

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



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

THEME

Contribution à l'étude histopathologique des tumeurs mammaires chez les chats et les chiens rencontrées au sein d'un laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire

Présenté par : Mlle HEMIDET Ouissal Sabiha

Soutenu le 24 Décembre 2020 Devant le jury composé de :

- | | | |
|-----------------------|--|------------------|
| - Mr. KHALEF Djamel | Pr (ENSV) | (Président) |
| - Mr Oumouna mhamed | MCB(ENSV) | (Examineur) |
| - Mme. BENALI Yasmine | Chef de département de microbiologie et pathologie vétérinaire (IAP) | (Promotrice) |
| - Mme.HANI.Amira | MCA (ENSV) | (Co- Promotrice) |

2019-2020

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, **HEMIDET Ouissal Sabiha**, déclare être pleinement consciente 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'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature



Remerciements

Je remercie en premier lieu, *Dieu* le clément et miséricordieux, qui par sa grâce, m'a permis de réaliser ce modeste travail.

Je remercie sincèrement *Pr KHELEF*, l'enseignant et la personne, pour avoir accepté de présider notre jury, qu'il trouve en ce modeste travail l'expression de mon profond respect.

À *Dr OUMOUNA*, qui a accepté d'examiner ce travail, à qui je dois toute ma gratitude.

J'adresse mes remerciements à ma promotrice *Dr BENALI*, pour avoir dirigé mon présent travail, pour ses encouragements et son sourire rassurant. Qu'elle veuille bien recevoir ici l'hommage de mon profond respect, ainsi que son équipe du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique vétérinaire de l'institut Pasteur d'Alger.

A ma co-promotrice *Dr HANI* qui m'a guidé et éclairé de ses conseils .

Je tiens à remercier tout le personnel de l'ENSV, pour leur aide et leur patience, et surtout les responsables du service de la bibliothèque.

Amicalement, je remercie tous les étudiants de la promotion 2015, pour leur présence et soutien.

Que soit associé à ces remerciements, l'ensemble du corps enseignant de l'ENSV qui m'a accompagné dans mon cursus de 5 ans. Ainsi à toute personne qui m'a aidé à effectuer ce travail.

Merci.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail en signe de reconnaissance aux personnes les plus chères de ma vie.

A la mémoire de mes très chers parents (mama et papa) que j'aurai tant souhaité que vous soyez à mes côtés en ce moment je prie Dieu le tout puissant que vous soyez fiers de moi , reposez en paix et que le paradis soit votre éternelle demeure vous êtes vivants dans mon cœur.

A mes chers Tata Nadjet et Tonton , merci d'exister.

A mes chers frères Anis ,Rafik et Ouassim que j'aime beaucoup que dieu vous garde pour moi.

A Madame Nacera.

A mes frères et sœurs que l'ENSV m'a offert Amel,Islem, Batoul, Rhyad,Marwa, Salah, Warda, Zaki, Soumia, Fouad, Nesrine,Kheiro ,Zine et Amir

A toi ma Boubouch tu étais là dans le meilleur et dans le pire, Ma vraie jumelle

A toutes mes tantes et oncles qui m'ont soutenu

A toutes mes cousines et sœurs de cœur Lynda Nouna Sabrine et les 2 Rym

A tous mes cousins, Ramy , Moncef , Achraf et les jumeaux

A ami Amar et Mhamed mes chauffeurs

A mes enseignants de l'ENSV à qui je dois toute la gratitude et le respect sans oublier Toufik .

WISSAL



Liste des figures

Figure 1: Tumeur mammaire chez une chienne (photo originale).....	5
Figure 2: les différents stades de développement mammaire chez le fœtus (Barone R. et al, 1990) a, b et c : stades d'ébauche du bourgeon primaire d : bourgeonnement secondaire et creusement de la foveae : ébauche mammaire à la mise bas.....	7
Figure 3: Glande mammaire de la chienne.....	8
Figure 4: conformation extérieure sur une chienne allaitante.....	9
Figure 5: Conformation intérieure de la mamelle de la chienne.....	9
Figure 6 : vascularisation des mamelles de la chienne.....	10
Figure 7: topographie du drainage lymphatique chez la chienne (Patsikas Mn.2006).....	12
Figure 8: anatomie de la mamelle chez une chatte.....	13
Figure 9: Schéma général montrant le drainage des glandes et leurs noeuds lymphatiques respectifs.....	15
Figure 10: Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique. (Lagadic M.,1995).....	17
Figure 11 Nouvelle classification histologique des différentes tumeurs mammaires de la chienne (2010) (Goldschmidt et al., 2011).....	18
Figure 12 : Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur(T) (Brassart G.2008).....	34
Figure 13: Observation macroscopique d'une tumeur mammaire (photo originale).....	38
Figure 14: automate de déshydratation (photo originale).....	39
Figure 15: Station d'enrobage (photo originale).....	40
Figure 16: Microtome (photo originale).....	41
Figure 17: Bacs de coloration (photo originale).....	42
Figure 18: Tumeur mammaire (photo originale).....	45
Figure 19: Fragment tumeur mammaire (photo originale).....	46
Figure 20: tumeur mammaire (photo originale).....	46
Figure 21: nœud lymphatique (photo originale).....	47
Figure 22: Prolifération tumorale non encapsulée à croissance infiltrante coloration hématoxyline éosine, grossissement x4.....	48
Figure 23: Organisation en tubes et canaux avec quelques projections papillaires, coloration	

hématoxyline éosine, grossissement X10.	49
Figure 24: Stroma coloration hematoxiline éosine, Grossissement x10. Figure 3 : Stroma coloration Hématoxyline éosine, grossissement x10.....	50
Figure 25 : Critères cytologique , aspect noyau , cytoplasme , atypies , coloratio hematoxyline éosine, grossissement x 100.....	51
Figure 26: Embole vasculaire, coloration hématoxyline éosine, grossissement x 40.....	52
Figure 27: Critères cytologique et atypiques, coloraton hématoxiline éosine, grossissement x40....	53
Figure 28: Remaniment nécrotique , coloration hémotaxyline éosine , grossissement x10.....	54
Figure 29: Capsule et croissance infiltrante , hématoxyline éosine grossissement x4.....	55
Figure 3: Capsule et croissance infiltrante , hématoxyline éosine grossissement 4.....	56
Figure 31: Structure tubulo-papillaires , hématoxyline éosine grossissement x10.	57
Figure 32: Structure tubulo-papillaires, hématoxyline éosine grossissement x10.....	58
Figure 33: Critères cytologiques. coloration hématoxyline éosine grossissement x100.....	59
Figure 34: Critères cytologiques. Hématoxyline éosine grossissement x100.....	60
Figure 35: Capsule conjonctive partielle . hématoxyline éosine grossissement x 40.....	61
Figure 36: Structures canalaies , coloration hématoxyline éosine grossissement x 40.	62
Figure 37: Critères cytologique , coloration hématoxyline grossissement x 40.	63

Liste des tableaux

Tableau n° 1 Classification histologique des tumeurs et des dysplasies mammaires des carnivores (adaptée de l' O.M.S (1999)), d'après LAGADIC et COHN-BENDIT [54]

Tableau n° 2 Classification des cancers du sein (O.M.S. 1981) adaptée aux chiennes, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT (**LAGADIC M**, et al 1995)

Tableau n° 3 Critères histologiques du grading de SCARFF , BLOOM, et RICHARDSON d'après l'O.M.S, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT (**LAGADIC M**, 1995)

Tableau n° 4 Grade histologique selon SCARFF et BLOOM et malignité, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT et MENTIERE (**LAGADIC M**, 1995 et **MENTIERE C.**,2003)

Tableau n° 5 Grading histologique de GILBERSTON, d'après HOO-PARIS et LAGADIC et COHN-BENDIT , (**HOO-PARIS S.** 2003 et **LAGADIC M**, 1995).

Tableau n° 6 Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la survie à deux ans chez la chienne. **Yamagami T.**, *et al* 1996)

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la
santé WHO : World Health Organization

Grade: différenciation nucléaire.

Stade : l'extension de la tumeur

M1 : première paire mammaire

M2 : deuxième paire mammaire

M3 : troisième paire mammaire

M4 : quatrième paire mammaire

M5 : cinquième paire mammaire

TNM : tumeur primitive, nœuds lymphatiques régionaux, métastases

Sommaire

Liste des figures	3
Liste des abréviations	6
Sommaire	7
PREMIERE PARTIE	3
I.1 Anatomie de la glande mammaire	5
I.1.2.1 Nombre et topographie	6
I.1.2.1.3 Vascularisationsanguine	9
I.1.2.1.4 Drainage lymphatique	10
I.1.2.1.5 Innervation	11
I.1.2.2 Chez la chatte	11
I.1.2.2.1 Vascularisation	12
I.1.2.2.2 Drainage lymphatique	13
I.1.2.2.3 Innervation	14
I.1.2.3 Histologie et cycle de développement de la glande mammaire	15
Tumeurs bénignes	18
Tumeurs malignes	19
1- Nature histologique de la lésion mammaire	19
2-1 Terminologie et définition des différents types histologiques	19
In situ ou non infiltrant :	19
Complexe :	20
Simple :	20
- Adénocarcinomes ou tubulopapillaire :	20
- Carcinomes trabéculaires ou solides :	20
-Carcinomes anaplasiques :	20
- Carcinome mammaire inflammatoire :	20
Types spéciaux :	20
- Carcinomes des cellules squameuses :	20
- Carcinomes mucineux :	21
Les sarcomes	21
Les carcinosarcomes	21
Tumeurs bénignes	21
Tumeurs Mixtes:	21
Adenomes basaloides :	22

Dysplasies mammaires.....	22
Kystes canaux.....	22
2- Critères de classification TNM et détermination du stade clinique	
3-1 Classification TNM de l’OMS.....	22
3-2 Détermination du stade clinique	24
II.1 Grading histologique des tumeurs mammaires	26
III.2 chez la chatte:.....	29
IV.1.3.1.1 Morphologie générale des tumeurs mammaires.....	31
IV.1.3.1.2 Ulcération de la tumeur	32
IV.1.3.1.3 Localisation du processus tumoral.....	32
IV.1.3.1.4 Vitesse de croissance tumorale	32
IV.1.3.1.5 Mode de croissance tumorale	32
IV.1.3.1.6 Taille de la tumeur	32
VI.2 La Déshydratation et éclaircissement	36
VI.5 Coloration histologique Hématéine-Eosine	40
VI.6 Montage des lames.....	41
VI.7 Lecture et prise de photographies	41
CHAPITRE II	42
I Résultats	43
I.1 Etude macroscopique	43
I.2 Etude microscopique	45
II Discussion.....	62
Annexes.....	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69

INTRODUCTION

Introduction

Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique. La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique, et leur degré de malignité. Le diagnostic est fondé sur l'histologie, mais fait de plus en plus souvent appel à des techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

L'examen anatomopathologique a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est à dire l'extension) ; ce qui contribue à évaluer le pronostic et à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient. La mise en évidence de marqueurs moléculaires au sein des tumeurs, avec des techniques morphologiques ou non, peut permettre une évaluation plus précise de leur pronostic et/ou de leur potentiel de réponse aux traitements

Les tumeurs mammaires représentent 50 % des tumeurs de la chienne et 17 % de la chatte. Ces tumeurs sont dans leur large majorité maligne chez la chatte alors que chez le chien la moitié est bénigne.

L'exérèse chirurgicale d'une tumeur doit être aussi précoce que possible. L'exérèse large et complète respectant les règles de la chirurgie oncologique est recommandée dans la majorité des situations. Les traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie) peuvent être envisagés dans l'objectif de limiter les récidives et l'extension métastatique lors de tumeurs malignes

PREMIERE

PARTIE

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

I Généralités

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps. Elle réunissait des lésions différentes, notamment :

- Des collections liquidiennes collectées dans une cavité préformée.
- Des tuméfactions d'origine inflammatoire ;
- Des hypertrophies tissulaires d'origine dystrophique (goitre).
- Des lésions liées à des désordres d'origine embryologique (dysembryoplasies). (**J.-F. Mosnier et al.** ,2005)

La définition actuelle est plus restrictive et repose sur la notion d'homéostasie des tissus. Le développement et la croissance d'un tissu ou d'un organe sont conditionnés par des processus complexes permettant la régulation des différentes étapes de la vie d'une cellule : la prolifération, la différenciation, la sénescence et la mort cellulaire programmée. (**J.-F. Mosnier et al.** ,2005)

Tous ces phénomènes sont aussi mis en jeu lors du renouvellement des cellules dont la durée de vie est limitée.

Au sein d'un tissu, l'équilibre entre ces processus est à l'origine de l'homéostasie tissulaire.

Les anomalies de cette homéostasie, par augmentation de la prolifération et/ou diminution de la mort cellulaire, sont à l'origine de l'accumulation des cellules aboutissant à la formation d'une tumeur macroscopiquement visible. (**J.-F. Mosnier et al.** ,2005)



Figure 1: Tumeur mammaire chez une chienne (photo originale)

I Rappels anatomo- physiologiques et histologiques de la glande mammaire

Les mamelles sont des glandes cutanées sudoripares très modifiées et spécialisées dans la synthèse et la sécrétion du lait. Elles constituent la plus remarquable caractéristique des mammifères. (Gabli. Z, 2018)

Présentes chez les deux sexes chez l'embryon, elles restent rudimentaires, voire disparaissent chez le mâle. Chez la femelle au contraire, leur évolution est étroitement liée à celle de l'appareil génital. (Gabli. Z, 2018)

A peine ébauchées pendant la jeunesse, elles se développent rapidement à l'âge de la puberté, prennent tout leur volume à la fin de la gestation et présentent leur maximum d'activité après la naissance des jeunes. Elles se tarissent et reviennent ensuite sur elles-mêmes quand la période d'allaitement est terminée. (Gabli. Z, 2018)

I.1 Anatomie de la glande mammaire

I.1.1 Développement mammaire foetal

Les ébauches mammaires apparaissent précocement au cours de la période embryonnaire, sous la forme de deux épaissements de cellules ectodermiques: les lignes ou crêtes mammaires, qui s'étendent de la région axillaire à la région inguinale. Sur celles-ci se différencient des bourgeons primaires (huit paires en moyenne) : nodules résultant d'une multiplication plus active de cellules de l'ectoderme. Certains bourgeons primaires, et les crêtes qui persistent entre les bourgeons, régressent chez la chienne deux paires thoraciques, deux paires abdominales, et une paire inguinale subsistent. (Gabli. Z, 2018)

Les bourgeons primaires s'invaginent dans le mésoderme. Puis des bourgeons secondaires épithéliaux pleins poussent à leur périphérie et en profondeur. Ils donnent les ébauches des conduits et des futures alvéoles de la glande mammaire. Ces ébauches commencent à se creuser dès la période foetale. (Gabli. Z, 2018)

On compte chez la chienne une dizaine de bourgeons secondaires par mamelle. Le bourgeon primaire régresse en une petite dépression circulaire : la fovea mammaire, sur laquelle aboutissent les conduits issus des bourgeons secondaires. (Gabli. Z, 2018)

Une petite masse de mésoblaste soulève la fovea et constitue l'ébauche de la papille mammaire (mamelon ou tétine) (Ahern T.E. et al 1996, Bisailon Aet al 2002)

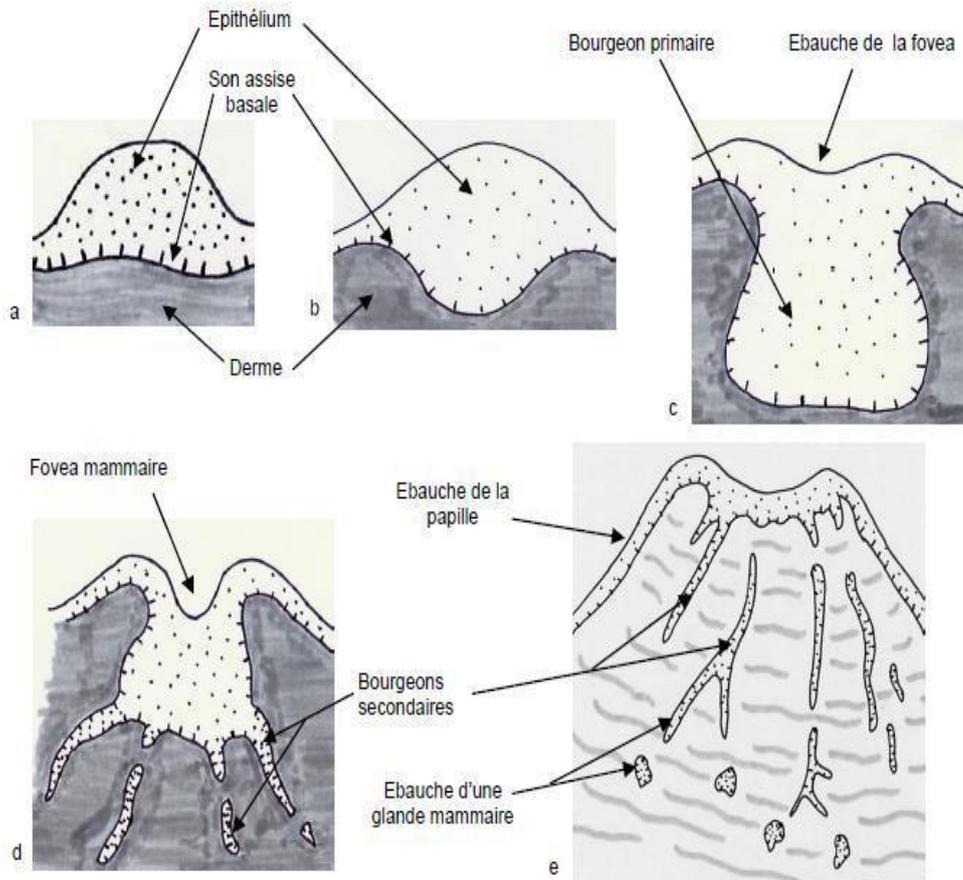


Figure 2: les différents stades de développement mammaire chez le fœtus (**Barone R. et al, 1990**) **a, b et c** : stades d'ébauche du bourgeon primaire **d** : bourgeonnement secondaire et creusement de la fovea : ébauche mammaire à la mise bas.

I.1.2 Anatomie topographique :

I.1.2.1 Chez la chienne :

I.1.2.1.1 Nombre et topographie

il existe le plus souvent cinq paires de mamelles : deux thoraciques, deux abdominales et une inguinale. Toutefois, on peut en trouver six paires, surtout dans les grandes races, et plus rarement quatre paires, les variations pouvant porter sur l'une ou l'autre des extrémités de la série. (**Barone R, et al. , 1978**)

Elles forment deux rangées parallèles, étendues du thorax à la région prépubienne et dont la symétrie n'est pas toujours régulière. (figure 2) Il n'est pas rare de trouver une mamelle de plus d'un côté que de l'autre et la disposition devient alors souvent alternante (**Barone *Ret al.* ,1978**)

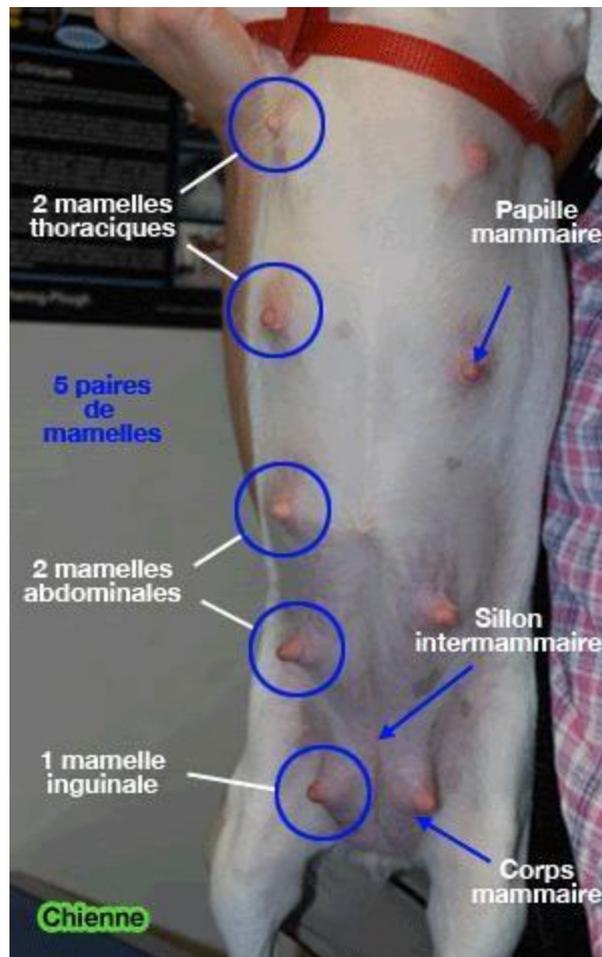


Figure 3: Glande mammaire de la chienne.

(Photo : © vetopsy.fr)

1.1.2.1.2 Conformation

Chez la chienne, le corps de la mamelle est aplati latéro-latéralement. Les mamelles sont peu saillantes en dehors des périodes de sécrétions. Les mamelles droites et gauches s'adossent sur le plan médian. Leur limite est marquée par un sillon intermammaire plus ou moins profond (figure 2). Un septum conjonctivo-élastique sépare le côté droit du côté gauche. Les mamelles d'un même côté sont moins nettement isolables, mais sont indépendantes structurellement et fonctionnellement. (**Anne-Lise,*et al.* , 2006**)

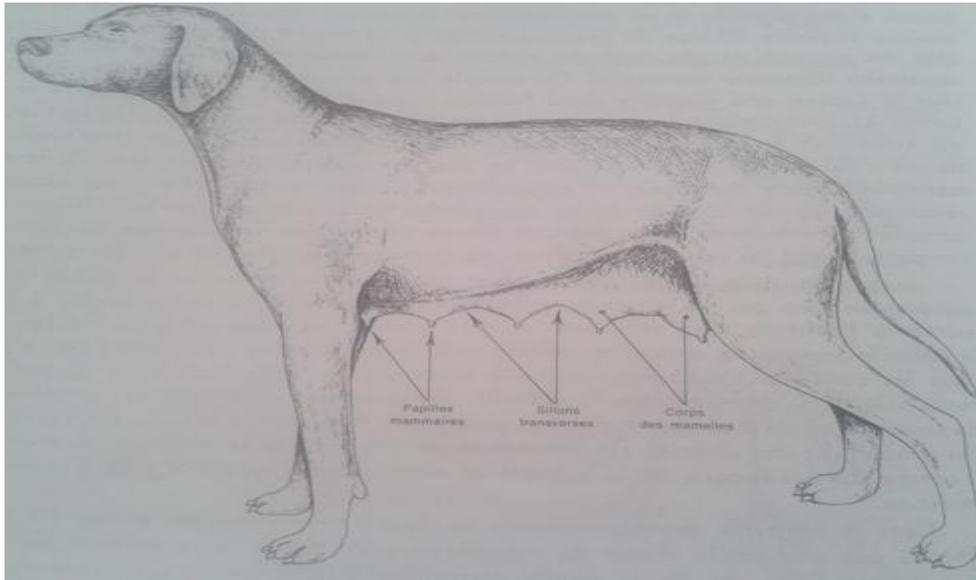
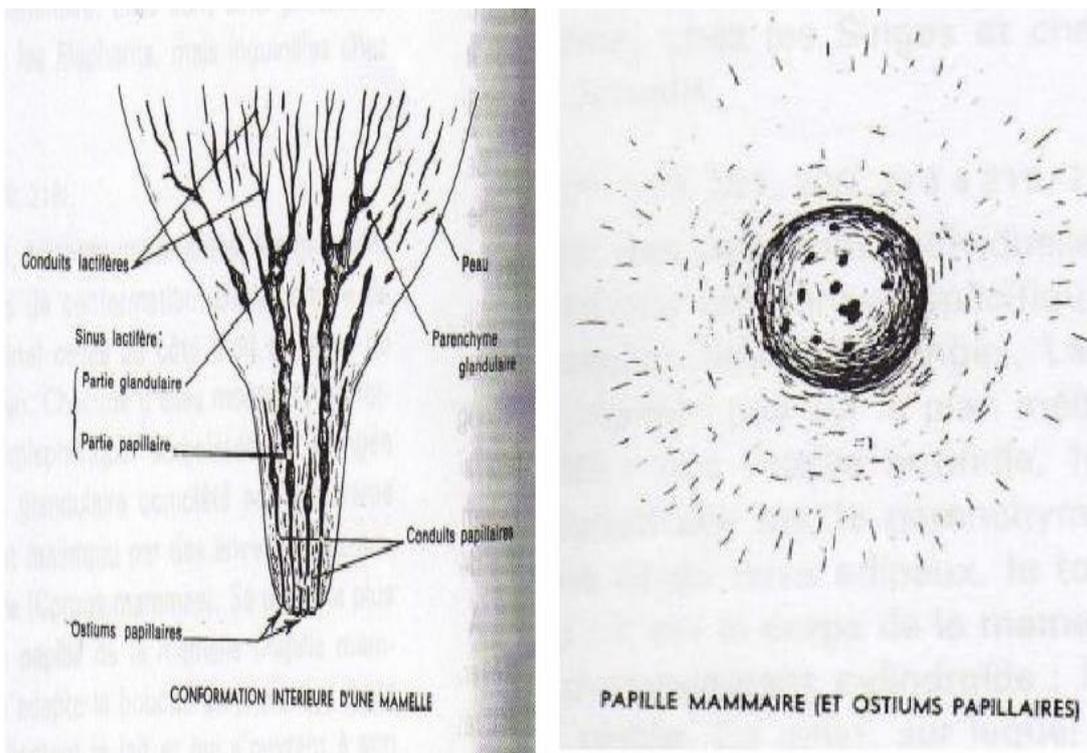


Figure 4: conformation extérieure sur une chienne allaitante

(Barone R, *et al.* , 2001)



Conformation intérieure d'une mamelle Papille mammaire (et ostium papillaire)

Figure 5: Conformation intérieure de la mamelle de la chienne.

(Barone R, *et al.* , 2001)

I.1.2.1.3 Vascularisationsanguine

Les mamelles pectorales reçoivent leur sang : crânialement, de rameaux perforants de l'artère thoracique interne qui passent par l'extrémité ventrale des espaces intercostaux, médialement de l'artère épigastrique crâniale superficielle et latéralement des rameaux mammaires des artères intercostales, ainsi que de l'artère thoracique latérale. Les mamelles abdominales et inguinales sont desservies par les artères épigastriques superficielles, crâniale et caudale, qui courent à leur face dorsale et s'y anastomosent. Les mamelles inguinales reçoivent en outre quelques divisions émises par l'origine des rameaux labiaux ventraux des artères honteuses externes. (Andrade F, et al. 2010)

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 caudales et honteuses externes. La paire intermédiaire est drainée à la fois par les deux systèmes. (Andrade F, et al ,2010)

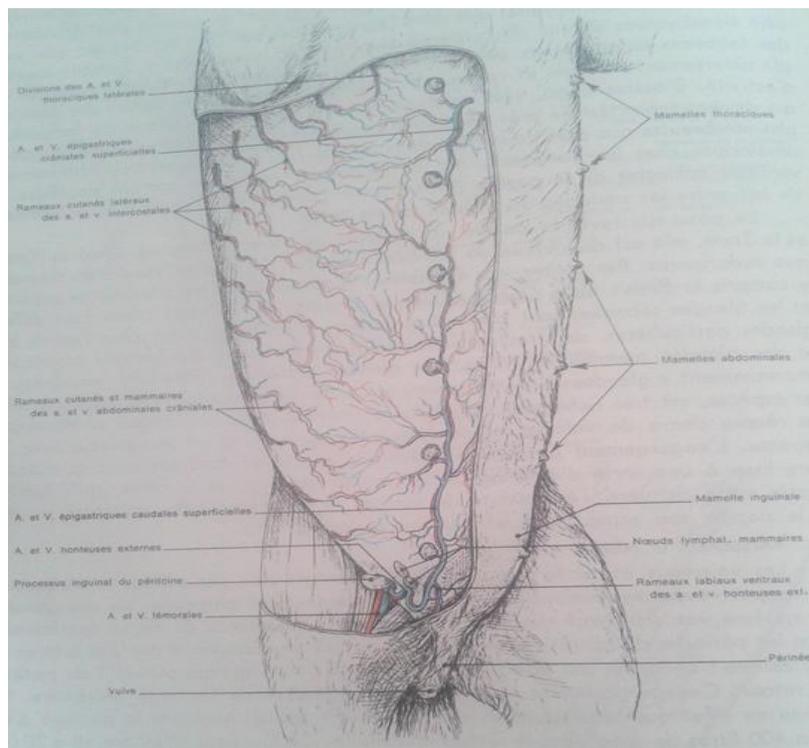


Figure 6:vascularisation des mamelles de la chienne.

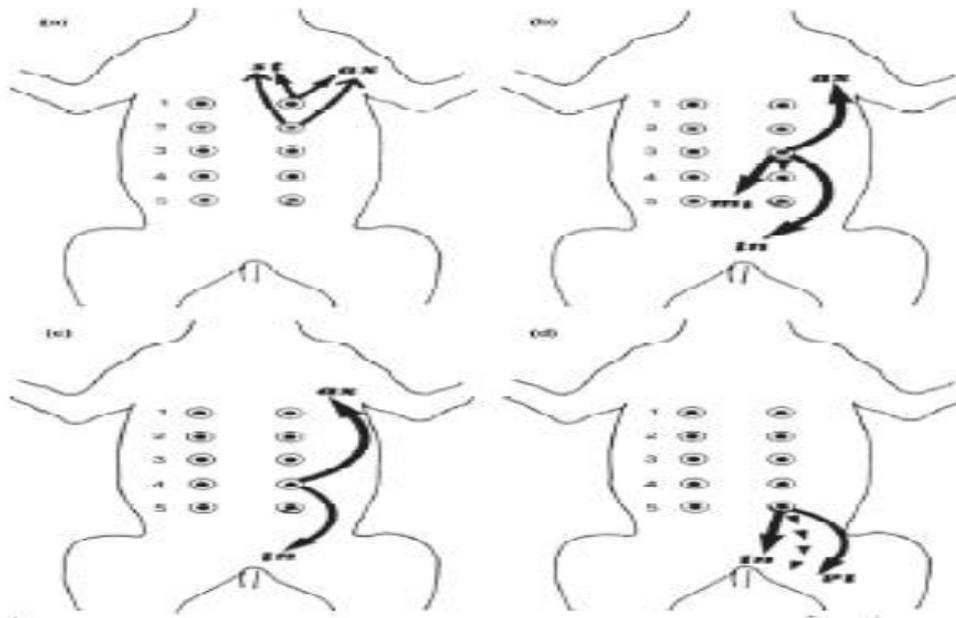
.(Barone R. 1990).

I.1.2.1.4 Drainage lymphatique

Chaque glande mammaire possède un réseau de petits vaisseaux lymphatiques qui se rejoignent pour former un réseau similaire mais de plus grande ampleur rejoignant à son tour le nœud lymphatique de drainage. Les réseaux lymphatiques des glandes ipsilatérales et controlatérales peuvent s'anastomoser (**Barone R.** 1978). En général, les glandes mammaires M1 et M2 sont drainées par le lymphocentre axillaire ipsilatéral composé du nœud lymphatique axillaire propre et de l'accessoire si ce dernier est présent. Les glandes mammaires M4 et M5 sont drainées par le lymphocentre inguino-fémoral ipsilatéral composé par le nœud lymphatique inguinal superficiel (**Barone R.** 1996). La mamelle M3 est drainée par les deux types de lymphocentres précédents.

Des variations dans la topographie du drainage existent. Ces variations ont été mises en évidence par une technique de lymphoscintigraphie. Cette étude montre l'intérêt, lorsque des glandes mammaires sont atteintes par un processus tumoral, de caractériser le drainage lymphatique individuel de chaque glande atteinte. (**Pereira C.T.** 2008)

En effet, la présence d'un phénomène néoplasique peut modifier la topographie du drainage lymphatique en formant de nouveaux canaux et jouer ainsi un rôle majeur dans la dissémination des cellules tumorales(**Patsikas Mn. et al** 2006,2003) ont comparé, chez la chienne, le drainage lymphatique des glandes mammaires normales et atteintes par un processus tumoral.



Légende de la figure 3 :
 1 : glande mammaire thoracique crâniale, 2 : glande mammaire thoracique caudale, 3 : glande mammaire abdominale crâniale, 4 : glande mammaire abdominale caudale, 5 : glande mammaire inguinale. st : noeuds lymphatiques sternaux, mi : noeuds lymphatiques iliaques médiaux, in : noeuds lymphatiques inguinaux superficiels, pl : noeud lymphatique poplité.
 Représentation schématique du drainage lymphatique :
 (a) De la glande mammaire thoracique crâniale et la glande mammaire thoracique caudale
 (b) De la glande mammaire abdominale caudale
 (c) De la glande mammaire inguinale
 (d) De la glande mammaire tumorale

Figure 7: topographie du drainage lymphatique chez la chienne (Patsikas Mn.2006)

I.1.2.1.5 Innervation

Le réseau nerveux de la glande mammaire est étroitement lié à la vascularisation. Il se compose de fibres nerveuses peptidergiques qui pourraient intervenir dans la régulation du débit sanguin local. (Sorenmo KU. 2011).

I.1.2.2 Chez la chatte

La chatte a généralement 4 paires de mamelles réparties sur 2 régions : thoracique (2 paires) et abdominale (2 paires). Il n'y a que rarement une paire de mamelles surnuméraires : les mamelles inguinales (figure 8), qui sont généralement afonctionnelles. Remarque : ces descriptions tiennent lieu aussi pour le mâle, bien que leurs mamelles soient plus rudimentaires, normalement afonctionnelles. Généralement, on en dénombre une paire en région thoracique au niveau du processus xiphoïde et une paire en région abdominale située proche de l'ombilic. (BARONE R ,2001)

La glande mammaire est située en face ventrale et s'étend du thorax à la région inguinale (figure 8). Les mamelles situées d'un même côté de l'animal forment une chaîne mammaire. Elles sont séparées par des sillons transversaux. Les chaînes droite et gauche sont séparées sur le plan médian par le sillon inter mammaire. Contrairement à la chienne, la distance entre le plan médian (passant par l'ombilic) et chacune des chaînes mammaires est plus importante chez la chatte. (BARONE R ,2001)

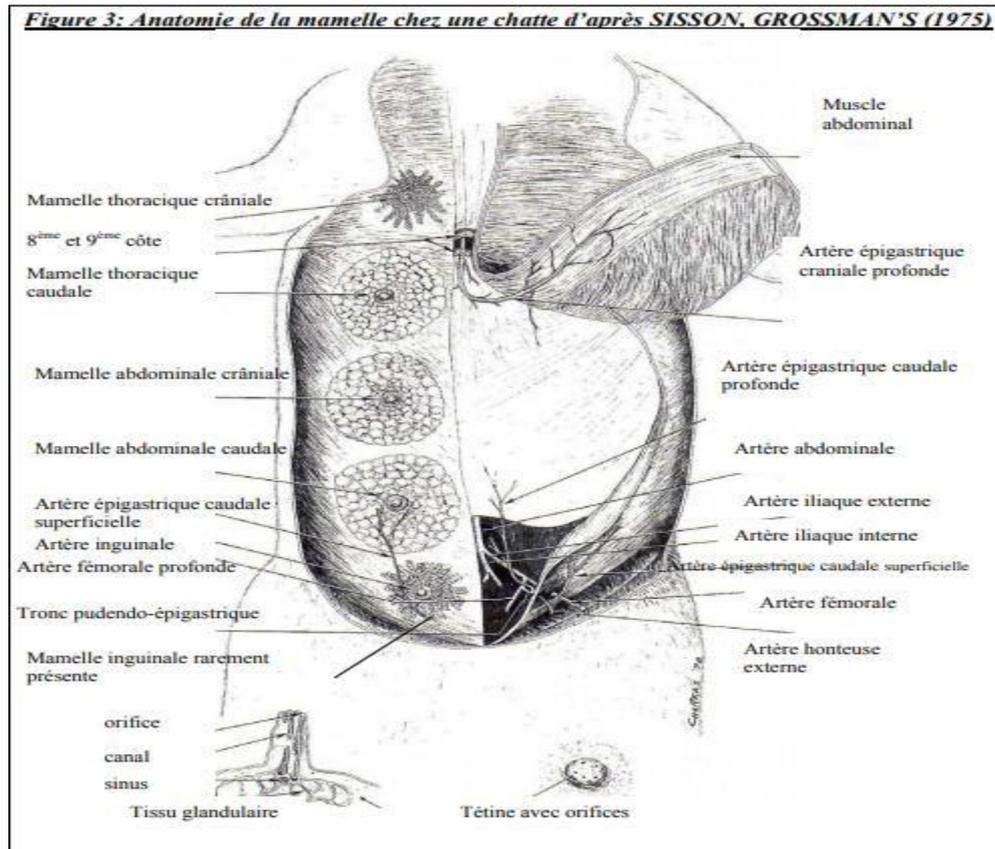


Figure 8: anatomie de la mamelle chez une chatte.

(SISSON, GROSSMAN'S, 1975)

1.1.2.2.1 Vascularisation

Le système vasculaire est extrêmement dense, et notamment en période de sécrétion. Pour chacune des chaînes mammaires, le sang est apporté par des artères de gros calibre organisées en deux arcades longitudinales (une arcade profonde et une arcade superficielle) s'étendant de l'artère axillaire à l'artère iliaque profonde. L'arcade profonde est constituée par l'artère thoracique interne,

l'artère épigastrique crâniale (provenant de l'artère thoracique interne) et de l'artère épigastrique caudale (provenant de l'iliaque externe par l'intermédiaire du tronc pudendo-épigastrique). L'ensemble des divisions des deux artères épigastriques s'anastomosent dans la paroi abdominale et l'ensemble des artères de cette arcade profonde communiquent avec les artères de l'arcade superficielle. .(**David ,M** 2010)

L'arcade superficielle est constituée par l'artère thoracique latérale (provenant de l'artère axillaire) et par l'artère épigastrique caudale superficielle (provenant par l'artère honteuse externe). Le volume de ces vaisseaux varie avec l'état fonctionnel de la glande mammaire. L'ensemble de leurs ramifications s'étend jusque dans les lobules où on retrouve un important réseau capillaire qui entoure les alvéoles. Des branches partent irriguer les canaux lactifères et d'autres, la papille. Les glandes abdominales reçoivent le sang de l'artère épigastrique superficielle crâniale, tandis que les glandes inguinales reçoivent le sang de l'artère honteuse externe. .(**David ,M** 2010)

Il a été démontré qu'il existait un riche réseau de capillaires artériels. Conjointement à celui-ci, il existe un réseau de capillaires satellites plus volumineux et plus richement anastomosé. Le sang est alors collecté par des troncs veineux efférents dont la disposition et la taille varient suivant l'état fonctionnel de la mamelle. Néanmoins, on retrouve une disposition en arcades comme pour le système artériel avec une arcade profonde et une arcade superficielle. Le sang est collecté crânialement par les veines thoraciques puis axillaires et caudalement par les veines épigastriques caudales (surtout superficielle) puis honteuse externe et iliaque externe.(**David ,M** 2010)

1.1.2.2 Drainage lymphatique

Il existe trois systèmes drainant respectivement la peau, les voies d'excrétion du lait et le parenchyme mammaire. Néanmoins, ils communiquent entre eux et forment un système très important Les vaisseaux lymphatiques cutanés sont organisés en un réseau superficiel et un plus profond. Le premier, à mailles très fines, commence par des cul-de-sac perpendiculaires à la surface de l'épiderme. (**David ,M** 2010)

Puis ses efférents, à mailles plus larges, se dirigent à la limite profonde du derme. Ces vaisseaux sont plus denses au niveau de la papille. Ces deux réseaux rejoignent des collecteurs qui remontent vers la base de la mamelle tout en recevant des affluents de l'appareil suspenseur. Les vaisseaux lymphatiques des voies d'excrétion du lait proviennent d'un réseau sous-muqueux et se dirigent vers la base de la papille. A ce niveau, ils rejoignent les vaisseaux du réseau cutané profond avec lesquels ils forment un système annulaire drainés par des collecteurs cutanés. Les vaisseaux lymphatiques du parenchyme mammaire sont organisés en réseaux intra lobulaires peu développés et en réseaux péri lobulaires qui le sont plus. Ils cheminent dans les septums conjonctifs en direction

de la base des papilles. Là, certains y rejoignent le réseau annulaire péri papillaire ; d'autres se dirigent directement vers la base de la mamelle puis passent directement entre celle-ci et la paroi du tronc. Les mamelles thoraciques crâniales sont ainsi drainées par les nœuds lymphatiques axillaires et de façon accessoire par les nœuds sternaux. Les mamelles abdominales caudales les plus caudales, par les nœuds inguinaux. Les mamelles en position intermédiaire, c'est-à-dire les mamelles thoraciques caudales et abdominales crâniales, sont drainées par ces deux groupes de nœuds lymphatiques. (David ,M 2010)

Il est a noter que les mamelles inguinales n'existent que rarement chez la chatte et sont alors souvent non fonctionnelles. Elles sont drainées par les nœuds lymphatiques inguinaux.

- la topographie des nœuds lymphatiques.

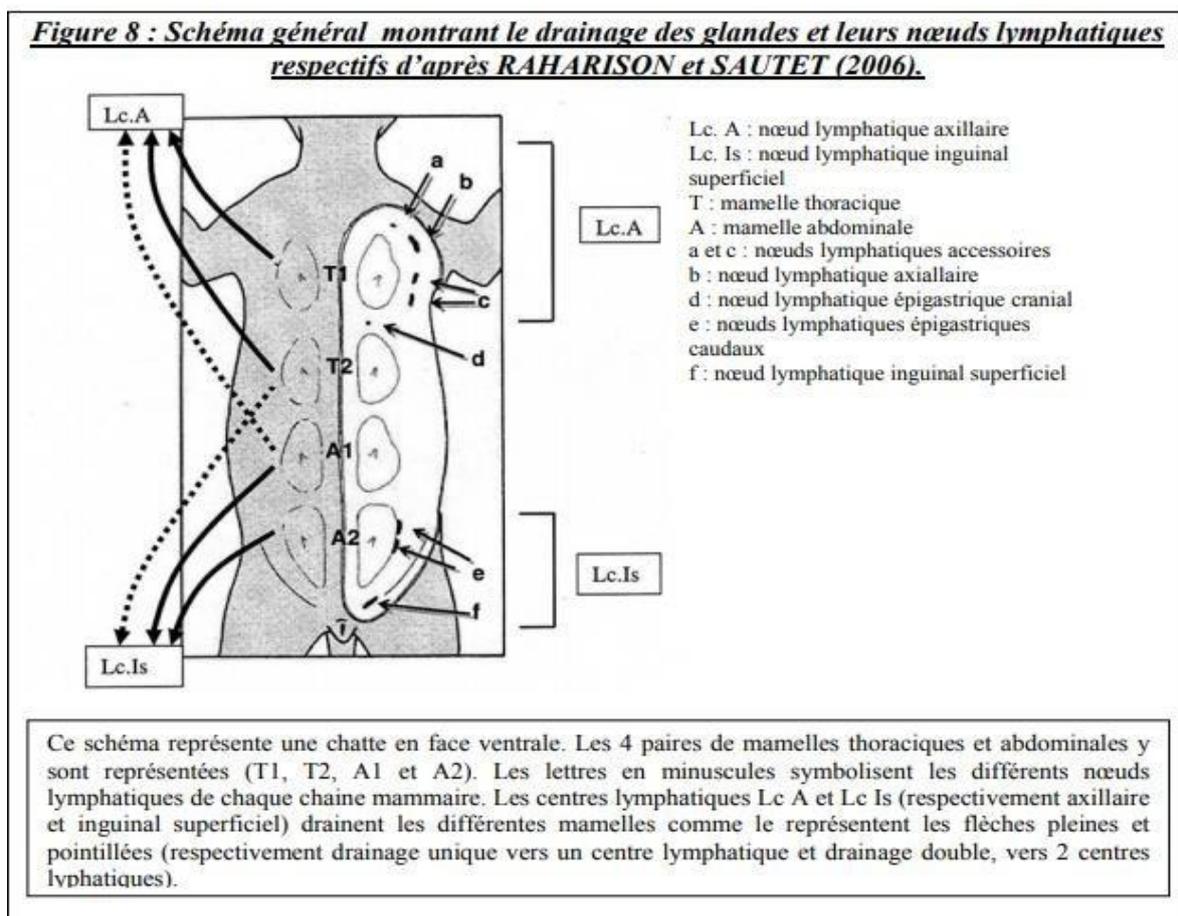


Figure 9: Schéma général montrant le drainage des glandes et leurs noeuds lymphatiques respectifs

(RAHARISON et SAUTET, 2006)

1.1.2.2.3 Innervation

L'innervation des mamelles thoraciques est assurée par les rameaux cutanés latéraux et ventraux des nerfs intercostaux. L'innervation des mamelles abdominales est assurée par les rameaux cutanés

latéraux et ventraux des nerfs costo-abdominal et ilio-hypogastrique. Quant à l'innervation des mamelles inguinales (quand elles existent), elle est assurée par les rameaux cutanés latéraux et ventraux des ilio-hypogastrique, ilio-inguinal et génito-fémoral et, en région périnéale, par un rameau du nerf honteux. Les faisceaux des nerfs s'arborescent jusqu'aux alvéoles en passant par les septums. Les nerfs sont constitués de fibres sympathiques vasomotrices mais sont essentiellement composés de fibres sensibles formant un plexus au niveau de la papille. Cette zone est très riche en corpuscules tactiles encapsulés ou non (respectivement les «corpuscules de Meissner» ou ceux « de Merkel »). Ces récepteurs activent le réflexe de tétée (réflexe 27 hormonal) responsable de l'éjection du lait. (**BARONE R**, 2001)

I.1.2.3 Histologie et cycle de développement de la glande mammaire

Sur le plan histologique, la mamelle est une glande tubulo-alvéolaire considérée comme une glande de type sudoripare modifiée dont l'unité fonctionnelle est le lobule. (**Brassart G.**2008)

La portion sécrétrice de la glande correspond à l'épithélium de l'alvéole et à celui de la portion intralobulaire du canal terminal. (**Brassart G.**2008)

Des cellules myoépithéliales sont présentes au long des structures épithéliales, canaliculaires et lobulaires. Elles ont des propriétés contractiles et se situent entre la lame basale et les cellules épithéliales. (**Brassart G.**2008)

On en observe également au niveau du stroma conjonctif. (**Brassart G.**2008)

La glande mammaire a une activité cyclique: elle subit successivement des phases de développement, de sécrétion, d'involution et de repos. Cette activité est placée sous l'influence d'une régulation hormonale endogène et sensorielle exogène. (**Brassart G.**2008)

Au cours du prooestrus et de l'oestrus, les oestrogènes favorisent la croissance du système canaliculaire et du stroma, la prolifération du système alvéolaire et des cellules myoépithéliales (métoestrus et dioestrus) est dépendante de la progestérone. (**Brassart G.**2008)

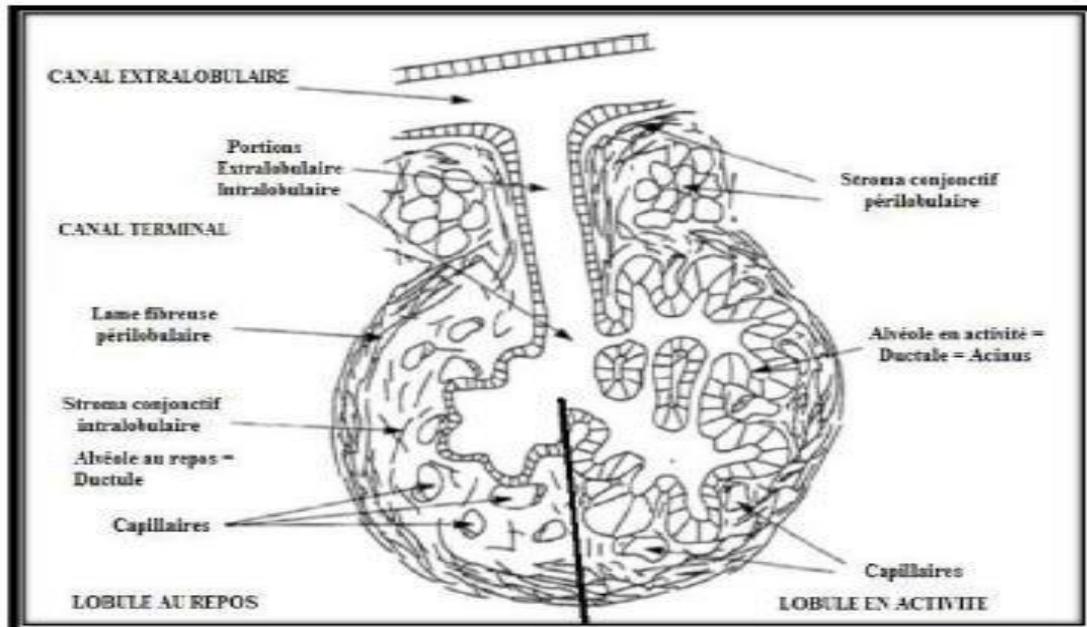


Figure 10:Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique.
(Lagadic M.,1995)

II Classification histologique des tumeurs mammaires

La première classification histologique internationale des tumeurs chez les carnivores domestiques, incluant les tumeurs et les dysplasies de la glande mammaire, a été établie en 1974 par l'OMS. Elle divisait les tumeurs en 5 groupes : les carcinomes, les sarcomes, les ostéosarcomes, les tumeurs bénignes et les tumeurs non classées. Une révision de cette première classification a été réalisée en 1999 et a abouti à une réorganisation des différents sarcomes du fait de leur forte prévalence. En 2010, une nouvelle classification a été proposée (Fig 11). Certains types de tumeurs déjà présents dans les précédentes classifications ont été individualisés et reconnus comme des entités en tant que telles. Certains types tumoraux considérés comme bénins par l'OMS ont été identifiés comme étant de type malin. Enfin, grâce à l'immunohistochimie, de nouveaux types tumoraux ont été découverts et ont été inclus dans cette nouvelle classification. (Goldschmidt *et al.*, 2011)

Nouvelle classification histologique des tumeurs et dysplasies mammaires de la chienne (2010)

1 : Tumeurs épithéliales malignes

Carcinome-in situ

Carcinome simple

- a. Tubulaire
- b. Tubulopapillaire
- c. Cystique-papillaire
- d. Cribriforme

Carcinome micropapillaire invasif

Carcinome solide

Comedocarcinome

Carcinome anaplasique

Carcinome se développant dans un adénome complexe ou dans une tumeur mixte

Carcinome complexe

Carcinome et myoépithéliome malin

Carcinome mixte

Carcinome canalaire

Carcinome papillaire intracanalair

2. Types particuliers de tumeurs épithéliales malignes

Carcinome squameux

Carcinome adénosquameux

Carcinome mucineux

Carcinome sécrétoire (riche en lipide)

Carcinome à cellules fusiformes

Myoépithéliome malin

Variant Carcinome squameux

Variant carcinome

Carcinome inflammatoire

3. Tumeurs mésenchymateuses malignes : les sarcomes

Ostéosarcome

Chondrosarcome

Fibrosarcome

Hémangiosarcome

Autres sarcomes

4. Carcinosarcomes : Tumeurs mammaires mixtes malignes

5. Tumeurs bénignes

Adénome simple

Adénome papillaire intracanalair (papillome canalaire)

Adénome canalaire (adénome basaloïde)

Fibroadénome

Myoépithéliome

Adénome complexe

(Adénomyoépithéliome)

Tumeur mixte bénigne

6. Hyperplasies et dysplasies

Ectasies canalaire

Hyperplasie lobulaire (adénose)

Régulière

Avec une activité sécrétoire (lactique)

Avec de la fibrose

Avec des atypies

Epithéliose

Papillomatose

Modification fibroadénomateuse

Gynécomastie

7. Tumeurs du téton

Adénome

Carcinome

Carcinome avec infiltration de l'épiderme

8. Hyperplasies et dysplasies du téton

Mélanose de la peau du téton

Figure 11 Nouvelle classification histologique des différentes tumeurs mammaires de la chienne (2010) (Goldschmidt et al., 2011)

Dysplasies

La classification de ces dysplasies est basée sur le degré de différenciation des cellules épithéliales (**Lagadic M.,1995**)

Les dysplasies résultent d'altérations des mécanismes de prolifération et d'involution du tissu glandulaire au cours de ses modifications cycliques. On reconnaît des dysplasies typiques ou atypiques en fonction du degré de différenciation des cellules épithéliales que l'on y observe.

Chez la chienne, les lésions dysplasiques du parenchyme glandulaire sont le plus souvent observées en association avec des tumeurs et leur évolution propre est difficile à déterminer.

On peut toutefois les considérer comme des mastopathies précancéreuses, en effet il a été démontré que les chiennes atteintes de dysplasies atypiques présenteraient un risque significativement élevé de développer un carcinome plus de deux ans après la mastectomie (**Lagadic M.,1995**)

Tumeurs bénignes

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

La tumeur bénigne est ordinairement très différenciée, et reproduit fidèlement le tissu matriciel avec des caractères architecturaux et cytologiques proches des tissus normaux ou d'origine (tumeur organoïde ou orthoplasique).

Enfin elle ne donne pas de métastases ni de récurrence locale après une exérèse correcte totale de la masse tumorale leur fréquence augmente avec l'âge des animaux (**Crespeau F.1999,et Faye.R.2009**)

Les tumeurs bénignes représentent de 40 à 70% de l'ensemble des tumeurs mammaires chez la chienne (**Lagadic M.,1995**)

Ces différences de pourcentage sont importantes et elles reflètent la difficulté de définir des critères objectifs de bénignité d'une tumeur mammaire. On considère donc que globalement 50 % des tumeurs mammaires de la chienne sont bénignes et d'excellent pronostic après exérèse chirurgicale.

Les adénomes représentent environ 80% des tumeurs bénignes, les autres sont des tumeurs mixtes (**Lagadic M.,1995**)

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

Les tumeurs mammaires bénignes apparaîtraient plus précocement que les tumeurs malignes (**Gobello C., 2001**)

Tumeurs malignes

Une tumeur maligne est une masse tissulaire néoformée.

Elle récidive généralement après exérèse et à tendance à se généraliser en donnant naissance à des métastases parfois très tardives et se terminent habituellement par la mort (**Crespeau F.1999**).

L'évolution clinique est généralement mortelle s'il n'y a pas un traitement efficace et précoce.

A la coupe, le tissu tumoral est souvent hétérogène avec des foyers nécrotiques et hémorragiques. Les limites tumorales sont imprécises et infiltrantes avec une destruction et une désorganisation des tissus périphériques (**Faye.R.2009**)

Au microscope photonique, on observe une architecture tissulaire modifiée, différente du tissu correspondant et des cellules tumorales mal différenciées, voire franchement anaplasiques avec de nombreuses mitoses anormales, et des anomalies cytonucléaires. (**Faye.R.2009**)

1- Nature histologique de la lésion mammaire

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

Les cellules cancéreuses se regroupent selon la nature de la prolifération, c'est-à-dire le tissu d'origine, et selon son degré de différenciation ; une tumeur est d'autant plus différenciée qu'elle rappelle le tissu normal correspondant (**Faculté de médecine Xavier BICHAT.2015**).

2-1 Terminologie et définition des différents types histologiques

□ Les tumeurs malignes

Les carcinomes

Par définition, les carcinomes sont les cancers des cellules épithéliales et/ou myoépithéliales dans la mamelle de la chienne. La présence d'une composante myoépithéliale doit être considérée comme une particularité morphologique de la mamelle de la chienne, qui n'a pas la même valeur pronostique que celle observée chez la femme. (**Guigon A.L.2006**)

Il existe différents types, décrits ci-dessous :

□ In situ ou non infiltrant :

carcinome sans envahissement de la membrane basale. Ils sont

souvent multicentriques. On distinguait parfois les carcinomes in situ canaux et lobulaires suivant la localisation de l'origine du cancer (canaux = origine extra-lobulaire).

Aujourd'hui cette distinction est abandonnée, n'apportant pas d'intérêt dans le pronostic. (**Guigon A.L.2006**)

□ **Complexe :**

implication à la fois des cellules épithéliales et myo-épithéliales.

L'architecture peut être tubulopapillaire ou trabéculaire. L'infiltration des lymphatiques est rare (10% des cas). Les cellules myo-épithéliales sont arrangées en réseau. On utilise le terme de tumeur mixte quand un des deux composants ou les cellules du stroma subissent une métaplasie (osseuse ou chondroïde). (**Guigon A.L.2006**)

□ **Simple :**

implication d'un seul type cellulaire : les cellules épithéliales.

L'infiltration périphérique et des vaisseaux est présente dans 50% des cas. (**Guigon A.L.2006**)

Trois types de carcinomes simples sont distingués en fonction de l'architecture tissulaire de la tumeur :

- **Adénocarcinomes ou tubulopapillaire :**

Il y a conservation de l'architecture tubulaire originale.

- **Carcinomes trabéculaires ou solides :**

On note une architecture en feuillets ou cordons solides de cellules. Le stroma est faible à modéré.

- **Carcinomes anaplasiques :**

Il s'agit d'un carcinome indifférencié. On note une infiltration diffuse avec des cellules larges pléomorphes parfois multinuclées, et un stroma collagénique abondant infiltré par des neutrophiles et des éosinophiles.

- **Le carcinome simple tubulaire** est le cancer le plus commun.

- **Carcinome mammaire inflammatoire :**

Est un carcinome anaplasique à répercussion cutanée (infiltration par des cellules inflammatoires et infiltration tumorale rapide des lymphatiques dermiques).

Il y a des preuves d'une faible différenciation du carcinome avec des infiltrations de cellules mononucléaires et polynucléaires et souvent de l'œdème (**Aline P.2012**)

□ **Types spéciaux :**

- **Carcinomes à cellules fusiformes :** il correspond à la cancérisation des cellules myoépithéliales. C'est un carcinome rare.

- **Carcinomes des cellules squameuses :**

C'est un carcinome trabéculaire avec des plages de kératinisation et des foyers nécrotiques centraux. Il est très infiltrant. C'est un carcinome rare.

- Carcinomes mucineux :

Les cellules cancéreuses sont entourées d'une substance mucineuse.

Cette classification distingue, au sein des carcinomes, les types complexes constitués de cellules myoépithéliales et sécrétrices, et les types simples ne possédant qu'un seul de ces types cellulaires.

Cette différence n'a aucune valeur pronostique (**Selman P.J., et al** 1994)

Les sarcomes

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

Les carcinosarcomes

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

Cette classification distingue également le caractère lobulaire ou canalaire de la prolifération.

En effet, divers étages de l'arbre excréto-sécréteur mammaire peuvent être atteints. Les tumeurs lobulaires sont les tumeurs issues de l'acinus ou des canaux intralobulaires. Les tumeurs canalairees prennent naissance au niveau des canaux interlobulaires.

La figure 16 rappelle l'histogénèse des tumeurs mammaires, et montre la différence entre tumeur lobulaire et tumeur canalaire. La valeur pronostique de la distinction entre un point de départ canalaire ou lobulaire est encore inconnue et suscite des publications contradictoires. (**Magnol J.P. et al** 2004)

La fréquence de chacun des différents types de cancer se fonde à ce jour sur des compilations de résultats obtenus dans différents laboratoires d'histopathologie vétérinaire. Les carcinomes sont les plus fréquents (85 à plus de 90% des prélèvements). Les sarcomes et les carcinosarcomes sont minoritaires (moins de 10% respectivement) [(**Lagadic M.,**1995).

Tumeurs bénignes

Simple: composante épithéliale ou myoépithéliale (myoépithéliome) seule.

Complexes : composante épithéliale et myoépithéliale.

Tumeurs Mixtes:

Composante épithéliale ou myoépithéliale + composante mésenchymateuse (tissu osseux, cartilagineux fibreux, adipeux etc).

Adenomes basaloides :

Cellules épithéliales de type basal avec foyers de kératinisation.

Dysplasies mammaires

Hyperplasie lobulaire: augmentation du nombre d'alvéoles ou hyperplasie des cellules tapissant les canalicules et les alvéoles

Fibro-adénose: hyperplasie des alvéoles et du stroma

Kystes canaux

Hyperplasie canalaire normo typique (épithéliose murale)

Hyperplasie canalaire atypique : lésion précancéreuse très difficile à différencier des carcinomes in situ non infiltrants)

Mastopathie de la jeune chienne Lésion d'hyperplasie canalaire = fibrose et inflammation granulomateuse péri – canalaire, suite 1ère lactation.

2- Critères de classification TNM et détermination du stade clinique

3-1 Classification TNM de l'OMS

En 1980, l'organisation mondiale de la santé a adapté la classification des tumeurs malignes chez l'homme pour les tumeurs des animaux domestiques. Ce système de classification dit « TNM » s'appuie sur des caractéristiques cliniques objectives et codifiées. (**Lagadic M. et al**, 1995)

Cette classification est un outil permettant au praticien d'orienter son pronostic, en fonction de la clinique. (**Lagadic M. et al**, 1995)

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

- **T** : étude de la tumeur primitive la ou les tumeurs sont évaluée(s) par palpation. Le praticien s'attache à noter la durée d'évolution, la vitesse d'évolution, la taille, la localisation, le nombre, la consistance de la ou des tumeurs, ainsi que la présence de signes cutanés, la présence ou l'absence d'adhérences à la peau ou aux muscles et les déformations du mamelon.

- **N** : étude des noeuds lymphatiques loco-régionaux

L'évaluation clinique des noeuds lymphatiques se fait également par palpation. Le praticien évalue la taille, la fermeté, la mobilité ou l'adhérence, le caractère uni ou bilatéral

- **M** : étude des métastases à distance

Le praticien recherche à déterminer s'il y a présence de métastases à distance de la tumeur primitive. Tableau 6

Tableau 6: Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques **Magnol J.P. et al 2004)**

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

3-2 Détermination du stade clinique

Le stade clinique est établi grâce au système TNM : T pour « Tumor » (tumeur), N pour « lymph node » (noeud lymphatique) et M pour « metastasis » (métastases). Il correspond à un système de classification clinique semi-quantitatif. Le niveau d'extension du processus tumoral est défini par un score qui ne présage en rien de sa nature histologique. A chaque observation est affectée une note et c'est le score global qui définit le stade clinique. Il assure la possibilité de comparer les survies et l'efficacité des protocoles thérapeutiques, mais demeure encore très peu utilisé (**Lagadic M..2016**) Parmi les tumeurs mammaires canines présentes sur l'animal, celle ayant le plus grand diamètre est utilisée pour classer la tumeur selon le système défini. Le stade clinique devrait ainsi être déterminé sur la tumeur mammaire canine présentant le plus de risque pour l'animal. Le drainage lymphatique devrait également être identifié. Si les noeuds lymphatiques sont palpables et/ou hypertrophiés, il est conseillé de réaliser une aspiration à l'aiguille fine en vue d'une évaluation cytologique. La présence de métastases à distance s'évalue en médecine vétérinaire suite à un examen radiographique thoracique.

Suite aux résultats découlant de ces différents examens, la détermination du stade clinique peut se faire de deux manières différentes. En effet, deux systèmes ont été proposés et publiés pour les tumeurs mammaires canines: le système de classification original intitulé WHO

(World Health Organization) et le système de classification WHO modifié (**Rutteman G.R., et al** 2001)

Le système de classification original est plus complexe car les catégories T et M présentent des subdivisions prenant en compte l'adhérence des lésions à la peau ou au muscle, ce que ne fait pas la classification WHO modifiée (Tableau 7).

Tableau n°7 : Systèmes de classification WHO

Système de classification original de WHO				Système de classification WHO modifié (exclut le carcinome mammaire inflammatoire)			
Stade I	T1a,b,c	N0	M0	Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T0	NI	M0	Stade II	T2	N0	M0
	T1a,b,c	NI	M0				
	T2a,b,c	N0 ou Nia	M0				
Stade III	T 3a,b,c	N'importe quel N	M0	Stade III	T3	N0	M0
	N'importe quel T	N'importe quel Nb	M0				
Stade IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1	Stade IV	N'importe quel T	N1	M0
Pas de stade V				Stade V	N'importe quel T	N'importe quel N	M1
Abbreviations							
T : tumeur primaire (a : non adhérente, b : adhérente à la peau, c : adhérente aux muscles) T0 : pas de preuve de la présence d'une tumeur T1 : < 3 cm de diamètre maximum (a,b,c) T2 : 3-5 cm de diamètre maximum (a,b,c) T3 : > 5 cm de diamètre maximum (a,b,c) T4 : n'importe quel T, carcinome inflammatoire				T : tumeur primaire T1 : < 3 cm de diamètre maximum T2 : 3-5 cm de diamètre maximum T3 : > 5 cm de diamètre maximum			

<p>N : statut du nœud lymphatique régional (a: non adhérent ; b : adhérent) Déterminé par examen clinique ou histopathologie N0 : pas de métastases N1 : métastases au nœud lymphatique ipsilatéral (a,b) N2 : métastases aux nœuds lymphatiques bilatéraux (a,b) M : métastases à distance M0 : pas de métastases à distance M1 : métastases à distance détectées</p>	<p>N : statut du nœud lymphatique régional Déterminé par histologie ou cytologie N0 : pas de métastases N1 : métastases M : métastases à distance M1 : métastases à distance détectées M0 : pas de métastases à distance</p>
--	--

Le Tableau7 expose les deux systèmes de classification, cela permet la comparaison directe des critères TNM impliqués. D'importantes différences sont relevées entre les deux systèmes.

Avec le système WHO modifié, les stades I à III classent les animaux selon l'accroissement de la taille tumorale. Le stade IV comprend les chiens avec des métastases lymphatiques et le stade V, ceux avec des métastases à distance. En comparant avec le système WHO original, et plus particulièrement le stade II, un chien qui présente une petite tumeur et une infiltration métastatique du nœud lymphatique régional (N1b) est classé dans la même catégorie qu'un chien avec une taille tumorale entre 3 et 5 centimètres (T2) sans tenir compte du statut du

nœud lymphatique (N0b ou N1b). Cela suggère donc que la taille tumorale a une signification pronostic équivalente à celle d'un nœud lymphatique infiltré par des métastases. De plus, toujours selon le même système (WHO original), un chien avec une tumeur de taille

Ce système de classification présente une valeur pronostic, utile pour le clinicien. En effet, un stade avancé est associé à un mauvais pronostic ce qui va se répercuter sur le plan thérapeutique de l'animal atteint.

II.1 Grading histologique des tumeurs mammaires

La forte proportion de carcinomes mammaires de la chienne dans le groupe des adénocarcinomes a rendu utile l'utilisation d'un grading histologique à valeur pronostique.

Le plus employé chez la chienne, également utilisé chez la femme, est celui de SCARFF, BLOOM, et RICHARDSON . . (**LAGADIC M**, 1995 et **MENTIERE C.**,2003)

Il prend en compte trois critères auxquels sont attribués des points de 1 à 3 ; les formations tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses pour 10 champs à fort grossissement (cf. tableau n°3). Par contre, il ne concerne ni les tumeurs in situ, ni les formes particulières (fusiforme, épidermoïde, anaplasique ou autres) (**LAGADIC M**, 1995 et **MENTIERE C.**,2003).

Tableau n° 8 Critères histologiques du grading de SCARFF , BLOOM, et RICHARDSON d'après l'O.M.S, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT (**LAGADIC M**, 1995)

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

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

Une étude de survie, conduite pendant 3 ans après la résection mammaire, met en exergue une différence significative entre les taux de survie dans les populations de chiennes de tumeurs de grade I, de grade II ou de grade III (cf. tableau n° VI) (**LAGADIC M**, 1995).

Cependant ce grading ne prend pas en compte la présence ou non d'emboles lymphatiques ou vasculaires. Ces derniers sont les témoins de la dissémination métastatique de la tumeur. D'après LAGADIC et al. 1990 repris par LAGADIC et COHNBENDIT (**LAGADIC M**, 1995). aucune chienne opérée d'une tumeur maligne associée à des emboles ne survit plus de deux ans après une mastectomie.

De plus la répartition dans la population de chaque grade figure aussi dans le tableau n° VI. Chez la chienne, les tumeurs de plus faible malignité (= grade I) sont les plus fréquentes. (**LAGADIC M**, 1995).

Tableau n° 9 Grade histologique selon SCARFF et BLOOM et malignité,
d'après LAGADIC et COHN-BENDIT et MENTIERE
(LAGADIC M, 1995 et MENTIERE C.,2003)

	Grade I	Grade II	Grade III
Total des points	3 - 4 - 5 points	6 - 7 points	8 - 9 points
Malignité	faible	modérée	élevée
Survie à 2 ans	86%	43%	17%
Survie à 3 ans	63%	43%	17%
Répartition dans la population	50%	30%	20%

Parmi les autres gradings très utilisés figure celui de GILBERSTON qui prend en compte à la fois la caractère infiltrant de la tumeur, son pléiomorphisme mais aussi la présence d'emboles (HOO-PARIS S. 2003 et LAGADIC M, 1995).

(cf. tableau n° 9).

Tableau n° 5 Grading histologique de GILBERSTON,
d'après HOO-PARIS et LAGADIC et COHN-BENDIT ,
(HOO-PARIS S. 2003 et LAGADIC M, 1995).

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

Malgré tout, aucune classification ne fait l'unanimité chez les histopathologistes et les recherches continuent à ce sujet. L'hétérogénéité dans la nature histologique peut également être une limite pour l'histopathologie : en présence d'une tumeur volumineuse, ou encore de tumeurs différentes sur une même chaîne de mamelles. Une analyse précise de la totalité des lésions est nécessaire.(CORNUAU , C , 2005)

III Incidence des tumeurs mammaires

III.1 chez la chienne

- Le cancer mammaire est le néoplasme malin le plus fréquent chez la chienne(**Dorn, Cr. Et al** 1968) le taux d'incidence annuel a été estimé à 198/100.000*2 lorsque les incidences canines et humaines ont été ajustées à la même répartition de la population ; le taux d'incidence ajusté en fonction de l'âge était trois fois plus élevé . (**Dorn, Cr. Et al** 1968)

- Les taux spécifiques par âge des femelles ont augmenté de la même façon pour les deux espèces ; les taux canins (contrairement aux taux humains) ont continué à augmenter avec à peu près la même valeur exponentielle que dans le groupe d'âge plus jeune .(**Schneider, R.**1970)

- L'incidence exacte des tumeurs mammaires et le rapport bénin/malin sont difficiles à déterminer car les tumeurs bénignes particulièrement petites ne sont pas portées à l'attention du vétérinaire ou ne sont pas retirées chirurgicalement ; les tumeurs mammaires sont malignes . (**Schneider, R.**1970)

- Les dysplasies et les tumeurs mammaires bénignes et malignes ont augmenté en fréquence des glandes antérieures aux glandes postérieures, les dysplasies sont apparues avant les tumeurs palpables dans une étude sur les beagles; de multiples tumeurs ,la plupart de types de cellules histologiques différents ,sont fréquentes chez le chien. (**Warner, M.R.** 1976 et **Else, R.W et al** 1979)

III.2 chez la chatte:

- Les tumeurs mammaires sont les troisièmes en fréquence après les tumeurs cutanées et les lymphomes, et parmi les tumeurs chez les chats, elles représentent 12 % de toutes les tumeurs et 17 % des tumeurs chez les femelles .(**Dorn, Cr. Et al** 1968)

- L'incidence annuelle a été estimée à 12,8 pour 100 000 chats et 25,4 pour 100 000 chats femelles . (**Dorn, Cr. Et al** 1968)

- l'âge moyen à la première détection est de 10/11 ans avec une fourchette de 2,5-13 ans(**Hayes, H.M et al** 1981). le rapport entre les tumeurs malignes et bénignes a été estimé à 9:1(**Hayes, A.A. et al** 1985), et 4:1 .(**Misdorp, W.**,1991)

- Multiples tumeurs ,de type histologique similaire ou différent ,sont relativement courantes. dans le premier cas, la possibilité d'une atteinte lymphogène métastatique d'une tumeur primitive voisine doit être envisagée. (**Weyer, K., et al** 1972)

IV Diagnostic anatomopathologique et facteurs de pronostic des tumeurs mammaires canine

IV.1 1- Etude anatomo-clinique et histologique des tumeurs mammaires chez la chienne

IV.1.1 1-1 Commémoratifs et anamnèse :

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

Généralement, les chiens ayant des tumeurs mammaires âgée de 8 à 10 ans, non stérilisée ou tardivement, présentent une apparente bonne santé, excepté ceux pour lesquels le stade de la maladie est avancé ainsi que ceux présentant un carcinome mammaire inflammatoire. Les chiens appartenant à ces deux catégories ont une atteinte systémique de l'organisme. Ils peuvent présenter des modifications au niveau sanguin exemple les anomalies de la numération formule sanguine, nous les classons en différentes catégories : « anémie, troubles de la coagulation, leucocytose, leucopénie, thrombocytose, thrombopénie... » avec notamment des coagulopathies, ainsi que des disséminations métastatiques plus ou moins

importantes (**Faculté de médecine Xavier BICHAT**. 2015 , **Khan S.A., et al** 1994, et **Perez Alenza M. D.,et al** 1998)

La durée d'évolution des signes cliniques est très variable, de quelques jours à plusieurs mois, les tumeurs les plus agressives évoluent sur une courte durée (**Lefrancois T.,et al** 2001, **Peña L., et al** 2013)

IV.1.2 Motifs de consultation

Le principal motif de consultation est la découverte d'une tuméfaction mammaire, nodules mammaires visibles et/ou palpables par le propriétaire. Fréquemment, la chienne est présentée plusieurs mois après l'apparition des lésions. Plus rarement, le motif de consultation est une dyspnée ou une asthénie : il s'agit alors généralement de cas avancés (**Estrada M.,et al** 1984). Les tumeurs mammaires peuvent également être découvertes par le vétérinaire au cours d'une consultation ayant un autre motif de découverte fortuite lors d'examen de routine. (**Lefrancois T., et al** 2001)

Le diagnostic différentiel comprend une hypertrophie mammaire (stimulation hormonale endogène ou exogène), une mammite (après les chaleurs ou le part), une gestation ou lactation de pseudogestation, des kystes ou enfin une néoplasie cutanée ou sous-cutanée d'origine non mammaire (mastocytome, lipome, lymphome...) .(**Estrada M.,et al** 1984)

IV.1.3 Signes cliniques

IV.1.3.1 Analyse du processus tumoral au niveau local

L'examen clinique doit indiquer plusieurs critères physiques déterminants dans la prise en charge du cas. Une attention toute particulière doit être donnée au nombre de lésions, à leur localisation, à leur taille (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), à la recherche d'une inflammation ou d'une ulcération, à la consistance plus ou moins hétérogène du tissu, et la présence d'adhérences avec les plans profonds (**Peña L., et al 2013, Lagadic M. 2016**). Ces signes cliniques de malignité sont primordiaux pour le pronostic.

Les signes généraux sont moins fréquents. Ils sont présents lors de cancer avancé métastatique ou de carcinome inflammatoire. Leur sévérité dépend de l'extension et de la localisation des métastases. Ils comprennent fatigue, léthargie et perte de poids. Dans le cas particulier du carcinome inflammatoire, on note localement de l'oedème, de la chaleur, une inflammation cutanée, de la douleur, associés à des nodules multiples sur la peau glabre de la face interne des cuisses et de l'abdomen ; les signes généraux sont de la faiblesse, une perte de poids, une polyuropolydipsie (**Khan S.A., et al 1994, Lagadic M. 2015**).

Ces informations permettront, par la suite, de déterminer le stade clinique de la maladie et le choix thérapeutique (**Filder I. J. et al 1976**)

IV.1.3.1.1 Morphologie générale des tumeurs mammaires

La taille des nodules est variable, quelques millimètres à plusieurs centimètres. Le nombre de nodules par mamelle et le nombre de mamelles concernées sont également variables.

Dans 50 à 60% des cas il y a plus d'un seul nodule (**GABLI .Z 2018**) 65 à 70% des tumeurs concernent les deux paires de mamelles les plus caudales (**Murakami Y., et al 2000**)

Les nodules sont plus ou moins mobilisables, plus ou moins circonscrits, adhérents ou non au plan musculaire profond (**Lagadic M. 2016**)

La consistance des nodules est variable, elle peut être ferme, indurée, dépressible.

L'aspect peut aller d'une simple zone érythémateuse jusqu'à l'ulcération voire la nécrose.

Les noeuds lymphatiques peuvent être cliniquement atteints, ils présentent alors une taille hypertrophiée, une consistance modifiée (induration, fermeté...). Il faut toutefois noter que les signes cliniques d'une dissémination lymphatique des métastases sont rares, notamment lorsque la prise en charge de l'animal est faite rapidement après la mise en place du processus tumoral (**Alenza D.P., et al 2000**).

IV.1.3.1.2 Ulcération de la tumeur

L'ulcération d'une tumeur mammaire est un paramètre fréquemment associé à un pronostic réservé, notamment par l'augmentation du risque de métastases (**GABLI .Z** 2018)

Cependant, c'est un facteur pronostique à nuancer, car il peut être source d'erreurs.

La présence d'ulcérations sur une tumeur de petite taille constitue donc un critère pronostique intéressant pour le vétérinaire car elle peut être un signe de malignité avancé facilement repérable. (**GABLI .Z** 2018)

IV.1.3.1.3 Localisation du processus tumoral

Dans 65 à 70% des cas de tumeurs montre que les deux paires de glandes mammaires caudales, à savoir M4 et M5, sont les plus souvent atteintes et les glandes mammaires M1 sont rarement concernées (**GABLI .Z** 2018)

IV.1.3.1.4 Vitesse de croissance tumorale

Une croissance rapide semble de mauvais pronostic. Mais, une étude menée ne montre pas de lien significatif entre la vitesse de croissance tumorale et la survie.

Ce paramètre pourrait donc être intéressant à suivre, mais cela reste un critère peu fiable. (**Morris J.S., et al** 1998)

IV.1.3.1.5 Mode de croissance tumorale

Une étude, menée par (**Rutteman G.R.**1990) a montré qu'une croissance tumorale selon un mode infiltrant avec adhérence à la peau ou au tissu environnant était de mauvais pronostic. Les auteurs ont noté une diminution du taux de survie à deux ans (**Rutteman G.R.**1990) . Mais, une étude menée par n'a pas démontré de lien significatif entre le mode de croissance et la survie.

IV.1.3.1.6 Taille de la tumeur

Le taux de survie ainsi que le taux de métastases sont significativement corrélés à la taille de la tumeur mammaire. Comme le démontre les données présentées dans la figure n°13, nous pouvons affirmer que plus la tumeur est volumineuse, plus l'espérance de vie de l'animal diminue. (**GABLI .Z** 2018)

Il faut cependant noter que lors de métastases locorégionales ou à distance, la valeur pronostique de la taille diminue. (**Kang J et al.** 2007)

L'équipe de (**Pereira C., et al** 2003) rapporte une corrélation significative entre la taille tumorale et l'accroissement du risque de malignité.

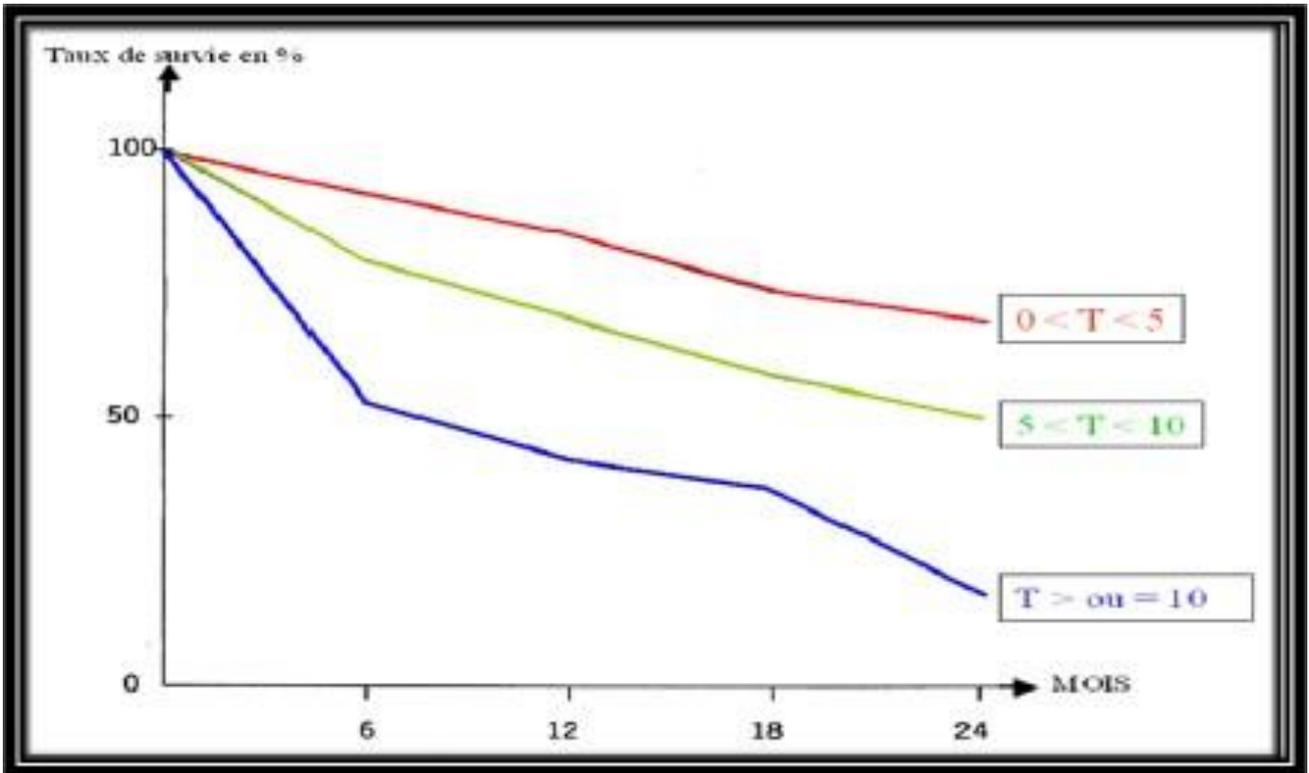


Figure 12 : Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur(T) (Brassart G.2008)

DEUXIEME
PARTIE
ETUDE
EXPERIMENTALE

Ce travail a pour but de procéder à l'étude histopathologique des aspects lésionnels, de les interpréter, afin de préciser des diagnostics qui révèlent la nature cancéreuse d'une tumeur mammaire et évaluer un pronostic pour juger des effets thérapeutiques.

L'examen histopathologique regroupe un ensemble de procédés et de techniques que subit le prélèvement avant de pouvoir être examiné en microscope au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique vétérinaires de l'institut Pasteur d'Algérie.

V Matériel et méthodes

V.1 Matériel

V.1.1 Matériel biologique

Les prélèvements sont des masses tumorales mammaires au nombre de 6 provenant de plusieurs vétérinaires adressées au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques vétérinaires de l'Institut Pasteur d'Algérie.

Les prélèvements sont issus de chiennes (n=2 âge moyen 7,5 ans) et de chattes (n=4 , âge moyen 13 ans).

V.1.2 Matériel non biologique

L'appareillage, les réactifs et les produits chimiques utilisés dans cette étude, proviennent de plusieurs firmes (voir annexes) et ont été fournis par le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques vétérinaires de l'institut Pasteur d'Algérie.

VI Méthodes

VI.1 Examen macroscopique

C'est une technique effectuée à l'œil nu après un prélèvement d'autopsie, biopsie et/ou un prélèvement cytologique.



Figure 13: Observation macroscopique d'une tumeur mammaire (photo originale)

Le prélèvement est décrit et mesuré et schématisé.

On sélectionne des tranches de section de 5 mm d'épaisseur d'intérêt adapté à la pathologie et les mettre dans des cassettes d'inclusion, en veillant à bien identifier la cassette.

Les cassettes sont ensuite placées dans du formol à 4% en attente de leur déshydratation.

VI.2 La Déshydratation et éclaircissement

C'est la deuxième technique effectuée pour obtenir une déshydratation et un bon éclaircissement des fragments afin de faciliter l'inclusion.

Les fragments (contenus dans les cassettes) préalablement fixés au formaldéhyde 4% sont chargés dans le panier à cassettes de l'automate, sous pression et chaleur constantes qui va changer automatiquement les bains de trempage comme suit :

Déshydratation : c'est une succession de 3 bains d'alcool à degrés croissants

-Alcool 1 (90°) :1 heure.

-Alcool 2 (96°) : 30 minutes.

-Alcool 3 (absol) : 30 minutes.

Eclaircissement : c'est une succession de 3 bains de xylène afin de perfuser de façon homogène tous les prélèvements.

-Xylène 1 : 2 heures.

-Xylène 2 : 2 heures.

-Xylène 3 : 1 heure.

Imprégnation : comporte 2 bains de paraffine à 56°

-Paraffine 1 : 8 heures.

-Paraffine 2 : 1 heure.

Le cycle dure environ 16heures.



Figure 14: automate de déshydratation (photo originale)

VI.3 Inclusion

Permet d'effectuer le moulage du prélèvement dans un bloc de paraffine.

Cette imprégnation est effectuée dans une station d'enrobage en mettant les cassettes dans des moules en fer, les enrober dans de la paraffine liquide puis les laisser refroidir à -20°C .



Figure 15: Station d'enrobage (photo originale)

VI.4 Microtomie

Ce mode opératoire permet d'obtenir un ruban d'une seule couche de cellules étalé dans des lames.



Figure 16: Microtome (photo originale)

Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on y fait des coupes de $3\mu\text{m}$ d'épaisseur (grâce à un microtome) pour obtenir une seule couche de cellules . Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban passant par les étapes suivantes :

- Éliminer l'excès de paraffine a l'aide d'un couteau.
- Fixer le bloc sur le microtome.
- Dégrossir le bloc sur le microtome.
- Dégrossir le bloc a $20\mu\text{m}$ puis $10\mu\text{m}$ jusqu'à l'apparition de l'empreinte du fragment.
- Couper un ruban de $3\mu\text{m}$.

-Poser le ruban dans le bain marie 37°, l'étaler sur les lames puis laisser sécher dans une étuve a 65° pendant 2 heures.

VI.5 Coloration histologique Hématéine-Eosine

C'est la technique de coloration histologie **HEMATOXYLINE EOSINE** des coupes paraffine.



Figure 17:Bacs de coloration (photo originale)

Avant coloration histologique :

-Placer les lames 2h a l'étuve 56°C pour une meilleure adhésion des coupes sur les lames.

-Déparaffiner les lames par deux bains e xylène pendant 20min chacun.

-Réhydratation des lames par deux bains d'alcool pendant 5 min chacun.

-Rinçage a l'eau courante.

- **Hématoxyline Eosine :**

- Filtrer l'HEMATOXYLINE sur papier filtre pour éliminer les dépôts.

- Coloration des lames a l'hétoxyline de Harris pendant 30 secondes.

- Rinçage à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau devienne claire.

- Coloration des lames a l'EOSINE pendant 1 min

- Rinçage à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau devienne claire

- Tromper les lames rapidement dans l'Alcool 90°.

- Laisser sécher a l'air

- Montage des lames (Eukitt ®)

VI.6 Montage des lames

Le but du montage des lames est de donner une visibilité bien claire des tissus histologiques.

Mettre une goutte d'Eukitt® (baume de montage) à l'aide d'une pipette sur la lame colorée puis tremper la lamelle dans le xylène, puis déposer la lamelle sur la lame et laisser sécher.

-écrire le code sur les lames

VI.7 Lecture et prise de photographies

La lecture s'est effectuée à l'aide d'un microscope photonique de marque ZEISSaxiostar plus a des grossissements différents (X4, X10 , X40et X 100).

La prise de photographies illustrant les structures tissulaire se fait a l'aide d'un appareil photo canon.

CHAPITRE II

I Résultats

I.1 *Etude macroscopique*

Sur l'ensemble des tumeurs mammaires reçues qui sont en nombre de (06) issus de chats et chiens femelles adultes (âgées entre 7 et 15 ans) .

On note qu'elles ont toutes une consistance ferme recouverte d'un tissu cutané pileux.

Les masses ont majoritairement un aspect nodulaire, de couleurs blanches hétérogènes



Figure 18: Tumeur mammaire (photo originale)

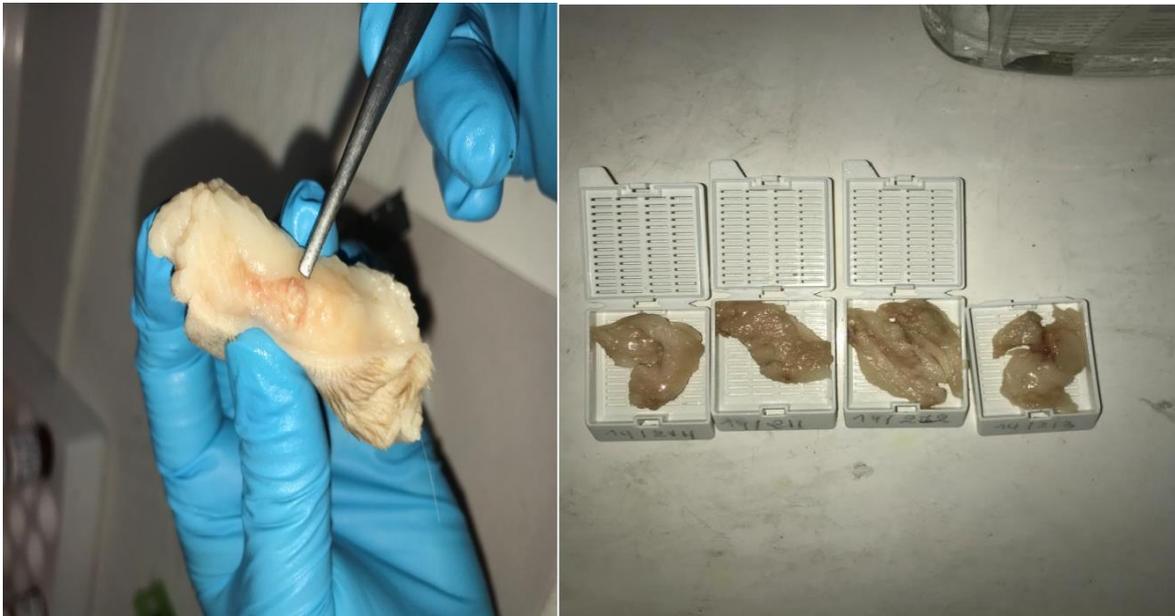


Figure 19: Fragment tumeur mammaire (photo originale)

Dans l'un des cas ,on note a la coupe , une consistance hétérogène , associant des zones fermes et des zone a consistance diminuée , ainsi que la présence d'une structure macro kystique contenant un liquide hémorragique et entourée d'un tissu néo formé de couleur blanche hétérogène .



Figure 20: tumeur mammaire (photo originale)

Associé à cette masse, on remarque la présence d'un nœud lymphatique de couleur rouge sombre.



Figure 21: nœud lymphatique (photo originale)

1.2 Etude microscopique

Les résultats obtenus pour l'évaluation histopathologique de six (06) tumeurs mammaires ont démontré que toutes ces tumeurs étaient malignes.

- 1- Une tumeur prélevée sur une chatte a été diagnostiquée comme **Adénocarcinome mammaire tubulo-papillaire complexe de grade III en voie de dissémination métastatique.**

A l'examen histopathologique elle présentait un aspect non encapsulé et une croissance infiltrante. (Figure 22) Cette tumeur était constituée d'une prolifération de cellules épithéliales polyédriques jointives, disposées en structures tubulo-canales présentant parfois des projections papillaires. (Figure 23)

Le stroma tumoral était de nature fibrovasculaire montrant des foyers myxoïdes. (Figure 24)

La composante néoplasique était composée de cellules de taille moyenne à grande avec des atypies cytonucléaires marquées. Le noyau ovoïde, régulier, nucléolé à chromatine mottée. Le cytoplasme quant à lui était acidophile moyennement abondant et bien délimité (Figure 25). Des emboles vasculaires (Figure 26) et des foyers de nécrose (Figure 27) ont été observés lors de l'examen de cette tumeur.

L'index mitotique a été évalué à en moyenne 03 mitoses par champ au fort grossissement

Le grading a été effectué selon la méthode de Peña et Clemente.

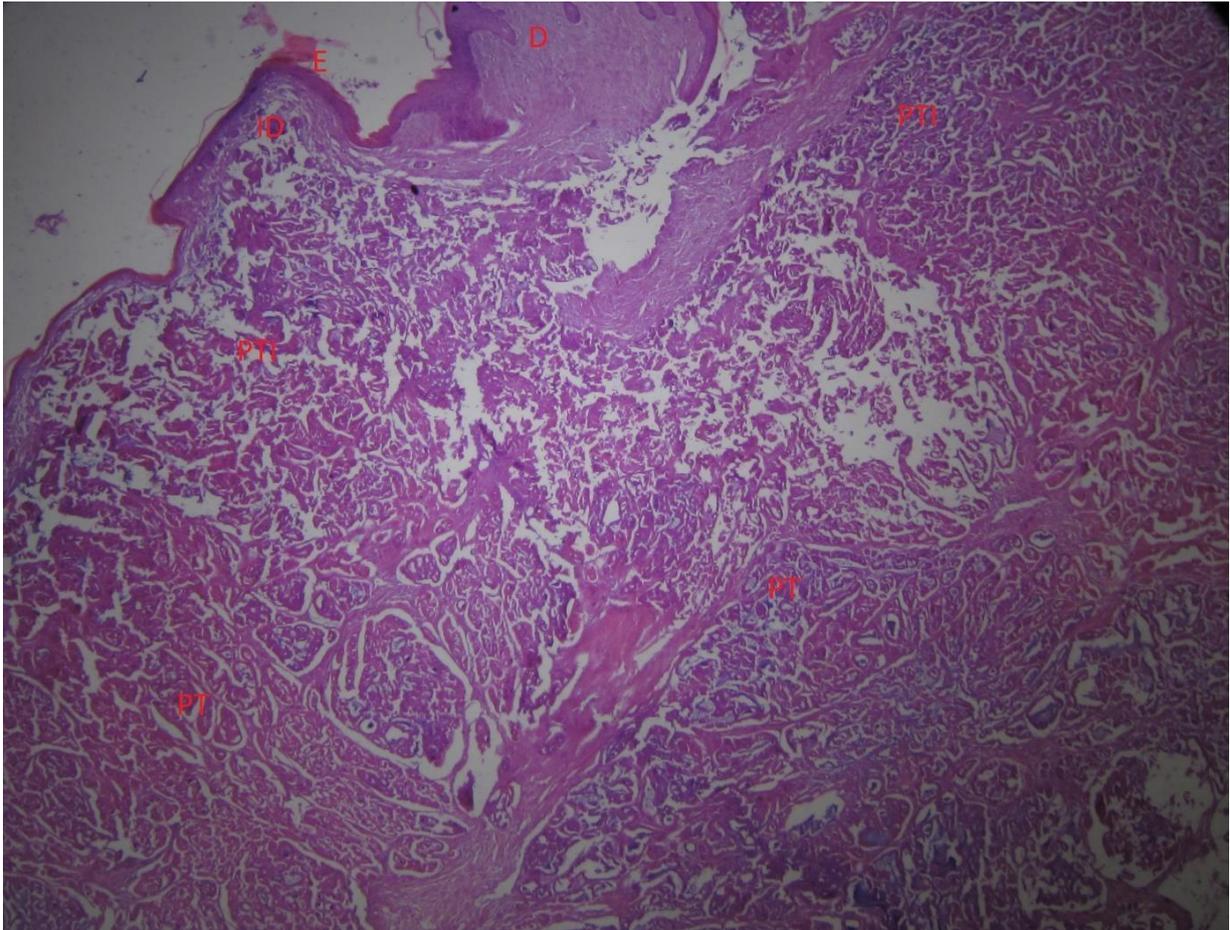


Figure 22: Prolifération tumorale non encapsulée à croissance infiltrante coloration hématoxyline éosine, grossissement x4.

**d : derme, pti : prolifération tumorale infiltrante, pt : prolifération tumorale,
e : épiderme, id : infiltration du derme**

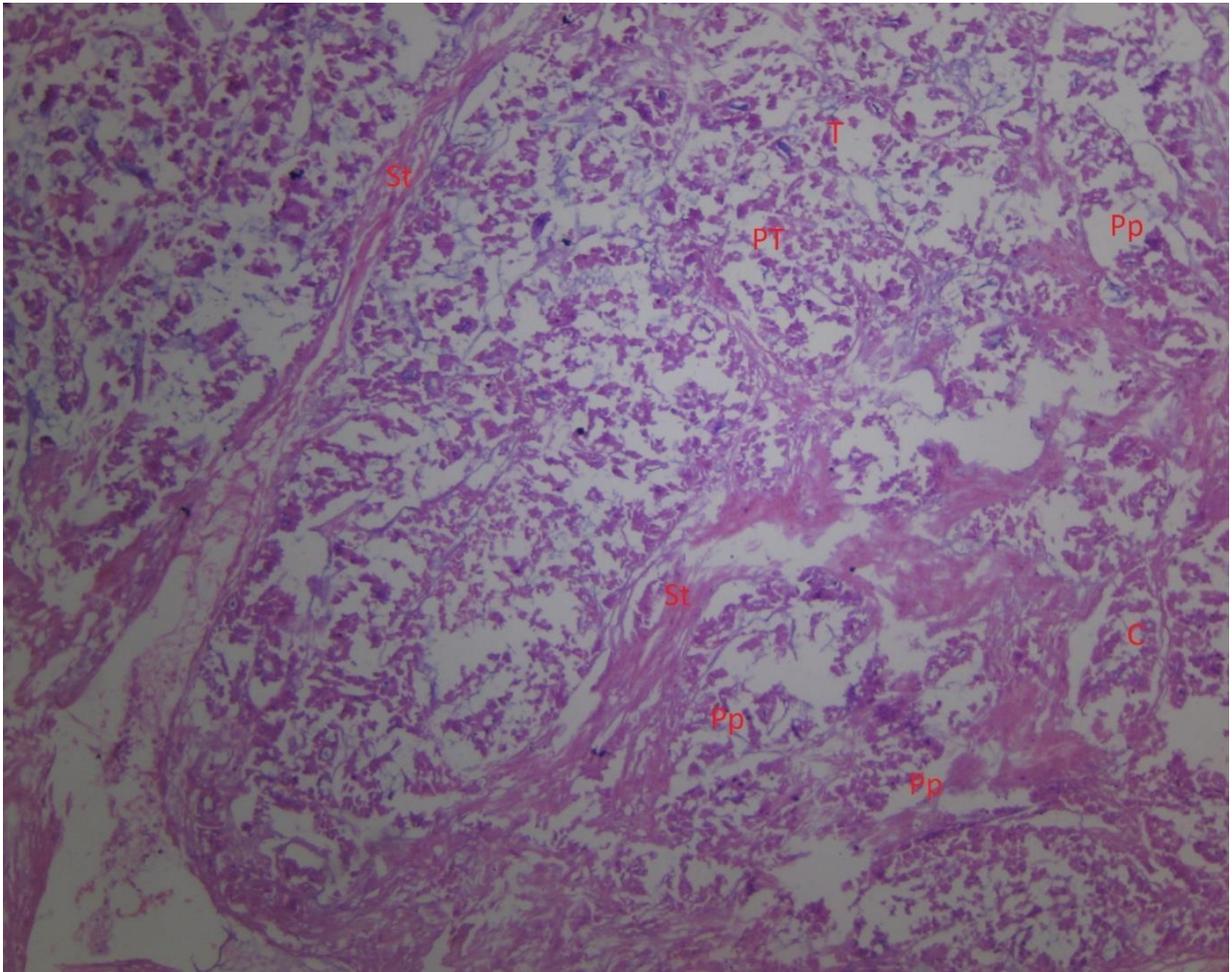


Figure 23: Organisation en tubes et canaux avec quelques projections papillaires, coloration hématoxyline éosine, grossissement X10.

st : stroma, pp : projection papillaire, c : canal, pt : prolifération tumorale

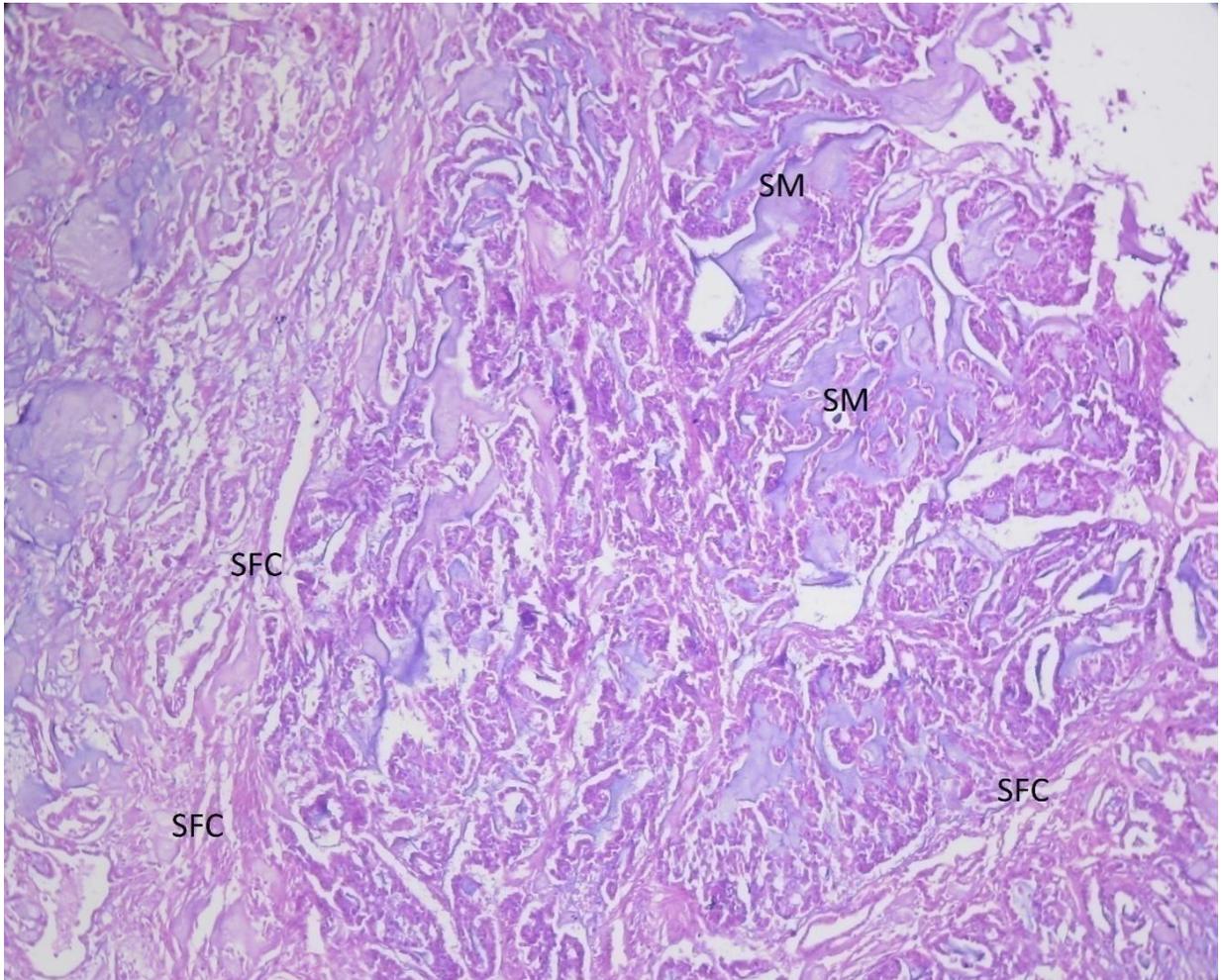


Figure 24: Stroma coloration hematoxiline éosine, Grossissement x10. Figure 3 : Stroma coloration Hématoxiline éosine, grossissement x10

sfc : stroma fibro conjonctif, sm : stroma myxoïde

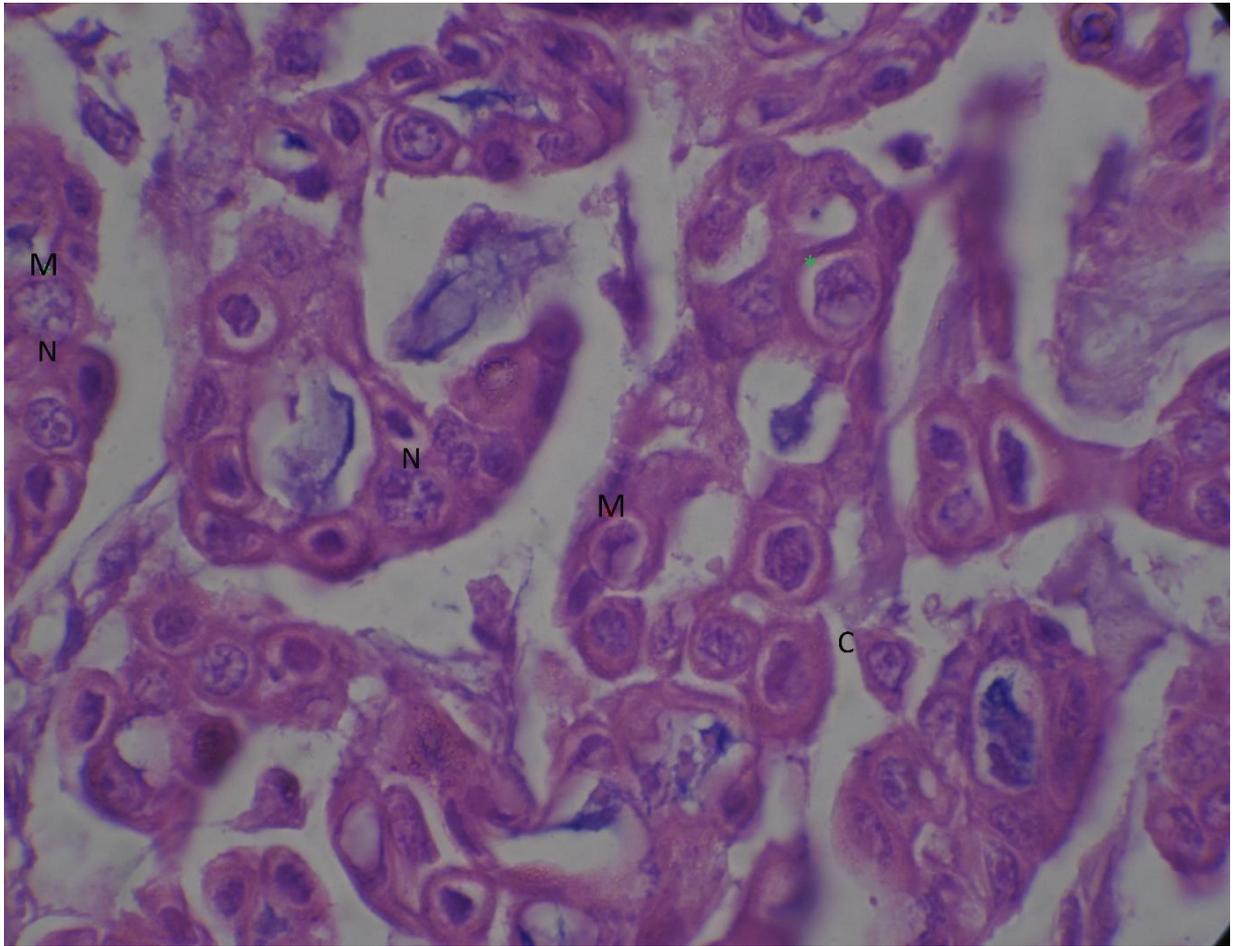


Figure 25 : Critères cytologique , aspect noyau , cytoplasme , atypies , coloratio hematoxyline éosine, grossissement x 100

n : noyau, c : cytoplasme, m : mitose

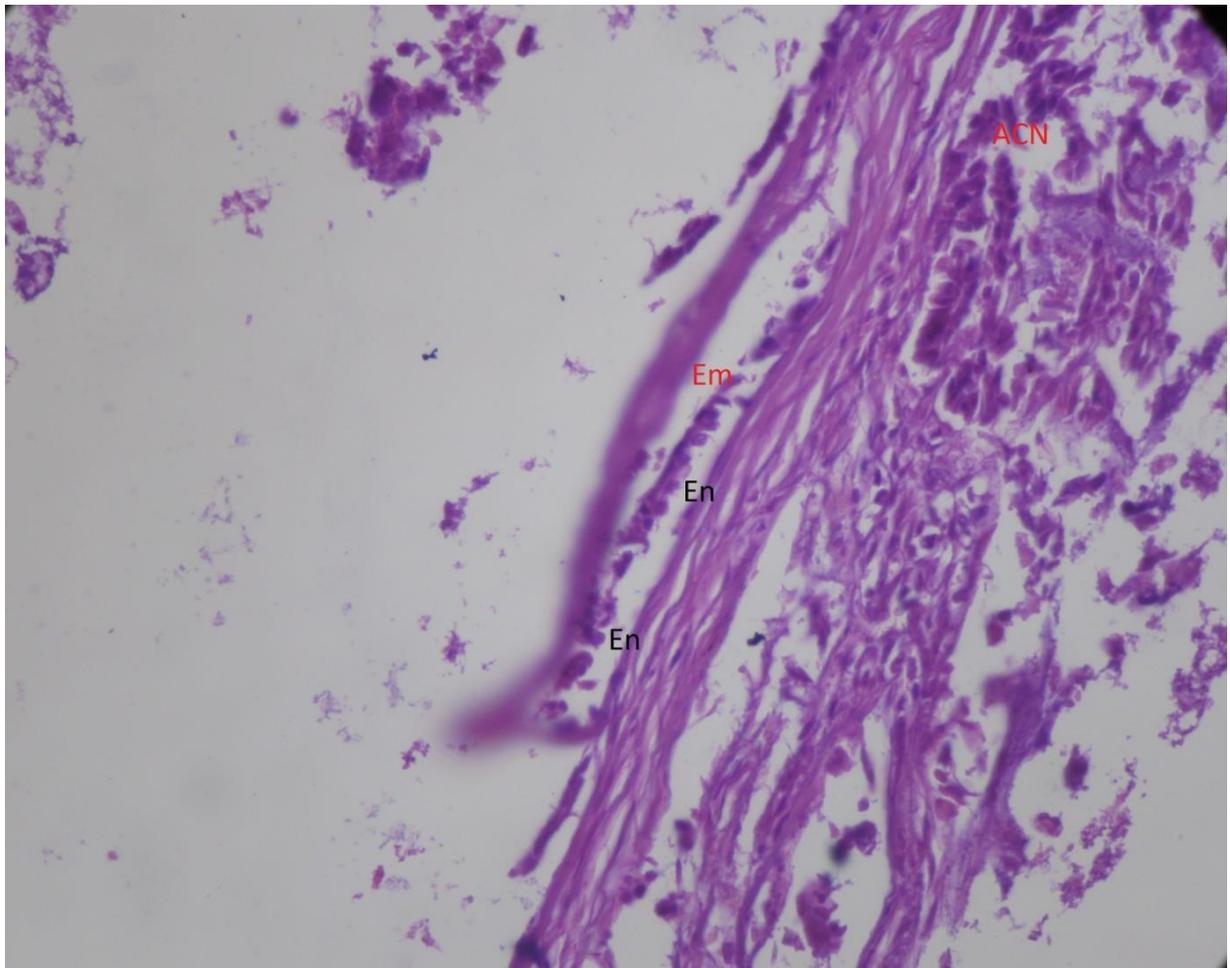


Figure 26: Embole vasculaire, coloration hématoxyline éosine, grossissement x 40.

en : endothélium, em : embolie vasculaire, acn : atypies cytonucléaires

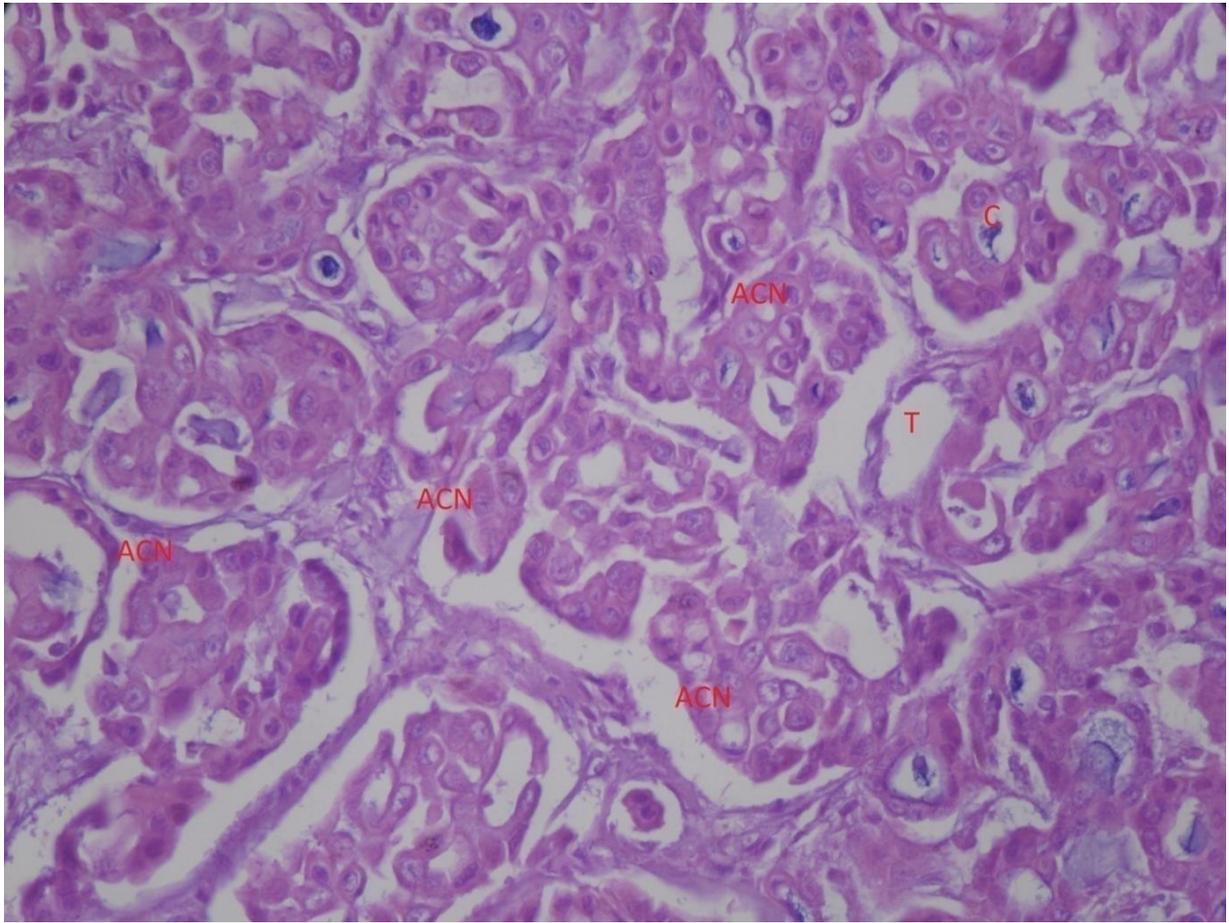


Figure 27: Critères cytologique et atypiques, coloraton hématoxiline éosine, grossissement x40.

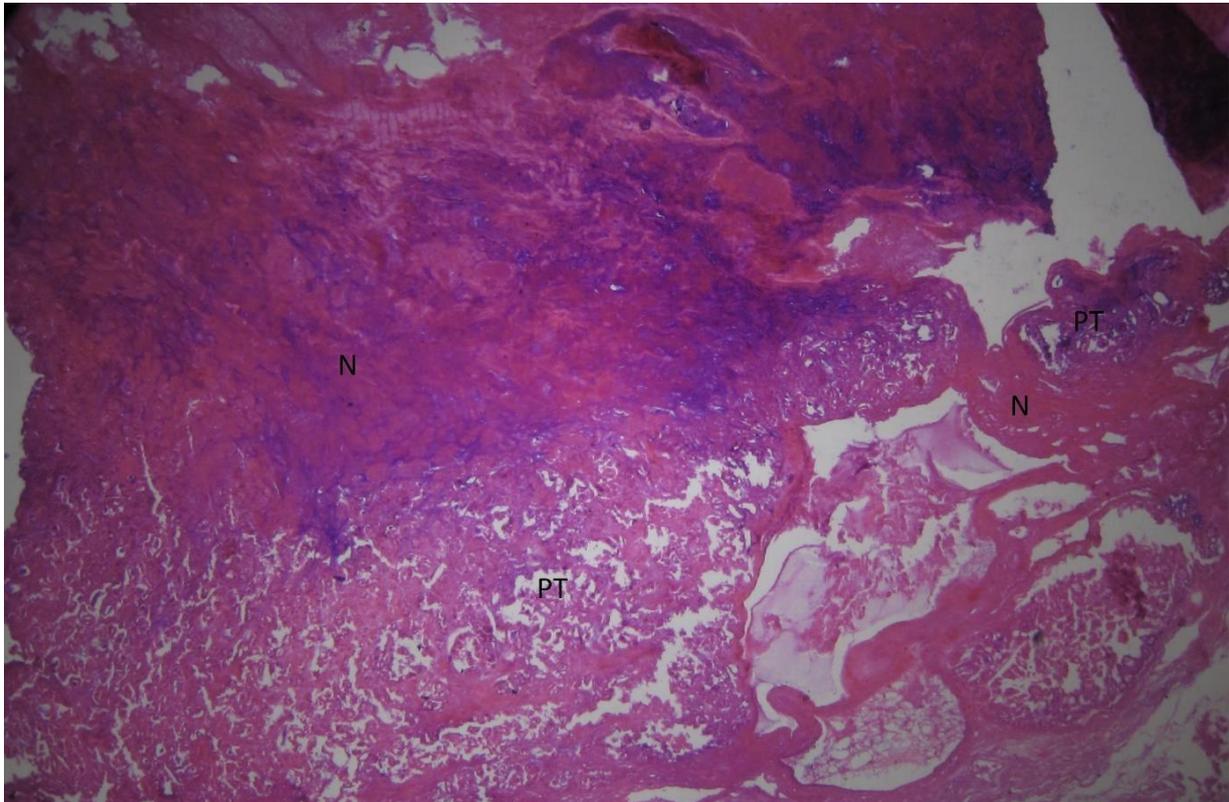


Figure28: Remaniment nécrotique , coloration hémotaxiline éosine , grossissement x10.

n : nécrose, pt : prolifération tumorale

2- Quatre tumeurs ont été diagnostiquées comme **Adénocarcinome mammaire tubulo-papillaire simple de grade II** prélevées sur une chienne et 03 chattes .

A l'examen histopathologique elles présentaient un aspect partiellement encapsulé et une croissance infiltrante. (Figure 31 et 32) Ces tumeurs étaient constituées d'une prolifération de cellules épithéliales polyédriques jointives, disposées en structures tubulo-canales présentant parfois des projections papillaires. (Figure 33 et 34)

Le stroma tumoral était conjonctif grêle. (Figure 35)

La composante néoplasique était composée de cellules de taille moyenne à grande montrant des atypies cytonucléaires modérées, à noyau ovoïde, régulier, nucléolé à chromatine mottée. Le cytoplasme quant à lui était acidophile moyennement abondant et mal délimité (Figure 36 et 37).

L'index mitotique a été évalué à une mitose par champ au fort grossièrement.

Le grading a été effectué selon la méthode de Peña et Clemente.

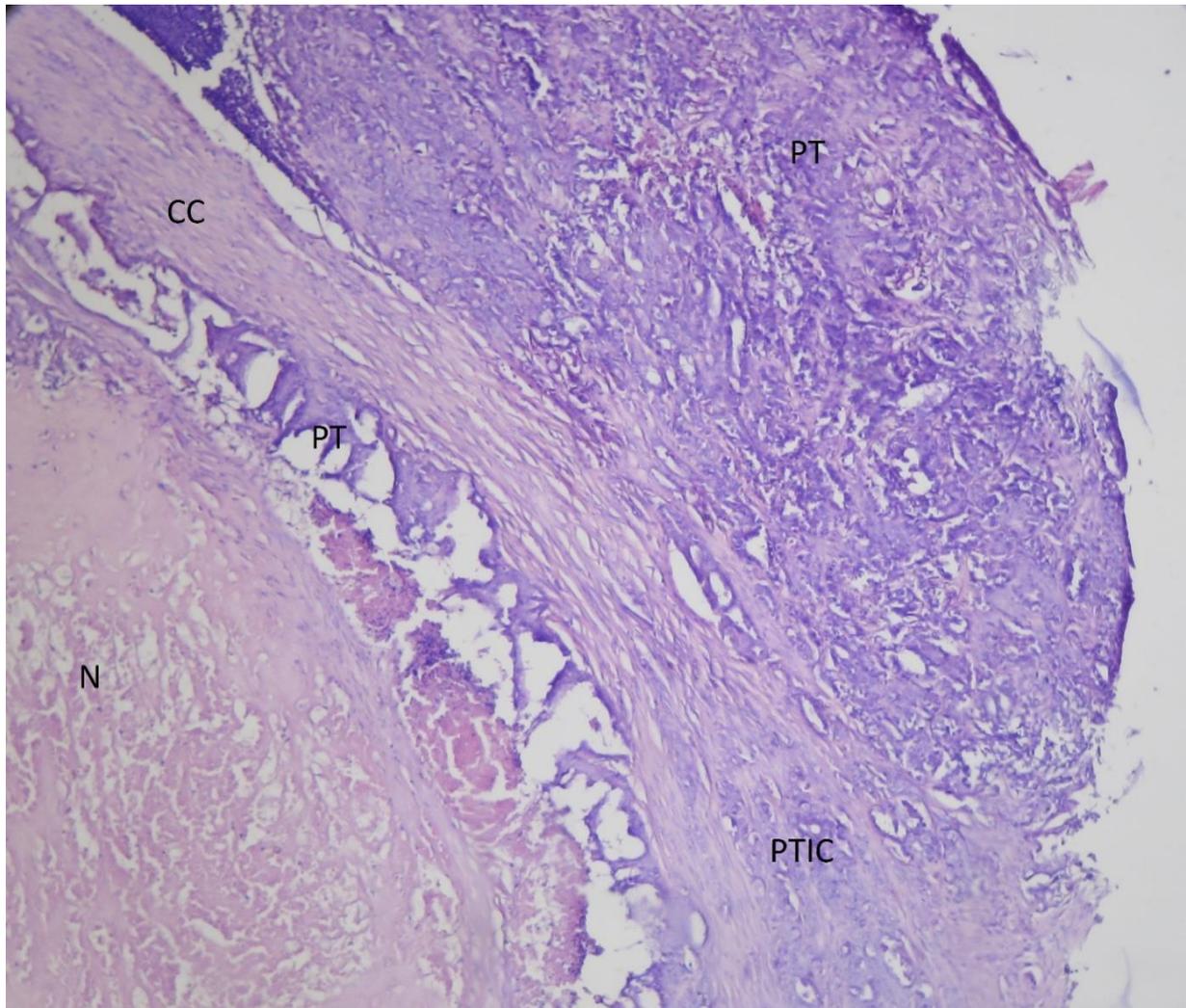


Figure29: Capsule et croissance infiltrante , hématoxyline éosine grossissement x4 .

pt : prolifération tumorale, ptic : prolifération tumorale infiltrant la capsule,

n : nécrose, cc : capsule conjonctive

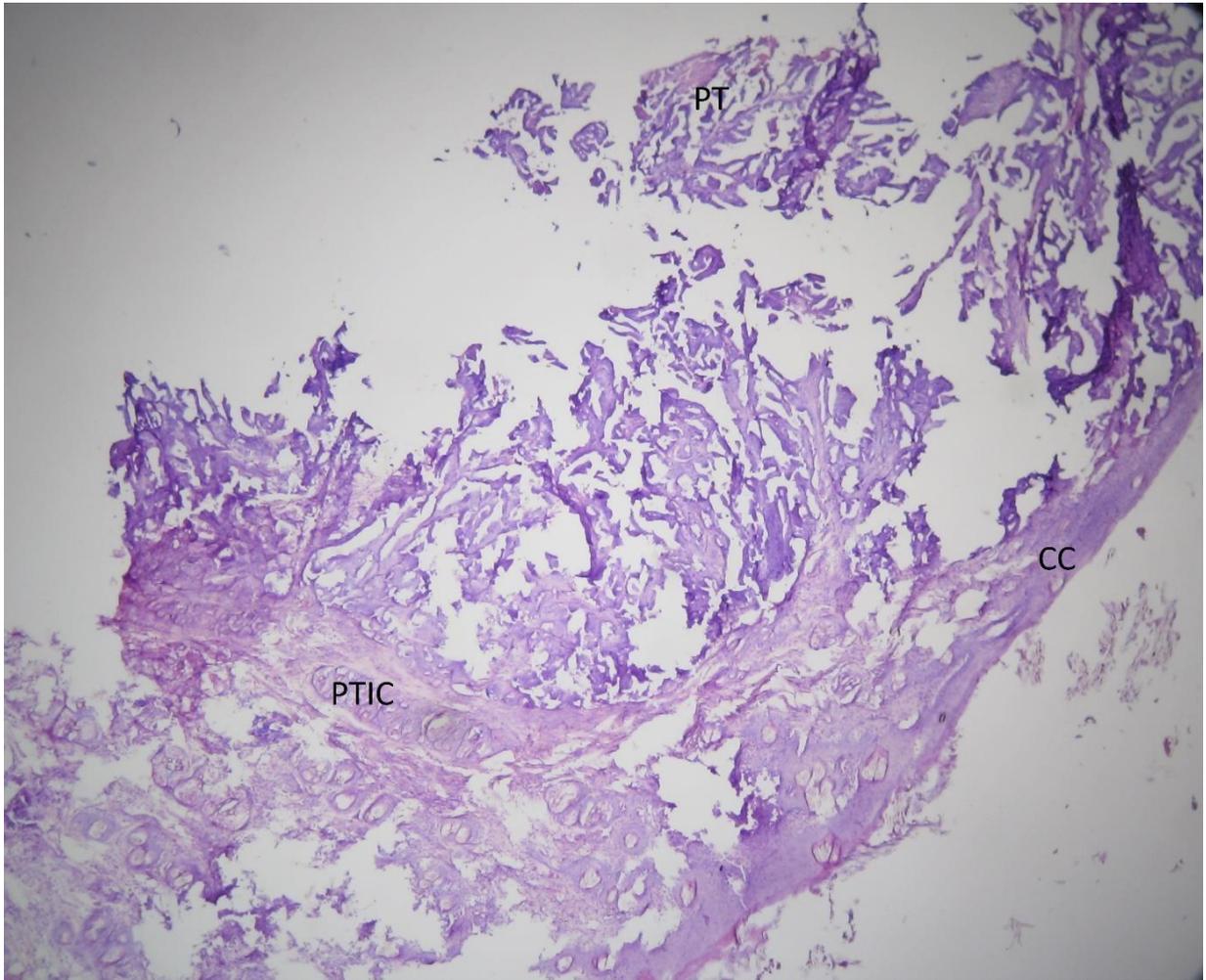


Figure30: Capsule et croissance infiltrante , hématoxyline éosine grossissement 4
ptic : prolifération tumorale infiltrant la capsule, n : nécrose, cc : capsule conjonctive

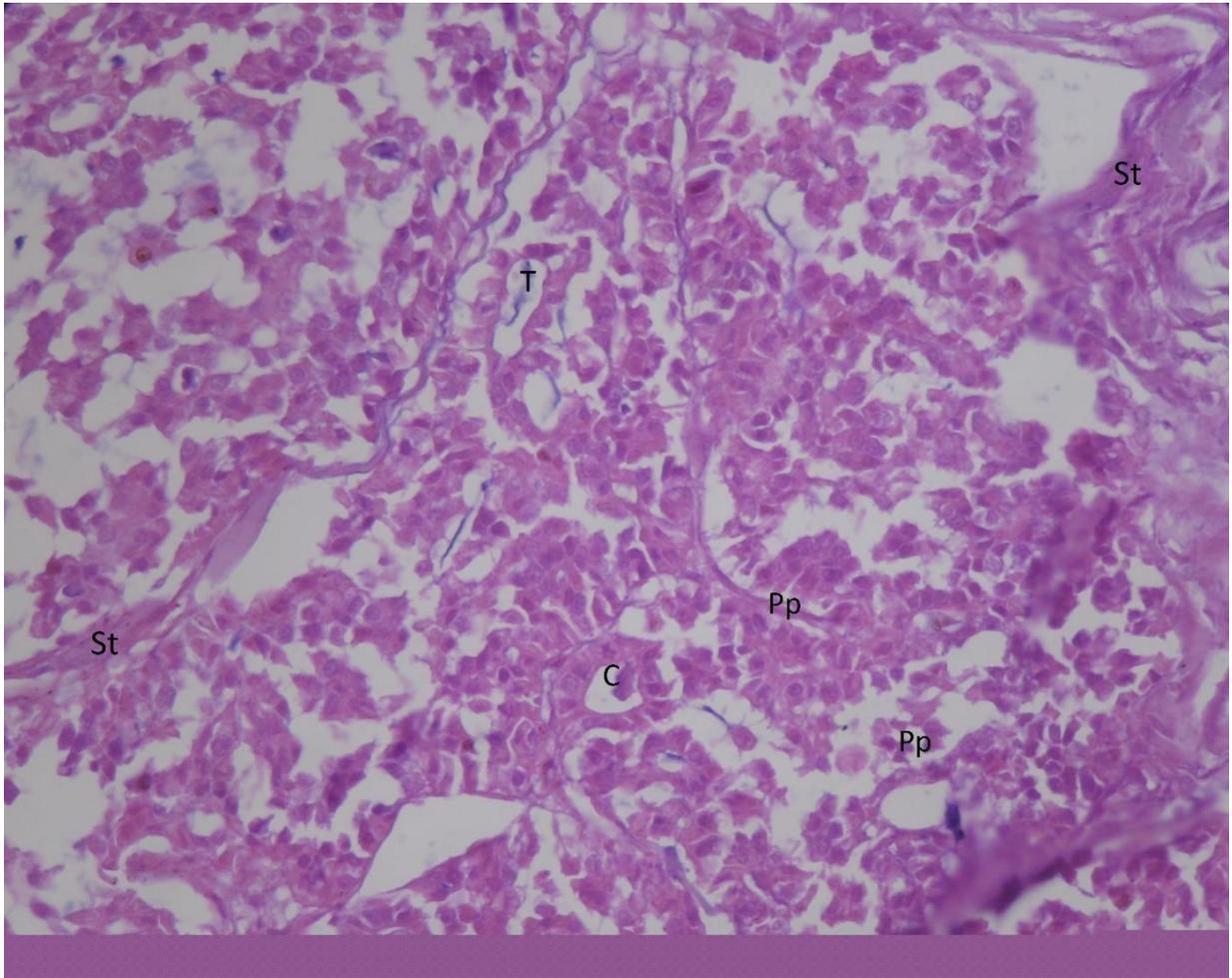


Figure 31: Structure tubulo-papillaires , hématoxyline éosine grossissement x10.

pp : projection papillaire, c : canal, st : stroma, t : tube

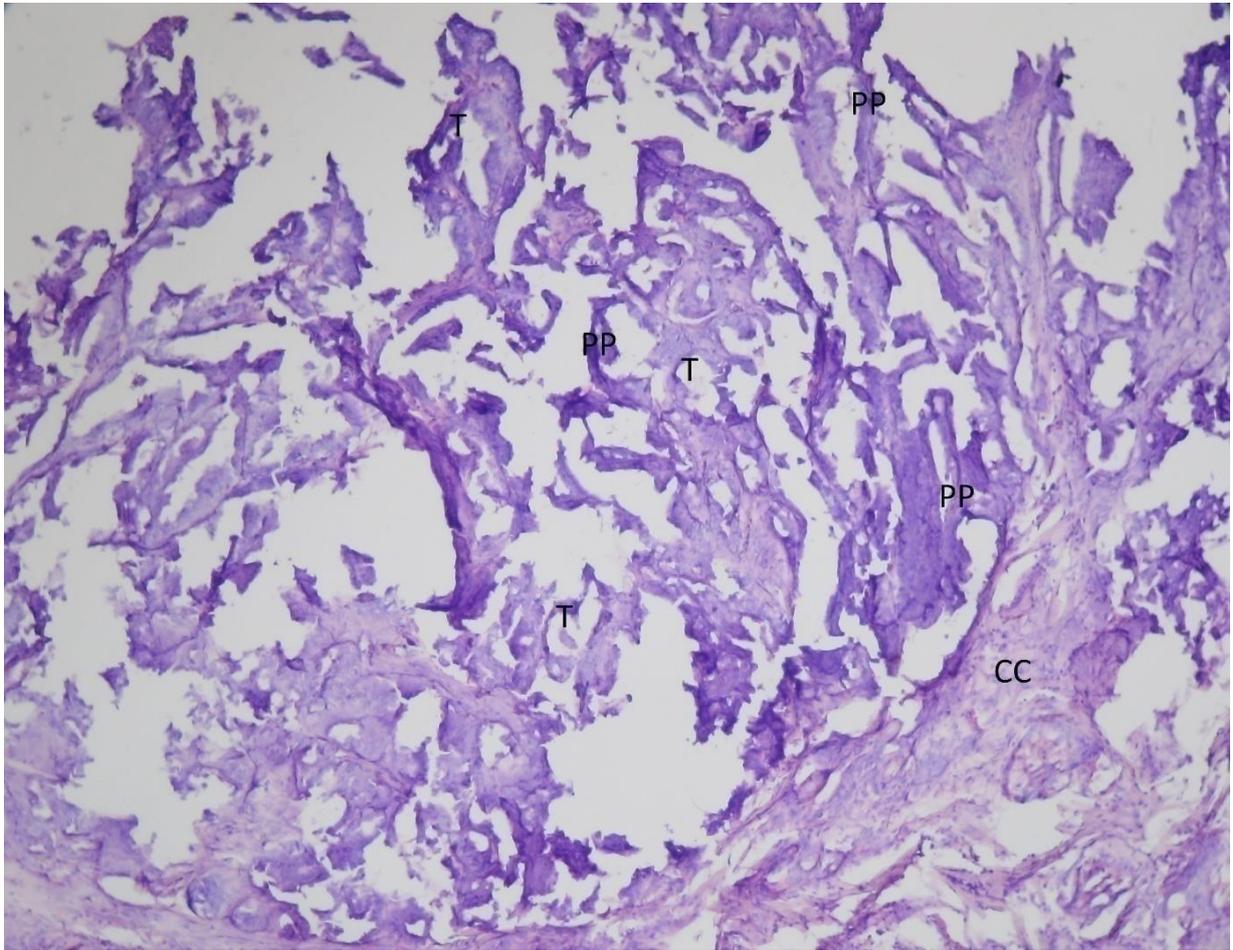


Figure32: Structure tubulo-papillaires, hématoxyline éosine grossissement x10.

pp : projection papillaire, t : tubule, cc : capsule conjonctive

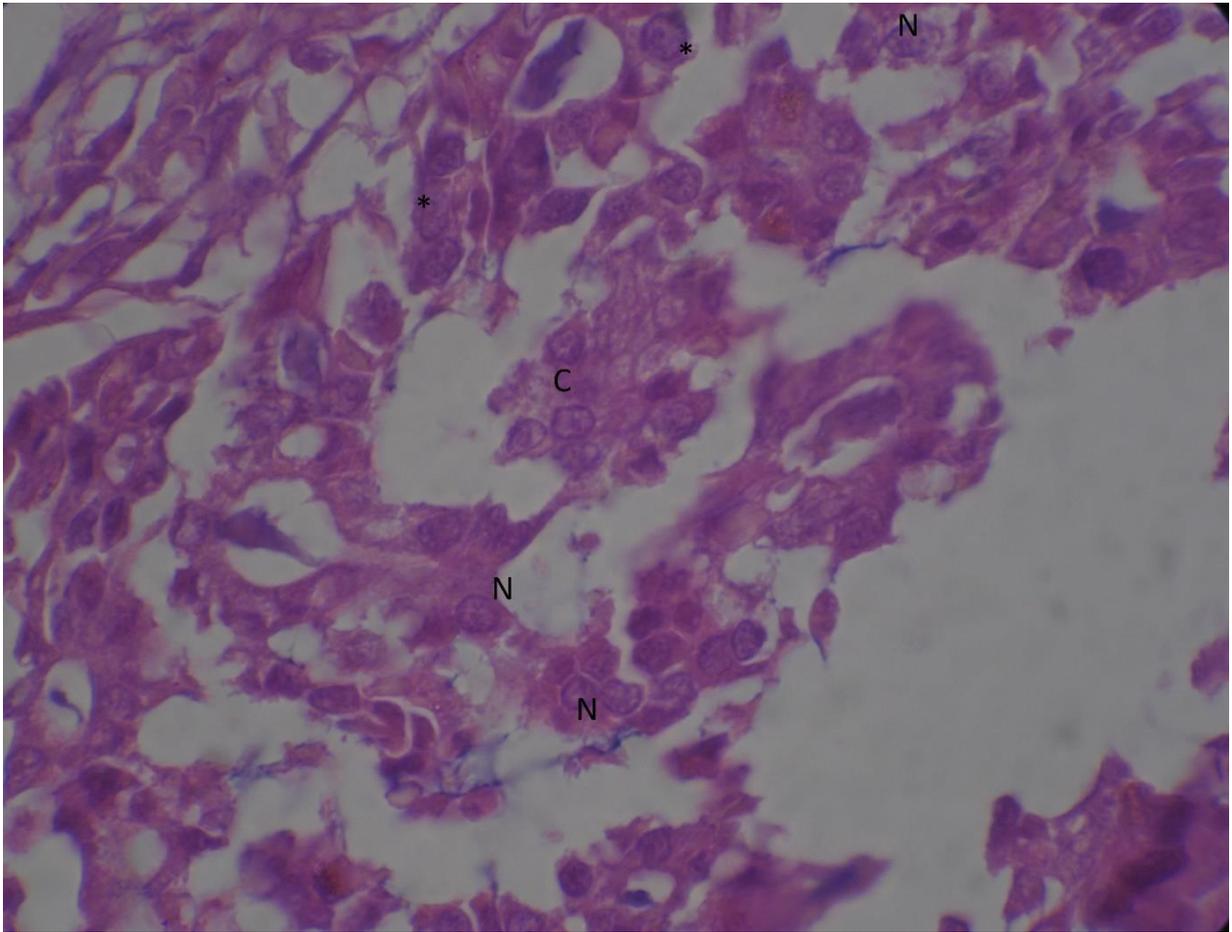


Figure33: Critères cytologiques.coloration hématoxyline éosine grossissement x100.

*** : Les atypies, c : canal, n : noyau**

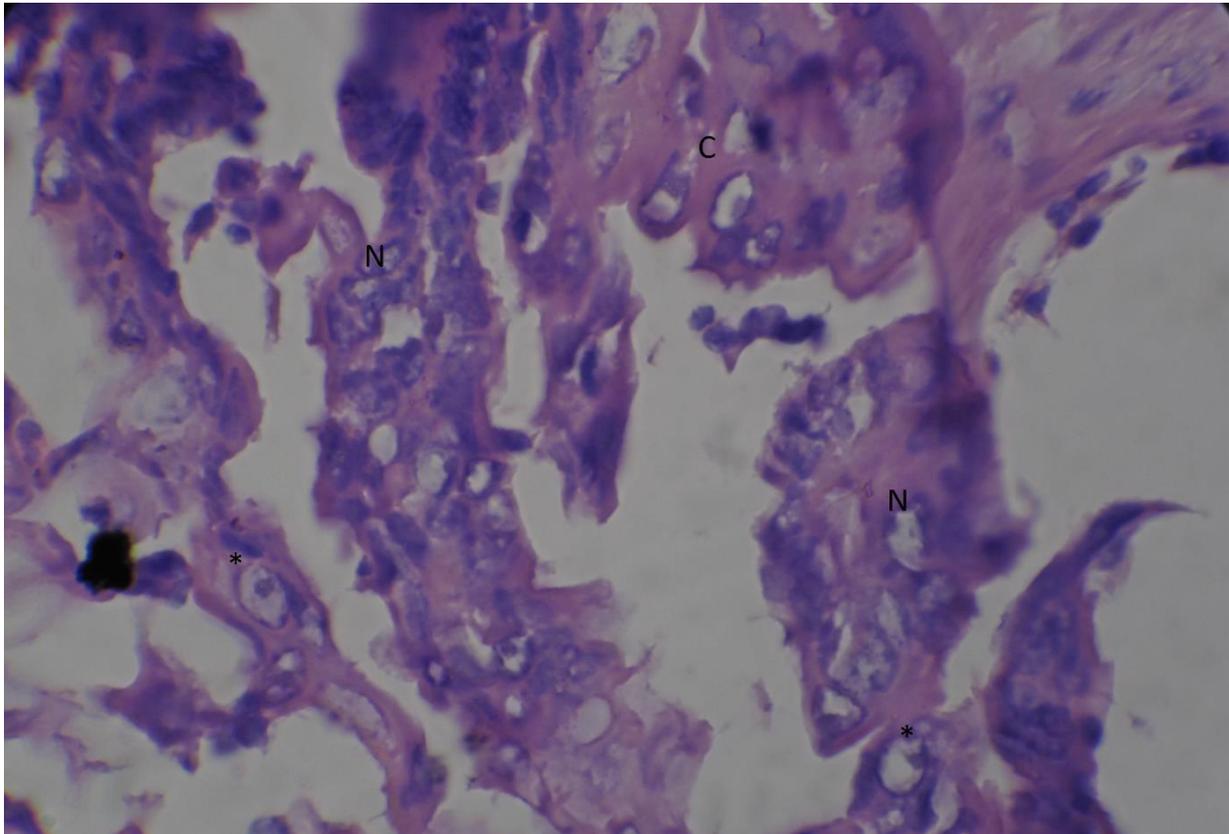


Figure34: Critères cytologiques. Hématoxyline éosine grossissement x100.

3- Enfin, une tumeur issue d'une chienne a été diagnostiquée **adénocarcinome canalaire simple de grade I.**

A infiltrante. (Figure 37). Cette tumeur était constituée d'une prolifération de cellules épithéliales polyédriques jointives, disposées en structures tubulaires. (Figure 38). Le stroma tumoral l'examen histopathologique elle présentait un aspect partiellement encapsulé et une croissance était conjonctif grêle. (Figure 39)

La composante néoplasique était composée de cellules de taille petite à moyenne montrant des atypies cytonucléaires minimales, à noyau ovoïde, régulier hyperchromatique. Le cytoplasme quant à lui était acidophile abondant et mal délimité (Figure 40).

L'index mitotique a été évalué à moins d'une mitose par champ au fort grossissement.

Le grading a été effectué selon la méthode de Peña et Clemente. La classification quant à elle s'est basée sur la classification de la WHO .

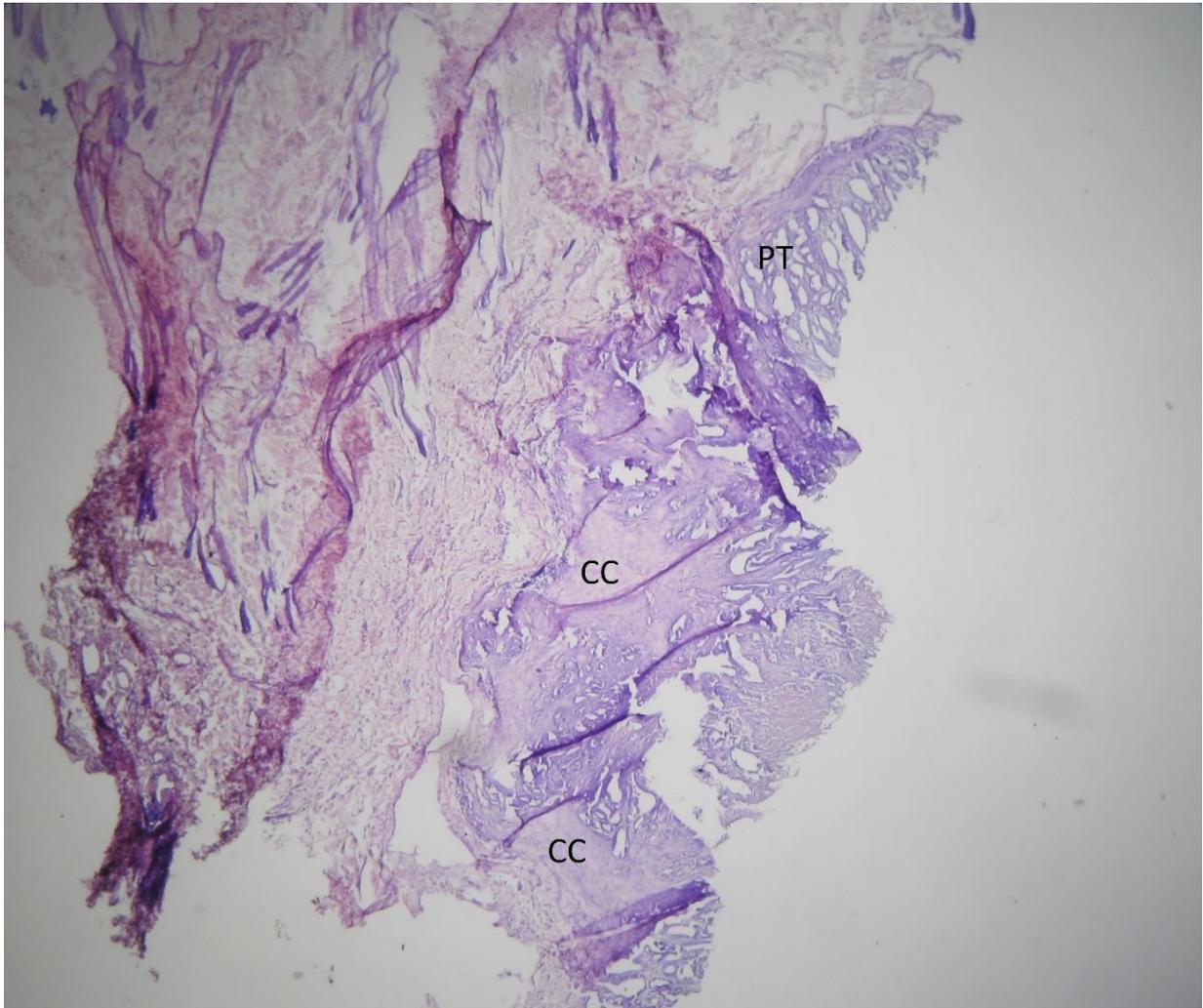


Figure35: Capsule conjonctive partielle . hématoxyline éosine grossissement x 40.

pt : prolifération tumorale, cc : capsule conjonctive

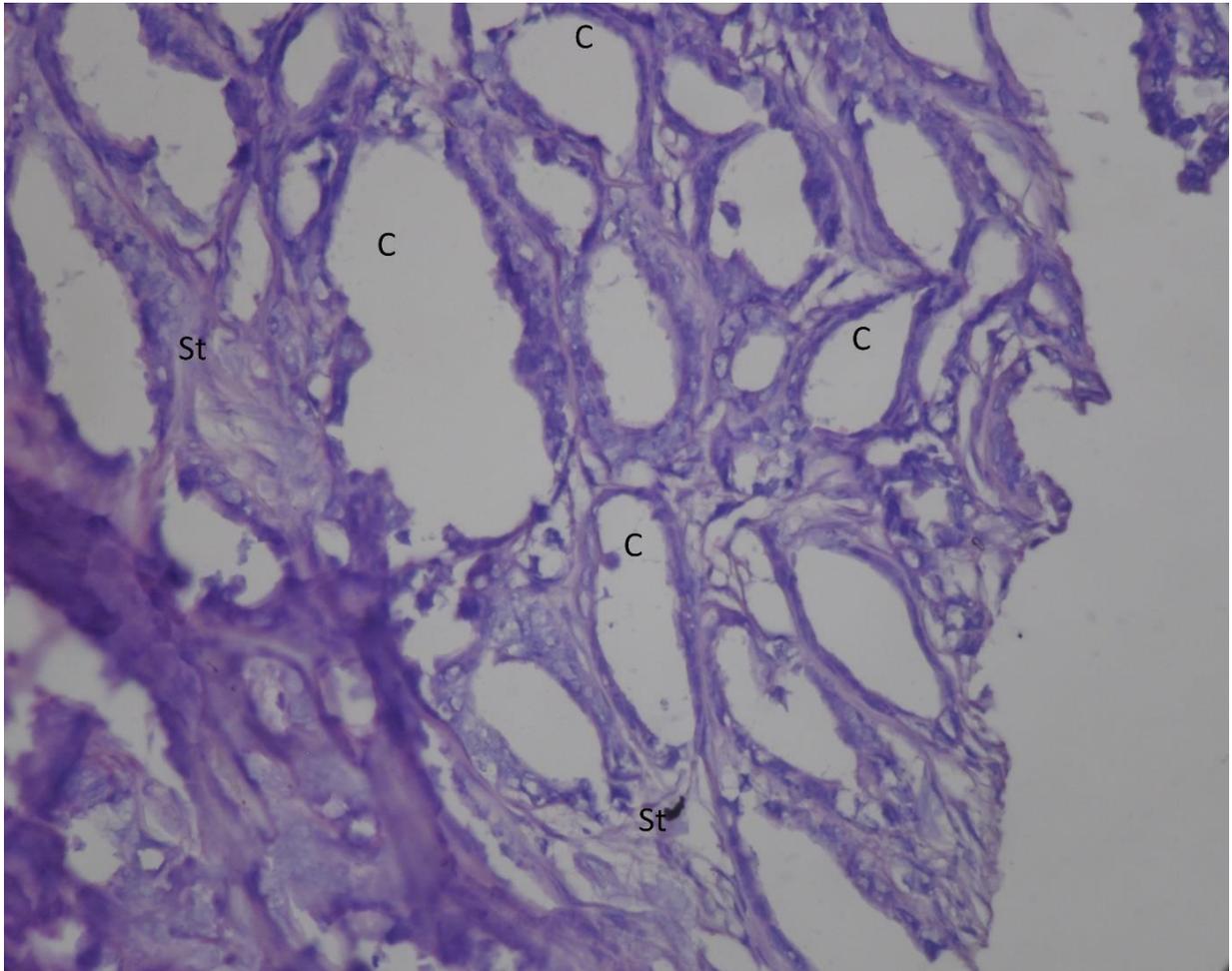


Figure36: Structures canales , coloration hématoxyline éosine grossissement x 40.

st : stroma, c : canal

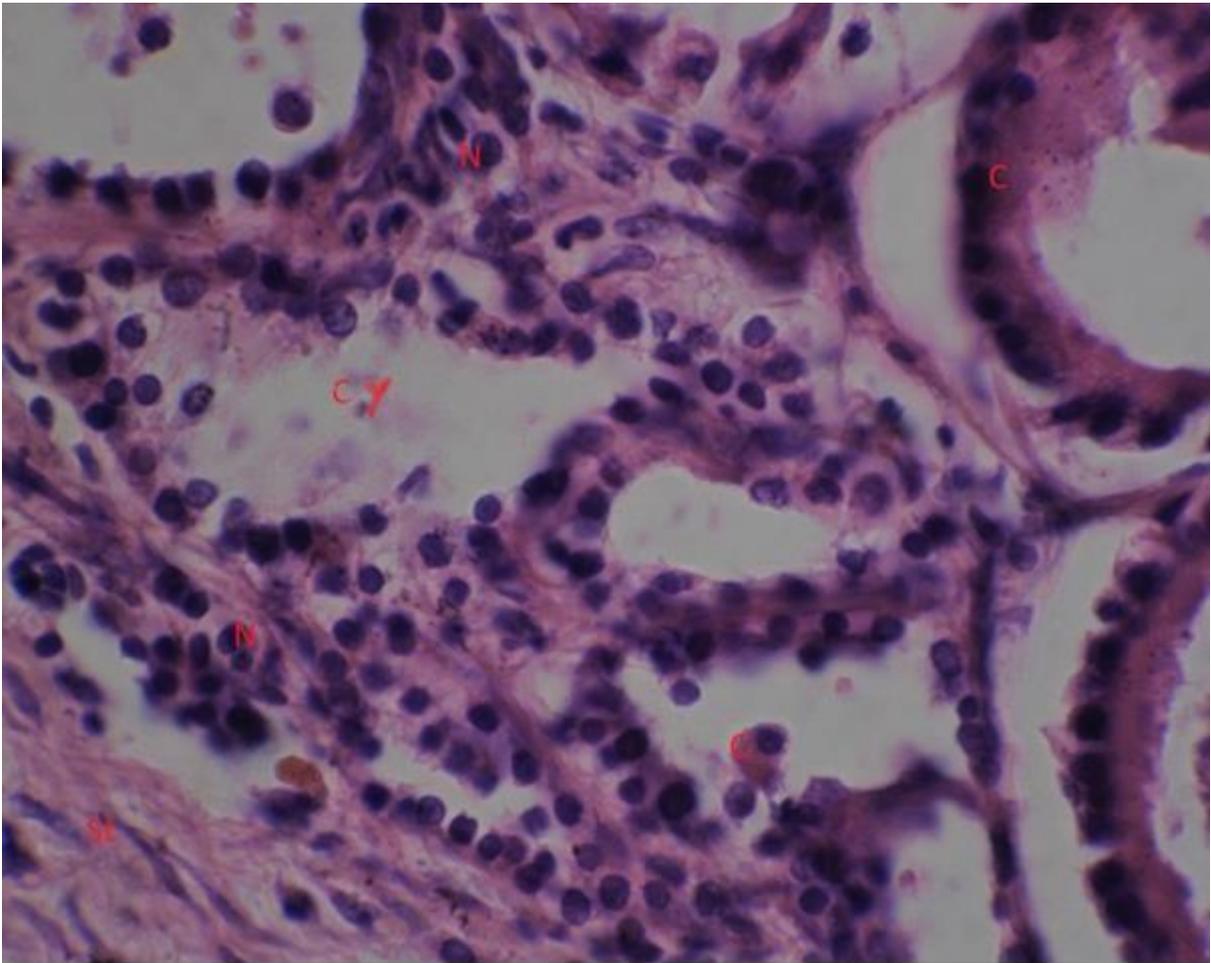


Figure37: Critères cytologique, coloration hématoxyline grossissement x 40.

st : stroma, c : canal, n : noyau, cy : cytoplasme

II Discussion

Notre étude concerne des prélèvements mammaires prélevés sur deux chiennes adultes et quatre chattes. Les prélèvements mammaires provenant de plusieurs vétérinaires adressées au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique Vétérinaire de l'Institut Pasteur d'Alger. Les résultats histopathologies ont permis de relever des tumeurs mammaires qui sont toutes des tumeurs malignes.

L'étude macroscopique des pièces de mammectomie a apporté une consistance ferme recouverte d'un tissu cutané pileux. Les masses ont majoritairement un aspect nodulaire, de couleurs blanches hétérogènes. Le tissu tumoral bénigne est le plus souvent homogène et de masse bien circonscrite. A l'inverse, le tissu tumoral malin est souvent hétérogène avec des foyers nécrotiques et hémorragiques. Les limites tumorales sont imprécises et infiltrantes avec une destruction et une désorganisation des tissus périphériques (**Gonzales, Vet Rec, 1998 ;Marquardt ierarztl.Parx, 2003, Faye. R.2009**)

Les résultats d'une étude réalisée par **Schneider, R.1970** a révélé une relation entre l'âge des femelles et l'augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires chez les chiennes.

Nous observons des valeurs similaires dans notre étude: nous notons des tumeurs mammaires chez des deux chiennes (âge moyen 7,5 ans) et chez quatre chattes (âge moyen 13 ans).

Les taux spécifiques par âge des femelles (espèce canine) ont continué d'augmenter de façon exponentielle que dans le groupe d'âge plus jeune. (**Schneider, R.1970**)

L'âge moyen à la première détection des tumeurs mammaires chez la chienne est de 9 à 11 ans (**Gobello C, et Corrada Y. 2001, Parle L, et al 1980 85. Perez et al 2000**)

Une étude de survie, conduite pendant 3 ans après la résection mammaire, met en exergue une différence significative entre les taux de survie dans les populations de chiennes à tumeurs de grade I, de grade II ou de grade III (**LAGADIC M, 1995**).

Les résultats de l'étude montrent également que l'âge des femelles lors du diagnostic reste un paramètre pronostique indépendant statistiquement significatif quel que soit le paramètre auquel il est comparé (taille tumorale, et la taille des ganglions lymphatique).

L'examen histologique des prélèvements pour mettre en évidence les lésions microscopiques est une méthodologie qui a été fréquemment utilisée par différents auteurs dans l'étude des Lésions d'origine tumorale (**Faye.R.2009**).

Au microscope photonique, sont observés des embolies vasculaires et des foyers de nécrose lors de l'examen histologique de la biopsie mammaire. **Rassoto et al 2011** ont utilisé le grading de Peña & Clemente et donnent des fréquences d'apparition d'embolies lymphatiques et de métastases nodales en fonction de certains types tumoraux rencontrés.

Par ailleurs, l'évaluation de nos résultats peut être expliquée par l'inclusion de carcinomes tubuleux dans

l'étude de Guigon, qui révèle que les carcinomes sont les cancers des cellules épithéliales et/ou myoépithéliales dans la masse tumorale de la chienne. La présence d'une composante myoépithéliale doit être considérée comme une particularité morphologique de la mamelle de la chienne, qui n'a pas la même valeur pronostique que celle observée chez la femme. (**Guigon A.L.2006**).

Sur l'ensemble des échantillons de tumeurs mammaires prélevés de chattes et chiennes adultes (âgées entre 7 et 15 ans), tout type de nodule est diagnostiqué alors qu'il mesure quelques millimètres à plusieurs centimètres dans notre étude. Ce résultat a été retrouvé par **Gabli .Z 2018**, qui a montré, sur 50 à 60% des cas qu'il y a plus d'un seul nodule, et que 65 à 70% des tumeurs concernent les deux paires de mamelles les plus caudales (**Murakami Y.,et al 2000**). Les nodules sont plus ou moins mobilisables, plus ou moins circonscrits, adhérents ou non au plan musculaire profond (**Lagadic M. 2016**)

L'attribution du grade de la tumeur va dépendre des conditions de prélèvement, de fixation et de préservation de la biopsie mammaire. **Lagadic et al** se sont intéressés, dès le début des années 1990, à l'utilisation d'un grading histologique à valeur pronostique chez la chienne, également utilisé chez la femme selon Scarff, Bloom et Richardson. (**Lagadic M, 1995 et Mentiere C.,2003**). La forte proportion de carcinomes mammaires de la chienne dans le groupe des adénocarcinomes a rendu utile ce grading.

Les résultats de l'analyse des coupes histologiques d'une tumeur prélevée sur une chatte ont été diagnostiqués comme adénocarcinome mammaire tubulo-papillaire complexe de grade II et III en voie de dissémination métastatique. Les cellules myo-épithéliales sont arrangées en réseau. On utilise le terme de tumeur mixte quand un des deux composants ou les cellules du stroma subissent une métaplasie (osseuse ou chondroïde). (**Guigon A.L.2006**)

Dans notre étude, la composante néoplasique contient des cellules de taille moyenne à grande montrant des atypies cytonucléaires modérées, à noyau ovoïde, régulier, nucléolé à chromatine mottée. L'index mitotique a été évalué après coloration standard en moyenne 03 mitoses.

Néanmoins, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'architecture tissulaire modifiée, différente du tissu correspondant et des cellules tumorales mal différenciées, voire franchement anaplasiques avec de nombreuses mitoses anormales, et des anomalies cytonucléaires. (**Faye.R.2009**)

En se basant sur les résultats de cet examen dans le cadre des processus néoplasiques, les choix thérapeutiques et les techniques chirurgicales peuvent être améliorés. Ainsi devant toute suspicion de tumeur, un diagnostic histologique est nécessaire. Cette étape est fondamentale, et est la seule autorisant un diagnostic de certitude du type tumoral afin d'adapter le choix des thérapeutiques et surtout de pouvoir donner un pronostic au propriétaire.

Annexes

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : TABLEAU DES APPAREILLAGES ET EQUIPEMENTS.

Annexe 2 : TABLEAU DES PRODUITS CHIMIQUE ET DES REACTIFS.

Annexe 3 : TABLEAU DES CONSOMMABLE.

ANNEXE 1 : TABLEAU DES APPAREILLAGES ET EQUIPEMENTS.

APPAREILS	MARQUES
ETUVE	Memmert ®
Congélateur	EXCELLENCE®
Microtome	LEICA ®
Bain-marie	NUVE BATH®
Hotte d'aspiration	SIBM PLASTEC®
Microscope photonique pour la lecture	ZEISS ® axiostraplus
Microscope a camera pour photo	ZEISS ®/ LEICA ®

ANNEXE 2 :TABLEAU DES PRODUITS CHIMIQUE ET DES REACTIFS.

REACTIFS & PRODUITS CHIMIQUES	FIRMES
Formol	PANREAC
Xylène	SIGMA-ALDRICH
Alcool	SIGMA-ALDRICH
Paraffine	LEICA
Hemalune	LEICA
Eosine	-----
Baume de fixation	EUKITT
Phosphate buffered solution PBS	DAKO
Eau distillée stérile (flacon 500ml)	IPA
Anticorps primaire CD3 CD4 CD20	DAKO
Anticorps secondaire biotynilé	DAKO
Streptavidine peroxydase	DAKO
Chromogène DAB	DAKO

ANNEXE 3 : TABLEAU DU CONSOMMABLE.

CONSOMMABLE	MARQUE
Cassettes d'inclusion	LEICA ®
Moules d'inclusion métalliques	LEICA ®
Lames et lamelles	Cytoglasse ® AZSlaboratoires
Lames couteau	LEICA ®

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahern T.E., Bird R.C., Churchbird A.E., Wolfe L.G. Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. *Am. J. Vét. Res.*,1996, p57et 693-696.
- Allen, H.L. (1973) Feline mammary hypertrophy. *Vet Pathol* 10:501-508.
- Alenza D.P., Pena L., Castillo D.N., Nieto I.A. Factors in uencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *J. Small Anim. Pract.*, 2000, p 287-291
- Andersen, A.C, and Rosenblatt, L.S.(1969) The effect of Whole body X radiation on the median life span of female dogs (beagles) *Rad Res* 39:177-200.
- Arai, K., Uehara , K., and Naoi, M.(1995) Simultaneous expression of type IX collagen and an inhibin-related antigen in proliferative myoepithelial cells with pleomorphic adenoma of canine mammary glands. *Jpn J Cancer Res* 86:577-584.
- Arai, K., Uehara,K., and Naoi, M.(1994) Immunohistochemical examination of neural adhesion molecule (NCAM),tenascin and fibronectin on the development of cartilaginous tissue in canine mammary mixed tumors. *J Vet Med Sci*56(4):809-8011.
- Arai, K., Uehara , K., Uehara, K., and Naoi. M.(1989) Expression of typeII and XI collagens in canine mammary mixed tumors nd demonstratio, of collagen production by tumor cells in collagen gel culture . *Jpn J Cancer Res* 80:840-847.
- Arai, K., Kaneko, S., Naoi, M.,Suzuki,K., Maruo , K., and Uehara, K. (1994) Expression of stratified squamous epithelia-type cytokeratin by canine mammary epithelial cells during tumorigenesis. Type I (acidic) 57 Kilodalton cytokeratin could be a molecular marker for malignant transformation of mammary epithelial cells. *J Vet Med Sci* 56:51-58.
- Attia, M.A.(1982) Cytological study of the anterior pituitary gland of untreated bitches with spontaneous mammary tumors. *Arch Toxicol* 50:34-45.
- Ayer.B.,Swindersky,W., and schleger ,W.(1990) Translocation(+,A:27) in a canine mammary complex adenocarcinoma. *Vet Rec* 126:42
- Balint, J., Nagai, T., Ileda, Y., Meek, K., and Terman, D.S. (1982) IgA containing immune complexes in dogs bearing a spontaneous mammary adenocarcinoma. *Clin Exp Immunol* 49::433-440.
- Barone R. Mamelles. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3*
- Barone R. Mamelles. *Tome 4 splanchnologie II. Editions vigot,1990, p 65.*

BEDU N. Les apports de la génétique moléculaire à la cancérologie vétérinaire : exemple des tumeurs mammaires de la chienne. Thèse Méd. Vét. Alfort, 2003, n° 67,259 p.

Betton , G.R., and Gorman , N.T. (1978) Cell-mediated responses in dogs with spontaneous neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 61:1085-1093.

Bostock, D.E., and Gorman, N.T. (1978) Intravenous BCG therapy of mammary carcinoma in bitches after surgical excision of the primary tumor .*Eur J Cancer* 14:879-883.

Briggs,M. (1983) The beagle dog and contraceptive steroids. *Life Sci* 21:275-284.

Brodet , R.S. ,Fidler ,I.J., and Howson , A.E. (1966) The relationship of estrous irregularity , pseudopregnancy and pregnancy to the development of canine mammary gland neoplasms. *J Amer Vet Med Assoc* 149:1047-1049.

Calfa,J. Weyer ,K , and Daams ,J.H. (1977) Feline malignant mammary tumors .III . presence of C particles and intracisternal A particles and their relationship with felne leukemia virus. *Intl J Cancer* 30:759-767.

Cameron.A.M., and Faulkin . L.J. (1971) Hyperplastic and inflammatory nodules in the canine mammary gland ,*J Natl Cancer Inst* 47:1277-1287.

Casey ,H.W., Giles, R.C., and Kwapiem, R.P.(1979)Mammary neoplasia in animals. Pathologic aspects and the effect of contraceptive steroids. *Recent Res Cancer Res* 66:129-160.

Chisp, C.E., and Spangler, W.L. (1980) The canine malignant tumor as a model for the study of human breast cancer . In Shifrine, M ., and Wilson , P.D. (eds.) ,*The Canine as a Biomedical Research Model: Immunological , Hematological and Oncological Aspects*. U.S. Department of Energy , Washington, D.C.

Concannon, P.W., Spraker , T.R., Casey, H.W., and Hansel, W. (1981) Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone on the mammary gland of adult beagle bitches. *Fertil Steril* 36:373-387.

CRESPEAU F.. Tome 2 : Pathologie par troubles vasculaires, pathologie inflammatoire : étude générale. Pathologie tumorale. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'histologie, d'embryologie et anatomie pathologique vétérinaires. Edition avril 1999. 150p.

Destexhe, E., Lespagnard, L., Degeyter, M., Heymann, R., and Coignoul, E. (1993) immunohistochemical identification of myoepithelial and connective tissue cells in canine mammary tumors. *Vet Pathol* 30:146-154.

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

Donnay, I., Rauis, J., Wouters-Ballman, P., Devleeschouwer, N., Leclercq, G., and Versteegen, J.P. (1993) Receptors for estrogen, progesterone and epidermal growth factors in normal and tumorous canine mammary tissues. *J Reprod Fert, Suppl* 47:501-521.

Dorn, C.R., and sneider, R. (1976) Inbreeding and canine mammary cancer, A retrospective study. *J Natl cancer Inst* 57 (3) : 545-548.

E-cadherin expression and in vitro invasion of canine mammary tumor cells. *Eur J Cell Biol* 68:427-436.

.El Etreby, M.F., and Graf, K.J. (1979) Effect of contraceptive steroids on the mammary gland of female dogs and its relevance to human carcinogenicity. *Pharm Ther* 5:369-402.

El Etreby, M.F., Muller-Peddinghaus, R., Bhargava, A.C., fath El Bar, M.R., Graf, K.J., and trautwein, G. (1980) The role of the pituitary gland in spontaneous canine mammary carcinogenesis. *Vet Pathol* 17:2-16.

Elling, H., and Ugenach, F.R. (1983) Simultaneous occurrence of receptors for estradiol, progesterone and dihydrotestosterone in canine mammary tumors. *J Cancer Res Clin* 105:321-237.

Engstrom, W.E., Barrios, C Azawedo, E., Mollermark, G., Kangstrom, L.E., Eliason, I., and Larsson, O. (1987) Expression of c-myc in canine mammary tumours. *Anticancer Res J* 1:1235-1238.

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

Feldman, D.G., and Gross, L. (1971) Electron microscopic study of spontaneous mammary carcinomas in cats and dogs : virus-like particles in cat mammary carcinomas. *cancer Res* 31:1261-1267.

Fidler, I.J., Brodey, R.S., and Bech-Neilsen, S. (1974) In vitro immune stimulation of spontaneous canine mammary tumors of various histologic types. *J Immunol* 112:1051-1060.

- Fontbonne A., Buff S., Garier F. Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce canine. *Point Vet* 2000, p 395-401.
- frank, D.W., Kirton, K.I., Murchison , T.E., Quinlan , W.J., Coleman, M.E., Gilbertson, T.J., Feenstra , E.S., and Kimball , F.A. (1979) Mammary tumors and serum-hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate for four years . *Fertil Steril* 31:340-346.
- Gilbertson. J.R., Kurzman, I.D., Zachrau, R.E., Hurvitz.A.E., and black, M.M.(1983) Canine mammary epithelial neoplasms: Biological implication of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol* 20:127-142.
- Giles, R.C., Kwapiem, R.P., Geil, R.G., and casey, H.W.(1978) Mammary nodules in beagle dogs administered investigational contraceptive steroids . *J Natl Cancer Inst* 60:1351-1364.
- GOBELLO C, CORRADA Y. Canine mammary tumours : an endocrine clinical approach. In : *Compendium Small animals/exotics*. 2001, **23**(8), 705-709.
- Griffey, S.M., Madewell, B.R., Dairkee, S.H., Hunt, J.E., Mayadan, D.K., and Higgins, R.J. (1993) Immunohistochemical reactivity of basal and luminal epithelium specific cytokeratin antibodies within normal a,d neoplastic canine mammary gland. *Vet Pathol* 30:155-161.
- HABER D. Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med*. 2000, 1566-1568.
- Hamilton, J.M., Else, R.W.,and forshaw, P.(1977) Oestrogen receptors in canine mammary tumours .*Vet Rec* 101:258-260.
- Hamilton, J.M., and Else, R.W.(1976) Oestrogen receptors in feline mammary carcinoma. *Vet Rec* 99:477-479.
- Hanekamp, E.E., Van Garderen, E., van Schalke, N., and Nederbragt, H. (1998) TGF-beta mediated chondroitin sulphate production as a stimulator of collagen gel contraction and tumor cell invasion . *Proceedings Dutch Society of Pathology*.
- Hannant , D., Else , R.W., and Crighton, G.W. (1978) Antigens associated with canine spontaneous mammary carcinoma . *Vet Rec* 1033:441-443.
- Hayden , D.W., Johnston, S.D., Kiang, D.T., Johnston, K.H., and Barnes, D.M. (1981) Feline mammary hypertrophy / Fibroade-noma complex. Clinical and hormonal aspects. *Amer J Vet Res* 42:1699-1703.

- Hayes, H.M. Milne, K.L., and Mandell, C.P.(1981) Epidemiological studies of feline mammary carcinoma. *Vet Rec* 108:476-479.
- Hayes, A.A., and Mooney, S. (1985) Feline mammary tumors. *Vet Clin N Amer* 15:513-520
- Hellmé, E.,Lindgre,A.Linell, F,Mattson, P.; and Nilsson, A(1988) Comparison of histology and clinical variables to DNA ploidy in canine mammary tumors. *Vet Pathol* 25:219-226
- Hellmén, E., and Svensson, S. (1995) Progression of canine mammary tumors as reflected by DNA ploidy in primary tumors and their metastases. *J Comp Pathol* 113:327-342.
- Hellmén,E., Bergstrom, R.,Holmberg, L., Spangberg, I.B., Hansson, K., and Lindgren,A.(1993)Prognostic factors in canine mammary tumors : A multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol* 30:20-27
- Hellmén, E.(1996) the pathogenesis of canine mammary tumors. *Cancer* 9(6):282-286.
- Hellmén,E., and Lindgren, A. (1993) The expression of actin filaments in canine mammary glands and their tumours. *Vet Pathol* 26:420-428.
- Hellmén, E. (1992) Characterization of four in vitro established canine mammary carcinoma and one atypical benign mixed tumor cell line. *In Vitro Cell Devel Biol* 28A:306-319.
- Hellmén, E.(1993) Canine mammary tumour cell lines established in vitro. *J Reprod Fert, suppl* 47:489-499.
- Hellmén, E., Moller, M., Blankenstein, M.A., Andersson, L., and Westermarck, R. (2000) Expression of different phenotypes in cell lines from canine mammary spindle-cell tumours and osteosarcomas indicating a pluripotent mammary stem cell origin. *Breast Cancer Res Treat* 61:197-210.
- Hinrichs, U., Rutteman, G.R., and Nederbragt, H. (1999) Stromal accumulation of chondroitin sulphate in mammary tumors of dogs. *Brit J Cancer* 80(9):1359-1365.
- Hinton, M., and Gaskell, C.J. (1977) Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy. *Vet Rec*100:277-280.
- Holohan, T.V., Philips, T.M., Bowles, C., and Deisseroth, A. (1982) Regression of canine mammary carcinoma after immuno-adsorption therapy. *Cancer Res* 42:3663-3668.
- HOO-PARIS S. Les tumeurs mammaires chez la chienne et la chatte :synthèse bibliographique sur l'évaluation immunohistochimique de l'expression tissulaire des récepteurs aux oestrogènes et à la

progestérone. Contribution au pronostic et au choix thérapeutique. Thèse Mèd. Vèt. Toulouse, 2003, n° 157, 57 p.

Howard ,E.B, and Nielsen , S.W.(1965) neoplasms of the the boxer dog .Amer J Vet Res 26:1121-1131.

Internal Medicine,1998 , p12 et132-139.

Johnston, S.D., Hayden, D.W., Kiang, D.T., Handshein, B., and Johnson, K.H. (1984) Progesterone receptors in feline mammary adenocarcinoma. Amer J Vet Res 45:379-382.

KELLY PA, ASSELIN J, CARON MG, RAYNAUD JP, LABRIE F. High inhibitory activity of a new antioestrogen RU 161117 (11 alpha Méthoxy Ethinyl Estradiol) on the development of diméthylbenz(a)anthracène-induced mammary tumours. Cancer Res.1977, **37**, 76-81.

Kleinberg DL. Role of IGF-1 in normal mammary development. Breast Cancer Res Treat,1998, p 201. .

Lefrancois T., Tiret L. Physiologie de l'appareil reproducteur. Mécanismes généraux, particularités d'espèces, travaux pratiques.

9.Lespagnard, L., Kiss, R., Danguy , A., legros, N., Lengler, G., deveschouwer, N., and paridaens , R.(1987) In vitro studies of canine mammary tumors: Influence of 17-B-estradiol and progesterone on cell-Kinectic parameters. Oncology 44:292-301.

Mareel ,M., Vleminckx,K., Bracke, M., and van roy .F.(1992) E-cadherin expression : A counterbalace for cancer cell invasion.Bull Cancer 79:347-355.

Martin de las Mulas, J., VanNiel, M., Millan, Y., Blankenstein, M.A., Van Mil, F., and Misdorp, W. (2000) Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: Comparison with biochemical assay. Dom Anim Endocrinol 18:111-125

Martin, P.M., Cotard, M., Mialot, J.P., et al. (1984) Animal models for hormone dependent human breast cancer . Relationship between steroid acceptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate. Cancer Chemother Pharmacol 12:13-17.

Mayr,B.,Kramberger-kaplan. E.,Loupal,G ., and Schleger, W.(1992)Analysis of complex cytogenetic alterations in three canine mammary sarcomas . Res Vet Sci 53:205-211

- Mayr,B.,Plasser,J.,Schleger, W.,Loupal,G., and Burtscher,H.(1992) Deleted chromosome 32in mammary neoplasms in two domestic dogs. J Small Anim Pract 33:277-278
- McEwen, E.G.(1986) Current concepts in cancer therapy: Biologic therapy and chemotherapy. Sem Vet Surg 1:5-16.
- McEwen, E.G., Patnaik, A.K., Harvey, H.J., and Panko, W.B. (1982) Estrogen receptors in canine mammary tumors. Cancer Res 42:2255-2259.
- McVean, D.W.,Monlux,A.W, anderson, P.S, silverberg. S.L, ans Oszel.J.F.(1978) Frequency of canine and feline tumors in a defined population . Vet Pathol 15:700-715.
- Mialot, J.P., Andre, F., Martin, P.H., Cotard, M.P., et Rayaud , J.P.(1982) Etude de recepteurs des hormones steroides dans les tumeurs mammaires de la chienne .Mise en evidence . caracterisation et relation avec le type histologique . Rec Med Vet 158:215-221.
- Mialot, J.P., Andre, F., Martin, P.M., Cotard, M., et Rayaud, J.P.(1982) Etude des recepteurs steroides dans les tumeurs mammaires de la chienne , II. Correlation avec quelques caracteristiques cliniques. Rec Med Vet 158:513-521.
- Mellink ,C.H.M.,Bosma,A.A., and rutteman,G.R.(1989) cytogenetic analysis of cell lines derived from metastases of a mammary carcinoma in a dog. Anticancer Res 9:1241-1244.
- Minke, J.M.H.M., cornelisse,C.J stolwijk,J.A.M ,Kuipers-Dijk-shoorn, N.J., Rutteman, G.R., and misdorp, W. (1990) Flow cytometric DNA ploidy analysis of feline mammary tumors . Cancer Res 50:4003-4007.
- Minke,J.M.H.M., Schuurig, E.,Van den Berghe, R.;stolwijk, J.A.M.; Boonstra, J., Cornelisse, C., and Misdorp ,W.(1991) Isolation of two distinct epithelial cell lines from a single feline mammary carcinoma with different tumorigenic potential in nude mice and expressing different levels of epidermal growth factor receptors. Cancer Res 51:4028-4037.
- Misdorp, W., Romijn, A., and Hart, A.A.M.(1991) Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. Anticancer Res 11:1793-1798.
- Misdorp, W. (1988) Canine mammary tumours : Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins . Vet Quarterly 10:26-33.
- Misdorp , W. (1991) Progestagens and mammary tumours in dogs and cats . Acta Endocr (Copenhagen) 125:27-31.

- Misdorp , W., and Hart, A.A.M.(1976) Prognostic factors in canine mammary cancer . J Natl Cancer Inst 56:779-786.
- Mol J.A., Selman P.J, Sprang E.P.M., Van Neck JW. The role of progestins, IGF and IGFbinding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch : a review. J reprod fert suppl, 1997, p 51 et 339-344.
- Mol, J.A., Van Garderen , E., Selman, P.J., Wolfswinkel,J., Rijnberk, A., andRutteman, G.R. (1995) Growth hormone mRNA in mammary gland tumours of dogs and cats . Clin Invest 95:2028-2034.
- Mol, J.A., Henzen-Logmans ,S.C., Hageman, P.H., Misdorp, W., Blankenstein, M.A., andRijnberk, A.(1995) Expression of the gene encoding growth hormone in the human mammary gland. J Clin Endocrinol Metab 80(10):3094-3096.
- Monlux, A.W., Roszel, J.F., MacVean, D.W., and Palmer, T.W. (1977) Classification of epithelial mammary tumors in a defined population. Vet Pathol 14:194-217.
- Monson, K.R., Malbica, J.O., and hubben, K. (1977) Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors .Amer J Vet Res 38:1937-1939.
- Moulton, J.E., Rpsenblatt, L.S. and Goldman, M. (1986) Mammary tumors in a colony of beagle dogs. Vet Pathol 23:741-749.
- Moulton ,J.E., Taylor, D.O.N, Dorn, C,R , and Andresen, A.C (1970) Canine mammary tumors . Pathol Vet 7:289-320.
- Murakami Y., Tateyama S., Rungsipipat A., Uchida K., Yamaguchi R. Amplification of the cyclin a gene in canine and feline mammary tumors. J. Vét. Méd. Sci, 2000, p 62 et 783-787.
- Neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Anat histol Embryol, 2006, 35 et 228–234.
- Nerurkar, V.R., Ishwed , C.S., Seshadri, R., Naik, S.N., and Lalitha, V.S. (1990) Glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phospho-gluconate dehydrogenase activities in normal canine mammary gland and in mammary tumours and their correlation with oestrogen receptors. J Comp Pathol 102:191-195.

Nerurkar, V.R., Seshadri, R., Mulherkar, R., Ishwad, C.S., Lalitha.V.V., and Naik, S.N. (1987) Receptors for epidermal growth factor and estradiol in canine mammary tumors. *Intl J Cancer* 40:230-232.

Norris, A.M., Harayw, G., Ege, G.N., Broxup, B., Valli. V.E.O., and leger, L. (1982) Lymphoscintigraphy in canine mammary neoplasia. *Amer J Vet Res* 42(2):195-199.

PARLE L, MIALOT JP, LAGNEAU F, PARODI AL. Etude de quelques facteurs potentiels de risque dans l'épidémiologie des tumeurs mammaires chez la chienne. *Rec Méd Vet.* 1980, **156**(2), 93-100.

Parodi, A.L., Mialot, J.P., Martin, P.M., Cotard, M., and Raynaud. J.P. (1984) Canine and feline mammary cancers as animal models for hormone-dependent human breast tumors: Relationship between steroid receptor profiles and survival rates. *Prog Cancer Rher* 31:357-365.

Parodi, A.L., Misdorp, W., Mialot, J.P., Mialot, M., Hart, A.A.M., Hurtrel , M., and salomon, J.C. (1983) Intratumoral BCG and *Corynebacterium parvum* therapy of canine mammary tumours before radical mastectomy. *Cancer Immunol Immuther* 15:172-177.

Patsikas M., Dessiris A: The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part I: the 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anat histol embryo*,1996a, p 25 et 131–138.

Patsikas Mn, Dessiris A. The lymph drainage of the mammary glands in theBitch: a lymphographic study. Part II: the 3rd mammary gland. *Anat Histol Embryol*,1996b, p25et139–143.

Pawar Y., KadamD., Khandekar. G et Nehte . Gross and Cytological evaluation of canine spontaneous mammary neoplasms and its correlation with histopathology and morphometric analysis. *Inter J Vet Sci*, 2015, p 104-110.

Pena, L., Castano, M., Sanchez, M.A., Rodriques, A., and Flores, J.M. (1995) Immunohistochemical study of type IV collagen and laminin in canine mammary tumours. *JVet Med A.* 42:50-61.

Perez Alenza,M.D., Rutteman ,G.R., kuipers-dijkshoorn,N.J.,Pena,L.,Montoya,A., misdorp,W., and Cornelisse, C.J.(1995) DNA flow cytometry of canine mammary tumors: The relationship of DNA ploidy and S-phase in relation to clinical and histological features.*Res Vet Sci* 58:238-243.

40. Pierrepoint, C.G., Thomas, S.E., and Eaton, C.L. (1984) Studies with mammary tumours in the bitch .

Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de physiologie et thérapeutique, 2000-2001, p 88.

Prop, F.J.A., Weyer, K., Spies, J., Souw, L., Peters, K., Erich, T., Rijnhart, P. and Misdorp, W. (1986) Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. I. Sensitivity of mammary tumor cells in culture to cytostatic drugs. A preliminary investigation of a predictive test. *Anticancer Res* 6:989-994.

Pulley, L.T. (1973) Ultrastructural and histochemical demonstration of myoepithelium in mixed tumors of the canine mammary gland. *Amer J Vet Res* 34:1513-1522.

Raynaud, J.P., Cotard, M., et al. (1981) Spontaneous canine mammary tumors: A model for human endocrine therapy? *J Steroid Biochem* 15,201-207.41434748. Weyer, K. (1980) Feline mammary tumours and dysplasias. *Vet Quarterly* 2(2):69-74

Rye, F.L., Dorn, C.R., Tylor, D.O.N., Hibbard, H.H., and Klauber, M.R. (1967) Characteristics of canine mammary gland tumor cases. *Anim Hosp* 3:1-12.

Russo, J., and Russo, I.H. (1987) Biology of disease. Biological and molecular basis of mammary carcinogenesis. *Lab Invest* 75(2): 112-137.

Russo, I.H., and Russo, J. (1991) Progestagens and mammary development: Differentiation versus carcinogenesis. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 125:7-12.

Rutteman, G.R., Bevers, M.M., Misdorp, W., and Van den Brom, W.E. (1989) anterior pituitary function in female dogs with mammary tumors. II. Prolactin. *Anticancer Res* 9:241-246.

Rutteman, G.R., Blankenstein, M.A., Minke, J.M.H.M., and Misdorp, W. (1991) Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 125:32-37

Rutteman, G.R. (1992) Contraceptive steroids and the mammary gland. Is there a hazard? *Breast Cancer Res Treat* 23:29-41.

Rutteman, G.R., Cornelisse, C.J., Dijkshoorn, N.J., Poortman, J., and Misdorp, W. (1988) Flow cytometric analysis of DNA ploidy in canine mammary tumors. *Cancer Res* 48:3411-3417.

- Rutteman, G.R., Foekens, J.A., Blankenstein, M.A., Vos, J.H., and Misdorp, W. (1990) EGF-receptors in non-affected and tumorous dog mammary tissues . *Eur J Cancer* 26:182-186.
- Rutteman, G.R., Misdorp, W., Blankenstein, M.A., and Van den Borm, W.E.(1988) Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: Different receptor profile in non-malignant and malignant states . *Brit J Cancer* 58:594-599.
- Rutteman , G.R., Misdorp, W., Van den borm, W.E., and Rijnberk, A.(1989)Anterior pituitary function in female dogs with mammary tumors. I.Growth hormone. *Anticancer Res* 9:235-240.
- Rutteman , G.R., and Misdorp ,W. (1993) Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J Repod Fert, Suppl* 47:483-487.
- Rutteman, G.R., Willekes-koolschijn. N., Bevers, M.M., Van der Guten, A.A., and Misdorp, W. (1986) Prolactin binding in benign and malignant mammary tissue of female dogs. *Anticancer Res* 6:829-835.
- Rutten, V.P.M.G. Misdorp , W., Gauteir, A., Estrada, M., Mialot, J.P. Parodi, A.L., Rutteman, G.R., and Weyer, K. (1990) Immunological aspects of mammarytumors dogs and cats: A survey including studies and pertinent literature. *Vet Immunol Immunopathol* 26:211-225.
- Saluja, P.G., Hamilton , J.M. , Gronow , M., and Misdorp ,W. (1974) Pituitary prolactin levels in canine mammary cancer . *Eur J Cancer* 10:63-66.
- Schater , ,K.A,kelly, schrader ,R,Griffith ,C,Muggentburg ,A Timey ,A.,Lechner,J.F,Janorvitz, E,B, and Hahn, F.F.(1998)A canine model of familial mammary carcinoma.*VetPathol* 35:168-177
- Schneider, R., Dorn, C.R., and Taylor, D.O.N.(1969)Factors influencing canine mammary cancer development and post-surgical survival. *J Natl Cancer Inst* 43:1249-1261.
- Selman, P.J., Mol, J.A., Rutteman, G.R., and Rijnberk, A.(1991)Progestins and growth hormone excess in the dog .*Acta Endocrinol (Copenhagen)*125:43-47.
- Selman, P.J., Mol, J.A., Rutteman, G.R., Van Garderen, E., and Rijnberk, A.(1994) Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the dog originates in the mammary gland.*Endocrinology* 134:287-292.
- Silver I.A. Symposium on mammary neoplasia in the dog and cat : I. The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *J. Small. Anim. Pract*, 1966, p 689-696.

- Sonnenschein, EG, Glickman, L.T., Goldschmidt, M.H., and McKee, L.J. (1991) Body conformation, diet and risk breast cancer in pet dogs: A case-control study. *Amer J Epidemiol* 133 (7) :694-702
- Splanchnologie. Lyon, France : Vigot, 1978, p52 et 448-501.
- Spieker, N., Mareel, M., Bruyneel, E.A., and Nederbragt, H. (1995)
- Tateyama, S., and Cotchin, E. (1977) Alkaline phosphatase reaction of canine mammary mixed tumours: A light and electronmicroscopic study. *Res Vet Sci* 23(3):356-364.
- Tavasoli, F.A., Casey, H.W., and Norns, H.J. (1988) The morphologic effects of progestins on the mammary gland of rhesus monkeys. *Amer J Pathol* 131:213-214.
- Ulvund, M.J. (1975) Cellular immunity to canine mammary tumor cells by leucocyte migration technique. *Acta Vet Scand* 16:95-114.
- Van den Burg, B., Misdorp, W., De Laat, S., and Van Zoelen, E.J.J. (1989) Isolation of autonomously growing dog mammary tumor cell lines: cultures in medium supplemented with serum treated to inactivate growth factors. *J Natl Cancer Inst* 81(20):1545-1551.
- Van Garderen, E., De Wit, M., Voorhout, W.F., Rutteman, G.R., Mol, J.A., Nederbragt, H., and Misdorp, W. (1997) Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. *Amer J Pathol* 150(3):1037-1047.
- Van Garderen E., Schalken JA. Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/ growth hormone receptor system. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002, p197 et 153-165.
- Van Leeuwen, F. (1991) Epidemiologic aspects of exogenous progestagens in relation to their role in pathogenesis of human breast cancer. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 125:13-26.
- Van Leeuwen, I.S., Hellmén, E., Cornelisse, C.J., Van der Burg, B., and Rutteman, G.R. (1996) p53 mutations in mammary tumor cell lines and corresponding tumor tissues in the dog. *Anticancer Res* 16:3737-3743.
- Vetopsy.fr
- Vos, J.H., Van den Ingh, T.S.G.A.M., Misdorp, W., Molenbeek, R.F., Van Mil, F.N., Rutteman, G.R., Ivanyi, D., and Ramackers, F.C.S. (1993) Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmi,

a,d alpha smooth muscle actine monoclonal antibodies in canine mammary glands: Normal mammary tissue . Vet Quarterly 15(3):96-102.

Vos, J.H., Van den Ingh, T.S.G.A.M ., Misdorp, W., Molenbeek, F.R., Van Mil, F.N., Rutteman, G.R., Ivanyi, D., and Ramaeckers; F.C.S. (1993) Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin and alpha smooth muscle actin moniclonal anibodies in caninemammary glands: Benign mammary tumours and duct ectasias . Vet Quarterly 15(3):89-95.

Walter, J.H., and Kling, S. (1995) Biochemical and immunohistochemical characterization of cytokeratins in normal and neoplastic canine mammary glands. Eur J Vet Patholl(3):105-111.

Warner , M.R. (1977) Response of beagle mammary dysplasia to various hormone supplements in vitro. Cancer Res 337:2062-2067.

Weyer,K, Calafat , J ,Daams ,J,H,Hagemans ,P.C, and Misdorp, W.(1974)Feline malignant mammary tumors. II. Immunologie and electronmicroscopic investigations into a possible viral etiology . J Natl Cancer Inst 52:673-767

Weyer, K., and Hart , A.A.M. (1983) Pronostic factors in feline mammary carcinoma. J Natl Cancer Inst 70:709-716.

Weyer, K. (1980) Feline mammary tumors and dysplasias . Conclusion based on personal studies and some suggestion for future research. Vet Quarterly 2:69-74.

Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi. K., Sugiyama. M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science, 1996, p1079-1083.

Résumé

Les vétérinaires sont préoccupés par les tumeurs en général, en particulier les tumeurs mammaires chez les chiennes et les chats. La gestion de ces animaux doit être effectuée correctement afin de pouvoir poser un diagnostic et faire un pronostic.

Mots clés : tumeur, néoplasie, mastectomie, métastases, histopathologie

Abstract :

Veterinarians are concerned about tumors in general, especially mammary tumors in dogs and cats. The management of these animals must be done properly in order to make a diagnosis and prognosis.

Key words: tumor, neoplasia, mastectomy, metastasis, histopathology

ملخص

يهتم البيطريون بالأورام بشكل عام خاصة بأورام الثدي في اناث الكلاب والقطط. يجب ان تتم إدارة هذه الحيوانات بشكل صحيح حتى تتمكن من اجراء التشخيص.
الكلمات المفتاحية: الأورام، استئصال الثدي، انتشار، علم امراض النسج.