

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

UNIVERSITE DES FRERES
MENTOURI CONSTANTINE

معهد العلوم البيطرية

Institut des Sciences Vétérinaires



Série :87/DS/2018

N° d'ordre :02/Vet/2018

THESE

Pour l'obtention du diplôme de

Doctorat en sciences vétérinaires

Option : Anatomie et anatomie pathologique

Présentée par : GABLI ZAHRA

Etude anatomo-pathologique des tumeurs mammaires chez les chiennes en Nord-Est Algérie

Devant le jury:

Président

LH. BEREREHI Professeur Université Frères Mentouri Constantine 1

Examineurs

O. BOUAZIZ Professeur Université Frères Mentouri Constantine 1

C. BENSARI Maître de Conférences « A » Université Frères Mentouri Constantine 1

O. BENNOUNE Professeur Université de Batna

M. ZEGHDOUDI Maître de Conférences « A » Université El-Taref

Directeur de la Thèse

L. BEDDAR Professeur Université Salah Boubnider Constantine 3

Soutenue le.../.../2018



DEDICACES

Je dédie ce modeste travail...

A mon très cher père « professeur GABLI ABDELHAFID », tu as toujours été là pour me soutenir et m'encourager, dans les bons moments comme dans les moments difficiles et pour tous les sacrifices que tu as fait pour moi durant toutes ces années. Merci pour ton sens de l'honneur et de la responsabilité.

Ta rigueur dans le travail, ont permis de nous inculquer une éducation exemplaire. Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien précieux au quotidien. Que Dieu te préserve et t'accorde longue vie.

A la mémoire de ma très chère maman, tu étais si curieuse et impatiente de voir ce succès. Ce travail est le fruit de tes sacrifices mais il en a été décidé autrement, elle est partie très tôt. Son sourire angélique m'accompagnera éternellement. Repose en paix ma mère.

A mon adorable mari, heureusement que tu es là dans ma vie pour le bon et le mauvais depuis toujours et encore aujourd'hui. Merci pour ton amour, ton soutien inestimable et ta patience exceptionnelle.

A ma fille ELINE ma princesse charmante puisse Dieu te protéger

A ma grand mère qui m'a toujours soutenue dans mes rêves et mes réalisations, sa présence est essentielle à mon équilibre.

A mes belles mères pour leur amour, leur soutien qu'elles m'ont apportées et leurs prières qui n'ont permis d'aller toujours de l'avant. Merci du fond du cœur.

A la mémoire de ma très chère belle sœur Karima et mon beau père Sadek et les beaux moments passés ensemble, nous ne vous oublierons pas et nous vous aimerons toujours très fort. Reposez en paix

A mes sœurs, mes belles sœurs et mon beau frère merci pour avoir été un soutien moral, de m'avoir accompagnée et d'avoir été là tout simplement. Pour notre attachement les uns aux autres, l'amour, le soutien et la complicité qui existent entre nous. Que Dieu vous bénisse !

A mes Neveux et Nièces, vous êtes tous adorables. Que ce travail soit un exemple pour vous.

A mon oncle Merdja Amar et à son épouse Vous nous avez toujours soutenus dans les moments les plus difficiles, vous n'avez ménagé aucun effort pour notre réussite.

A tous mes Oncles et Tantes, pour tout l'intérêt et l'affection qu'ils portent à ma personne. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes Cousins et Cousines. Je ne saurais tous vous citer de peur d'oublier quelqu'un mais je vous porte au fond de mon cœur. A nos tendres souvenirs d'enfance ! Merci pour votre affection. Je vous offre ce travail.

A mes collègues et amies Najoua, Siham, Safia, Manel et Samia pour vos présences, vos soutiens, et tout ce que vous m'apportez. Pour tous nos moments partagés

A tout le personnel et les enseignants du département des sciences de la nature et de la vie pour leur soutien et les conseils qu'ils m'ont prodigués.

A tout le personnel et les enseignants de l'institut des sciences vétérinaires pour leur soutien et leurs conseils.

REMERCIEMENTS

Je remercie le bon DIEU, qui a permis de réaliser ce modeste travail.

A mon maître et président de jury

Professeur Bererehi el hacen directeur à l'institut de science vétérinaire EL Khroub.

Vous nous avez fait l'insigne honneur de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. La spontanéité avec laquelle vous avez répondu favorablement à notre demande nous a profondément marqué. Soyez rassuré de notre sincère reconnaissance.

A mon maître et rapporteur de thèse,

Professeur Bouaziz omar

Votre rigueur scientifique et votre attachement à la recherche, ainsi que votre sollicitude et votre modestie nous laissent le souvenir d'un maître pour qui nous ne pouvons avoir que de l'admiration. Nous vous sommes reconnaissants pour votre disponibilité à notre égard et nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A mon examinateur de thèse

Professeur Bennoune omar

Je suis profondément touché par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre enseignement lumineux et la sincérité de vos paroles font de vous un maître dont la simplicité et les qualités humaines contrastent avec une grande culture scientifique. Soyez rassurés de notre grand respect.

A mon examinateur de thèse

Docteur Zaghdoudi mourad, Maître de conférences

Qui a bien voulu participer à notre jury de thèse.

Votre enseignement lumineux et la sincérité de vos paroles font de vous un maître dont la simplicité et les qualités humaines concorde avec une grande culture scientifique

Merci Pour l'attention que vous avez porté à ce travail

Sincères remerciements.

A mon maître et examinateur de thèse

Docteur Bensari charaf, Maître de conférence A

Vous nous aviez fait un grand honneur en accompagnant la promotion de 2010. Vous nous tenez encore une fois de plus en haute estime en acceptant de juger ce travail. Vos qualités intellectuelles et scientifiques ont forcé l'admiration de tous. Trouvé ici, l'expression d'un hommage mérité.

A ma Directrice de thèse

Professeur Beddar Leila, médecin chef au laboratoire d'anatomie pathologique au CHU de Constantine

Vous me faite l'honneur de nous avoir confier et encadrer cette thèse

Vous avez inspiré ce sujet et guidé tout au long de cette étude.

Vos conseils ont beaucoup servis. Votre rigueur et votre passion pour la recherche forcent notre admiration. Merci pour tout votre soutien, ta disponibilité vos précieux conseils et encouragements.

Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements et de mon respect les plus sincères.

Au Dr Edourd reyes gomez mon maître de stage. Merci pour votre intervention fructueuse dans la coordination de ce travail et vos conseil.

Au Dr Djarrou zouhir pour son aide dans la publication de mon article. Sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Merci vivement à tout le personnel de laboratoire d'anatomie pathologie de CHU de Constantine et l'hôpital d'EL-KHROUB pour leur collaboration et leurs conseils durant mon stage.

Mes remerciements à Messieurs Mefaredj ali et faycal pour leurs interventions fructueuses dans la coordination de ce travail et leurs conseil.

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

LISTE DES ABREVIATIONS

a : non adhérente

Abdominal 1: abdominal crâniale

Abdominal 2:abdominal caudale

Abdo1 : Première paire abdominale

Abdo2 : Deuxième paire abdominale

A : Artère

b : adhérente à la peau

B : Berger allemand

B-cdc2: Gene qui code la kinase cycline-dépendante 2

BRCA1: Gène humain Breast cancer 1

cdk-4 et cdk-6 : cyclin-dépendante kinase 6/4

c : adhérente aux muscles

C-kit: proto-oncogène tyrosine protéine kinase

C : Caniche

CHU: Centre hospitalo-universitaire

ENVA: Ecole national vétérinaire d'Alford

erbB2: Récepteur tyrosine kinase

E2F: Groupe de gènes qui codifie une famille des facteurs de transcription

Fos : Oncogène actif la mutation

GH: hormone de croissance

GF : Growth factor se lient à leurs récepteurs

Grade: différentiation nucléaire

IGF I: Insulin-like Growth FactorI

IGF-II: Insulin-like Growth FactorII

IGFBP-5: Insulin-like Growth Factor binding proteins

Ing : Inguinale

INKs: inhibitor of kinases

M1 : première paire mammaire

M2 : deuxième paire mammaire

M3 : troisième paire mammaire

M4 : quatrième paire mammaire

M5 : cinquième paire mammaire

Myc : Proto-oncogène est amplifié dans le cancer du sein

MPA: acétate de médroxyprogestérone

MAPK: mitogen-activatedproteinkinase

MMTV-like: Mouse Mammary Tumor Virus-like

OVH:ovario-hystérectomie

PI-3K: phosphoinositol-3 kinase

PRB: Gène supprimeur de tumeur

P27, P53: Protéine gène 53, 27 jouent le rôle des facteurs de transcription

Ras: Oncogène actif la mutation

RC: Race Croisé

SEM : Standard error of the mean

SFRP: Secreted Frizzled Related Proteins

Stade : l'extension de la tumeur

Thoracique1 : thoracique crâniale

Thoracique2 : thoracique caudale

Thor1: Première paire thoracique

Thor2 : Deuxième paire thoracique.

TNM :tumeur primitive, nœuds lymphatiques régionaux, métastases

Type 1 : Carcinome épidermoïde

Type 2 : Carcinome à cellule fusiforme

Type 3 : Sarcome mammaire

Type 4 : Carcinome cribriforme

Type 5 : Double tumeurs (Carcinome épidermoïde se développe dans un adénome complexe)

Type A : Adénome complexe

Type B : Tumeur mixte bénigne

Type C : Adénome complexe évolue vers une tumeur mixte bénigne

WHO: World Health Organization

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATION

INTRODUCTION

1- Introduction.....	8
2- Problématique.....	9
3- Objectifs.....	10

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I RAPPEL

Rappel sur l'anatomie de la glande mammaire.....	13
1- Introduction.....	14
2- Anatomie de la glande mammaire.....	14
2-1 Développement mammaire foetal.....	14
2-2 Anatomie topographique.....	15
2-2-1 Nombre et topographie.....	15
2-2-2 Conformation.....	16
2-3 Réseau artério-veineux.....	19
2-4 Réseau lymphatique.....	21
2-5 Innervation.....	24
2-6 Structure et histologie de la glande mammaire.....	24
Rappel sur la physiologie de la glande mammaire.....	26
3- La physiologie mammaire.....	27
3-1 Chaleurs.....	28
3-2 Dioestrus.....	28
3-3 Lactation.....	29
3-4 Anoestrus.....	29

CHAPITRE II EPIDEMIOLOGIE

1- Epidémiologie descriptive.....	30
1-2 Incidence.....	31
2- Epidémiologie analytique : Etude des facteurs de risque.....	32
2-1 Influence du sexe.....	32
2-2 Influence de l'âge.....	32
2-3 Influence de la race.....	33
2-4 Etat d'embonpoint.....	33
2-5 Influence des facteurs hormonaux.....	33
2-6 Influence du régime alimentaire.....	37
2-7 Autres facteurs de risque.....	38

CHAPITRE III MECANISMES DE LA CARCINOGENESE DANS LES CANCERS MAMMAIRES DE LA CHIENNE

Introduction.....	41
1) Rappels sur le cycle cellulaire et sa régulation.....	41
1-1 Les phases du cycle cellulaire.....	41
1-2 Les différentes molécules intervenant dans le cycle cellulaire.....	42
1-3 Les points de contrôle du cycle cellulaire.....	43
2) Mécanisme de la carcinogenèse pour les tumeurs mammaires chez la chienne.....	44
2-1 Les altérations génomiques.....	45
2-2 Rôle des hormones.....	46

CHAPITRE IV DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET FACTEURS DE PRONOSTIC DES TUMEURS MAMMAIRES CANINES

1- Etude anatomo-clinique et histologique des tumeurs mammaires chez la chienne.....	48
1-1 Commémoratifs et anamnèse.....	48
1-2 Motifs de consultation.....	48
1-3 Signes cliniques.....	48
1-3-1 Analyse du processus tumoral au niveau local.....	48
1-3-1-1 Morphologie générale des tumeurs mammaires.....	49
1-3-1-2 Ulcération de la tumeur.....	49

1-3-1-3 Localisation du processus tumoral.....	50
1-3-1-4 Vitesse de croissance tumorale.....	50
1-3-1-5 Mode de croissance tumorale.....	50
1-3-1-6 Taille de la tumeur.....	51
1-4 Bilan d'extension.....	52
1-4-1 Bilan d'extension régionale.....	52
1-4-2 Bilan d'extension générale.....	53
1-4-3 Récidives locales et apparition de nouvelles tumeurs.....	53
1-5 Examen histopathologique.....	54
1-5-1 Identification du type tumoral.....	54
A. Les techniques de prélèvement histologique.....	54
1. Biopsie.....	54
2. Exérèse.....	54
2.1 Nodulesctomie.....	55
2.2 Mastectomie	55
2.3 Mastectomie régionale.....	55
2.4 Mastectomie totale unilatérale.....	55
2.5 Mastectomie totale ou subtotale.....	55
B. Méthodes d'analyse du type tumoral.....	56
1-5-2 Les types tumoraux mammaires.....	56

**CHAPITRE V ETUDE DE CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES UTILISES
POUR LES TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE
ET INTERET PRONOSTIQUE**

1- Classification histo-pathologique.....	59
2- Nature histologique de la lésion mammaire.....	63
2-1 Terminologie et définition des différents types histologiques.....	63
3- Critères de classification TNM et détermination du stade clinique.....	65
3-1 Classification TNM de l'OMS.....	65
3-2 Détermination du stade clinique.....	67
4- Grading histologique de la tumeur.....	69

4-1 Le grading de Scarff, Bloom et Richardson.....	70
4-2 Le grading de Gilbertson.....	72
4-3 Le « nouveau » grading: PENA, CLEMENTE all, Vet Path.....	74

CHAPITRE VI TRAITEMENTS DES TUMEURS MAMMAIRES CANINES

1- Intérêts.....	78
2- Choix du traitement.....	78
2-1 Traitement chirurgical.....	78
2-1-1 La biopsie-exérèse.....	78
2-1-2 La mammectomie.....	79
2-1-3 La mastectomie régionale.....	79
2-1-4 La mastectomie radicale.....	80
2-1-5 Avantages et inconvénients des différentes approches chirurgicales.....	80
2-2 Les complications post-chirurgicales.....	81
3- La stérilisation chirurgicale de la chienne Prévention.....	82

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

1- But.....	85
2- Zone d'étude et animaux.....	85
3- Matériels de laboratoire.....	86
3.1. Matériel pour les prélèvements.....	86
3.2. Produits pour la réalisation des coupes histologiques.....	86
3.3. Matériel de réalisation et d'examen des coupes histologiques.....	86
4- Methode	88
4-1 Examen clinique.....	88
4-1-1 Examen morphologique des lésions mammaires diagnostiquées.....	88
4-2 Prélèvements.....	90
4-3 Examen histopathologique.....	95
4-3-1 Examen macroscopique.....	95

4-3-2 Traitement tissulaire.....	97
4-3-3 Coupe histologique.....	99
4-3-4 Technique de coloration.....	100
4-3-5 Montage des lames.....	101
4-3-6 Observation et interprétation des coupes histologiques.....	102

RESULTATS

1- Etude descriptive.....	96
1-1 Répartition selon les caractéristiques des lésions mammaires.....	104
1-2 Répartition des lésions mammaires selon les wilayas.....	104
1-3 Répartition selon la nature du prélèvement.....	105
1-4 Répartition selon le type histopathologique de lésions mammaires.....	105
1-5 Répartition des types histologiques selon les races des chiennes.....	106
1-6 Répartition selon le nombre et le pourcentage de type histologique des lésions mammaires.....	108
1-7 Répartition des différents types histologiques dans chaque wilaya.....	121
1-8 Répartition de nombre de lésions mammaire par wilaya.....	122
2- Analyse Statistique.....	123

DISCUSSION

• Choix de la zone d'étude.....	126
• Sur la méthodologie.....	126
• Sur les résultats.....	127
1- Incidence globale des tumeurs de chiennes au Nord-Est de l'Algérie par rapport aux pays du monde.....	127
2- Prévalence en fonction des caractères épidémiologiques.....	127
✚ Prévalence en fonction de l'âge et de la race.....	127
✚ Prévalence en fonction de l'obésité.....	129

✚ L'effet de la stérilisation.....	129
✚ L'utilisation du traitement hormonal.....	129
✚ L'impact des polluants environnementaux.....	130
✚ Prévalence en fonction de la taille et la localisation de la tumeur au niveau des glandes mammaires.....	130
3- Selon les résultats histopathologique.....	131
• Tumeurs malignes rencontrées durant de cette étude.....	132
• Tumeurs bénignes rencontrées durant de cette étude.....	133
• Les lésions dysplasiques rencontrées durant de cette étude.....	133

CONCLUSION, RECOMENDATION ET PERSPECTIVE

Conclusion.....	135
Recommandation.....	137
✚ A l'endroit des propriétaires de chiens.....	137
✚ A l'endroit des vétérinaires praticiens.....	138
✚ A l'endroit des médecins vétérinaires anatomopathologistes.....	138
Perspective.....	141

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques.....	144
----------------------------------	-----

ANNEXES	161
----------------------	-----

RESUMES	180
----------------------	-----

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES	184
--	-----

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Les différents stades de développement mammaire chez le fœtus.....	15
Figure 02 : Glande mammaire chez la chienne vue ventrale.....	16
Figure 03 : Conformation extérieure sur une chienne allaitante.....	18
Figure 04 : Mamelle de la chienne conformation intérieur.....	18
Figure 05 : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne.....	19
Figure 06 : Vascularisation des mamelles de la chienne.....	20
Figure 07 : Vascularisation artérielle et nœuds lymphatiques des glandes mammaires.....	22
Figure 08 : Topographie du drainage lymphatique chez le chien.....	23
Figure 09 : Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique.....	25
Figure 10 : Cycle de développement de la mamelle.....	27
Figure11 : Graphe représente le taux d'incidence des tumeurs mammaires chez les chiennes dans le Nord-Est d'Algérie.....	32
Figure 12 : Cycle cellulaire et ses différentes phases.....	41
Figure 13 : Schéma représentant les différentes molécules de base intervenant dans le cycle cellulaire pour chaque étape.....	43
Figure 14 : Exemple d'une voie conduisant à l'apoptose suite à une altération de l'ADN....	44
Figure 15 : Schéma général de la carcinogénèse.....	45
Figure 16 : Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T).....	52
Figure 17 : Courbes de survie en fonction de l'infiltration métastatique du ganglion Locorégional.....	53
Figure 18 : Critères histologiques du grading de Scarff, Bloom et Richardson, d'après l'OMS.....	70
Figure 19 : Evolution des taux de survie dans les grades I et III en fonction de la présence ou non d'embolie.....	76
Figure 20 : Mammectomie chez un Cocker américain.....	79
Figure21 : Fiche d'enquête.....	163
Figure 22 : Matériel de laboratoire.....	87

Figure 23 : Petit nodule inflammatoire (Caniche).....	88
Figure 24 : Petit nodule d'aspect kystique (Caniche).....	88
Figure 25 : Petit nodules mobiles de consistance molle et (Berger allemand).....	89
Figure 26 : Multiple nodule de consistance molle et mobile (Berger allemand).....	89
Figure 27 : Grosse masse d'aspect bourgeonné, ulcéré, enflammé et de consistance dure (Berger Allemand).....	89
Figure 28 : Grosse masse d'aspect dure et ferme (Race croisée).....	89
Figure 29 : Grosse masse envahissant la chaîne mammaire (Race croisée).....	89
Figure 30 : Grosse masse adhérente et envahissant la chaîne mammaire (Race croisée).....	90
Figure 31 : Grosse masse (ballon) d'aspect ulcéré et de consistance molle (Race croisée)...	90
Figure 32 : Masse tumorale ulcéro-bourgeonnante blanc-jaunâtre remanié par la nécrose et l'hémorragie.....	91
Figure 33 : Masse tumorale d'aspect nodulaire polypoïde blanc-jaunâtre remanié par l'hémorragie.....	91
Figure 34 : Masse tumorale d'aspect polypoïde blanc-jaunâtre à surface lisse.....	92
Figure 35 : Masse tumorale d'aspect kystique à surface bosselée et rugueuse.....	92
Figure 36 : Masse tumorale bilobée centrée par la nécrose et remaniée par l'hémorragie.....	92
Figure 37 : Tranche de section d'une masse tumorale blanc-jaunâtre d'aspect fasciculé centré par la nécrose.....	93
Figure 38 : Petite masse tumorale blanc-jaunâtre remaniée par l'hémorragie.....	93
Figure 39 : Immersion des pièces opératoires dans des flacons numérotés.....	94
Figure 40 : Fiche des renseignements de la description des lésions mammaires.....	164
Figure 41 : Examen macroscopique d'une pièce d'exérèse.....	95
Figure 42 : Prise en charge macroscopique des pièces de mammectomie : prélèvements des Pièces opératoires.....	96
Figure 43 : Mise des fragments en cassettes.....	96
Figure 44 : Déshydratation des prélèvements dans l'appareil automatisé.....	97

Figure 45 : Inclusion en paraffine.....	98
Figure 46 : Dégrossissement des blocs histologiques.....	99
Figure 47 : Confection de coupes à partir des blocs de paraffine.....	100
Figure 48 : Coloration des coupes tissulaires.....	100
Figure 49 : Montage des lamelles des lames.....	101
Figure 50 : Lecture microscopique des prélèvements des lésions tissulaires.....	102
Figure 51 : Nombre de lésions mammaires par wilaya.....	105
Figure 52 : Nombre de différents types de lésions mammaires.....	106
Figure 53 : Pourcentage de lésions mammaires par race de chienne.....	107
Figure 54 : Carcinome épidermoïde (métaplasie malpighien : existence de la kératine)....	109
Figure 55 : Carcinome à cellule fusiforme.....	110
Figure 56 : Sarcome mammaire.....	111
Figure 57 : Carcinome simple de type cribriforme grade 3.....	112
Figure 58 : Carcinome simple de type cribriforme grade 3 avec l'existence des embolies lymphatiques en bas (Lymphangite carcinomateuse).....	113
Figure 59 : carcinome épidermoïde se développant dans un adénome complexe.....	114
Figure 60 : Adénome complexe.....	115
Figure 61 : Tumeurs mixtes bénignes (existence de cartilage).....	116
Figure 62 : Tumeurs mixte bénigne, l'existence de l'os.....	116
Figure 63 : Tumeur mixte bénigne (os + cartilage + moelle osseuse).....	117
Figure 64 : adénome complexe évoluée vers une tumeur mixte bénigne (métaplasie cartilagineuse).....	118
Figure 65 : Hyperplasie lobulaire bénigne.....	119
Figure 66 : Mastopathie fibro –kystique.....	120
Figure 67 : Nombre de différents types de lésions mammaires dans chaque wilaya.....	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Risque de développement des tumeurs mammaires canines selon les auteurs.	162
Tableau 02 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la survie à deux ans chez la Chienne.....	51
Tableau 03 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la durée de survie.....	51
Tableau 04 : Classification histologique des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire..	59
Tableau 05 : Classification histologique récente des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire chez la chienne.....	60
Tableau 06 : Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques, établie par l'OMS en 1980.....	66
Tableau 07 : Système de classification original de WHO et système de classification WHO Modifié.....	68
Tableau 08 : Grading de Scarff, Bloom et Richardson.....	70
Tableau 09 : Taux de survie et répartition dans la population des tumeurs mammaires de la chienne, en fonction du grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson...	71
Tableau 10 : Classification de Gilbertson.....	72
Tableau 11 : Pourcentage de chiennes ayant développé une récurrence ou un nouveau carcinome infiltrant dans les 2 ans suivant la mastectomie.....	74
Tableau 12 : Grading de Peña et Clemente.....	75
Tableau 13 : Grading de Peña et Clemente: résultats.....	75
Tableau 14 : Survie sans récurrence ni métastase.....	75
Tableau 15 : Temps de survie globale.....	76
Tableau 16 : Pourcentage de survie à 1 et 2 ans.....	76
Tableau17 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya de Constantine.....	165
Tableau 18 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya d'Annaba.....	168
Tableau 19 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya d'Oum El Bouaghi.....	170

Tableau 20 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya de Skikda.....	172
Tableau 21 : Description des caractéristiques des lésions mammaires des chiennes Examinées.....	173
Tableau 22 : Nombre de prélèvements histologiques chez les différentes races des chiennes sélectionnée dans chaque wilaya.....	174
Tableau 23 : Résultats histopathologiques de différents types de lésions mammaires selon la race dans les quatre wilayas.....	175
Tableau 24 : Nombre et pourcentage des différents types histologiques des lésions Mammaires.....	176
Tableau 25 : Pourcentage des lésions mammaires dans chaque wilaya.....	121
Tableau 26 . Répartition de la population canine échantillonnée et de ses caractéristiques..	177
Tableau 27 . Distribution des tumeurs, taille et localisation.....	178
Tableau 28 . Types histologiques de tumeurs mammaires et leur distribution.....	179

INTRODUCTION

1- Introduction

Les tumeurs mammaires sont les cancers les plus fréquentes chez la chienne comme chez la femme. [19, 48, 60, 64, 72, 80, 111, 119, 122, 139]. Elles représentent un peu plus de 50% de l'ensemble des tumeurs [16, 147]. Dans son exercice quotidien, le vétérinaire praticien est souvent confronté à cette pathologie.

De nos jours, les propriétaires d'animaux sont souvent effrayés à l'évocation du mot « cancer » et « tumeur », ils sont demandeurs d'informations et, faisant un parallélisme avec le cancer du sein chez la femme. Pour eux, ils sont très souvent associés à une notion de mortalité. Avec l'augmentation de la médicalisation des chiennes et du développement de la cancérologie en médecine vétérinaire, les propriétaires, sont prêts à mettre en place les traitements nécessaires pour la survie de leur animal dans les meilleures conditions. L'espérance de vie de l'animal devient alors une des principales préoccupations du propriétaire.

Par ailleurs, la cancérologie étant plus développée en médecine humaine, des thérapies appliquées chez la femme pourraient servir à la médecine vétérinaire, et leur étude mérite un intérêt [46].

L'objet de cette étude sera donc de décrire, à partir d'une étude bibliographique et histopathologique les moyens actuels pour diagnostiquer les différents types des tumeurs mammaires chez la chienne et établir ses intérêts pronostics.

La première partie « Etude bibliographique », consacrée au rappel d'anatomie et physiologie de la glande mammaire, l'épidémiologie des tumeurs canines, la description morphologique des tumeurs canines et le traitement des tumeurs canines.

La deuxième partie, relative au travail expérimental, est consacrée au diagnostic et à la prise en charge des chiennes atteintes de tumeurs.

2- Problématique

Des études menées en Europe et en Amérique montrent que les tumeurs les plus fréquentes dans l'espèce canine sont les tumeurs mammaires. De nombreuses prédispositions raciales pour un type tumoral donné ont été mises en évidence.

Du fait de l'absence d'études dans notre pays, il y a beaucoup plus de questions que de réponses. En effet, les données manquent sur les principaux types de tumeurs de l'espèce canine les plus rencontrées dans la région d'Algérie mais aussi sur la prise en charge des pathologies tumorales du chien dans les cliniques à orientation canine.

C'est autant de raisons pour une meilleure connaissance des néoplasmes de l'espèce canine dans notre pays, d'où l'importance de faire une étude sur les affections tumorales du chien en Algérie.

3- Objectifs

✚ l'objectif général de notre travail est de déterminer la prévalence des principaux types de tumeurs mammaires selon le type tumoral et la nature de l'espèce canine rencontrés en Algérie.

✚ Les objectifs spécifiques visent à :

- ✓ Déterminer les types tumoraux les plus fréquemment rencontrés,
- ✓ Identifier l'aspect clinique, morphologique et histologique des tumeurs mammaires diagnostiquées.
- ✓ Répertorier les différents traitements appliqués et d'en suivre l'évolution.



Partie
Bibliographique

RAPPELS

Rappels d'anatomie de la glande mammaire

1- Introduction

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.

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. 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.

2- Anatomie de la glande mammaire:

2-1 Développement mammaire fœtal (figure 1):

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.

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 fœtale. 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. Une petite masse de mésoblaste soulève la fovea et constitue l'ébauche de la papille mammaire (mamelon ou tétine) [5, 13].

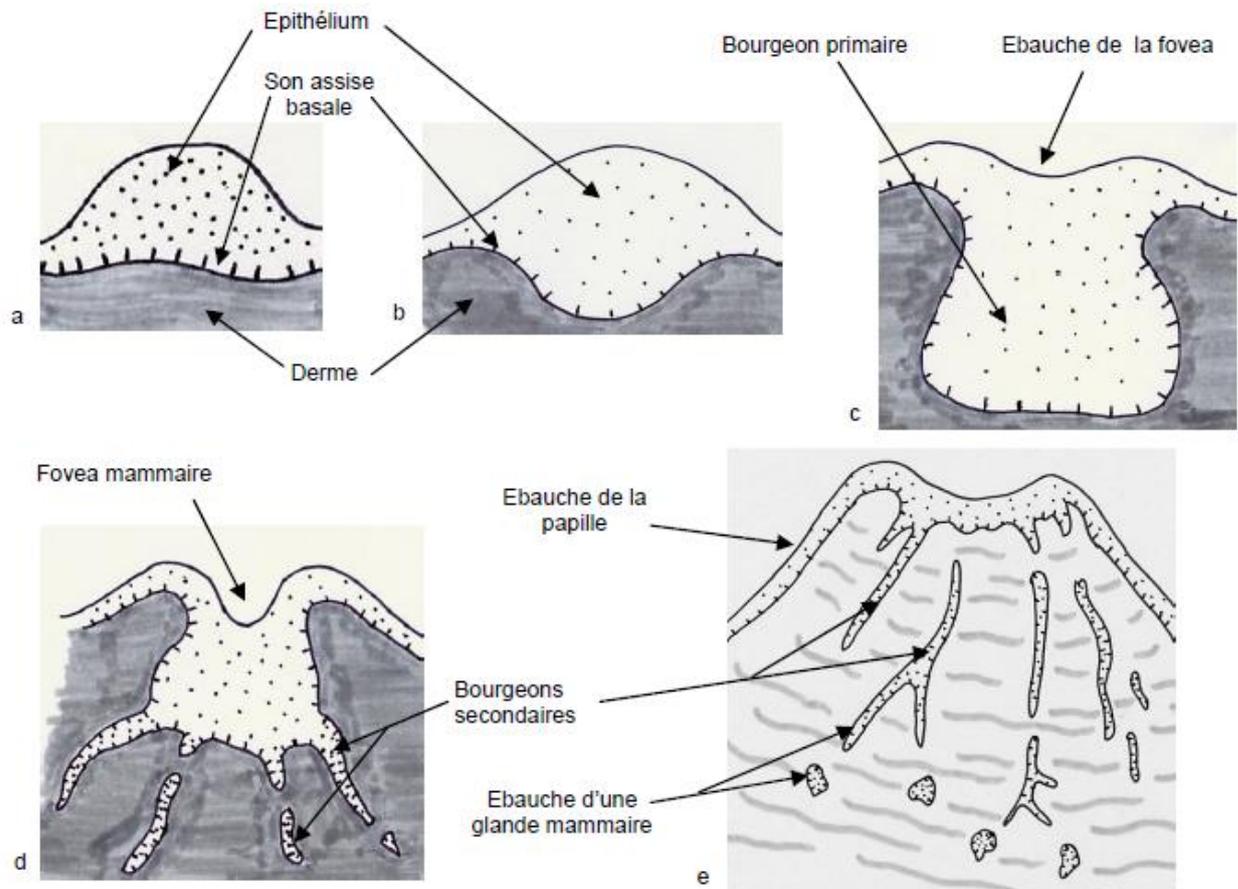


Figure 1 : Les différents stades de développement mammaire chez le fœtus [6].

a, b et c : stades d'ébauche du bourgeon primaire

d : bourgeonnement secondaire et creusement de la fovea

e : ébauche mammaire à la mise bas

2-2 Anatomie topographique

2-2-1 Nombre et topographie (Figure 2) : Chez la chienne, 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. Elles forment deux rangées parallèles, étendues du thorax à la région prépubienne et dont la symétrie n'est pas toujours régulière. 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 [5].

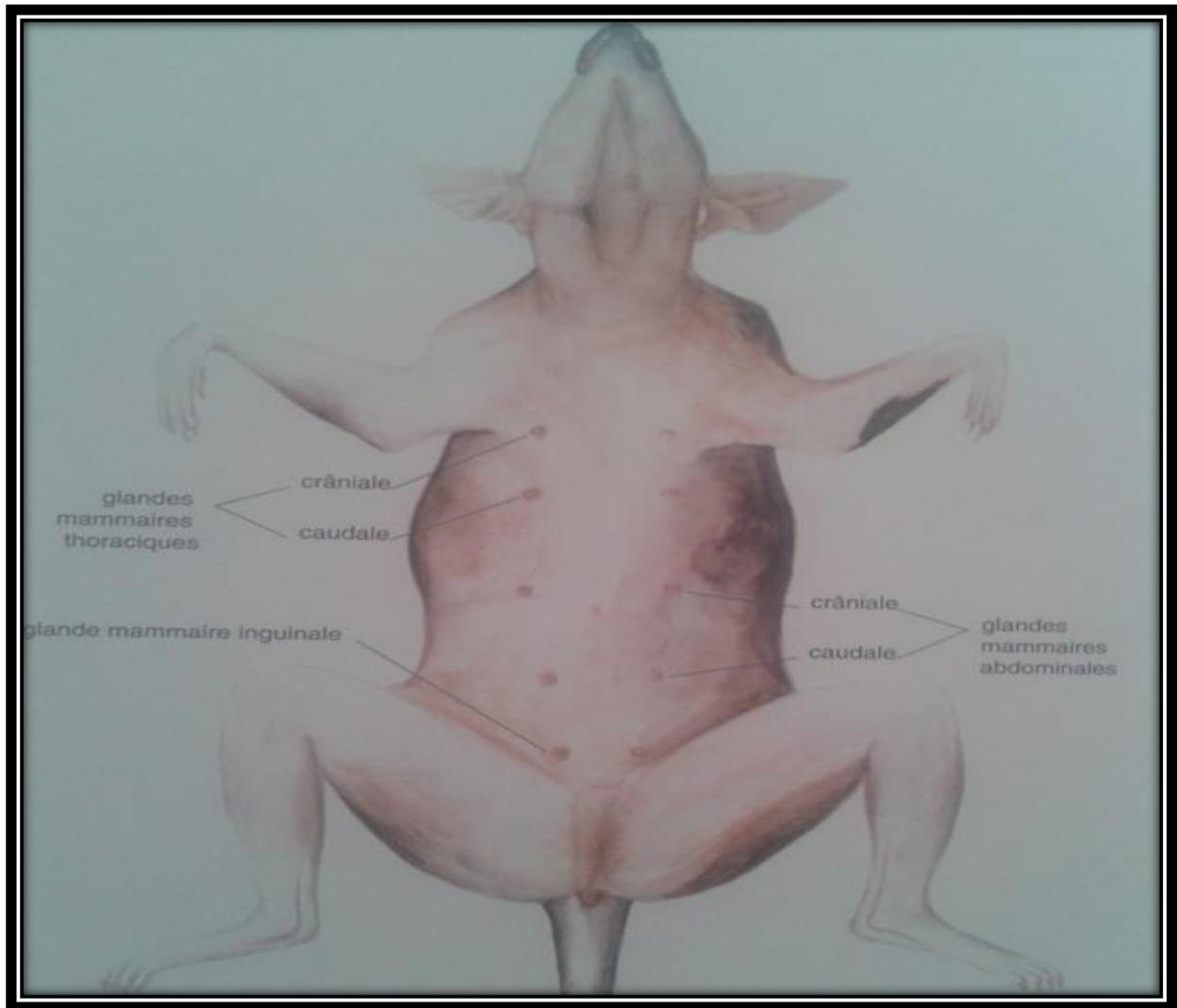


Figure 2 : Glande mammaire chez la chienne vue ventrale [40].

2-2-2 Conformation (Figures 3, 4) : Ces glandes sont fort peu saillantes en dehors des périodes de sécrétion, où leur emplacement est presque uniquement marqué par la présence des papilles. Pendant la lactation, qui ne survient pas seulement après la parturition, mais aussi à la fin de la « pseudo-gestation » de deux mois qui suit l'oestrus lorsqu'il n'y a pas d'accouplement, elles deviennent nettement plus visibles. Elles sont alors coniques et un peu aplaties d'un côté à l'autre, les papilles occupant leur sommet. C'est seulement dans ces conditions que les corps mammaires prennent de chaque côté un contact étendu avec leur voisins, dont ils restent délimités par de forts sillons transversaux. C'est seulement dans la quatrième semaine de la gestation que les corps mammaires droits et gauches entrent en contact sur le plan médian, où les sépare toutefois un mince septum. Le sillon inter-mammaire, toujours large, devient alors bien plus profond mais l'adossement des deux rangées reste réduit. Le volume des mamelles croît des pectorales aux inguinales. Ces

dernières sont nettement plus volumineuses que les autres, mais dans les périodes d'involution, elles se réduisent plus vite et peuvent par exception se montrer plus petites que leurs voisines. Les papilles sont courtes, obtuses et comme invaginées chacune dans une petite dépression cutanée chez les femelles qui n'ont pas encore eu de lactation. Elles deviennent ensuite plus allongées, cylindroïdes et arrondies au bout ; elles mesurent 10 à 12 mm de long dans la lactation. Leur tégument présente des poils très fins et très courts, aux follicules desquels sont annexées des glandes sébacées très réduites et des glandes volumineuses de type sudoripare. Le sommet de chaque papille est percé de multiples ostiums, le plus souvent au nombre de huit à douze. Les variations individuelles sont larges et le nombre d'ostiums peut aller de 4 à 22, ces chiffres extrêmes étant toutefois très rares. Les ostiums de la périphérie ont une disposition à peu près circulaire alors que les plus centraux, en général plus gros, sont placés de façon irrégulière. Chacun deux donne accès à un conduit papillaire dont la muqueuse forme des plis très fins qui s'effacent vers la profondeur. Vers le tiers distal de la papille commence une dilatation qui représente un petit sinus lactifère, lequel s'étend jusque dans la partie adjacente du parenchyme. Cette cavité est très petite, à peine discernable à l'œil nu quand elle est pleine. Sa paroi est irrégulière et ne comporte pas de limite précise entre la partie glandulaire et la partie papillaire. Autour des conduits papillaires, les fibres musculaires lisses, plutôt longitudinales en regard des sinus lactifères, deviennent un peu plus nombreuses et transversales ou circulaires, formant une sorte de sphincter complexe et mal défini [5].

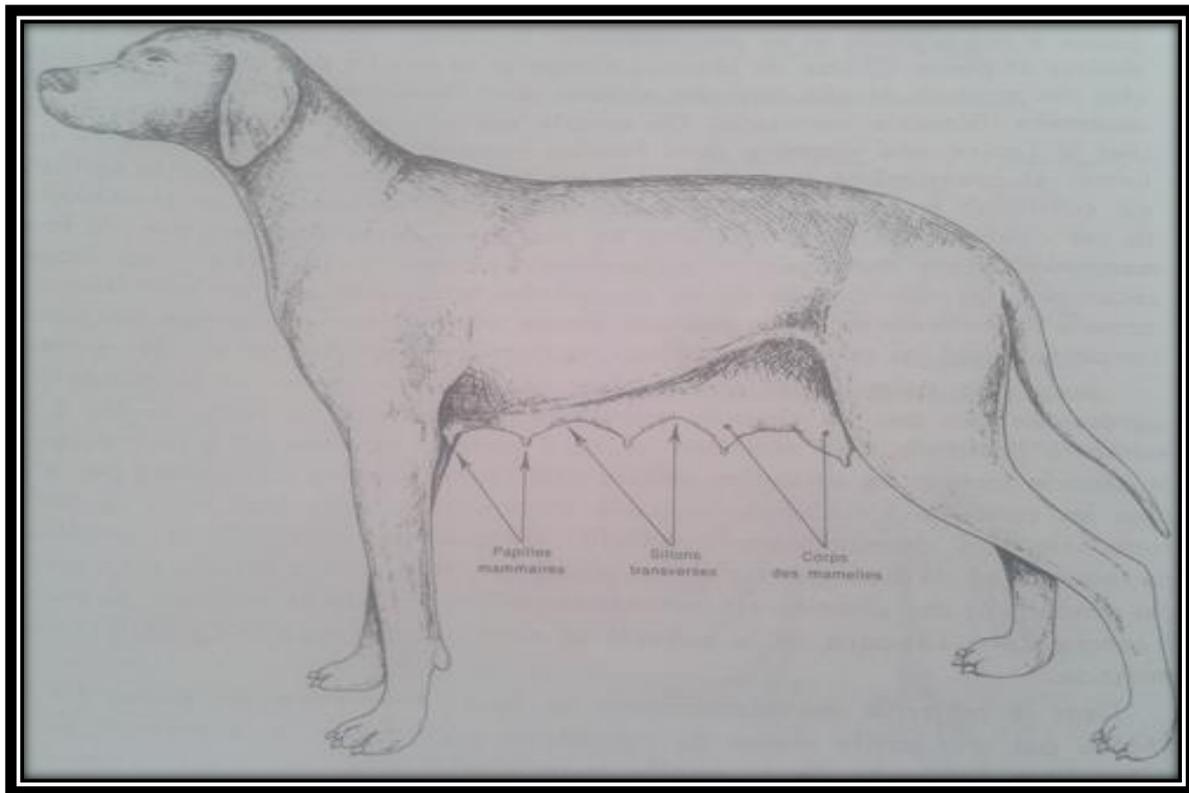
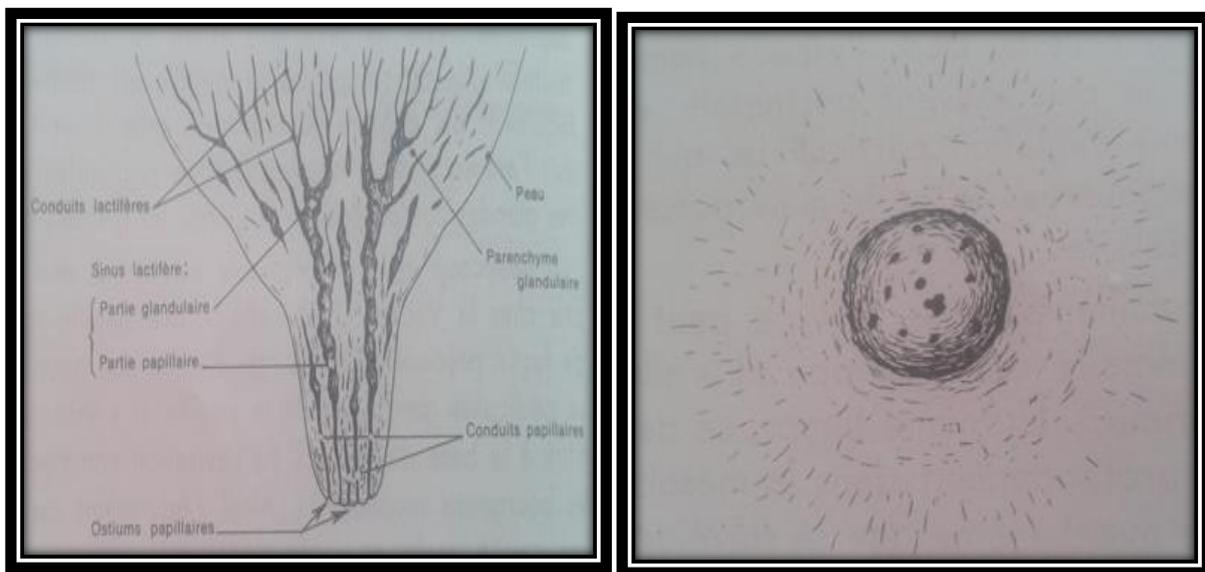


Figure 3 : Conformation extérieure sur une chienne allaitante [6].



Conformation intérieur d'une mamelle

Papille mammaire (et ostium papillaire)

Figure 4 : Mamelle de la chienne conformation intérieure [6].

2-3 Vascularisation sanguine (Figures 5, 6):

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. Les veines sont satellites des artères, mais plus volumineuses et plus richement anastomosées, celles des deux paires de mamelles les plus crânielles sont drainées par les veines épigastriques superficielles caudales et honteuses externes. La paire intermédiaire est drainée à la fois par les deux systèmes [4].

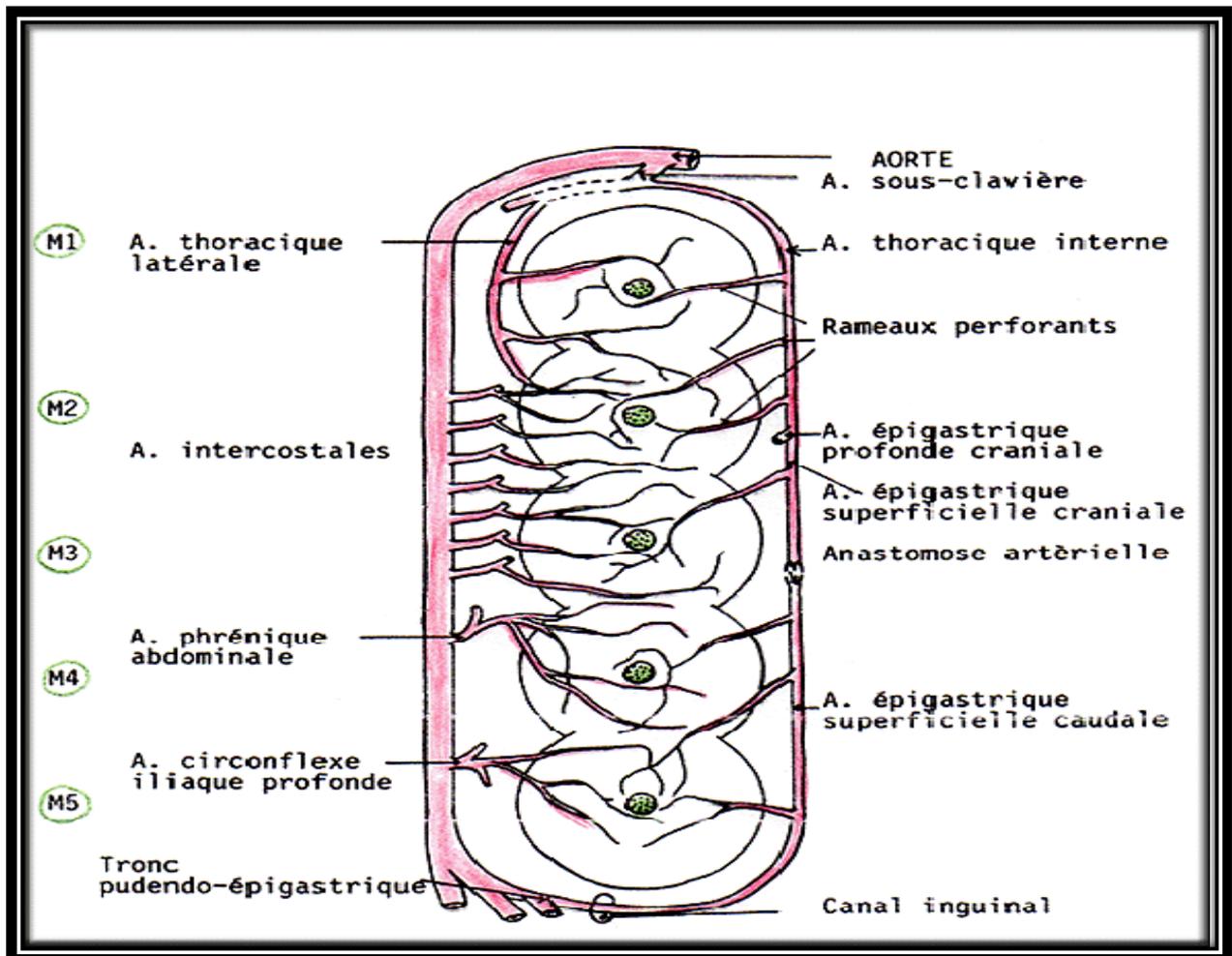


Figure 5 : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne [129].

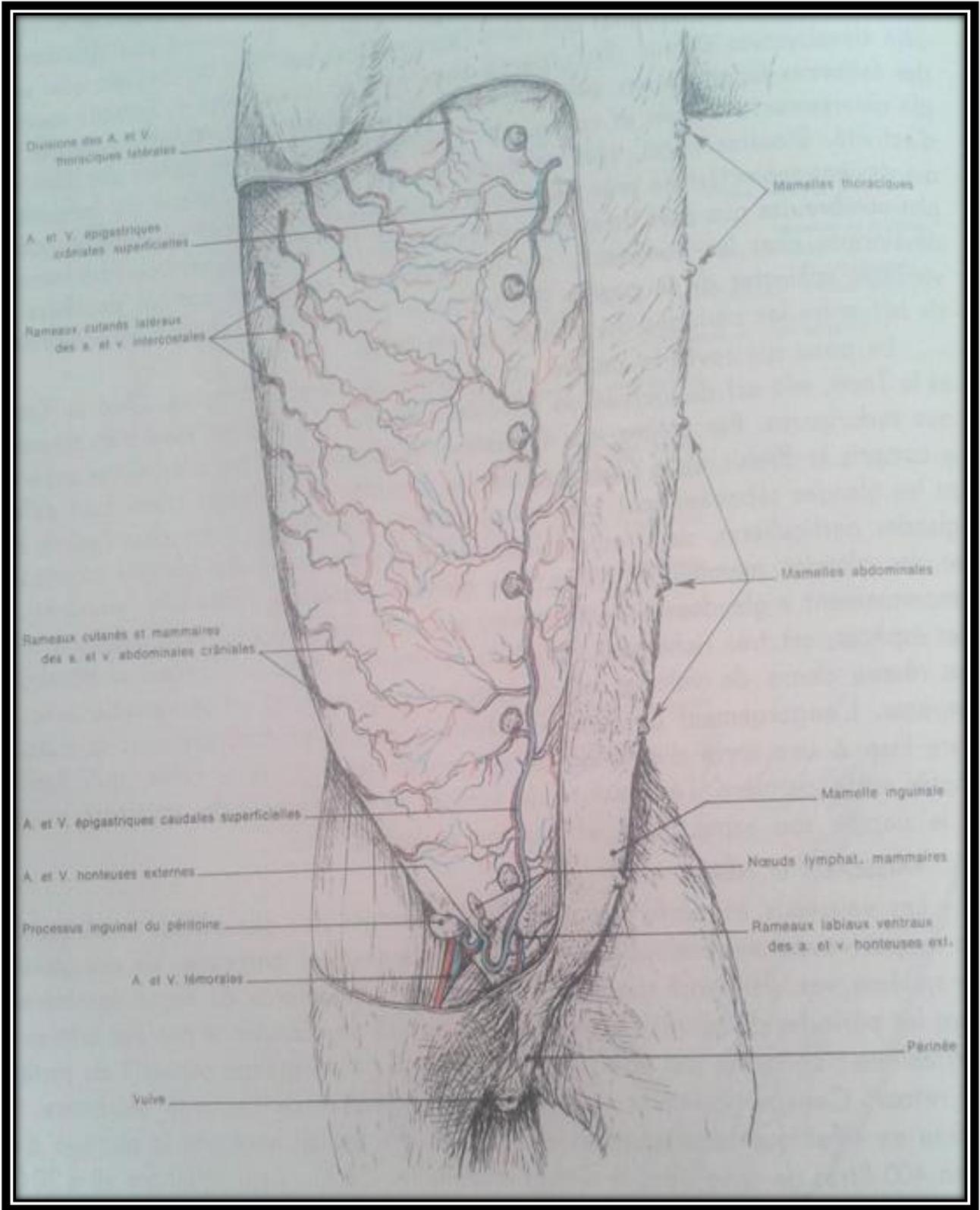


Figure 6: Vascularisation des mamelles de la chienne [6].

2-4 Drainage lymphatique (Figures 7, 8):

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 [5]. 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 [6, 7, 97,98, 99, 104]. 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 [105].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. 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 ([99, 104] ont comparé, chez la chienne, le drainage lymphatique des glandes mammaires normales et atteintes par un processus tumoral. La Figure 8 Topographie du drainage lymphatique chez le chien [99] est extraite de l'étude de ces derniers et illustre leurs résultats.

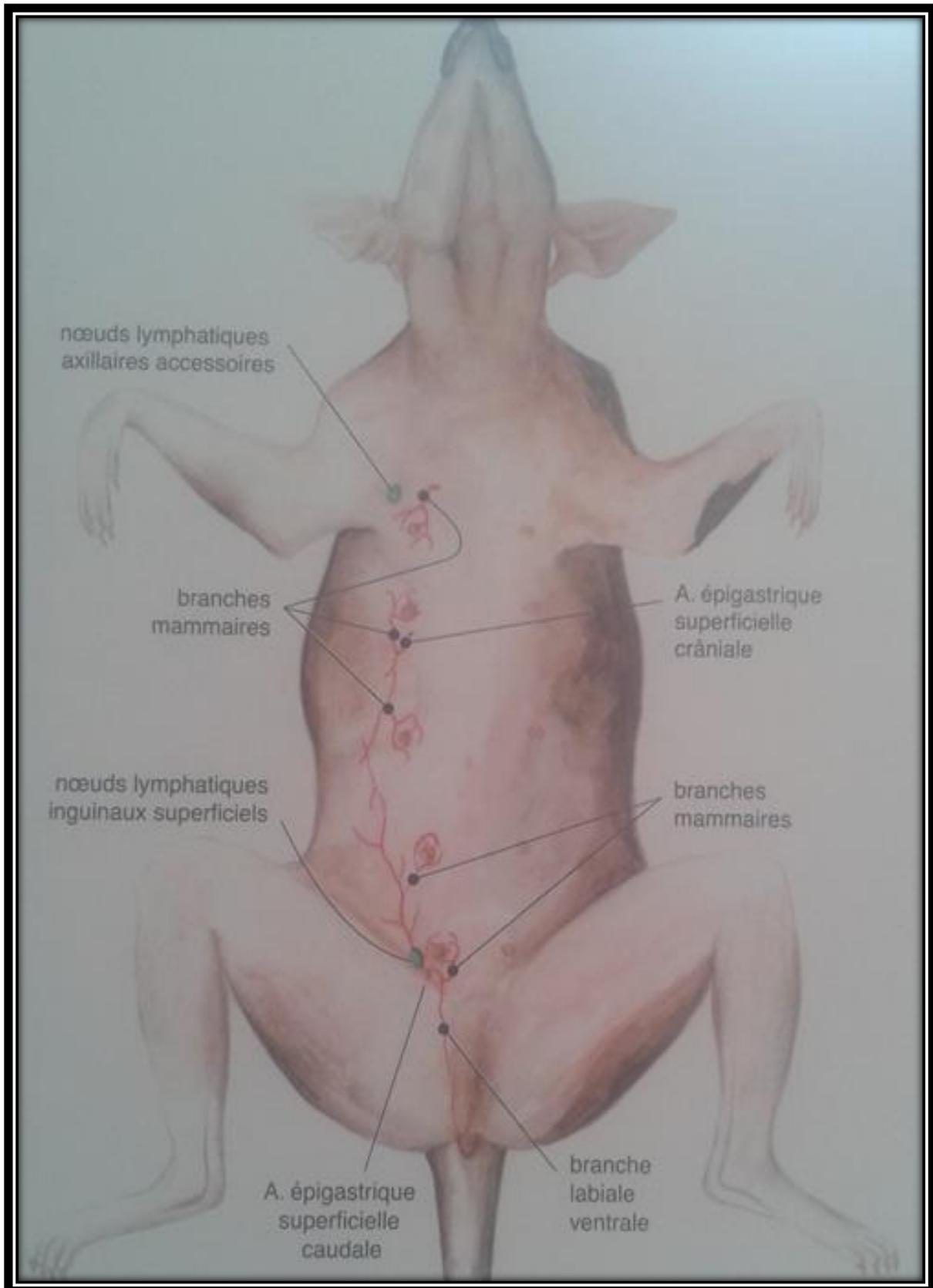


Figure 7 : Vascularisation artérielle et nœuds lymphatiques des glandes mammaires [40].

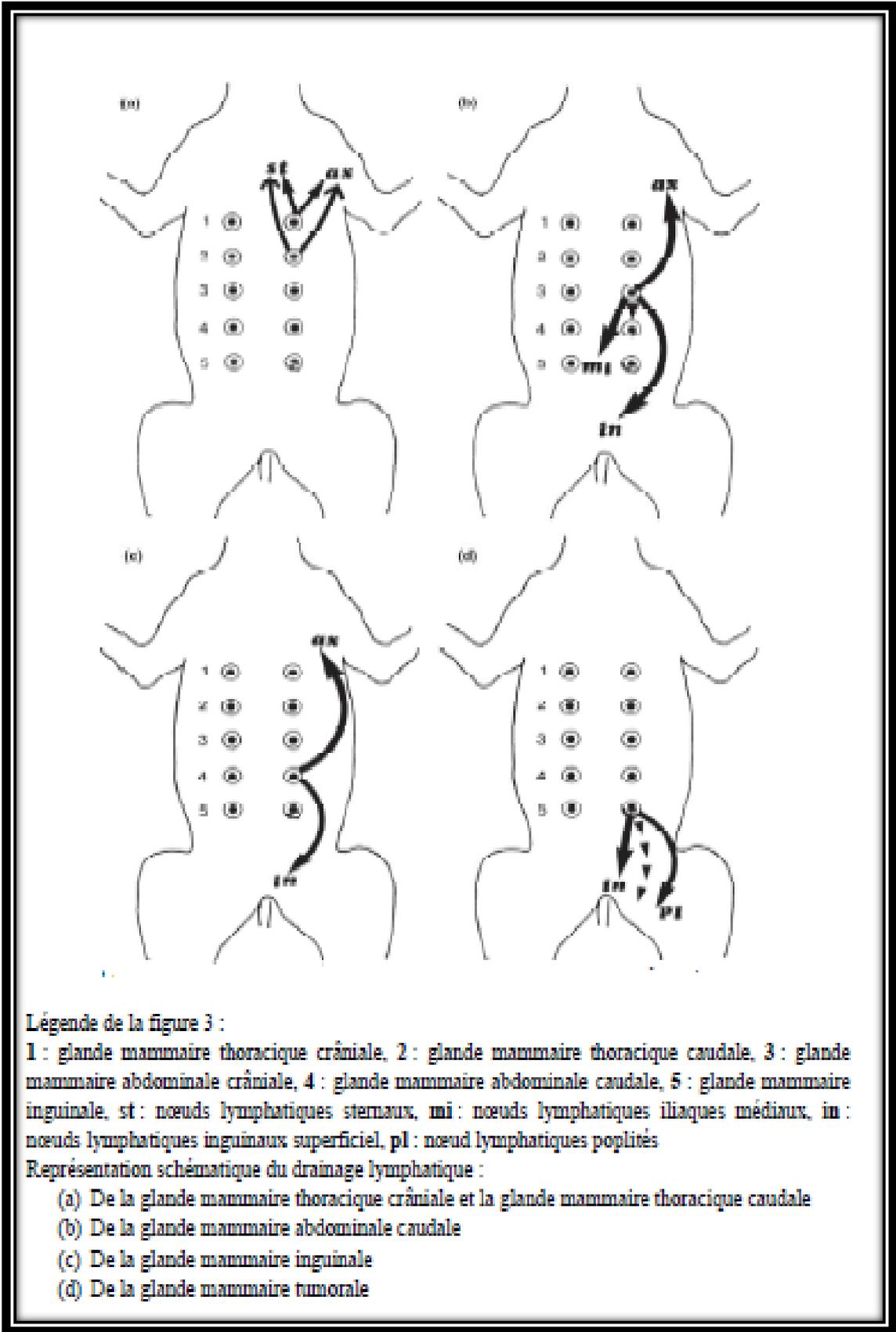


Figure 8 : Topographie du drainage lymphatique chez le chien [99].

2-5 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. La présence de fibres sensorielles neuropeptidiques innervant le mamelon suggère que ces peptides jouent un rôle dans la partie afférente du réflexe d'éjection du lait [141].

2-6 Histologie et cycle de développement de la glande mammaire (Figure 9) :

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.

La portion sécrétrice de la glande correspond à l'épithélium de l'alvéole et à celui de la portion intra lobulaire du canal terminal.

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. On en observe également au niveau du stroma conjonctif.

La glande mammaire a une activité cyclique: elle subit successivement des phases de développement, de sécrétion, d'involution et de repos. Cette activité est placée sous l'influence d'une régulation hormonale endogène et sensorielle exogène. Au cours du 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 [15].

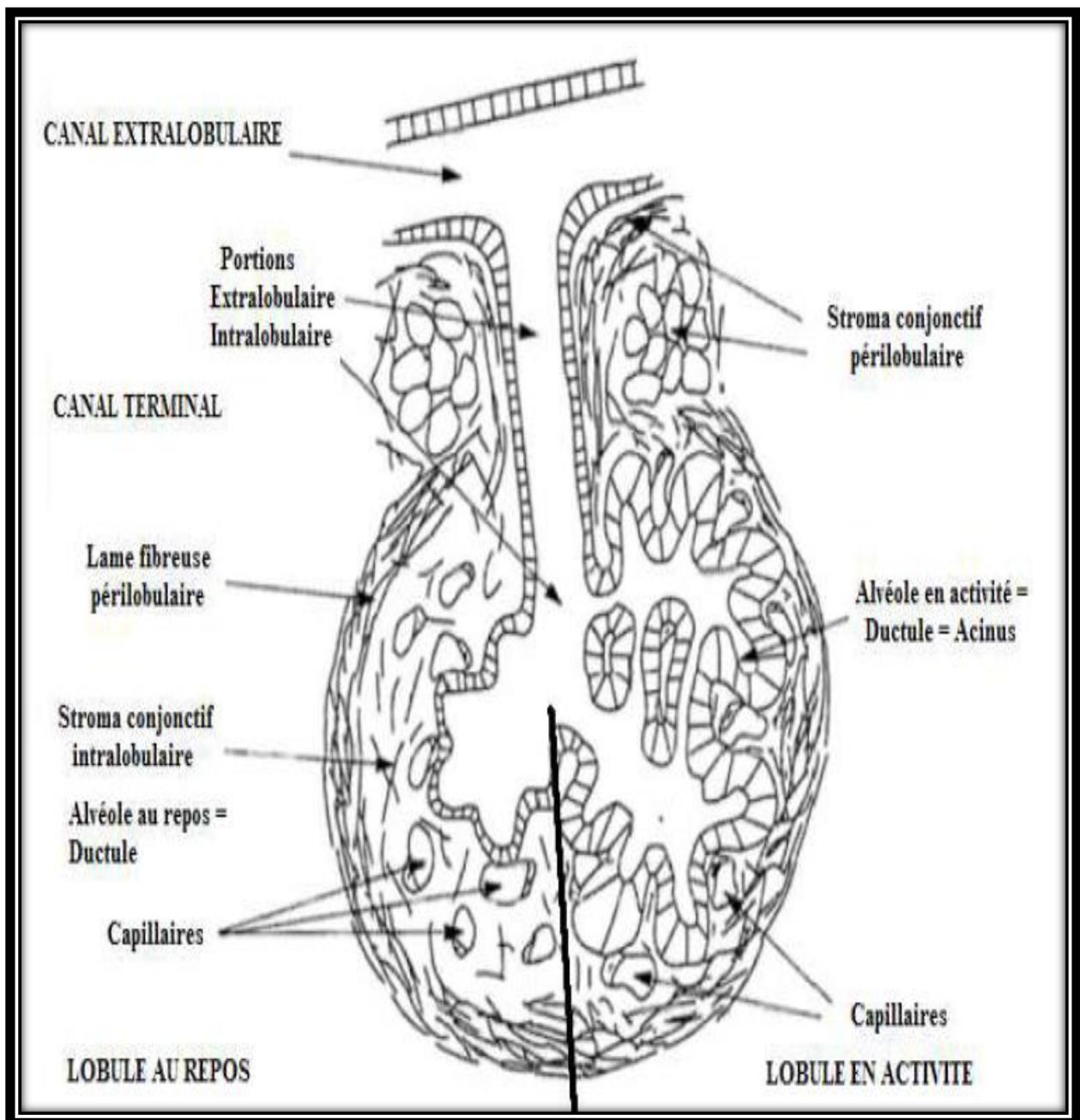


Figure 9 : Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique, [64].

***Rappels de la physiologie de la glande
mammaire***

3- Physiologie mammaire (Figure 10) :

La fonction de la glande mammaire est la sécrétion du lait. Son activité sécrétrice n'est pas permanente ; elle obéit à un cycle évolutif morphologique et fonctionnel soumis à une régulation hormonale endogène et sensorielle exogène. Elle subit des phases successives de développement, de sécrétion, d'involution et de repos.

Chez la chienne impubère, le système canaliculaire excréteur de la glande mammaire est rudimentaire, les tubulo-alvéoles sont absents.

Sous l'influence des oestrogènes des premières chaleurs, les canalicules prolifèrent.

L'hormone de croissance agit, certainement par l'intermédiaire d'IGF I, en synergie avec les œstrogènes pour permettre la formation des conduits terminaux [57]. L'ovariectomie s'oppose à la croissance mammaire.

Le tissu mammaire subit des transformations cycliques parallèles au déroulement du cycle ovarien. Le stade inactif de la glande mammaire correspond à l'anoestrus dans le cycle ovarien canin. Le tissu mammaire est alors principalement composé de conduits. Lors du stade de prolifération du tissu mammaire, parallèle au métoestrus précoce, le tissu mammaire est caractérisé par des bourgeons glandulaires. Durant le stade suivant, ces derniers se différencient finalement en tissu glandulaire lobulo alvéolaire, capable de synthétiser du lait. Enfin lors du stade de régression de la glande mammaire, l'apoptose des cellules alvéolaires épithéliales, ensuite ingérées par des macrophages, induit l'involution des structures alvéolaires et glandulaires.

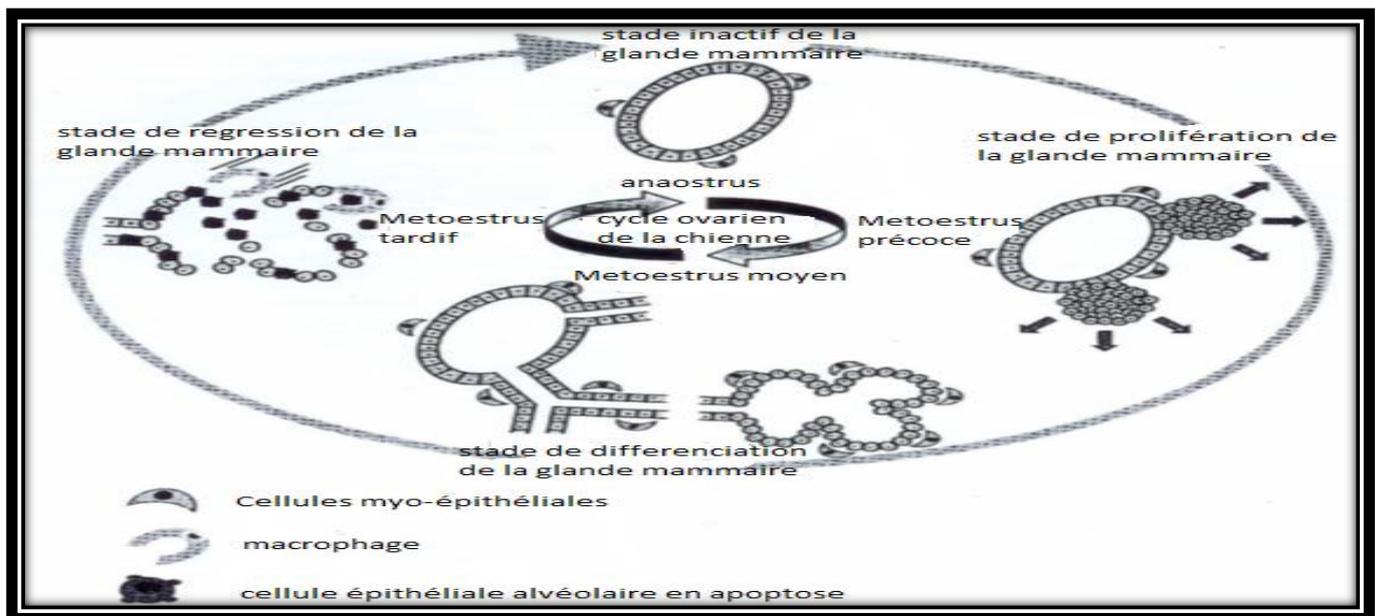


Figure 10 : Cycle de développement de la mamelle [151].

- Inactive stage of mammary gland : stade inactif de la glande mammaire
- Proliferation stage of mammary gland : stade de prolifération de la glande mammaire
- Differentiation stage of mammary gland : stade de différenciation de la glande mammaire
- Regression stage of mammary gland : stade de régression de la glande mammaire
- Canine ovarian cycle : cycle ovarien de la chienne
- Anestrus : anoestrus
- Early Metestrus : Métoestrus précoce
- Myoepithelial cell : cellules myo-épithéliales
- Mid Metestrus : Métoestrus moyen Macrophage : macrophage
- Late Metestrus : Métoestrus tardif
- Apoptotic alveolar epithelial cell : cellule épithéliale alvéolaire en apoptose.

3-1 Chaleurs En phase folliculaire, lors des chaleurs, l'augmentation du taux d'oestrogènes circulants provoque le développement des structures canaliculaires et du stroma [64].

3-2 Dioestrus

La progestérone, en synergie avec la remontée du taux d'oestrogènes (débutant après le 25^{ème} ou le 30^{ème} jour de gestation), contribue à la phase de croissance et de différenciation des acini mammaires [36].

La prolifération du système canaliculaire et des cellules myoépithéliales dépend alors des œstrogènes et de la progestérone [64].

La mamelle de la chienne se développe qu'il y ait gestation ou non. Elle se différencie en tissu glandulaire lobulo-alvéolaire.

Les œstrogènes et la progestérone permettent l'action de la prolactine sur la croissance des cellules épithéliales. La prolactinémie augmente dès le deuxième mois de gestation. La prolactine est indispensable à la croissance de la mamelle.

Elle agit probablement par l'intermédiaire de l'IGF I, synthétisé par le foie [68]. Deux contrôles s'exercent sur ces facteurs de croissance : le premier au niveau de leur production, le second au niveau de l'expression de leurs récepteurs modulée par les œstrogènes. D'ailleurs, l'hormone de croissance ou GH augmente le niveau d'IGF I circulant qui est un facteur de croissance de la cellule épithéliale mammaire [68].

S'il n'y a pas de lactation, l'involution des structures acineuses et canalaire débute en fin de dioestrus et se prolonge pendant l'anoestrus suite à la régression du corps jaune progestatif.

3-3 Lactation

Lors du part, la prolactinémie présente un pic : la mamelle entre en phase colostrogène. Elle synthétise du colostrum, composé d'immunoglobulines, de lipides, de vitamine A, d'acides aminés, de lysozymes [68]. La maturation complète des cellules glandulaires et la sécrétion lactée se déroulent alors. Le taux de prolactine reste élevé pendant toute la phase de lactation, jusqu'au sevrage des chiots [36]. Lors du sevrage, le parenchyme glandulaire de la mamelle subit une involution.

Toutes les concentrations des hormones trophiques pour la mamelle (progestérone, oestradiol, hormone de croissance, prolactine, Insulin-like Factor I) sont basses. Cette absence d'hormones provoque l'augmentation de la concentration en IGFBP-5 et donc la séquestration des IGF, par suite on observe une mort cellulaire par apoptose [81].

La lactation de pseudo gestation est un phénomène courant chez les chiennes.

La chienne présente alors un comportement simulant une mise bas et/ou une lactation.

3-4 Anoestrus

L'anoestrus constitue une période inactive pour la glande mammaire. La glande mammaire est alors principalement constituée de canaux [22].

EPIDEMIOLOGIE

1- Epidémiologie descriptive

1-2 Incidence :

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes chez les femelles représentent 50% des tumeurs de la chienne.

- 50% des femelles non stérilisées (surtout âgées) développent au moins une tumeur mammaire dans leur vie. Anecdotes chez le mâle.
- 50% des tumeurs mammaires sont des cancers (tumeur maligne).
- Plus de 50% des cancers sont faiblement agressifs (bas grade de malignité) : leur exérèse chirurgicale est curative.
- Lors de l'apparition d'une première tumeur mammaire, la chienne a 3 fois plus de risque d'en développer une autre.
- Statistiquement, une chienne ayant développé une tumeur a 65% de chance d'en développer une autre. Cette pathologie est-elle donc une fatalité [99].

La part de tumeurs malignes et bénignes est difficile à déterminer. En effet, les petites tumeurs bénignes ne sont pas toujours diagnostiquées par les vétérinaires et ne sont donc pas systématiquement retirées chirurgicalement, ni analysées histologiquement : ceci constitue donc un biais. L'incidence des tumeurs mammaires malignes a été estimée à 30% environ des tumeurs mammaires analysées après exérèse chirurgicale [44]. De plus, certains vétérinaires préfèrent attendre avant d'enlever la tumeur et surveiller l'évolution de la masse dans le temps.

Or, on ne peut préjuger de la bénignité ou de la malignité d'une tumeur, si on ne prend en compte que la présentation clinique. Figure 11

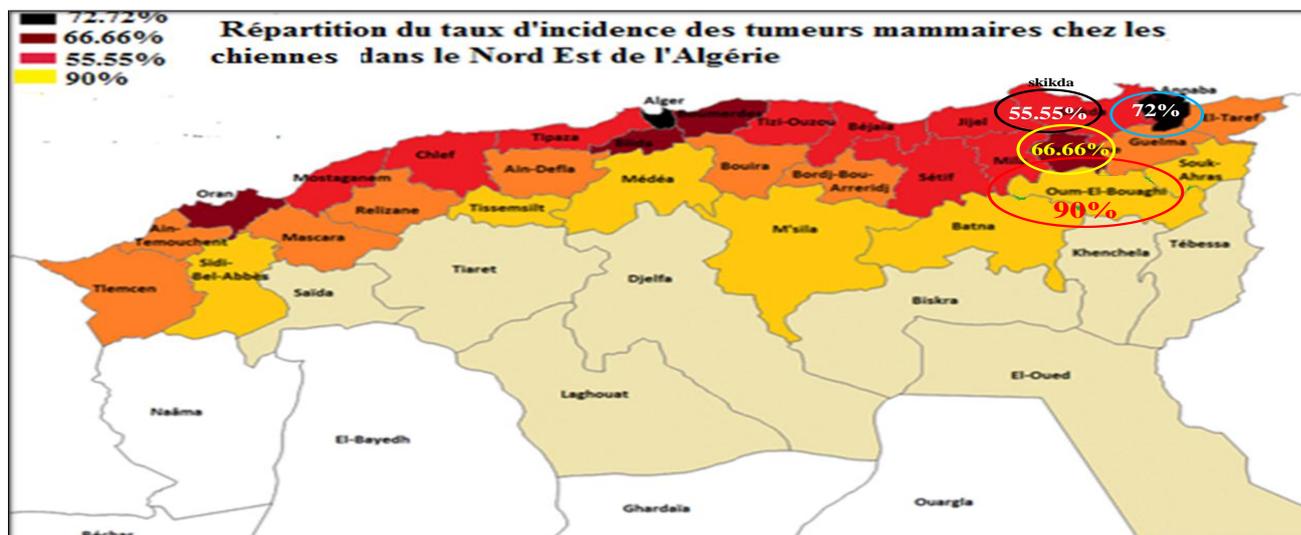


Figure11 : Graphe représentant le taux d'incidence des tumeurs mammaires chez les chiennes dans le Nord Est d'Algérie [156].

2- Épidémiologie analytique :

L'étude des facteurs de risque, pouvant influencer l'apparition des tumeurs mammaires, va nous permettre de décrire un profil de chien susceptible de développer ce type de cancer.

2-1 Influence de l'âge

En général, les tumeurs mammaires apparaissent sur des chiennes âgées entre 9 et 11 ans, des variations étant notées selon les auteurs. En effet, selon les études, l'âge moyen d'apparition se situe entre 10 et 11 ans [119, 66] ou entre 8 et 10 ans [125, 49, 19]. (Hellmen E et al, 1993). Une étude relativement récente met en évidence une différence de l'âge des animaux touchés en fonction du type tumoral. Les chiens développant des tumeurs bénignes ont un âge moyen de 8,5 ans alors que ceux présentant des tumeurs mammaires malignes ont un âge moyen de 9,5 ans [140]. On note une augmentation de l'incidence à partir de l'âge de 6 ans. Les dysplasies mammaires touchent préférentiellement les jeunes chiennes entre 2 et 4 ans et les cancers sont rares avant l'âge de 5 ans. Lorsque des tumeurs se développent sur des individus de moins de 5 ans d'âge, elles sont généralement bénignes [108].

2-2 Influence de sexe

La plupart des tumeurs mammaires apparaissent chez la femelle. Toutefois, selon les études, la proportion de tumeurs mammaires chez le mâle est estimée à moins de 2,7% de l'ensemble des tumeurs les touchant [108, 119].

2-3 Influence de la race

De nombreuses études se sont intéressées à l'influence de la race mais n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. Le Tableau 1 récapitule ces résultats (voir page 162). Les importantes fluctuations observées sont probablement imputables aux variations importantes des caractéristiques des populations canines étudiées [108].

Ces différentes études montrent que le risque de développement de tumeurs mammaires canines est vraisemblablement lié à la race de l'animal.

2-4 Etat d'embonpoint

a. Obésité

Dans l'étude cas témoin de [107], il a été montré que l'obésité à un an d'âge et celle présente un an avant le diagnostic de tumeurs mammaires étaient significativement corrélées à une prévalence plus importante de tumeurs et de dysplasies mammaires. Cela laisse supposer que l'obésité précoce pourrait modifier le début de la maturité sexuelle chez la chienne et son statut hormonal au cours de sa vie, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la carcinogénèse mammaire. Sur le même principe, l'obésité un an avant la détection de tumeur mammaire canine pourrait également jouer sur la carcinogénèse par modification des concentrations et disponibilités des hormones sexuelles féminines.

b. Obésité et stérilisation

Une étude menée sur des chiennes stérilisées [134] a montré que l'obésité dès le plus jeune âge augmentait le risque de tumeurs mammaires. Des études américaines rapportent qu'une insuffisance pondérale à 1 an a un effet protecteur très grand, surtout chez les chiennes stérilisées après 2,5 ans. Une étude sur les chiens de compagnie aux USA a montré que parmi les chiens stérilisés, le risque de développer un cancer mammaire est réduit si les chiens sont minces entre 9 et 12 mois d'âge [119].

2-5 Influence des facteurs hormonaux

1. Ovariectomie

Les pays n'ayant pas recours à une ovariectomie précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 2 ans, connaissent une incidence élevée des tumeurs mammaires, comme par exemple en Espagne et d'autres pays d'Europe contrairement aux Etats-Unis où cette pratique a permis de réduire significativement l'incidence des tumeurs mammaires [108]. De ce fait, l'exposition à des hormones ovariennes endogènes tôt au cours de la vie de l'animal (puberté) constitue donc une source et une cause très importante de tumeur mammaire [138]. Une étude californienne a estimé à 260 sur 100 000 le nombre de chiennes non stérilisées ayant développé des tumeurs mammaires [108]. La publication de [125].montre que le risque de développer des tumeurs

mammaires chez les chiennes stérilisées par rapport aux chiennes non stérilisées dépend du moment où la stérilisation a eu lieu : le risque est de 0,05% si elles sont stérilisées avant leurs premières chaleurs, de 8% si elles le sont entre les premières et deuxièmes chaleurs, de 26% si elles le sont après les deuxièmes chaleurs. Cette étude n'a donc pas prouvé un effet protecteur significatif d'une stérilisation après le second œstrus. Cependant, des études ultérieures se sont penchées sur l'intérêt des stérilisations tardives et des effets protecteurs qu'elles peuvent apporter [141]. On observe de nombreux résultats contradictoires concernant l'impact d'une stérilisation tardive sur le développement de tumeurs mammaires. Selon [44], la stérilisation tardive ne réduit pas le risque d'avoir des tumeurs mammaires malignes, mais semblerait plutôt réduire le risque de développer des tumeurs mammaires bénignes. De même, d'autres auteurs suggèrent qu'une ovariectomie effectuée à la suite du développement d'une tumeur mammaire n'a pas d'impact sur la progression du processus tumoral malin [83]. Une étude menée par [138] a tenté d'évaluer les effets de la stérilisation et le moment où celle-ci est faite, sur les carcinomes mammaires canins. Cette étude montre que la progression des tumeurs mammaires est dépendante du statut hormonal et que l'ovario-hystérectomie (OVH) peut constituer un atout à la mammectomie pour certains chiens. De ce fait, l'étude soulève un problème de taille. En effet, la réduction du risque de développer une tumeur mammaire en réalisant une OVH après 2,5 ans d'âge est minimale, alors que l'effet positif d'une OVH associée à une chirurgie de tumeurs mammaires est plus fort. Cela pose donc la question de savoir s'il est préférable de stériliser quand même des chiennes âgées de plus de 2,5 ans ou bien d'attendre le développement de tumeurs mammaires pour réaliser une OVH. Pour explorer plus en détail cette piste, il serait intéressant d'étudier la place des récepteurs hormonaux stéroïdiens dans le développement tumoral.

2. Facteur hormonal

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

a. Les hormones stéroïdiennes : oestrogène et progestérone

Le rôle des hormones sexuelles stéroïdiennes (oestrogène et progestérone) dans la pathogénie des tumeurs mammaires a été établi [116]. L'hypothèse de l'influence des récepteurs des hormones stéroïdiennes sur la carcinogenèse mammaire est basée sur l'observation que les chiens stérilisés à un jeune âge présentent une prévalence moins importante de tumeurs mammaires [58].

Le tissu glandulaire mammaire normal contient à la fois des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone [119]. L'activité des récepteurs oestrogéniques intervient dans la stimulation de

la prolifération des cellules épithéliales mammaires et leur expression est physiologiquement intimement liée à celle des récepteurs progestéroniques. Il est possible qu'aussi bien la stimulation des récepteurs oestrogéniques que la différence du niveau d'expression puisse contribuer à la croissance et au comportement clinique des tumeurs mammaires [58].

Au sein du tissu mammaire tumoral, ces récepteurs ont été identifiés mais dans des proportions différentes des tissus sains [123]. Ces récepteurs sont présents en proportion plus importante dans le tissu mammaire normal et dans les tumeurs mammaires bénignes par rapport aux tumeurs malignes, les métastases de tumeurs mammaires ne contiennent généralement pas de récepteurs à ces hormones (moins d'un cas sur deux). Ainsi, il semble que ces hormones stéroïdiennes ont encore une action sur leurs cellules cibles dans les premiers temps de la carcinogenèse, action qu'elles perdent dans les stades avancés de la mise en place du processus néoplasique. Cela semble montrer une perte de dépendance aux stéroïdes pendant la progression vers la malignité [66, 119].

Toutefois, il persiste une controverse concernant la valeur pronostic des récepteurs stéroïdiens. Certains affirment que les récepteurs stéroïdiens ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale, d'autres montrent que la diminution de l'expression en récepteurs oestrogéniques associée à une augmentation de l'expression en récepteurs progestéroniques est associée à un comportement clinique défavorable pour les cas présentant des carcinomes mammaires [58].

b. L'hormone de croissance

La GH a un effet direct positif sur la croissance du tissu mammaire. L'excès de production d'hormones de croissance (GH) induit par la progestérone pourrait influencer le développement des tumeurs mammaires [116]. Dans l'étude de [151] la production de GH a été retrouvée dans la grande majorité des tumeurs mammaires bénignes ou malignes mais son rôle n'a pas été élucidé. Cette production pourrait être le témoin de la tumorigenèse, et agirait sur la prolifération de cellules épithéliales mammaire sensibilisée et transformées.

La GH présente également des effets indirects sur le facteur de croissance insulino-like I (IGF-I).

Les facteurs de croissance insulino-like ont un rôle crucial dans la prolifération cellulaire normale mais également dans la transformation maligne. IGF-I est impliqué dans la tumorigenèse des tumeurs mammaires. Des études ont montré que les femmes présentant des concentrations sériques basses en IGF-I avaient un risque réduit de développer un cancer du sein [21]. Des études sur des souris transgéniques présentant une surexpression d'IGF-I

montrent un développement anormal de la glande mammaire et une incidence des tumeurs mammaires plus importante [139].

c. La prolactine

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

Des récepteurs à la prolactine ont été trouvés dans les tumeurs mammaires mais leur rôle n'a pas été clairement élucidé à cette époque [116]. Une étude cas/témoin réalisée par [113] a montré que le niveau de prolactine était significativement plus important dans les tissus mammaires tumoraux (bénins ou malins) que dans les tissus sains. A noter que les concentrations sériques en prolactine des chiens présentant des tumeurs mammaires bénignes n'étaient pas significativement différentes de ceux présentant des tumeurs mammaires malignes. Cela suggère que les tumeurs mammaires pourraient être une source de prolactine et que celle-ci pourrait avoir une action autocrine/paracrine sur l'entretien du processus tumoral.

3. Influence des traitements contraceptifs

L'usage d'une combinaison d'oestrogène et de progestérone (acétate de médroxyprogestérone) pour prévenir les chaleurs ou pour traiter une pseudogestation pourrait, selon les auteurs, augmenter l'incidence des néoplasies mammaires [116, 14].

Selon [88] la progestérone ou les progestatifs de synthèse tels que l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ont différents effets sur la glande mammaire de la chienne. En effet, ils induisent un développement lobulo-alvéolaire complet de la glande mammaire, avec une hyperplasie des éléments sécrétoires et myoépithéliaux. Les oestrogènes, quant à eux, stimulent la croissance canalaire.

a. Progestatifs de synthèse

Il a été démontré que les progestatifs injectables utilisés pour la prévention des chaleurs chez la chienne augmentait l'incidence des tumeurs mammaires bénignes, mais pas des tumeurs mammaires malignes [44,127]. Une autre étude plus récente [144] montrera par la suite une augmentation de l'incidence de ces dernières. En effet, l'administration de MPA en vue de prévenir les chaleurs présente un risque important de développement de tumeur mammaire, la majorité étant malignes.

L'administration de progestatifs de synthèse a pour effet d'augmenter la sécrétion de GH.

L'expression du gène de la GH induite par les progestatifs est présente aussi bien dans l'épithélium glandulaire mammaire normal que dans certains processus néoplasiques mammaires.

Toutefois, l'expression du gène de la GH pourrait devenir progestérone indépendant au fur et à mesure de l'avancement vers la malignité. Actuellement, il reste à montrer si la production de GH induite par les progestatifs agit comme intermédiaire dans le développement des tumeurs mammaires, par stimulation via les progestatifs. Cependant, la GH pourrait également induire la différenciation de cellules cibles et diminuer leur sensibilité aux pulsions tumorigènes [119].

Parallèlement à l'augmentation de production de GH induite, chez le chien, par les progestatifs, une augmentation du taux sanguin de IGF-1 et IGF-II apparaît, qui pourrait stimuler la prolifération des cellules mammaires [119].

b. Œstrogène versus Progestérone

Il n'a pas été prouvé que l'administration prolongée d'œstrogènes augmente l'incidence des tumeurs mammaires chez les chiens. Inversement, l'administration de progestérone à de jeunes femelles beagles conduit à l'apparition d'une plus grande quantité de nodules bénins [119, 66].

c. Œstrogènes et progestatifs

Le risque de développement de tumeurs mammaires malignes augmente après des administrations expérimentales prolongées d'œstrogènes combinés avec des progestatifs à haute dose ou lors d'emploi de médicaments avec une activité progestativo-oestrogénique combinée [44, 144].

d. Dérivés de la testostérone

Selon l'étude de [44] à long terme, une administration de 19-Nortestostérone à haute dose (125×dose humaine) provoque l'apparition de carcinomes mammaires dans 40% des cas de chiennes non stérilisées traitées.

2-6 Influence du régime alimentaire

Suite à la découverte de l'impact des facteurs nutritionnels dans le développement des tumeurs mammaires chez la femme, des études ont été réalisées chez la chienne.

La consommation d'une ration ménagère plutôt qu'une ration industrielle est significativement corrélée à une incidence plus importante de tumeurs mammaires et dysplasies mammaires.

L'alimentation industrielle est généralement moins riche en graisses que l'alimentation ménagère où les lipides représentent plus de 40% de l'apport en calories. Les lipides

pourraient donc avoir un effet sur la carcinogénèse [107]. Cependant, [134] rapportent que, dans leur étude cas/témoin, le pourcentage d'énergie issu des graisses dans la ration est plus faible chez les sujets atteints que chez les témoins. On constate que ces observations vont à l'encontre de celles faites en médecine humaine où la consommation conséquente de graisse est associée à un risque accru de développement de cancer du sein. La concentration sérique en rétinol (vitamine A) est plus basse chez les chiens affectés que les témoins. Cela suggère un rôle protecteur de la vitamine A contre le développement de tumeurs mammaires [107, 108]. La proportion de macronutriments (graisse, protéines et carbohydrates) n'apparaît pas comme jouant un rôle dans la carcinogénèse [108]. Une consommation importante de viande rouge comme la viande bovine, porcine, caprine et chevaline associée à une faible consommation de viande blanche comme le poulet constitue également un facteur de risque [107].

2-7 Autres facteurs de risque

1. Les virus

Des particules virales pourraient être en lien avec l'apparition de tumeurs mammaires [154], cependant rien n'est encore prouvé et aucune étude n'a pu confirmer cette découverte isolée. Les études ultérieures sur une implication potentielle de certains virus n'ont pour l'instant pas donné de résultats concluants. Par exemple, de récentes études sur le virus responsable de tumeur mammaire chez la souris (MMTV) et l'hypothèse d'une transmission de l'homme à la souris par l'intermédiaire des animaux de compagnie tels que les chiens et chats a fait l'objet d'une étude par l'équipe de [52] en se basant sur la détection de séquences nucléotidiques MMTV-like chez le chien et le chat. Il a été retrouvé des séquences de MMTV-like dans le tissu mammaire normal et tumoral, sans différence significative. De plus, la présence de ces séquences n'était pas significativement liée au stade clinique, au type histologique et au grade tumoral.

2. Contaminants environnementaux

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

L'étude de [4] s'est intéressée spécifiquement aux substances chimiques de synthèse présentes dans l'environnement des animaux étudiés, substances auxquels ils sont directement ou

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

3. Autres

L'étude d'autres facteurs de risque tels que le nombre de gestations, l'âge de la femelle à la première mise-bas et les dérèglements des cycles des chaleurs [27] donnent des résultats contradictoires en fonction des auteurs. Ces différentes variables ne semblent pas représenter un risque significatif sur le développement des tumeurs mammaires. L'impact des pseudogestations sur le développement des tumeurs mammaires est sujet à controverses [42]. En effet, alors que certains auteurs estiment qu'il y a une corrélation positive d'autres ont conclu à l'absence d'effets [83].

Ces premiers éléments d'épidémiologie permettent de mieux appréhender les caractéristiques générales des chiens susceptibles d'être atteints. Cela constitue un premier pas dans la démarche diagnostique, les éléments cliniques ainsi que des examens complémentaires bien choisis.

***MECANISMES DE LA
CARCINOGENESE DANS LES
CANCERS MAMMAIRES CANINE***

Introduction

Il est important de connaître le cycle de division cellulaire et sa régulation. En effet, de nouvelles cellules sont fabriquées en fonction des besoins de l'organisme. Les cancers apparaissent quand cette régulation devient défectueuse : on a alors une prolifération cellulaire incontrôlée [15].

1) Rappels sur le cycle cellulaire et sa régulation (figure 12) :

1-1 Les phases du cycle cellulaire

Il faut noter que la majorité des cellules dans un organisme se trouve à l'état quiescent, qui correspond à une phase G_0 . En cas de nécessité, ces cellules entrent dans le cycle cellulaire.

La figure 11 rappelle les différentes phases du cycle. Le cycle cellulaire se divise en quatre phases :

- La phase G_1 : Quand la prolifération est activée, les cellules en phase G_0 passent en phase G_1 . La cellule se prépare à dupliquer son ADN. Cette phase nécessite la présence de facteurs de croissance et de nutriments.
- La phase S : Lorsque la concentration en facteurs de croissance est suffisante, la cellule passe de la phase G_1 à la phase S. Durant la phase S, l'ADN est dupliqué.
- La phase G_2 : Elle correspond à la phase de préparation à la mitose.
- La phase M : Elle correspond à la mitose.

Après la mitose, la cellule peut soit rentrer à nouveau en phase G_1 , soit sortir du cycle vers G_0 [93].

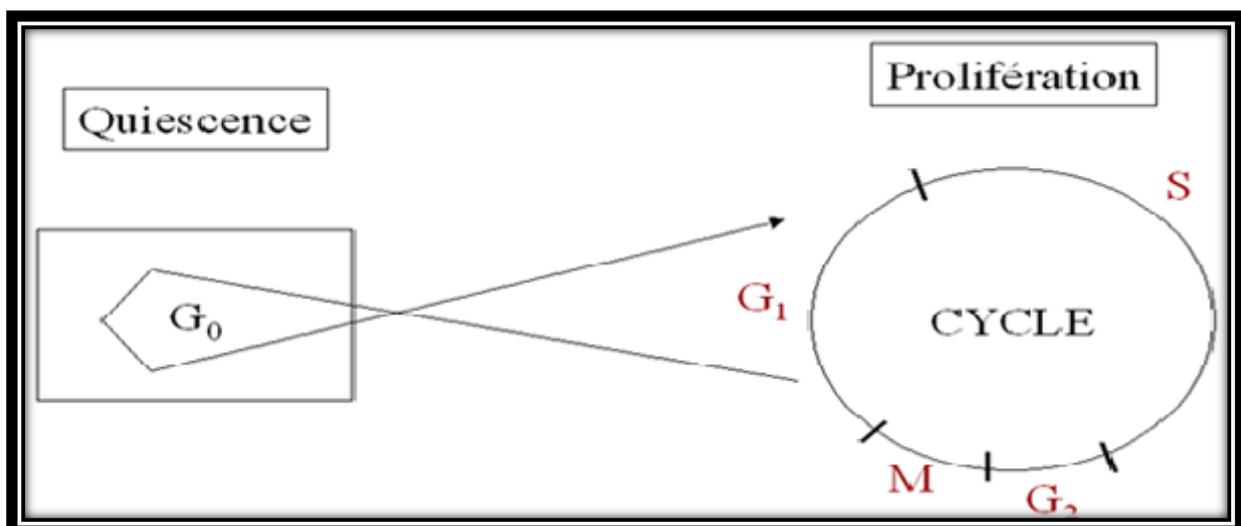


Figure 12 : Cycle cellulaire et ses différentes phases [93].

1-2 Les différentes molécules intervenant dans le cycle cellulaire (figure13)

Différentes protéines interviennent dans la progression du cycle cellulaire, en activant ou inhibant ce cycle.

Pendant la phase G1 : La régulation de cette phase est très complexe. C'est pourquoi, nous n'évoquerons que les molécules les plus importantes.

- Cette phase nécessite un apport suffisant en nutriments.
- Les facteurs de croissance (growth factor : GF) se lient à leurs récepteurs (GF-R) et entraînent ainsi l'activation d'une kinase spécifique du récepteur. Celle-ci déclenche une cascade d'activations intracellulaires aboutissant à l'activation de l'expression de gènes, dont les produits interviennent dans la synthèse d'ADN. Parmi ces protéines, on peut citer : les protéines Ras, Fos, Myc, MAPK (mitogen-activated proteinkinase). Certaines phosphorylations sont catalysées par la protéine PI-3K (phosphoinositol-3 kinase). PTEN est une enzyme phosphatase qui catalyse les déphosphorylations et joue un rôle inhibiteur sur le cycle.
- Durant la première moitié de G1 : le taux nucléaire de cycline D augmente. Elle se lie à cdk-4 et cdk-6 et les active. Ces complexes formés stimulent en fin de G1 la synthèse de la cycline E qui active cdk-2, la synthèse de cycline A et la duplication de l'ADN. La phosphorylation de Rb par les cdk libère E2F. Cette protéine est indispensable pour la synthèse de la cycline E. Le taux de cycline E doit franchir une valeur seuil minimale pour que le cycle continue.
- Certaines protéines bloquent l'activité des cdk en se liant à elles : ce sont les inhibiteurs des kinases (inhibitor of kinases = INKs). Par exemple, p27 est en concentration élevée en phase G0 et basse en G1

Entrée en phase S : L'augmentation des taux de cycline E et D et la libération d'E2F entraînent l'expression de gènes, dont les produits initient la phase S. Les cyclines D et E, et la protéine E2F sont ensuite dégradées en phase S. En l'absence de cette dégradation, la cellule évolue vers l'apoptose.

Phase G2 et entrée en mitose : L'activation du complexe cycline B-cdc2 est très importante pour l'entrée en mitose [15].

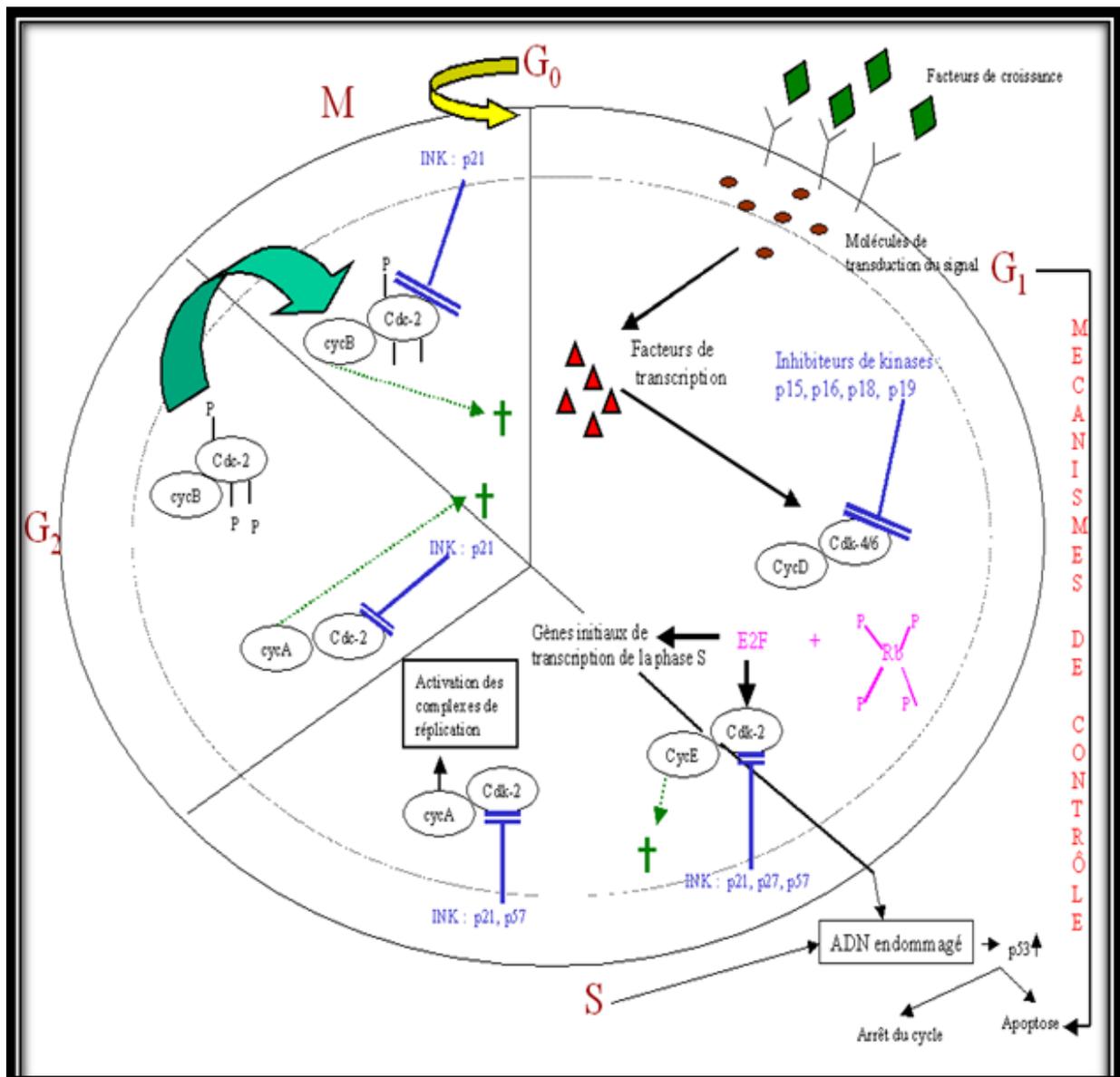


Figure 13 : Schéma représentant les différentes molécules de base intervenant dans le cycle cellulaire pour chaque étape [93].

1-3 Les points de contrôle du cycle cellulaire (figure 13)

Au cours des différentes étapes du cycle, le bon déroulement de la division cellulaire est assuré par des mécanismes de contrôle [93].

Les différents points de contrôle sont :

- « Restriction point » : Une concentration minimale en cycline E, liée indirectement aux taux de facteur de croissance, est une étape déterminante. En effet, si la stimulation est insuffisante ou inadéquate, la cellule retourne en phase G₀.
- Passage G₁/S : L'ADN endommagé est réparé avant que la cellule entre en phase S. Nous pouvons noter le rôle de la protéine p53. Elle stimule par des intermédiaires

l'arrêt du cycle pendant le temps de réparation. ATM interviendrait en stimulant l'augmentation du taux de p53.

- Passage G2/M : Le blocage du complexe cycline B-cdk-2 entraîne un arrêt du cycle, permettant les réparations de l'ADN avant la mitose.
- Phases S et M : Il existe de nombreux mécanismes complexes de contrôle.
- Apoptose : Il s'agit de la mort cellulaire programmée pour les cellules mal réparées.

La figure 14 rappelle certaines des voies conduisant à l'apoptose.

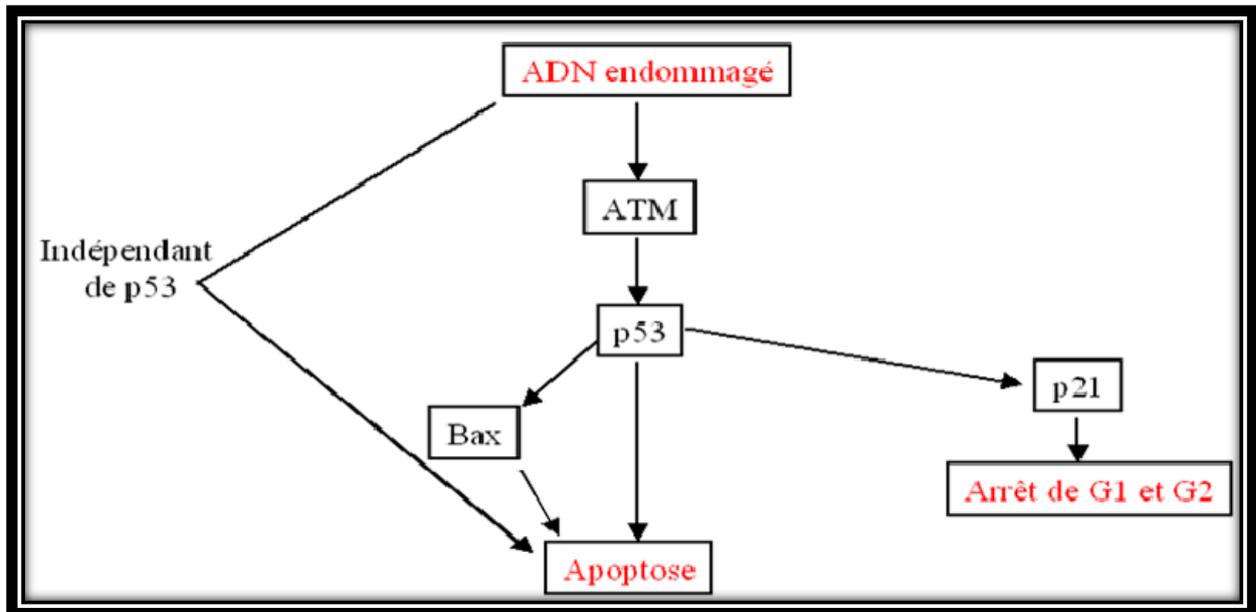


Figure 14: Exemple d'une voie conduisant à l'apoptose suite à une altération de l'ADN [93].

- Vieillesse cellulaire: Après une cinquantaine de cycles cellulaires, les taux d'inhibiteurs des kinases augmentent et les télomères raccourcissent. Ceci entraîne normalement l'arrêt du cycle.

2) Mécanisme de la carcinogenèse pour les tumeurs mammaires chez la chienne

Le processus de carcinogenèse est complexe et comprend plusieurs étapes. Il est la conséquence également de plusieurs altérations génomiques. Le mécanisme de la carcinogenèse repose entre autres sur l'activation d'oncogènes et sur l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur [84].

La carcinogenèse comprend cinq étapes (Figure 15 rappelle ces étapes) :

- a. Augmentation du nombre de cellules sensibles par multiplication cellulaire.
- b. Initiation : première altération génomique conduisant à une cellule précancéreuse.
- c. Promotion : prolifération de la cellule précancéreuse et facilitation d'une nouvelle altération génomique conduisant à une cancérisation.
- d. Stimulation de la croissance des cellules cancéreuses.

e. Dissémination métastatique

Les altérations génétiques possibles sont diverses : mutation ponctuelle, délétion, translocation chromosomique, perte ou duplication de chromosomes entiers.

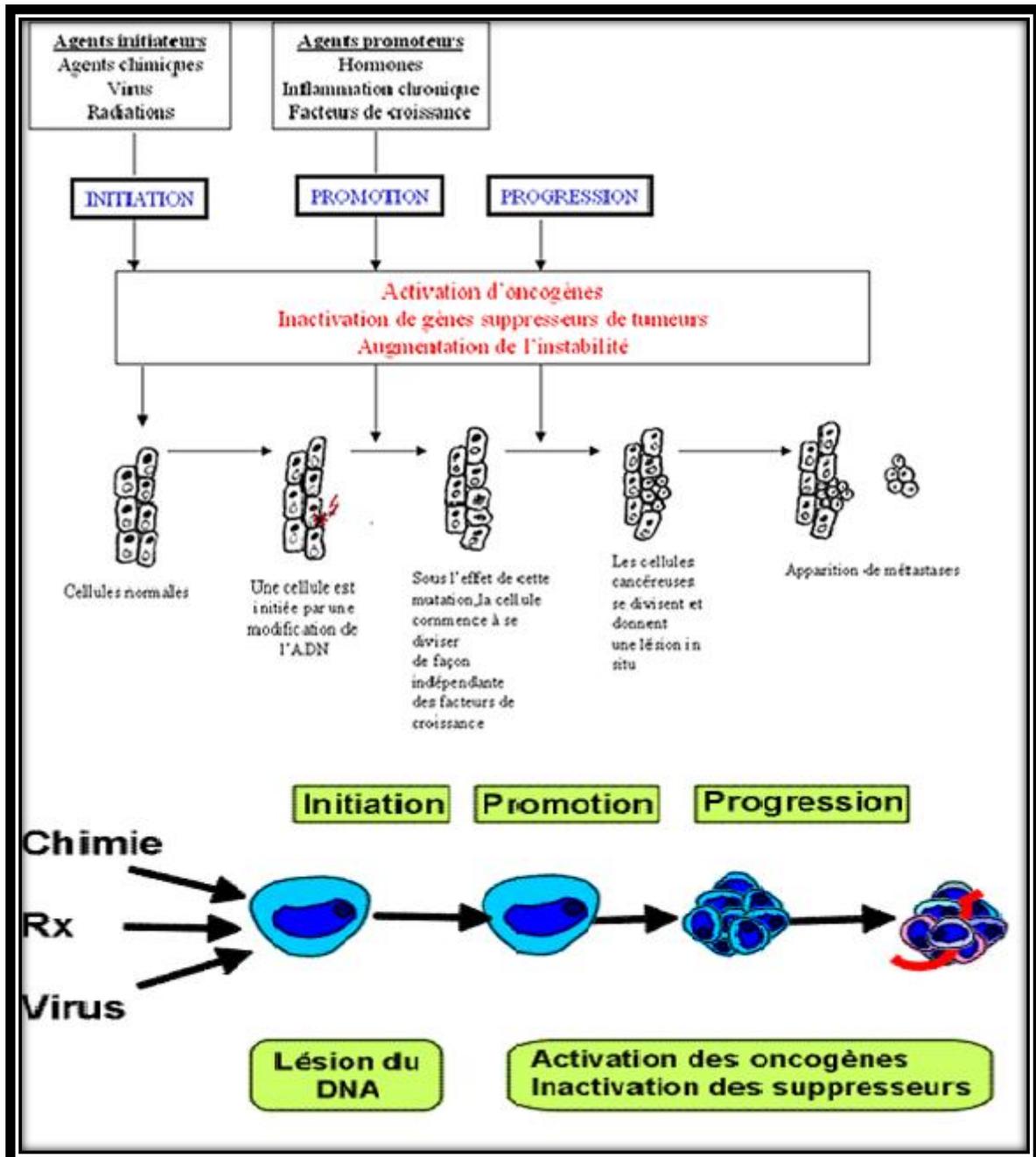


Figure 15: Schéma général de la carcinogénèse [8].

2-1 Les altérations génomiques

Il convient de noter, qu'à ce jour, la recherche de gènes mutés dans les cancers mammaires de la chienne est très limitée.

✚ Les oncogènes :

Des mutations dans certains oncogènes ont été mises en évidence. Nous pouvons citer, par exemple, erbB2 [80, 84, 119, 139]. Selon une étude de [1] erbB2 est surexprimé dans 40 à 70% des tumeurs mammaires. Il apparaît que la surexpression d'erbB2 n'est pas toujours corrélée au type histologique.

Une étude de [59] a montré une surexpression du proto-oncogène c-kit, dont le rôle est encore mal connu, dans des cas de tumeurs mammaires chez la chienne. Cette surexpression est décrite dans onze tumeurs mammaires bénignes et malignes dans cette étude. Cette surexpression serait-elle corrélée à l'agressivité de la tumeur.

Une étude par [88] portant sur 33 cas de tumeurs mammaires, a montré une surexpression de la cycline A dans 30% des cas.

Une autre étude par [67] portant sur 50 cas de tumeurs mammaires, a montré une surexpression de la cycline D dans 70% des cas.

Dans cette étude, les auteurs ont également mis en évidence une surexpression de SFRP2 dans plus de 95% des cas. SFRP (Secreted Frizzled Related Proteins) est un groupe de gènes jouant un rôle dans la régulation de l'apoptose et dans la carcinogénèse.

Aucune surexpression de Ras n'a été mise en évidence pour l'instant [119].

✚ Les gènes suppresseurs de tumeur :

Des mutations sur les gènes suppresseurs de tumeur peuvent entraîner leur inactivation.

- p53 : Plusieurs études ont montré que p53 était inactivée dans 15 à 46% des tumeurs mammaires malignes chez la chienne [80, 89, 119, 128, 139, 153]. Aucune corrélation entre la mutation de p53 et le type histologique tumoral n'a été mise en évidence [89].
- BRCA1 est muté dans certains cas de tumeurs mammaires [119, 139]

2-2 Rôle des hormones

Dans le tissu mammaire normal de la chienne, on trouve des récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et à la prolactine. Plusieurs études montrent que ces récepteurs sont retrouvés en plus faibles quantités dans 40 à 60% des tumeurs malignes. Il y aurait donc une perte d'hormono-dépendance avec la malignité [80, 84]. L'effet protecteur de l'ovariectomie, et l'effet cancérigène expérimental lors de l'administration prolongée d'une association oestrogènes-progestérone à haute dose, démontrent bien une influence hormonale dans le développement de tumeurs mammaires chez la chienne [80, 119].

***DIAGNOSTIC ANATOMO-
PATHOLOGIQUE ET FACTEURS DE
PRONOSTIC DES TUMEURS
MAMMAIRES CANINE***

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

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 [30, 56, 107].

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 [68, 103].

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 [28]. 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 [68].

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...) [28].

1-3 Signes cliniques

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 [103, 65]. 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'œdème, 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 polyuro-polydipsie [56, 101]. Ces informations permettront, par la suite, de déterminer le stade clinique de la maladie et le choix thérapeutique [35].

1-3-1-1 Morphologie générale des tumeurs mammaires

Les tumeurs mammaires chez les chiennes sont détectables relativement facilement à l'examen clinique de l'animal. Elles se caractérisent par une ou plusieurs masses plus ou moins discrète(s) au sein de la (ou des) glande(s) mammaire(s) ou en général des nodules bien visibles et/ou palpables

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 [63, 89, 69, 103] 65 à 70% des tumeurs concernent les deux paires de mamelles les plus caudales [88].

Les nodules sont plus ou moins mobilisables, plus ou moins circonscrits, adhérents ou non au plan musculaire profond [103].

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 nœuds 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 [2].

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 [37, 49, 77, 83]. Cependant, c'est un facteur pronostique à nuancer, car il peut être source d'erreurs.

En effet, la nécrose ischémique de tumeurs bénignes volumineuses peut être confondue avec l'ulcération de tumeurs malignes.

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

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 [8, 64, 88].

Nous devons noter que la localisation des tumeurs sur la chaîne mammaire ainsi que leur nombre ne sont pas des facteurs pronostiques [12]. La majorité des chiens présente plus d'une tumeur mammaire localisées sur un même animal sont souvent cliniquement et histologiquement différentes [1].

1-3-1-4 Vitesse de croissance tumorale

Lors de la consultation, le praticien doit s'attacher à déterminer, en questionnant le propriétaire, la date d'apparition de la tumeur et sa vitesse de croissance. Mais il convient de noter que ce paramètre est peu fiable. En effet, ce critère fait appel à la mémoire du propriétaire et à la détection de la tumeur.

Une croissance rapide semble de mauvais pronostic. Mais, une étude menée par [83] ne montre pas de lien significatif entre la vitesse de croissance tumorale et la survie [83].

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

1-3-1-5 Mode de croissance tumorale

Le praticien doit également s'attacher à préciser la mobilité de la tumeur par rapport aux tissus environnants, superficiels et profonds [103].

Une étude, menée par [116] 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 [116]. Mais, une étude menée par [83] n'a pas démontré de lien significatif entre le mode de croissance et la survie.

Il faudrait donc réaliser de nouvelles études, afin de déterminer si le mode de la tumeur se fait vers le plan profond ou superficiel. Il peut être considéré comme un facteur pronostique intéressant.

1-3-1-6 Taille de la tumeur

Plusieurs études [16, 86, 88, 116] ont montré que 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 le tableau n°2 et n°3 et la figure n°16, nous pouvons affirmer que plus la tumeur est volumineuse, plus l'espérance de vie de l'animal diminue.

Il faut cependant noter que lors de métastases locorégionales ou à distance, la valeur pronostique de la taille diminue [55].

L'équipe de [104] rapporte une corrélation significative entre la taille tumorale

et l'accroissement du risque de malignité.

Tableau 2 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la survie à deux ans chez la chienne [155].

Taille tumorale	Survie à 2 ans
< 3cm	90%
Entre 3 et 5 cm	87%
> 5cm	57%

Tableau 3: Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la durée de survie [111].

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

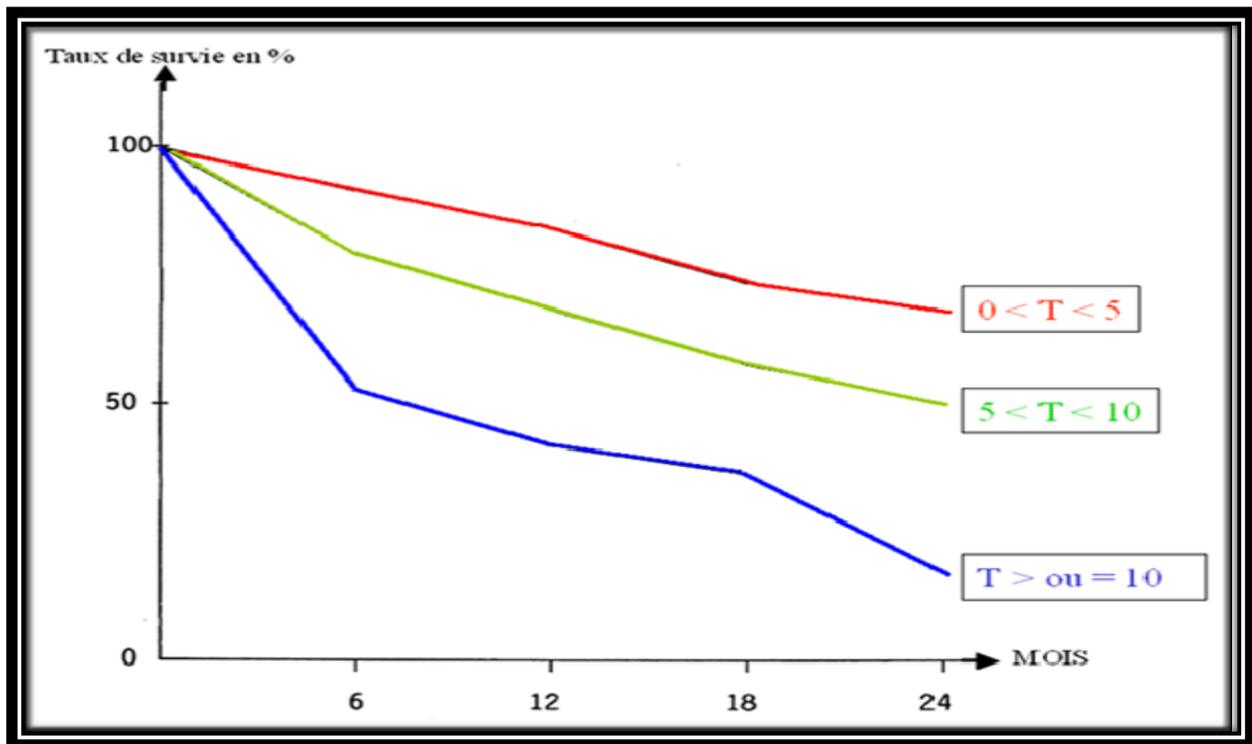


Figure n°16: Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T) [15].

1-4 Réalisation du bilan d'extension

1-4-1 Bilan d'extension régionale [16, 37, 88]

Il correspond à l'examen clinique du lymphocentre drainant la mamelle affectée. La grande majorité des tumeurs mammaires cancéreuses sont d'origine épithéliale et leur première voie de généralisation est lymphatique. Le bilan d'extension régionale est donc très important. Le praticien doit s'attacher à palper soigneusement les nœuds lymphatiques drainant (axillaire et/ou inguinal superficiel) et à noter leur mobilité avec les tissus adjacents.

En effet, le processus métastatique est caractérisé cliniquement par une adénomégalie et parfois une fixation du ganglion au plan sous-cutané.

Mais la présence ou l'absence d'adénopathie est une notion à nuancer. Une hypertrophie ganglionnaire peut aussi être la manifestation d'une inflammation (lymphadénite). Seul l'examen morphologique du ganglion permet de confirmer ou d'infirmer l'origine métastatique de l'hypertrophie. De même, l'absence d'adénopathie ne présume en rien l'absence de métastases.

L'ensemble des études s'accorde à trouver que la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques loco-régionaux est un facteur pronostique fort. La présence de métastases lymphatiques est associée à un pronostic de survie plus faible. Le taux de récurrence lors de

métastases lymphatiques était de 80% dans les 6 mois, contre 30% dans les 2 ans en l'absence de métastases lymphatiques. La figure n°17 montre bien que le taux de survie diminue en présence de métastase ganglionnaire.

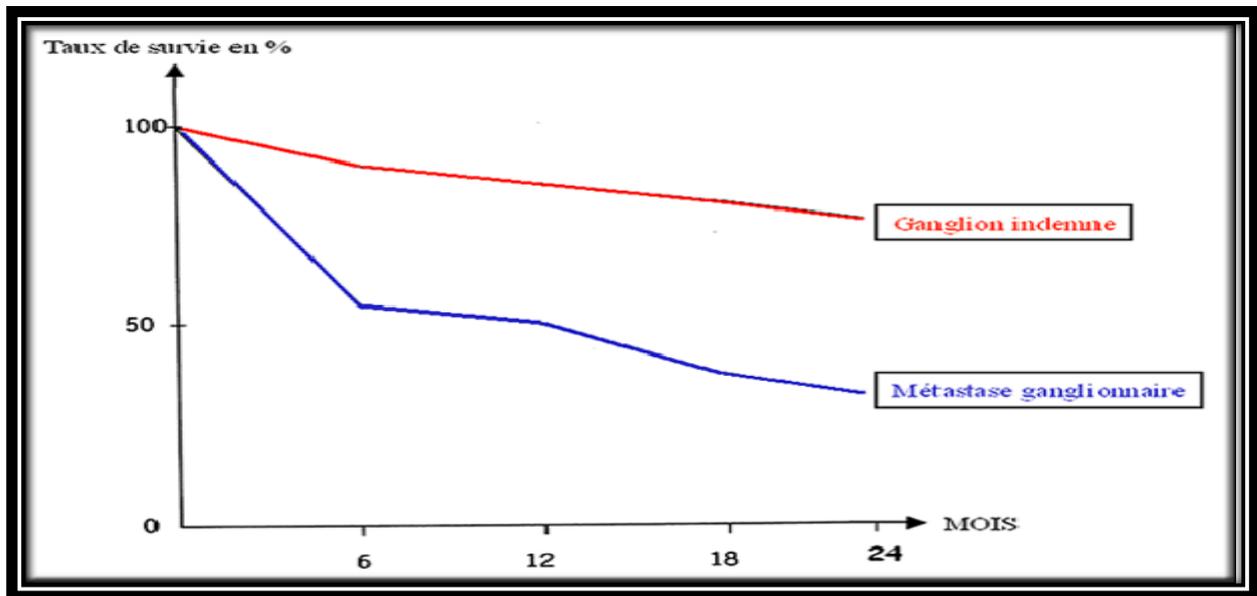


Figure 17 : Courbes de survie en fonction de l'infiltration métastatique du ganglion locorégional [15].

1-4-2 Bilan d'extension générale : recherche de métastases

Avant toute détermination de la nature tumorale, tous les animaux présentant des Tumeur mammaire doivent faire l'objet d'un bilan d'extension général pour la recherche de métastases à distance. Les organes cibles pour les métastases sont les poumons, les organes contenus dans la cavité abdominale tels que le foie, les reins, les glandes surrénales ; mais aussi le cerveau, les yeux et les os [81]. Au niveau pulmonaire, le flux sanguin élevé et le réseau capillaire dense provoque une circulation sanguine ralentie et en font donc un site métastatique privilégié [71]. De plus, les métastases ont la particularité d'augmenter la densité du tissu dans lequel elles se trouvent. Par conséquent, dans un organe tel que le poumon où les tissus ont une densité aérifère, elles sont visibles plus facilement avec les outils diagnostiques, en comparaison avec le foie ou les reins par exemple [81].

1-4-3 Récidives locales et apparition de nouvelles tumeurs

Le taux de récurrences locales d'une tumeur mammaire dans les 2 ans post-opératoires varie entre 20 % et 73 % selon les études de [28]. Il dépend du type tumoral, de la taille de la tumeur primaire et de l'approche chirurgicale employée.

L'apparition de nouvelles tumeurs a aussi été étudiée par [109] montre que 58 % des chiennes opérées par mastectomie régionale ont développé une nouvelle tumeur sur la chaîne mammaire ipsilatérale, indépendamment du type histologique de la tumeur initiale. Les tumeurs étaient de même nature dans seulement 30 % des cas.

1-5 Examen histopathologique : technique de prélèvement

1-5-1 Identification du type tumoral

A. Les techniques de prélèvement histologique

1. Biopsie

Une biopsie chirurgicale, comme une biopsie excisionnelle, est recommandée pour l'approche diagnostique initiale pour les chiennes présentant des tumeurs mammaires. Cette technique permet de fournir des tissus pour le diagnostic histo-pathologique [103].

Cependant, son intérêt reste limité lorsqu'on compare biopsie et exérèse chirurgicale de la lésion.

Des chiennes présentant une tumeur mammaire de petite taille peuvent être traitées par une simple biopsie excisionnelle lorsque le résultat de l'analyse des marges revient négatif. Mais cela ne représente qu'une faible proportion des chiens atteints de tumeur mammaire [103].

2. Exérèse

Le choix de l'importance de l'exérèse est dépendant de plusieurs paramètres parmi lesquels la taille des lésions, leur fixation aux tissus cutané et musculaire, leur nombre, ainsi que le statut clinique du patient [88]. Elle présente l'avantage d'être à la fois diagnostique et thérapeutique [100, 98].

Les différents types de chirurgie sont présentés ci-dessous avec pour chacune d'elles, les différentes indications, les éventuelles contre-indications et les précautions spécifiques qu'elles nécessitent.

Des études plus anciennes avaient conclu que le type de chirurgie réalisé n'avait pas d'influence ni sur le taux de récurrences, ni sur le temps de survie [53]. L'essai clinique de [53] sur 144 chiens n'a pas révélé de différences sur le taux de récurrences et le temps de survie entre une mammectomie simple ou large. Plus tard [109] obtiennent des résultats différents de [53]. En effet, l'étude prospective menée sur 99 chiens montre un développement de nouvelles tumeurs mammaires chez 58% des chiens au niveau de la même chaîne mammaire où une exérèse du tissu tumoral uniquement a été réalisée. Les auteurs préconisent alors la réalisation de chirurgie plus radicale.

2.1 Nodulectomie

Les nodulectomies sont indiquées pour le retrait de tumeur non invasive de petite taille : inférieure à 5 millimètres, fermes, superficielles, non adhérentes aux tissus environnants, habituellement bénignes [88, 49].

2.2 Mastectomie

Cette technique est indiquée si les lésions sont localisées au centre de la glande, supérieures à 1 cm, sans adhérences avec la peau ou les fascias sinon cela nécessite leur ablation [32, 34, 49, 88].

2.3. Mastectomie régionale ou ablation d'une demi-chaîne

Les mastectomies régionales sont basées sur la connaissance du drainage veineux et lymphatique du tissu mammaire. En effet, la résection de la glande atteinte s'accompagne des glandes à priori saines qui possèdent le même réseau lymphatique. Pour rappel, les connections lymphatiques majeures ont surtout lieu entre les mamelles M1, M2 et M3 ipsilatérales ainsi qu'entre les mamelles M3, M4 et M5 ipsilatérales [88, 78].

2.4 Mastectomie totale unilatérale

La mastectomie totale unilatérale c'est-à-dire le retrait de l'intégralité de la chaîne mammaire est indiquée dans les cas suivants : multiples tumeurs mammaires tout le long de la chaîne mammaire, présence de tumeur sur M3, plusieurs tumeur mammaire de taille importante empêchant la suppression rapide et large avec n'importe quelle autre technique [32, 34, 49]. C'est actuellement cette technique qui est conseillée.

2.5 Mastectomie totale ou subtotale

La mammectomie totale, c'est-à-dire concernant l'intégralité des deux chaînes mammaires, présente divers avantages qui sont les suivants. Cela constitue la meilleure technique pour retirer

l'intégralité des tumeurs mammaires connues et cachées. Le risque futur potentiel de tumeurs mammaires est nettement réduit grâce au retrait de l'intégralité du tissu mammaire. Suite à des observations, on sait que certaines lésions bénignes sont liées à un risque accru de développement de tumeurs mammaires malignes invasives. Ces arguments ont d'autant plus de poids lorsqu'il s'agit de jeunes chiennes non stérilisées car la probabilité de conduire à une guérison complète est forte [49, 88]. Cependant, selon les détracteurs de cette technique, cela impose un acte chirurgical trop lourd quand plus de 50% de la masse retirée est bénigne [26]. Une chirurgie d'ablation complète peut toujours être tentée après réception des résultats de l'analyse histologique, notamment sur les cas avec des tumeurs mammaires malignes ainsi que lorsque les marges sont infiltrées. Cette technique augmente également le taux de

mortalité, le temps et les frais de traitement. Cela réduit le risque de développement de nouvelles tumeur mammaire que dans le cas d'un sous ensemble de chiens mais cela n'empêche en rien le développement de métastases à distance du site d'exérèse [49, 88].

B. Méthodes d'analyse du type tumoral

Le seul diagnostic de certitude actuellement utilisable est histologique et basé sur les pièces d'exérèse tumorales.

Le prélèvement par biopsie excisionnelle [56, 91, 101] appliquée que sur de nodules car les tumeurs peuvent être de différente nature.

La biopsie incisionnelle n'est indiquée que lors de carcinome inflammatoire [56]. D'autres techniques sont à l'essai comme par exemple l'étude de l'irrégularité de la géométrie de la surface nucléaire des cellules tumorales pour distinguer les tumeurs mammaires malignes des bénignes. [96, 97] ont utilisé des prélèvements cytologiques colorés, prélevés par aspiration à l'aiguille fine et réalisés sur des cellules épithéliales de glandes mammaires normales, d'adénomes, de carcinomes papillaires, de carcinomes solides et de carcinomes anaplasiques. Des différences significatives ont été obtenues entre tous les types tumoraux exceptés entre les carcinomes solides et anaplasiques. Cette technique pourrait donc servir dans le diagnostic de discrimination entre les Tumeurs mammaires malignes et bénignes à partir d'échantillons cytologiques.

1-5-2 Les types tumoraux mammaires

Dans l'espèce canine, les dysplasies mammaires évoluent souvent à côté de tumeurs et leur évolution propre est difficile à évaluer.

La distinction entre tumeurs mammaires bénigne et maligne, basée sur plusieurs caractéristiques, est parfois difficile à réaliser. [60] estime que le nombre de tumeurs mammaires malignes diagnostiquées comme bénignes représenterait environ 10% des tumeurs mammaires.

A l'examen macroscopique (à l'œil nu), une tumeur bénigne peut se présenter sous forme papillaire, pédiculé, sessile, solide ou kystique. Sa taille est variable, mais elle présente une limite nette et perceptible entre le tissu tumoral et le tissu environnant. Elle est rarement hémorragique et ou nécrotique, et elle a tendance à atrophier les tissus périphériques par compression [25].

A la coupe les tumeurs mammaires bénignes ne présentent pas une croissance destructrice ou invasive mais sont fréquemment encapsulées.

Les caractéristiques typiques des tumeurs mammaires malignes à l'examen macroscopique montre des formes et des tailles variables, mais pas obligatoirement volumineux, une

tendance à l'ulcération pour les tumeurs superficielles et à la nécrose hémorragique pour les tumeurs profondes [25].

Histologiquement les tumeurs mammaires malignes montrent la nécrose, la perte de différenciation, un polymorphisme cellulaire et nucléaire, un index mitotique élevé, une densité microvasculaire élevée et des membranes basales discontinues [60]. Différents types de cellules inflammatoires peuvent également être rencontrées dans les tumeurs mammaires telles que des lymphocytes, des plasmocytes et des mastocytes [60, 23].

*Etude des critères histo-pathologiques
utilisés pour les tumeurs mammaires
chez la chienne et intérêt pronostique*

1- Classification histo-pathologique

Comme chez la femme, l'examen histologique apporte des facteurs pronostiques déterminants et complète l'évaluation du stade clinique.

La diversité clinique des tumeurs mammaires chez la chienne se retrouve à l'examen histo-pathologique.

De nombreux articles répertorient ces critères microscopiques et leur valeur pronostique.

La mise en place de classifications s'est alors révélée indispensable. Nous développerons donc, dans cette partie, ces différentes classifications et leur intérêt pronostique.

Deux systèmes de classification histo-pathologiques pour les tumeurs mammaires canines et les dysplasies ont été publiés:

La première proposée en 1974 (classification de l'OMS) par Hampe et Misdorp et une modification en 1999, inclut à la fois une classification histogénétique, une description morphologique et des éléments de pronostics [119] et s'inspire de la classification des cancers du sein chez la femme. Seuls les chats et les chiens figurent dans cette classification car ce sont chez ces deux espèces que les tumeurs mammaires sont le plus fréquentes, tableau 4 [51, 64, 75].

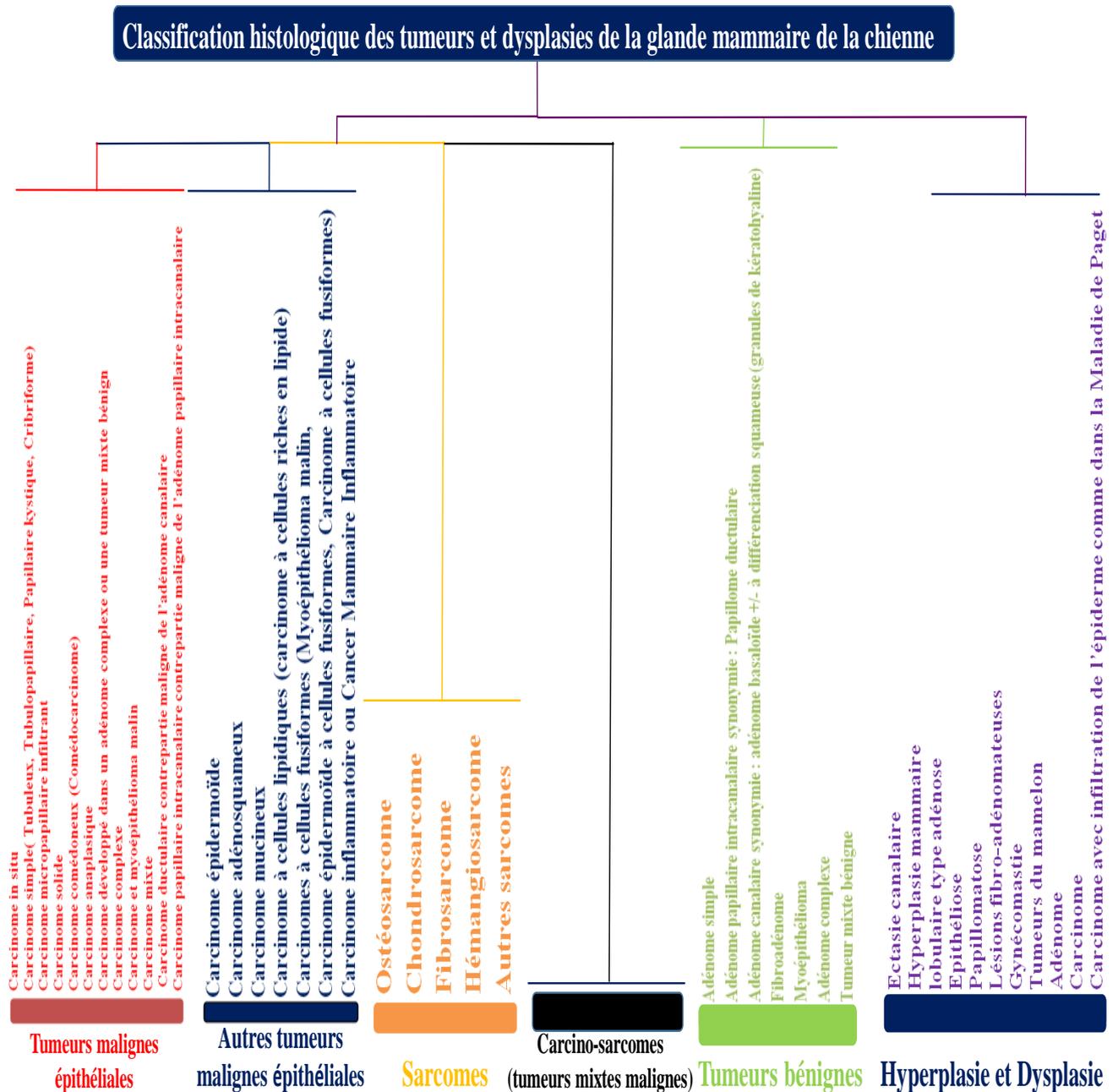
Tableau 4 : Classification histologique des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire[74].

Classification histologique des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire de la Chienne		
Tumeurs malignes	Tumeurs bénignes	Lésions hyperplasiques et dysplasiques
Carcinome complexe		
Carcinomes simples	Adénomes	Hyperplasie canalaire
Tubulopapillaire	Simple	Hyperplasie lobulaire
Solide	Complexe	Kystes
Anaplasique	Adénome basaloïde	Ectasie canalaire
Carcinomes de type particulier	Fibroadénome	Fibrose
Carcinome à cellules fusiformes	Papillome canalaire	Gynécomastie
Carcinome épidermoïde	Tumeur mixte bénigne	
Carcinome à cellules lipidiques		
Carcinome mucineux		
Sarcomes		
Fibrosarcome		
Ostéosarcome		
Autres sarcomes		
Carcinosarcome		
Tumeur mixte maligne		

Depuis la publication du second système de classification en 2011 par (Goldshmidt, L pena), plusieurs nouvelles entités de types histologiques de néoplasmes mammaires concernant essentiellement les tumeurs épithéliales de chienne ont été décrites.

Celle-ci est actuellement la plus utilisée par les anatomopathologistes. Tableau 5

Tableau 5 : Classification histologique récente des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire chez la chienne [44].



❖ Par rapport à la classification de l’OMS ont été rajoutés [65]:

- carcinome invasif micro-papillaire
- comédocarcinome : nécrose au centre des massifs tumoraux
- carcinome et myoépithéliome malin (les 2 composantes sont malignes)
- carcinome adénosquameux : carcinome + différenciation épidermoïde
- carcinome cribriforme

❖ Par rapport à la classification de l’OMS ont été conservés [65]:

Le carcinome développé à partir d’un adénome ou d’une tumeur mixte bénigne (dégénérescence maligne).

❖ Par rapport à la classification de l’OMS ont été renommés [65]:

Adénome et carcinome basaloïdes deviennent adénome et carcinome canalaire.

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

• **Dysplasies**

La classification de ces dysplasies est basée sur le degré de différenciation des cellules épithéliales [64].

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 [64].

- **Tumeurs bénignes**

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

La tumeur bénigne est ordinairement très différenciée, et reproduit fidèlement le tissu matriciel avec des caractères architecturaux et cytologiques proches des tissus normaux ou d'origine (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 [23, 32]. Les tumeurs bénignes représentent de 40 à 70% de l'ensemble des tumeurs mammaires chez la chienne [64]. 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 [64].

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 [42].

- **Tumeurs malignes**

Une tumeur maligne est une masse tissulaire néoformée à croissance localement envahissante et infiltrante spontanément les tissus voisins. Elle récidive généralement après exérèse et à tendance à se généraliser en donnant naissance à des métastases parfois très tardives et se terminent habituellement par la mort [23].

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 [32].

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, et une stroma réaction cellulaire et ou fibreuse [32].

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 de soutien 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 [30].

2-1 Terminologie et définition des différents types histologiques [46, 72, 80, 139].

- **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. 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.

➤ **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).

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

L'infiltration périphérique et des vaisseaux est présente dans 50% des cas.

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 [3].

➤ **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 [85, 127].

✚ **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 canalaire 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 [72].

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) [64, 119].

- **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).
- **Adénomes 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 [64, 66, 72, 96,139].

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.

Cette classification est un outil permettant au praticien d'orienter son pronostic, en fonction de la clinique.

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

sont :

- **T** : étude de la tumeur primitive 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 cutanées, la présence ou l'absence d'adhérences à la peau ou aux muscles et les déformations du mamelon.

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

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

- **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 [72]

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 » (nœud 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 [65]. 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 nœuds 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 [119].

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).

importante (T3) sera classé en stade III, peu importe le statut du nœud lymphatique suggérant une fois de plus que la taille tumorale a une valeur pronostic plus importante.

Tableau 7 : Système de classification original de WHO et système de classification WHO [141].

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
Abbréviations							
<p>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</p>				<p>T : tumeur primaire T1 : < 3 cm de diamètre maximum T2 : 3-5 cm de diamètre maximum T3 : > 5 cm de diamètre maximum</p>			

<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.

4- Grading histologique de la tumeur [15]

La forte concentration des carcinomes mammaires de la chienne dans le groupe des adénocarcinomes ou carcinomes infiltrants a rendu nécessaire l'utilisation d'un grading histologique à valeur pronostique. L'utilisation d'un grading histologique a pour intérêt de déterminer le degré de malignité du cancer pour chaque type histologique. Trois systèmes de grading sont actuellement utilisés chez la chienne.

4-1 Le grading de Scarff, Bloom et Richardson

a) Présentation du grading

C'est le même que celui utilisé dans le cancer du sein. En revanche, il ne concerne ni les tumeurs in situ ni les formes particulières (fusiforme, épidermoïde, anaplasique ou autres). Ce grading tient compte de trois critères histologiques, auxquels sont attribués 1 à 3 points (figure 18).

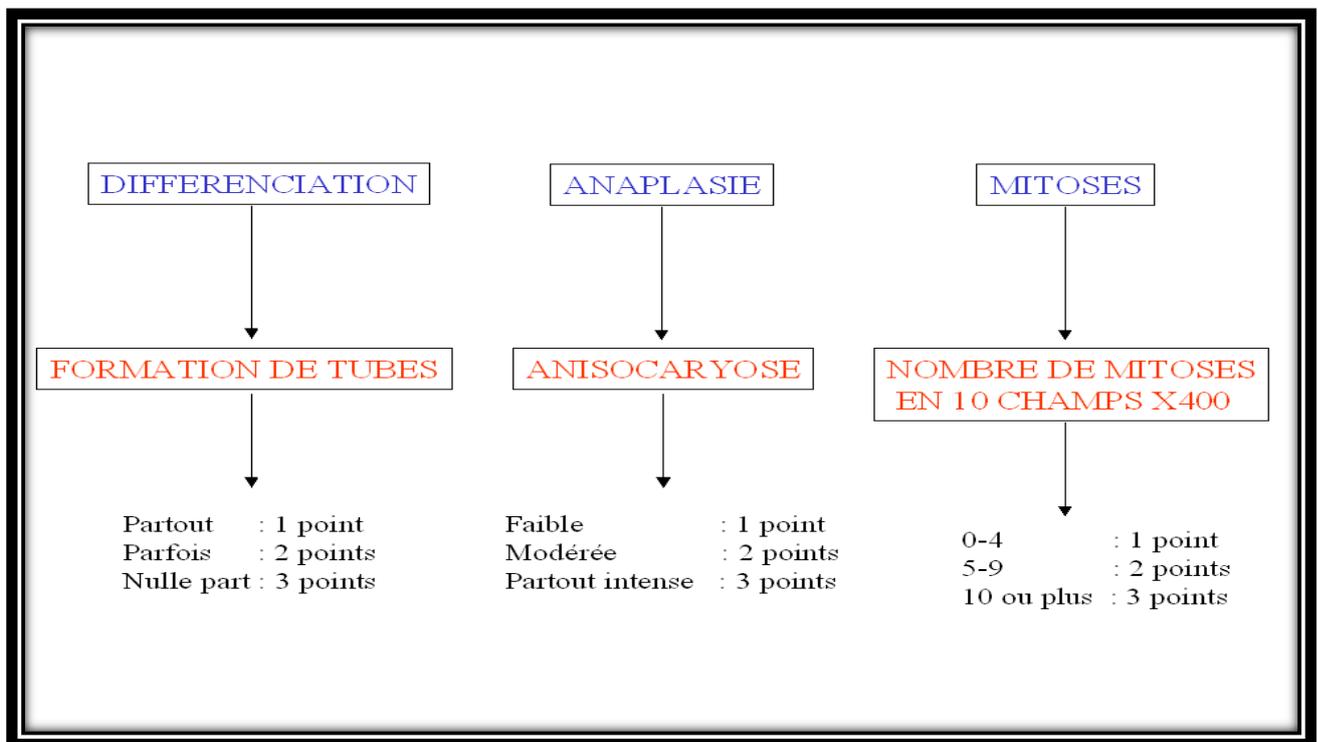


Figure 18: Critères histologiques du grading de Scarff, Bloom et Richardson, d'après l'OMS. [64].

Le total des points permet de classer la tumeur dans un des trois grades (I, II ou III) définis par cette classification. Cette classification est présentée dans le tableau 8.

Tableau n°8 : Grading de Scarff, Bloom et Richardson [64].

Score en points	3 à 5	6 ou 7	8 ou 9
Grade	I	II	III
Malignité	Faible	Modérée	Elevée

Nous allons maintenant nous intéresser à la valeur pronostique de ce grading.

b) Intérêt histopronostique

La valeur pronostique de ce grading est reconnue forte [28, 63]

Une étude, menée par [63] a étudié le taux de survie pour les 3 grades. Les résultats de cette étude sont indiqués dans le tableau 9. La répartition des différents grades dans la population figure également dans ce tableau.

Tableau 9 : Taux de survie et répartition dans la population des tumeurs mammaires de la chienne, en fonction du grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson [64].

	Grade I	Grade II	Grade III
Répartition dans la population	52%	32%	16%
Survie à 2 ans	86%	43%	17%
Survie à 3 ans	63%	43%	17%
Score en points	3 à 5	6 ou 7	8 ou 9
Grade	I	II	III
Malignité	Faible	Modérée	Elevée

Cette étude montre donc que la mortalité est plus fréquente et précoce pour les grades II et III que dans les grades I. La survie à trois ans est de 63% pour les grades I, 43% pour les grades II et 17% pour les grades III [63]. Cependant, il faut noter que la quasi-totalité des chiennes mortes après deux ans sont décédées de maladies intercurrentes dans lesquelles la responsabilité du cancer est difficile à déterminer.

Chez la chienne, les tumeurs de faible malignité (= grade I) sont les plus fréquentes.

Le degré de différenciation est inversement proportionnel à l'agressivité de la tumeur.

90% des tumeurs peu différenciées ont des métastases ou des récidives moins de deux ans après la chirurgie, contre 63% pour des tumeurs moyennement différenciées et 20% pour les tumeurs bien différenciées. Plus le degré de différenciation est faible, plus l'apparition de métastases est fréquente et plus la malignité tumorale augmente [70].

Ces différents résultats montrent que la malignité augmente avec le grade histologique. Mais, il montre également que le grade I, bien que moins agressif, reste malin.

Cependant, ce système de grading comporte plusieurs inconvénients :

- La différence entre les grades notamment II et III n'est pas toujours évidente à réaliser.

Les résultats reposent sur l'analyse de nombreux paramètres (différenciation, anaplasie, mitoses) et les conclusions peuvent différer en fonction de l'interprétation de l'histopathologiste [74].

- Il est nécessaire de disposer de prélèvements multiples et représentatifs des lésions [74].

Ce grading ne prend pas en compte les effractions et embolisations vasculaires, dont dépend le pronostic. Or, la découverte d'embolies lymphatiques est hautement péjorative. En effet, la découverte d'embolisations lymphatiques par le pathologiste dans les grades II (20% des cas environ) et dans les grades III (60% des cas environ) implique le décès de l'animal dans un délai inférieur à 2 ans après la mastectomie [63, 72].

Malgré ces inconvénients, ces études démontrent l'intérêt pronostique de ce grading pour les tumeurs mammaires chez la chienne. Plus le grade de Scarff, Bloom et Richardson est élevé, plus le pronostic est sombre.

4-2 Le grading de Gilbertson

a) Présentation du grading

[41] ont adapté au chien un système de classification des cancers mammaires chez la femme. Il prend en compte des critères liés à l'extension de la tumeur (= stade), mais aussi des critères liés au degré de différenciation nucléaire (= grade) [72]. Ce grading a également pour caractéristique de s'appliquer à tous les carcinomes (in situ et infiltrants) [72]. Le tableau 10 présente ce grading

Tableau 10 : Classification de Gilbertson [41].

STADE : Caractère « in situ » ou infiltrant	GRADE : pléomorphisme
➤ 0 = Carcinome « in situ »	- 1 = noyau anaplasique
➤ I = Carcinome infiltrant sans embole vasculaire	
➤ II = Carcinome infiltrant avec embolies vasculaires ou métastases ganglionnaire	- 2 = noyau moyennement différencié
➤ III = Carcinome infiltrant avec métastases systémiques	- 3 = noyau bien différencié

Cette classification repose donc sur l'étude de plusieurs caractéristiques morphologiques des tumeurs épithéliales [41]. Ces critères sont :

- ✚ Le degré de prolifération des canaux épithéliaux et le degré d'atypie pour les néoplasmes non invasifs :
 - ✓ Grade 1 = épithélium linéaire consistant en une bordure unicellulaire, avec présence de cellules lymphoïdes dans l'épithélium canalaire.
 - ✓ Grade 2 = épithélium normotypique et hyperplasique et prolifération épithéliale modérément atypique.
 - ✓ Grade 3 = prolifération épithéliale avec atypie marquée ou sévère.
- ✚ Le degré de différenciation nucléaire des lésions de prolifération maligne :
 - ✓ Grade 1 = indifférencié, anaplasique.
 - ✓ Grade 2 = modérément différencié.
 - ✓ Grade 3 = bien différencié
- ✚ La réaction cellulaire lymphoïde :
 - ✓ Grade 0 = absence de réaction
 - ✓ Grade 1 = réaction minime
 - ✓ Grade 2 = réaction modérée
 - ✓ Grade 3 = réaction marquée
- ✚ Le degré d'extension de la maladie :
 - ✓ Stade 0 = prolifération de cellules malignes limitée au canal épithélial sans envahissement du stroma.
 - ✓ Stade I = carcinome invasif sans invasion apparente des vaisseaux lymphatiques et sanguins.
 - ✓ Stade II = invasion des vaisseaux lymphatiques et sanguins ou métastases au niveau des ganglions régionaux.
 - ✓ Stade III = métastases généralisés.

Les stades 0 à II sont établis à partir de l'analyse histologique, tandis que le stade III est défini par l'analyse clinique.

b) Intérêt pronostique

La valeur pronostique de ces caractéristiques a été testée dans une étude, menée sur 232 chiennes atteintes de tumeurs mammaires [41].

Le tableau 11 rapporte les valeurs obtenues lors de cette étude. Les auteurs ont étudié le pourcentage de récurrence ou de développement de carcinome invasif, pendant 2 ans après la mastectomie, selon le type histologique initial.

Tableau 11 : Pourcentage de chiennes ayant développé une récurrence ou un nouveau carcinome infiltrant dans les 2 ans suivant la mastectomie [41].

Stade -Grade	% de récurrence ou tumeur
- stade 0	25%
- stade I	72%
-grade 1	94%
-grade 2-3	58%
- stade II	95%
- grade 1	100%
- grade 2	86%

Le groupe de chiennes développant un cancer infiltrant, associé à des embolies vasculaires ou à une métastase loco-régionale, présente le pronostic le plus sombre.

L'identification d'atypies marquées ou modérées est importante pour le pronostic.

En effet, la présence de ces lésions constitue un critère de malignité de la tumeur [41].

D'autre part, le taux de 95% de récurrences pour le stade II illustre bien l'impact considérable des embolies vasculaires et des métastases des ganglions régionaux, sur le pronostic [41].

L'analyse du pronostic selon le degré de différenciation nucléaire est significative si l'on compare le grade 1 (carcinome indifférencié), aux grades 2 et 3 regroupés (carcinome différencié). Mais si l'on tient compte du stade de la maladie, la différence n'est vraiment significative qu'au stade I avec 94% de récurrences pour le grade 1 et 58% pour les grades 2 et 3.

La différenciation nucléaire représente un indice structural de l'agressivité intrinsèque des cellules cancéreuses : plus le degré de différenciation nucléaire est bas, plus les potentialités malignes de la tumeur sont élevées [41].

Le défaut majeur de cette étude est de fournir un pronostic non sous la forme d'un taux de survie à deux ans, mais sous la forme d'un pourcentage de récurrences locales et/ou d'apparition d'un nouveau cancer infiltrant dans les deux ans suivant la mastectomie [72].

4-3 Le « nouveau » grading: Pena, Clemente all, Vet Path, 2013

- Inspiré du Grading de Elton et Ellis utilisé chez la femme et proche du grading de Scarff et Bloom. Tableau 12
- Utilise les 3 mêmes critères histologiques:
 - la formation de tubes
 - Les atypies cyto-nucléaires

- L'activité mitotique

Tableau 12 : Grading de Peña et Clemente

Formation de tubes		Pleomorphisme		Index Mitotique (sur 10HPF)	
>75%	1	Discret	1	0-9	1
10-75%	2	Modéré	2	10-19	2
< 10%	3	Marqué	3	≥ 20	3
Score			Grade		
3-5			I		
6-7			II		
8-9			III		

✚ Le grading de Peña et Clemente: particularités

- ✓ Il est établi uniquement dans les zones les moins différenciées (même pour l'architecture)
- ✓ Les papilles ne sont pas considérées comme des tubes au niveau du scoring de l'architecture
- ✓ Les tumeurs uniquement myoépithéliales ont un score de 2 pour l'architecture.

✚ Le grading de Peña et Clemente: résultats

Résultats sur série de 65 chiennes (et 65 tumeurs!) suivies pendant au moins 28 mois (maxi 38 mois), chirurgie seule

Tableau 13 : Grading de Peña et Clemente: résultats

Grade	Nombre	Pourcentage
I	29	44,6%
II	19	29,25%
III	17	26,15%

✚ Survie sans récurrence ni métastase Tableau 14

Tableau 14 : Survie sans récurrence ni métastase

Grade	Temps Moyen (En Mois)	Temps Minimum	Temps Maximum
I	37,29(37mois)	35,93	38,65
II	32,68(33 mois)	27,15	38,21
III	17,78(18 mois)	11,39	24,17

✚ Temps de survie globale Tableau 15

Tableau 15 : Temps de survie globale

Grade	Survie mediane	Survie Minimale	Survie Maximale
I	> 38 mois		
II	32,84(33 mois)	27,48	38,20
III	20,36(20 mois)	13,95	26,77

✚ Pourcentage de survie à 1 et 2 ans Tableau 16

Tableau 16 : Pourcentage de survie à 1 et 2 ans

Grade	Survie à 1 An	Survie à 2ans
I	100%	100%
II	83%	83%
III	70%	30%

✚ Présence d'embolies vasculaires

La mise en évidence d'embolie(s) ou de métastase ganglionnaire (si taille > 2mm) lors de l'examen histologique est un facteur de mauvais pronostic

✚ Embolie et pronostic figure 19

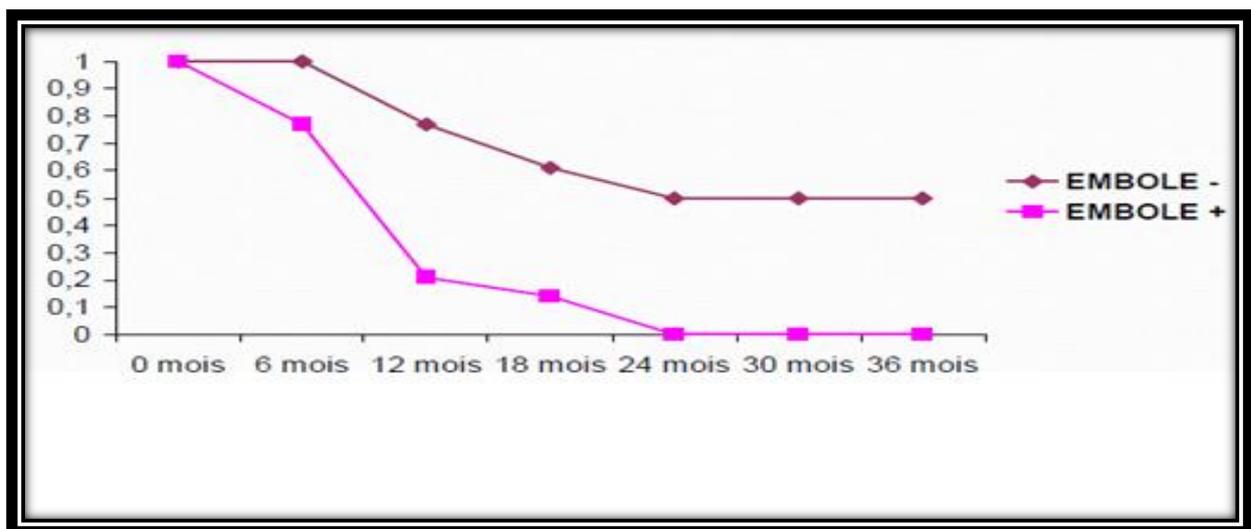


Figure 19: Evolution des taux de survie dans les grades I et III en fonction de la présence ou non d'embolie [65].

***TRAITEMENTS DES TUMEURS
MAMMAIRES
DES CHIENNES***

1- Intérêts

Le succès de la thérapeutique des tumeurs, en général, et celles des chiens en particulier peut être évalué sur le résultat, à savoir la durée de vie et l'apparition des récurrences après le traitement. Ce succès dépend de la technique employée mais aussi de la précocité de l'intervention.

Durant cette étude, la chirurgie a été le type de traitement presque exclusif d'un grand nombre de tumeurs rencontrées [32].

2- Choix du traitement

Dans le traitement des tumeurs mammaires, le traitement chirurgical entrepris a pour but de retirer le maximum de tissu cancéreux. Le choix de la technique chirurgicale qui est adopté par les différents praticiens va de l'exérèse locale à la mastectomie unilatérale (retrait radical d'une chaîne mammaire) ou bilatérale. En effet, certains choisissent de faire une exérèse locale, et une reprise plus radicale potentielle en fonction du résultat histologique [32].

2-1 Traitement chirurgical [110].

Le traitement de choix des tumeurs mammaires de la chienne est l'exérèse chirurgicale. Il existe plusieurs approches chirurgicales, allant de la biopsie-exérèse à la mastectomie radicale.

En principe, le choix de la technique dépend surtout de la taille, du nombre de nodules, de la présence de critères de malignité (adhérences, irrégularité, ulcération) et de la présence ou non d'une adénopathie loco-régionale. Ainsi, les cliniciens pratiquent des techniques classiques en fonction du bilan d'extension de la tumeur. Pour se faire, la nodulectomie est entreprise dans le cas d'un nodule unique mesurant moins de 0,5cm et sans adénopathie. Lorsque le nodule mesure 1 cm et sans adénopathie, on fait une mastectomie, cette mastectomie peut être régionale (exérèse de la mamelle affectée et des mamelles liées par un drainage lymphatique commun) ou complète, et dans ce dernier cas, on parle de chaînectomie (exérèse de la chaîne mammaire dans son ensemble). Par ailleurs, le ganglion inguinal est systématiquement retiré, tandis que le ganglion axillaire n'est retiré que s'il est hypertrophié [32].

2-1-1 La biopsie-exérèse

La biopsie-exérèse « nodulectomie » est l'approche la moins invasive car elle consiste à retirer uniquement la tumeur. Elle est indiquée pour des lésions de moins de 0,5 cm et

d'aspect clinique bénin [66]. Si l'analyse histopathologique révèle une tumeur maligne, il peut être nécessaire de ré-intervenir.

2-1-2 La mammectomie

La mammectomie est le retrait de la mamelle atteinte. Elle est peu utilisée car il est relativement difficile d'individualiser le tissu mammaire de chaque mamelle. Par ailleurs, la présence de communications lymphatiques entre les mamelles lui fait préférer la mastectomie



Figure 20 : Mammectomie chez un Cocker américain [32].

2-1-3 La mastectomie régionale

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

La connaissance de la circulation lymphatique au sein du tissu mammaire a permis d'établir un schéma de mastectomie régionale en fonction de la glande atteinte [124]. En effet, le noeud lymphatique axillaire draine les glandes thoraciques crâniales (M1) à abdominales crâniales (M3) tandis que le noeud lymphatique inguinal draine les glandes abdominales caudales (M4) et inguinales (M5). Il n'y a pas de communication entre les deux chaînes mammaires, mais il existe des anastomoses entre les glandes thoraciques caudales, abdominales crâniales et abdominales caudales du même côté. La proposition de [124] est donc de procéder comme suit :

- Si la glande thoracique crâniale est concernée, elle peut être retirée seule. De même pour la glande inguinale ;

- Si la tumeur concerne les glandes thoraciques caudales ou abdominales, il convient de retirer ces trois mamelles en bloc ;

- Un curage ganglionnaire inguinal doit toujours être pratiqué avec les glandes abdominales caudales ou inguinales ;

- Un curage ganglionnaire axillaire n'est pratiqué qu'en cas d'adénopathie car ce noeud lymphatique est plus difficile à individualiser.

D'autres études ont cependant montré que les réseaux lymphatiques peuvent être plus complexes, en particulier lorsque se développe une tumeur mammaire [99, 104].

En effet, il existe environ 40 % de communications lymphatiques unilatérales entre les différentes glandes chez les chiennes atteintes de tumeur mammaire, mais seulement 33 % chez les chiennes saines. De même, les communications avec les glandes controlatérales sont retrouvées chez 50 % des chiennes atteintes de tumeur mammaire contre 33 % chez les chiennes saines. Le drainage lymphatique est donc modifié par la présence de tumeurs mammaires, et n'est pas si prévisible que cela [104].

2- 1-4 La mastectomie radicale

Il s'agit de l'approche la plus invasive car elle consiste à retirer l'ensemble du tissu mammaire de la chaîne concernée. Elle est souvent utilisée lors de tumeurs multiples ou de grande taille. Celle-ci est, dans la plupart des cas, la méthode de choix à l'ENVA, et ceci indépendamment de la présentation clinique. Les deux chaînes mammaires peuvent être retirées à environ 2 mois d'intervalle, afin d'éviter de trop grandes tensions sur les sites de suture.

2-1-5 Avantages et inconvénients des différentes approches chirurgicales

Si la plupart des auteurs s'accorde sur le fait que la chirurgie soit le meilleur traitement actuellement, le choix du type de chirurgie est quant à lui très débattu [17, 124, 34]. Il est primordial dans la prise en charge du cas, et nécessite de prendre en compte chaque patient individuellement afin de déterminer le meilleur ratio risque/bénéfice lié à l'intervention. Le chirurgien doit pour cela prendre en compte la taille de la tumeur, sa localisation, sa consistance et enfin l'état du patient lui-même [34, 37].

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que le taux de survie n'est pas influencé par l'approche choisie, dans les cas bien sûr où celle-ci s'effectue en marges saines [11, 37, 66, 99, 139].

Les partisans de la mastectomie radicale mettent en avant sa capacité à retirer l'ensemble de la tumeur, y compris d'éventuelles lésions qui seraient passées inaperçues lors de l'examen clinique. Par ailleurs, retirer l'ensemble du tissu mammaire réduit fortement le risque d'apparition de nouvelles tumeurs.

Elle permet aussi de retirer certaines lésions bénignes suspectées d'être précancéreuses. En effet, la forte prévalence de tumeurs multiples de natures différentes sur une même chienne a poussé à étudier l'association entre ces tumeurs.

[9] ont, par exemple, montré que les chiennes présentant des tumeurs mammaires bénignes avaient trois fois plus de risque que les chiennes saines de développer par la suite des tumeurs mammaires malignes.

Plus tard [140] montrent que 22 % des chiennes présentant une tumeur mammaire bénigne ont développé une tumeur mammaire maligne par la suite, et suggèrent ainsi une évolution des tumeurs mammaires de la chienne, de bénignes à malignes.

Les partisans d'une résection plus limitée, par exemple le retrait de la mamelle atteinte ou d'une demi chaîne mammaire, avancent la probabilité que la tumeur soit maligne, qui est de seulement 50 %. Dans environ la moitié des cas donc, la chienne aura subi une lourde intervention (rallongeant le temps chirurgical, augmentant le degré de la douleur postopératoire et donc le risque de complications) sans que cela soit nécessaire pour des tumeurs bénignes [66]. L'intérêt d'une prévention systématique avec une exérèse large de la tumeur est donc limité à la moitié des cas, pourcentage qui diminue.

2-2 Les complications post-chirurgicales

Les complications post-chirurgicales incluent les risques classiques communs à toute intervention chirurgicale, comme par exemple

- ✓ La douleur,
- ✓ L'inflammation,
- ✓ Les hémorragies,
- ✓ Les séromes,
- ✓ La nécrose ischémique,
- ✓ Les infections...

A cela s'ajoutent les déhiscences de plaie, courantes du fait de l'importante perte de tissu et des tensions qui en résultent ; un œdème du membre postérieur ipsilatéral lorsque le nœud

lymphatique inguinal est retiré ; et enfin le risque de récurrences locales de la tumeur, celles-ci ayant lieu dans les deux ans qui suivent la chirurgie dans 20 % à 73 % des cas [37, 11].

Deux cas d'œdème avec des conséquences cliniques graves (boiteries prononcées, large œdème ne pouvant être traité et qui a conduit dans les deux cas à l'euthanasie de l'animal) ont par exemple été rapportés après une mastectomie [55].

[145] ont montré que 58 % des chiennes ayant subi une mastectomie régionale ont développé une nouvelle tumeur sur les glandes restantes de la chaîne ipsilatérale. Dans cette étude, si une ablation totale de la chaîne mammaire avait été réalisée en premier lieu, 57 % des chiennes n'auraient pas eu à subir une nouvelle intervention pour retirer une nouvelle tumeur sur cette même chaîne. En revanche, 42 % auraient subi une intervention plus invasive, avec tous les risques que cela comporte, sans bénéfice.

Ces complications sont en grande partie dépendantes du temps chirurgical et de la quantité de tissu retirée, et donc de l'approche chirurgicale employée. Il est important d'analyser les bénéfices attendus et risques de chacune de ces approches, et de les mettre en relation avec le statut du patient et l'aspect clinique de la tumeur.

3- La stérilisation chirurgicale de la chienne : prévention

La prévention consiste à arrêter la production de la progestérone.

a. Contraception médicale

La contraception médicale se fait par injections des progestatifs

Son administration répétée semble multiplier par 2 le risque d'apparition des tumeurs et augmenter le risque de tumeurs multiples. Elle est donc à déconseiller !

b. Contraception chirurgicale (stérilisation)

Une chienne entière a en moyenne 7 fois plus de risque de développer des tumeurs mammaires qu'une chienne stérilisée. Si la stérilisation s'effectue avant les premières chaleurs, le risque est de 0,5%, avant les deuxièmes chaleurs : 8%, avant les quatrièmes chaleurs, le risque est de 25% et plus tard le risque sera similaire à celui d'une chienne entière.

Il est donc prouvé que plus la stérilisation est précoce, plus le risque de développer des tumeurs mammaires diminue. Plus elle sera tardive, moins elle aura d'impact sur la diminution du risque car l'imprégnation de progestérone aura déjà eu lieu.

L'idéal est de stériliser sa chienne avant l'apparition des premières chaleurs.

Par contre à certaines idées reçues, une première gestation n'a aucun effet protecteur [55].



*Partie
Pratique*

MATERIELS ET METHODES

1- But

Notre travail a pour but de procéder à l'étude histopathologique des aspects lésionnels, de les interpréter et de les confronter aux données cliniques, 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 laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Constantine

Par ailleurs, c'est une méthodologie qui a été fréquemment utilisée par différents auteurs dans l'étude des lésions d'origine parasitaire, microbienne ou autres telles que les tumeurs [20].

De ce fait, l'objectif général de notre travail pratique est de déterminer les types tumoraux les plus fréquemment rencontrés et les dysplasies en Algérie.

2- Zone d'étude et animaux

L'étude s'est déroulée de Novembre 2013 à Avril 2016 dans quatre wilayas (Constantine, Annaba, Oum El Bouaghi, Skikda) situées au Nord-Est de l'Algérie. Notre travail est porté sur trois races (Berger allemand, Caniche, Race croisée) qui sont très fréquentes dans les quatre régions. 215 chiennes ont été présentées à la consultation pour suspicion de tumeur mammaire à l'institut des sciences vétérinaires El-Khroub. Les animaux sont âgés de 6 à 12 ans. Toutes les chiennes de notre étude n'ont pas subi des stérilisations (ovariectomie et traitement hormonal "progestagènes").

Pour réaliser ce travail, nous avons utilisé une fiche d'enquête pour collecter les données concernant l'identification des chiennes malades Figure 21 voir page 163.

3. Matériels de laboratoire

Il se compose d'un matériel pour les prélèvements, des produits pour la réalisation des coupes histologiques et d'un matériel de réalisation et d'examen des coupes histologiques.

Nous avons utilisé dans notre travail :

3.1. Matériel pour les prélèvements

- Scalpel
- Bistouris,
- Ciseaux,
- Flacons pour la fixation : formol 10%,
- Marqueurs,
- Blouse,
- Gants,
- Pincés
- Ruban mètre pour mesurer la taille
- Appareil photo

3.2. Produits pour la réalisation des coupes histologiques

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

3.3. Matériel de réalisation des coupes histologiques

- Microtome de type rotatif (LEICA RM2145),
- Plaque chauffante
- Lames et lamelles,
- Chronomètre
- Plaque de dissection
- Etuve (pour séchage),
- Cassettes d'inclusion,
- Moules métalliques,
- Manche et lame de bistouri,
- Scalpel,

- Des crayons noirs et Diamonds (pour numérotter les coupes),
- Bacs de coloration
- Microscope optique de type Nikon. Figure 31.



Figure 31 : Matériel de laboratoire

4. Méthodes

4.1. Examen clinique

L'examen clinique a été réalisé d'abord à travers des enquêtes préliminaires en collaboration avec des vétérinaires privés installés dans les quatre wilayas.

Au début nous avons effectué un examen général et individuel de l'état de santé de toutes les chiennes. Il s'agit d'abord de recueillir des données par l'anamnèse et les commémoratifs avant de relever les données cliniques d'ordre général (température, fréquences cardiaque et respiratoire, état des muqueuses, état des nœuds lymphatiques). Cette étape est suivie par un examen spécial relatif au processus néoplasique. Il s'agit de déterminer la localisation de la lésion mammaire, sa taille, sa forme, sa consistance, et son adhérence Tableaux (17, 18, 19 ,20). voir les pages (165-172)

4.1.1 Examen morphologique des lésions mammaires diagnostiquées

Sur 215 chiennes examinées, seulement 42 chiennes de trois races ont présenté des lésions mammaires. Parmi ces chiennes, nous avons choisi quelques lésions mammaires Figures (22, 23, 24, 25,26, 27, 28, 29, 30).



Figure 23 : Petit nodule enflammé
et adhérente (Caniche)



Figure 24 : Petit nodule d'aspect kystique
(Caniche)



Figure 25 : Petit nodule de consistance molle et mobile (Berger allemand)



Figure 26: Multiples nodules de consistances molle et mobile (Berger allemand)



Figure 27: Grosse masse d'aspect bourgeonnante, ulcéré, rougeâtre et de consistance dure (Berger Allemand).



Figure 28: Grosse masse d'aspect dure et ferme (Race croisée)



Figure 29: Grosse masse envahissant la chaîne mammaire (Race croisée)



Figure30: Grosse masse adhérente et envahissant la chaîne mammaire
(Race croisée)



Figure31: Grosse masse (ballon) d'aspect ulcérée et de consistance molle
(Race croisée)

4.2. Prélèvements

Parmi les 215 cas, 42 chiennes présentaient au niveau de la glande mammaire des lésions de taille variable mesurant de 3 à 11 cm. La majorité des masses lésionnelles se situent au niveau de la mamelle abdominale et inguinale en raison de grand développement de tissu mammaire dans ces régions.

Remarque : L'absence quasi constante dans nos prélèvements des nœuds lymphatiques dans les échantillons de tissu mammaire.

- Après l'analyse minutieuse de chaque mamelle, j'ai pratiqué une mamectomie sur 13 chiennes, une mastectomie régionale sur 10 chiennes qui consiste en un retrait de la glande atteinte et des glandes en intermédiaire en liaison avec celle et de la mastectomie radicale sur 9 chiennes qu'il consiste à retirer l'ensemble de tissu mammaire de la chaîne concernée.

Les 10 autres chiennes portent des petits nodules au niveau de la chaîne mammaire. Ils sont prélevés par biopsie : qui consiste à retirer uniquement une petite quantité du tissu lésionnel au niveau profond ou superficiel selon la localisation de la lésion. Nous avons sélectionné quelques pièces opératoires prélevées sur des glandes mammaires chez les chiennes malades qui sont identifiées par les figures (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

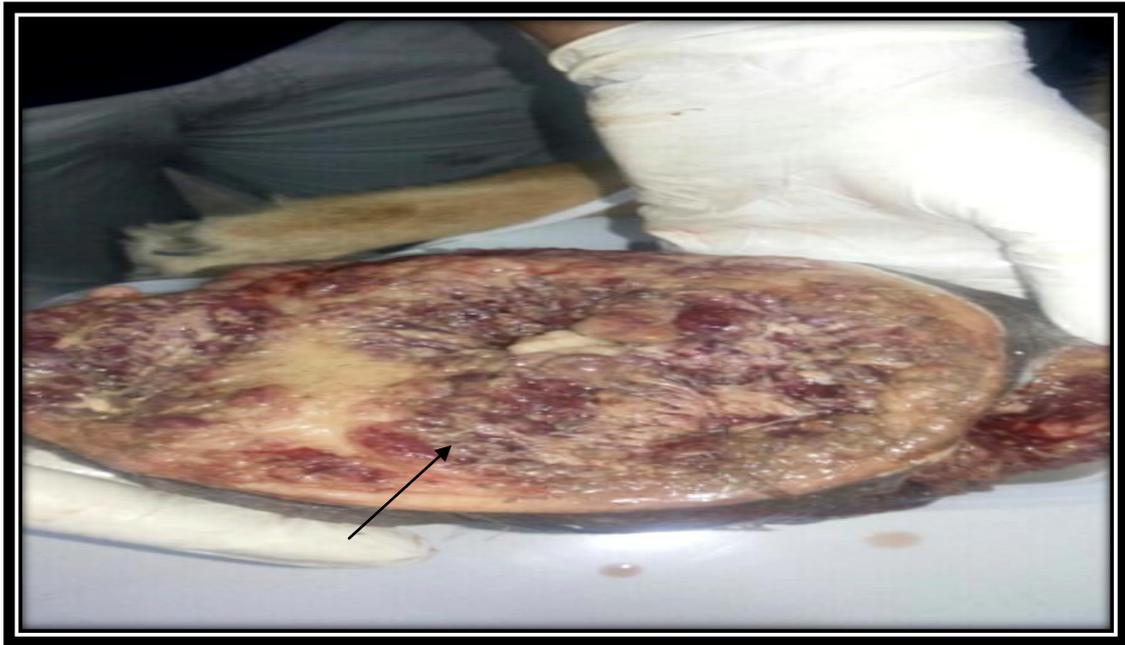


Figure 32 : Masse tumorale ulcéro-bourgeonnante, blanc-jaunâtre remaniée par la nécrose et l'hémorragie

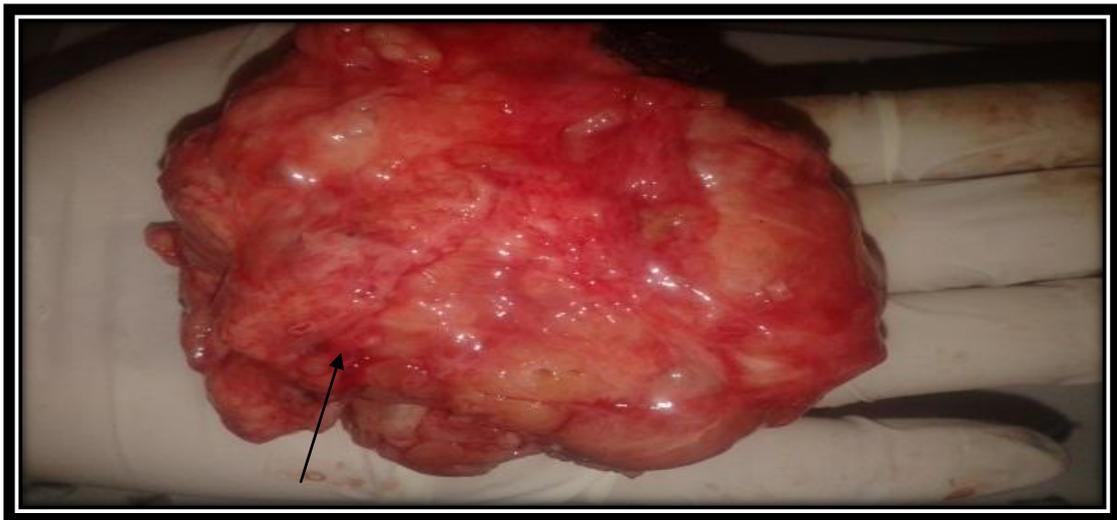


Figure 33 : Masse tumorale d'aspect nodulaire polypoïde blanc-jaunâtre, remaniée par l'hémorragie



Figure 34 : Masse tumorale d'aspect polypoïde, blanc-jaunâtre à surface bosselée



Figure 35 : Masse tumorale d'aspect kystique à surface bosselée rugueuse

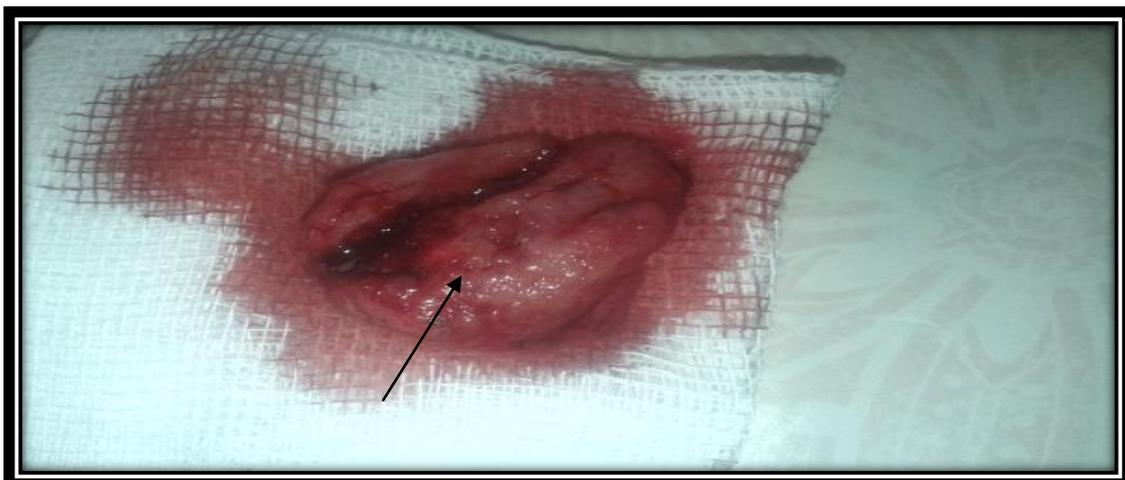


Figure 36 : Masse tumorale bilobée centrée par la nécrose et remaniée par l'hémorragie

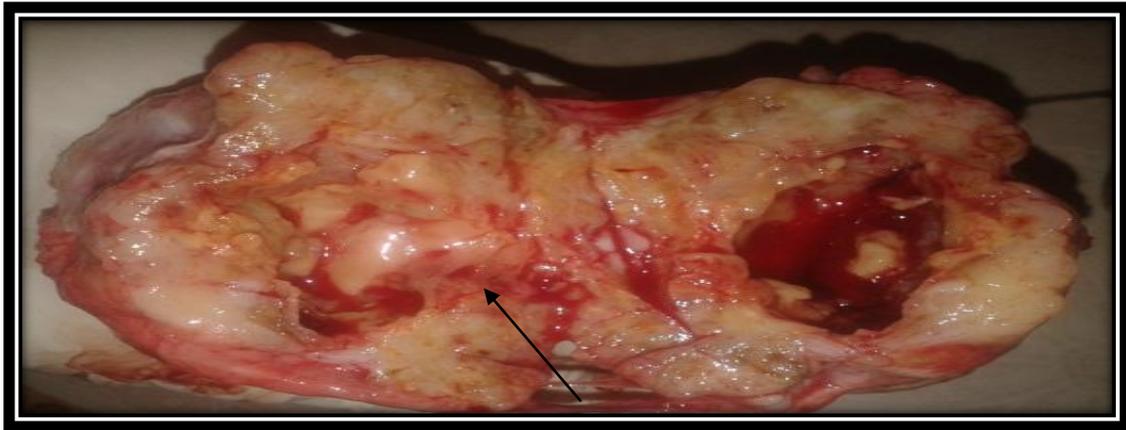


Figure 37 : Tranche de section d'une masse tumorale blanc-jaunâtre d'aspect nécrosée

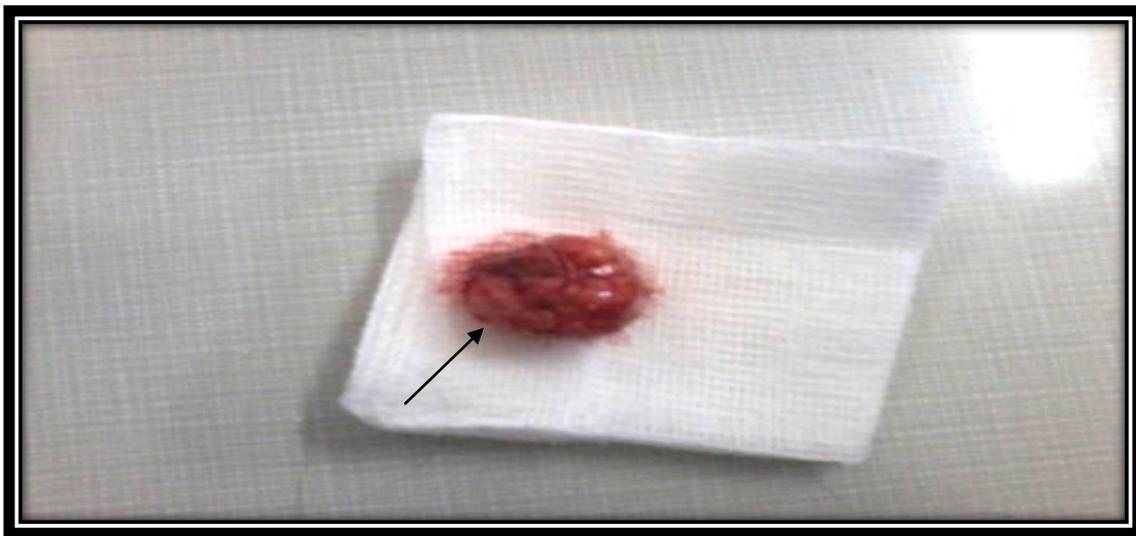


Figure 38 : Petite masse tumorale blanc-jaunâtre remaniée par l'hémorragie.

- Chaque pièce opératoire d'exérèse est conservée dans un flacon contenant du formol dilué à 10% (Figure 39) voir page .Donc il est important que la pièce ne soit pas de volume trop important pour permettre une bonne immersion des tissus en profondeur (bonne fixation 10X le Volume de la pièce opératoire) et numéroté par un chiffre d'identification.



Figure 39 : Immersion des pièces opératoires dans des flacons numérotés.

- Toutes les pièces d'exérèses et de biopsie ont été transmises au laboratoire d'anatomie pathologie de CHU Benbadis de Constantine avec des renseignements plus précis, ainsi qu'une description des lésions mammaires Figure 40 voir page 164.

4.3. Examen anatomopathologique

L'analyse anatomopathologique d'un prélèvement mammaire permet de poser un diagnostic de certitude de type tumoral. Elle comprend plusieurs étapes allant de la coupe des échantillons prélevés à la confection des coupes histologiques :

- coupe et fixation des échantillons
- Déshydratation et inclusion en paraffine
- Coulage en blocs de paraffine
- Confection de coupes à partir des blocs
- Coloration à l'Hemalun-Eosine
- Montage des lamelles sur les lames
- Observation au microscope (lecture et interprétation).

4.3.1 Examen macroscopique

L'examen macroscopique sert à examiner, mesurée, pesée, palpée puis disséqués les pièces opératoires. Tous ces éléments sont des indicateurs pour le diagnostic et le pronostic de la maladie. Figure 41.

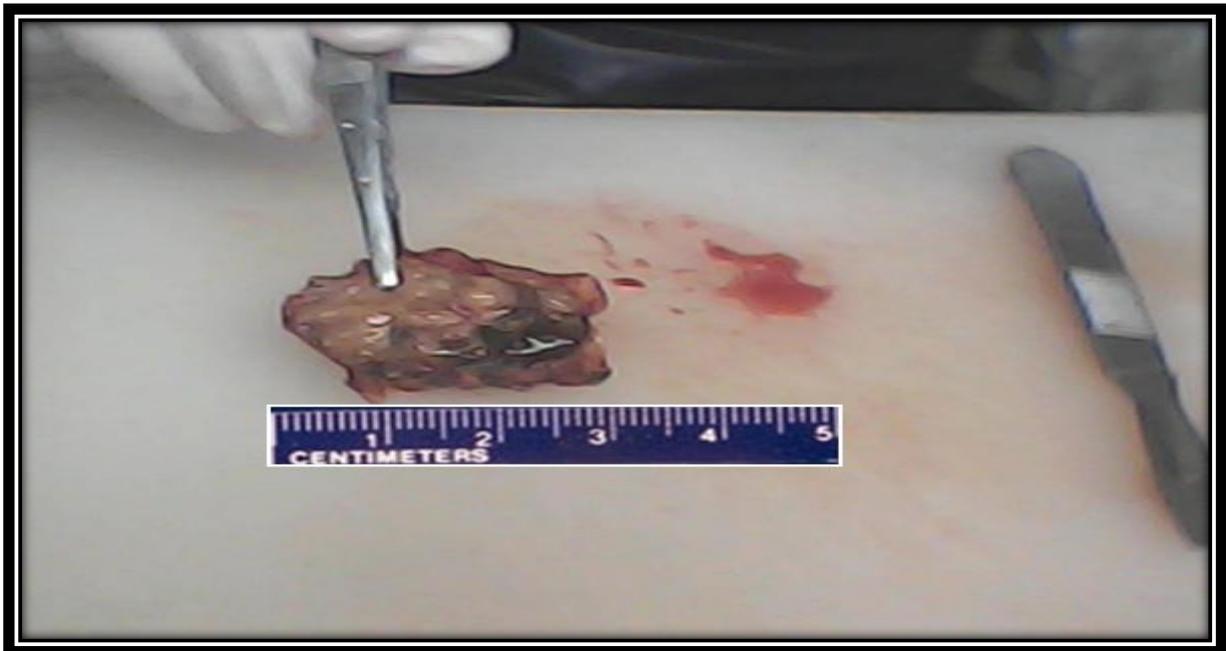


Figure 41 : Examen macroscopique d'une pièce d'exérèse

Les prélèvements sont effectués au niveau de la charpente conjonctive, ils sont bien orientés ce qui permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

Les pièces opératoires de taille importante sont divisés en plusieurs fragments après avoir évaluée la taille du prélèvement ils sont mis dans différents flacons puis dégrossis en de petits fragments qui sont mis directement dans des cassettes perforées en plastiques, tandis que les biopsies tissulaires sont déposées en premier lieu dans des capsules puis mis dans une cassette numérotée par le même numéro qui existe sur la fiche de renseignement afin les identifiés Figures 42, 43. Les cassettes sont introduites dans un bocal contenant du formol dilué à 10% pendant 24 à 48 heures afin de mieux fixer les échantillons. Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, les restes de la pièce opératoire sont conservés pour les réserves pendant quelques jours ou semaines jusqu'après l'étude microscopique afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer d'autres prélèvements complémentaires.

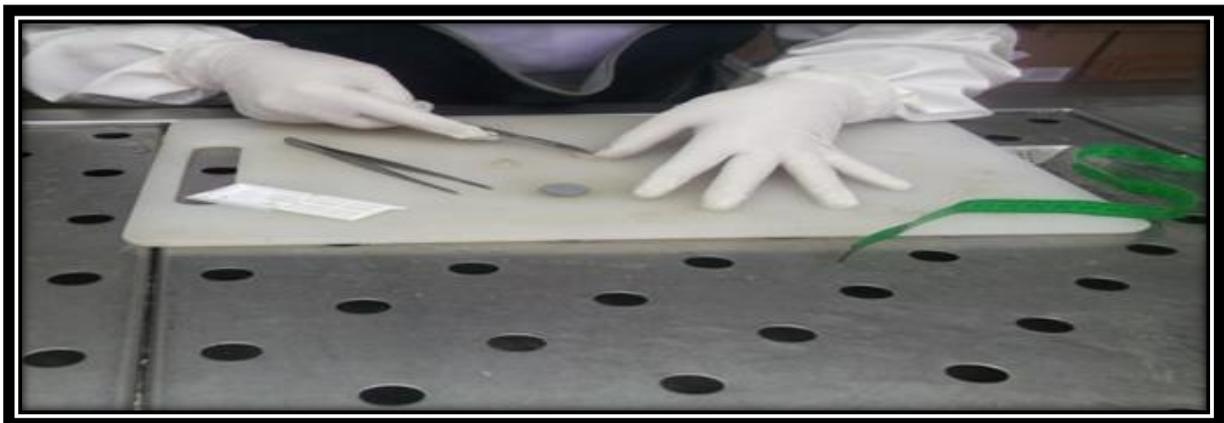


Figure 42 : Prise en charge macroscopique des pièces de mammectomie : prélèvements des pièces opératoires.



Figure 43 : Mise des fragments en cassette.

4.3.2 Traitement tissulaire

Les cassettes renferment les échantillons sont traitées par un automate de traitement tissulaire « le Technicon ». Elles doivent d'abord subir une déshydratation par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis dans des bains d'xylène avant d'être immergés dans un bac contenant de la paraffine fondue à 65°C et devenue liquide, qui infiltre alors toute la pièce. Les cassettes, une fois récupérées de la circulation, sont moulées au niveau d'un appareil d'inclusion. Cet appareil est constitué de deux parties, la première partie est un tank contenant de la paraffine à la température de 60°C tandis que la seconde partie est une plaque métallique de refroidissement à -20°C. La paraffine est coulée dans des moules en métal contenant les échantillons. Les moules, remplies, sont ensuite déposés sur la plaque de refroidissement. Une fois refroidis, les blocs sont démoulés pour passer à la coupe, c'est la confection du bloc histologique [20] Figures 44, 45.



Figure 44 : Déshydratation des prélèvements dans l'appareil automatisé

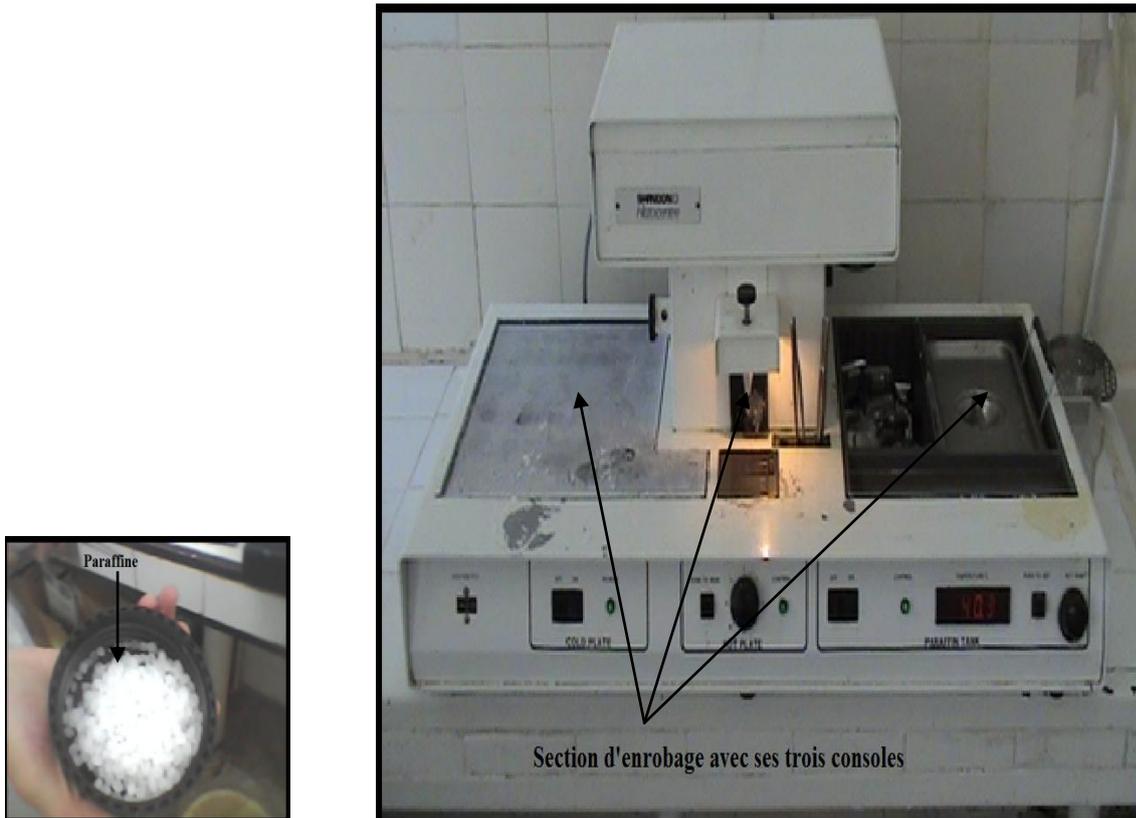


Figure 45 : Inclusion en paraffine

4.3.3 Coupe histologique

Les coupes histologiques se font toujours à froid. Elles sont réalisées à l'aide d'un microtome (LEICA RM2145). Chaque bloc histologique, inclus en paraffine subit un dégrossissement qui consiste à faire des coupes d'une épaisseur comprise entre 20 à 50 micromètres (μm). Une fois le tissu atteint, on réduit progressivement l'épaisseur jusqu'à atteindre 4 à 5 μm , on obtient un ruban de coupes tissulaires de 4 μm d'épaisseur, qui est déposé dans un bain-marie, afin de déplier les coupes et de les étaler à la surface de l'eau. On plonge ensuite, sous chaque coupe tissulaire, une lame de verre gravée par le numéro d'identification, que l'on soulève hors de l'eau, afin de récolter à sa surface les films de la coupe tissulaire. Les lames recouvertes de la coupe tissulaire sont ensuite séchées sur une plaque chauffante à 56°C, déparaffinées pendant une nuit dans une étuve à 37°C et puis subissent une coloration de routine : l'hémalun-éosine [32]. Figures 46, 47.



Figure 46 : Dégrossissement des blocs histologiques

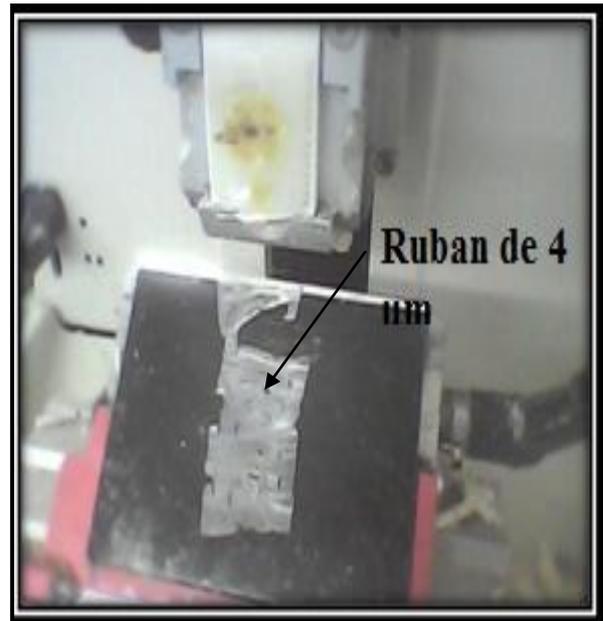


Figure 47 : Confection de coupes à partir des blocs de paraffine

4.3.4 Technique de coloration

La coloration de l'hémalum-éosine sert au déparaffinage et l'hydratation. Elle permet de mettre en évidence certains constituants cellulaires notamment le noyau et le cytoplasme. L'Hemalun est un colorant nucléaire basique, il colore les noyaux cellulaires en bleu plus ou moins intense. L'éosine est un colorant cytoplasmique acide, il colore le cytoplasme des cellules en rose [20, 32]. Figure 48

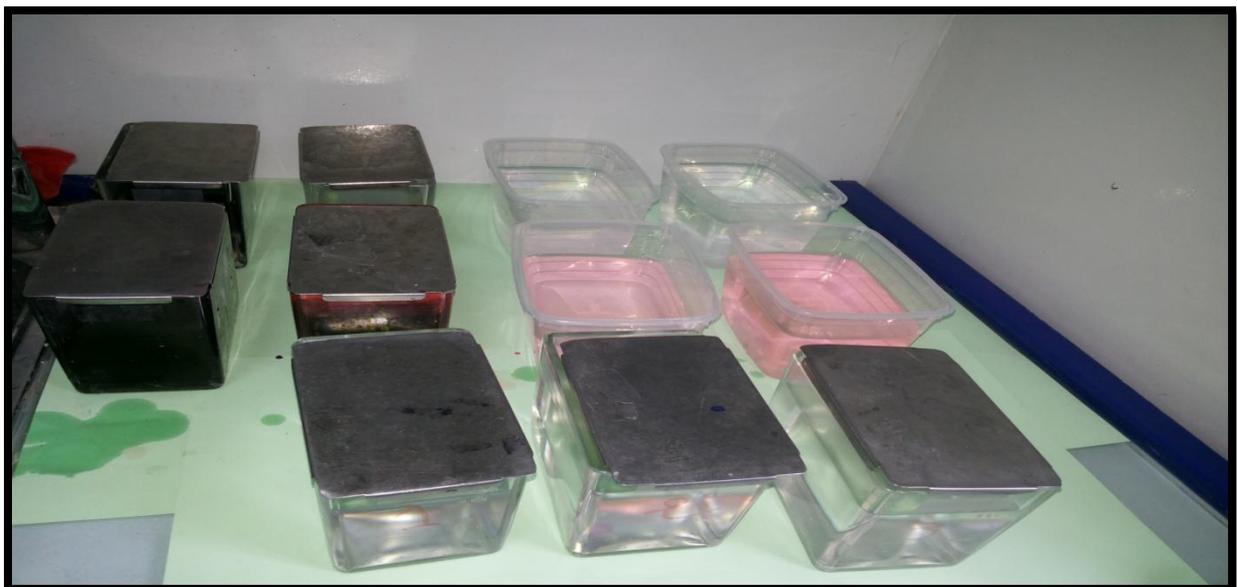


Figure 48 : Coloration des coupes tissulaires

4.3.5 Montage des lames

Il consiste à coller une lamelle couvre-objet sur une lame porte-objet. En effet, une fois la coloration terminée et les lames retirées du dernier milieu (xylène), elles sont rapidement recouvertes par une lamelle sur laquelle, on a, au préalable, déposé une goutte de solution d'Entellan (Eukitt) afin d'éviter d'introduire des bulles d'air. Les lames protégées de lamelles sont laissées à l'air ambiant afin de permettre le séchage [20, 32]. Figure 49



Figure 49 : Montage des lames

4.3.6. Observation et interprétation des coupes histologiques

L'observation microscopique des coupes est fondée sur la description des lésions microscopiques en déterminant :

- La nature des cellules
- L'organisation architecturale des cellules
- Le degré de différenciation des cellules
- Les anomalies cytonucléaires et l'index mitotique
- Le mode de croissance (expansif, infiltrant) de la masse tumorale
- La présence des remaniements (nécrose, hémorragie) au sein de la masse tumorale
- Le type du stroma tumoral
- La présence ou non d'une invasion vasculaire.

L'interprétation des lésions permet d'établir un diagnostic histopathologique.

Les lames examinées sont observées au faible grossissement 4x10, pour apprécier l'architecture générale du tissu prélevé et délimiter les différentes zones des modifications lésionnelles puis aux forts grossissements 10x10 et 40x10 afin d'identifier la nature des tissus composants la lésion [20, 32]. Figure 50



Figure 50 : Lecture microscopique des prélèvements des lésions tissulaires [32]

Résultats

1- ETUDE DESCRIPTIVE

Sur les 215 chiennes examinées ; les prélèvements soumis à l'examen histopathologique n'ont intéressés que 42 chiennes. Cette étude descriptive a intéressée différents paramètres à savoir :

- Race
- Taille
- Consistance
- Localisation

Les résultats obtenus sont repris dans les tableaux (21, 22, 23, 24,25) et les figures (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67)

1-1 Répartition selon les caractéristiques des lésions mammaires tableau 21 voir la page 173

On constate ce qui suit :

L'examen morphologique des 42 chiennes de différentes races diagnostiquées atteintes des lésions mammaires, à révéler des masses lésionnelles localement invasive, ferme et nodulaire parfois adhérente à la paroi sus-jacente et ulcéré dans certains cas ; les nodules sont bien visibles, plus ou moins mobilisable et adhérents ou non au plan musculaire profond.

Pour la majorité des lésions mammaires la localisation se situe dans les deux paires de mamelles les plus caudales

1-2 Répartition des lésions mammaires selon les wilayas

Le nombre de chiennes présentant des lésions mammaires dans chaque wilaya sont identifiés dans la figure 51 :

- Wilaya de Constantine : L'examen clinique des mamelles de 80 chiennes révèle 12 chiennes portantes des lésions mammaires.
- Wilaya d'Annaba : sur 45 chiennes examinées, 11 chiennes ont présenté des lésions mammaires.

- Wilaya d'Oum El Bouaghi : parmi les 65 chiennes examinées, 10 chiennes montrent des lésions mammaires.
- Wilaya de Skikda : sur 30 chiennes examinées, 9 chiennes possèdent des lésions mammaires.

Globalement, 42 chiennes sur 215 chiennes ont présenté des lésions mammaires. Figure

51

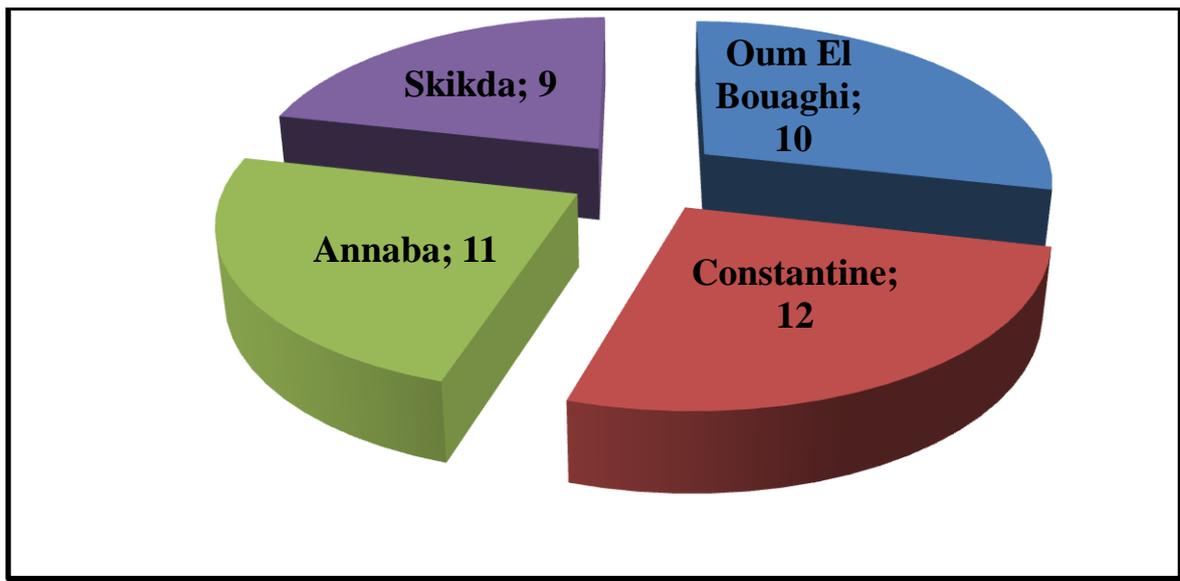


Figure 51 : Nombre de lésions mammaires par wilaya.

1-3 Répartition selon la nature du prélèvement tableau 22 voir la page 174

D'après le tableau 22 on constate que le choix de la technique de prélèvement dépendait du volume de la lésion et de la taille de la lésion mammaire, nous avons obtenu 32 pièces opératoires par la mammectomie, mastectomie partielle et la mastectomie radicale ; 10 biopsies pratiquées sur les nodules. La taille des pièces opératoires variée de 3 à 10 cm. Toutefois, nous avons pas pris en considération le critère du poids sur nos résultats par manque de moyens.

1-4 Répartition selon le type histopathologique de lésions mammaires tableau 23 voir la page 175

✚ On remarque dans le tableau 23:

- ✓ La prédominance des tumeurs malignes chez la race berger Allemand par rapport aux autres races.
- ✓ La prédominance des tumeurs bénignes chez la race caniche par rapport aux autres races
- ✓ Alors que les dysplasies sont prédominantes chez berger Allemand par rapport aux autres races.
- ✚ Les résultats des analyses histopathologiques ont identifié 34 cas tumoraux et 8 sont dysplasiques. Parmi les cas tumoraux, 13 de type malin et 21 sont de type bénin comme indiqué dans la figure52 ci après.

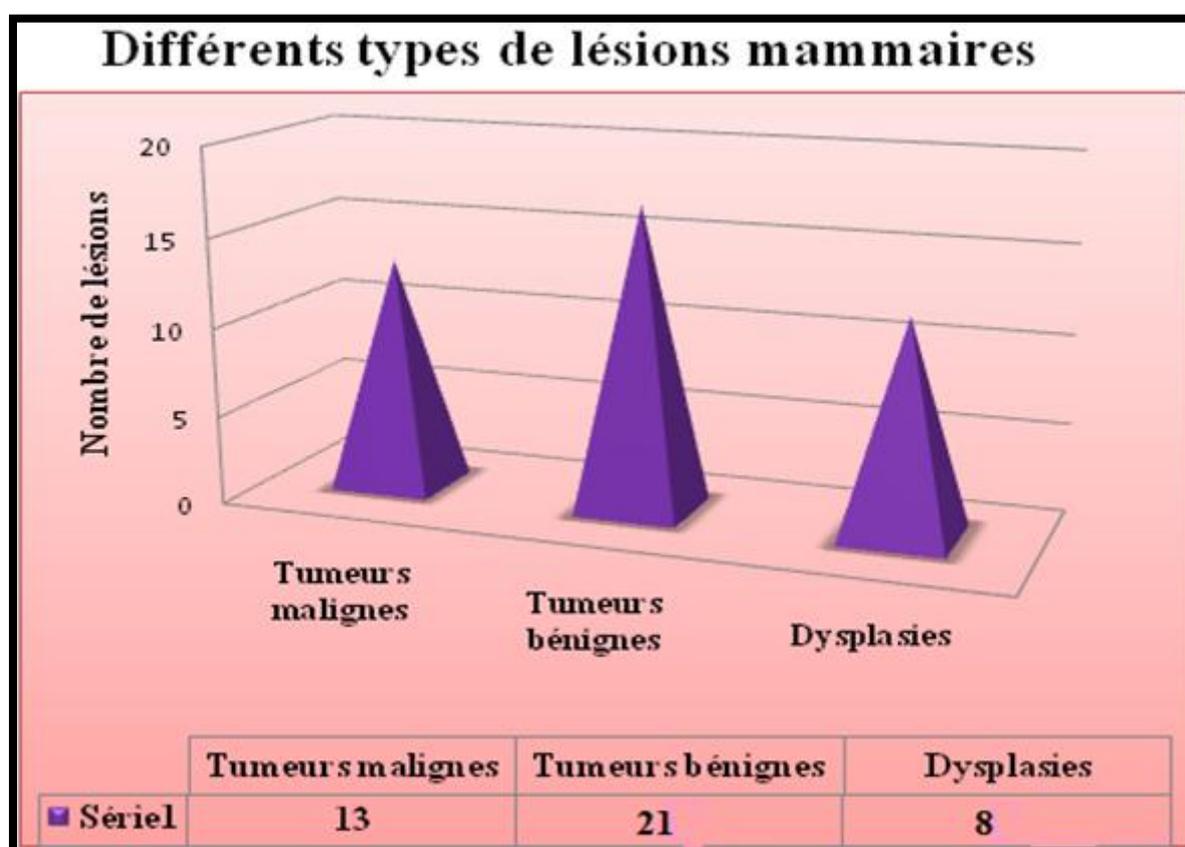


Figure 52 : Nombre de différents types de lésions mammaires

1-5 Répartition de lésions mammaires selon les races des chiennes

Selon la race on constate que 17 chiennes de race « Berger allemand », 14 chiennes de race « caniche » et 11 chiennes de race « croisée » ont présenté les trois types de lésions mammaires (tumeurs malignes, tumeurs bénignes, dysplasies) avec un pourcentage respectivement de 40.47%, 33.33% et 26.20%

De plus on remarque la prédominance de la lésion mammaire chez la race Berger allemand identifié dans la Figure 53.

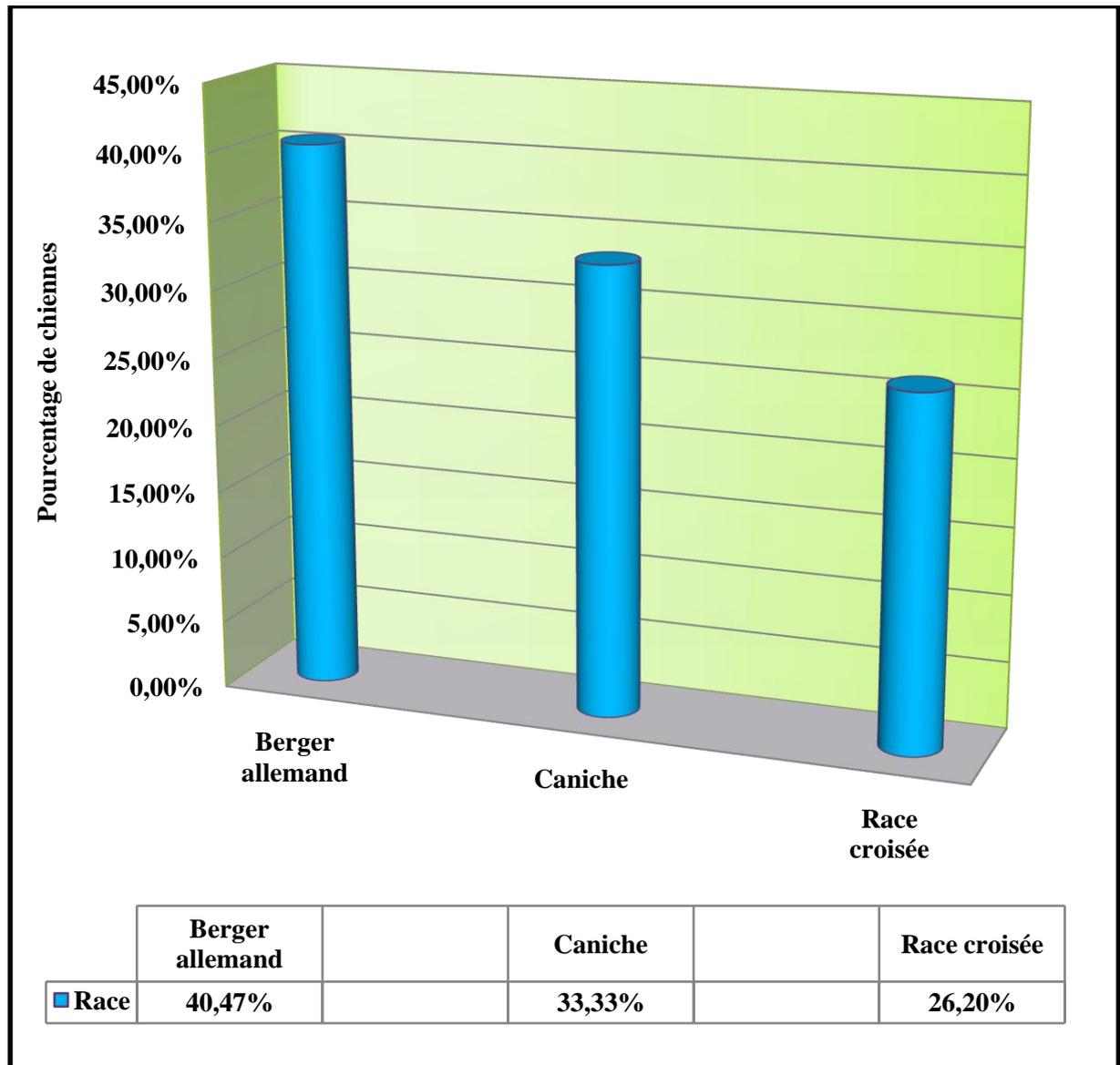


Figure 53 : Pourcentage de lésions mammaires par race des chiennes.

1-6 Répartition selon le nombre et le pourcentage de type histologique des lésions

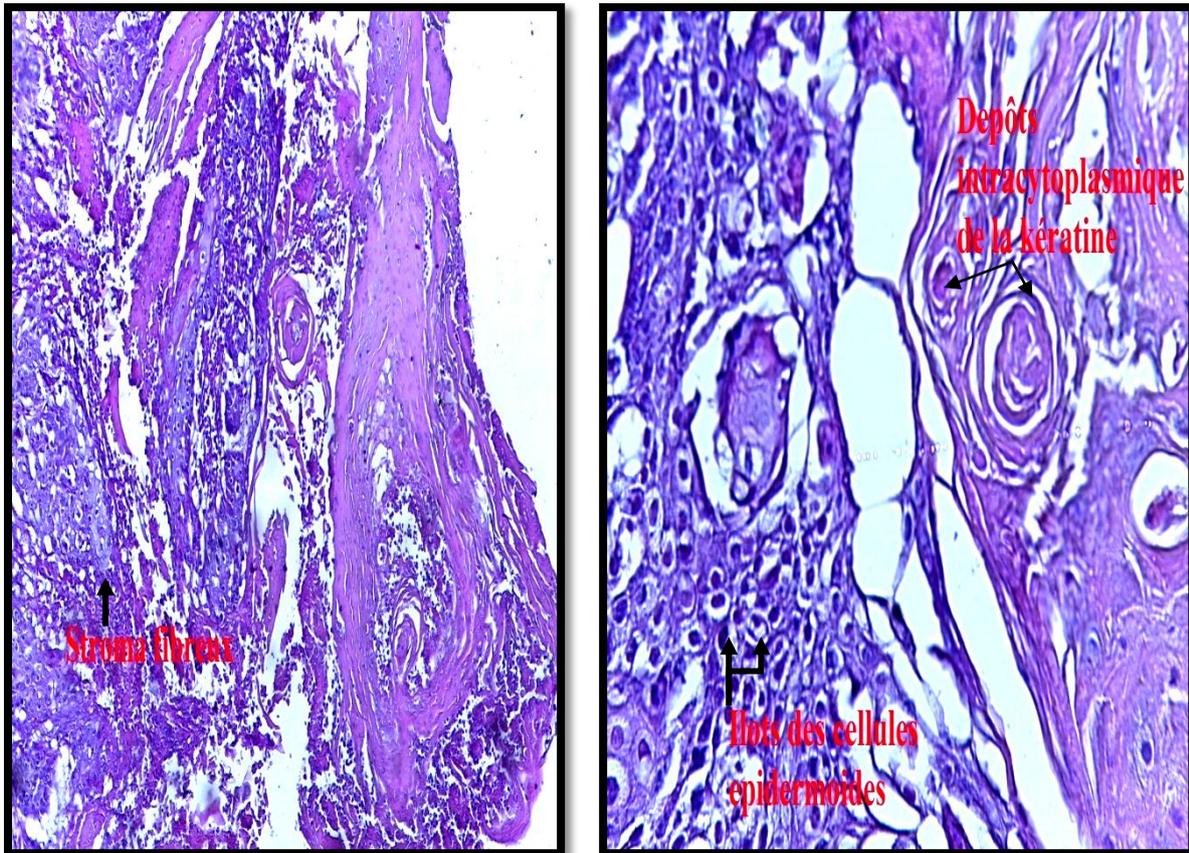
Mammaires

✚ D'après les résultats histopathologiques obtenu dans le tableau 24 voir page 176 :

- On remarque pour les tumeurs malignes, une prédominance de carcinome épidermoïde, le carcinome épidermoïde se développant sur un adénome complexe et sarcome mammaire ont été constatés avec 23,07% des cas suivis du carcinome à cellule fusiforme et carcinome cribriforme qui ont le même pourcentage 15,38%
- Pour les tumeurs bénignes, on constate les tumeurs mixtes bénignes présentent le pourcentage le plus élevé 47,61% suivie par des adénomes complexes évoluant vers des tumeurs mixtes bénignes soit 28,57% et les adénomes complexes soit 23,81%
- On remarque que les deux lésions dysplasiques qu'ils ont les mêmes pourcentages soit 50%

✚ L'aspect histologique de ces lésions mammaires est décrit dans les figures suivantes :

➤ Les tumeurs de type malin

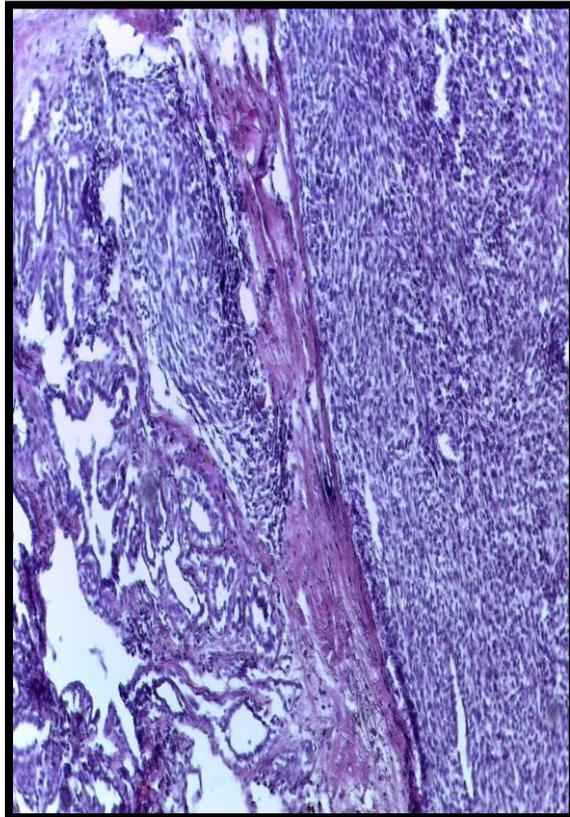


HE X 10

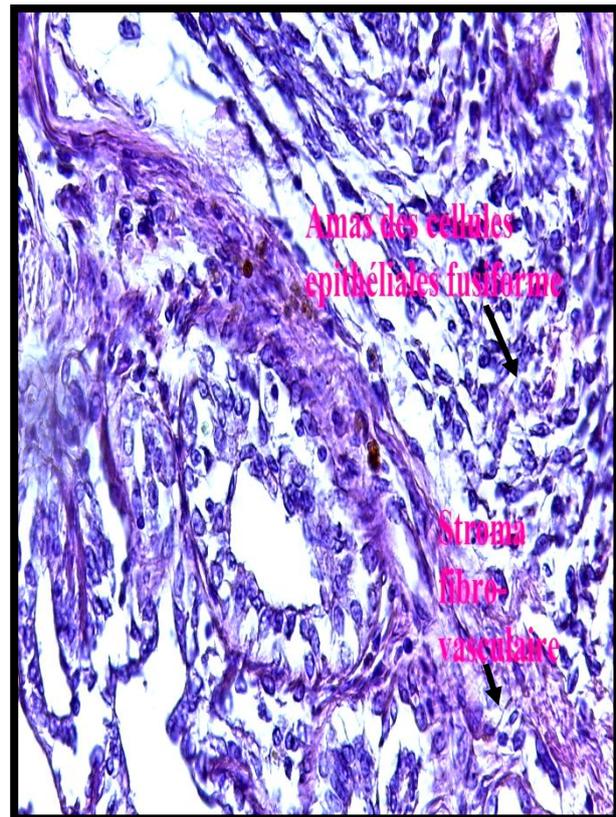
HE X 40

Figure 54 : Aspect histopathologique d'un carcinome épidermoïde (métaplasie malpighien : existence de la kératine).

Le carcinome épidermoïde est un carcinome trabéculaire très infiltrant composé uniquement d'épithélium de type épidermoïde. Le néoplasme se développe à partir de cellules squameuses de cellules épithéliales canalaire ayant subi une métaplasie squameuse et transformation néoplasique. C'est souvent difficile à différencier le carcinome des cellules squameuses qui ont leur origine dans la glande mammaire de ceux qui ont leur origine de l'épiderme sus-jacent et envahi dans la glande mammaire sous-jacente. Histologiquement, le néoplasme est identique à celui qui se produit dans la peau. Les îlots des cellules épithéliales squameuses de forme polygonale comprennent des grands noyaux sont observés avec la formation des plages de kératines de forme lamellaire [44].



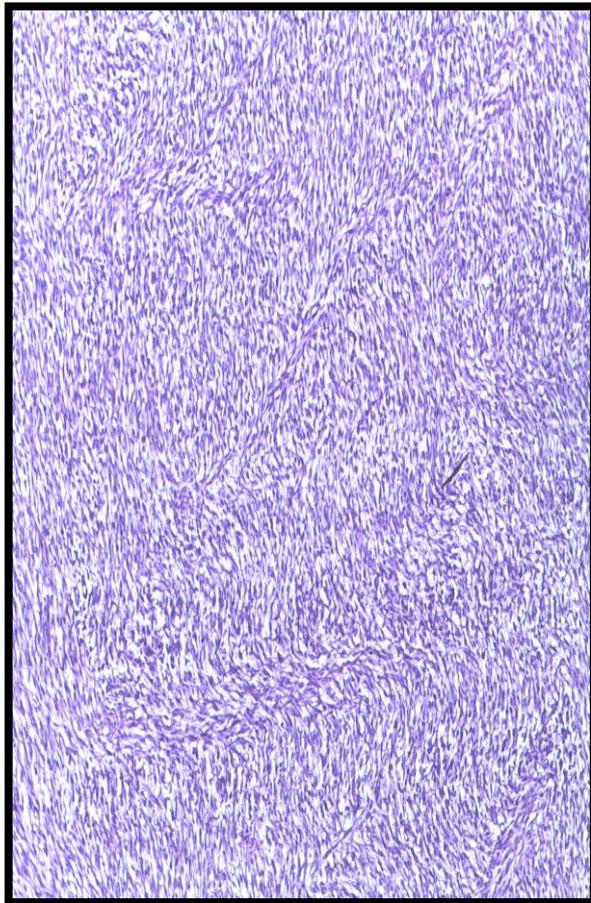
HE X10



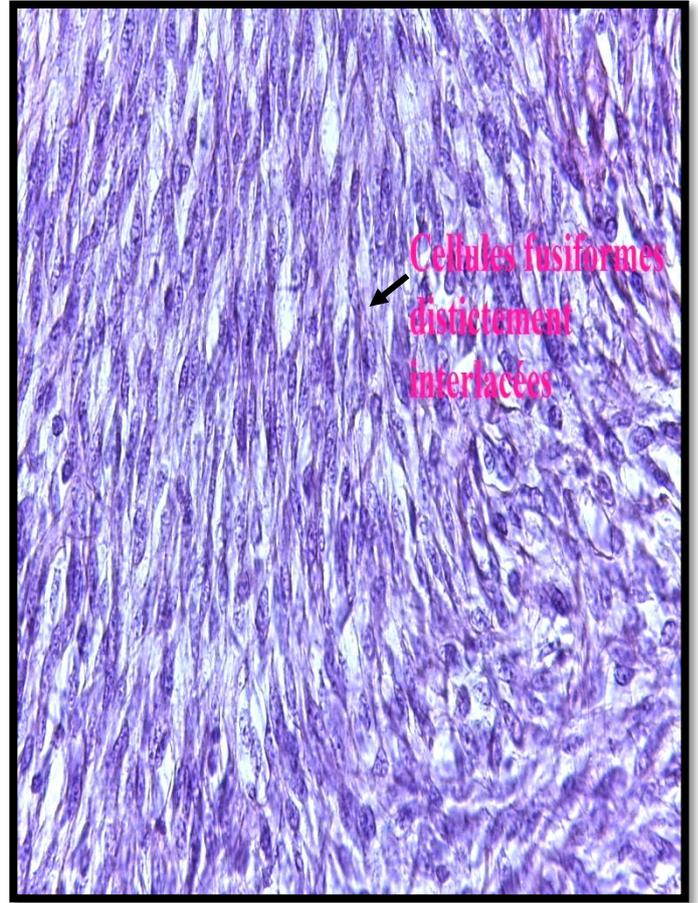
HE X40

Figure 55 : Aspect histopathologique d'un carcinome à cellules fusiformes entouré par des glandes mammaires normales

Le carcinome à cellules fusiformes correspond à la cancérisation des cellules myoépithéliales. Il est difficile de poser un diagnostic avec certitude donc souvent on a recours à l'immunohistochimie anticorps anti EMA qui est nécessaire pour identifier la composante mésenchymateuse afin de différencier entre le sarcome mésenchymateux et le Myoepithélioma Malin [44].



HE X 10



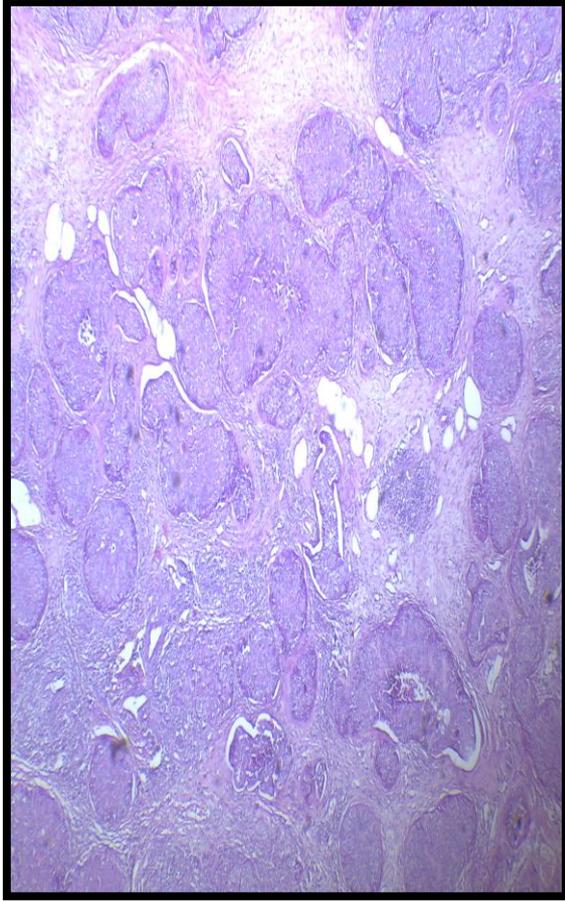
HE X 40

Figure 56: Aspect histopathologique d'un sarcome mammaire

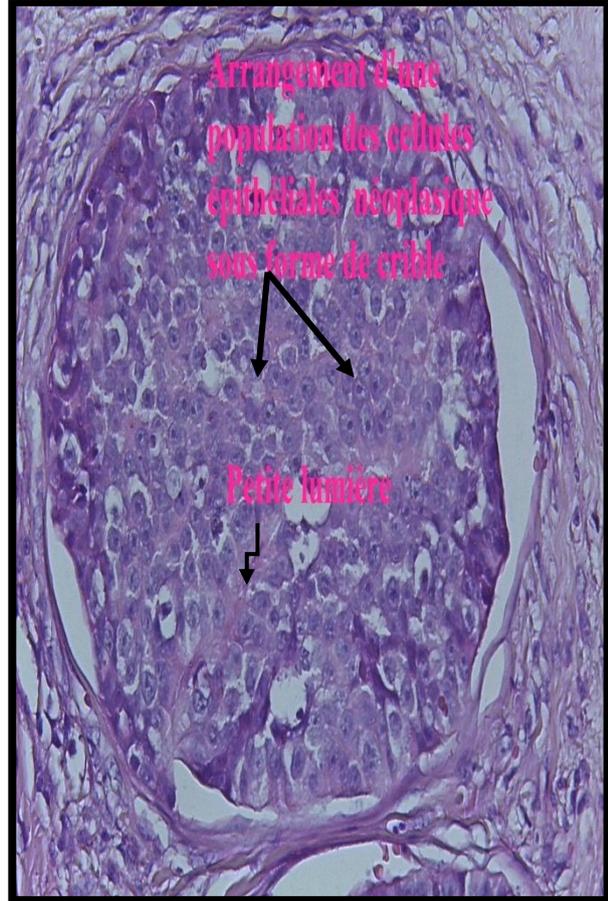
Le sarcome mammaire correspond à la cancérisation des cellules mésenchymateuses du stroma et de la charpente conjonctive et survient au sein du stroma interstitiel de la glande mammaire

Il correspond à une prolifération de cellules fusiformes qui sont clairement entrelacées.

Les cellules néoplasiques ont des limites cytoplasmiques nettes et les noyaux sont ovales et allongés. Le sarcome doit être différencié du myoepithélioma malin et du carcinome à cellules fusiformes (par immunohistochimie) [44].

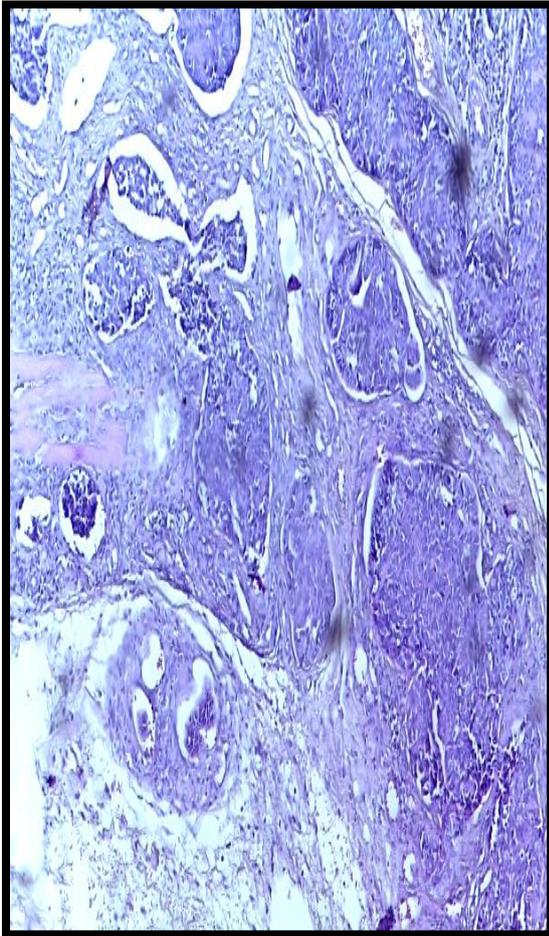


HE X 10

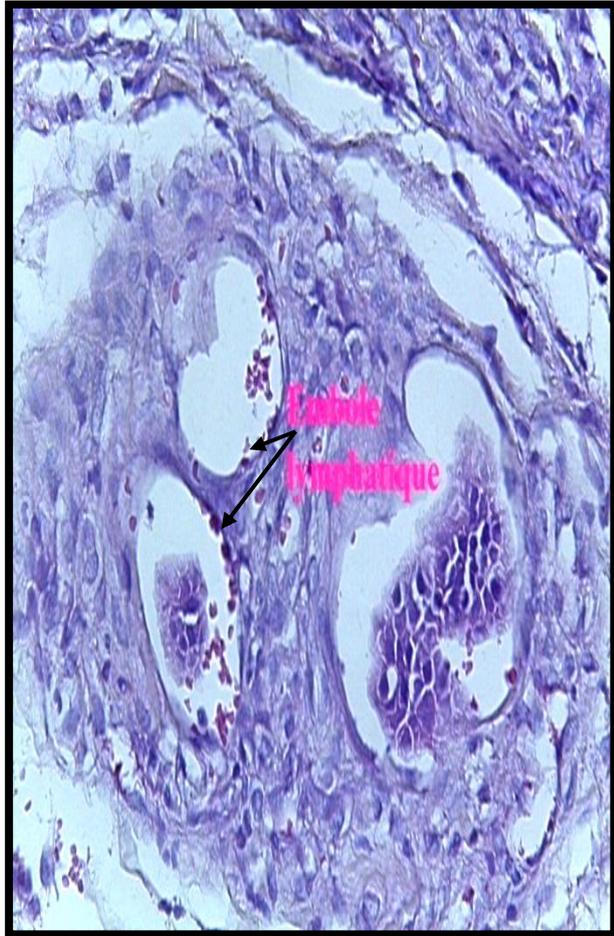


HE X 40

Figure 57 : Aspect histopathologique d'un carcinome simple de type cribriforme grade 3



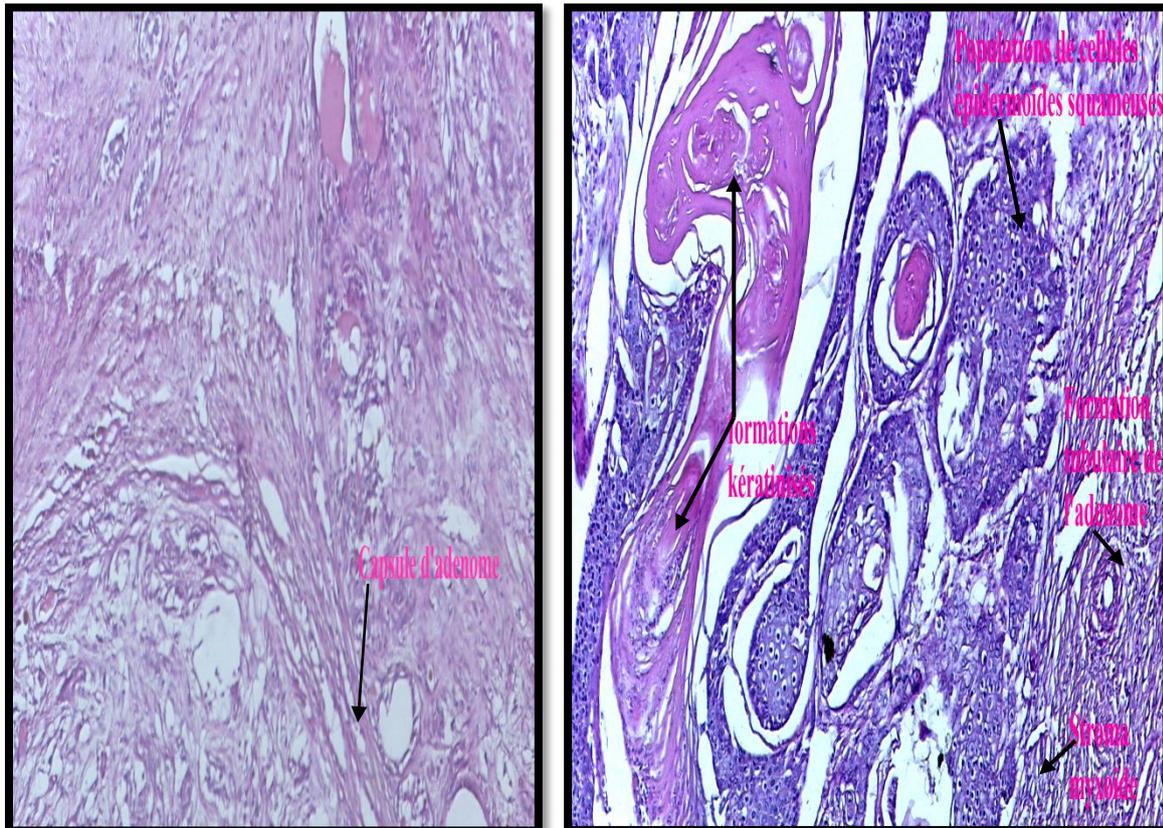
HE X 10



HE X 40

Figure 58: Aspect histopathologique d'un carcinome simple de type cribriforme grade 3 avec l'existence des emboles lymphatiques en bas (Lymphangite carcinomateuse)

Le carcinome cribriforme est rare, se caractérise par la prolifération d'une population de cellules épithéliales néoplasiques qui conduit à la formation d'un arrangement sous forme de crible. Les lumières formées sont souvent très petites et rondes, et elles sont entourées par des ponts de cellules néoplasiques. Les cellules épithéliales néoplasiques varient d'une forme allongée voir polygonale [44].



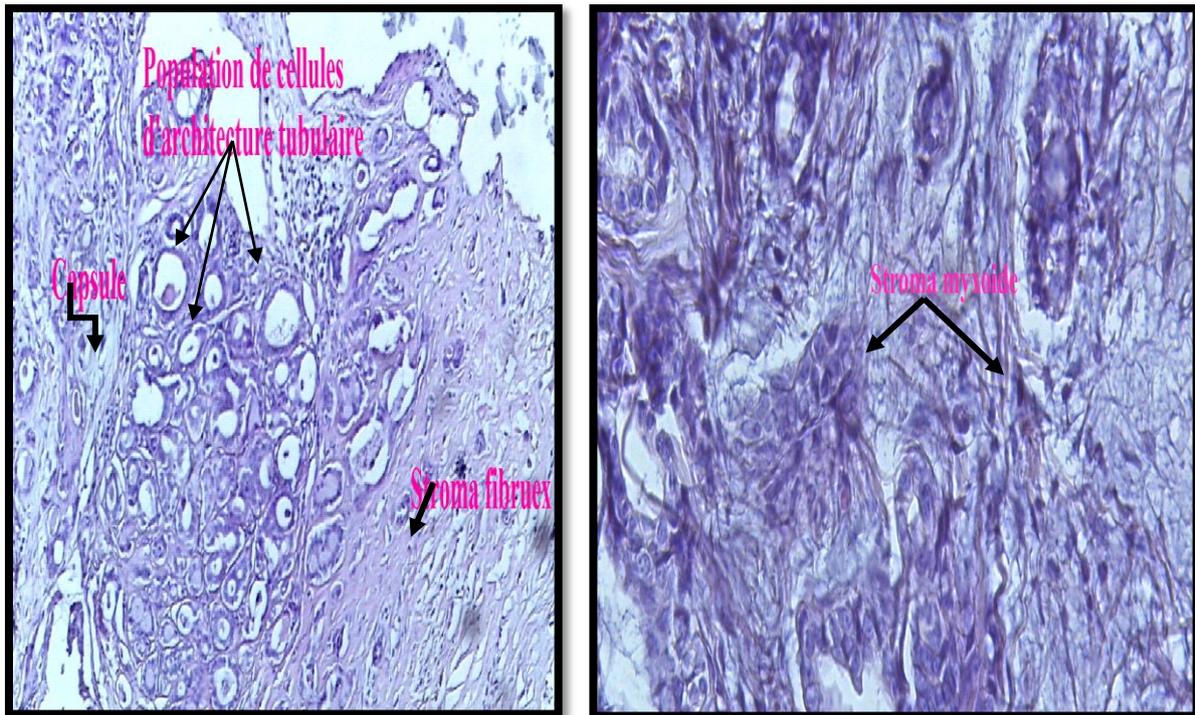
HE X10

HE X 40

Figure 59 : Aspect histopathologique d'un carcinome épidermoïde se développe sur un adénome complexe.

Carcinome survenant sur un adénome complexe ou une tumeur mixte bénigne La contrepartie bénigne de ce néoplasme, soit un adénome complexe ou une tumeur mixte, est encore détectable dans la section. Cependant, il y a des zones de cellules épithéliales beaucoup plus pléomorphes avec un nombre accru de mitoses (foyers de cellules de carcinome). Cette augmentation marquée du pléomorphisme nucléaire et cellulaire, par rapport à la composante épithéliale bénigne préexistante, devrait être une caractéristique nécessaire pour faire ce diagnostic [44].

➤ Les tumeurs de type bénin

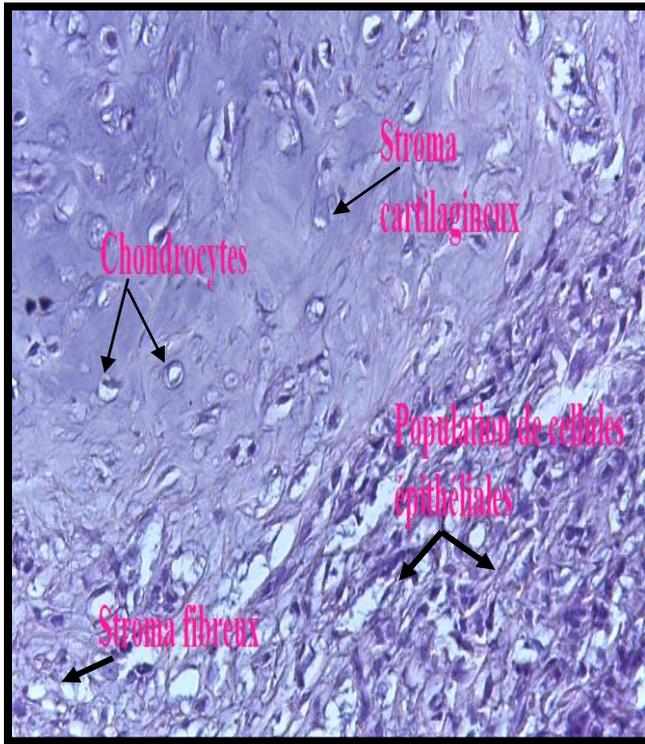


HE X 10

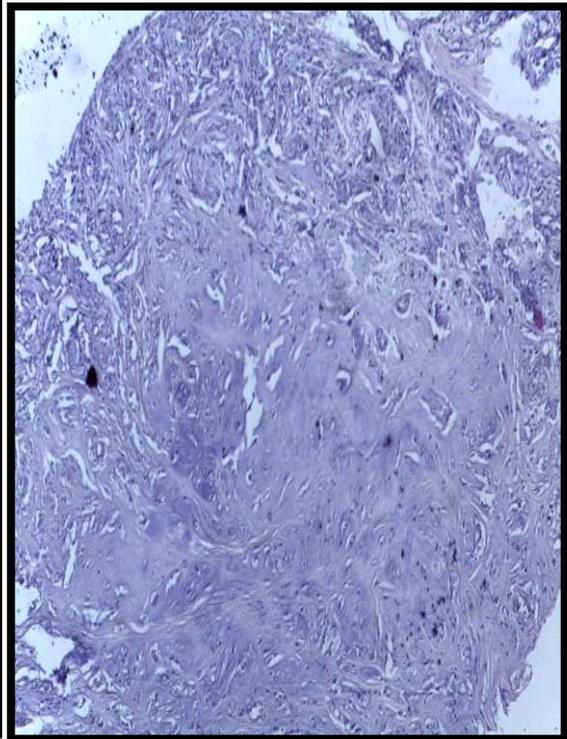
HE X 40

Figure 60: Aspect histopathologique d'un adénome complexe

L'adénome complexe possède à la fois une prolifération épithéliale et myoépithéliale. Cette tumeur se compose de populations de cellules épithéliales qui ont une architecture tubulaire et des quantités variables de stroma fibreux- myxoïde. Il est bien délimité par une capsule nette [44].

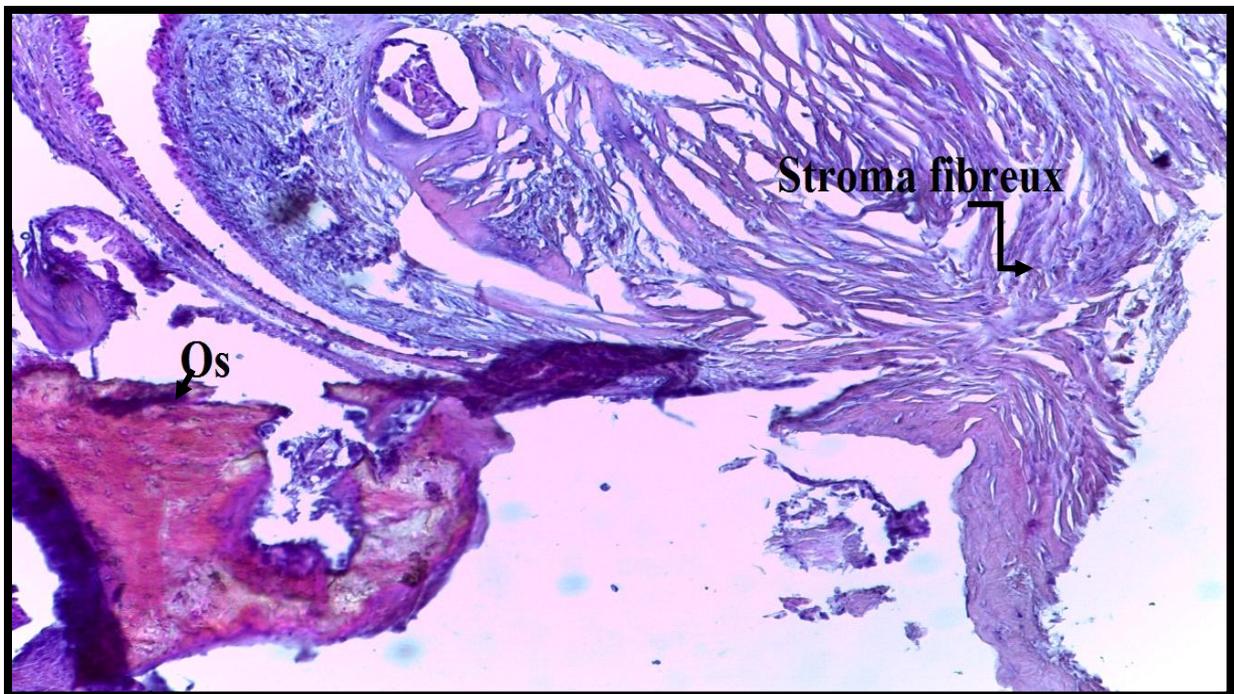


HE X 10



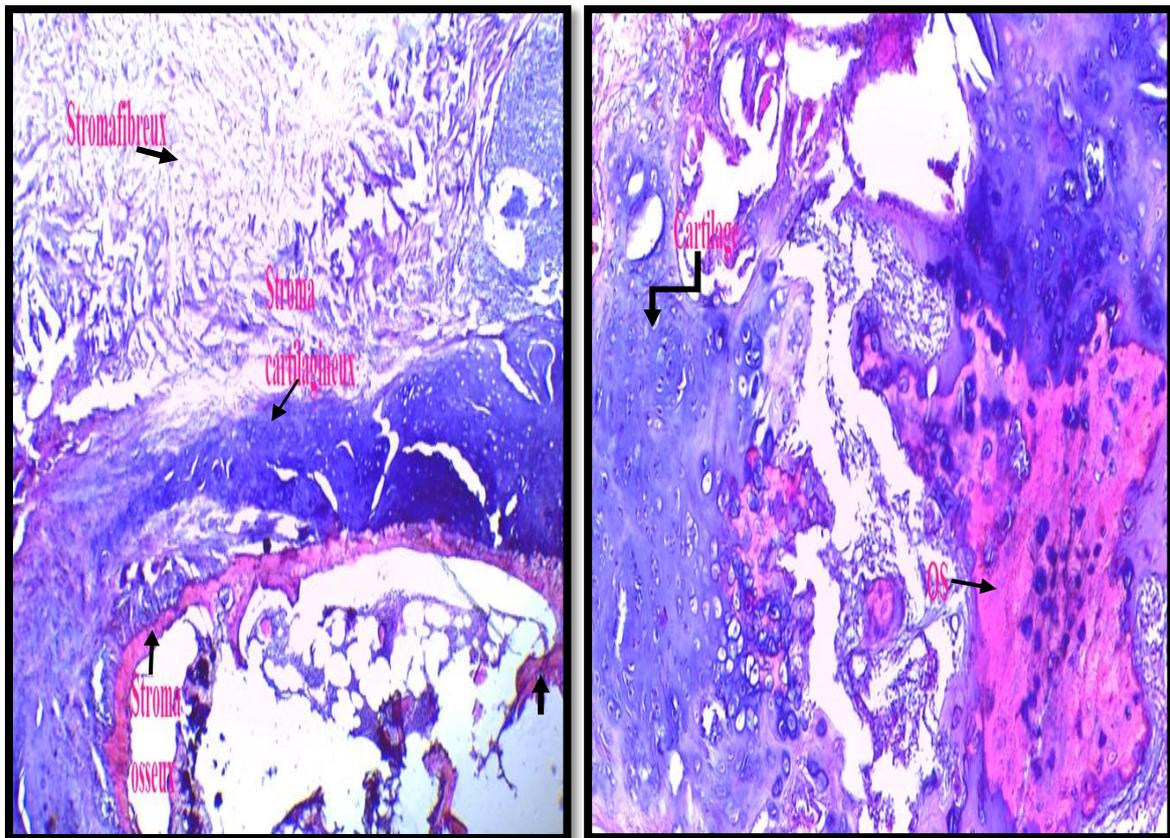
HE X 40

Figure 61: Aspect histopathologique d'une tumeur mixte bénigne (existence de cartilage).



HE X10

Figure 62: Aspect histopathologique d'une tumeur mixte bénigne (existence de l'os).



HE X 10

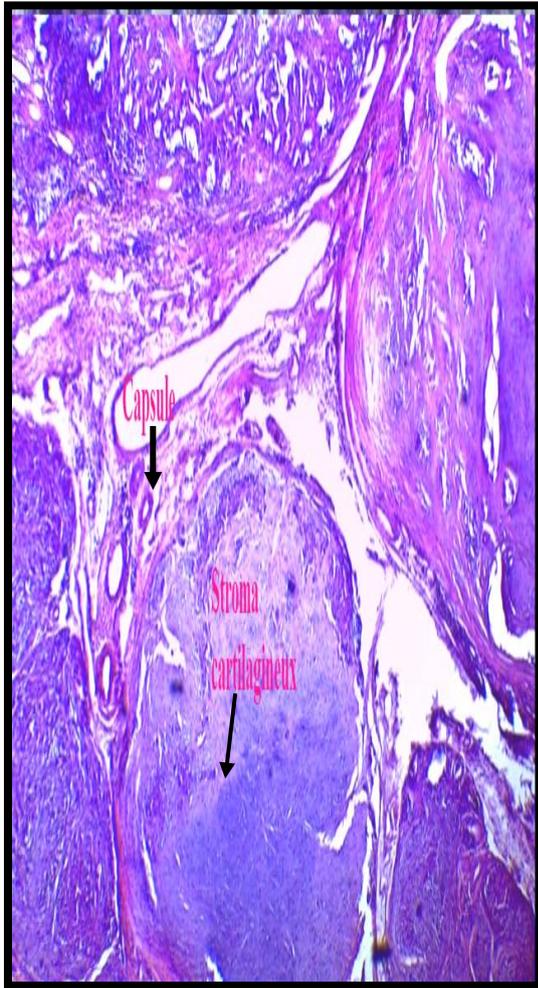
HE X 40

Figure 63 : Aspect histopathologique d'une tumeur mixte bénigne (os + cartilage + moelle osseuse)

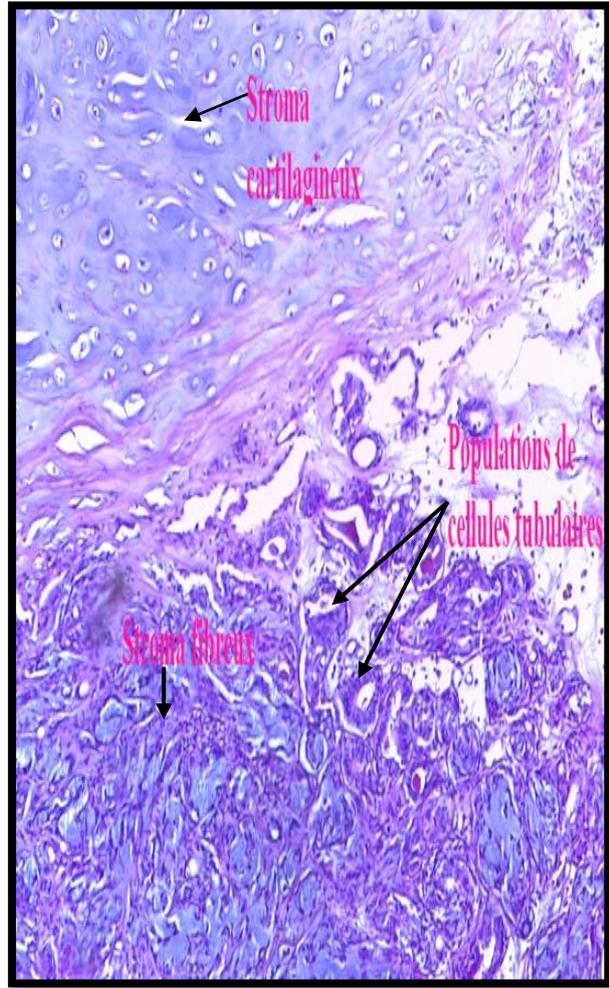
La tumeur mixte bénigne est une prolifération à la fois des cellules épithéliales et myoépithéliales des foyers de cartilage et / ou osseuse. Ce néoplasme se compose de population de cellules d'architecture tubulaires et de quantités variables de stroma fibreux. Des Multifocales, zones de cartilage et / ou d'os et / ou du tissu adipeux sont présents. Il y a un débat sur l'origine du cartilage et de l'os au sein de cette tumeur mixte bénigne

Le cartilage pourrait résulter du changement métaplasique des cellules épithéliales.

L'os résulte par ossification endochondrale du cartilage formé par les cellules myoépithéliales ou par ossification dermique du stroma du tissu conjonctif [44].



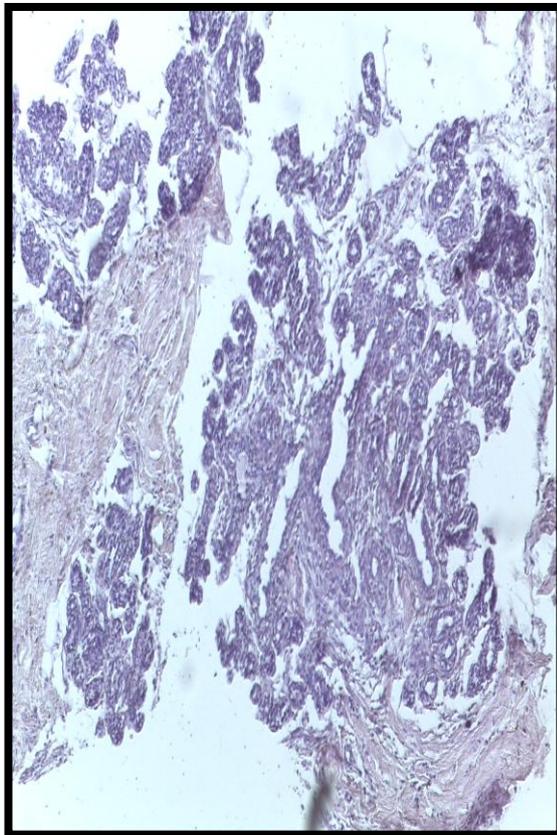
HE X 10



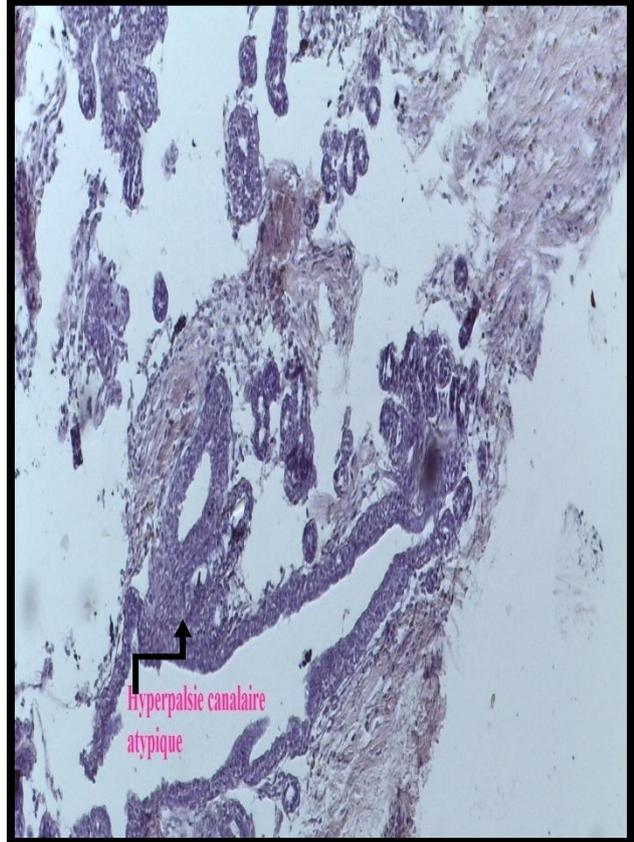
HE X 40

Figure 64: Aspect histologique d'un adénome complexe avec bénigne une métaplasie cartilagineuse).

✚ Les lésions dysplasiques



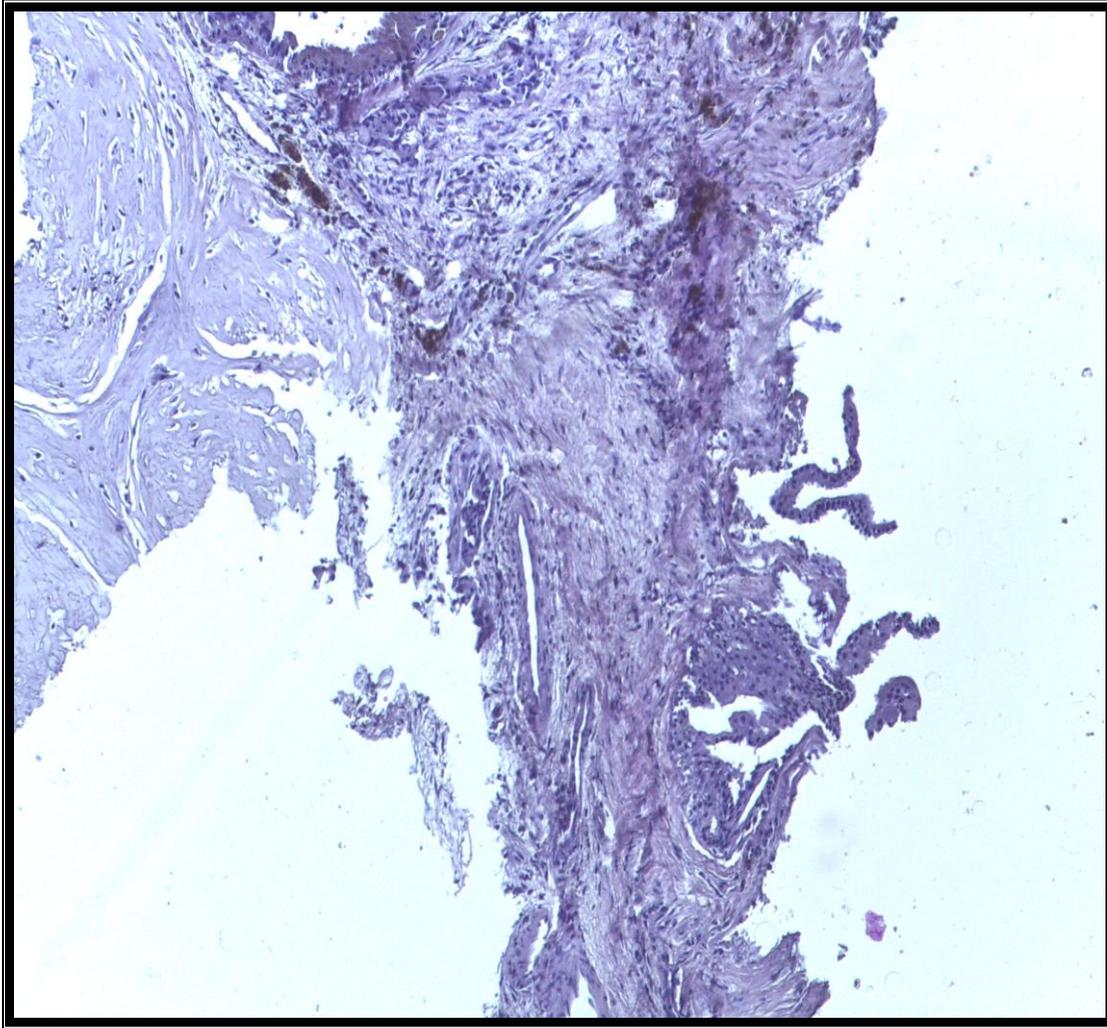
HE X 10



HE X 40

Figure 65: Hyperplasie lobulaire bénigne

L'hyperplasie lobulaire atypique est une prolifération non néoplasique des conduits intralobulaires et acini par lobule avec une augmentation du nombre de conduits et acini par lobule. Les cellules épithéliales présentent des changements atypiques, y compris l'hyperplasie d'épithélium [44].



HE X10

Figure 66 : Mastopathie fibro –kystique

1-7 Répartition des différents types histologiques dans chaque wilaya

Les résultats histopathologiques des lésions mammaires obtenus dans chaque wilaya sont repris dans le tableau 25.

- Wilaya de Constantine : Sur les 12 cas de lésions mammaires, 3 sont des tumeurs malignes, 7 des tumeurs bénignes et 2 dysplasies avec des pourcentages respectivement de 25%, 58,33% et 16,66%.

- Wilaya d'Annaba : 11 cas de lésions mammaires sont composés de 4 tumeurs malignes, 5 tumeurs bénignes et 2 dysplasies avec des pourcentages respectivement de 36,36%, 45,45% et 18,18%.

- Wilaya d'Om El-Bouaghi : Sur les 10 cas de lésions mammaires, 3 ont été confirmés de tumeurs malignes, 6 des tumeurs bénignes et 1 dysplasie avec des pourcentages respectivement de 30%, 60% et 10%.

- Wilaya de Skikda : Parmi les 9 cas de lésions mammaires, 3 sont des tumeurs malignes, 3 tumeurs bénignes et 3 dysplasies avec des pourcentages respectivement de 33,33%, 33,33% et 33,33%.

Régions	Nombre de chiennes sélectionnées	Différents types histologiques des lésions mammaires		
		Tumeurs Malignes	Tumeurs Bénignes	Dysplasies
Constantine	12	3 (25%)	7 (58,33%)	2 (16,66%)
Annaba	11	4 (36,36%)	5 (45,45%)	2 (18,18%)
Om El-Bouaghi	10	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
Skikda	9	3 (33,33%)	3 (33,33%)	3 (33,33%)
Total	42	13 (30,95%)	21 (50%)	8 (19,04%)

Tableau 25 : Pourcentage des lésions mammaires dans chaque wilaya.

On remarque d'après le tableau 25, que le pourcentage des tumeurs malignes dans la wilaya de Annaba est plus élevé soit 36,36% par rapport aux autres wilayas ; alors que le pourcentage des tumeurs bénignes est plus élevé dans la wilaya de Om El-Bouaghi soit 60% par rapport les autres wilayas et enfin le pourcentage des lésions non tumorales est le même dans les quatres wilaya soit 33,33%.

1-8 Répartition de nombre de lésions mammaire par wilaya

A la lecture des résultats obtenus on constate que sur les 42 chiennes des 4 wilayas la présence de 13 tumeurs malignes, 21 tumeurs bénignes et 8 dysplasies. Figure 68.

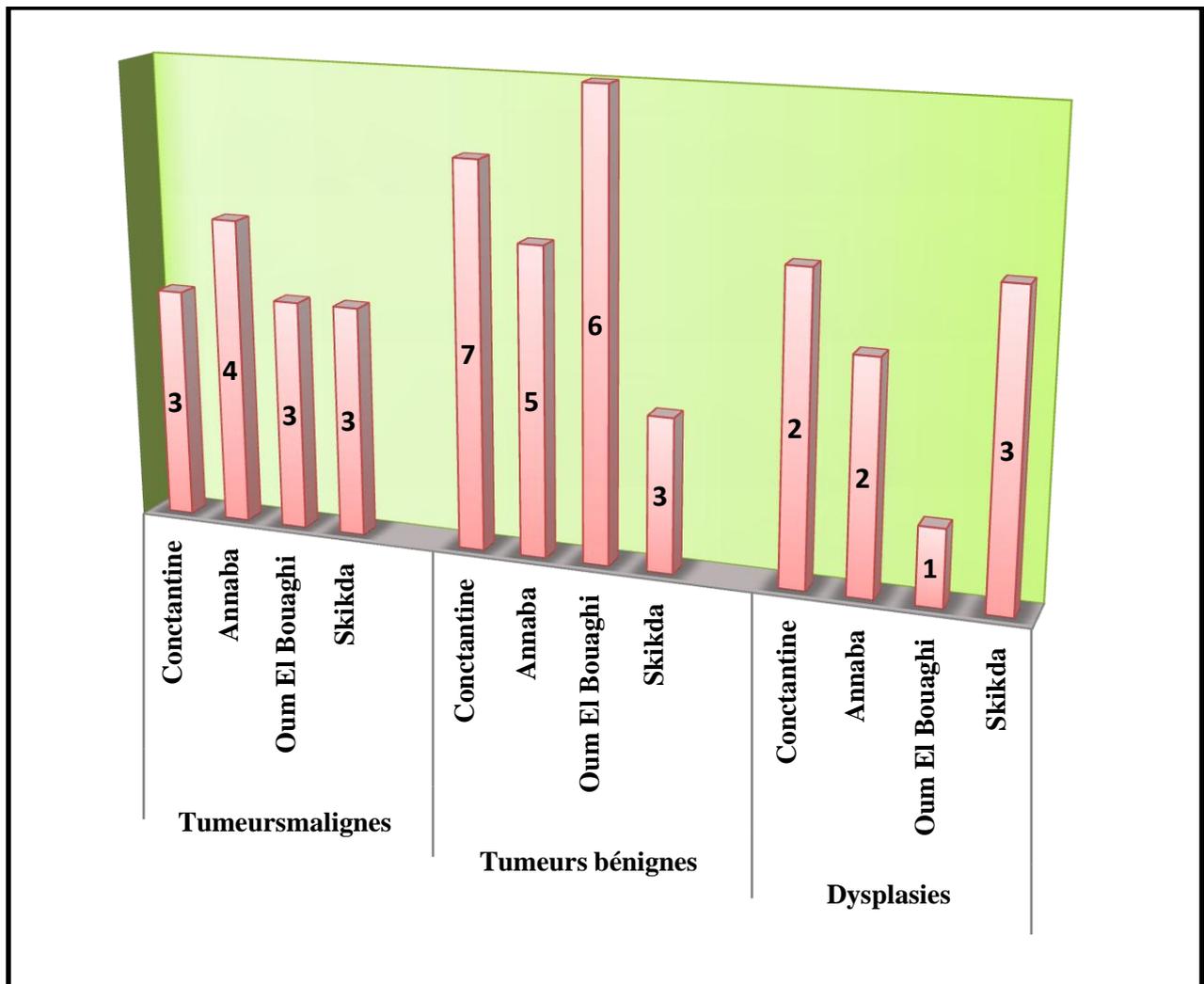


Figure 67: Nombre de différents types de lésions mammaires par wilaya

2- Analyses statistiques

L'analyse statistique a été générée à l'aide du logiciel statistique GraphPadInstat prism 6.04 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA, 2014).

L'analyse des données a été réalisée à l'aide de statistiques descriptives. La distribution des âges et des tailles tumorales a été évaluée à l'aide du test de D'Agostino puis des tests ANOVA (suivis de Tukey's post hoc) ont été appliqués pour comparer les disparités des âges et des tailles de tumeurs entre les différentes races. Les analyses de tendance χ^2 ont été utilisées pour évaluer les associations entre la présence de tumeurs mammaires et la race, le groupe d'âge ou la zone géographique. La différence a été considérée comme statistiquement fiable à $p < 0,05$ et IC à 95%

Au cours de la période d'étude, un total de 215 chiennes ont été inscrites. Tous n'ont pas été stérilisés et n'ont reçu aucun traitement hormonal. Comme le montre le tableau 26, ils appartenaient exclusivement à 3 races: berger allemand, caniche et race croisée voir la page .

Prévalence et distribution des tumeurs mammaires des chiennes " TMC "

La prévalence globale de «TMC» dans l'ensemble de la population canine étudiée était de 19,53%. Il était plus élevé dans les provinces littorales (27,22%) que dans les provinces intérieures (15,33%), mais pas de manière significative ($\chi^2 p = 0,070$). Une différence significative ($\chi^2 p = 0,049$) a été observée entre les provinces (Skikda: 30%, Annaba: 24,44%, Oum El Bouaghi: 16,66% et Constantine 15%); mais, aucun effet ($\chi^2 p = 0,54$) de la race sur la fréquence du TMC n'a été enregistré même si un taux élevé a été documenté chez Caniche (43,75%) par rapport aux chiennes croisées (16,17%) et berger allemand (14,78%). L'âge moyen des animaux diagnostiqués avec des tumeurs mammaires était de $9 \pm 0,3$ ans et ceux âgés de plus de 9 ans étaient les plus touchés par ce problème. Il n'y avait aucune différence entre l'âge des patients en ce qui concerne leur race (ANOVA $p = 0,95$).

La taille moyenne des tumeurs était de $5,4 \pm 0,4$ cm et significativement plus élevée (ANOVA $p = 0,034$) chez le berger allemand ($6,57 \pm 0,72$ cm) suivie de la race croisée ($4,62 \pm 0,53$ cm) et de Caniche ($4,4 \pm 0,45$ cm). Toutes les chiennes avaient une glande mammaire atteinte et les tumeurs étaient plus fréquentes dans les glandes abdominales et thoraciques (40,47% pour chacune) que dans les glandes inguinales (19,04%). Les glandes mammaires de droite étaient plus impliquées que les gauches (61,90% et 38,09% respectivement) (Tableau 27) voir la page.

Analyse histopathologique

Des échantillons histologiques adéquats ont été obtenus à partir de tous les TMC. La distribution et les fréquences des différents types sont résumées dans le tableau 28. Selon la classification histopathologique, 21/42 (50%) tumeurs ont été diagnostiquées comme bénignes, 13 (30,95%) comme malignes et 8 (19,04%) comme dysplasie sans différence significative ($X^2 p = 0,54$) entre leurs taux d'occurrence. Les néoplasmes bénins étaient principalement représentés à la fois par des tumeurs mixtes bénignes et des adénomes complexes se évoluant vers des tumeurs mixtes bénignes, et moins par des adénomes complexes. Pour le groupe malin, le carcinome épidermoïde, le sarcome mammaire et le carcinome épidermoïde se développant sur un adénome complexe étaient les plus fréquents, tandis que les sarcomes à cellules fusiformes et le carcinome cribriforme étaient des lésions moins fréquentes.

L'hyperplasie bénigne et la mastopathie fibro-kystique ont également été diagnostiqués comme des dysplasies. Il n'y avait pas d'association entre la catégorie néoplasique (maligne, bénigne et dysplasie), de l'âge (ANOVA $p = 0,9$), la race ($X^2 p = 0,68$) et la région ($X^2 p = 0,4$) (Tableau 28) voir la page .

DISCUSSION

DISCUSSION

- **Choix de la zone d'étude**

Le Nord-Est de l'Algérie occupe une position géographique stratégique très intéressante à cause de ses facteurs climatiques et la plupart de ses habitants détenant la majorité des animaux de compagnie dont les chiennes. La variabilité des races de chienne qu'on peut y trouver. Ainsi, on trouve dans notre région d'étude, pratiquement toutes les races de chienne qui existent dans les pays occidentaux.

Cette population de chiennes de race exotique vient s'ajouter à celle de la race locale fortement représentée. Ces différentes races de chienne sont, comme tous les mammifères, sujets aux pathologies telles que les tumeurs.

L'existence au Nord-Est de l'Algérie de cliniques vétérinaires spécialisées en médecine des animaux de compagnie la diversité des races canines et l'absence de données sur la prise en charge des chiens atteints de tumeurs sont autant de raisons qui ont guidé et justifié notre choix.

- **Sur la méthodologie**

L'étude a consisté, d'une part, à la collecte des données sur la base de deux questionnaires, à l'examen clinique de chiennes suspectées de tumeurs, d'un examen macroscopique des lésions suspectes tumorales, et aux choix de traitements des animaux. De plus, il a été procédé à la réalisation des prélèvements de tissus néoplasiques après exérèse chirurgicale, et l'examen microscopique de ces prélèvements.

La procédure relative à la collecte des prélèvements au niveau des cliniques vétérinaires, bien que réalisée par des praticiens spécialistes dans la matière, présente des limites. En effet, il a été noté l'absence des nœuds lymphatiques satellites dans nos échantillons examinés. Or l'exérèse de ces nœuds lymphatiques doit être systématique dans le traitement chirurgical des tumeurs mammaires. Cela permet de rechercher des métastases et de donner un pronostic.

La réalisation des prélèvements, aussitôt après exérèse chirurgicale et leur conservation adéquate et immédiate dans du formol à 10% pour mieux les fixer, sont des techniques classiquement employées et recommandées pour les examens histopathologiques de qualité [32].

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 [32].

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.

La confirmation histologique de cas non tumoraux parmi les échantillons suspects de tumeurs illustre cette nécessité du diagnostic histologique pour une meilleure prise en charge des chiennes suspectes cliniquement atteintes de tumeurs mammaires.

• **Sur les résultats**

1- Incidence globale des tumeurs de chiennes au Nord-Est de l'Algérie par rapport aux pays du monde

Chez les chiennes et partout dans le monde, un grand nombre de décès sont dû au développement de cancers et aux complications [71]. Cependant, des études rares ont été entreprises concernant le statut épidémiologique des néoplasmes dans la population canine en Algérie et particulièrement de ceux affectant la glande mammaire. Ainsi, notre étude apporte quelques perspectives sur la fréquence et les types de tumeurs affectant cette glande chez les chiennes dans notre pays. La prédominance que nous avons enregistrée est inférieure à celle rapportée au Mexique (24%) [31] l'Inde (39.87%), la Grèce (23.5%), la Roumanie (48.41%) et le Brésil (53.6%) [9], mais lui est plus haut que celui enregistré dans le Grenada-Ouest Indes (10.8%) [12].

2- Prévalence en fonction des caractères épidémiologiques

Des différences entre les régions et les pays peuvent être liées à plusieurs facteurs tels que l'âge, la race, la taille et le régime du corps des animaux, la pratique des stérilisations et l'utilisation d'hormones, particulièrement des polluants.

✚ Prévalence en fonction de l'âge et de la race

Nos résultats ont montré que les tumeurs mammaires ont été diagnostiquées au sein des chiennes âgées de 6 à 13 ans, comparable aux résultats de [32]

Le pourcentage de tumeurs bénignes est significativement supérieur à celui des tumeurs malignes à partir de l'âge de 7 ans. Les tumeurs mammaires bénignes apparaîtraient plus précocement que les tumeurs malignes [42] et le développement de tumeurs mammaires malignes avant l'âge de 5 ans est rare comparable aux résultats des auteurs [76] et [109].

Par contre une étude, menée par Parle et al [94] réfute ceci et ne relève pas de différence significative entre les moyennes d'âge d'apparition des tumeurs mammaires malignes et bénignes.

Dans la population des chiennes étudiées la prédisposition raciale aux tumeurs mammaires présente un risque élevé chez la race berger allemand, et un risque moindre chez la race croisée et la race caniche qui sont similaires aux résultats obtenus par [76] et [120].

A l'inverse, la population Caniches présente un nombre élevé de tumeur bénigne par rapport à celle des races Berger allemands et races croisées. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés par [32].

Une prédisposition génétique a été suggérée car certaines races ont été décrites pour avoir un risque accru pour développer des tumeurs de glande mammaire [73].

Diverses études concernant l'impact de la race sur le développement des néoplasmes mammaires avaient été entreprises. ont trouvé l'incidence élevée chez la caniche, l'épagneul anglais, le poseur anglais et les terriers tandis que [24] rapportent que les races berger allemand et Pomeranian développaient pour la plupart des néoplasmes mammaires. [12] avaient identifié plus de cas de tumeurs mammaires chez le berger allemand, ce qui contraste complètement avec nos résultats puisque nous avons observé moins de cas chez cette race. Il semble que les tumeurs mammaires soient plus fréquentes chez les races pures que chez les races croisées. Défavorablement, [2] n'a rapporté aucune prédisposition de race aux tumeurs mammaires chez les chiennes.

Par ailleurs, l'étude menée par [54] a montré que l'âge moyen de développement des tumeurs mammaires est de 10 à 12 ans chez toutes les races de chiennes. Des tumeurs mammaires sont rarement constatées chez des jeunes chiennes (moins de 3 ans) [73]. En accord avec nos résultats, [2] ont prouvé que l'incidence augmente avec l'âge et atteint le maximum entre 9 et 11 ans ; cependant, quelques races développent des tumeurs mammaires à un âge plus jeune [82]. [142] ont fourni plus de détails sur l'effet de l'âge sur l'occurrence des néoplasmes mammaires. Dans leurs résultats, l'incidence la plus élevée a été vue dans la catégorie d'âge de trois à six ans, suivie de six à neuf ans et de 9-12 ans ; considérant qu'on a observé la moindre incidence entre zéro à trois ans et 12-15 ans.

En ce qui concerne les types de néoplasmes, les dysplasies mammaires se produisent habituellement chez les chiens âgés de 2 à 4 années, les tumeurs bénignes avant 5 ans et après 6 ans les tumeurs diagnostiquées sont peut-être malignes [2] et [140] suggèrent que les tumeurs mammaires canines progressent de bénin à malin et que la tumeur maligne peut être le dernier stade d'un continuum histologique (progression tumorale). La fréquence croissante des tumeurs mammaires avec l'âge pourrait être liée à l'accumulation constante des mutations somatiques qui pourraient conduire au développement du cancer [152].

Prévalence en fonction de l'obésité

L'obésité et les régimes à haute teneur en graisses ont été reliés à une plus grande incidence des tumeurs mammaires chez les chiennes selon les études [134]; et [107]. Ce facteur n'a pas pu être étudié dans notre série par manque de moyens.

L'effet de la stérilisation

Dans notre étude la population des chiennes étudiées ne sont pas stérilisées. Selon [2] et [139], le risque d'occurrence de tumeurs mammaires dans les chiennes intactes est quatre à sept fois plus haut par rapport à ceux neutralisées à 2 années ou plus tôt. [3] ont décrit les chiennes stérilisées avant leur premier cycle d'oestrus en tant que très moins prédisposé à ce problème. Si le chien est neutralisé plus tard qu'après le deuxième cycle d'oestrus, le risque pour développer les tumeurs mammaires malignes est aussi haut que dans les chiennes intactes et le risque pour les tumeurs mammaires bénignes est réduit par ovariohystérectomie même à un âge plus tard [79].

L'utilisation du traitement hormonal

Dans notre travail la population des chiennes étudiés n'a pas subi un traitement hormonal. Les études toxicologiques et épidémiologiques ont prouvé que les hormones stéroïdes et les dérivés synthétiques déclenchent le développement de la glande mammaire, suggérant qu'elles puissent jouer un rôle important dans la pathogénie mammaire canine de tumeur [117]. Dans la carcinogenèse hormonale, à la différence de celle induite par le virus ou les agents chimiques, la prolifération de cellules n'a pas besoin d'un agent de déclenchement spécifique. Les hormones induisent la prolifération de cellules ainsi que les mutations génétiques qui provoqueront les cellules néoplasiques. Cependant, [19] prouvent que le rôle des hormones dans la carcinogenèse est limité à la prolifération des cellules qui ont été déjà changées par d'autres carcinogènes. Les gènes spécifiques impliqués dans le développement des néoplasies

hormone-dépendantes sont toujours inconnu. Néanmoins, on croit que des oncogènes, les gènes qui sont des dispositifs antiparasites de tumeur et les gènes du réparation d'ADN sont impliqués dans la carcinogenèse hormonale, particulièrement en celle induite par les stéroïdes sexuels. Les hormones sexuelles font quelques cellules mammaires perdant leur croissance commandée et les exposent au plus grand risque de mutation et de transformation maligne dans une pression cancérigène environnementale [138]. [117] environ 50% rapportés de tumeurs primaires malignes positives pour des récepteurs d'oestrogène, de progestérone et de prolactine. D'une part, on constate des cas rares (1.3%) des tumeurs mammaires chez les chiens masculins [132].

✚ L'impact des polluants environnementaux

Les études épidémiologiques et les essais sur des rongeurs ont démontré l'influence des contaminants environnementaux sur le développement de néoplasie, y compris le cancer du sein Instituto Nacional de Cancer (INCA), 2005, (*Amorim LMFA et al, 2002*), *Environmental Protection Agency – EPA, 2006*. [41] ont souligné que les pyrethroids peuvent induire une panne dans l'homéostasie des hormones telles que des oestrogènes et indirectement influencer la prolifération de cellules ou l'apoptose, les augmentant ou diminuant les cellules épithéliales mammaires, déclenchant de ce fait le processus néo-plastique.

Dans une revue éditée par [115] environ 216 produits chimiques ont été identifiés peuvent être associés aux augmentations des tumeurs de glande mammaire. Ils comportent les produits chimiques industriels, les dissolvants chlorés, les produits de la combustion, les pesticides, les colorants, le rayonnement, les sous-produits (eau javel) de désinfection d'eau potable, les produits pharmaceutiques et les hormones, les produits naturels (les conserves), et les produits chimiques de recherches. Ceci peut expliquer la forte présence que nous avons enregistrée dans les provinces côtières (qui peuvent être plus polluées par les usines et les ports) par rapport aux provinces intérieures.

✚ Prévalence en fonction de la taille et la localisation de la tumeur au niveau des glandes mammaires

Quoique, les petites tumeurs puissent être malignes et les grandes tumeurs peuvent être bénignes [72], une corrélation avait été prouvée entre la taille de tumeur mammaire, le taux de métastase (envahissement) et l'espérance de vie réduite de l'animal [19].

[8] ont décrit l'évolution favorable de la maladie chez les animaux ayant des tumeurs moins de 5 cm de diamètre.

Comme dans nos résultats, [142] ont trouvé que l'atteinte solitaire des glandes était fréquente particulièrement dans le côté droit par rapport au côté gauche. Cependant, ils ont signalé que les paires inguinales et des paires abdominales antérieures de glandes mammaires étaient les plus fréquemment affectées, suivi des glandes mammaires caudale et thoraciques. Dans l'étude de [135] l'implication était plus haute respectivement dans les glandes inguinales, abdominales et thoraciques ; cela pourrait être attribué aux importants changements prolifératifs des glandes mammaires inguinales en réponse aux oestrogènes [61] et au fait que, la plupart des paires caudales de glandes mammaires incluent la plus grande partie du tissu mammaire et sont sujettes à un traumatisme mécanique [118].

3- Selon les résultats histopathologique

Nos résultats sont discutés selon l'ancienne classification de [47] citée par [64] et la récente classification de [44]. La première repose essentiellement sur des critères morphologiques et s'inspire de la classification des cancers du sein chez la femme. Seuls les chats et les chiens figurent dans cette classification [64, 51] et la seconde a été proposée dans le cadre de la classification des tumeurs des animaux et rassemble les différentes tumeurs et dysplasies de la glande mammaire chez la chienne. Cette dernière a été retenue par les anatomo-pathologistes vétérinaires car c'est celle qui leur fournit les principaux critères morphologiques.

Les tumeurs mammaires peuvent correspondre à trois catégories de lésions de nature histologique différentes, pouvant coexister le long d'une même chaîne mammaire. Il s'agit des tumeurs malignes, des tumeurs bénignes et des dysplasies [53].

Les résultats obtenus à partir des examens histopathologiques de nos prélèvements montrent que sur 42 suspicions de tumeurs, 13 tumeurs sont malignes soit 30,95% dont 3 tumeurs de type carcinome épidermoïde, 2 tumeurs de type carcinome à cellule fusiforme, 2 tumeurs de type carcinome cribiforme, 3 tumeurs de type sarcome mammaire, 3 tumeurs de type carcinome épidermoïde se développant sur un adénome complexe, 21 tumeurs bénignes soit 50% comprennent 5 tumeurs de type adénome complexe, 10 tumeurs de type tumeur mixte bénigne, 6 tumeurs de type tumeur mixte bénigne se développant dans un adénome complexe et 8 dysplasies 19,04% sont composées de 4 hyperplasies lobulaires, 4 mastopathies fibro-kystiques

Globalement, 34 tumeurs mammaires sont confirmées par l'examen histologique, soit un pourcentage de 80,95% (34/42) alors que 8 se révèlent des dysplasies mammaires, soit un pourcentage de 19,04% (8/42). Ces résultats sont proches à ceux de [18] qui recensent 87% de tumeurs mammaires et 5,43% de dysplasies.

[101] ont trouvé dans leur recherche 13.3% de néoplasmes de glande mammaire être bénins (adénome kystique et adénome mixte) et 86.6% être malins (type d'adénocarcinome, du type mixte, carcinome canalaire et Fibrosarcoma) dans la population canine de Mumbai (Inde). Dans l'étude portée par [8] en Santos (Brésil) la distribution était 7.64% bénins (adénome, adénome complexe et tumeur bénigne mixte) et 89.4% néoplasmes malins (carcinome tubulaire, carcinome complexe, carcinome mixte, carcinome solide, carcinome papillaire et carcinome canalaire). Le registre de Cancer canine Norvégien a rapporté une incidence brute des tumeurs malignes de glande mammaire de 53.3% chez les chiens femelles de n'importe quelle race [82]. Les résultats de ces études sont contrairement au nôtre puisque nous avons décrit des néoplasmes bénins en tant que majorité.

- **Tumeurs malignes rencontrées durant de cette étude**

La fréquence des tumeurs mammaires malignes est de 30,95% (13/42) par rapport à certains auteurs, elle est inférieure aux résultats donnés par [73] qui est de 73,09% de ceux de [35] 52,7% et [86] 50% et de ceux de [112] et [148] environ 68,06%.

Nos résultats montrent que les carcinomes représentent un pourcentage de 53,83% (7/13) des tumeurs mammaires malignes et significativement faible par rapport au de [15] 85%, [73]70,15% et un pourcentage de 82,05% a été enregistré par [35] et [86].

Tandisque, les sarcomes donnent un pourcentage de 23,07% (3/13) qui est supérieur aux résultats obtenus par [64] qui est de 2%.

En général, les carcinomes sont plus fréquents avec une large prédominance par rapport aux sarcomes.

Si l'on compare nos résultats des différents types histologiques des tumeurs malignes avec ceux signalés dans les littératures, nous remarquons que :

Celui des carcinomes à cellules fusiformes enregistrent un pourcentage de 15, 38% (2/13) qui est supérieur à [72] 6,92%, celui de [18] 0.56% et [73] 3,49%.

Les pourcentages des carcinomes épidermoïdes est de 23,07% (3/13) est supérieur au pourcentage de [18] qui est de 3.95% (14/355) et [73] 0,95% et comparable au [78] qui est de 17.18%.

Les carcinomes simples Carcinome cribriforme est de 15,38% (2/13) sont moins fréquents par rapport à l'ensemble des carcinomes qui est inférieur aux résultats obtenus par [47] qui est de 65%.

Carcinome épidermoïde développé dans un adénome complexe enregistre un pourcentage de 23,07% (3/13).

Les sarcomes mammaires obtenu est de 23,07% (3/13) ce chiffre paraît très élevé par rapport à ceux rapporté par [73]13,80% et [148], [95] 12,52%.

- **Tumeurs bénignes rencontrées durant de cette étude**

Les tumeurs bénignes représentent dans notre travail 50% (21/42) des tumeurs mammaires significativement supérieure aux pourcentages de [73] qui est de 26% et compatible aux résultats obtenus par [14] 40 à 70% et [64] 50%.

21 tumeurs bénignes comprennent 5 tumeurs de type adénome complexe, 10 tumeurs de type tumeur mixte bénigne, 6 tumeurs de type double tumeurs (Tumeur mixte bénigne se développe dans un adénome complexe).

Parmi ces tumeurs bénignes, les tumeurs mixtes bénignes représentent environ 47,61% (10/21) des tumeurs bénignes supérieur au pourcentage de [73] qui est de 36,07% des tumeurs bénignes, les tumeurs mixtes bénignes développent dans un adénome complexe ont donné un pourcentage de 28,57% (6/21) et les adénomes enregistrent un faible pourcentage de 23,80% (5/21) qui sont significativement inférieur au pourcentage de [64] qui est de 80% des tumeurs bénignes.

- **Les lésions dysplasiques rencontrées durant de cette étude**

Dans notre étude nous avons trouvé 8 cas de dysplasies soit un pourcentage 19,09% (8/42) sont plus élevé par rapport au pourcentage de [32] 16% et [73] 5,30%.

Parmi les lésions dysplasiques, les hyperplasies lobulaires environ 50% (4/8) sont plus fréquentes par rapport aux résultats obtenus par [73] 23,52%, Elles sont suivies par les dystrophies fibrokystiques 50% (4/8) qui sont plus élevés par rapport aux résultats de [73] qui est de 29,41%.

Commentaire

Certains auteurs considèrent les dysplasies comme des mastopathies pré-cancéreuses qui présentent un risque plus élevé de développer un carcinome plus de 2 ans après la mastectomie [64] et [41].

CONCLUSION

RECOMMANDATIONS

ET PRESPECTIVE

CONCLUSION

En Nord-est de l'Algérie, la population canine augmente de jour en jour et on rencontre presque toutes les races de chiennes du monde. En effet, les canidés, comme tous les mammifères, sont susceptibles de développer des tumeurs mammaires.

L'étude de différents paramètres cliniques a permis de progresser dans la détermination du pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne. Cependant, des investigations épidémiologiques sont nécessaires pour déterminer les facteurs de risque qui peuvent être impliqués dans le déclenchement et l'évolution des tumeurs.

Le traitement chirurgical constitue le cœur de la thérapie oncologique, et suit généralement les recommandations scientifiques actuelles en matière de tumeurs mammaires, à savoir l'exérèse radicale de toute la chaîne mammaire lors d'atteinte uni ou multifocale dans sa longueur.

L'examen histopathologique des tumeurs présentent plusieurs inconvénients. Tout d'abord, même si les critères de standardisation existent, l'interprétation de l'histopathologiste est subjective et peut faire varier les conclusions sur le pronostic de la tumeur. Ensuite, on peut relever le manque possible de représentativité de l'échantillon analysé lors de tumeurs volumineuses et hétérogènes.

Nos résultats des examens histopathologiques de 42 prélèvements nous ont permis d'identifier trois types de lésions mammaires (tumeurs malignes, tumeurs bénignes et les dysplasies) avec des pourcentages respectifs de 40,47%, 50% et 19,04%. Au regard de ces résultats, il serait utile de mettre en place un protocole de recherche pour déterminer la nature histologique des lésions mammaire et de comparer nos résultats à ceux présentés par la littérature sur la fréquence des types histologiques.

Les classifications histologiques de l'OMS présentent peu d'intérêt dans l'établissement d'un pronostic sur les carcinomes mammaires. Cependant, ce type de classification est imparfait, repose seulement sur des critères morphologiques et s'inspire de la classification des cancers du sein chez la femme, une nouvelle classification a été proposée dans le cadre de la classification des tumeurs des animaux et rassemble les différentes tumeurs et dysplasies de la glande mammaire chez la chienne et utilisé par les anatomo-pathologistes vétérinaires car celle-ci fournit les principaux critères morphologiques des différentes tumeurs et dysplasies de la glande mammaire chez la chienne et inclue plusieurs nouveaux sous-types histologiques de néoplasmes mammaires canine..

L'utilisation de la classification TNM des tumeurs mammaires permet un premier bilan d'extension clinique de la tumeur.

Le grading de Scarff, Bloom et Richardson a une valeur pronostique démontrée pour ces tumeurs. De même, le grading de Gilbertson, prenant en compte des critères cliniques et la détection d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, propose également un pronostic fiable. Un nouveau grading apparait de Pena et Clemente all, inspiré du Grading de Elston et Ellis utilisé chez la femme mais il existe des différences subtiles entre ces deux derniers grading dans ces systèmes de notation.

Ce nouveau grading est proche du grading de Scarff et Bloom.

Les différentes classifications histopathologiques permettent de définir le grade de malignité de la tumeur et son pouvoir métastatique (présence ou non d'embolies vasculaires ou lymphatiques) et ainsi de donner un pronostic plus précis

RECOMMANDATIONS

Au vue de la bibliographie sur la cancérologie canine, et en s'appuyant sur les résultats obtenus par notre étude, nos recommandations iront à l'endroit des propriétaires de chiennes, des vétérinaires praticiens et médecins anatomopathologistes. Ces recommandations porteront essentiellement sur la nécessité de la précocité du diagnostic, sur la nécessité d'un diagnostic histopathologique précis et d'une surveillance post-opératoire, mais aussi sur l'intérêt d'une collaboration étroite entre praticiens et anatomopathologistes vétérinaires.

A l'endroit des propriétaires de chiens

Pour bien contrôler les processus néoplasiques, il faut bien les reconnaître et le plus précocement possible. En effet, c'est de cela que dépend le succès de la prise en charge des animaux atteints. C'est pourquoi les propriétaires peuvent contribuer au diagnostic précoce en faisant appel à un vétérinaire en cas de constatation de signes suspects et en consultant rapidement un vétérinaire que le propriétaire aidera à mieux lutter contre la tumeur mammaire de son compagnon.

Face à un processus néoplasique, il ne faut pas se mettre d'œillères, se leurrer, refuser de connaître sa nature. La méconnaissance favorise le développement du processus tumoral. L'ignorer c'est faire sa force, le laisser évoluer. Il faut au contraire le reconnaître, le regarder en face et lutter. Ainsi la précocité du diagnostic est capitale, car en effet, la consultation est souvent tardive après la découverte initiale de la tumeur. L'intervention chirurgicale est donc pratiquée sur des tumeurs à un stade avancé de leur développement. De ce fait, nous recommandons aux propriétaires de chiens de consulter rapidement un vétérinaire en voyant les signes tels que:

- Refus d'exercice, perte d'énergie, perte d'appétit, amaigrissement.

- Nodules ou grosseur anormale dont la taille augmente régulièrement, sur les mamelles.

A l'endroit des vétérinaires praticiens

Ainsi nous recommandons aux cliniciens:

- ✓ De toujours inclure des nœuds lymphatiques satellites dans les échantillons destinés à un examen histologique pour identifier le type tumoral afin d'adapter le choix des thérapeutiques et de pouvoir donner un pronostic au propriétaire ;
- ✓ De faire systématiquement une surveillance post-opératoire afin de confronter l'évolution clinique à l'histo-pronostic. Laquelle surveillance permettra également de détecter le plus rapidement possible les récurrences sur les animaux ayant fait l'objet d'une exérèse chirurgicale. En fait, le succès de la thérapeutique des tumeurs ne peut être évalué que sur le résultat, à savoir la durée de vie et le délai d'apparition des récurrences, d'où l'importance de la surveillance post-opératoire.

A l'endroit des médecins vétérinaires anatomopathologistes

De nombreux efforts sont encore à faire dans la connaissance des néoplasmes et surtout dans la mise en œuvre d'une thérapeutique qui ne doit pas être une euthanasie retardée. Pour cela, nous recommandons une coopération étroite entre praticiens vétérinaires et médecin anatomopathologistes qui :

- Permettrait des échanges à double sens: d'une part un diagnostic histopathologique précoce permettrait de poser les indications d'un traitement ; d'autre part, une surveillance post-opératoire permettrait de confronter l'évolution clinique à l'histo-pronostic.

- D'autant plus nécessaire que les progrès en oncologie vétérinaire sont liés, en grande partie, à l'établissement d'un pronostic le plus précis possible de l'évolution du processus néoplasique. Or cette précision s'est développée avec l'apparition des techniques de détection immunohistochimiques des marqueurs de proliférations. L'histologie vétérinaire courante, étape incontournable du diagnostic, doit évoluer dans ce sens afin de caractériser le potentiel biologique des tumeurs.

- D'accentuer la recherche en épidémiologie et en étiologie des tumeurs mammaires des carnivores. En effet, les connaissances actuelles dans ce domaine restent marginales. Malgré quelques études récentes, de nombreuses notions de prédisposition raciale restent discutées et lorsqu'un facteur de risque est incriminé dans l'étiologie d'un type de tumeur, son mécanisme d'action n'est pas toujours exploré. De grands progrès sont donc encore à effectuer dans ce domaine. D'autant plus que la cancérologie vétérinaire a apporté et continue d'apporter des informations précieuses pour l'oncologie en générale et pour la cancérologie humaine en particulier.

- Il existe probablement un effet protecteur de la stérilisation sur le risque de tumeurs mammaires, même si on manque encore de preuves scientifiques pour le prouver. L'ensemble des vétérinaires continue cependant à recommander de stériliser tôt les chiennes non destinées à reproduire. Le risque d'observer une tumeur mammaire serait divisé par 7 si la chienne est stérilisée et la probabilité serait même quasi-nulle si les ovaires sont enlevés avant les premières chaleurs. Une fois une tumeur apparue, la stérilisation ne présente en revanche plus d'intérêt pour augmenter l'espérance de vie de la chienne. En outre, les vétérinaires ne sont souvent pas favorables à une stérilisation pour les chiennes obèses, en raison du risque anesthésique et chirurgical

plus important, ainsi que de la difficulté à réaliser une hémostase de qualité sur le pédicule ovarien.

- Pour le niveau alimentaire qui conduit vers l'obésité, le nombre total de calories n'est pas corrélé au risque de cancer mammaire. L'ingestion de graisses et d'une ration ménagère et la part d'énergie apportée par la viande rouge seraient corrélées positivement avec le risque de cancer. Les produits laitiers, les légumes et la part de calories issue des graisses seraient sans effet. En conclusion, peu de données existent en médecine vétérinaire sur l'influence de l'obésité sur le risque de tumeur mammaire.

PERSPECTIVES

Le fatalisme qui plane autour des tumeurs doit être combattu par tous les moyens possibles, et cela passe par une prévention qui porte ses fruits aujourd'hui, par un diagnostic précoce et par une persévérance dans le traitement. En effet, l'évolution d'un processus néoplasique ne doit pas être une euthanasie retardée. De ce fait, en cas de suspicion de tumeur, il est recommandé de procéder à un diagnostic clinique précoce suivi d'un diagnostic histopathologique systématique afin d'appliquer un protocole thérapeutique adéquat avec une surveillance post-opératoire rigoureuse. Ainsi, les chances de survie des animaux malades seront augmentées, leur souffrance sera soulagée et les progrès en oncologie vétérinaire et humaine s'accroîtront. De ce fait, une étroite collaboration entre propriétaires de chiens, praticiens, pathologistes vétérinaires, et chercheurs.

Il est possible de prévenir l'apparition de tumeurs mammaires. En effet, leur développement dépend de la présence d'hormones sexuelles. La stérilisation chirurgicale précoce des chiennes est une intervention qui permet d'améliorer l'espérance et la qualité de vie de la chienne et un moyen de prévention efficace. En effet, une chienne non stérilisée présente 50% de risques de développer des tumeurs mammaires. Si la stérilisation est réalisée avant les premières chaleurs, le risque n'est que de 0,5% ; si elle intervient entre le premier et le deuxième cycle, il est de 8%. Stérilisée entre les deuxièmes et les troisièmes chaleurs, la chienne présente 26% de risque. Après les troisièmes chaleurs, la stérilisation n'a plus d'influence sur la

survenue des tumeurs mammaires mais l'évolution tumorale est plus lente, en raison de l'action des hormones sécrétées pendant le cycle sur les tumeurs.

En effet, la recherche et le développement de nouvelles thérapies, pour le seul bénéfice de l'animal de compagnie, sont très limités par le rapport coût/bénéfice pour les laboratoires pharmaceutiques. En intégrant la chienne dans des programmes de recherche en thérapeutique humaine, la médecine vétérinaire pourrait bénéficier de nouveaux traitements, de par sa contribution au développement de nouveaux moyens thérapeutiques contre le cancer du sein.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Ahern T.E., Bird R.C., Churchbird A.E., Wolfe L.G. Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. *Am. J. Vét. Res.*,1996, p57et 693-696.
2. 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.
3. Aline P. Etude rétrospective sur la prise en charge des tumeurs mammaires dans l'espèce canine au campus vétérinaire de lyon thèse n°017 ,2012, p 45
4. Andrade F., Figueiroa F.C., Bersano P., Bissacot D., Rocha N. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants,2010, p 35.
5. Barone R. Mamelles. In : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3 splanchnologie.Lyon, France : Vigot,1978, p52 et 448-501.
6. Barone R. Mamelles. Tome 4 splanchnologie II. Editions vigot,1990, p 65.
- 7.Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5: angiologie. Edition Vigot,1996, p 60 .
8. Bedu N. Les apports de la génétique moléculaire à la cancérologie vétérinaire : exemple des tumeurs mammaires de la chienne. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2003, p 259.
9. Bender A., Dorn C., Schneider R. An epidemiologic study of canine multiple primary neoplasia involving the female and male reproductive systems. *Preventive veterinary medicine*, 1984, p715-731.
10. Benjamin S.A., Lee A.C., Saunders W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet Pathol*, 1999, p 423–436.
11. Bernardé A. Chirurgie des tumeurs mammaires. In: Comptes rendus du Congrès GEC-GEUR-GEMI-AFVAC. Les glandes. Ile de Ré, Nantes, 2008, p 23-28.

- 12.** Bhaiyat Iqbal M., Chikweto A., Keshaw P. T., Claude D. A., Rajveer S. P., Allison I., Cecilia H.Y et Ravindra N. S. A retrospective Study of Canine Tumors in Grenada, West Indies *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2013, p 134 – 139.
- 13.** Bisailon A. Anatomie des glandes mammaires. *Méd. Vét. Qué*, 2002, p 46-51.
- 14.** Bonhert D. Contribution à l'étude du taux de survie des chiennes atteintes d'un cancer mammaire. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1981.
- 15.** Brassart G. Les tumeurs mammaires chez la chienne : données bibliographiques récentes concernant l'approche diagnostique et la proposition d'un pronostic fiable, 2008, p 20-50.
- 16.** Bratulic M., Grabarevic Z., Artukovic B., Capak D. Number of nucleoli and nucleolar organizer regions per nucleus : pronostic value in canine mammary tumors. *Vet. Pathol*, 1996, p 527-532.
- 17.** Brodey R. S., Goldschmidt M. A., Roszel J. R. Canine Mammary Gland Neoplasms. *Journal of the American animal hospital association*, 1983, p 82-87.
- 18.** Carreño M.S.R., Peixoto S., Giglio A. Reposição hormonal e câncer de mama. *Rev Soc Bras Canc*, 1999, p 41-50.
- 18.** Casey H.W., Giles R.C., Kwapien R.P. "Mammary neoplasm in animals: pathologic aspects and the effects of contraceptive steroids". *Recent results Cancer Res*. 1979, p129-160.
- 19.** Chang S.C., Chang C.C., Chang T.J., Wong M.L. Pronostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases *J Am Vet Med Assoc*, 2005, p 227et 1625–1629.
- 20.** Chevet V. La description macroscopique et la recoupe Des prelevements histologiques en medecine Veterinaire ; mise en place d'un protocole Standardise et codifie a l'ecole nationale veterinaire d'alfort These pour le Doctorat veterinaire, 2009, p 25-89.

- 21.** Cohen P., Clemmons D.R., Rosenfeld R.G: Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res*; 2000, p 297–305.
- 22.** Cornuau C. J. B. Etiopathogenie des tumeurs mammaires chez la chienne, 2005, p 60.
- 23.** Crespeau F. Tome 2 : Pathologie par troubles vasculaires, pathologie inflammatoire : étude générale. Pathologie tumorale. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, unité pédagogique d'histologie, d'embryologie et anatomiepathologique vétérinaires, 1999, p 150.
- 24.** Dhami M.A., Tank P.H. Studies on epidemiological aspects of canine mammary gland tumours in Gujarat. *Indian J. Field Vet*, 2010, p 5-10.
- 25.** Dobson J.M., Samuel S., Milstein H. et al. – Canine neoplasia in the UK : estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small. Anim. Pract*, 2002, p 43 et 240-246.
- 26.** Egenvall A., Bonnett B.N., Ohagen P., Olson P. Hedhammar. A & von Euler. H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden fr, 2002, p 200.
- 27.** Else R.W., Hannant D. Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in bitch. *veterinary record*, 1979, p 296-304.
- 28.** Estrada M., Parodi A.L., Mialot J.P. Etude retrospective de 70 cas de tumeurs mammaires de la chienne. Révision du diagnostic histologique et comparaison de différents critères de classification en vue de l'établissement du pronostic. *Proceeding of the joint meeting, European Society of Vet. Pathol. And Americ. Coll. Of Vet. Path.*, Utrecht, The Netherlands, 1984, p 120-300 .
- 29.** Estrela-lima A., Araujo M.S., Costa- neto J.M., Teixeiracarvalho A., Barrouin- melo S.M., Cardoso S.V., Martins- filho O.A., Serakides R., Cassali G.D: Immunophenotypic features of

tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, 2010, p 256.

30. Faculté de médecine Xavier BICHAT. Polycopié d'enseignement d'anatomie pathologique. [en-ligne]. [<http://anapathparis7.aphp.fr/chapit14.htm>] (Consulté le 2 juin 2015).

31. Fajardoa R., AlpízarA., Péreza L.S., Martíneza J.S., Córdovab E. Prevalence of tumors in dogs from the municipality of Toluca, México, from 2002 to 2008 *Arch Med Vet*, 2013, p 45et305-309.

32. Faye.R. Principales Affections Tumorales Du Chien à Dakar (Senegal) these soutenue le 2009, p 300.

34. Fergusson H. R. Canine Mammary Gland Tumors. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, 1985, p501-511.

35. Filder I. J., Brodey R.S.' A necropsy study of canine malignant neoplasms''. *J.A. Vet.Med.Ass*, 1967, p710-715.

36. Fontbonne A., Buff S., Garier F. Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce canine. *Point Vet* 2000, p 395-401

37. Fossum T. W. Surgery of the female reproductive tract. *In: Elsevier, éd. Small animal surgery*. St Louis: Mosby, 2009, p 632-637.

38. Garey J., Wolff M. Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998, p 25.

38. Geoffrey M. *The Cell*, 2nd edition. A Molecular Approach. Boston University. Sunderland (MA): Sinauer Associates. 2000, p106.

39. Gerald M., Gartner F., Scmitt F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet Rec*, 2000, p 146- 403.

- 40.** Gheorghe M. Constantinescu Guide pratique d'anatomie du chien et du chat, 2005 p 20.
- 41.** Gilbertson S.R., Kurzman I.D., Zachrau E., Hurvitz A.I., Black M.M: Canine mammary epithelial neoplasms. Biologic implication of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet. Pathol*, 1983, p 20 et 127-142.
- 42.** Gobello C., De la sota R.L., Goya R.G. A review of canine pseudocyesis. *Reprod Domest Anim. Dec*;2001, p283.
- 43.** Gogny A., Gogny M. Conduite thérapeutique devant des tumeurs mammaires chez le chien et le chat. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Canine-Féline*, 2009, p 43.
- 44.** Goldschmidt¹ M. L., Penã², Rasotto R³, Zappulli V³. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology* 48(1), 2011, p117-131. DOI: 10.1177/0300985810393258
- 45.** Grand J-G., Gauthier O: Chirurgie oncologique chez le chien et la chat. Protocole opératoire d'exérèse des tumeurs mammaires, 2006 p 60.
- 46.** Guigon A.L. Etude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, p 129.
- 47.** Hampe J. F., Misdorp W. "Tumors and dysplasias, of the mammary gland". *Bull. of the World Health Organisation*, 1974, p111-133.
- 48.** Hellmen E., Lindgren A., Linell F., Matsson P., Nilsson A. Comparison of histology and clinical variables to DNA ploidy in canine mammary tumors. *Vet. Pathol*, 1988, p 219-226.
- 49.** Hellmen E., Bergstrom R., Holmberg L., Spangberg I.B., Hansson K., Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol*, 1993, p 30 et 20–27.
- 50.** Henry C.J. Mammary cancer. In: J.D. BONAGURA, D.C. TWEDT (éd): *Kirk,s Current Veterinary Therapy XV*. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2014, p 375- 380.

- 51.** 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, p 57.
- 52.** Hsu W.L et al.: Mouse mammary tumor virus-like nucleotide sequences in canine and feline mammary tumors. *J. clin. Microbiol*, 2010, p 4354.
- 53.** Jeanne blanche cornuau C. Etiopathogenie des tumeurs mammaires chez la chienne. Thèse pour le doctorat veterinaire année, 2005, p 102-200
- 54.** Jeffrey. P : Mammary Gland (Breast) Tumors in Dogs, 2015, p 205.
- 55.** Kang J et al. Secondary malignant lymphoedema after mastectomy in two dogs. *Journal of small animal practice*, 2007, p579-583.
- 56.** Khan S.A., Rogers M., Obando J.A., Tamsen A. Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res*, 1994, p 54 et 993-997.
- 57.** Kleinberg DL. Role of IGF-1 in normal mammary development. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, p 201. .
- 58.** Klopfleisch R., Von euler H., Sarli G., Pinho S.S., Gärtner F., Gruber A.D. Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: News from an old disease. *veterinary pathology*, 2011, p 98-116.
- 59.** Kubo K.I., Matsuyama S., Katayama K., Tsutsumi C., Yonezawa k., Shimada T., Kotani T., Sakuma S., Ohashi F., Takamori Y. Frequent expression of the c-kit proto-oncogene in canine malignant mammary tumor. *J. Vét. Méd. Sci.* 1998, p 1335-1340.
- 60.** Kumaragurup Aran R., Prathiba D., Nagini S. Of humans and canines : immunohistochemical analysis of PCNA, BCl2, p53, cytokeratin, and ER in mammary tumours. *Res. Vet. Sci.*, 2006, p218-224.

- 61.** Kumar K.R.A., Balachandran C. Incidence, Cytology, gross Pathology and histopathology of mammary tumors in dogs of Chennai. *Int J Pharm Bio Sci*, 2011, p 399-405.
- 62.** Kurzman I.D., Gilbertson S.R. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 1986, p 25-32.
- 63.** Lagadic M., Estrada M., Camadro J.P., Durand P., Goebel J. Tumeurs mammaires de la chienne : critères du pronostic histologique et intérêt d'un grading. *Rec. Med. Vet.*1990, p 166 et 1035-1042.
- 64.** Lagadic M., Cohn-Bendit F. Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp*, 1995, p 30 et 437-451.
- 65.** Lagadic M. Tumeurs mammaires chez la chienne au laboratoire IDEXX, 2016.
- 66.** Lana S.E., Rutteman G.R., Withrow S.J. Tumors of mammary gland. In : *Small animal clinical oncology*, Withrow SJ, MacEwen EG editors, 2007, p 619-635.
- 67.** Lee J.L., Chang C.J., Wu S.Y., Sargan D.R., Lin C.T. Secreted frizzled related protein 2 (SFRP2) is highly expressed in canine mammary gland tumors but not in normal mammary glands. *Breast cancer Res. Treat*, 2004, p 84 et 139-149.
- 68.** Lefrancois T., Tiret L. Physiologie de l'appareil reproducteur. Mécanismes généraux, particularités d'espèces, travaux pratiques. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de physiologie et thérapeutique, 2000- 2001, p 88.
- 69.** Mac Ewen E.G., Harvey H.J., Patnaik A.K., Mooney S., Hayes A., Kurzman I., Hardy W. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J biol response mod*,1985, p 418-26.
- 70.** Mac Ewen E.G. Spontaneous tumours in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer metastasis*, 1990, p 125-136.

- 71.** Mac Ewen E.G., Withrow S. Tumors of the mammary gland. Small Animal Oncology. Saunders Company, Philadelphia, 1996, p 356-372.
- 72.** Magnol J.P., Marchal T., Delisle F., Devauchelle P., Fournel C. Les tumeurs mammaires. In : Cancérologie clinique du chien. Saint-pierre la palud, France : Th Marchal, 2004, p 217-229 et 317-318.
- 73.** Mansar Benhamza¹L., Watrelot. D²., Sarsat J.C²., Gastellu. J². Les tumeurs mammaires chez la chienne : etude histologique Sciences et Technologie C – N°27, 2008, p 57-66.
- 74.** Marconato L., Romanelli G., Stefanello D., Giacoboni C., Bonfanti U., Bettini G., Finotello R., Verganti S., Valenti P., Ciaramella L., Zini E. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma, 2009, p 235 et 967-972.
- 75.** Mentiere C. Intérêt du marqueur de prolifération Ki-67 pour le pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne : étude bibliographique et proposition d'un protocole. Thèse Mèd. Vèt., Toulouse, 2003, p 74.
- 76.** Mialot M., Lagadic M. Epidémiologie descriptive des tumeurs du Chien et du Chat. Rec. Méd. Vét. Spécial cancérologie, 1990, p 166 et 937-947.
- 77.** Misdorp W et al. "Canine malignant mammary tumors. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas". Vet. Path, 1972, p.447-470.
- 78.** Misdorp W et al. "Canine malignant mammary tumors. III. Special types of carcinomas, malignant mixed tumors". Vet. Path, 1973, p 241-256.
- 79.** Misdorp W. Progestagens and mammary tumors in dogs and cats, Acta endocrinol (Copenh), 1991, p125, 27-30.
- 80.** Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ (ed.), Tumors in Domestic Animals, 4th edn. Iowa State Press, Ames, 2002, p 575-606.

- 81.** Mol J.A., Selman P.J, Sprang E.P.M., Van Neck JW. The role of progestins, IGF and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch : a review. J reprod fert suppl., 1997, p 51 et 339-344.
- 82.** Moe L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. Journal of reproduction and fertility, 2001, p 57et 439- 443.
- 83.** Morris J.S., Dobson J.M., Bostock D.E., O'farrell e. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasm. Veterinary Record, 1998, p 142 et 656- 658.
- 84.** Morrison W.B. Canine et feline mammary tumors. In : Cancer in dogs and cats, medical and surgical management. 2nd edition. Jackson, Wyoming : Teton newmedia, 2002, p 565-572.
- 85.** Moulton J.E et al. ‘‘Canine mammary tumors’’. Pathol. Vet. 1970, p289-320.
- 86.** Moulton J.E., Rosenblatt L., Goldman M. Mammary tumors in a colony of beagle dogs. Vet Pathol,1986, p 23 et 741–749.
- 87.** Muller Fleurisson C. Prise en charge des tumeurs mammaires. Le Point Vétérinaire, 2005, p 24-30.
- 88.** 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.
- 89.** Muto T., Wakui S., Takahashi H., Maekawa S., Masaoka T., Ushigome S., Furusato H. p53 gene mutations occurring in spontaneous benign and malignant mammary tumors of the dog. Vet. Pathol, 2000, p 37et 248-253.
- 90.** Morrison W.b. Canine and feline mammary tumors. Cancer in dogs and cats, medical and surgical management. 2nd ed. Jackson, Wyoming: Teton NewMedia, 2002, p 565-572.

- 91.** Novosad C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical techniques in small animal practice*, 2003, p 107-109.
- 92.** Otoni C., Rahal S.C., Vulcano L.C. Ribeiro S.M., Hette K., Giodano T., Doiche D.P., Amorim R.L. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta veterinaria scandinavica*, 2010, p 52.
- 93.** Pardee A.B. Regulation of the cell cycle. In : *The cancer handbook*, Alison MR editor. UK, London : Nature publishing group, 2002, p 13-23.
- 94.** Parle L, Mialot JP, Lagneau F, Parodi AL. Etude de quelques facteurs potentiels de risque dans l'épidémiologie des tumeurs mammaires chez la chienne. *RecMèd Vet*, 1980, p 156 et 93-100.
- 95.** Parodi A.L. et Lagneau F. "Tumeurs mammaires de la chienne et de la chatte". *Rec. Med. Vet*, 1977, p 835-844.
- 96.** Parodi A.L. Les éléments du pronostic des cancers mammaires de la chienne. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp*, 1983, p 18 et 31-36.
- 97.** 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.
- 98.** Patsikas Mn, Dessiris A. The lymph drainage of the mammary glands in the Bitch: a lymphographic study. Part II: the 3rd mammary gland. *Anat Histol Embryol*, 1996b, p25 et 139–143.
- 99.** Patsikas Mn., Karayannopoulou M., Kaldrymidoy E., Papazoglou LG., Papadopoulou PL., Tzegas SI., Tziris NE., Kaitzis D.G., Dimitriadis A.S., Dessiris A.K. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anat histol Embryol*, 2006, 35 et 228–234.

- 100.** Pawan K., Ram K., Rajvir S., Pawaiya et Madhu B., Puttaswamy. Diagnostic significance of mitotic index and Ag NOR count in canine mammary tumours Braz J Vet Pathol, 2010, p 41-45.
- 101.** 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.
- 102.** Pena L., Nieto A.I., Perez Alenza M.D., Cuesta P., Castano M. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors : relationship to clinical and pathologic variables. J. Vet. Diagn. Invest, 1998, p 10 et 237-246.
- 103.** Peña L., Andres P. J., Clemente M., Cuesta P., Perez-Alenza D. Prognostic value of histological grading in non inflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. Veterinary Pathology, 2013, p 94-105.
- 104.** Pereira C., Rahal S., Balieiro J. D. C., Ribeiro A. Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it be really altered? anatomia, histologia, embryologia, 2003, p 282-290.
- 105.** Pereira C.T., Luiz Marques Navarro F., Williams J., Wladimir Martin D.B, Primo Bombonato .P.99mTclabeled dextran for mammary lymphoscintigraphy in dogs. Vet Radiol Ultrasound, 2008, p 49 et 487–491.
- 106.** Perez Alenza M.D., Pena L., Nieto A.I., Castano M. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. Ann. Ist. Super anita, 1997, p 33et 581-585.
- 107.** Perez Alenza M. D., Rutteman G. R., Pena L., Beynen,A. C., Cuesta P. Relation between habitual diet and canine mammary tumours in a case control study. Journal of Veterinary Internal Medicine,1998 , p12 et132-139.
- 108.** Perez Alenza Md, Pena. L, Del Castillo. N, Nieto. Ai: Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. J small anim pract, 2000, p 41et 287-291.

- 109.** Perez Alenza. MD, Tabanera.E, Pena. L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *J Am Vet Med Assoc*, 2001, p 219:1110–1114.
- 110.** Perrin Jacquemot. M, M, B. Influence de l'approche chirurgicale sur les complications post-opératoires lors de tumeurs mammaires chez la chienne : étude rétrospective de 257 cas thèse soutenue en 2012, p 20-50.
- 111.** Philibert J.C., Snyder P.W., Glickman L.T., Knapp D.W., Waters D.J. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J. Vet. Intern. Med*, 2003, p 17, 102-106.
- 112.** Priester W.A. 'occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed age, tumor type and geographical region from which reported'. *J. Of small An. Practice*, 1979, p 1-11.
- 113.** Queiroga F.L., Perez-Alenza M.D., SilvanG., Pena L., Lopes C., Illera J.C. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2005, 94 et 181–187.
- 114.** Rodney L., Page M. S. Prognostic factors for canine and feline mammary cancer. In: *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*, 2001, p 9–11.
- 115.** Rudel RA., Attfield KR., Schifano JN., Brody J.G. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention, 2007, p 2635-66.
- 116.** Rutteman G.R. Hormones and mammary tumour disease in the female dog. An update. *In vivo*, 1990, p 4 et 33-40.
- 117.** Rutteman G.R., Misdorp W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J Reprod Fertil Suppl*, 1993, p 47et 483-7.

- 118.** Rutteman GR., Withrow S.J and MacEwen. EG. Tumors of the mammary gland. In: Winthrow SJ and EG MacEwen : Small Animal Clinical Oncology.3rd ed, Philadelphia, WB Saunders, 2000, p 450-467.
- 119.** Rutteman G.R., Withrow S.J., Mac Ewen E.G. Tumors of the mammary gland. In : Small animal clinical oncology, Withrow SJ, MacEwen EG editors. 3rd edition. Philadelphia : WB Saunders, 2001, p 455-477.
- 120.** Rutteman G.R., Kirpensteijn J. Tumours of the mammary glands. *In:* Dobson JM, Duncan B, Lascelles X, editors. Bsava. Manual of canine and feline oncology. uk, Gloucester: Bsava, 2003, p 234-242.
- 121.** Santos A., Lopes A., Ribeiro C. C., Martins J. R., Santos L. R., Amorim J.C. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. BMC Veterinary Research, 2013, p 9.
- 122.** Sarli G., Preziosi R., Benazzi C., Castellani G., Marcato P.S. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. J. Vet. Diagn. Invest. 2002, p 14 et 25-34.
- 123.** Sartine A., Barnes S., Kwapien R., Wolfe G. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in the dog. Journal of Veterinary Research, 1992, p 53 et 2196-2200.
- 124.** Sautet J. Y. et al. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. Canine Practice, 1992, p 30-33.
- 125.** Schneider R, Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. Cancer, 1970, p26 et 419-426.
- 126.** Sellal M. Epidemiologie des cynoanthroponoses algériennes :proposition d'un programme de lutte commune contre la rage, l'hydatidose et la leishmaniose viscérale. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Université Paul Sabatier de Toulouse, 1983, p242.

- 127.** Selman P.J., Mol J.A., Rutteman G.R. et al. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*, 1994, p287-292.
- 128.** Setiguchi A., Sakai T., Okuda M., Minehata K., Yazawa M., Ishizak T., Watari T., Nishimira R., SaskiN., HasegawaA., Tsujimoto H. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in various tumors in dogs. *Am. J. Vét Res*, 2001, p 62 et 433-439.
- 129.** 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.
- 130.** Simeonov R., Simeonova G. Computerized morphometry of mean nuclear diameter and nuclear roundness in canine mammary gland tumors on cytologic smears. *Veterinary Clinical Pathology*, 2006 a, p 88-90.
- 131.** Simeonov R., Simeonova G. Fractal dimension of canine mammary gland epithelial tumors on cytologic smears. *Veterinary clinical pathology*, 2006 b, p 446-448.
- 132.** Simon D., Goronzy P., Stephan I., Meyer-Lindenberg A., Aufderheide M., Nolte I. Mammatumoren beim Hund: Untersuchung zu Vorkommen und Verlauf der Erkrankung [Mammary tumours in dogs: Investigation of the occurrence and course of the disease]. *Prakt Tierarzt*, 1996, p771.
- 133.** Simon D., Schoenrock D., Nolte I., Baumgärtner W., Barron R., Mischke R. Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Vet Clin Pathol*, 2009, p 521–528.
- 134.** Sonnenschein E.G., Glickman L.T., Goldschmidt M.H., MCKEE L.J. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 1991, p 133 et 694–703.
- 135.** Sontas. BH., Ozyogurtcub H., Gurelb A., Ekicia H. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. *Arch Med Vet*, 2009, p 41 et 53-59.

- 136.** Sontas B.H., Yuzbasioglu Ozturk G., Toydemir T.F.S., Arun S.S. Fine-needle aspiration biopsy of canine mammary gland tumours: a comparison between cytology and histopathology. *Reprod Dom Anim*, 2011, p 105.
- 137.** Sonzogni Desautel K., Knapp D.W., Sartin E., Doré M. Effect of cyclooxygenase inhibitors in a xenograft model of caninemammary tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 2010, p 161–171.
- 138.** Sorenmo K.U., Shofer f.S., Goldschmidt M.H. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*, 2000, p 266–270.
- 139.** Sorenmo. K.Canine mammary gland tumors. *Vet Clin Small Anim*, 2003, p 33 et 573-596.
- 140.** Sorenmo K.U., Kristiansen V.M., Cofone M.A., Shofer F.S., Breen A.M., Langeland M., Mongil C.M., Grondahl A.M., Teige J., Goldschmidt M.H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet comp oncol*, 2009, p 162–172.
- 141.** Sorenmo KU., Rasotto R., Zappulli V., Goldschmidt M.H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet Pathol*, 2011, p 48 et 85-97.
- 142.** Sowbharenya C., Dharmaceelan S., Kumaresan A., Subramanian M. Incidence and Glandular Distribution of Canine Mammary Neoplasms *Indian Vet. J.*, November, 2016, p 27 – 28.
- 143.** Stockhaus C., Kohn B., Rudolph R., Brunenberg L., Giger U. Correlation of hemostatic abnormalities with tumor stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. *J Small Anim Pract*, 1999, p326-331.
- 144.** Stovring M., Moe L., Glattre E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *Apmis*, 1997, p 590-596.

- 145.** Stratmann N., Failing K., Richter A., Wehrend A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary Surgery*, 2008, p 82-86.
- 146.** Sujatha G., John A.M. Impact of Organosulfur Compounds in Garlic on Canine Mammary Tumor Cells in Culture, *Cancer Letters*, 1993, p 85-90.
- 147.** Thuróczy J., Reisvaag G.J.K., Perge E., Balogh L. Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumors. *J. Comp. Pathol*, 2007, p137et 122-129.
- 148.** Überreiter O. "Mammary tumors in dogs and cats". *Wien Tierärztl. Wschr*, 1968, p 481-503.
- 149.** Vail DM., Mac Ewen E.G. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest*, 2000, p 781-792.
- 150.** Van Garderen E., Voorhout W.F., Rutteman G.R., Mol J.A., Nierderbragt H., Misdorp W. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors: evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. *American Journal of Pathology*, 1997, p150 et 1037-1047.
- 151.** Van Garderen E., Schalken JA. Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/ growth hormone receptor system. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002, p197et 153-165.
- 152.** Vegad. JL. *Veterinary General Pathology*, 2nd ed, UP, India, International, book distributing, 2007, p290.
- 153.** Veldhoen N., Watterson J., Brash M., Milner J. Identification of tumor-associated and germ line p53 mutations in canine mammary cancer. *Breast J. Cancer*, 1999, p 81et 409-415.

154. Watrach A.M., Hager J.C., Wong K.Y, Watrach M.A, Macleod R. Indution of oncornavirus-like particles in cell line of canine mammary carcinoma. *British Journal of Cancer*, 1978, p 38, 639-642.

155. 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.

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

Annexes

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

Tableau 1 : Risque de développement des tumeurs mammaires canines selon les auteurs

Exemplaire à
usage interne
Ne pas diffuser
(un compte rendu
est envoyé au
propriétaire)

Laboratoire d'Anatomie Pathologique

Dossier CLOVIS N°

D-A 15-11675

Examen Histopathologique N°
(à rappeler dans toute correspondance)

16 0005-22

Propriétaire : Mlle manaa silia

Animal : Chienne âgée de 11 ans

A.Foumet
chirurgie
Ecole Vétérinaire d'Alfort
7 Avenue du Général de Gaulle
94704 MAISONS ALFORT Cedex

Source : Exérèse

Matériel reçu : 1 flacon(s) - Conforme au matériel annoncé

Analysé :

Commemoratifs
reçus Masse mammaire ulcérée apparue en mai 2015, peu évoluée

Conformité : Oui

Méthodes : Inclusion en paraffine, coupes et coloration par l'Hémalum-Eosine-Safran (HES)
Encrage des marges

RESULTATS

L'examen histologique porte sur un prélèvement mammaire

Une tumeur nodulaire, de 2 cm de longueur sur un 1 cm de hauteur, bien délimitée, partiellement encapsulée, se développe sur la face cutanée de la mamelle

- d'une couche de cellules épithéliales cubiques de petite taille, au cytoplasme peu abondant clair, éosinophile au bourgeonnement apical variable, possédant un noyau rond de petite taille, clair et finement motté et un petit nucléole ;
- d'un ensemble de cellules fusiformes, aux contours mal-délimités, au cytoplasme éosinophile et au noyau rond de petite taille, clair et finement motté et un petit nucléole (cellules myoépithéliales).

Le stroma est peu abondant avec des aires plus dense en collagène. On observe au centre de la lésion une lumière mesurant quelques millimètres de diamètre pouvant correspondre à un kyste débouchant à la surface de la tumeur.

Une petite aire de la lésion contient des cellules riches en glycogène. Les cellules ne présentent pas d'atypies. L'index mitotique est faible (1 mitose par champ au x40), sans mitose atypique.

La surface de la tumeur est ulcérée avec des zones de nécrose et de nombreux granulocytes neutrophiles dégénérés (inflammation secondaire nécrotico-suppurée).

Absence d'embolies. Les marges encrées ne traversent pas la tumeur (marges saines).

CONCLUSION

Il s'agit d'une tumeur bénigne des glandes mammaires c'est l'adénome complexe

Figure 21 : Fiche d'enquête

RECOUPE : FLACON							
Nb de pré th reçus dans le flacon			Remarques sur la fixation et conformité aux commémoratifs				
2 prélèvement			il est important que le v du formol 10x le v de la piece				
Prélèvements	Type	Taille (en mm)	Repère	Encrage (+ -)	Organe	Code recoupe	N° cassette(s)
tumeur mammaire		3-11cm			Glande mammaire	25 CN	119
Nombre de cassettes à inclure		Décalcification en cours (+ -)*		Fin (+ -)		Protocole biopsies (+ -)**	
149							
* : Faire une fiche séparée pour le suivi				** : 5 lames avec coloration HES des lames 1 et 5			
INCLUSION ET ENROBAGE							
Date	Nombres de blocs	Conformité (+ -) Commentaires	Signature				
03/03/2015							

Figure 40 : Fiche des renseignements de la description des lésions mammaires

Tableau n°17 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya de Constantine.

Régions	Nombre de chiennes examinées	Race et numéro de l'animal	Age	Caractéristiques des lésions mammaires								Localisation				
				Forme				Consistance								
				Masse				Nodule								
				Ferme	Molle	Mobil	Adhèr	Ferme	Molle	Mobil	Adhèr					
Constantine	80	40 Berger Allemand	B1	7ans					+				+	Thoracique1		
			B 2	6ans	+				+						Inguinale	
			B3	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B4	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B5	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B6	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B7	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B8	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B9	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B10	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B11	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 12	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B13	6ans	+					+						Abdominale1
			B14	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B15	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B16	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B17	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B18	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B19	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B20	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B21	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 22	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B23	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B24	8ans		+	+	+								Abdominale2
			B25	10ans								+	+			Inguinale
			B26	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

			B27	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B28	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B29	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B30	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B31	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B32	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B33	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B34	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Thoracique1 : thoracique crâniale, **Thoracique2** : thoracique caudale, **Abdominal 1** : abdominal crâniale, **Abdominal 2** : abdominal caudale **B** : Berger allemand, **C** : Caniche, **RC** : Race Croisé

Suite au tableau 17

Constantine			B35	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			B36	11ans	+		±	+						Thoracique 2	
			B37	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B38	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B39	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	B40	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	9 Caniche	C1	6ans		+	+								Abdominale1	
		C2	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		C3	8ans	+	±		+							Inguinale	
		C4	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		C5	7ans					+		+				Inguinale	
		C6	10ans												
		C7	7ans	±		+								Thoracique1	
		C8	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		C9	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	31 Race croisée	RC1	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC2	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC3	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC4	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC5	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC6	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC7	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC8	10ans					+		+	±			Abdominale1	
		RC9	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC10	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC11	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC12	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC13	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC14	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC15	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		RC16	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RC17		10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC18		8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC19		7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC20		6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC21		9ans	±	+	+								Abdominale1		
RC22		8ans					-	-	-	-	-	-	-		
RC23		11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC24		10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC25		7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC26		6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC27		12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC28		9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC29		8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC30		7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC31		11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Tableau n°18 : Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya d'Annaba.

Régions	Nombre de chiennes Examinées	Race et numéro de l'animal	Age	Caractéristiques des lésions mammaires								Localisation			
				Forme				Consistance							
				Masse				Nodule							
				Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent	Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent				
Annaba	45	25 Berger Allemand	B41	8ans											
			B 42	10ans											
			B43	9ans							+	+		Thoracique2	
			B44	11ans											
			B45	9ans											
			B46	12ans											
			B47	12ans	+	±		+						Abdominale2	
			B48	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B49	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B50	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 51	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B52	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B53	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B54	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B55	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B56	10ans											
			B57	9ans											
			B58	8ans			+	+							Abdominale1
			B59	11ans											
			B60	12ans											
			B 61	6ans											
			B62	7ans											
			B63	11ans	+			+							Abdominale2
			B64	10ans											
			B65	9ans											
		7Caniche	C10	8ans											
			C11	10ans	+	±		+						Thoracique1	
			C12	8ans					+			+	±	Thoracique2	
			C13	6ans		+	+							Abdominale2	
			C14	11ans											
			C15	10ans											
			C16	9ans		±		+						Thoracique1	

Suite au tableau18

Annaba	13 Race croisée	RC32	12ans										
		RC33	7ans	±		±	+						Thoracique2
		RC34	ans										
		RC35	7ans										
		RC36	9ans										
		RC37	6ans					+			+		Abdominale1
		RC38	10ans										
		RC39	12ans										
		RC40	11ans										
		RC41	7ans	+	±	+	±						Thoracique1
		RC42	8ans										
		RC43	10ans										
		RC44	6ans										

B : Berger allemand, **C** : Caniche, **RC** : Race Croisé

Thoracique1 : thoracique crâniale ,**Thoracique 2** :thoracique caudale

Abdominal 1 : abdominal crâniale, **Abdominal 2** : abdominal caudale

Tableau n°19: Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya d'Oum El Bouaghi.

Régions	Nombre de chiennes examinées	Race et numéro de l'animal	Age	Caractéristiques des lésions mammaires								Localisation			
				Forme				Consistance							
				Masse				Nodule							
				Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent	Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent				
Oum El-Bouaghi	60	35 Berger Allemand	B66	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
			B 67	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			B68	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			B69	6ans						+			+	Thoracique1	
			B70	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			B71	8ans		+		+						Inguinale	
			B72	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B73	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B74	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B75	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B76	13ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 77	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B78	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B79	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B80	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B81	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B82	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B83	8ans		+	+								Abdominale2
			B84	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B85	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B86	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 87	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B88	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B89	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B90	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B91	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B92	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B93	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B94	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B95	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B96	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B 97	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B98	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Suite au tableau 19

Oum El-Bouaghi	11 Caniche	B99	7ans	+		+						Thoracique2	
		B100	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C17	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C18	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C19	7ans					+		+	+	Inguinale	
		C20	9ans	+	+	+	+					Abdominale2	
		C21	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C22	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C23	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C24	10ans										
		C25	7ans	+	+	+	+					Inguinale	
		C26	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C27	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	14 Race croisée	RC45	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RC46	11ans	+	+	+	+					Abdominale1	
		RC47	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RC48	8ans					+		+	+	Thoracique1	
		RC49	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RC50	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RC51	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RC52		8ans	+	+	+	+					Abdominale2		
RC53		7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RC54		6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RC55	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC56	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC57	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
RC58	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

B : Berger allemand, **C** : Caniche, **RC** : Race Croisé

Thoracique1 : thoracique crâniale, **Thoracique 2** : thoracique caudale

Abdominal 1 : abdominal crâniale, **Abdominal 2** : abdominal caudale

Tableau n°20: Description morphologique mammaire de chiennes dans la wilaya de Skikda.

Régions	Nombre de chiennes examinées	Race et numéro de l'animal	Age	Caractéristiques des lésions mammaires								Localisation					
				Forme				Consistance									
				Masse				Nodule									
				Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent	Ferme	Molle	Mobile	Adhèrent						
Skikda	30	15 Berger Allemand	B101	9ans	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	Abdominale1		
			B102	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			B103	11ans	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Abdominale2
			B104	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B105	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B106	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B107	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B108	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B109	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B110	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B111	8ans	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Thoracique2
			B112	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B113	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B114	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			B115	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5 Caniche	C28	9ans	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Thoracique1
			C29	6ans	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	Inguinal
			C30	11ans	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Thoracique2
			C31	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			C32	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		10 Race croisée	RC59	8ans	±	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	Abdominale2
			RC60	7ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			RC61	12ans	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Abdominale2
			RC62	10ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			RC63	11ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			RC64	6ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			RC65	8ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			RC66	12ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RC67	11ans		+	±	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Thoracique2		
RC68	9ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

B : Berger allemand, **C** : Caniche, **RC** : Race Croisé

Thoracique1 : thoracique crâniale, **Thoracique 2** : thoracique caudale

Abdominal 1 : abdominal crâniale, **Abdominal 2** : abdominal caudale.

Tableau n°21 : Description des caractéristiques des lésions mammaires des chiennes examinées

Wilaya	Nombre de chiennes examinées		Nombre de chiennes présentant des lésions mammaires	Race et numéro de l'animal		Caractéristiques des lésions mammaires								Localisation	% des chiennes présentant des lésions mammaires
						Forme et caractéristique									
						Grosse masse				Nodule					
						Ferme	Molle	Mobile	Adhérent	Ferme	Molle	Mobile	Adhérent		
Constantine	80	40	6	Berger allemand	B1, B2, B13, B24, B36	+	+	+						Ing, Abdo1, Abdo2, Thor1, Ing,	12(15)
					B25					+	+	+	+	Thor1	
	9	4	Caniche	C1, C3, C7	+	+	+						Abdo1, Ing, Thor1		
				C5					+	+	+	+	Ing		
	31	2	Race croisée	RC21	+	+	+	+					Abdo1		
				RC8					+	+	+	+	Abdo1		
Annaba	45	25	4	Berger	B47, B58, B63	+	+	+						Abdo1, Abdo2, Abdo 2	11(24,44)
					B43					+	+	+	+	Thor2	
	7	4	Caniche	C11, C13, C16	+	+	+						Thor1, Abdo2, Thor1		
				C12					+	+	+	+	Thor2		
	13	3	Race croisée	RC33, RC41	+	+	+						Thor2, Thor1		
				RC37					+	+	+	+	Abdo1		
Oum El Bouaghi	60	35	4	Berger allemand	B71, B83, B99	+	+	+	+					Ing, Abdo2, Thor2	10(16,66)
					B69					+	+	+	+	Thor1	
	11	3	Caniche	C20, C25	+	+	+						Abdo2, Ing		
				C19					+	+	+	+	Ing		
	14	3	Race croisée	RC46, RC52	+	+	+						Abdo1, Abdo2		
				RC48					+	+	+	+	Thor1		
Skikda	30	15	3	Berger Allemand	B101, B103, B111	+	+	+						Abdo1, Abdo2, Thor2	9(30)
					C27, C30	+	+	+						Thor1, Thor2	
	5	3	Caniche	C29					+	+	+	+	Ing		
	10	3	Race croisée	RC59, RC67, RC61	+	+	+						Abdo1, Abdo2		
					+	+	+						Thor2		
Total	215	42											42(19,53)		

Ing : Inguinale, **Abdo1 :** Première paire abdominale, **Abdo2 :** Deuxième paire abdominale, **Thor1:** Première paire thoracique, **Thor2 :** Deuxième paire thoracique.

Tableau n°22: Nombre de prélèvements histologiques chez les différentes races des chiennes sélectionnées dans chaque wilaya.

Wilaya	Nombre de chiennes examinées		Nombre de chiennes présentant des lésions mammaires	Race et numéro de l'animal		Pièces opératoires	Biopsies-exérèses	Taille en cm	Nombre de prélèvements et %
Constantine	80	40	6	BA	B1, B2, B13, B24, B36	+		4-10	12 (15%)
					B25		+	-	
		9	4	C	C1, C7, C3	+		3-6	
					C5		+		
		31	2	RC	RC21	+		5	
RC8					+	-			
Annaba	45	25	4	BA	B47, B58, B63	+		3-8	11 (24,44%)
					B43		+	-	
		7	4	C	C11, C13, C16	+		3-7	
					C12		+	-	
		13	3	RC	RC33, RC41	+		3-5	
R C37					+	-			
Om ElBouaghi	60	35	4	BA	B71, B83, B99	+		3-9	10 (16,66%)
					B69		+	-	
		11	3	C	C20, C25	+		3-5	
					C19		+	-	
		14	3	RC	RC46, RC52	+		3-5	
RC48					+	-			
Skikda	30	15	3	BA	B101, B103, B111	+		3-11	9 (30%)
					5	3	C	C27, C30	
		C29		+				-	
		10	3	RC	RC59, RC61, RC67	+		3-7	
Total	215		42			32 (76.209%)	10 (23.80%)	42 (19,53%)	

BA : Berger Allemand

C: Caniche

RC: Race Croisée

Tableau n°23: Résultats histopathologiques de différents types histologiques de lésions mammaires selon la race dans les quatre wilayas

Races	Numéro de l'animal	Différents types des tumeurs mammaires							Dysplasies		Nombre et pourcentage d'animaux par race	
		Tumeurs malignes					Tumeurs bénignes		Hyperplasie	Mastopathie fibrokystique		
		Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type A	Type B				Type C
Berger allemand	Berger 1, Berger 13								++			17 (40.47)
	Berger 2						+					
	Berger 24										+	
	Berger 25, Berger 43					++						
	Berger 36			+								
	Berger 47, Berger 83									++		
	Berger 58	+										
	Berger 63		+									
	Berger 69						+					
	Berger 71			+								
	Berger 99, Berger 111							++				
	Berger 101							+				
Berger 103									+			
Caniche	Caniche 1						+					14 (33.33)
	Caniche 13								+			
	Caniche 3							+				
	Caniche 5										+	
	Caniche 7						+					
	Caniche 11				+							
	Caniche 12, Caniche 19							++				
	Caniche 16									+		
	Caniche 20						+					
	Caniche 25								+			
	Caniche 28		+									
	Caniche 29							+				
Caniche 30				+								
Race croisée	Race croisée 8, Race croisée 37							++				11 (26.20)
	Race croisée 21, Race croisée 46	++										
	Race croisée 33, Race croisée 41								++			
	Race croisée 48							+				
	Race croisée 52			+								
	Race croisée 59, Race croisée 61										++	
Race croisée 67					+							
Total		3	2	3	2	3	5	10	6	4	4	42 (19,53)
		13 (30.95%)					21(50%)			8 (19,04)		

Type 1: carcinome épidermoïde; **Type 2:** carcinome à cellules fusiformes; **Type 3:** sarcome mammaire; **Type 4:** carcinome cribriforme; **Type 5:** carcinome épidermoïde se développe sur un adénome complexe; **Type A:** adénome complexe; **Type B:** tumeur mixte bénigne; **Type C:** Adénome complexe se développe sur une tumeur mixte bénigne

Tableau n°24 : Nombre et pourcentage des différents types histologiques des lésions mammaires selon la classification de [44].

Lésions mammaires	Nombre	Type des lésions	Pourcentage %
Tumeurs malignes	13	Type 1 : Carcinome épidermoïde	3 23,07
		Type 2 : Carcinome à cellule fusiforme	2 15,38
		Type 3 : Sarcome mammaire	3 23,07
		Type 4 : Carcinome cribriforme	2 15,38
		Type 5 : Carcinome épidermoïde se développant sur un adénome complexe	3 23,07
Tumeurs bénignes	21	Type A : Adénome complexe	5 23,80
		Type B : Tumeur mixte bénigne	10 47,61
		Type C : Adénome complexe évoluant vers une tumeur mixte bénigne	6 28,57
dysplasies	8	Hyperplasie bénigne	4 50
		Mastopathie fibro-kystique	4 50

Tableau 26. Répartition de la population canine échantillonnée et de ses caractéristiques.

Wilaya	race	Animaux inscrits Nbr	Positif Nbr (%)	Âge (années) Moyenne \pm SEM
Constantine	berger allemand	40	6 (15)	8,66 \pm 0,71
	Caniche	9	4 (44,44)	8,25 \pm 1,31
	Croisés	31	2 (6,45)	9,5 \pm 0,5
	Sous-total (%)	80	12 (15)	8,66 \pm 0,54
Oum El	Berger Allemand	35	4 (11,42)	8,75 \pm 1,1
Bouaghi	Caniche	11	3 (27,27)	10 \pm 1,52
	Croisés	14	3 (21,42)	8 \pm 1,15
	Sous-total (%)	60	10 (16,66)	8,9 \pm 0,69
Annaba	Berger allemand	25	4 (16)	9,5 \pm 1,19
	Caniche	7	4 (57,14)	8,75 \pm 1,75
	Croisé	13	3 (23,07)	8 \pm 1,52
	Sous-total (%)	45	11 (24,44)	8,81 \pm 0,69
Skikda	berger allemand	15	3 (20)	10 \pm 0,57
	Caniche	5	3 (60)	9 \pm 1
	Croisés	10	3 (30)	10,33 \pm 1,2
	Sous-total (%)	30	9 (30)	9,77 \pm 0,52
général	Berger allemand	115	17 (14,78)	9,11 \pm 0,44
	Caniche	32	14 (43,75)	8,92 \pm 0,59
	Croisés	68	11 (16,17)	8,9 \pm 0,62
Total (%)		215	42 (19,53)	9 \pm 0,3

Tableau 27. Distribution des tumeurs selon leur taille et leur localisation

Province	Race	Pièce opératoires Nbr	Tumeur Moyenne ± SEM (cm)	Biopsies Nbr	Glande mammaire affectée (Nbr-R / L)
Constantine	Berger	5	6.6±1	1	A1 (1-G); A2*(1-D); I (2-D); T1 (1-D); T2 (1-G)
	Allemand				
	Caniche	3	4.66±0.88	1	A1 (1-D); T1 * (1-D); I (2-G)
	Croisée	1	5.0±0	1	A1* (1-D); A1 (1-D)
	Sous-total	9	5.77±0.71	4	
Oum El Bouaghi	Berger	3	6.33±1.76	1	A2 (1-G); I (1-G); T1* (1-D); T2 (1-D)
	Allemand				
	Caniche	2	4±1	1	A2* (1-D); I (2-G)
	Croisée	2	4±1	1	A1 (1-D); A2 (1-D); T1* (1-D)
	Sous-total	7	5±0.87	3	
Annaba	Berger	3	5.66±1.45	1	A1 (1-D); A2 (2-D); T2* (1-G)
	Allemand				
	Caniche	3	5±1.15	1	A2 (1-D); T1 (1-D); T1 (1-G); T2* (1-G)
	Croisée	2	4±1	1	A1 * (1-D); T1 (1-D); T2 (1-D)
	Sous-total	8	5±0.68	3	
Skikda	Berger	3	7.66±2.4	0	A1 (1-G); A2 (1-G); T2 (1-D)
	Allemand				
	Caniche	2	3.5±0.5	1	T1 (1- G); T2 (1-D); I* (1-G)
	Croisée	3	5.33±1.2	0	A2 (1-D); A2 (1- G); T2 (1-D)
	Sous-total	8	5.75±1.08	1	
Total	Berger				A1 (1-G); A1 (1-D); A2 (2-D);
	Allemand	14	6.57±0.72	3	A2 (2-L); A2*(1-D) ; T1 (1-D) ; T2 (2-D); T1* (1-D); T2* (1-G) ; T2 (1-G) ; I (2-D); I (2-G)
	Caniche	10	4.4±0.45	4	A1 (1-D); A2 (1-D); A2* (1-D); T1 * (1-D); T1 (2-G); T1 (1-D); T2 (1-D); T2* (1-G) ; I (4-G) ; I* (1-G)
	Croisée	8	4.62±0.53	3	A1 (2-D); A1* (2-D); A2 (2-D); A2 (1- G); T1* (1-D); T1 (1-D); T2 (2-D)
Total Moyenne / globale (%)		32 (76.19%)	5.4±0.4	10 (23.80%)	A1 (4-D); A1* (2-D); A1 (1-G); A2 (5-D); A2*(2-D) ; A2 (3-G); T1 (3-D); T1* (3-D); T1 (2-G); T2 (5-D);T2 (1-G) ; T2* (2-G); I (2-D); I (6-G); I* (1-G)

Glandes mammaires affectées: A (Abdominale); I (inguinal); T (thoracique); D (droite); G (gauche).*Biopsie

Tableau 28. Types histologiques de tumeurs mammaires et leur distribution

Wilaya	Race	Tumeurs malignes Nbr (%)					Tumeurs bénignes Nbr (%)			Dysplasie Nbr (%)	
		Type1 (CE)	Type 2 (CF)	Type3 (SM)	Type 4 (CC)	Type5 (CEA)	Type A (AC)	Type B (TMB)	Type C (ATM)	HB	MF
Constantine	Berger Allemand	0 (00)	0 (00)	1 (16.66)	0 (00)	1 (16.66)	1 (16.66)	2(33.33)	0 (00)	0 (00)	1 (16.66)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (50.00)	1 (25)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)
	Race croisé	1(50.00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (50)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Sous-total	1 (8.33)	0 (00)	1 (8.33)	0 (00)	1 (8.33)	3 (25.00)	2 (16,66)	2 (16.66)	0 (00)	2 (16.66)
Oum El Bouaghi	Berger Allemand	0 (00)	0 (00)	1(25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)
	Race croisé	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Sous-total	1 (10.00)	0 (00)	2 (20.00)	0 (00)	0 (00)	2 (20.00)	3 (30.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	0 (00)
Annaba	Berger Allemand	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)
	Race croisé	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (66.66)
	Sous-total	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (00)	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (00)	2 (18,18)	3 (27.27)	2 (18.18)	0 (00)
Skikda	Berger Allemand	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (66.66)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Race croisé	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (66.66)
	Sous-total	0 (00)	1 (11.11)	0 (00)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (00)	3 (33,33)	0 (00)	1 (11.11)	2 (22.22)
Général	Berger Allemand	1 (5,88)	1 (5,88)	2 (11,76)	0 (00)	2 (11,76)	2 (11,76)	3 (17,64)	2 (11,76)	3 (17,64)	1 (5,88)
	Caniche	0 (00)	1 (7,14)	0 (00)	2 (14,28)	0 (00)	3 (21,42)	4(28,57)	2 (14,28)	1 (7,14)	1 (7,14)
	Race croisé	2 (18.18)	0 (00)	1 (9.9)	0 (00)	1 (9.9)	0 (00)	3(27,27)	2 (18.18)	0 (00)	2 (18.18)
	Sous-total	3 (7,14)	2 (4,76)	3 (7,14)	2 (4,76)	3 (7,14)	5 (11,90)	10 (83,80)	6 (14,28)	4 (9,52)	4 (9,52)
13 (30,95)						21 (50)			8 (19,04)		

CE: carcinome épidermoïde; **CF:** carcinome à cellules fusiformes; **SM:** sarcome mammaire; **CC:** carcinome cribriforme; **CEA:** carcinome épidermoïde se développant sur un adénome complexe; **AC:** adénome complexe; **BMT:** tumeur mixte bénigne; **ATM:** adénome complexe évoluant vers une tumeur mixte bénigne; **HB:** hyperplasie bénigne; **MF:** mastopathie fibrokystique.

RESUMES

Résumé

Le but de cette étude est de faire le point sur les lésions mammaires présentes chez les chiennes à travers d'une étude histopathologique afin de diagnostiquer les différents types de tumeurs mammaires. L'étude a porté sur 215 chiennes de trois races (Berger allemand, Caniche, Race croisée), répartis dans quatre wilayas (Constantine, Annaba, Oum El Bouaghi, Skikda) dans le Nord Est de l'Algérie et s'est déroulée de Novembre 2013 à Avril 2016.

L'examen clinique a montré que seulement 42 chiennes sur 215 ont présentait des lésions mammaires, soit un pourcentage de 19.53%.

L'examen histopathologique a montre que 17 chiennes de race Berger allemand, 14 chiennes de race caniche et 11 chiennes de race croisées ont présentait les trois types de lésions mammaires : tumeurs malignes, tumeurs bénignes et des lésions dysplasiques avec des pourcentages respectifs de 40.47%, 50% et 19,09%.

Ces résultats sont importants pour attirer l'attention des anatomopathologistes sur la nécessité de diagnostiquer précocement les tumeurs et de sensibiliser les propriétaires sur le risque posé par ces lésions tumorales.

En conclusion, les investigations épidémiologiques sont nécessaires pour déterminer les facteurs de risque qui peuvent être impliqués dans le déclenchement et l'évolution de ces tumeurs.

Mots clés : Races des chiennes - Tumeurs mammaires – Type histopathologique – Nord-Est de l'Algérie

Abstract

The current study is to give a progress report on the mammary lesions present in the bitches through a histopathological study to diagnose the different types of mammary tumors. The study included 215 dogs of three breeds (German Shepherd, Poodle, Cross Breed), distributed in four wilayas (Constantine, Annaba, Oum El Bouaghi, Skikda) in North-East Algeria and ran from November 2013 to April 2016.

The clinical examination showed that only 42 bitches out of 215 have presented mammary lesions, that is to say a percentage of 19.53%.

The examination histopathologic has showed that 17 bitches of German Berger race, 14 bitches of race poodle and 11 cross bitches of race have presented the three types of lesions mammaires: malignant tumors, benign tumors and of the dysplasic lesions with respective percentages of 40.47%, 50% et 19,04%.

These results are important to draw the attention of the anatomopathologists to the need for diagnosing the tumors precociously and for sensitizing the owners on the risk posed by these tumoral lesions.

Finally, more epidemiological investigations are needed to determine the risk factors that may be implicated in the initiation and evolution of these tumors.

Key words

Breeds Bitches, Cancer gland mammary, Type histopathology, Northeast Algeria.

ملخص

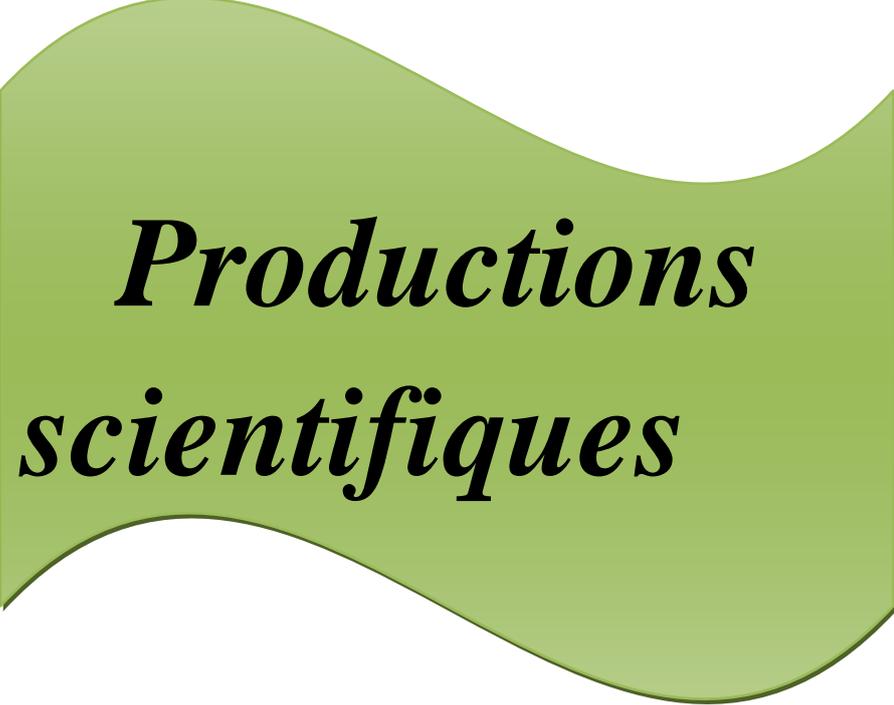
الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الأمراض الثديية الموجودة عند الكلاب من خلال دراسة نسيجية لتشخيص مختلف أنواع الأورام الثديية.

هذه الدراسة اشتملت على 215 كلبا تنتمي إلى ثلاث سلالات الراعي الألماني، البتباط، سلالة هجينة. موزعة في أربع ولايات (قسنطينة، عنابة، أم البواقي، سكيكدة) في الشمال الشرقي من الجزائر ابتداء من نوفمبر 2013 إلى أبريل 2016.

وأظهر الفحص السريري للثدي أن 42 حالة فقط من أصل 215 أظهرت آفات الثدي، بنسبة 19.53%. يظهر فحص الأنسجة أن 17 حالة من سلالة الراعي الألماني و 14 من سلالة البتباط و 11 حالة من السلالة الهجينة أظهرت ثلاثة أنواع من آفات الثدي (الأورام الخبيثة، والأورام الحميدة وخلل النسيج) تبينها النسب على التوالي : 40.47%، 50% و 19.04%. هذه النتائج بينت للأطباء على أهمية الكشف والتشخيص المبكر للأورام وتثقيف مربى الكلاب حول الخطر الذي تشكله الأورام.

في الختام لابد من اللجوء للتحقيقات الوبائية ضرورية لتحديد عوامل الخطر التي قد تكون السبب في بداية وتطور الأورام

الكلمات الدالة: سلالات الكلاب - الأورام الثديية - النمط النسيجي المرضي - شمال شرق الجزائر



***Productions
scientifiques***

Corrigendum: Prevalence and Histopathologic Analyses of Mammary Tumors in Female Dogs in the Northeast of Algeria

Zahra Gabli¹, Leila Beddar², Amir Agabou³, Zouhir Djerrou⁴ and Edouard Reyes-Gomez⁵

¹*Institut des Sciences Vétérinaires, Université des Frères Mentouri-Constantine 1, Constantine, Algérie*

²*Service d'Histologie et d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis, Constantine, Algérie*

³*Laboratoire PADESCA, Institut des Sciences Vétérinaires, Université des Frères Mentouri-Constantine 1, Algérie*

⁴*Département des Sciences de la Nature de la Vie, Faculté des Sciences, Université 20 Août 1955 Skikda, Algérie*

⁵*Université Paris-Est, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité d'Embryologie, d'Histologie et d'Anatomie pathologique, BioPôle Alfort, Maisons-Alfort, France;*

Correction to: OnLine Journal of Biological Sciences
<http://doi.org/10.3844/ojbsci.2017.166.177>, published online 26 September 2017;
updated 10 April 2018

The original version on this Article did not include Dr. Amir Agabou as a Co-Author.

In addition, the Author's Contribution section has been updated to the following.

Zahra Gabli: This work was carried out in collaboration between all authors. The first author assisted all the steps of this work: He designed the study, assisted sample collection, data analysis and manuscript preparation.

Leila Beddar: Supervised the study, coordinated the data-analysis and contributed to the writing of the manuscript.

Amir Agabou: Participated actively in data analyses and interpretation, writing the paper and critically revising it.

Zouhir Djerrou: Contributed in drafting the manuscript and reviewing it critically.

Edouard Reyes-Gomez: Performed histopathological findings, analyzed and interpreted the results, coordinated the data-analysis and contributed to the writing of the manuscript.

These errors have now been corrected in the HTML and PDF versions of the Article.
<http://doi.org/10.3844/ojbsci.2018.115>

Original Research Paper

Prevalence and Histopathologic Analyses of Mammary Tumors in Female Dogs in the Northeast of Algeria

¹Zahra GABLI, ²Leila BEDDAR, ³Zouhir DJERROU and ⁴Edouard GOMEZ-REYES

¹Institut des Sciences Vétérinaires, Université des Frères Mentouri-Constantine 1, Constantine, Algérie

²Service d'Histologie et d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis, Constantine, Algérie

³Département des Sciences de la Nature de la Vie, Faculté des Sciences, Université 20 Août 1955 Skikda, Algérie

⁴Université Paris-Est, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Unité d'Embryologie, d'Histologie et d'Anatomie pathologique, BioPôle Alfort, Maisons-Alfort, France

Article history

Received: 30-08-2017

Revised: 23-09-2017

Accepted: 26-09-2017

Corresponding Author:

Zahra GABLI

Institut des Sciences
Vétérinaires, Université des
Frères Mentouri-Constantine 1,
Constantine, Algérie
E-mail: zahras-com@gmail.com

Abstract: Cancers development and complications are a major cause of death in dogs all over the world. The current study attempts to describe the prevalence and anatomo-pathologic traits of mammary gland tumors (MGTs) in bitches in northeast Algeria. From November 2013 to April 2016, a total of 215 bitches originating from four provinces (Constantine, Oum El Bouaghi, Annaba and Skikda) were enrolled. The overall prevalence of MGTs was 19.53%. It was higher in littoral provinces (27.22%) than in inland ones (15.33%). A high rate was documented in Caniche (43.75%) as compared to Cross-breed (16.17%) and German shepherd (14.78%) bitches. The mean age of positively diagnosed animals was 9 ± 0.3 years and the mean size of tumors was 5.4 ± 0.4 cm. Histopathological classification revealed that 40.47% tumors were benign (mainly benign mixed tumors and benign complex tumors), 30.95% were malignant (especially epidermoid carcinoma, mammary sarcoma and malignant complex tumors) and 28.57% were identified as dysplasia (Mostly Osteo-mammary, benign hyperplasia and fibrocystic mastopathy). Finally, more epidemiological investigations are needed to determine the risk factors that may be implicated in the initiation and evolution of these health problems.

Keywords: Bitches, Mammary Gland, Tumors, Histopathology, Algeria

Introduction

Neoplasia is a disorder characterized by a continual unregulated proliferation of some cells which respond inappropriately to the signals that control normal cells behavior and grow/divide in an uncontrolled way. This disease strikes people as well as animals and can occur in various organs and tissues.

In dogs, Mammary Gland Tumors (MGTs) are among the most prevalent diagnosed neoplasms in the elderly unsprayed bitches (Vail and MacEwen, 2000). In these animals, the mammary gland appears to be more predisposed to develop tumors compared with other animal species (Kumar *et al.*, 2010). Commonly, canine mammary tumors are firm, well-circumscribed nodules of few millimeters to 10-20 cm of diameter. The tumor itself and its covering skin may be traumatized and ulcerated (MacEwen and Withrow,

1996; Simon *et al.*, 1996).

In general, tumors have a poly factorial etiology and their pathogenesis is still insufficiently clarified. Mutations in DNA genes often occur under the action of multiple endogenous and exogenous carcinogens and conduct to the transformation of normal cells into tumoral ones. In the genesis of canine MGTs, the implication of female sexual hormones has been well demonstrated since estrogen, progesterone and prolactin receptors were found in some canine MGTs (Rutteman and Misdorp, 1993; Geraldès *et al.*, 2000).

Malignant MGTs are potentially life threatening and according to the extent and the location of the metastases, bitches may exhibit nonspecific clinical signs like tiredness, lassitude, weight loss, dyspnoea, cough, lymphoedema or lameness (Misdorp, 2002).

Several treatment options may be available for mammary tumors. Chemotherapy is not routinely

performed and adjuvant chemotherapy provided only few promising results in dogs. Nowadays, surgery remains the treatment of choice, except for inflammatory carcinoma or presence of distant metastases (Henry, 2014).

It is worth noting that several plant extracts have showed promising results in cancer therapy. For instance, some oil soluble garlic compounds significantly inhibit growth or provoke death of canine MGTs cells *in vitro* (Sundaram and Milner, 1993).

In Algeria, there is scarce data on the size of the canine population, however the number of domestic dogs kept as pets as well as stray dogs is assumed to be expanding over the years. Accordingly, little information about many health problems encountered in these animals, especially with regard to the neoplasms is available. So, in the present survey, we attempted to describe the prevalence and anatomopathologic traits of mammary gland tumors in bitches from northeast Algeria.

Materials and Methods

Animals

The study was conducted during 30 months (November 2013 to April 2016) on canine patients originating from four provinces of the north-east of Algeria (Two inland provinces: Constantine and Oum El Bouaghi and two littoral ones: Annaba and Skikda). Female dogs with MGTs suspicion were enrolled. They were presented at the Teaching Veterinary Clinical Service of the Institute of Veterinary Sciences-University Frères Mentouri of Constantine 1-Algeria. Information related to breed, age, reproductive history and application of any kind of exogenous hormones was collected.

Tumors Tissues Collection and Histological Examination

At the presentation, animals were examined and their general health state was evaluated (body weight and temperature, cardiac and respiratory frequencies, color of mucosa, size and consistency of lymph nodes). Locations of affected mammary glands were recorded in addition to tumor size, shape, consistency and adhesion to subjacent and/or surrounding tissues.

After general anesthesia, mastectomy of all tumoral glands was carried out following routine surgical techniques. Then tissue specimens were obtained from the largest tumoral lesion and fixed in 10% buffered formalin for 2 days then embedded in paraffin. Sections were cut at 3-4 μ m and stained with haematoxylin and eosin for histological analyses. In some cases biopsies were obtained by fine needle

aspiration using a 22-G needle. The following elements were assessed: morphological features of tumoral cells, tumor growth pattern, mitotic activity, necrosis, edema and inflammation. Tumors were then classified according to the World Health Organization scheme for canine mammary lesions as detailed by (Hampe and Misdorp, 1974).

All experimental procedures were performed with the approval of the Ethics Committee in Animal Experimentation and the Research Ethical Committee at the Institute of Veterinary Sciences of Constantine (Algeria).

Statistical Analysis

Statistical analysis was generated using the statistical software *Graph Pad Instat prism ver.6.04* (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA. 2014).

The analysis of data was performed using descriptive statistics. The distribution of ages and tumor sizes was assessed using the D'Agostino test then ANOVA tests (followed by Tukey's post hoc) were applied to compare the disparities in ages and tumors sizes between the different breeds and tumor types. X^2 trend analyses were used to assess the associations between the presence of MGTs and the breed, age groups or the geographic area.

The difference was considered as statistically reliable at $p < 0.05$ and 95% CI.

Results

During the study period a total of 215 bitches were enrolled. All were not spayed and didn't receive any kind of hormonal treatment. As shown in Table 1, they belonged exclusively to 3 breeds: German shepherd, Caniche and Cross-breed. Some Macroscopic aspects and localization of some tumors were elucidated in Fig. (1-8).

Prevalence and Distribution of Mammary Tumors

The overall prevalence of MGTs in the whole studied canine population was 19.53%. It was higher in littoral provinces (27.22%) than in inland ones (15.33%), but not in a significant manner (X^2 , $p = 0.070$). A significant difference (X^2 , $p = 0.049$) was observed between the provinces (Skikda: 30%; Annaba: 24.44%; Oum El Bouaghi: 16.66% and Constantine 15%); but, no effect (X^2 , $p = 0.54$) of breed on the frequency of MGTs was recorded even though a high rate was documented in Caniche (43.75%) as compared to Cross-breed (16.17%) and German shepherd (14.78%) bitches.

The average age of positively diagnosed animals was 9 ± 0.3 years old and those aged of more than 9 years old were the most touched by this problem. There was no differences between the age of animals in regard to their breed (ANOVA, $p = 0.95$).

Table 1. Distribution of the sampled canine population and its characteristics

Province	Breed	Animals enrolled Nbr	Positive Nbr (%)	Age Mean±SEM (years)
Constantine	German shepherd	40	6 (15)	8.66±0.71
	Caniche	9	4 (44.44)	8.25±1.31
	Cross-breed	31	2 (6.45)	9.5±0.5
	Sub-total (%)	80	12 (15)	8.66±0.54
Oum El Bouaghi	German shepherd	35	4 (11.42)	8.75±1.1
	Caniche	11	3 (27.27)	10±1.52
	Cross-breed	14	3 (21.42)	8±1.15
	Sub-total (%)	60	10 (16.66)	8.9±0.69
Annaba	German shepherd	25	4 (16)	9.5±1.19
	Caniche	7	4 (57.14)	8.75±1.75
	Cross-breed	13	3 (23.07)	8±1.52
	Sub-total (%)	45	11 (24.44)	8.81±0.69
Skikda	German shepherd	15	3 (20)	10±0.57
	Caniche	5	3 (60)	9±1
	Cross-breed	10	3 (30)	10.33±1.2
	Sub-total (%)	30	9 (30)	9.77±0.52
Overall	German shepherd	115	17 (14.78)	9.11±0.44
	Caniche	32	14 (43.75)	8.92±0.59
	Cross-breed	68	11 (16.17)	8.9±0.62
Total /Overall mean (%-Age)	215	42 (19.53)	9±0.3	

Macroscopic aspect and localization of some tumors



Fig. 1. Small inflamed nodule (Poodle)



Fig. 2. Small nodule of cystic aspect (Poodle)



Fig. 3. Small nodule, with soft consistency (German Shepherd)



Fig. 4. Multiple nodule of soft consistency (German Shepherd)



Fig. 5. Mass of hard aspect and firm (Cross-breed)



Fig. 6. Bulky mass of appearance buds, budded, ulcers, inflamed and of consistency lasts (German Shepherd)



Fig. 7. Large mass of adhesive appearance invading the entire breast chain(Cross-breed)



Fig. 8. Large mass (balloon) of ulcerous appearance and soft consistency (Cross-breed)

The mean size of tumors was 5.4 ± 0.4 cm and it was significantly (*ANOVA*, $p = 0.034$) bigger in German shepherd (6.57 ± 0.72 cm) followed by Cross breed (4.62 ± 0.53 cm) and Caniche (4.4 ± 0.45 cm). All bitches had one mammary gland affected and tumors occurred more in the abdominal and thoracic glands (40.47% for each) than in inguinal ones (19.04%). The right

mammary glands were more involved than the left ones (61.90% and 38.09% respectively) (Table 2).

Histopathologic Analysis

Adequate histologic and cytologic samples were obtained from all MGTs (Fig. 9-15). Distribution and frequencies of their types are summarized in Table 3.

Table 2. Tumors distribution, size and localization

Province	Breed	Tumor mass Biopsy Nbr	Tumor size Mean±SEM (cm)	Fine needle aspiration Nbr	Affected mammary gland (Nbr-R/L)
Constantine	German shepherd	5	6.6±1	1	A1 (1-L); A2 (1-R); I* (2-R); T1 (1-R); T2 (1-L)
	Caniche	3	4.66±0.88	1	A1 (1-R); T1 (1-R); I* (2-L)
	Cross-breed	1	5.0±0	1	A1* (2-R)
	Sub-total	8	5.77±0.71	3	
Oum El Bouaghi	German shepherd	3	6.33±1.76	1	A2 (1-L); I (1-L); T1* (1-R); T2 (1-R)
	Caniche	2	4±1	1	A2 (1-R); I* (2-L)
	Cross-breed	2	4±1	1	A1 (1-R); A2 (1-R); T1* (1-R)
	Sub-total	7	5±0.87	3	
Annaba	German shepherd	3	5.66±1.45	1	A1 (1-R); A2 (1-R); T2* (2-L)
	Caniche	3	5±1.15	1	A2 (1-R); T1 (1-R); T1 (1-L); T2* (1-L)
	Cross-breed	2	4±1	1	A1* (1-R); T1 (1-R); T2 (1-R)
	Sub-total	8	5±0.68	3	
Skikda	German shepherd	3	7.66±2.4	0	A1 (1-L); A2 (1-L); T2 (1-R)
	Caniche	1	3.5±0.5	2	T1 (1-L); T2* (1-R); I* (1-L)
	Cross-breed	3	5.33±1.2	0	A1 (1-R); A2 (1-R); T2 (1-R)
	Sub-total	7	5.75±1.08	1	
Overall	German shepherd	14	6.57±0.72	3	A1 (1-R); A1 (2-L); A2 (2-R); A2 (2-L); I* (2-R); I (1-L); T1* (2-R); T2 (2-R); T2* (3-L)
	Caniche	9	4.4±0.45	5	A1 (1-R); A2 (2-R); I* (5-L); T1 (2-R); T1 (2-L); T2* (1-R); T2 (1-L)
	Cross-breed	8	4.62±0.53	3	A1* (5-R); A2 (2-R); T1* (2-R); T2 (2-R)
Total/Overall mean (%)		31 (73.81%)	5.4±0.4	11 (26.19%)	A1 (7-R); A1 (2-L); A2 (6-R); A2 (2-L); I (2-R); I (6-L); T1 (6-R); T1 (2-L); T2 (5-R); T2 (4-L)

Affected mammary glands: A1 (Abdominal cranial); A2 (Abdominal caudal); I (Inguinal); T1 (Thoracic cranial); T2 (Thoracic caudal); R (Right); L (Left); * (Fine needle aspiration)

Table 3. Histological types of mammary tumors and their distribution

Province	Breed	Malignant 'M' tumors Nbr (%)					Benign 'B' tumors Nbr (%)			Dysplasia 'D' Nbr (%)		
		Type 1 (EC)	Type 2 (SC)	Type 3 (MS)	Type 4 (CC)	Type 5 (MCT)	Type A (CA)	Type B (BMT)	Type C (BMT)	BH	FM	OM
Constantine	German shepherd	0 (00)	0 (00)	1 (16.66)	0 (00)	1 (16.66)	1 (16.66)	0 (00)	2 (33.33)	0 (00)	1 (16.66)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (50.00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	1 (25.00)
	Cross-breed	1 (50.00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (50.00)
	Sub-total	1 (8.33)	0 (00)	1 (8.33)	0 (00)	1 (8.33)	3 (25.00)	0 (00)	2 (16.66)	0 (00)	2 (16.66)	2 (16.66)
Oum El Bouaghi	German shepherd	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Cross-breed	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Sub-total	1 (10.00)	0 (00)	2 (20.00)	0 (00)	0 (00)	2 (20.00)	3 (30.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	0 (00)	0 (00)
Annaba	German shepherd	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)
	Caniche	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)	1 (25.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (00)	0 (00)
	Cross-breed	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (66.66)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)
	Sub-total	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (00)	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (00)	1 (9.09)	3 (27.27)	2 (18.18)	0 (00)	1 (9.09)
Skikda	German shepherd	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)
	Caniche	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)
	Cross-breed	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	1 (33.33)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	0 (00)	2 (66.66)	0 (00)
	Sub-total	0 (00)	1 (11.11)	0 (00)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (00)	2 (22.22)	0 (00)	1 (11.11)	2 (22.22)	1 (11.11)
Overall	German shepherd	1 (5.88)	1 (5.88)	2 (11.76)	0 (00)	2 (11.76)	2 (11.76)	2 (11.76)	2 (11.76)	3 (17.64)	1 (5.88)	1 (5.88)
	Caniche	0 (00)	1 (7.14)	0 (00)	2 (14.28)	0 (00)	3 (21.42)	3 (21.42)	2 (14.28)	1 (7.14)	1 (7.14)	1 (7.14)
	Cross-breed	2 (18.18)	0 (00)	1 (9.9)	0 (00)	1 (9.9)	0 (00)	1 (9.9)	2 (18.18)	0 (00)	2 (18.18)	2 (18.18)
	Total/Type	3 (7.14)	2 (4.76)	3 (7.14)	2 (4.76)	3 (7.14)	5 (11.90)	6 (14.28)	6 (14.28)	4 (9.52)	4 (9.52)	4 (9.52)
Total/'M'; 'B'; 'D'		13 (30.95)					17 (40.47)			12 (28.57)		

EC: Epidermoidcarcinoma; SC: Spindlecell sarcoma; MS: Mammarysarcoma; CC: Cribriformcarcinoma; MCT: Malignantcomplexumtumor (Epidermoidcarcinoma+Complexadenoma); CA: Complexadenoma; BMT: Benign mixed tumor; BCT: Benigncomplexumtumor (Complexadenoma+Benign mixed tumor); BH: Benign hyperplasia; FM: Fibrocysticmastopathy; OM: Osteo-mammary

Malignant tumors of the glands mammary in the bitches

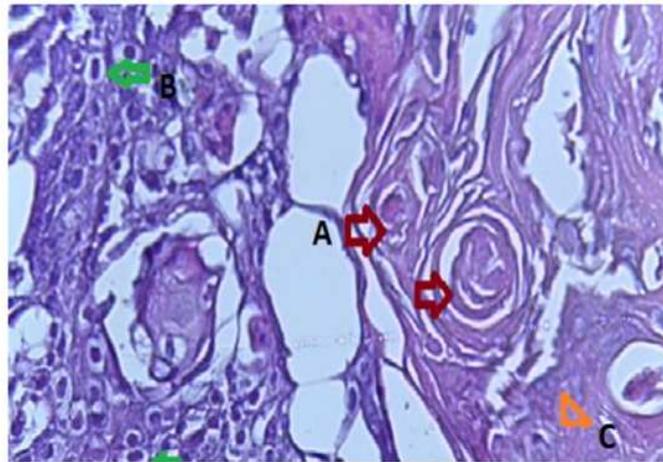


Fig. 9. Squamous cell carcinoma: is composed solely of squamous epithelium (metaplasia and neoplastic transformation Histologically, the neoplasm is identical to those that occur in the skin. Islands and cords of epithelial cells are seen with the formation of keratin pearls (A) Keratin pearls (B) Squamous epithelium (C) Fibrous Stroma

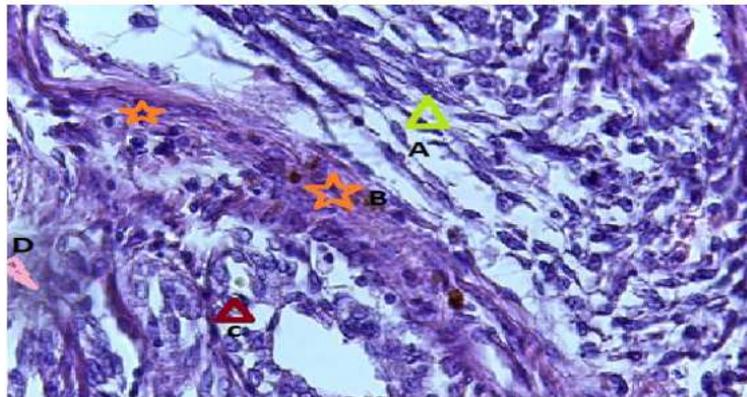


Fig. 10. Carcinoma–spindle cell Note the intimate association of the neoplastic spindle cells with the islands of tubular epithelium (A) Cells and nuclei are large and fusiform, (B) islands and cords of epithelial cells, often with a direct association with areas of tubular carcinoma (C) Preexisted normal gland tubule (D) Fibrovascular stroma

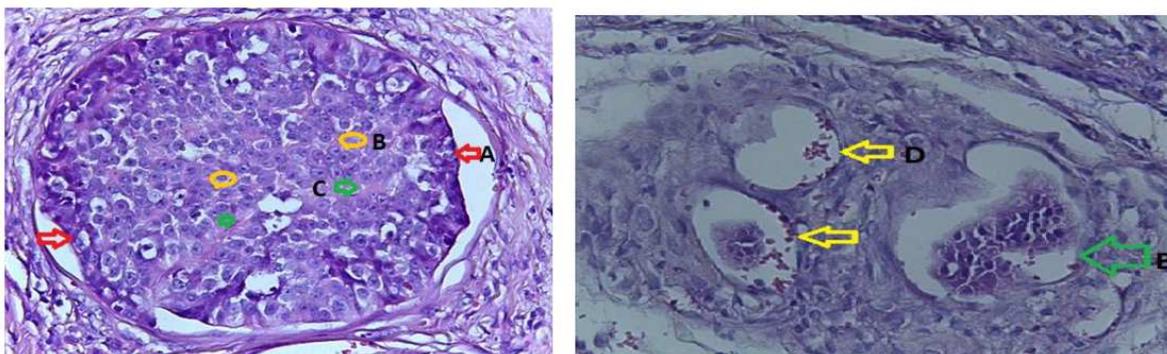


Fig. 11. Cribriform carcinoma: which is uncommon, is characterized by the proliferation of a population of neoplastic epithelial cells forming a sievelike arrangement that surround small lumina. (A) Neoplastic cells vary from columnar to polygonal and often have scant homogeneous eosinophilic cytoplasm (B) Population of neoplastic epithelial cells forming a sievelike (C) Small lumina (D) Lymphatic Embole signs presence of metastasis

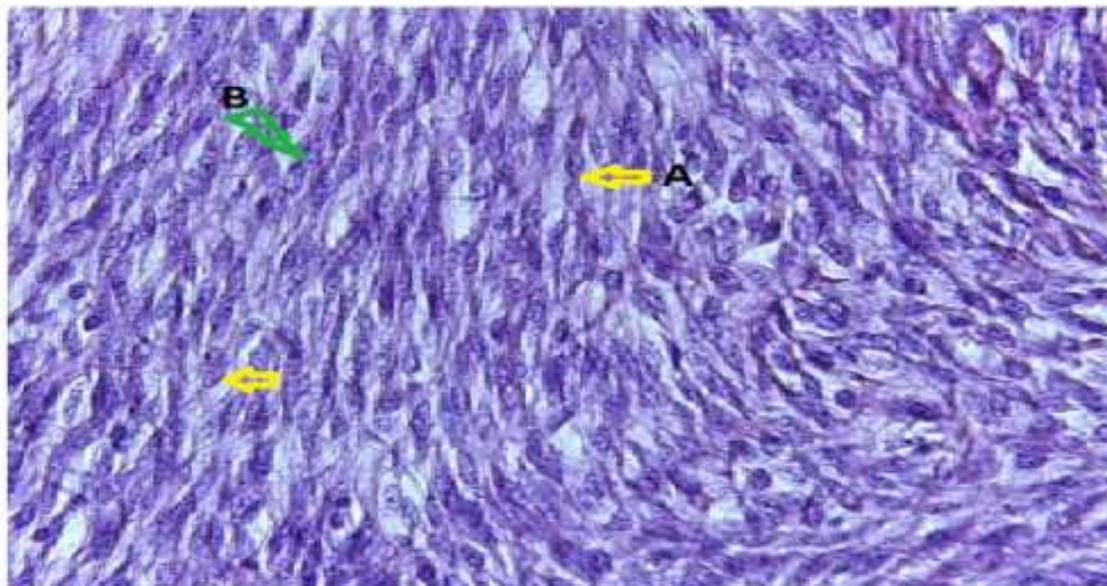


Fig. 12. Sarcoma mammary canine: The remnants of mammary ducts are surrounded by the neoplastic spindle cells (A) Proliferation of fusiform cells with a distinctly interwoven Pattern, (B) Nuclei that contain finely stippled chromatin and variably

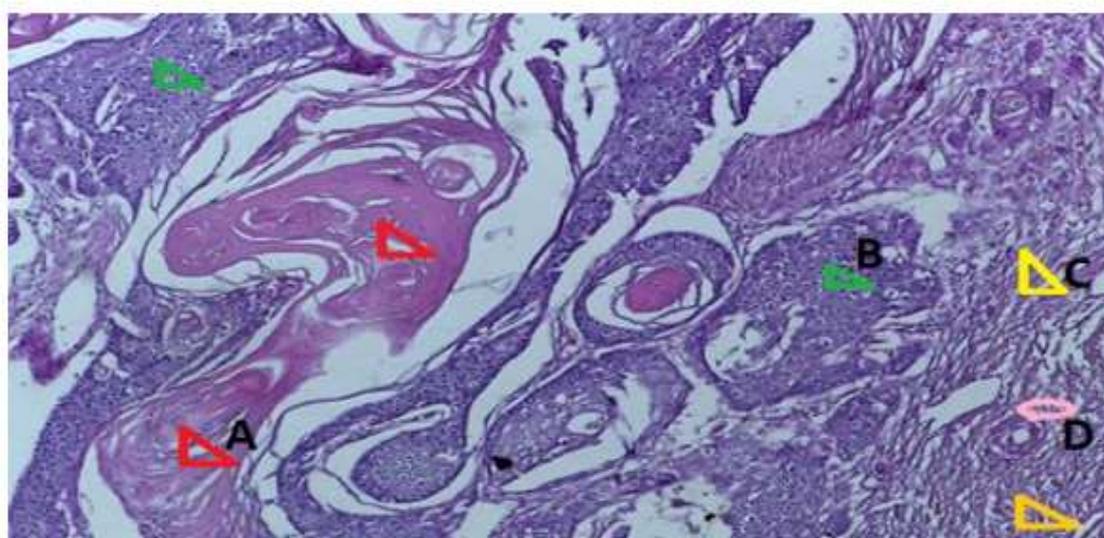


Fig. 13. Squamous cell carcinoma Arising in a Complex Adenoma (A) Keratin to nofilaments (B) Foci of carcinoma cells (C) Stroma myxoide of the complex adenoma (D) Cells arranged in tubules of the benign counterpart (Complex Adenoma)

According to histopathological classification, 17/42 (40.47%) tumors were diagnosed as benign, 13 (30.95%) as malignant and 12 (28.57%) as dysplasia with no significant difference ($X^2, p = 0.54$) between their rates of occurrence.

Benign neoplasms were mostly represented by both benign mixed tumors and benign complex tumors and less by complex adenoma. For the malignant group, epidermoid carcinoma, mammary sarcoma and malignant

complex tumors (epidermoid carcinoma+complex adenoma) were the most encountered, while spindle cell sarcoma and cribriform carcinoma were less frequent lesions. Osteo-mammary dysplasia, benign hyperplasia and fibrocystic mastopathy were equally diagnosed dysplasias. There was no association between the neoplasm category (malignant, benign or dysplasia) and the age of animals ($ANOVA, p = 0.9$), their breed ($X^2, p = 0.68$) or their region of origin ($X^2, p = 0.4$).

Benin tumors of the glands mammary in the bitches

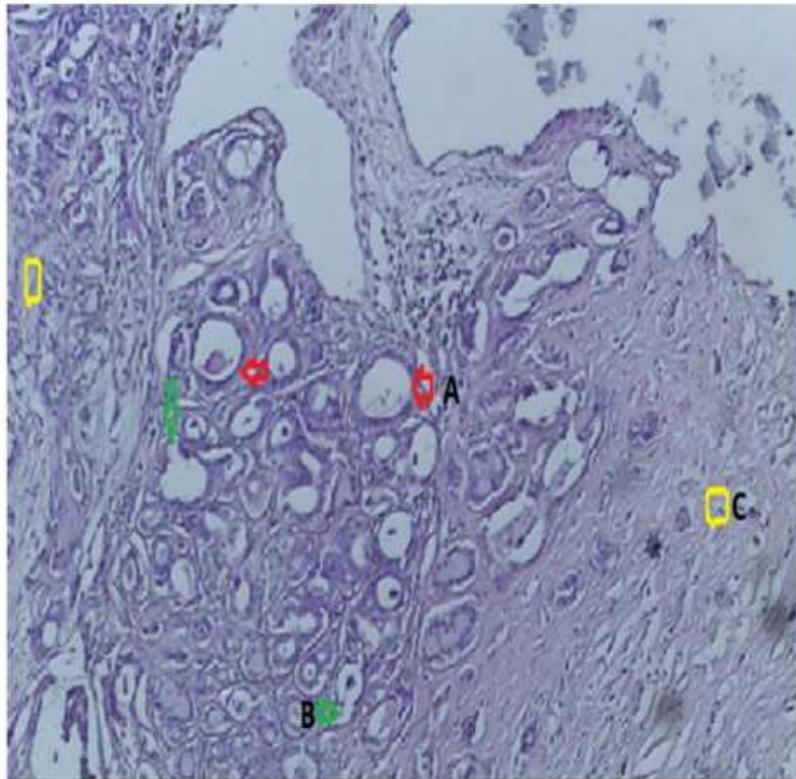


Fig. 14. Adenoma, mammary gland, canine. The ducts are lined by a uniform population of columnar cells (A) Lesions composed of cells arranged in tubules that occasionally contain an amorphous amphophilic secretion. (B) Tubules are lined by a single layer of cuboidal to columnar cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm (C) Fibrovascular stroma (myxoide)

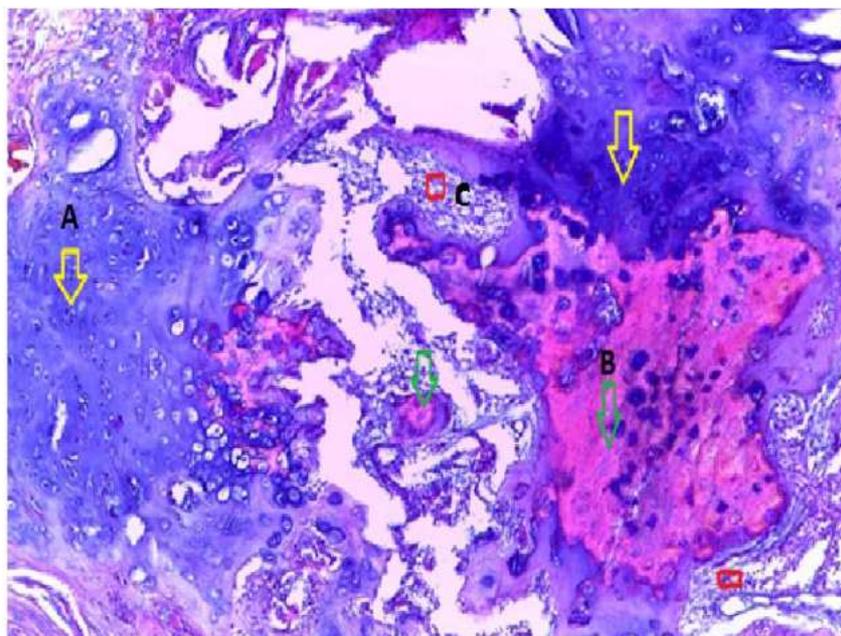


Fig. 15. Benign mixed tumor, mammary gland, canine. Note the ductal and myoepithelial cells with foci of chondroid and osseous differentiation. (A) Multifocally, areas of cartilage (B) Multifocally, areas of the bone (C) Osseous marrow

Discussion

In dogs and all over the world, a big number of deaths are due to cancers development and complications (MacEwen and Withrow, 1996). However, rare studies have been undertaken regarding the epidemiological status of neoplasms in the canine population in Algeria and especially those affecting the mammary gland. Thus, the current study brings some insights on the frequency and the types of tumors affecting this gland in female dogs in our country. The prevalence we have recorded is lower than that reported in Mexico (24%) (Fajardo *et al.*, 2013) and India (39.87%) (Dhami and Tank, 2010), but it is higher than that recorded in Grenada-West Indies (10.8%) (Bhaiyat *et al.*, 2013). Differences between regions and countries may be related to several factors such as animal body size and diet, spaying practices and hormones usage and especially pollutants. Obesity and high-fat diets have been connected to an increased incidence of MGTs in dogs (Sonnenschein *et al.*, 1991; Alenza *et al.*, 1998). In a review published by Rudel *et al.* (2017) about 216 chemicals were identified to be associated with increases in mammary gland neoplasms. They comprise industrial chemicals, chlorinated solvents, products of combustion, pesticides, dyes, radiation, drinking water disinfection products, pharmaceuticals and hormones, natural products and research chemicals. This may explain in part the high prevalence we recorded in littoral provinces (which may be more polluted) as compared with inland ones.

The occurrence risk of MGTs in intact bitches is four to seven folds higher as compared to those neutered at 2 years old or earlier (Alenza *et al.*, 2000; Sorenmo, 2003). Female dogs spayed prior to their first estrus cycle are very less predisposed to this problem (Dhami and Tank, 2010). If the dog is neutered later than after the second estrus cycle, the risk for developing malignant MGTs is as high as in intact bitches and the risk for benign MGTs is reduced by ovario-hysterectomy even at a later age (Misdorp, 1991). Sexual hormones are known to make some mammary cells losing their controlled growth and expose them to increased risk of mutation and malignant transformation within an environmental carcinogenic pressure (Sorenmo *et al.*, 2000). Rutteman *et al.* (2000) reported about 50% of malignant primary tumors to be positive for estrogen, progesterone and prolactin receptors. On the other hand, it is worth mentioning that in rare cases (1.3%) mammary tumors can also be observed in male dogs (Simon *et al.*, 1996).

A genetic predisposition has been suggested since certain breeds were described to have an increased risk to develop MGTs (Kurzman and Gilbertson, 1986; Yamagami *et al.*, 1996). Various studies regarding the impact of breed on the development of mammary neoplasms had been undertaken. Pomeranian and

German shepherd were breeds that develop more mammary neoplasms (Dhami and Tank, 2010) which are in complete contrast with our findings since we observed fewer cases in this breed. Alenza *et al.* (2000), reported no breed predisposition to MGTs in dogs, but it seems that these health disorders are more common in pure breeds than in mixed breeds.

Mammary neoplasms are rarely seen in young dogs (less than 3 years of age) (Egenvall *et al.*, 2005). In agreement with our findings, it has been observed that the incidence increases with age and reaches the maximum between 9 and 11 years; however, some breeds develop MGTs at a younger age (Moe, 2001). The increasing frequency of MGTs with age could be related to constant accumulation of somatic mutations which could conduct to the development of cancer (Vegad, 2007). Sowbharenaya *et al.* (2016) gave more details on the effect of age on the occurrence of these neoplasms. In their findings, highest incidence was seen in the age group of three to six years, followed by six to nine years and 9-12 years; whereas the least incidence was observed between zero to three years and 12-15 years.

In regard to neoplasms types, mammary dysplasia as usually occur in dogs aged of 2 to 4 years old, benign tumors before 5 years and after 6 years the diagnosed tumors are more likely to be malignant (Alenza *et al.*, 2000). Sorenmo *et al.* (2009) suggest that canine mammary tumors progress from benign to malignant and that malignant tumor may be the final phase of a histological continuum.

Even though, small tumors can be malignant and large ones may be benign, a correlation had been proved between the MGTs size and the rate of metastasis (malignancy) and the reduced life expectation of animals. Favorable course of the disease has been described among animals with tumors smaller than 5 cm in diameter (Magnol *et al.*, 1998).

Pawar *et al.* (2015) in their investigation have found 13.3% of mammary neoplasms to be benign (Cystic adenoma and Mixed adenoma) and 86.6% to be malignant (Adenocarcinoma, Mixed type, Scirrhous type, Duct carcinoma and Fibrosarcoma) in the canine population of Mumbai (India). The Norwegian Canine Cancer Register reported a crude incidence of malignant MGTs of 53.3% in female dogs of any breed (Moe, 2001). The results of these studies are in contrast with ours since we described benign neoplasms as a majority. Peña *et al.* (2013) found a high number of complex tumors and adenosquamous carcinoma among MGTs; while Santos *et al.* (2013) found a greater number of solid and complex carcinomas.

As in our findings, Sowbharenaya *et al.* (2016) found solitary involvement of glands to be frequent especially in the right side as compared to the left; however, they reported inguinal pair and cranial abdominal pair of mammary glands to be the most commonly affected, followed by caudal abdominal and thoracic mammary

glands. The involvement was higher in the inguinal, the abdominal and the thoracic glands respectively (Sontas *et al.*, 2009). This could be attributed to greater proliferative changes in inguinal mammary glands in response to estrogen (Kumar *et al.*, 2011) and additionally, most caudal pairs of mammary glands include the greater part of mammary tissue and are prone to mechanical trauma (Rutteman *et al.*, 2000).

In conclusion, the results of the current study prove that MGTs are frequent lesions in bitches of four provinces of the northeastern Algeria. More details are presented on their prevalence and histopathologic types; however, supplementary epidemiological investigations are needed to determine the risk factors that may be implicated in the initiation and evolution of these disorders. These data may be of a great usefulness in elucidating some of human cancers epidemiology, since dogs are the animals that share the same environment with humans and some of their tumors (particularly those affecting the mammary gland) evolve in same way as some human neoplasms (the breast cancer for instance).

Acknowledgement

The authors are grateful to all the persons who helped us to carry out this work.

Author's Contributions

Zahra GABLI: This work was carried out in collaboration between all authors. The first author assisted all the steps of this work: He designed the study, assisted sample collection, data analysis and manuscript preparation.

Leila BEDDAR: Supervised the study, coordinated the data-analysis and contributed to the writing of the manuscript.

Zouhir DJERROU: Contributed in drafting the manuscript and reviewing it critically.

Edouard GOMEZ-REYES: Performed histopathological findings, analyzed and interpreted the results, coordinated the data-analysis and contributed to the writing of the manuscript.

Ethics

This article is original and contains unpublished material. The corresponding author confirms that no ethical issues involved.

References

Alenza, D.P., L. Pena, D.N. Castillo and I.A. Nieto, 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *J. Small Anim. Pract.*, 41: 287-291.

- Alenza, D.P., G.R. Rutteman, L. Pena, A.C. Beynen and P. Cuesta, 1998. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J. Vet. Intern. Med.*, 12: 132-139.
- Bhaiyat, M.I., A. Chikweto, K.P. Tiwari, C. DeAllie and R.S. Pawaiya *et al.*, 2013. A retrospective study of canine tumors in Grenada, West Indies. *Adv Anim. Vet. Sci.*, 1: 134-139.
- Dhami, M.A. and P.H. Tank, 2010. Studies on epidemiological aspects of canine mammary gland tumours in Gujarat. *Indian J. Field Vet.*, 5: 5-10.
- Egenvall, A., B.N. Bonnett, P. Ohagen, P. Olson and A. Hedhammar *et al.*, 2005. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.*, 69: 109-127.
- Fajardo, A.R., A. Alpízar, L.S. Pérez, J.S. Martínez and E. Córdovab, 2013. Prevalence of tumors in dogs from the municipality of Toluca, México, from 2002 to 2008. *Arch. Med. Vet.*, 45: 305-309.
- Geraldes, M., F. Gartner and F. Scmitt, 2000. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet. Rec.*, 146: 403-406.
- Hampe, J.F. and W. Misdorp, 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull World Health Organ.*, 50: 111-133.
- Henry, C.J., 2014. Mammary Cancer. In: *Current Veterinary Therapy XV*, Bonagura, J.D. and D.C. Twedt (Eds.), Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, pp: 375-380.
- Kumar, K.R.A., G.V.S. Rao and C. Balachandran, 2011. Incidence, cytology, gross pathology and histopathology of mammary tumors in dogs of Chennai. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, 12: 399-405.
- Kumar, P., R. Kumar, R.S. Pawaiya and M.B. Puttaswamy, 2010. Diagnostic significance of mitotic index and AgNOR count in canine mammary tumours. *Braz. J. Vet. Path.*, 3: 41-45.
- Kurzman, I.D. and S.R. Gilbertson, 1986. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Seminars Vet. Med. Surgery J.*, 1: 25-32.
- MacEwen, E.G. and S. Withrow, 1996. Tumors of the mammary gland. *Small Animal Oncol.*
- Magnol, J.P., T. Marchal, F. Delisle, P. Devauchelle and C. Fournel, 1998. Les tumeurs mammaires. In: *Cancérologie Clinique Du Chien*. Saint-Pierre Le Palud, France, pp: 217-229.
- Misdorp, W., 1991. Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta Endocrinol.*, 125: 27-31.
- Misdorp, W., 2002. Tumors of the Mammary Gland. In: *Tumors in Domestic Animals*, Meuten D.J. (ed.), Iowa State Press, Ames, USA, pp: 575-606.
- Moe, L., 2001. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J. Reprod Fertil.*, 57: 439-443.

- Pawar, Y., D. Kadam, G. Khandekar and R. Nehte, 2015. Gross and cytological evaluation of canine spontaneous mammary neoplasms and its correlation with histopathology and morphometric analysis. *Int. J. Vet. Sci.*, 4: 104-110.
- Peña, L., P.J. De Andrés, M. Clemente, P. Cuesta and M.D. Pérez-Alenza, 2013. Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: Relationship with clinical and histological characteristics. *Vet. Path.*, 50: 94-105.
- Rudel, R.A., K.R. Atfield, J.N. Schifano and J.G. Brody, 2007. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*, 109: 2635-2666.
- Rutteman, G.R. and W. Misdorp, 1993. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J. Reprod Fertil.*, 47: 483-487.
- Rutteman, G.R., S.J. Withrow and E.G. MacEwen, 2000. Tumors of the Mammary Gland. In: *Small Animal Clinical Oncology*, Winthrow S.J. and E.G. MacEwen (Eds.), Philadelphia, WB Saunders, pp: 450-467.
- Santos, A.A., C.C. Lopes, J.R. Ribeiro, L.R. Martins and J.C. Santos *et al.*, 2013. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant Tumours: A multivariable survival study. *BMC Vet. Res.*, 9: 1-11.
- Simon, D., P. Goronzy, I. Stephan, L.A. Meyer and M. Aufderheide *et al.*, 1996. Mammary Tumours in dogs: Investigation of the occurrence and course of the disease. *Prakt Tierarzt.*, 77: 771-782.
- Sonnenschein, E.G., L.T. Glickman, M.H. Goldschmidt and L.J. McKee, 1991. Body conformation, diet and risk of breast cancer in pet dogs: A case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 133: 694-703.
- Sontas, B.H., H. Ozyogurtcub, A. Gurelb and H. Ekicia, 2009. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: A retrospective study. *Arch. Med. Vet.*, 41: 53-59.
- Sorenmo, K., 2003. Canine mammary gland tumors. *J. Small Anim. Pract.*, 33: 573-596.
- Sorenmo, K., V.M. Kristiansen, M.A. Cofone, F.S. Shofer and A.M. Breen *et al.*, 2009. Canine mammary gland Tumours: A histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet. Compare Oncol.*, 7: 162-172.
- Sorenmo, K., F.S. Shofer and M.H. Goldschmidt, 2000. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J. Vet. Intern Med.*, 14: 266-270.
- Sowbharenya, C., S. Dharmaceelan, A. Kumaresan and M. Subramanian, 2016. Incidence and glandular distribution of canine mammary neoplasms. *Indian Vet. J.*, 93: 27-28.
- Sundaram, S.G. and J.A. Milner, 1993. Impact of organo sulfur compounds in garlic on canine mammary tumor cells in culture. *Cancer Lett.*, 74: 85-90.
- Vail, D.M. and E.G. MacEwen, 2000. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest.*, 18: 781-792.
- Vegad, J.L., 2007. *Veterinary General Pathology*. 2nd Edn., International, Book Distributing, Co, UP, India, pp: 290.
- Yamagami, T., T. Kobayashi, K. Takahashi and M. Sugiyama, 1996. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vet. Med. Sci.*, 58: 1079-1083.



Immunohistochemical markers of mammary tumors in female dogs from Northeastern Algeria

Zahra Gabli^{1*}, Leila Beddar², Zouhir Djerrou³

¹*Institut des Sciences Vétérinaires, Université des Frères Mentouri-Constantine 1, Constantine, Algérie*

²*Laboratoire de Recherche de Biologie et de Génétique Moléculaire, Université des Frères Mentouri-Constantine 3, Constantine, Algérie*

³*Département des Sciences de la Nature de la Vie, Faculté des Sciences, Université 20 Août 1955 Skikda, Algérie*

Key words: Mammary Gland Tumors, Female dogs, Immunohistochemical markers.

<http://dx.doi.org/10.12692/ijb/12.4.331-336>

Article published on April 28, 2018

Abstract

The present study was undertaken to investigate the importance of immunohistochemical markers (cytokeratins AE1/AE2, CK20, CK5, 6, RE, vimentin and P63) in tumor type diagnosis in the case of canine mammary tumors. Thirteen (13) tumors tissue specimens were obtained from 42 female dogs in different ages and breeds. They had been classified according to WHO method after histopathological examination. The tumors were diagnosed as Squamous cell carcinoma (3 cases), Spindle cell carcinomas (2 cases), Sarcomas (3 cases), Carcinoma simple cribriform (2 cases) and the epithelial component is malignant, and the myoepithelium is benign (3 cases). Cytokeratins AE1/AE2 were seen in all cases except in the spindle cell carcinoma. Vimentin can be used as a myoepithelial and mesenchymal cell marker in all cases except in the malin myoepithelioma, P63 is a sensitive and specific myoepithelial marker in canine mammary tumors. Whereas CK 5, 6 and RE were specifically detected in simple cribriform Carcinoma, cytokeratins CK20 were expressed in all cases except in the Squamous cell carcinoma. These results emphasize the interest of immunohistochemical markers to identify the humoral cell origin in canine mammary tumors.

* **Corresponding Author:** Zahra Gabli ✉ zahrascom@gmail.com

Introduction

Research in the field of canine tumors has evolved and become more relevant in recent years; not only because the frequency of canine tumors is constantly increasing in veterinary medicine, but also because the mammary tumors of the canine species is a good model for breast cancer in women (Dias *et al.*, 2016). Mammary gland tumors are the most common tumors in the female dog (Karayannopoulou *et al.*, 2005). The risk in male dogs is 1% or less than that in female dogs. The risk of developing mammary tumors is closely linked to exposure to the female sex hormones estrogen and progesterone in early developmental years. However, conflicting reports have been obtained from *in vivo* and *in vitro* studies regarding the role of progesterone, particularly in mammary tumorigenesis (Rao *et al.*, 2009). The most common types are tumors from glandular tissue and include adenoma, carcinoma and adenocarcinoma. Benign mammary tumors appear earlier in life than malignant tumors, and younger animals usually have dysplasia or hyperplasia (Perez *et al.*, 2000). The incidence of malignant forms varies from 26 to 73% (Perez *et al.*, 2000). Morrison (1998) reported that carcinoma is being the most common malignant type. Surgical treatment remains the treatment of choice, except for inflammatory carcinoma or presence of distant metastases (Karayannopoulou and Lafioniatis, 2016).

Canine mammary tumors may originate from different cell types including luminal epithelial, myoepithelial and stroma cells. For accurate diagnosis and prognosis of canine mammary tumors, differentiation of these cell types is very important. Therefore, some specific markers such as cytokeratins, vimentin and RE were used by immunohistochemical techniques in the canine mammary tumors (Griffey *et al.*, 1993; Toniti *et al.*, 2010; Vos *et al.*, 1993; Mallofré, 2003).

The aim of the present study was to investigate the use of the immunohistochemical markers in the diagnosis of mammary gland tumors in bitches in the northeastern of Algeria.

Material and methods

Animals and tumors tissues collection

The present study was carried out on female dogs, with mammary gland tumors suspicion, from for provinces located in the North-east of Algeria (Annaba, Skikda, Constantine, Oum El Bouaghi). All animals were examined clinically before specimen collections. After general anesthesia, mastectomy of all tumoral glands was carried out following routine surgical techniques. The tissue specimens from tumors were obtained from 13 female dogs and fixed in formalin 10% as described elsewhere (Aydogan and Metin, 2013). All experimental procedures were approved by Institute of Veterinary Sciences of Constantine 1 University, Algeria.

Immunohistochemical study

For the immunohistochemical staining, tumor sections were routinely processed according to standard protocols and described elsewhere (Aydogan and Metin, 2013). Avidin-biotin peroxidase complex method was used on tumor sections (avidin-biotin peroxidase complex, Invitrogen Histostainplus Detection Kit, USA).

Tissue sections were deparaffinised, rehydrated and then antigen retrieval was applied by microwave heat for 10 minutes at medium voltage in a 10 mM citrate buffer, pH 6.0. After cooling at room temperature, the sections were incubated in 3% hydrogen peroxide (H₂O₂) for 30 minutes and then washed by phosphate buffer saline (PBS), pH 7.2, 3 times. Nonspecific staining was eliminated by 10 minutes incubation with normal goat serum at the room temperature. Excess normal serum was removed and slides were then incubated with primary antibody (Cytokeratin AE1/AE2, Vimentin, P63, CK20, CK5, 6& RE) at 4°C overnight. After washing the slides, the sections were incubated with biotinylated secondary antibody for 15 minutes and replaced in the streptavidin horseradish peroxidase (HRP) conjugate for 15 minutes at the room temperature. The color was developed with 3, 3'- diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, DAKO)-H₂O₂ in PBS for 5 minutes. Slides were counterstained with Harris Haematoxylin,

dehydrated and mounted with Entellan (Merck). In all slides, non-tumoral areas were used as internal positive control and specificity of primary markers was confirmed.

On each slide, different fields were observed and immunopositive reactions were demonstrated by the presence of brown cytoplasmic staining. The results were evaluated semi-quantitatively.

The semi-quantitative scoring (SQS) was performed as follows: +, weak expression; ++, moderate expression; +++, strong expression; -, negative. The tumors were classified according to WHO-AFIP

(World Health Organization–Armed Forces Institute of Pathology) classification.

Results

All of the cases used in this study were examined histopathologically, and then underwent an immunohistochemical examination. The next step was the expression intensity of the different immunohistochemically markers investigated in the 13 canine malignant mammary tumors. Evaluation of immunohistochemical data positivity was indicated by the presence of distinct dark brown nuclear or cytoplasmic staining and all markers are summarized in the following figures (Fig. 1-3).

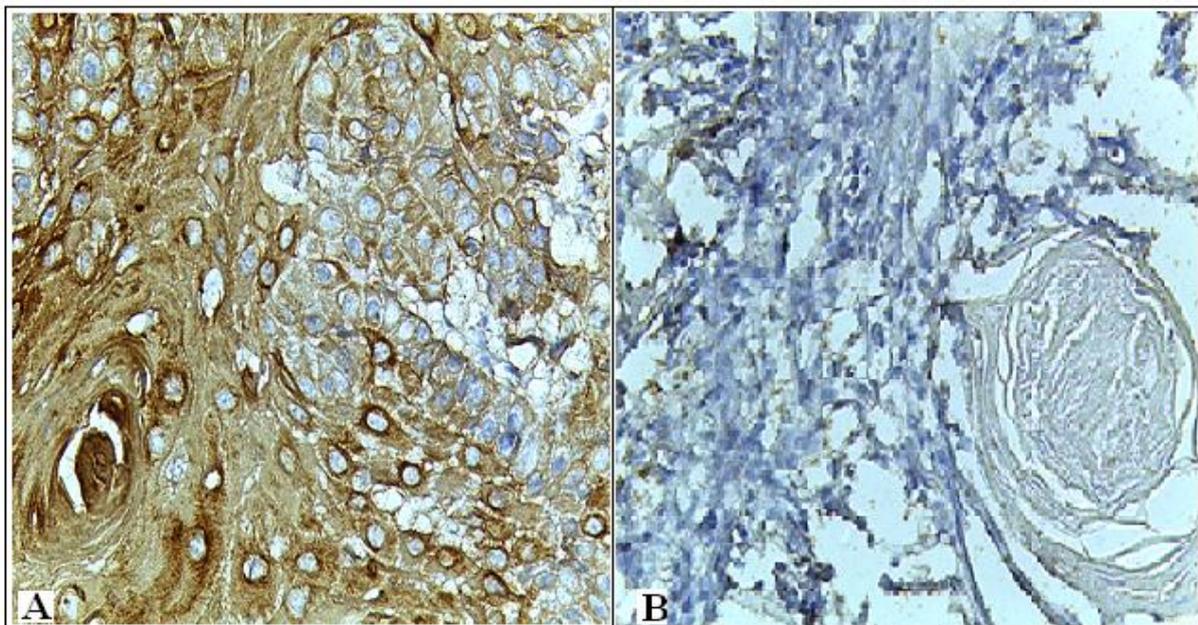


Fig. 1. Immunohistochemical Staining of Luminal Epithelial Tumors (spindle cell carcinoma). Note dark brown color of positive staining of AE1/AE2 (A) in cytoplasm but negative for CK20 (B). Counterstaining : Harris Hematoxylin.

The tumors were diagnosed as Squamous cell carcinoma (3 cases), Sarcomas (3 cases), Spindle cell carcinomas (2 cases), cribriform simple Carcinoma (2 cases) and the epithelial component is malignant, and the myoepithelium is benign in 3 cases. Cytokeratins AE1/AE2 was seen in all cases except in the spindle cell carcinoma. Vimentin can be used as a myoepithelial and mesenchymal cell marker in all cases except in the malinmyoepithelioma, P63 is a recently characterized p53 homologue, necessary to maintain an epithelial stem cell population. P63 is a

sensitive and specific myoepithelial marker in canine mammary tumors. Whereas CK 5,6 and RE were specifically detected in simple cribriform Carcinoma, cytokeratins CK20 were expressed in all cases except in the Squamous cell carcinoma.

Discussion

In this study cytokeratins (cytokeratins AE1/AE2, vimentin, P63, CK20, CK5, 6 and RE) were used as immunohistochemical markers; they allowed the identification of the lumino-epithelial and

myoepithelial origin of tumor cells in canine mammary tumors (female dogs). Normal and tumoral myoepithelia have a complex immunophenotype (epithelial and smooth muscle

characteristics) and because of this, high-molecular-weight cytokeratins and RE have been used as markers of myoepithelial origin in tumors (Destexhe *et al.*, 1993; Griffey *et al.*, 1993; Yaziji *et al.*, 2000).

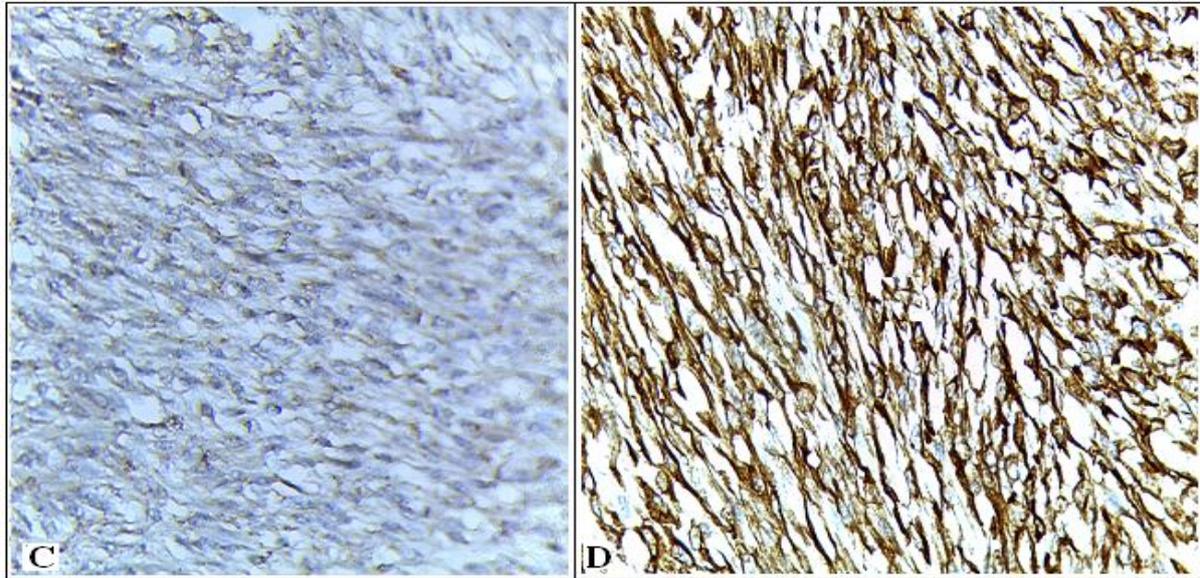


Fig.2. Immunohistochemical Staining of Myoepithelial Tumors (Mammary Sarcomas). Note dark brown positive staining of vimentin in myoepithelial cells and mesenchymal cells (C) but negative for p63 (D). Counter staining: Harris's Hematoxylin.

The cytokeratin AE1/AE2 monoclonal antibody is a combination of 2 monoclones (AE1 and AE2) and these antigens are expressed during epithelial cell differentiation in tumors. Cytokeratins are specific epithelial markers and the detection of their

expression in tumors has been widely used for specification of the epithelial origin of malignant cells (Bonnie, 2002; Bussolati *et al.*, 1986; Mallofré *et al.*, 2003).

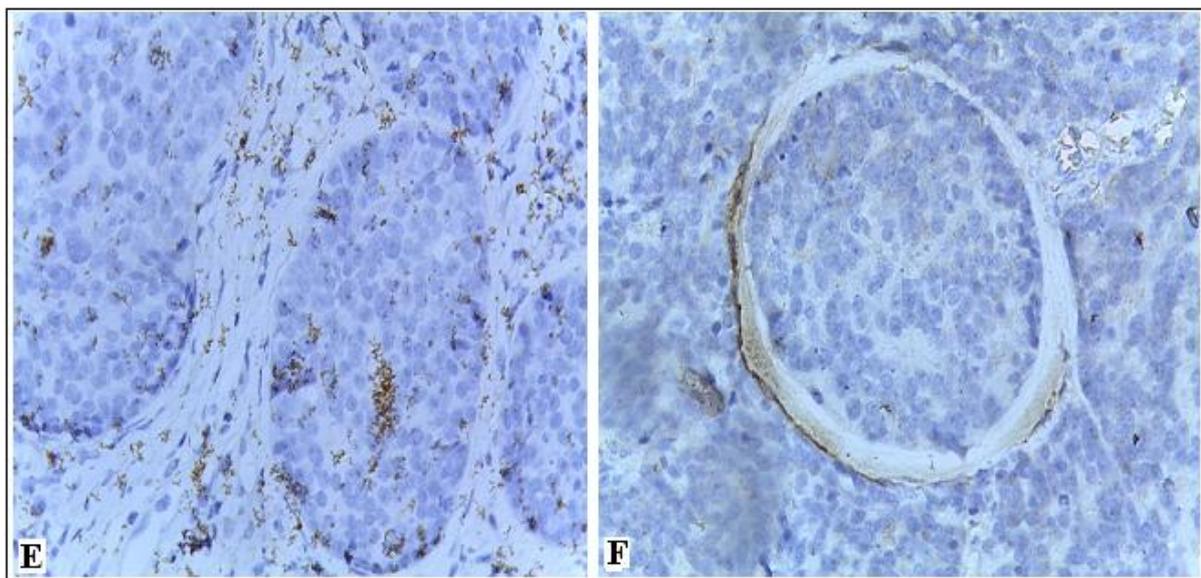


Fig.3. Immunohistochemical Staining of cribriform simple Carcinoma: Note negative for CK5, 6 and RE (E and F). Counter staining: Harris's Hematoxylin.

In the present study, cytokeratins AE-1/AE-2 were detected in luminal epithelial and myoepithelial cells in all cases except in the spindle cell carcinoma case. This finding revealed that the spindle shaped cells have not a myoepithelial origin.

Vimentin is a 57 kDa intermediated filament protein, it is stated as an important diagnostic marker in the histogenesis of tumors cells and mesenchymal components (Van Houdt *et Hellmén*, 2005). In this study, vimentin was observed in mesenchymal cells and myoepithelial cells.

In previous study, p63 gene is expressed in the basal cells of several organs, including myoepithelial origin of mammary gland tumor. It is highly specific because neither stromal fibroblast nor vascular smooth muscle cells are not colored (Gama *et al.*, 2003). P63 antigen displays a nuclear staining pattern. While vimentin and AE1/AE3, CK20, CK5, 6, RE antigens display a cytoplasmic staining pattern. The positive results would show brown-stained as reported elsewhere (Gama *et al.*, 2003; Gärtner *et al.*, 1999).

Conclusion

In the current study, the use of immunohistochemical markers (AE1/AE2, CK20, CK5, 6, RE, vimentin & P63) allowed distinguishing between canine mammary tumors of myoepithelial and lumino-epithelial cells lineage in female dogs. Based on these results, histopathological findings should be sustained by immunohistochemical markers before a definite diagnosis for canine mammary tumors.

References

Aydogan A, Metin N. 2013. Detection of cell origin by immunohistochemistry in canine mammary tumours. *Revue de Médecine Vétérinaire* **164(7)**, 395-399.

Bonnie LK. 2002. Immunohistochemical analysis of breast cells obtained by ductal lavage. *Cancer Cytopathology* **96**, 244-249.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10719>

Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, Pietribiasi F, Berardengo E. 1986. The immunohistochemical detection of lymph node metastases from infiltrating lobular carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer* **54**, 631-63.

Destexhe E, Lespagnard L, Degeyter M, Heymann R, Coignoul F. 1993. Immunohistochemical identification of myoepithelial, epithelial and connective tissue cells in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology* **30**, 146-154.
<http://dx.doi.org/10.1177/030098589303000207>

Gama A, Alves A, Gartner F, Schmitt F. 2003. p63: A novel myoepithelial cell markers in canine mammary tissues. *Veterinary Pathology* **40**, 412-420.
<http://dx.doi.org/10.1354/vp.40-4-412>

Gärtner F, Geraldes M, Cassali G. 1999. DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumors: Putative evidence for a common histogenesis. *Veterinary Journal* **158**, 39-47.
<http://dx.doi.org/10.1053/tvjl.1998.0333>

Griffey SM, Madewell BR, Dairkee SH, Hunt JE, Naydan DK, Higgins RJ. 1993. Immunohistochemical reactivity of basal and luminal epithelium-specific cytokeratin antibodies within normal and neoplastic canine mammary glands. *Veterinary Pathology* **30**, 155-161.
<http://dx.doi.org/10.1177/030098589303000208>

Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris A. 2005. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: Application of a human grading method. *Journal of Comparative Pathology*, **133**, 246-252.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.05.003>

Karayannopoulou M, Lafioniatis S. 2016. Recent advances on canine mammary cancer chemotherapy: A review of studies from 2000 to date. *Revue de Médecine Vétérinaire* **167(7-8)**, 192-200.

Mallofré C, Castillo M, Morente V, Solé M. 2003. Immunohistochemical expression of CK20, p53, and Ki-67 as objective markers of urothelial dysplasia. *Modern Pathology* **16(3)**, 187–191.

<http://dx.doi.org/01.MP.0000056628.38714>

Dias ML de M, Joanise M, Leon Andrade, Márcio B. de Castro, Paula D. Galera. 2016. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. *Pesquisa Veterinária Brasileira* **36(3)**, 181-186.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0100736X2016000300006>

Morrison WB. 1998. Canine and feline mammary tumors. In: *Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management*, WB. Morrison, Ed., Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, pp. 591–598.

Perez A, Pena L, Del Castillo N, Nieto AI. 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *Journal of Small Animal Practice* **41**, 287–291.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.17485827.2000.tb03203>

[x](#)

Rao NAS, Van Wolferen ME, Gracanin A, Bhatti SFM, Krol M, Holstege FC, Mol JA. 2009. Gene expression profiles of progesterin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors. *Journal of Physiology and Pharmacology Suppl* **1**, 73–84.

Toniti P, Sirivisoot S, Jandee P, Srimontri P, Puchadapirom P, Douchawee G, Kasorndorkbua C. 2010. AE1/AE3, Vimentin and p63 Immunolocalization in canine mammary gland tumours: roles in differentiation between luminal epithelial and myoepithelial lineages. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **11**, 227-230.

Van Houdt L, Hellmén E. 2005.

Immunohistochemical study of canine mammary gland tumors. Uppsala University Rudbeck Laboratory Department of Genetics and Pathology, Research Project, 29-55 P.

Vos J.H, Van DenIngh TS, Misdorp W, Molenbeek RF, Van Mil FN, Rutterman GR, Ivanyi D, Ramaekers FCS. 1993. Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and α -smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: malignant mammary tumors. *The Veterinary Quarterly* **14**, 96-102.

<http://dx.doi.org/01652176.1993.9694382>

Yaziji H, Gown AM, Sneige N. 2000. Detection of stromal invasion in breast cancer: the myoepithelial markers. *Advances in Anatomic Pathology* **7**, 100-109.

<http://dx.doi.org/10.1097/00125480-200007020-0000>