et représentent environ la moitié de toutes les tumeurs des canines. Elles sont plus fréquentes chez les chiennes que chez n'importe quel autre animal domestique et sont trois fois plus fréquentes que chez la femme. Environ la moitié des tumeurs sont malignes et la moitié de celles-ci ont métastasé au moment du diagnostic initial. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.1.1. Age :

La plupart des chiennes ayant des tumeurs mammaires sont vieilles, l'âge moyen des animaux atteints est de 10 à 11 ans et l'intervalle va de 2 à 16 ans. (OGILVIE. et MOORE., 1997). La quatrième et la cinquième glande sont le plus fréquemment touchées. (THEILEN. et MADEWELL., 1987).

Dans une étude sur les tumeurs mammaires, toutes les chiennes ayant moins de 6 ans présentaient des tumeurs bénignes. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.1.2. Race

Il n'y a pas l'unanimité sur les races présentant une plus grande incidence; cependant, les Caniches, les Cockers et Bergers allemands sont considérés comme étant plus représentés. Les Chihuahua et les Boxers ont été décrits comme ayant moins de risque de développement des tumeurs mammaires que les autres races. Une autre étude a suggéré que le pronostic des tumeurs mammaires chez les Bergers allemands était plus mauvais que celui d'autres races comme les Beagles ou les Teckels. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

De nombreuses recherches ont examiné les facteurs de risque pouvant être associés au développement des tumeurs mammaires canines. Les facteurs qui ne sont pas associés à une augmentation du risque chez les chiennes sont :

- Le stade de gestation,
- L'âge de la première portée,
- Le nombre de chiots nés
- Les commémoratifs de cycles œstraux et de pseudo-gestations. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.1.3. Hormones sexuelles

Les hormones sexuelles jouent certainement un rôle dans le développement des tumeurs mammaires de la chienne. Les progestagènes exogènes peuvent provoquer le développement de la tumeur.

Environ 50% des tumeurs mammaires canines présentent des récepteurs oestrogéniques et 44 % présentent des récepteurs oestrogéniques et progestérogéniques. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

- **Ovariectomie et ovariohystérectomie**

Les femelles non stérilisées présentent un risque sept fois supérieur de développement des cancers mammaires par comparaison aux femelles stérilisées. L'âge auquel est pratiquée l'ovariohystérectomie est directement proportionnel au risque de développement d'un cancer mammaire (tableau 4). (OGILVIE. et MOORE., 1997).

Tableau 4 Relation entre le moment de l'ovariohystérectomie et le risque de développement d'une tumeur. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

Moment de l'ovariohystérectomie	Risque de développement d'une tumeur mammaire
Avant le premier œstrus	0.05%
Entre le premier et le second œstrus	8%
Après second œstrus	26%

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

Les données indiquent clairement le rôle préventif de l'opération avant le second œstrus. Bien que le moment de l'ablation de la chaîne mammaire allonge la période de rémission, aucune étude n'a évalué les effets de la stérilisation chez les chiennes ayant des tumeurs mammaires renfermant des récepteurs œstrogéniques. Une étude cependant a décrit que l'ovariohystérectomie avec le retrait tumoral entraînait une survie moyenne de 18,5 mois par comparaison aux 6.1 mois pour l'ablation de la chaîne mammaire seule. En revanche, même lorsqu'une ovariectomie était effectuée à un âge avancé, elle protégeait contre le développement des tumeurs mammaires. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

L'obésité peut être un facteur intervenant dans les tumeurs mammaires. Dans une étude de contrôle de cas, le risque de développement d'un cancer mammaire parmi les chiennes ovariohystérectomisées était significativement plus faible chez les chiennes qui avaient été minces entre l'âge de 9 à 12 mois. Parmi les chiennes non stérilisées qui étaient minces à l'âge de 9 à 12 mois, cependant, le risque de cancer mammaire n'était pas réduit significativement. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.2. Chez la chatte

Chez les chattes, les tumeurs mammaires arrivent en troisième position après les cancers hématopoïétiques et les tumeurs cutanées. L'incidence des tumeurs mammaires de la chatte est inférieure à la moitié de celle de la chienne. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.2.1. Age

Des tumeurs mammaires ont été décrites chez des chattes âgées de 9 à 23 mois. L'âge moyen des chattes atteintes est de 10 à 12 mois (MOORE *et al.*, 1997) ou de 10 à 14 ans. (THEILEN. et MADEWELL., 1987). Une étude a suggéré que la maladie se produit plus tôt chez les Siamoises et que l'incidence dans cette race atteint un plateau à environ 9 ans (OGILVIE. et MOORE., 1997), ou 7 à 9 ans (THEILEN. et MADEWELL., 1987). Une autre étude faite sur 170 chattes atteintes de tumeurs mammaires a montré que l'âge moyen était de 10,5 ans avec un intervalle de 2,4 à 9 ans. (THEILEN. et MADEWELL., 1987).

V.2.2. Race

Bien qu'il n'y ait pas de prédisposition raciale prouvée, certains chercheurs ont suggéré que les chattes de race Américaine à poils courts et les Siamoises, présentaient une incidence supérieure aux autres chattes. Les Siamoises peuvent avoir deux fois plus de risque que n'importe quelle autre race, de développer des tumeurs mammaires. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

V.2.3. Hormones sexuelles

Des études ont été effectuées pour déterminer le rôle étiologique de la progestérone et des œstrogènes dans les tumeurs mammaires félines. Une faible concentration de récepteurs de la progestérone a été trouvée dans le cytoplasme de certaines cellules des tumeurs mammaires. Plusieurs publications ont décrit une forte association entre l'utilisation préalable de médicaments de type progestérone et le développement de masses mammaires bénignes ou malignes chez la chatte (OGILVIE. et MOORE., 1997).

Une étude a montré que l'administration de la médroxyprogestérone (dérivé de la progestérone) à long terme pour la prévention de l'œstrus, était la cause du développement d'un adénocarcinome mammaire. (THEILEN. et MADEWELL., 1987).

Plusieurs rapports de laboratoire indiquent que les tumeurs mammaires félines contiennent rarement des récepteurs oestrogéniques mais toujours des récepteurs progestéroniques. (THEILEN. et MADEWELL., 1987). Seulement 10% des tumeurs mammaires félines testées possédaient des

récepteurs oestrogéniques; un pourcentage beaucoup plus élevé de tests positifs est observé chez les chiennes et même chez les humains. (OGILVIE. et MOORE., 1997).

- **Ovariectomie et ovariohystérectomie**

La majorité des chattes atteintes sont des femelles non stérilisées mais cette affection touche parfois des femelles ovariohystérectomisées. On a suggéré suite à une étude, que les chattes non stérilisées ont un risque sept fois supérieur de développement des cancers mammaires que celles stérilisées (OGILVIE. et MOORE., 1997). Cependant l'âge optimum auquel devrait être effectuée l'ovariectomie n'a pas été établi, (THEILEN. et MADEWELL., 1987).

Pour les deux espèces, la prévention peut se faire par une ovariectomie précoce (avant 2 ans), qui permet de diminuer significativement les risques de cancers. (BIYI *et al.*, 2001).

V.3. Différences entre le cancer mammaire chez les chiennes et les chattes :

- **Fréquence** : le cancer du sein est beaucoup plus fréquent chez la chienne que chez la chatte. Il représente 50% des tumeurs malignes chez la chienne contre seulement 1-2% chez la chatte.
- **Âge** : la moyenne d'âge au diagnostic est de 10-12 ans chez la chienne, contre 12-14 ans chez la chatte.
- **Races prédisposées** : certaines races canines comme les Boxers, les Beagles et les Springer Épagneul sont à haut risque. Aucune race féline prédisposée n'est identifiée.
- **Localisation** : le lobule mammaire est le site le plus fréquent chez la chienne, tandis que la glande mammaire axiale est préférentiellement touchée chez la chatte.
- **Traitement** : mastectomie conservatrice et chimiothérapie adjuvante chez la chienne. Mastectomie totale seule chez la chatte en raison de la faible dissémination chez cette espèce.
- **Pronostic** : meilleur chez la chatte que chez la chienne, avec des taux de survie à 5 ans de 80 à 90% chez la première. (Sorenmo *et al.*, 2013).

Ainsi si les caractéristiques histologiques sont similaires, l'épidémiologie et la prise en charge thérapeutique diffèrent entre le chien et le chat. Le cancer mammaire reste beaucoup plus agressif chez la chienne.

DEUXIEME PARTIE : Diagnostic et traitement des Tumeurs Mammaires

I. Clinique et outils de diagnostic des tumeurs mammaires

Le dépistage des tumeurs mammaires chez la chienne et la chatte est important car il permet généralement un diagnostic précoce de la maladie (Owen, 1980).

I.1. Examen clinique

Un examen clinique régulier des mamelles à partir de 6-7 ans est recommandé, avec une palpation soigneuse de chaque lobule afin de détecter d'éventuelles masses suspectes (Misdorp et Hart, 2001). Cet examen doit être réalisé au minimum une fois par an par un vétérinaire.

I.2. La mammographie

La mammographie peut également être utilisée comme méthode de dépistage, notamment chez les chiennes à haut risque comme celles non stérilisées. Cet examen radiologique permet de déceler des lésions infracliniques de petite taille indétectable à la palpation. (Bostock ., 1986).

La mammographie est une technique d'imagerie médicale utilisant les rayons X pour produire des radiographies du sein (Priester & McKay, 1980). Son principe repose sur l'émission d'un faisceau de rayons X qui traverse la glande mammaire, une plaque radiographique ou un détecteur numérique captent alors l'image formée par les tissus de densités variables (Kealy *et al.* 2011).

Cet examen a pour but le dépistage précoce de lésions non palpables de petite taille, avant leur détection clinique (Vail *et al.*, 2000), la caractérisation morphologique des masses détectées (Lana *et al.* 2007), le guidage des biopsies ciblées (Kristiansen et VM., 2002) ainsi que le suivi de l'évolution sous traitement (Overley *et al.*, 2005).

La mammographie offre une vue globale du sein dans son épaisseur, permettant de visualiser des anomalies occultes à l'examen clinique (Kraft, 2003). Elle constitue ainsi un outil diagnostique essentiel pour la détection et la caractérisation des lésions mammaires chez le carnivore domestique (Priester & McKay, 1980; Kealy *et al.*, 2011)

I.3. L'échographie mammaire

L'échographie mammaire est un examen d'imagerie médicale non-invasif utilisant les ultrasons. Le principe repose sur l'émission d'ultrasons de haute fréquence par un transducteur vers le sein de l'animal. Les échos réfléchis par les tissus sont captés puis transformés en images échographiques par un échographe, permettant de visualiser la morphologie mammaire (Sorenmo *et al.* 2000).

Cet examen a pour but de dépister des lésions mammaires non palpables (Rutten *et al.*, 2009), de caractériser précisément des masses détectées en évaluant leur taille, forme, contenu et vascularisation (Santamarina *et al.*, 2019), et de guider les biopsies en ciblant la zone à prélever (de la Fuente *et al.*, 2012). Il permet également d'assurer le suivi sous traitement de lésions mammaires (Berg *et al.*, 2007)

II. Diagnostique histopathologique

Il s'agit de l'examen microscopique des prélèvements issus de la biopsie. L'anatomopathologiste établit le type histologique selon la classification de l'OMS (canalaire, lobulaire, etc.) (Luna, 1968). Il déterminera également le grade de malignité selon des critères comme l'architecture, le polymorphisme nucléaire et l'index mitotique (Elston & Ellis, 1991). C'est l'examen de référence pour poser le diagnostic définitif (Goldschmidt *et al.*, 2011).

II.1. Immunohistochimie

Cette technique, consiste à utiliser des anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes tumoraux pour identifier la nature exacte des cellules cancéreuses. Elle permet notamment de distinguer les tumeurs mammaires des glandes sébacées (Misdorp *et al.*, 1999). L'expression de récepteurs hormonaux comme les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone est également évaluée car elle détermine l'éligibilité aux thérapies ciblées.

Elle est utilisée quand le diagnostic histologique est incertain ou pour évaluer l'expression de certains récepteurs (Hornacek *et al.*, 2019).

Les coupes subissent une étape de déparaffinage puis sont incubées avec les anticorps primaires spécifiques. À l'aide d'anticorps secondaires conjugués à des enzymes ou des fluorochromes, on révèle la fixation des anticorps primaires, permettant de visualiser les antigènes recherchés au microscope (Atalay *et al.*, 2017).

Un dépistage précoce des tumeurs mammaires avant qu'elles n'atteignent plus de 3 cm améliore nettement le pronostic. Ainsi, un dépistage individualisé en fonction des facteurs de risque permet donc d'optimiser la prise en charge thérapeutique et le suivi à long terme de ces animaux (Misdorp et Hart, 2001).

III. Traitement des tumeurs mammaires

Les tumeurs mammaires sont des affections évolutives et fréquemment graves, ce qui nécessite de mettre en place un traitement adapté le plus tôt possible si l'on veut optimiser les chances de survie de l'animal. Plusieurs options de traitement sont disponibles pour le vétérinaire, mais leurs intérêts et leurs limites sont très inégaux. L'exérèse chirurgicale constitue le traitement le plus communément pratiqué pour la grande majorité des TM

(Lana *et al.*, 2007).

Le traitement dépend du diagnostic histologique, de la taille et de l'extension de la lésion (McNeill *et al.*, 2006).

- Le traitement chirurgical est le traitement de référence (de choix) pour les tumeurs bénignes et certains carcinomes in situ ou peu infiltrants (Sorenmo *et al.*, 2011)
- Le traitement adjuvant comme la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être proposées en complément de la chirurgie pour certains cas avancés (Owen, 1980; Thacher & Jose-Cunilleras, 2005).

TROISIEME PARTIE : Le changement immunitaire et bactérien lors d'une tumeur mammaire

I. L'état de l'immunité

Lors de processus tumoral, Les cellules tumorales expriment des antigènes reconnus comme anormaux par le système immunitaire. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et les cellules NK (Natural Killers) infiltrent la tumeur et détruisent les cellules tumorales naissantes. C'est ce qu'on appelle « la Réponse immunitaire antitumorale initiale » (Dunn *et al*, 2002)

Cependant, les cellules cancéreuses développent rapidement des mécanismes d'échappement à la surveillance immunitaire comme la perte d'antigènes tumoraux ou la surexpression de points de contrôle immunitaires inhibiteurs tels que PD-L1 leur permettant d'échapper à la lyse par les lymphocytes T (Chen & Mellman, 2013)

De plus, il a été démontré que la tumeur produit des facteurs immunosuppresseurs comme l'IL-10 et le TGF- β qui modifient le microenvironnement tumoral en favorisant le recrutement de cellules immuno-régulatrices telles que les lymphocytes T régulateurs et les macrophages associés aux tumeurs (Fridman *et al*, 2012; Qian & Pollard, 2010).

Ce dernier aboutit à une immunosuppression locale et systémique due également à l'inflammation et la dysbiose induites par la croissance tumorale.

L'infiltrat immunitaire dans la tumeur évolue, avec une augmentation des cellules immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs et les macrophages de type M2 produisant des facteurs pro-tumoraux, il sera donc dominé par les cellules immunosuppressives, ce qui crée un microenvironnement pro-tumoral et qui donne un mauvais pronostic pour le patient. (Fridman *et al*. 2012).

II. La relation entre le microbiome tumoral, les bactéries buccales et la dysbiose intestinale dans la tumeur mammaire canine

La tumeur mammaire canine est l'une des tumeurs les plus fréquentes, avec environ 50 % de cas malins (Goldschmidt M. *et al*. 2011 ; Burrai, G.P., 2020). Cette tumeur est hautement invasive, présentant un mauvais pronostic et l'absence de thérapies efficaces.

Au cours de la dernière décennie, des études ont montré que le microbiome pouvait augmenter le risque de cancer, soit directement dans la tumeur, soit indirectement par le biais du microbiome intestinal ou buccal.

Plusieurs études se sont intéressées aux liens entre le microbiome et le développement du cancer du sein chez les carnivores domestiques. L'analyse de la caractérisation du microbiome est cruciale pour la prévention des tumeurs mammaires à un stade précoce. La cavité buccale, caractérisée par la densité de microbiome la plus élevée et le plus grand nombre d'espèces bactériennes, est associée à de nombreux cancers, comme les tumeurs gastro-intestinales, le cancer de la bouche et le cancer du pancréas (Su *et al.*, 2021 ; Sun *et al.*, 2020 ; Chung *et al.*, 2021).

Au niveau buccal, une étude de Beck *et al.* (2018) a comparé le microbiome subgingival de 38 chiennes atteintes de cancer du sein et de 38 chiennes saines par séquençage de l'ARNr 16S. Les résultats ont montré une augmentation significative des genres bactériens *Porphyromonas* et *Fusobacterium* dans le groupe malade, connus pour être associés à des tumeurs humaines. Ces bactéries sont capables de pénétrer dans la circulation sanguine à partir de la cavité buccale, comme l'a démontré une autre étude chez des patients atteints de cancer colorectal (Obata *et al.*, 2021).

Les bactéries intestinales peuvent influencer l'activation du système immunitaire, favorisant l'inflammation associée au cancer et affectant les réponses tumorales aux thérapies, comme la chimiothérapie et l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome et de cancers du poumon (Gopalakrishnan *et al.* 2018 ; Matson *et al.* 2018 ; Griffin M. *et al.* 2021). Eshar *et al.* (2020) ont comparé le microbiote fécal de 14 chiennes malades et de 14 chiennes saines par séquençage de l'ARNr 16S, observant une diminution de l'abondance et de la diversité bactérienne chez les chiennes atteintes de cancer du sein, avec une augmentation relative de certains taxa pro-inflammatoires comme les *Protéobactéries*. Cet état de dysbiose a également été associé à des tumeurs solides humaines et pourrait favoriser la progression tumorale en induisant une réponse inflammatoire systémique (Routy *et al.* 2018).

Les facteurs du microbiote intra-tumoral peuvent déterminer le comportement de la tumeur et les résultats des patients (Nejman *et al.* 2020 ; Riquelme *et al.* 2019). La caractérisation du microbiome intra-tumoral, analysée pour la première fois en 2020, a montré que les bactéries prédominantes dans les tumeurs mammaires étaient les *Protéobactéries*, *Bacillota* et *Actinobactérie* (Nejman *et al.* 2020). Selon les recherches de Hui-Hua Zheng *et al.*, 2022. Il existe une association entre les tumeurs mammaires canines et la composition de la communauté microbienne. Les micro-organismes intra-tumoraux les plus dominants étaient : *Proteobacterie*, *Bacillota*, *Bacteroides* et *Actinobacterie*, similaires à ceux du cancer du sein humain (Nejman *et al.* 2020; Fu *et al.*, 2022). Au niveau du genre, les plus répandus étaient *Ralstonia*, *Allorhizobium*, *Neorhizobium*, *Pararhizobium*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Chloroplast spp* et *Bacteroides spp*, avec *Pseudomonas* et *Ralstonia* également dominants dans le cancer du sein humain.

Ces études mettent ainsi en évidence des liens étroits entre les dysbioses locales, au niveau buccal et intestinal, pouvant influencer de manière systémique ou directe via des migrations bactériennes, le microenvironnement tumoral mammaire canin.

**CHAPITRES II :
ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE**

CHAPITRE II : ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

I. Objectifs

Notre étude a porté sur l'analyse de 10 cas identifiés cliniquement et de prima à bord comme étant des de tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques (chattes et chiennes). L'objectif principal de cette étude est d'identifier et de détecter l'évolution des cellules tumorales par rapport à leurs états immunitaires à travers des analyses microbiologiques et histologiques approfondies des animaux atteints.

II. Matériel :

II.1. Lieu de l'expérimentation

La collecte des prélèvements et l'ablation des tumeurs mammaires ont été réalisées au niveau de la clinique de chirurgie à l'ENSV ainsi que les cabinets vétérinaires privés.

L'étude histopathologique des masses a été réalisée au niveau du laboratoire d'histologie pathologique de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger.

II.2. Animaux

Au cours de cette étude, nous avons enregistré 10 cas d'animaux (06 chattes et 04 chiennes) présentant des tumeurs mammaires à un âge différent. L'approche chirurgicale a été adoptée après accord du propriétaire.

II.3. Fiche de renseignement

Une fiche de renseignement a été conçue pour chaque animal et chaque pièce opératoire, elle comprend différentes informations sur l'animal telle que : Nom, Race, Age, Stérilisation, N° de portée si la femelle a été déjà mise à la reproduction, Traitement ou prises de contraceptif s'il existe ... etc. ainsi que d'autres informations cliniques sur l'état générale de l'animale et les antécédents médicaux. Sur chaque fiche, on a rajouté les informations concernant la tumeur mammaire telle que : la date d'apparition, évolution de la masse, aspect, taille et poids...etc.

II.4. Matériel d'histopathologie

Microtome de type rotatif (LEICA RM2145), Plaque chauffante, Lames et lamelles, Plaque de dissection, Etuve (pour séchage), Cassettes d'inclusion, Moules métalliques, Manche et lame de bistouri, Scalpel, Des crayons noirs et Diamond (pour numéroter les coupes), Bacs de coloration, Microscope optique de type Nikon.

II.5. Produits pour la confection des coupes histologiques

Eau courante, Paraffine, Xylène, Hemalun, Alcools (à 85°, 95° et 100°), Eosine, Colle (EukittR).

III. Méthodes :

Pour la réalisation de cette étude histopathologique, on est passé pas plusieurs étapes :

III.1. Réalisation des prélèvements

Suite à des interventions chirurgicales curatives de ces tumeurs (tumorectomie mammaire ; mastectomie), on a pu prélever les pièces opératoires dans des pots ou bocaux de prélèvement remplis de solution fixatrice telle que le formol, pour l'analyse histopathologique.

Figure 1 Mastectomie chez une chatte présentant une tumeur mammaire (Photo personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.2. Acheminement et conservation des prélèvements

Les tumeurs mammaires ainsi prélevés, ont été identifiées puis fixées dans du formol à 10% permettant de figer les structures cellulaires et tissulaires. (Mills, 2014). Elles ont été ensuite transportées vers le laboratoire d'histopathologie de l'ENSV d'Alger.

La fixation au formol doit être immédiate n'excédant pas une heure après l'ablation des masses.

Figure 2 Prélèvements conservés et fixés au formol 10% (Photos personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

Selon la littérature, le formol est une solution aqueuse contenant environ 40% de formaldéhyde (CH₂O) en poids. Sa fonction principale en histologie est d'inactiver les enzymes protéolytiques et de réticuler les protéines, prévenant ainsi la dégradation des tissus (Luna, 1968).

La fixation au formol permet de figer rapidement la structure histologique des prélèvements en créant des liaisons covalentes (« ponts méthylènes ») entre les groupements aminés des protéines. Cela stabilise la morphologie cellulaire et tissulaire en vue de leur étude microscopique ultérieure (Bancroft & Gamble, 2008).

Le formol agit en approximativement 6 à 24 heures selon l'épaisseur des échantillons. Un délai de fixation insuffisant peut altérer la reconnaissance antigénique lors d'études immunohistochimiques complémentaires (Gilles & Jacob, 2014).

III.3. Etiquetage et mise en cassette

Après la fixation des tissus au formol et découpe des échantillons, on les met dans des cassettes d'inclusion identifiées par un code dans des bains d'attente d'alcool à 70°.

Chaque échantillon a son propre code enregistré avec les informations et commémoratives de l'animal. L'étiquetage nous facilite le suivie de l'échantillon durant les étapes prochaines.

Figure 3 Échantillonnage et mise en cassette d'une masse mammaire
(Photo personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.4. Traitements des tissus :

Le but est d'éliminer l'eau des tissus et de la remplacer par un milieu qui se solidifie pour permettre la réalisation de coupes fines au microtome.

Pour cela, le tissu biologique doit être inclus dans une matrice dure (paraffine).

Les principales étapes de ce processus sont la déshydratation, la clarification et l'imprégnation.

III.4.1. Déshydratation :

Les échantillons sont immergés et mis dans des bains d'alcools successifs à degrés croissants passant de 70°, 90°, 95° puis 100° pendant 1 heure chacun. Cette étape permet d'éliminer un maximum d'eau contenue dans les tissus. (Luna, 1968)

III.4.2. Clarification :

Après la déshydratation, les échantillons subissent une étape de clarification dans deux bains successifs de xylène d'une heure chacun.

Le xylène est un solvant organique qui se mélange aussi bien à l'alcool qu'à la paraffine, il permet d'éliminer les résidus d'alcool restant dans les tissus après la déshydratation et rend les échantillons translucides, facilitant l'étape prochaine. (Bancroft & Gamble, 2008)

III.4.3. Imprégnation :

Suite à la clarification, les échantillons sont mis dans un premier bain de paraffine fondue dans une étuve réglée à 56°-60°C pendant 1 heure ensuite dans un deuxième bain (même température) pendant

12 heures , cette déshydratation par bains successifs de paraffine permet l'imprégnation complète (totale) des tissus . (Burgess, 2012)

III.5. Inclusion à la paraffine :

L'étape d'inclusion à la paraffine est une étape essentielle pour l'étude histopathologique. Elle vise à enrober les échantillons clarifiés dans de la paraffine liquide afin d'obtenir après solidification un bloc solide permettant la réalisation de coupes histologiques de qualité (Gürler *et al.* 2013).

Le matériel nécessaire comprend une étuve réglée entre 56-60°C pour faire fondre la paraffine, des cassettes contenant les échantillons, un bain-marie maintenant la paraffine à température stable, et de la paraffine vierge.

Pour la réalisation des blocs (enrobage), les pièces ont été retirés des cassettes et déposés à l'aide d'une pince dans des moules métalliques préalablement chauffés, et le tout recouvert de paraffine liquide. Les moules ont ensuite été placés sur une plaque réfrigérante à - 4°C afin d'obtenir un durcissement de la paraffine. Une fois la paraffine solide, les blocs sont démoulés pour finalement avoir des blocs en cassettes destinés à la coupe.

Figure 4 Paraffinage et refroidissement des échantillons. (Photos personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.6. Découpe au microtome :

C'est une étape cruciale pour la réalisation des coupes histologiques de qualité, à partir de tissus inclus dans les blocs de paraffine. Elles seront disposées sur des lames en verre en vue des futures colorations.

Le matériel nécessaire est un microtome réglable manuellement ou motorisé en épaisseur de coupe (généralement entre 3 à 5 μ m), ainsi que des lames histologiques en verres et un bac contenant de l'eau tiède.

La méthode consiste à :

- Fixer et orienter le bloc au microtome.
- Découper des rubans de coupes à l'aide d'une lame neuve.

Les rubans doivent être très fins (2-5 μ m). Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser la préparation et d'éviter les superpositions tissulaires.

- Réaliser le flottement des rubans sur le bac à eau chauffé à 41°C

La chaleur fait ramollir la paraffine et enlève / diminue les plis tissulaires

- Etaler délicatement les tissus sur les lames histologiques
- Faire sécher ces dernières sur une plaque chauffante puis dans une étuve réglée à 60°C pendant minimum 1 heure pour éliminer (par évaporation) la pellicule d'eau qui se trouve entre la coupe et la lame, permettant l'adhérence des coupes sur la lame avant l'étape de déparaffinage et coloration.

Ces étapes délicates conditionnent la qualité morphologique des préparations en vue de leur analyse histologique ultérieure.



Figure 5 Découpe de ruban de paraffine et de tissu à partir des blocs (Photo personnelles)



Figure 6 Mmicrotome du laboratoire d'histopathologie de l'ENSV (Photo personnelle)

Figure 7 Séchage des lames histologique sur une plaque chauffante (photo personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.7. Coloration des lames :

Grace aux colorants l'hématoxyline de Harris et à l'éosine à 1,5% ED, à la fin de cette étape, on pourra révéler la morphologie cellulaire et tissulaire. Cette coloration différentielle est d'une importance capitale pour l'analyse histopathologique et le diagnostic des tumeurs.

Son principe est de différencier les noyaux, colorés en violet-bleu par l'hématoxyline, du cytoplasme et des matrices extracellulaires, teintés en rose par l'éosine.

Le mode opératoire consiste à plonger successivement les lames dans des bains successifs de colorants et de solvants organiques à différentes concentrations

A. Déparaffinage : a pour objectif d'éliminer la paraffine contenue dans les coupes

Bain	Temps
Xylène ou Toluène	5 min
Xylène ou Toluène	7 min

B. Hydratation : afin de rendre le tissu accessible aux colorants histologiques

Bains	Temps
Ethanol absolue (100%)	60 sec à agitation
Ethanol à 90 %	60 sec à agitation
Ethanol à 70 %	60 sec à agitation
Eau distillé (plusieurs bains de rinçage)	3 min

C. Coloration :

Bains	Temps
Hématine	30 sec – 1 min 30
Rinçage	3 min
Éosine	3 min 30 - 4 min

Rinçage rapide à l'eau distillé	30 sec
---------------------------------	--------

D. Déshydratation :

Bains	Temps
Ethanol à 70 %	30 sec à agitation
Ethanol à 90 %	60 sec à agitation
Ethanol absolue (100%)	60 sec à agitation

E. Eclaircissement :

Bains	Temps
Xylène ou Toluène	5 min
Xylène ou Toluène	5 min

III.8. Montage et fixation des lames :

Une fois les lames colorées, elles ont été montées et fixées définitivement à l'aide d'une résine synthétique (Eukitt) et une lamelle couvre - objet

Cette opération consiste à fixer les coupes histologiques afin de les protéger de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air libre.

Figure 8 Hotte du laboratoire histopathologie utilisée lors de l'étape de montage et fixation des lames (photo personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III.9. Analyse microscopique :

A l'aide d'un microscope optique, on réalise une observation des lames préalablement préparées à différents grossissements. On commence des faibles grossissements ($G \times 4$, $G \times 10$) permettant de

visualiser et d'apprécier l'architecture de la tumeur, puis aux forts grossissements ($G \times 40$ et $G \times 100$), afin de mieux observer la forme du noyau et du nucléole.

**CHAPITRES III :
RESULTATS ET DISCUSSION**

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION

I. Résultats

I.1. Recueil des commémoratifs :

Le tableau 5 présente une série de dix cas de tumeurs chez des animaux de compagnie et comprends des informations sur le nom, l'âge, l'espèce, la race, la stérilisation, la vaccination et la vermifugation. Une analyse des données permet d'identifier des tendances et des facteurs potentiellement liés à l'apparition des tumeurs.

Tableau 5 Recueil des commémoratifs

	Nom	Age	Espèce	Race	Stérilisation	Vaccination	Vermifugation
Tm 01	Minette	5 ans	Chatte	Européenne	Oui	Oui	Non
Tm 02	Bella	1 an	Chatte	Siamoise	Non : Chaleur répétitive	Non	Oui
Tm 03	Mimi	18ans	Chatte	Européenne	Oui : 2 portées avant stérilisation	Oui	Oui
Tm 04	Minette	3ans	Chatte	Européenne	Non : Σ portées mais n'allait pas	Oui	Oui
Tm 05	Lisa	11 ans	Chienne	Rottweiler croisée	Non : Jamais accouplée	Oui	Non
Tm 06	Olga	11 ans	Chienne	Rottweiler	Non : Σ portées	Non	Non
Tm 07	Eva	6 ans	Chienne	Cane corso	Oui : 2 portées avant stérilisation	Oui	Oui
Tm 08	Gabby	10ans	Chienne	Berger Allemand	Non : Jamais de portée	Oui	Oui
Tm 09	Micha	12ans	Chatte	Européenne	Non : contraception hormonale	Oui	Oui
Tm 10	Charlotte	12ans	Chatte	Européenne	- Oui Jamais accouplée Chaleur répétitive	Non	Oui

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

Nos cas incluent six chats et quatre chiens. Parmi les chats , la race Européenne est la plus représentée avec cinq cas, suivie de la race Siamoise avec un cas. Pour les chiens, les races Rottweiler, Cane Corso et Berger Allemand sont représentées. Ces races , généralement croisées sont les plus répandues en Algérie. Cette répartition suggère une diversité dans l'apparition des tumeurs entre les chats et les chiens.

L'âge des animaux varie de 1 an à 18 ans. La majorité des félins ont entre 1 et 12 ans, avec un cas exceptionnel de 18 ans. Les canins ont entre 6 et 11 ans. L'âge avancé est souvent un facteur de risque pour le développement de tumeurs, ce qui est reflété dans notre série de cas, la majorité des animaux ayant plus de 5 ans.

Parmi les chats , 50% sont stérilisés, un des chats stérilisés a eu des portées avant sa stérilisation, et un non stérilisé utilise la contraception hormonale. Parmi les chiens, une seule est stérilisée après avoir eu deux portées, tandis que les autres ne le sont pas. Cette variabilité dans la stérilisation pourrait offrir des données sur son rôle dans la prévention des tumeurs. Les animaux non stérilisés peuvent être à risque accru en raison des fluctuations hormonales répétées.

La majorité des animaux (7 sur 10) sont vaccinés et vermifugés, ce qui suggère une bonne pratique de soins préventifs. Cependant, un manque de vaccination et de vermifugation peut indirectement affecter la santé générale et la susceptibilité aux maladies.

I.2. Examen clinique générale

Le tableau 6 présente des informations sur l'état général, la température, la couleur des muqueuses, la réaction ganglionnaire, et d'autres pathologies ou remarques associées à nos dix cas de tumeurs mammaires chez des animaux de compagnie.

Tableau 6 Examen clinique générale

	Etat générale et Température	Muqueuses	Réaction ganglionnaire	Autres pathologies ou remarques
Tm 01	Bon ; 38,4°C	Rosâtres	Non	Des fois, boiterie du membre antérieur gauche
Tm 02	Moyen ; 39,9°C (fièvre)	Pales	Oui, ganglions inguinaux et sous mandibulaire réactifs	Pyomètre
Tm 03	Moyen ; 39,8°C (fièvre)	Pales	Oui	Problèmes digestifs avec antibiothérapie
Tm 04	Bon ; 38°C	Roses	/	RAS
Tm 05	Moyen ; 39°C	Roses pales	Oui, ganglion inguinale droit	Boiterie de temps en temps
Tm 06	Bon ; 38,2°C	Roses	Non	RAS
Tm 07	Bon ; 38,9°C	Roses	Non	RAS
Tm 08	Bon ; 38,6°C	Roses pales	Oui, ganglions axillaire et inguinale gauche	Otites
Tm 09	Bon ; 38,5°C	Roses	Non	RAS
Tm 10	Bon ; 38,1°C	Roses pales	Oui : ganglions axillaire et inguinale gauche	Masse douloureuse et boiterie des membres droits

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

L'état général des animaux varie entre bon et moyen : Sept animaux présentent un état général bon avec des températures corporelles normales, comprises entre 38°C et 38,9°C. Trois animaux ont un état général moyen avec des températures élevées indiquant de la fièvre (39°C à 39,9°C). La fièvre chez ces derniers pourrait indiquer une réponse inflammatoire ou une infection secondaire.

La couleur des muqueuses était variable : les muqueuses sont rosâtres ou roses chez la majorité des animaux, indiquant un bon état hémodynamique et stable. Deux animaux présentent des muqueuses pâles, ce qui peut être un signe d'anémie ou de mauvaise perfusion.

La réaction ganglionnaire est observée chez la moitié des animaux. En effet, les ganglions réactifs peuvent indiquer une réponse immunitaire locale ou la présence de métastases. Nous remarquons que tous les animaux avec muqueuses pâles ou roses pâles ont des ganglions.

Plusieurs animaux ont présenté d'autres pathologies :

- **Tm 01 et Tm 05** : Boiterie occasionnelle, indiquant peut-être une douleur ou une inflammation associée à la tumeur.
- **Tm 02** : Pyomètre, une infection de l'utérus, qui nécessite une intervention urgente.
- **Tm 03** : Problèmes digestifs nécessitant une antibiothérapie, suggérant une possible infection ou un effet secondaire lié à la tumeur.
- **Tm 08** : Otites, une inflammation de l'oreille, qui pourrait être une source de stress supplémentaire pour l'animal.
- **Tm 10** : Masse douloureuse et boiterie des membres droits, indiquant une douleur significative probablement liée à la tumeur.

L'observation de ces divers signes cliniques et paramètres est cruciale pour une gestion holistique des tumeurs mammaires, permettant de cibler non seulement la tumeur primaire mais aussi les complications et les effets secondaires associés.

I.3. Examen spéciale de la tumeur

Le tableau 7 présente des informations détaillées sur la localisation, la taille et le poids, la consistance, la forme et la couleur, ainsi que l'évolution et l'apparition des tumeurs mammaires chez dix animaux de compagnie :

Les tumeurs se localisent majoritairement dans les régions inguinales et abdominales :

- Six cas sont situés dans la région inguinale (Tm 02, Tm 03, Tm 04, Tm 05, Tm 09, Tm 10).
- Cinq cas se trouvent dans les régions abdominales (Tm 02, Tm 06, Tm 07, Tm 08, Tm 10).
- Deux cas sont localisés dans la région thoracique (Tm 01, Tm 07).

Cette répartition suggère une prédilection des tumeurs mammaires pour les régions inguinales et abdominales, ce qui pourrait être lié à la distribution des glandes mammaires chez ces animaux.

Les tumeurs varient considérablement en taille et en poids :

- La plus petite tumeur mesure 2,5x1,5 cm et pèse 18g (Tm 01).
- La plus grande tumeur mesure 14x10 cm et pèse 800g (Tm 06).

Les variations significatives dans la taille et le poids des tumeurs indiquent des stades et des agressivités différents de la maladie.

Les caractéristiques des tumeurs montrent une grande diversité ; Les tumeurs sont majoritairement dures, avec quelques-unes étant molles ou kystiques. Les formes varient de rondes à ovoïdes, avec une mention spécifique de forme de cœur pour Tm 03. Les tumeurs varient en couleur, allant de blanchâtre à beige, grisâtre et noirâtre. La diversité des caractéristiques physiques peut refléter les différents types histopathologiques des tumeurs mammaires.

- Cinq tumeurs montrent une évolution lente (Tm 01, Tm 03, Tm 04, Tm 07, Tm 09).
- Cinq tumeurs montrent une évolution rapide (Tm 02, Tm 05, Tm 06, Tm 08, Tm 10).

L'évolution rapide des tumeurs est souvent associée à un comportement plus agressif et un pronostic moins favorable.

- Certaines tumeurs apparaissent pour la première fois, tandis que d'autres sont des récidives.
- Le délai avant l'intervention varie de 2 mois (Tm 05, Tm 10) à 8 mois (Tm 03).

Les récidives et les intervalles courts avant l'intervention peuvent indiquer une surveillance et une détection précoce insuffisantes.

Ces informations sont cruciales pour le diagnostic, le traitement et la gestion des tumeurs mammaires chez les animaux de compagnie, soulignant la nécessité d'une approche individualisée en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque cas

Tableau 7 Examen spéciale de la tumeur

	Localisation	Taille et poids	Consistance, forme et couleur	Evolution	Apparition
Tm 01	Thoracique crâniale gauche	2,5x1,5 cm 18g	Dure, forme d'un abricot, couleur blanchâtre	Lente	1 ^{ère} apparition 5 mois à peu près avant intervention
Tm 02	3 masses : Abdominale caudale droite, Inguinale gauche et droite	8x5 cm 206g	Forme arrondie Molle, homogène de couleur beige	Rapide	1 ^{ère} apparition
Tm 03	Inguinale gauche	3,5x1,5 cm 36g	Dure, forme de cœur, couleur grisâtre	Lente	2 ^{ème} apparition avec 8 mois d'intervalle
Tm 04	Inguinale droite	2x2 cm 20g	Dure, forme ovoïde, couleur grise	Lente	1 ^{ère} apparition
Tm 05	Inguinale droite	11x8 cm 235g	Un peu dure, forme ovoïde, cavitaire kystique, de couleur grise	Rapide	1 ^{ère} apparition 2 mois avant intervention
Tm 06	Abdominale crâniale et caudale droite	14x10 cm 800g	Centre osseux et bord mou Forme arrondie à ovoïde, de couleur beige	Rapide	1 ^{ère} apparition
Tm 07	Entre thoracique caudale et abdominale crâniale gauche	4x5 cm 75g	Dure, Forme ronde, de couleur noirâtre	Lente	1 ^{ère} apparition
Tm 08	Abdominale gauche	3,5x3,5 cm 52g	Dure et kystique de forme ovoïde et de couleur grisâtre	Rapide	1 ^{ère} apparition 4 mois avant ablation
Tm 09	Inguinale	3x4 cm	Ferme, couleur blanche	Lente	2 ^{ème} apparition avec 2 ans d'intervalle
Tm 10	3 masses entre Abdominale caudale et inguinale droites	13x5cm 147g	Ferme et allongé, de couleur blanchâtre	Rapide	1 ^{ère} apparition, 2 mois avant intervention

Source : Tableau personnel élaboré par BENZEID.N, ENSV 2024.

II. Résultats histologiques

II.1. Tumeur N° 01 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire tumorale caractéristique, présentant une prolifération intracanaulaire papillaire massive sur l'ensemble des canaux bordés par une couche de cellules épithéliales de forme et taille typique avec des noyaux non différenciés, entouré par un tissu conjonctive fibreux dense. Au centre des canaux galactophores on remarque présence des débris cellulaires nécrosés.

On note :

- Absence d'infiltration et de dégénérescence
- Présence de foyers de nécrose

D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°01 est une tumeur Papillome intracanaulaire non infiltrant (tumeur épithéliale bénignes)

II.2. Tumeur N° 02 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire tumorale, présentant les caractéristiques suivantes :

- Une prolifération importante massive de tubule revêtu ou bordée par un épithélium de cellule tumorale peu différenciée de taille grande par fois petite à cytoplasme acidophile.
- Noyaux volumineux entourées par un stroma hyperplasique de fibre musculaire lisse très vascularisée.
- Stroma de tissu conjonctif infiltré par les cellules tumorales.
- Taux mitotique élevée (+9/champs de x40), présence foyer de nécrose et d'hémorragie.

Ainsi, d'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N° 02 est maligne de type : Carcinome tubulaire.

II.3. Tumeur N° 03 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire tumorale caractéristique, présentant une prolifération tubulaire excessive de la glande mammaire. Les cellules et leurs noyaux sont de tailles et de formes indifférenciées. Sur l'ensemble, on remarque un amincissement et une désorganisation des couches de l'épiderme avec un derme fibreux et épais. On note aussi :

- Absence d'infiltration

- Présence de dégénérescence
- Présence de foyers de nécrose
- Présence d'hémorragie avec dépôts d'hémosidérines

D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°03 est un Adénome tubulaire (processus tumoral bénin)

II.4. Tumeur N° 04 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire tumorale, présentant les caractéristiques suivantes :

- Une prolifération épithéliale intracanaulaire dans les canaux galactophores ainsi qu'au niveau tubulaire.
- Les cellules et leurs noyaux sont de tailles et de formes indifférenciées.
- Les structures voisines semblent indifférenciées.

On note :

- Absence de dégénérescence et d'infiltration
- Présence de foyers de nécrose et peu d'hémorragie

D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°04 est un Adénome du mamelon (papillome)

II.5. Tumeur N° 05 :

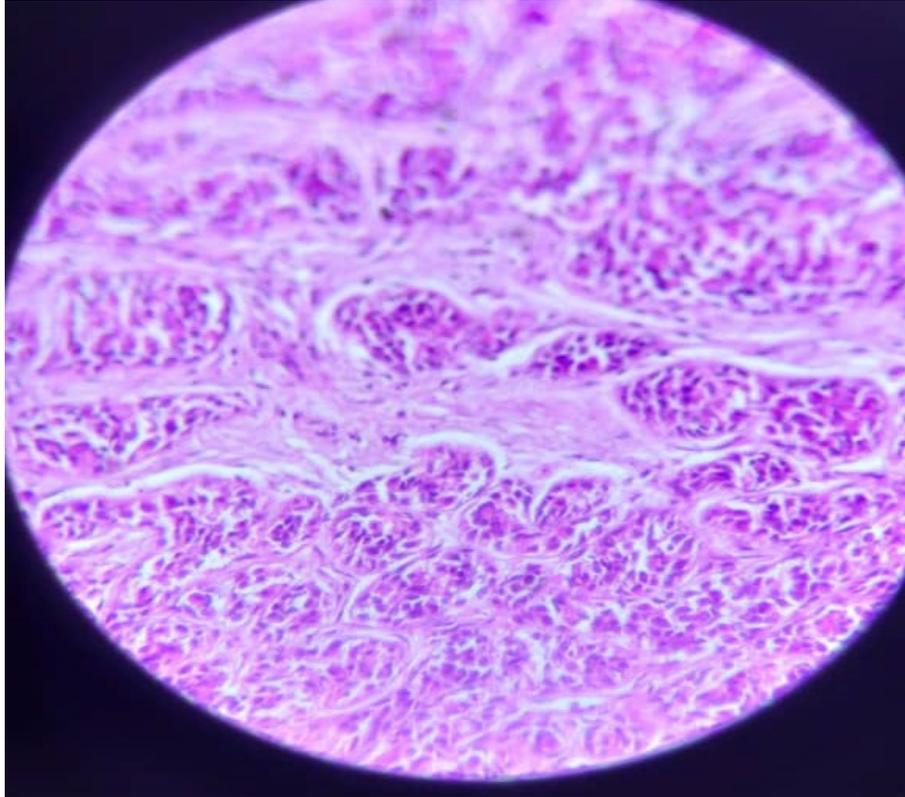
Nous sommes en présence d'une glande mammaire tumorale caractéristique, présentant une prolifération excessive des cellules sur l'ensemble des lobules. Les cellules cancéreuses différenciées ont une forme et taille variée avec un noyau de forme inchangée mais de taille augmentée ,bordées par une couche de cellules épithéliales de forme et taille typique avec des noyaux non différenciés , entouré par un tissu conjonctive hyalin inchangé. On remarque une néoformation des cellules épithéliales, formant de multiples capillaires

On note :

- Absence d'infiltration et de dégénérescence
- Présence de foyers de nécrose
- Présence d'hémorragie sans foyers d'hémosidérine

D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°05 est un Carcinome lobulaire in situ (processus tumoral maligne) (Figure 10)

Figure 9 : Coupe histologique caractéristique présentant un Carcinome lobulaire in situ colorée à l'HE (X40). (Photo personnelle)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

II.6. Tumeur N° 06 :

Nous sommes en présence d'une pièce exérèse d'une glande mammaire tumorale maligne caractéristique.

Sur l'ensemble des échantillons on note une forte prolifération par des cellules tumorale qui forment les canaux galactophores et plusieurs canalicules lobulaire de différentes dimensions en masse et en comédon dans un stroma abandon de tissu conjonctif sclérosante infiltrant ainsi par ces cellules tumorale, stroma présente des foyers d'aspect fibreux dense ; chondroïde et myxoïde.

A noter : un épaissement important d'hyperplasie des fibres musculaire lisse d'aspect sclérosé (réaction inflammatoire et secrété du collagène type IV). Présence des CALCOSPHERITE se sont des concrétions de structures basophiles laminées sphériques qui font suite à la nécrose des cellules tumorales (indice des tumeurs malin).

- › Présence des zones de nécrose et une forte infiltration histiocytaire du stroma. Indice mitotique faible.

Tumeur mammaire maligne de type : Carcinome canalaire et lobulaire sclérosante et infiltrant (Figure 11)

Figure 10 Photos présentant la localisation, taille et forme de la tumeur mammaire n° 06



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

II.7. Tumeur N° 07 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire présentant une masse tumorale formée par plusieurs canalicules lobulaires dilatés et canaux galactophores. La prolifération intra canalaire est massive d'aspect tubulaire et papillaire sans axe fibro vasculaire surtout au niveau de la galactophore région sous-aréolaire dont les cellules épithéliales ne présentent pas d'atypies significatives et peu de métaplasie.

- Présence d'un tissu fibreux abondant représenté par une hyperplasie importante des fibres musculaires lisses.
- A noter, une forte infiltration par des cellules neutrophiles et macrophages, ainsi que la présence des foyers de nécrose.

Il s'agit d'une tumeur mammaire bénigne (hyperplasie canalaire d'origine inflammatoire) de type : Adénome canalaire

II.8. Tumeur N° 08 :

Nous sommes en présence d'une glande mammaire présentant un parenchyme tumoral de caractéristique , avec néoformation proliférative excessive lobulaire remarquable canalaire et canaliculaire de tailles et formes différentes, revêtues par un épithélium de cellules tumorales de forme arrondie, cubique ou pavimenteux simple et stratifié, à noyaux ronds et de cytoplasme

éosinophile sécrétant une sécrétion éosinophilique épaisse de phénotype et d'origine, membrane basale peu différenciée infiltrante et sclérosante dans le stroma inter lobulaire.

- On remarque l'absence d'infiltration lymphocytaire, peu d'hémorragie, absence de nécrose, kystique, ainsi qu'un taux mitotique faible, avec présence d'un foyer d'hyperplasie musculaire lisse.

D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°08 est un carcinome sécrétant canalaire et canaliculaire infiltrant au tissu voisin et sclérosant.

II.9. Tumeur N° 09 :

On est en présence d'une glande mammaire en croissance (nodulaire) et prolifération hyperplasique excessive synchronisée (homogène), formée par des glandes tubuleux-acineuses non sécrétantes séparées par un stroma abondant de fibres de collagène et encapsulées. Avec présence de nombreux kystes et d'hémorragie. A noter, des œdèmes inter lobulaire.

- Mamelon : épiderme et glandes annexes du derme intact, derme formé par un abondant stroma de fibres de collagène.

Il s'agit d'une tumeur mammaire bénigne de type : Fibro adénome tubuleux acineuse.

II.10. Tumeur N°10 :

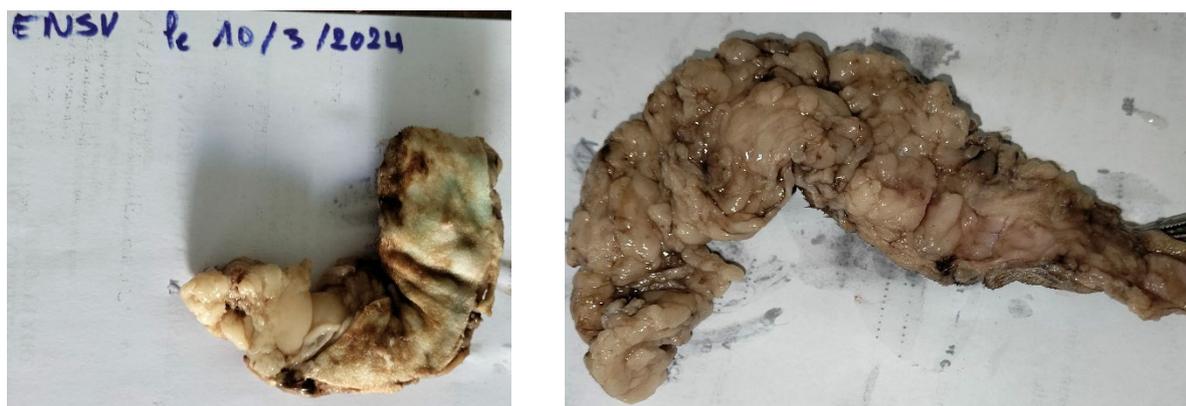
L'ensemble des échantillons présentent une glande mammaire tumorale (figure 12) caractéristique d'une excroissance proliférative, les cellules tumorales de la glande mammaire sont peu atypiques avec une forme irrégulière à noyau rond peu différencié. Les canaux galactophores étaient dilatés avec un contenu sécrétoire (figures 13).

On note :

- Présence d'une néo angiogenèse remarquable suite à une migration, prolifération et différenciation des cellules endothéliales
- Absence d'infiltration
- Présence de foyers de nécrose

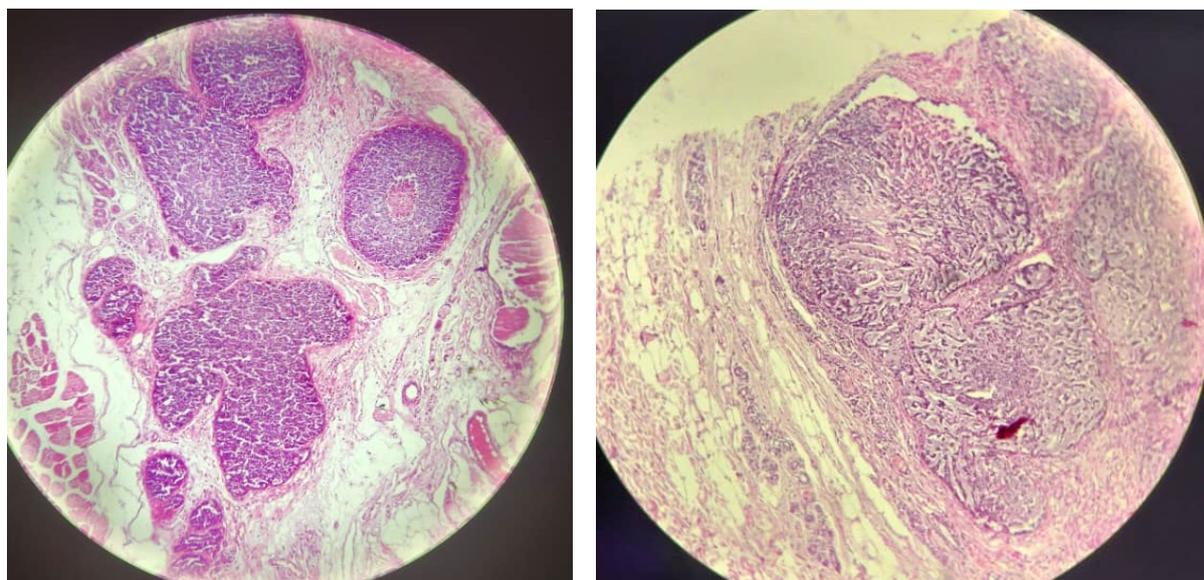
D'après l'analyse histopathologique et les critères de classification, la tumeur mammaire N°10 est un carcinome tubulo-lobulaire non infiltrant

Figure 11 : Recoupe et enregistrement de la tumeur mammaire N° 10 au niveau du laboratoire d'histopathologie de l'ENSV.



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

Figure 12 : Coupes histologiques caractéristique d'un carcinome tubulo-lobulaire non infiltrant colorée à THE, au grossissement x4 et x10 (Tumeur n°10)



Source : Photo personnelle prise par BENZEID.N, ENSV 2024.

III. Résultats et discussion des analyses microbiologiques :

Dans une étude ultérieure pour le projet de fin d'étude intitulé « Etude comparative de la flore commensale digestive et mammaire chez les carnivores domestiques sains et ceux atteints de tumeurs mammaires », on a trouvé comme résultats qu'il existe des variations qualitatives et quantitatives de la composition du microbiome mammaire et qu'il existe une association significative entre les modifications du microbiome et la présence de tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques. (BENZEID N., 2024)

IV. Discussion

Notre étude est une suite de travaux expérimentaux et de recherche réalisés pour mon projet de fin d'étude. En effet, une étude préliminaire nous a permis de déterminer par des techniques de mise en culture et d'identification classique, la communauté microbienne digestive et mammaire lors des tumeurs mammaires. Cette partie de notre travail de recherche, nous a permis aussi de démontrer que le tissu mammaire des carnivores domestiques n'était pas stérile et qu'il hébergeait une flore microbienne spécifique et différente en nombre selon l'état de l'animal.

D'autre part, une étude histopathologique a été réalisée après exérèse chirurgicale du tissu mammaire affecté. Une fois diagnostiqué, chaque cas a été identifié puis classé selon le stade d'évolution de la tumeur mammaire. Ces analyses microbiologiques et histologiques nous ont permis d'identifier des communautés microbiennes distinctes dans les tissus mammaires d'animaux atteints de tumeurs malignes par rapport aux animaux sains ce qui suggère que la composition des micro-organismes dans la mamelle pourrait jouer un rôle en augmentant ou en diminuant le risque de cancer.

Dans cette étude, parmi les 10 échantillons mammaires analysés par histopathologie, 60% présentaient un néoplasme malin et 40% étaient bénins, ce qui corrobore avec nos résultats bactériologiques. En effet, nous avons remarqué un changement et un déséquilibre « dysbiose » dans la composition de la communauté bactérienne digestive, avec une augmentation du nombre de *Bacteroides* qui représentait le biomarqueur microbien le plus significatif.

De plus, la présence de bactéries communes dans les trois sites préalablement sélectionnés (buccale, intestinale et mammaire) des chiens, pourrait nous laisser suggérer que ce microbiote se déplace de la cavité buccale à l'intestin puis vers le tissu tumoral mammaire. Cette observation, a été également rapporté par Dizdar et ses collaborateurs en 2017. Ainsi, nous pouvons prétendre que toute modification de la composition et de la localisation de ce microbiote prédisposerait à un risque de maladie plus élevé. À titre d'exemple, en médecine vétérinaire, les maladies parodontales sont très fréquentes chez le chien et pourraient donc être associées au risque de néoplasie mammaire chez les carnivores domestiques atteints de dysbiose du microbiote oral. (Oba PM. *et al.*, 2021).

D'autre part, il est important de noter que d'autres facteurs liés à la bactérie peuvent contribuer à la physiopathologie des tumeurs malignes. Ainsi, selon certaines études, les entérobactéries et les staphylocoques possèdent la capacité d'induire des cassures de l'ADN double brin. *Escherichia coli* possède des îlots de pathogénicité qui codent pour une toxine appelée colibactine entraînant également des cassures d'ADN et dont le mécanisme de réparation comporte un taux élevé d'erreurs pouvant conduire au développement du cancer (Urbaniak., 2016)

Enfin, cette étude ne prétend, ni de répondre à toutes les questions relatives à la genèse du cancer mammaire chez les carnivores domestiques, ni d'offrir des perspectives de traitement à court terme, mais elle apporte un élément nouveau à la compréhension du cancer et l'implication du microbiote dans certaines maladies chroniques.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Ce travail a permis d'apporter de nouvelles données relatives à l'étude du microbiome mammaire chez les carnivores domestiques sains et atteints de tumeurs mammaires. Nos résultats suggèrent une association entre la composition du microbiome et la présence de néoplasies mammaires, avec des différences significatives, observées dans la diversité et l'abondance de certains groupes bactériens entre les glandes saines et tumorales. Ces résultats préliminaires, soulignent le rôle potentiel du microbiome dans la cancérogenèse mammaire chez le chien et le chat.

Cependant, il est à noter que d'autres études sont nécessaires sur un plus large effectif afin de confirmer nos observations et mieux caractériser les interactions complexes entre le microbiome et le développement tumoral. Nous recommandons d'utiliser la technique de l'immunohistochimie pour une caractérisation plus précise des tumeurs mammaires. De plus, la mise en culture des bactéries anaérobies s'est avérée très fastidieuse et difficile ; ainsi, nous suggérons de recourir à la PCR, une méthode moléculaire plus spécifique et sensible pour la caractérisation des bactéries anaérobies et aérobies.

Une meilleure compréhension du rôle du microbiome dans la cancérogenèse mammaire chez les carnivores domestiques pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment par le biais de stratégies de modulation du microbiome. Ces approches innovantes, pourraient améliorer la prise en charge des tumeurs mammaires chez le chien et le chat. Si un lien de causalité entre le microbiome mammaire et la cancérogenèse était établi, cela pourrait également conduire à l'identification de biomarqueurs bactériens spécifiques, utilisables pour le dépistage précoce ou le suivi des tumeurs mammaires.

Les limites de cette étude incluent, la taille réduite des effectifs étudiés et les difficultés rencontrées dans la culture des bactéries anaérobies. Pour surmonter ces obstacles, des études à plus grande échelle et l'utilisation de techniques d'analyse avancées, comme le séquençage haut-débit, sont nécessaires. Des études longitudinales, suivant l'évolution du microbiome au cours du développement tumoral, et des approches expérimentales *in vivo* pourraient également fournir des éléments de compréhension mécanistique.

En conclusion, bien que préliminaires, ces résultats ouvrent des perspectives de recherche prometteuses sur le rôle du microbiome dans les tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser ces interactions complexes et évaluer leur potentiel impact en clinique vétérinaire. Ce projet s'inscrit dans une

démarche "Une seule santé", visant à faire progresser les connaissances sur le lien entre le microbiome et le développement des cancers, aussi bien en médecine vétérinaire qu'en santé humaine.

Perspectives et recommandations

Ce travail a pour perspective de tenter de trouver une association entre l'apparition des cas de tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques et la prolifération des bactéries commensales dans la même région anatomique.

Nous recommandons pour les futures études, d'élargir l'analyse sur un plus grand nombre de cas en séparant entre espèces, afin que les résultats soient plus précis et statistiquement plus significatifs. Nous recommandons aussi d'utiliser l'immunohistochimie comme méthode de diagnostic précise des tumeurs mammaires.

De plus, la mise en culture des bactéries anaérobies a été très fastidieuse et très difficile. Aussi, nous recommandons également de faire la caractérisation des bactéries anaérobies et aérobies par la technique PCR qui est une technique plus spécifique, plus sensible *a contrario* de la culture bactérienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Atalay et al., 2017.** Immunohistochemistry of breast carcinoma.
- **Bancroft, J. D., & Gamble, M. (2002).** Theory and practice of histological techniques. Elsevier Health Sciences.
- **BARONE R.,** Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Ecole Nationale Vétérinaire de LYON, 462,466, p.p. 497, 500.
- **Beck, J.M., Warth, B., Von Schaffner, E., Mundt, E.K., Hirschi, M., Straub, R., Gerber, B. and Oertle, P., 2018.** Oral microbiota profiles of canine invasive mammary carcinomas. PLoS One, 13(6), p.e0198746.
- **BENZEID N., 2024.** Etude comparative de la flore commensale digestive et mammaire chez les carnivores domestiques sains et ceux atteints de tumeurs mammaires. Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger
- **Berg et al., 2007.** Mammary masses.
- **BIYI A., DOUB ghreb NUZEKRI A., CAOUI M., BENRAIS N., 2001 :** Magazine médecine du Numéro 90, pages 41, 53, 54
- **Bostock DE.** Mammography of the dog and cat. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1986 May;16(3):553-73.
- **BOUADDI K., 2001 :** Tumeurs mammaires chez la chienne et la chatte. Rapport de stage, institut agronomique et vétérinaire Hassan II, 29 pages.
- **Bougaran et al., 2019.** Comparative Oncology
- **Bougaran et al., 2020.** Journal of Veterinary Internal Medicine
- **Brown, A., Thomas, G., Smith, J. (2018).** Anatomy and physiology of reproduction in mammals. Journal of Animal Science, 76(1), 143-153.
- **Burgess H.** Histopathology Methods and Protocols. **2012.** Humana Press, Totowa, NJ.
- **Burrai, G.P.; Gabrieli, A.; Moccia, V.; Zappulli, V.; Porcellato, I.; Brachelente, C.; Pirino, S.; Polinas, M.; Antuofermo, E.** A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. Animals **2020**, 10, 1687. [CrossRef] [PubMed]
- **Chen, L., & Flies, D. B. (2013).** Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nature reviews. Immunology, 13(4), 227–242.
- **Chung, M.; Zhao, N.; Meier, R.; Koestler, D.; Wu, G.; de Castillo, E.; Paster, B.; Charpentier, K.; Izard, J.; Kelsey, K.; et al.** Comparisons of oral, intestinal, and pancreatic bacterial microbiomes in patients with pancreatic cancer and other gastrointestinal diseases. J. Oral. Microbiol. **2021**, 13, 1887680. [CrossRef] [PubMed]

- **Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002).** Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, 3(11), 991–998.
- **Elston & Ellis, 1991.** Pathological prognostic factors in breast cancer.
- **Eshar, D., Brenner, E., Brauner, A. and Mumcuoglu, K.Y., 2020.** Analysis of the fecal microbiota of dogs with mammary tumors. *Frontiers in microbiology*, 11, p.575750.
- **Fridman, W. H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C., & Galon, J. (2012).** The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature reviews. Cancer*, 12(4), 298–306.
- **Fu, A.; Yao, B.; Dong, T.; Chen, Y.; Yao, J.; Liu, Y.; Li, H.; Bai, H.; Liu, X.; Zhang, Y.; et al.** Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell* **2022**, 185, 1356–1372.e26. [CrossRef]
- **Fuente et al., 2012.** Ultrasonographic-guided fine-needle aspiration of canine mammary lesions.
- **Gama et al., 2006.** The histological assessment of mammary tumours.
- **Gilles & Jacob (2014).** Fixation adéquate en vue d'examens immuno-histochimiques.
- **Goldschmidt, M.; Pena, L.; Rasotto, R.; Zappulli, V.** Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* **2011**, 48,117–131. [CrossRef] [PubMed]
- **Gopalakrishnan, V.; Spencer, C.; Nezi, L.; Reuben, A.; Andrews, M.; Karpinets, T.; Prieto, P.; Vicente, D.; Hoffman, K.; Wei, S.; et al.** Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* **2018**, 359, 97–103. [CrossRef] [PubMed]
- **Griffin, M.; Espinosa, J.; Becker, J.; Luo, J.; Carroll, T.; Jha, J.; Fanger, G.; Hang, H.** Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Science* **2021**, 373, 1040–1046. [CrossRef]
- **Gürler, H. G., Yeldener, I. K., Dehner, L. P., Sumar, A., & Boyd, J. C. (2013).** Diagnostic pathology. Crows nest, NSW: Allen & Unwin.
- **Henry CJ, Higuchi T, Hamar DW.** Canine mammary tumors. *J Am Vet Med Assoc.* **2015** ; 246(3):279-287
- **Henry et al., 2013.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*
- **Hieken, T. J., Chen, J., Hoskin, T. L., Walther-Antônio, M. R., Johnson, S., Ramaker, S., Jenkins, G. D. (2016).** The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Scientific Reports*, 6, 30751. doi:10.1038/srep30751
- **Hornacek et al., 2019.** Immunohistochemistry in veterinary pathology.
- **Jones, S. (2020).** Sex differences in mammalian reproductive anatomy and physiology. *Biology of Reproduction*, 82(4), 675-687.
- **Lana SE, Rutten VP, De Maria R, Corrêa L, Ferreira E, Borges AS, et al.** Expression of estrogen and progesterone receptors and HER-2 protein in canine mammary tumors: a clinical, histological and immunohistochemical study. *Vet Surg.* **2007** ; 36(4):278-286.

- **LANORE D., 2003** : Le nouveau praticien vétérinaire
- **Luna, 1968**. Histologic typing of breast tumors.
- **Luna, L. G. (1968)**. Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. McGraw-Hill.
- **Macchi S.** Le nouveau praticien vétérinaire. **2003** ; 12:34,48,49,55.
- **MAGNOL J.P. et ACHACHE S., 1983** : Cancérologie vétérinaire et comparée. Editions MALOINE, p.p. 13, 16, 32, 349, p.p. 346, 349, 295, 297, p.p. 332, 334, 337, p.p. 346, 348.
- **Matson, V.; Fessler, J.; Bao, R.; Chongsuwat, T.; Zha, Y.; Alegre, M.; Luke, J.; Gajewski, T.** The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* **2018**, 359, 104–108. [CrossRef] [PubMed]
- **McLelland J.** Canine mammary tumors. *Theriogenology*. **2006** ; 66(6-7):1449-1457.
- **McNeill CJ, McCaw DL, Roughan JV, Ortega TJ, Crawford C.** Effect of parity and ovariectomy on the development of canine mammary tumors. *Theriogenology*. **2006** ; 66(4):933-936.
- **Misdorp W, Hart AA.** Canine and feline mammary tumors. International Veterinary Information Service [Internet]. 2001.
- **Nejman, D.; Livyatan, I.; Fuks, G.; Gavert, N.; Zwiang, Y.; Geller, L.T.; Rotter-Maskowitz, A.; Weiser, R.; Mallel, G.; Gigi, E.; et al.** The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* **2020**, 368, 973–980. [CrossRef] [PubMed]
- **Obata, Y., Shibata, N., Kato, K., Sugiyama, A., Agematsu, K., Nagai, H. and Shinohara, M., 2021.** Oral bacterial penetration from the oral cavity into the bloodstream in patients with colorectal cancer. *Scientific reports*, 11(1), pp.1-8.
- **Oldenburg & Biller, 2006.** Bovine ultrasonography.
- **Owen L.N.** Bovine medicine and surgery. American Veterinary Publications; 1980.
- **Qian, B. Z., & Pollard, J. W. (2010).** Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 141(1), 39–51.
- **Riquelme, E.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Montiel, M.; Zoltan, M.; Dong, W.; Quesada, P.; Sahin, I.; Chandra, V.; San Lucas, A.; et al.** Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* **2019**, 178, 795–806.e12. [CrossRef]
- **ROUSSY G., LEROUX ROGER, OBERLING CH., 1950** : Le précis d'anatomie pathologique. Edition MASSON et CIE, pages 919, 920, 923, p.p. 936, 940, p.p. 941, 943, 917, 918.
- **Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P., Alou, M.T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudi, R., Rauber, C., Roberti, M.P. and Fidelle, M., 2018.** Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), pp.91-97.
- **Rutten et al., 2009.** Mammary tumor development in dogs: public health risks and diagnosis.

- **Santamarina et al., 2019.** Ultrasonography of canine and feline mammary tumors.
- **Smith, A., Wilson, C., Johnson, P. (2021).** The role of the mammary gland in nursing. *Physiological Reviews*, 101(1), 189-210.
- **Smith, R. D., & Jones, A. E. (2018).** *Mammary Tumors in Domestic Animals.* *Veterinary Oncology Journal*, 34(2), 123-130. doi:10.1016/j.vetonc.2018.01.002
- **Sorenmo et al., 2000.** Ultrasonography of the canine mammary gland: Techniques and anatomic landmarks.
- **Sorenmo KU, Goldschmidt M, Shofer F, Goldkamp C, Ferracone J.** Immunohistochemical characterization of canine mammarysecretory carcinomas and determination of prognostic markers. *Vet Pathol.* **2011** ; 48(1): 178-185.
- **Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013).** Tumors of the Mammary Gland. In D. M. Vail, T. M. Thamm, & J. M. Liptak (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed., pp. 538-556). St. Louis, MO: Elsevier.
- **Su, S.; Chang, L.; Huang, H.; Peng, C.; Chuang, C.; Chen, Y.; Lu, M.; Chiu, Y.; Chen, P.; Yang, S.** Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. *Carcinogenesis* **2021**, 42, 127–135. [CrossRef] [PubMed]
- **Sun, H.; Zhao, X.; Zhou, Y.; Wang, J.; Ma, R.; Ren, X.; Wang, H.; Zou, L.** Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer. *BioMed Res. Int.* 2020, **2020**, 4712498. [CrossRef] [PubMed]
- **Thacher SS, Jose-Cunilleras E.** Tumors of the mammary gland. In: Thrall DE, ed. *Veterinary Diagnostic Imaging: The Dog and Cat.* 3rd ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; **2005** : 583-609.
- **Thamm & Vail, 2007.** *Veterinary Clinics of North America*
- **THEILEN G.H. et MADWELL B.R., 1987:** *Veterinary cancer medicine.* Second edition. Lea & Febiger Philadelphia, p.p. 328, 333.
- **Urbaniak C.** le microbiote du tissu mammaire et son association avec le cancer du sein. *Microbiologie appliquée et environnementale* : 82 (16) :5039-48, **2016**
- **Vail D.M., McEntee M.C., Bahouth S.W., Rieger R.H. (1999).** Mastectomy for mammary gland tumors in 105 dogs. *Veterinary surgery*, 28(4), 248-253.
- **Williams, J. (2019).** Characteristics and evolution of mammals. In *Evolution* (pp. 78-98). Springer.
- **ZOLINGER H., 1970 :** *Abrégé d'anatomie pathologique, pathologie générale.* Edition MASSON et CIE, 208, 209, 210