

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET  
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES  
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR VETERINAIRE

SOUS LE THEME

*BIOPSIE D'UNE TUMEUR: ETUDE  
HISTOPATHOLOGIQUE D'UNE TUMEUR*

PRESENTE PAR:

Mlle. BENGOUMANE AICHA  
Mlle. DERRAR ALIA

ENCADRE PAR:

Dr. HEMIDA HOUARI





This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

REMERCIEMENT  
AU BON DIEU GÉNÉREUX MISÉRICORDIEUX TOUTE

MA RECONNAISSANCE ET MON DÉVOUEMENT

JE TIENS EN TOUTE HUMILITÉ À REMERCIER  
MESSIEURS HEMIDA HOUARI, L'ENCADREUR QUI  
SANS SA COLLABORATION ET SES CONSEILS  
PRÉCIEUX, CETTE THÈSE N'AUROIT PU ÊTRE RÉALISÉE, MELLE  
MOSTFAOUI NASSIRA POUR SA PATIENCE  
ET SA GENTILLESSE AINSI QUE MES CONFRÈRES  
SARI YACINE ET MEGHAZZI QADA QUI ONT ÉTÉ  
PRÉSENTS ET UTILES À CHAQUE ÉTAPE DE MES  
INVESTIGATION AFIN DE RÉALISER CE MODESTE  
TRAVAIL QUI J'ESPÈRE APPORTERA QUELQUES  
LUMIÈRES DANS CE VASTE DOMAINE QU'EST LE  
VÉTÉRINAIRE.

## Dédicace :



*dédiée ce modeste travail à ceux qui m'ont offert cette chance*  
**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7

Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

*à apprécier sa vie à chaque instant de mon existence, ceux qui  
accompagné mon instruction, consolidé mes connaissances, et  
ont guidé mon chemin pour enfin réussir dans mes études : sont  
mes chers parents : MAALOUG KHEIRA*

*BOUZIANE*

*Ainsi que mon défint oncle khatir, que dieu l'accueille en son  
vaste paradis sans oublier mon autre oncle BELFDHAL  
SAID et BELFDHAL MLOUD*

*A mon très chers frère KADI et ma AICHA*

*A mes frères et mes sœurs*

*A mes oncles SOUFRIANI et ASSIA et leur maries,  
mes tantes SANGYA, RAMLA, LOHRA,  
FATMA*

*A mes chères amies ALIA, NADJET, SOUAD,  
NASSIRA*

*A mes amies de lycée HAFIDHA NAHAL  
KHADIDA*

*A toute la promotion 2007/2012*

*Aicha*

*Dédicace :*



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

*d'apprécier la vie à chaque instant de mon existence, ceux qui  
accompagné mon instruction, consolidé mes connaissances, et  
ont guidé mon chemin pour enfin réussir dans mes études : sont  
mes chers parents : YOUÛ ZINEÛ*

*DEÛRRA AHMED*

*À mon très chers frère M'HAMED et ma  
ZOÛÛRA, ma NEDJEMA*

*À mes sœurs et leurs maries, ABJ, TATAÛLA, les  
filles et MOHAMED*

*À mes nièces et neveux, mes oncles, mes tantes, mes cousins ;  
mes cousines*

*À mon oncle BOUZIANE et TATAKHEÛRA  
et leur enfants*

*À TATA DJAMÛLA,  
MUSTAPHA, WAÛÛD*

*À mes chères amies ASÛHA, NADÛÛT, SOUÛD*

*À toute la promotion 2007/2012*

*Alia*

## TABLE DES MATIERES

|  |    |
|--|----|
| PREMIERE PARTIE : Anatomie de la glande mammaire | 01 |
| 1- Anatomie de la glande mammaire                | 02 |
| a) Réseau artério-veineux                        | 02 |
| b) Réseau lymphatique                            | 03 |
| c) Histologie et cycle de développement          | 06 |
| d) Cycle de développement                        | 06 |
| e) Dioestrus                                     | 08 |
| f) Lactation                                     | 09 |
| g) Anoestrus                                     | 09 |



**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

|   |    |
|---|----|
| DEUXIEME PARTIE : Diagnostic et facteurs de pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne:                        | 10 |
| a-Généralités :   | 12 |
| b- Etude anatomoclinique des tumeurs mammaires chez la chienne :  | 13 |
| 1) Commémoratifs et anamnèse  | 13 |
| 2) Motifs de consultation   | 13 |
| 3) Signes cliniques et bilan d'extension  | 13 |
| 3-1) Analyse du processus tumoral au niveau local   | 13 |
| 3-1-1) Morphologie générale des tumeurs mammaires   | 13 |
| 3-1-2) Ulcération de la tumeur  | 14 |
| 3-1-3) Localisation du processus tumoral  | 14 |
| 3-1-4) Vitesse de croissance tumorale   | 15 |
| 3-1-5) Mode de croissance tumorale  | 15 |
| 3-1-6) Taille de la tumeur  | 15 |
| 3-2) Bilan d'extension régional   | 17 |
| 3-3) Bilan d'extension générale et examens complémentaires  | 18 |
| 4) Classification TNM et détermination du stade clinique : intérêt  | 21 |
| Pronostique   |    |
| 4-1) Classification TNM (42, 43 49, 68, 90)   | 23 |
| 4-2) Intérêt de la classification TNM dans la détermination d'un pronostic (90, 94)                                 | 23 |
| 5-Etude de critères cytologiques des tumeurs mammaires chez la chienne et intérêt pronostique :                     | 24 |
| 1) Les différents critères cytologiques et leur intérêt pronostique   | 24 |
| 2) Cytologie et analyse du contenu en ADN des cellules tumorales  | 27 |
| 3) Cytologie et analyse morphométrique du noyau   | 28 |
| 6-Etude de critères histopathologiques utilisés pour les tumeurs mammaires chez la chienne et intérêt pronostique : | 30 |
| 1) Nature histologique de la lésion   | 30 |
| 1-1) Classification de l'OMS (1974) et intérêt pronostique  | 30 |
| a) Classification de l'OMS (1974)   | 30 |
| b) Terminologie et définition des différents types histologiques (28, 49,57,90)                                     | 31 |
| c) Intérêt pronostique  | 35 |
| 1-2) Classification de l'OMS (1981) et intérêt pronostique  | 36 |
| 1-3) Classification simplifiée à visée histopronostique, selon Magnol et al.(1998) (49)                             | 37 |
| 2)Grading histologique de la tumeur :   | 39 |
| 2-1) Le grading de Scarff, Bloom et Richardson  | 39 |
| a) Présentation du grading  | 40 |
| b) Intérêt histopronostique :   | 40 |
| 2-2) Le grading de Gilbertson   | 42 |
| a) Présentation du grading  | 42 |
| b) Intérêt pronostique  | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 7- Le parcours d'une biopsie et son devenir dans un cabinet d'anatomo-pathologie | 46 |
| Qu'est ce qu'une biopsie ?   | 46 |
| Que faire du fragment biopsie ?  | 46 |
| Le cheminement jusqu'au laboratoire :  | 47 |
| - l'identification et la numérotation  | 47 |
| - Le diagnostic histologique   | 47 |
| - La fixation  | 47 |
| Les différentes étapes réalisées par le VIP :                                    | 48 |
| L'inclusion en paraffine :   | 49 |
| Coupe :  | 50 |
| Coloration des biopsies :  | 50 |
| Montage :  | 51 |
| Référence bibliographique  | 52 |



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message



## TABLEAU DES TABLEAUX

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

|   |  |    |
|---|--|----|
| - | Tableau n°1 : Vaccination lymphatique des glandes mammaires chez la chienne. D'après MENTIERE, 2003.....   | 03 |
| - | Tableau n°2 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la survie à deux ans chez la chienne. Selon Yamagami et al. 1996.....  | 15 |
| - | Tableau n°3 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la durée de survie. Selon Philibert et al. 2003.....   | 15 |
| - | Tableau n°4 : Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques, établie par l'OMS en 1980. Selon Magnol JP et al. ....  | 21 |
| - | Tableau n°5 : Détermination du stade TNM pour les tumeurs mammaires d'une chienne. Selon Magnol et al. Légendé : quelque soit.....   | 22 |
| - | Tableau n°6 : Proposition d'un grading cytologique pour les tumeurs mammaires chez la chienne.....   | 24 |
| - | Tableau n°7 : Comparaison de la fiabilité diagnostique de l'examen cytologique dans le cas de Tumeurs mammaires chez la chienne dans 2 études. (ALLEN S.W et al 1986).....               | 25 |
| - | Tableau n°8 : Classification histologique des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire. (HAMPE J.F et MISDORP W.1974).....  | 30 |
| - | Tableau n°9 : Taux de survie en fonction du type histologique de la tumeur mammaire. Selon Bonhert.....  | 34 |
| - | Tableau n°10 : Pourcentage de décès et temps de survie post chirurgical de chiennes atteintes De carcinomes mammaires. Selon Bonhert.....  | 34 |
| - | Tableau n°11: Classification des tumeurs mammaires : OMS 1981. Selon OMS 1980 .....  | 36 |
| - | Tableau n°12 : Classification simplifiée à visée histopronostique. Selon Magnol et al.....   | 37 |
| - | Tableau n°13 : Taux de survie après mastectomie en fonction de la classification Histopronostique. Selon Magnol et al.....   | 38 |
| - | Tableau n°14 : Grading de Scarff, Bloom et Richardson. Selon Lagadic .....   | 39 |
| - | Tableau n°15 : Taux de survie et répartition dans la population des tumeurs mammaires de la chienne, en fonction du grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson .SelonLagadic..... | 40 |
| - | Tableau n°16 : Classification de Gilbertson. Selon Gilbertson et al.....   | 41 |
| - | Tableau n°17 : Pourcentage de chiennes ayant développé une récurrence ou un nouveau carcinome infiltrant dans les 2 ans suivant la mastectomie. Selon Gilbertson et al...43              |    |

|   |  |    |
|---|--|----|
| - | <b>Figure 02 a 06</b> drainage des mamelles de la chienne d'après HOO PARIS 2003.....  | 04 |
| - | <b>Figure 07</b> drainage et connections lymphatique des mamelles de la chienne d'après VERSTEGEN et ONCLIN .....  | 05 |
| - | <b>Figure 08</b> structures histologiques des structures mammaires au repos et en activité physiologique d'après LAGADIC COHN et BENDIT .....                          | 06 |
| - | <b>Figure n° 9</b> : Cycle de développement de la mamelle, d'après VAN GARDEREN et al.....   | 08 |
| - | <b>Figure 10</b> : Aspect macroscopique d'une tumeur mammaire chez une chienne. (Brassart Gaëlle.....  | 12 |
| - | <b>Figure n°11</b> : Un autre cas de tumeur mammaire chez une chienne, atteinte également de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL).....             | 13 |
| - | <b>FIGURE N°12</b> : Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T). (PARODI A.L. 1983).....  | 15 |
| - | <b>Figure N°13</b> : Courbes de survie en fonction de l'infiltration métastatique du ganglion locorégional. (PARODI A.L. 1983).....                                    | 16 |
| - | <b>Figure n°14</b> : Métastases pulmonaires d'une chienne atteinte de tumeurs mammaires. (Unité d'imagerie de l'ENVL).....   | 17 |
| - | <b>figure n°15</b> : Un cas de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL).....   | 19 |
| - | <b>Figure n°16</b> : Vue rapprochée des lésions présentées par la chienne de la figure n°15, atteinte de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL)..... | 19 |
| - | <b>Figure n°17</b> : Exemple de syndrome de Cadiot-Ball (DISS N et al 2005).....   | 20 |
| - | <b>Figure n°18</b> : Histogénèse des principales tumeurs primitives de la mamelle de la chienne. Selon Magnol et al. ....  | 33 |
| - | <b>Figure n°19</b> : Critères histologiques du grading de Scarff, Bloom et Richardson, d'après l'OMS. Selon LAGADIC.....   | 39 |





This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
INTRODUCTION  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes chez la chienne, leur fréquence varie de 25% à 50% de l'ensemble des tumeurs selon les auteurs. Leur incidence est trois fois supérieure à celle du cancer du sein chez la femme.

Cette importance quantitative a conduit les scientifiques à s'intéresser aux phénomènes qui sont à l'origine de ces tumeurs afin de prévenir leur apparition. Devant l'abondance et la divergence des études publiées, nous avons décidé de faire une revue bibliographique actualisée, aussi complète que possible.

Dans un premier temps, des rappels de l'anatomie, la physiologie et l'histologie de la glande mammaire de la chienne seront évoquées.

Ensuite, les événements induisant la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale et enfin les types histologiques des tumeurs mammaires canines seront traités.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

# **Première partie :**

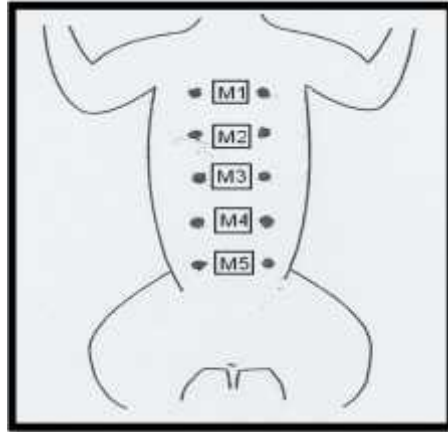
## **Anatomie de la glande mammaire**



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

### 1- Anatomie topographique :

La mamelle est une glande exocrine propre aux mammifères, adaptée à la sécrétion d'un liquide nutritif pour le jeune, le lait. La chienne possède, en général, 5 paires de mamelles réparties en 2 chaînes latérales, droite et gauche, séparées par la ligne médiane (BEDUN, 2003) (figure 01).



**Figure 01 : Représentation schématique des mamelles de la chienne (vue ventrale)**

(LAGADIC M, COHN-BENDIT F. 1995)

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

#### a- Réseau artério-veineux :

Dans la glande mammaire normale, on observe de nombreuses connexions vasculaires entre les différentes mamelles à l'intérieur d'une même chaîne, mais aussi entre les chaînes mammaires droite et gauche (VERSTEGEN J et ONKLIN K. 2003).

Il est important de se rappeler que les réseaux lymphatiques et vasculaires sont profondément modifiés, voire totalement remodelés, par l'apparition d'une lésion cancéreuse, et qu'ils varient alors selon son développement, son type histologique, son envahissement (VERSTEGEN J et ONKLIN K. 2003).

Les mamelles M1 et M2 sont irriguées par les branches ventrales et latérales de l'artère et de la veine thoraciques internes, thoraciques latérales et par les artères et les veines intercostales. La mamelle M3 est irriguée par l'artère et la veine épigastriques crânielles superficielles (MENTIERE C, 2003). L'artère et la veine épigastriques caudales superficielles irriguent les mamelles M4 et M5.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Le drainage lymphatique des mamelles de la chienne, présenté dans le tableau 01, est désormais admis par la majorité des vétérinaires (**HOO-PARIS S, et al 2003**) (cf. figures 02 à 6).

**Tableau 01 : Vascularisation lymphatique des glandes mammaires chez la chienne,**

**D'après MENTIERE, 2003.**

| <b>Mamelle</b>                          | <b>Nœuds lymphatiques</b>  |
|---|--|
| Thoracique antérieure<br>ou M1 (ou T1)  | - Nœud lymphatique axillaire<br>- Nœud lymphatique sternal crânial   |
| Thoracique postérieure<br>ou M2 (ou T2) |  |
| Abdominale antérieure<br>ou M3 (ou A1)  | - Nœud lymphatique axillaire<br>essentiellement mais aussi<br>drainage caudal (nœud lymphatique<br>inguinal superficiel) |
| Abdominale postérieure<br>ou M4 (ou A2) | - Nœud lymphatique inguinal superficiel  |
| Inguinale ou M5 (ou I)                  | - Nœud lymphatique inguinal superficiel<br>- Nœud lymphatique ilio-sacré   |



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message



**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

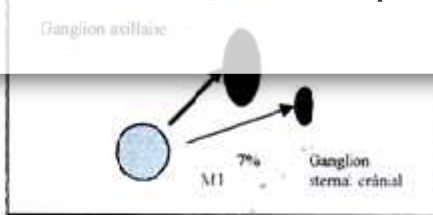


Figure n° 2

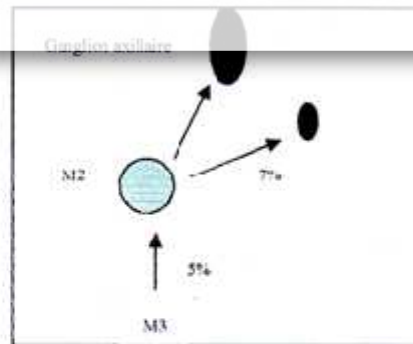


Figure n° 3

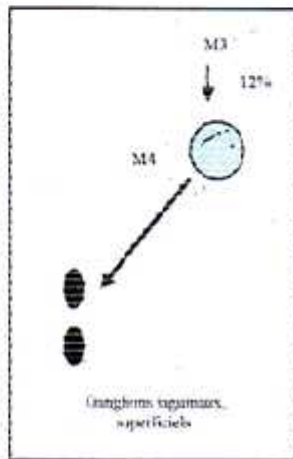


Figure n° 5

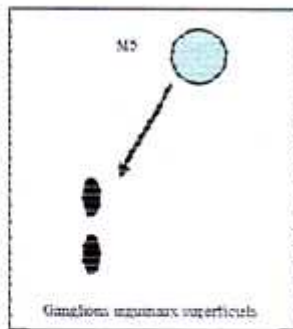


Figure n° 6

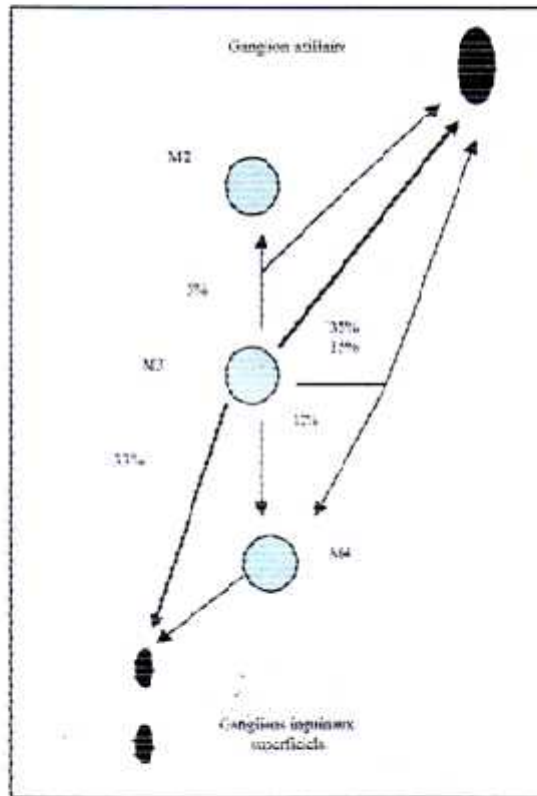


Figure n° 4

Figure n° 2 : Drainage lymphatique de M1 : La mamelle thoracique antérieure est principalement drainée par le ganglion axillaire, et accessoirement (7%) par le ganglion sternal crânial.

Figure n° 3 : Drainage lymphatique de M2 : La mamelle thoracique postérieure est principalement drainée par le ganglion axillaire, et accessoirement (7%) par le ganglion sternal crânial. Il existe des connexions lymphatiques entre la mamelle thoracique postérieure et la mamelle abdominale antérieure.

Figure n° 4 : Drainage lymphatique de M3 : La mamelle abdominale antérieure est essentiellement drainée par le ganglion axillaire et par les ganglions inguinaux superficiels. Il existe également des connexions lymphatiques entre cette mamelle et les mamelles thoracique postérieure et abdominale postérieure.

Figure n° 5 : Drainage lymphatique de M4 : La mamelle abdominale est drainée par les ganglions inguinaux superficiels. De plus, elle reçoit des afférences lymphatiques de la mamelle abdominale antérieure.

Figure n° 6 : Drainage lymphatique de M5 : La mamelle inguinale est exclusivement drainée par les ganglions inguinaux superficiels.



Cependant, récemment VERSTEGEN et ONCLIN ; 2003 ont réfuté l'existence d'un drainage de la mamelle abdominale postérieure (M3) par le nœud lymphatique inguinal superficiel. Inéquivalent, cette constatation présente un intérêt chirurgical, ainsi qu'une importance essentielle dans l'établissement d'un pronostic (VERSTEGEN J et ONCLIN K. 2003) (cf. figure n° 7).

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Des connections lymphatiques seraient ainsi observées entre les différentes paires de mamelles (VERSTEGEN J et ONKLIN K. 2003) (cf. figure n° 7):

- Quelques connections entre M1 et M2,
- Des connections importantes et directes entre M2 et M3,
- De nombreuses anastomoses physiologiques entre M3 et M4,
- Des connections lymphatiques importantes et directes entre M4 et M5.

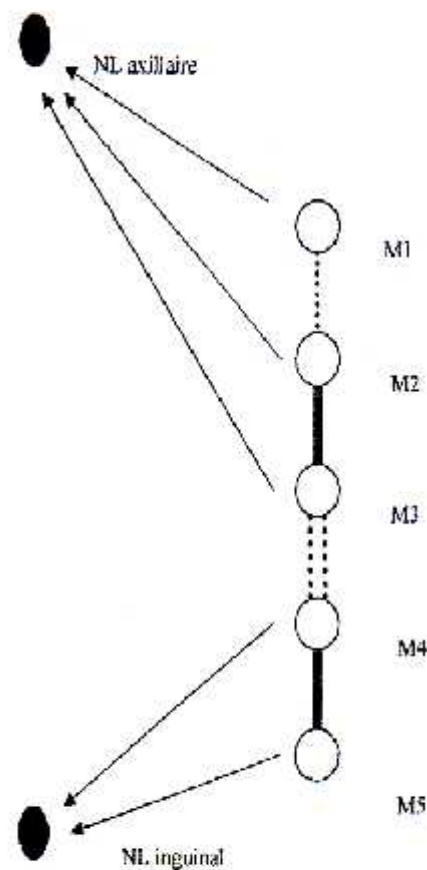


Figure n° 7 Drainage et connections lymphatiques des mamelles de la chienne, d'après VERSTEGEN et ONCLIN



Histologie et cycle de développement :

**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

F. 1995).

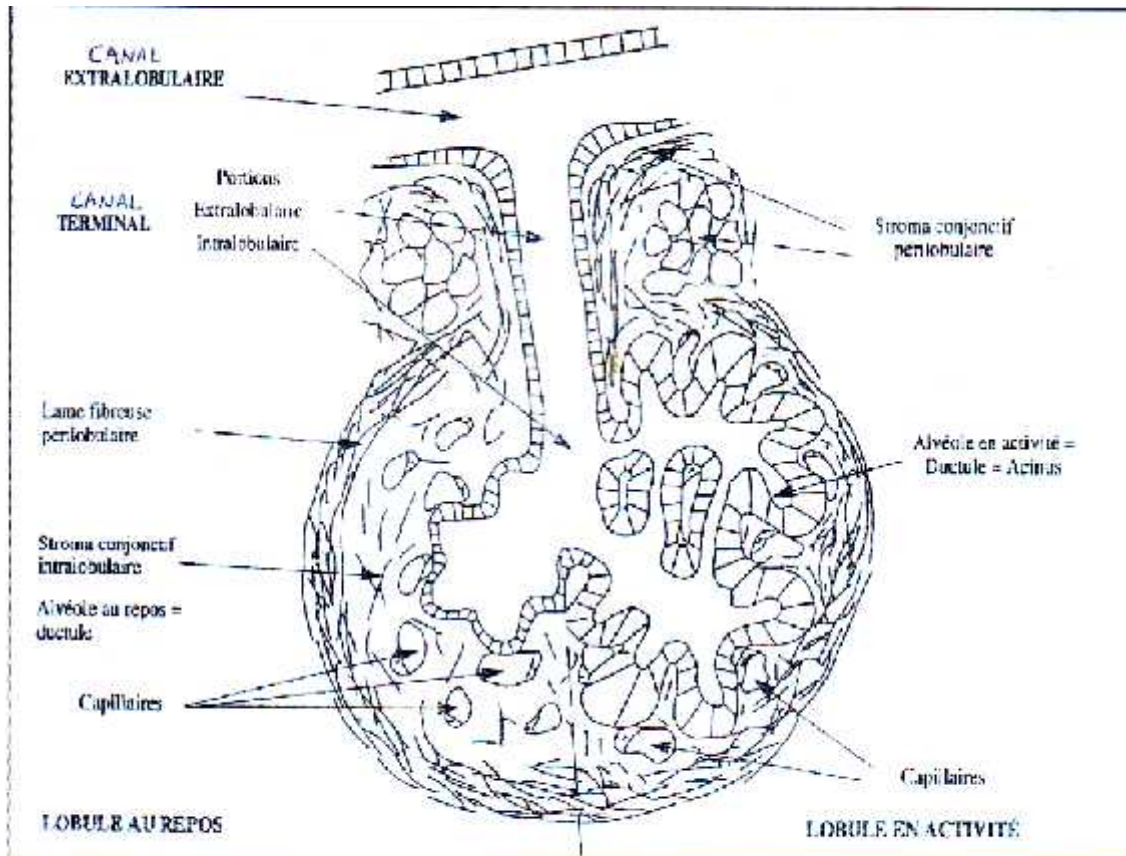


Figure n° 8 Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT

Des cellules myoépithéliales sont présentes au long des structures épithéliales, canalaire et lobulaires. Elles ont des propriétés contractiles et se situent entre la lame basale et les cellules épithéliales (LAGADIC M et COHN-BENDIT F. 1995).





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 ovarienne et hypothalamo-hypophysaire. Elle subit des phases successives de développement, de sécrétion, d'involution et de repos.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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

Sous l'influence des œstrogènes des premières chaleurs, les canalicules prolifèrent. L'hormone de croissance agit, certainement par l'intermédiaire de IGF I, en synergie avec les œstrogènes pour permettre la formation des conduits terminaux (**KLEINBERG DL. 1998**).

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.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

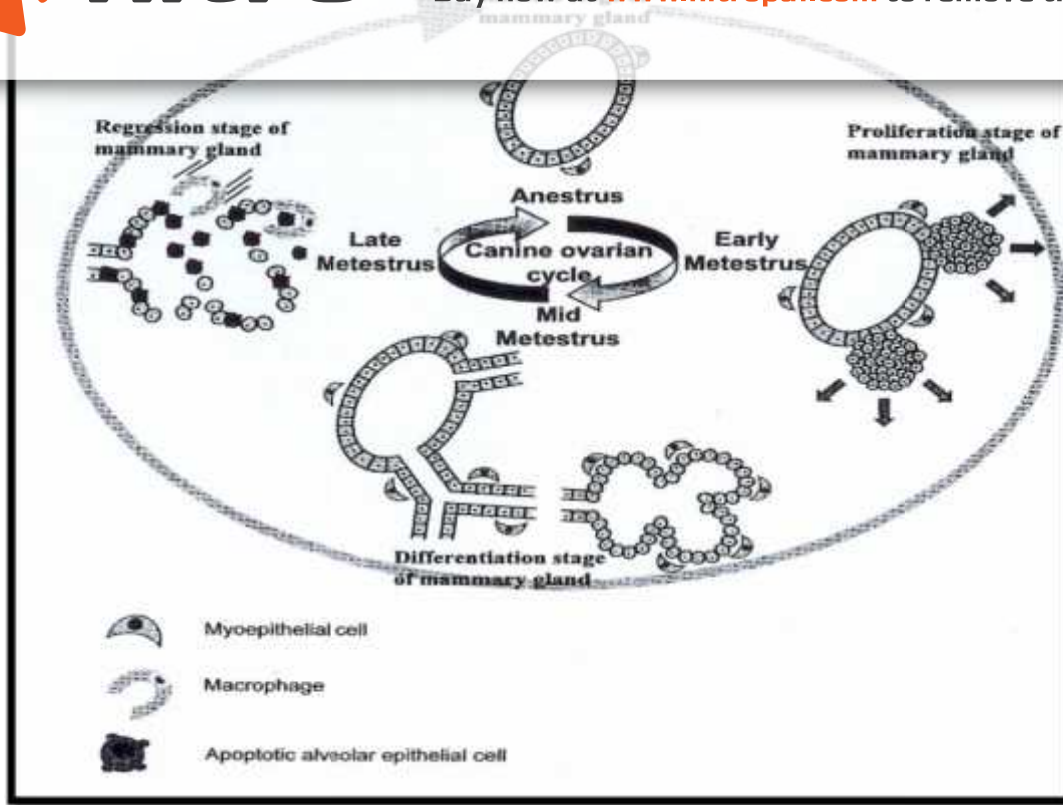


Figure n° 9 : Cycle de développement de la mamelle, d'après VAN GARDEREN et al.

*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*  
*EarlyMetestrus : Métoestrus précoce Myoepithelialcell : cellules myo-épitthéliales*  
*MidMetestrus : Métoestrus moyen Macrophage : macrophage*  
*LateMetestrus : Métoestrus tardif Apopticalveolarepithelialcell : cellule épithéliale alvéolaire en apoptose*

#### d- Chaleurs :

En phase folliculaire, lors des chaleurs, l'augmentation du taux d'oestrogènes circulants provoque le développement des structures canaliculaires et du stroma (LAGADIC M et COHN-BENDIT F. 1995).

#### e- Dioestrus :

La progestérone, en synergie avec la remontée du taux d'oestrogènes (débutant après le 25ème ou le 30ème jour de gestation), contribue à la phase de croissance et de différenciation des acini mammaires (FONTBONNE A, BUFF S, GARNIER F. 2000). La prolifération du système



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

glandulaire et des cellules myoépithéliales dépend alors des œstrogènes et de la progestérone (GADIC M et COHN-BENDIT F, 1995). La mamelle de la chienne se développe qu'il y ait gestation ou non. Elle se différencie en tissu glandulaire lobulo-alvéolaire ( figure n° 9).

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 (LEFRANCOIS T et TIRET L, 2001). 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 (LEFRANCOIS T et TIRET L, 2001).

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

#### **f- 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 (LEFRANCOIS T et TIRET L, 2000-2001). 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 (FONTBONNE A, BUFF S, GARNIER F. 2000) ( figures n° 9). Lors du sevrage, le parenchyme glandulaire de la mamelle subit une involution. Toutes les concentrations des hormones trophiques pour la mamelle (progestérone, œstradiol, hormone de croissance, prolactine, Insulin-like Factor I) sont basses. Cette absence d'hormones provoque l'augmentation de la concentration en IGFBP-520 et donc la séquestration des IGF, par suite on observe une mort cellulaire par apoptose (figure n° 9).

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

#### **g- Anoestrus :**

L'anoestrus constitue une période inactive pour la glande mammaire (figure n°9). La glande mammaire est alors principalement constituée de canaux.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

## **DEUSIEME PARTIE :**

**Diagnostic et facteurs de pronostic des**

**Tumeurs mammaires chez la chienne**



Généralités :

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

COHN-BENDIT F, et al 1995)

Une classification a été proposée, en 1974, par l'organisation mondiale de la santé. Elle s'inspire de la classification humaine et repose essentiellement sur une description morphologique (HAMPE J.F et MISDORP W.1974)

L'examen histologique détermine trois catégories pouvant coexister le long d'un même chaîne mammaire ou au sein d'une même mamelle : les tumeurs malignes, les tumeurs bénignes et les dysplasies. (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995)

### Les dysplasies :

Elles sont la conséquence d'altérations des mécanismes de prolifération et d'involution du tissu glandulaire, au cours de ses modifications cycliques. On distingue les dysplasies typiques et les dysplasies atypiques, en fonction du degré de différenciation des cellules épithéliales que l'on observe. Il n'est pas rare d'observer des lésions dysplasiques du parenchyme glandulaire en association avec des tumeurs : il est alors difficile de prévoir et de juger de l'évolution propre des lésions dysplasiques (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995).

Pendant, il a été démontré que les chiennes atteintes de dysplasies atypiques présentaient un risque significativement plus élevé de développer un carcinome plus de 2 ans après la mastectomie. Les dysplasies doivent donc être considérées comme des mastopathies pré-cancéreuses (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995).

### Les tumeurs bénignes :

Elles représentent, selon les études de 40 à 70% de l'ensemble des cancers mammaires chez la chienne. Ces différences dans les pourcentages reflètent la difficulté de définir des critères objectifs de bénignité de la tumeur. On retiendra qu'environ 50% des tumeurs mammaires sont bénignes chez la chienne, et donc de pronostic excellent après exérèse chirurgicale (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995).

### Les tumeurs malignes :

Elles regroupent les carcinomes et les sarcomes. Les carcinomes sont des tumeurs épithéliales, qui représentent près de 85% des tumeurs mammaires malignes.

Les adénocarcinomes sont les tumeurs malignes épithéliales les plus fréquentes. La classification distingue, au sein des carcinomes, les types complexes constitués de cellules



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

### 1) Commémoratifs et anamnèse :

Il s'agit souvent d'une chienne âgée de 8 à 10 ans, non stérilisée ou tardivement (MAGNOL JP. 1998at al). La chienne est, la plupart du temps, en bon état général. La durée d'évolution des signes cliniques est très variable : de quelques jours à plusieurs mois (MAGNOL JP.1998 et SORENMO K. 2003).

### 2) Motifs de consultation :

La consultation a lieu souvent suite à la détection de nodules mammaires par le propriétaire. Mais ces nodules peuvent être une découverte fortuite par le praticien, au cours d'une consultation pour un autre motif (LAGADIC M et al ; 1995).

### 3) Signes cliniques et bilan d'extension :

#### 3-1) Analyse du processus tumoral au niveau local :

##### 3-1-1) Morphologie générale des tumeurs mammaires :

Les signes localisés à la mamelle sont en général des tumeurs bien visibles et/ou palpables. Elles se présentent sous la forme de masses ou nodules, qui peuvent être simples ou multiples, unilatérales ou bilatérales. Dans 50 à 60% des cas, il y plus d'un nodule (MORRISON W.B, 2002, et SORENMO K. 2003).



Figure 10 : Aspect macroscopique d'une tumeur mammaire chez une chienne.

(Brassart Gaëlle)



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message



**Figure n°11 : Un autre cas de tumeur mammaire chez une chienne, atteinte également de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL)**

### **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 (**HELLMEN E et al 1993**). Cependant, c'est un facteur pronostique à nuancer, car il peut être source d'erreurs. En effet, la nécrose ischémique de tumeurs bénignes volumineuses peut être confondue avec l'ulcération de tumeurs malignes.

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

### **3-1-3) Localisation du processus tumoral :**

Dans 65 à 70% des cas de tumeurs, ce sont les mamelles caudales M4 et M5 qui sont le plus fréquemment atteintes (**RUTTEMAN G et al 2001**). Repérer avec précision la ou les glandes atteintes est une étape indispensable : en effet, cela conditionne l'examen clinique du système lymphatique par la suite.

Nous devons noter que la localisation des tumeurs sur la chaîne mammaire ainsi que leur nombre ne sont pas des facteurs pronostiques.



#### 3-1-4) Vitesse de croissance tumorale :



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Le praticien doit également préciser, 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 **Perez Alenza et al ; 1997**, ne montre pas de lien significatif entre la vitesse de croissance tumorale et la survie (**PEREZ ALENZA M.D et al ; 1997**). Ce paramètre pourrait donc être intéressant à suivre, mais cela reste un critère peu fiable.

#### 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 (**SORENMO K. 2003**).

Une étude, menée par **Yamagami et al. en 1996**, a montré qu'une croissance tumorale selon un mode infiltrant avec adhérence à la peau ou au tissu environnant était de mauvais pronostic. Les auteurs ont noté une diminution du taux de survie à deux ans. (**YAMAGAMI T et al ; 1996**)

Mais, une étude menée par **PEREZ ALENZA M.D et al, 1997** 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 croissance tumorale peut être considérée comme un facteur pronostique intéressant.

#### 3-1-6) Taille de la tumeur :

Plusieurs études ont montré que le taux de survie ainsi que le taux de métastases sont significativement corrélés à la taille de la tumeur mammaire.

Comme le démontre les données présentées dans le tableau n°2 et n°3 et la figure n°10, 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 (**PHILIBERT J et al .C2003**)

Cependant, il faut savoir qu'une petite tumeur peut être maligne. De même, une grosse tumeur peut être bénigne. (**MAGNOL JP 1998**)





Tableau n°2 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la survie à deux ans chez la

chienne. Selon Yamagami et al. 1996

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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

Tableau n°3 : Lien entre la taille d'une tumeur mammaire et la durée de survie.

Selon Philibert et al. 2003.

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

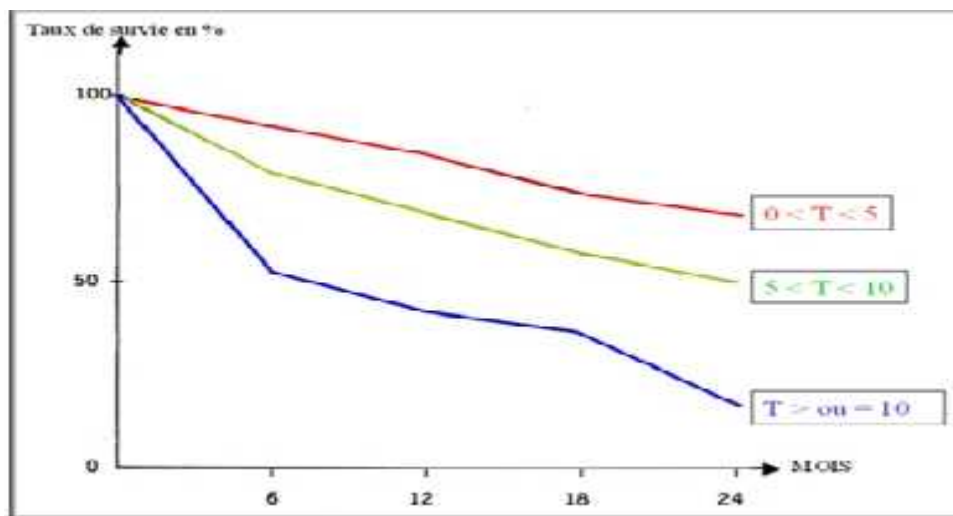


FIGURE N°12 : Courbes de survie en fonction de la taille de la tumeur (T). (PARODI A.L. 1983)

### 2.2) Bilan d'extension régional:

**nitro** This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7 Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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 régional 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. (CHANG S.C et al 2005)

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 locorégionaux 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°11 montre bien que le taux de survie diminue en présence de métastase ganglionnaire.

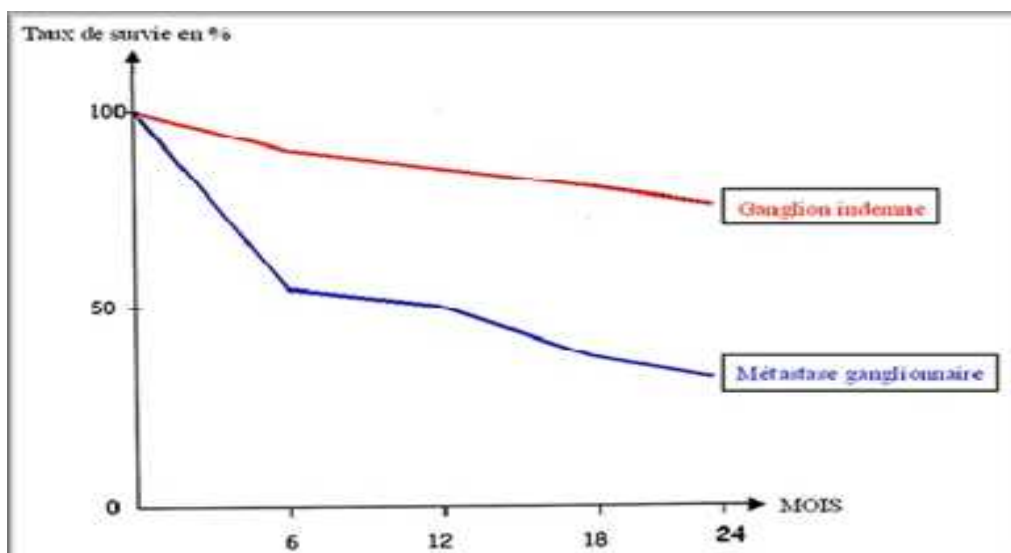


Figure N°13 : Courbes de survie en fonction de l'infiltration métastatique du ganglion locorégional. (PARODI A.L. 1983)



2.3) Bilan d'extension générale et examens complémentaires :

Ces métastases à distance, qui constituent un facteur pronostique fort. Il concerne plusieurs organes cibles.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Dans les poumons:

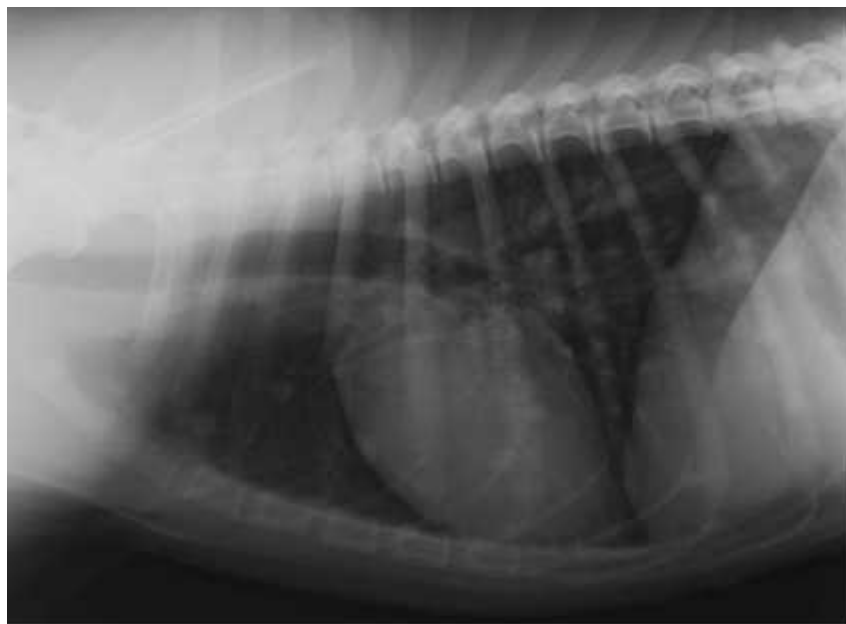
Les poumons représentent le site d'implantation privilégié des métastases à distance des tumeurs mammaires cancéreuses : environ 80% des métastases observées. Il faut savoir que ces métastases ne s'accompagnent pas automatiquement de signes cliniques comme la dyspnée ou la toux. (DJUPSJÖBACKA A et al 2003)

En routine, la radiographie est utilisée dans la recherche des métastases pulmonaires. Il est souvent conseillé de réaliser deux clichés radiographiques thoraciques en décubitus latéral droit et gauche ou deux clichés orthogonaux. Mais, la radiographie reste une technique peu sensible : le nodule métastatique doit avoir une taille minimale de 5 mm pour être radiographiquement visible.

Les métastases pulmonaires se manifestent sous l'aspect :

- de nodules (diamètre de 3 à 30 mm) multiples à bords nets ou flous,
- de masses (diamètre >30 mm) unique ou multiples à bords nets ou flous.

L'image caractéristique reste celle dite en « en lâcher de ballons », correspondant à des masses multiples à bords nets (voir figure n 14).



**Figure n°14 : Métastases pulmonaires d'une chienne atteinte de tumeurs mammaires. (Unité d'imagerie de l'ENVL)**



Le scanner est une technique d'imagerie intéressante pour la recherche de métastases  
mammaires dans le cas de tumeurs mammaires.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Réaliser un bilan d'extension permet, au praticien, d'orienter son pronostic.

#### **Au niveau des os, du foie, de l'encéphale :**

Une boiterie douloureuse doit conduire à la réalisation de radiographies de l'os atteint. Les métastases osseuses sont cependant rares. Ce sont des lésions ostéolytiques à contours nets sans réaction périoste. (LAGADIC M et al, 1995)

Des métastases au niveau de l'encéphale sont possibles. En cas de convulsions, sans altération du bilan hématobiochimique, le praticien peut réaliser un examen tomodensitométrique.

Une anomalie de l'analyse biochimique hépatique, ou la palpation d'une masse abdominale antérieure, peut nécessiter le recours à l'échographie.

En pratique, l'exploration de ces autres sites n'est réalisée que lorsque le tableau clinique est évocateur.

#### **Métastases cutanées de tumeurs mammaires :**

Ce type de métastases est rare. Ce sont, souvent, des nodules rougeâtres, progressivement coalescents par formation de plaques, et ulcérés. On note fréquemment un prurit et une douleur. Au départ, les lésions se situent sur le revêtement cutané proche de la tumeur ; mais, elles gagnent rapidement les zones voisines, pour se retrouver au niveau des autres mamelles, des ars et de la ligne blanche. On peut, parfois, observer la présence de bulles sous-épidermiques, qui sont le témoin de l'embolisation de cellules tumorales. Des localisations plus éloignées sont également possibles, comme sur la tête et les doigts. La présence d'une carcinomatose cutanée est révélatrice d'un pronostic très sombre, avec une espérance de vie très réduite. La carcinomatose cutanée (MULLER A., GUAGUERE E., DEVAUCHELLE P. 1998)

**Figure n°15 et n°16 montrent un cas de carcinomatose cutanée chez une chienne, présentée à la consultation de dermatologie de l'école nationale vétérinaire de Lyon.**



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message



**Figure n°15 : Un cas de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL)**



**Figure n°16 : Vue rapprochée des lésions présentées par la chienne de la figure n°15, atteinte de carcinomatose cutanée. (Unité de dermatologie de l'ENVL)**



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

-la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

-le syndrome de Cadiot-Ball caractérisé par des déformations douloureuses des extrémités distales d'un ou des quatre membres. Il est à noter que l'hypercalcémie est rare, dans ce cas. (COHN-BENDIT F, 1994)



Figure n°17 : Exemple de syndrome de Cadiot-Ball (DISS N et al 2005)

#### 4) Classification TNM et détermination du stade clinique : intérêt pronostique

##### 4-1) Classification TNM :

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. (LAGADIC M et al 1995).

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

T : étude de la tumeur primitive

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

N : étude des nœuds lymphatiques loco-régionaux



**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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 n°4 : Classification TNM pour les tumeurs mammaires des animaux domestiques, établie par l'OMS en 1980. Selon Magnol JP et al.**

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





À partir des critères décrits dans le tableau n°4, on peut déterminer 4 stades cliniques, définis selon le tableau n°5. Chaque observation du praticien est attribuée une note et c'est le score global qui détermine le stade clinique.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Tableau n°5 : Détermination du stade TNM pour les tumeurs mammaires d'une chienne.

Selon Magnol et al. Légendé : quelque soit

| Stade TNM  | Association TNM correspondante        |
|------------|---------------------------------------|
| <b>I</b>   | T1 N0, N1a M0                         |
| <b>II</b>  | T0 N1 M0<br>T1 N1 M0<br>T2 N0, N1a M0 |
| <b>III</b> | T3 qqs N M0<br>qqs T qqs N M0         |
| <b>IV</b>  | qqs T qqs N M1                        |

#### 4-2) Intérêt de la classification TNM dans la détermination d'un pronostic :

Plus le stade TNM augmente, plus le pronostic est sombre. La classification TNM constitue un moyen pratique afin de donner une première évaluation du pronostic. (SORENMO Ket al. 2003)

#### Conclusion sur l'étude anatomoclinique des tumeurs mammaire chez la chienne :

L'étude de différents paramètres cliniques a permis de progresser dans la détermination du pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne. L'utilisation de la classification TNM des tumeurs mammaires permet un premier bilan d'extension clinique de la tumeur. L'accessibilité de cette classification par les praticiens constitue un atout considérable.

Cependant, ce type de classification est imparfait. Un simple examen clinique apparaît insuffisant. En effet, il ne faut pas oublier qu'une hypertrophie ganglionnaire ne signifie pas forcément que le ganglion est infiltré par des métastases. De plus, la petite taille d'une tumeur ne permet pas d'exclure son caractère malin. De même, toutes les tumeurs volumineuses ne sont pas forcément malignes. Le recours à la cytologie ou à l'histologie ganglionnaire, ainsi que de la tumeur, apparaît donc indispensable pour l'établissement d'un pronostic.





This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Étude de critères cytologiques des tumeurs mammaires chez la chienne et intérêt pronostique :  
La cytologie par ponction à l'aiguille fine présente de nombreux avantages : c'est une technique simple, rapide, non traumatique et sans danger à réaliser. (HELLMEN E et LINDGREN A, 1989)

Les applications cliniques du diagnostic par examen cytologique des tumeurs mammaires sont nombreuses. En effet, en cas de bénignité de la tumeur, le propriétaire et le vétérinaire pourront décider de ne pas opérer l'animal ou de reporter la chirurgie, en particulier lorsque celui-ci présente une maladie intercurrente. De même, en cas de malignité de la tumeur et donc d'un mauvais pronostic, la décision de ne pas opérer pourra être prise, afin d'éviter à l'animal de subir une lourde chirurgie. Enfin, déterminer, entre différents nodules, lesquels sont bénins ou malins, pourrait permettre de planifier l'ordre d'exérèse des différentes masses. (ALLEN S.W., PRASSE K.W., MAHAFFEY E.A, 1986)

### 1) Les différents critères cytologiques et leur intérêt pronostique :

Lors d'un examen cytologique d'une tumeur mammaire, les critères de malignité significatifs recherchés sont :

- une variabilité dans la taille des noyaux
- des formes nucléaires géantes
- des distorsions des membranes nucléaires ou cytoplasmiques (rares)
- une variation de forme ou de taille de la chromatine
- un nombre de nucléoles anormal
- des formes et des tailles de nucléoles anormales
- un fort rapport nucléo-cytoplasmique

Une étude, menée en **1986**, par **Allen et al. ALLEN S.W., PRASSE K.W., MAHAFFEY E.A** a tenté de définir la validité de ces différents critères cytologiques. Il s'agit d'une comparaison des résultats histologiques et cytologiques (de 2 cytologistes différents) de 75 prélèvements effectués sur 33 chiennes atteintes de tumeurs mammaires.



L'absence de cohésion cellulaire, les formes anormales de noyaux (en dehors des formes) et la multi-nucléation n'ont pas été considérés comme des critères significatifs pour évaluer le caractère malin du caractère bénin.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Dans cette étude, les auteurs ont proposé un grading cytotologique présenté dans le tableau n°6 et en ont étudié sa validité et sa valeur pronostique.

Principe d'utilisation du grading : ils ont attribué une note de 1 à chaque critère cité dans l'encadré précédent. Ces critères sont en faveur d'un caractère malin de la tumeur. Ensuite, ils ont fait le total et ils ont reporté cette note dans le tableau suivant.

**Tableau n°6 : Proposition d'un grading cytotologique pour les tumeurs mammaires chez la chienne.**

| Note attribuée suite à l'examen cytotologique | Classification de la tumeur |
|---|-----------------------------|
| 0-3   | Tumeur bénigne              |
| 4-7   | Analyse non concluante      |
| 8-10  | Tumeur maligne              |

Les résultats obtenus par les 2 différents cytologistes de l'étude sont reportés dans le tableau n°6.

Une étude, menée par **Hellmen** et **Lindgren** en **1989**, a également étudié la validité de l'utilisation de la cytologie afin d'établir un pronostic dans le cadre des tumeurs mammaires chez la chienne. Les résultats obtenus sont également reportés dans le tableau n°7.

Tableau n°7 : Comparaison de la fiabilité diagnostique de l'examen cytologique dans le cas de



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

|                            | Etude menée par Allen et al. (1986) |               | Étude menée par Heilmann et Lindgren (1989) |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------|---|
|                            | Cytologiste 1                       | Cytologiste 2 |   |
| Faux positifs              | 3%                                  | 0%            | Non calculé                                 |
| Faux négatifs              | 22%                                 | 36%           | Non calculé                                 |
| Sensibilité                | 25%                                 | 17%           | 65%   |
| Spécificité                | 62%                                 | 49%           | 94%   |
| Valeur prédictive positive | 90%                                 | 100%          | 93%   |
| Valeur prédictive Négative | 75%                                 | 59%           | 67%   |
| Valeur diagnostique        | 79%                                 | 66%           | 79%   |

La valeur diagnostique et la valeur prédictive positive semblent significatives. Cependant, il faut noter que les auteurs ont exclu, de leurs calculs, les cytologies non concluantes. Si on tient compte de ces valeurs, la valeur diagnostique chute à 44% pour le cytologiste 1 et 33% pour le cytologiste 2 dans l'étude menée par Allen et coll.

Ces études montrent donc qu'il est difficile d'établir un diagnostic et un pronostic fiable avec la cytologie pour les cancers mammaires de la chienne.

Les limites de la cytologie sont connues. En effet, certaines tumeurs mammaires sont des tumeurs mammaires hétérogènes, mêlant plusieurs contingents cellulaires de malignité variable. Des erreurs par défaut sont alors possibles si les cytoponctions sont peu représentatives de l'ensemble de la tumeur. Des erreurs par excès sont également possibles : en effet, il peut exister au sein de la tumeur de nombreuses cellules dysplasiques, parfois très atypiques, dont l'aspect est similaire à celui de cellules malignes. (LAGADIC M et al 1995)



Conclusion partielle concernant l'utilisation de la cytologie pour les tumeurs mammaires :

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

L'examinateur doit être très fin et la biopsie sont des techniques facilement réalisables dans le cas de tumeurs mammaires chez la chienne (HELLMEN E et LINDGREN A, 1989). Mais, en cytologie, différentes études montrent qu'il est difficile de différencier, correctement, les tumeurs bénignes des tumeurs malignes (ALLEN S.W et al ; 1986). De nombreuses erreurs sont possibles (LAGADIC M et al ; 1995)

Cependant, il ne faut pas oublier que la cytologie présente un intérêt pour différencier un nœud lymphatique réactionnel d'un nœud lymphatique métastatique. Mais, le praticien doit se souvenir qu'en cas de micro métastase, la probabilité de prélever des cellules malignes reste faible et qu'en conséquence, un résultat négatif ne le dispense pas d'enlever le nœud lymphatique lors de la chirurgie et de le soumettre à l'examen histologique.

L'examen cytologique, seul, ne suffit donc pas. Pour améliorer les valeurs diagnostique et pronostique, il apparaît nécessaire de la coupler à d'autres techniques que nous allons étudier dans les parties suivantes.

## 2) Cytologie et analyse du contenu en ADN des cellules tumorales :

Cette analyse complémentaire va permettre de définir d'une part le degré de ploïdie de la cellule et d'autre part le taux de cellule en phase S.

Cette analyse est permise grâce au développement de la cytométrie de flux. C'est une technique d'analyse et de tri des cellules dérivée des appareils de numération et formule leucocytaire. L'utilisation de fluorochromes se fixant à l'ADN permet la détection et la quantification de ce dernier. Ainsi, l'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'ADN cellulaire. On détermine alors le pourcentage de chaque catégorie cellulaire et on peut enfin donner un index de prolifération. (MENTIERE C, 2003)

La valeur pronostique de ces 2 critères cytologiques a été testée dans plusieurs études.

•**Hellmen et Lindgren, 1989** ont mené une étude en 1989 portant sur 76 chiens atteints de tumeurs mammaires, afin d'évaluer cette valeur pronostique.

Cette étude a montré l'intérêt de coupler la cytologie et l'analyse de l'ADN des cellules de la tumeur. Cependant, la valeur pronostique de la ploïdie est faible.

•**Hellmen et al ; 1993** ont mené une autre étude en 1993 portant sur 202 cas de tumeurs mammaires de la chienne.



L'étude du taux de cellules tumorales en phase S, s'est révélée être un critère pronostique significatif. A 6 mois, on observe 100% de décès parmi les cas présentant un taux de cellules en phase S élevé contre 35% pour un taux moyen et enfin 5% pour un faible taux.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Plusieurs hormones, des oncogènes, et des facteurs de croissance jouent un rôle important dans le développement des glandes mammaires, ainsi que de leurs tumeurs. Le taux de cellules en phase S serait alors le reflet de quelques aspects de leurs interactions complexes.

L'étude du degré de ploïdie des cellules s'est révélée être un critère pronostique nettement moins significatif que le taux de cellule en phase S. A 20 mois, le taux de survie est de 80% pour les états diploïdes, 60% pour les hyperploïdes, 55% pour les hypoploïdes, 40% pour les polyploïdes. Il faut noter que les chiens décédés le sont des suites de leur cancer ou de causes inconnues. Les statuts en ADN semblent être donc liés au pronostic mais de façon non significative.

Il semblerait que l'état hypologie soit, probablement, un événement précoce du phénomène de tumorigénèse et évolue en polyploïdie ou hyperploïdie pendant la progression tumorale.

Chez la chienne, les carcinomes hypoploïdes, de même que les tumeurs hyper et polyploïdes, peuvent entraîner la mort de l'hôte. Les tumeurs polyploïdes semblent être les plus agressives et de moins bon pronostic.

La ploïdie des cellules peut varier au sein d'une même tumeur. (HELLMEN E et al 1995)

Ainsi, il semble tout à fait approprié de réaliser ces analyses cytologiques, avec une priorité pour l'étude du taux de cellules en phase S, dans le cadre de l'établissement d'un pronostic des tumeurs mammaires canines. (HELLMEN E et al 1988)

### 3) Cytologie et analyse morpho métrique du noyau :

Cette technique est permise par une analyse des images par un logiciel informatique des prélèvements cytologiques. L'analyse d'image consiste à mesurer et compter les images microscopiques, afin d'obtenir des informations concernant le pronostic. La morphométrie consiste en une description quantitative des figures géométriques des structures cellulaires, dans toutes les dimensions. (SIMEONOV R et al ; 2007)



En 2007, SIMEONOV R et SIMEONOVA G ont mené une étude afin de déterminer la valeur pronostique de la morphométrie sur des prélèvements cytologiques, dans le cadre des tumeurs mammaires chez la chienne. Cette étude porte sur 52 chiennes. Les auteurs ont analysé l'aire nucléaire, le périmètre nucléaire et le diamètre principal du noyau, d'au minimum 100 noyaux par tumeur. Cette étude a permis de montrer qu'il existe une différence significative, dans les résultats obtenus, entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Les valeurs des aires nucléaires, des périmètres nucléaires et des diamètres principaux nucléaires sont basses dans le cas de fibroadénomes et élevées dans les carcinomes anaplasiques. Dans le cas de tumeurs épithéliales, la valeur du périmètre nucléaire augmente graduellement selon la nature de la tumeur, dans l'ordre suivant : fibroadénomes, carcinomes tubulo-papillaires, et enfin carcinomes anaplasiques. (SIMEONOV R et SIMEONOVA G. 2007)

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Ces résultats démontrent que l'aire, le périmètre et le diamètre principal du noyau sont des paramètres morphométriques fiables pour différencier les tumeurs mammaires bénignes des tumeurs mammaires malignes, sur des prélèvements cytologiques. (SIMEONOV R et SIMEONOVA G. 2007)

#### **Conclusion sur l'étude cytologique des tumeurs mammaire chez la chienne :**

La ponction à l'aiguille fine est une technique facilement réalisable dans le cas de tumeurs mammaires chez la chienne (HELLMEN E et LINDGREN A, 1989).

Cependant, il faut savoir qu'il est difficile de différencier correctement, les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. La cytologie seule, ne permet pas d'établir un pronostic fiable (ALLEN S.W et al 1986). Pour améliorer les valeurs diagnostique et pronostique, il apparaît nécessaire de la coupler à d'autres techniques.

Parmi ces techniques, on trouve l'analyse du taux de cellule en phase S et l'analyse morphométrique du noyau des cellules. Différentes études ont montré que la cytologie couplée à ces différentes techniques pourrait permettre d'établir un pronostic fiable. (HELLMEN E et al ; 1988)

A l'heure actuelle, l'examen cytologique ne suffit donc pas. Le recours à l'examen histopathologique des nœuds lymphatiques et de la tumeur est alors une source d'informations supplémentaires, qui préciseront le pronostic. C'est donc à ces paramètres histopathologiques que nous allons maintenant nous intéresser.



Étude de critères histopathologiques utilisés pour les tumeurs mammaires chez la chienne et intérêt pronostique :  
Comme chez la femme, l'examen histologique apporte des facteurs pronostiques déterminants et complète l'évaluation du stade clinique.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

La diversité clinique des tumeurs mammaires chez la chienne se retrouve à l'examen histologique. De nombreux articles répertorient ces critères microscopiques et leur valeur pronostique. La mise en place de classifications s'est alors révélée indispensable. De nombreuses classifications histopathologiques des tumeurs mammaires chez la chienne existent. Nous développerons donc, dans cette partie, ces différentes classifications et leur intérêt pronostique.

### **1) Nature histologique de la lésion :**

#### **1-1) Classification de l'OMS (1974) et intérêt pronostique :**

##### **a) Classification de l'OMS (1974) :**

Cette classification de l'OMS de 1974 est présentée dans le tableau n° 8. (**HAMPE J.F et MISDORP W.1974**)



Tableau n°8 : Classification histologique des tumeurs et dysplasies de la glande

mammaire (HAMPE J.F et MISDORP W, 1974)

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7

Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS ET DYSPLASIES DE LA

GLANDE MAMMAIRE DE LA CHIENNE

1. CARCINOMES (tumeurs épithéliales malignes) Adénocarcinomes

- Tubulaires simples ou complexes
- Papillaires simples ou complexes
- Papillaires kystiques simples ou complexes

Carcinomes solides (trabéculaires) simples ou complexes

Epithélioma à cellules fusiformes simples ou complexes

Carcinomes anaplasiques

Carcinomes mucineux

2. SARCOMES

Ostéosarcome

Fibrosarcome

Ostéochondrosarcome

Autres sarcomes

3. CARCINO-SARCOMES (tumeurs mixtes malignes)

4. TUMEURS BENIGNES OU D'ASPECT BENN Adénomes

Papillomes

- Papillome canaliculaire
- Papillomatose canaliculaire

Fibro-adénomes

- Péricanaliculaire
- Intracaniculaire

- Tumeur bénigne mixte
- Lésion fibro-adénomateuse totale

Tumeurs bénignes des tissus mous

5. DYSPLASIES MAMMAIRES BENIGNES OU D'ASPECT BENIN

Kystes

- Non papillaire
- Papillaire

Adénose

Prolifération épithéliale : typique et régulière dans les canaux ou les lobules Ectasie canaliculaire

Gynécomastie

Autres lésions prolifératives et non néoplasiques

- Hyperplasie lobulaire non inflammatoire
- Hyperplasie lobulaire inflammatoire





Terminologie et définition des différents types histologiques:

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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, qui n'existe jamais chez la femme, doit être considérée comme une particularité morphologique de la mamelle de la chienne, sans aucune valeur pronostique. Il existe différents types, décrits ci-dessous : (**MAGNOL JP et al ,1998**)

**-Adénocarcinomes** : 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.

**-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. (**LAGADIC M, et al 1995**)



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

### 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 n°12 rappelle l'histogénèse des tumeurs mammaires, et montre la différence entre tumeur lobulaire et tumeur canalaire.

La valeur pronostique de la distinction entre un point de départ canalaire ou lobulaire est encore inconnue et suscite des publications contradictoires. (MAGNOL JP ; 1998)



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

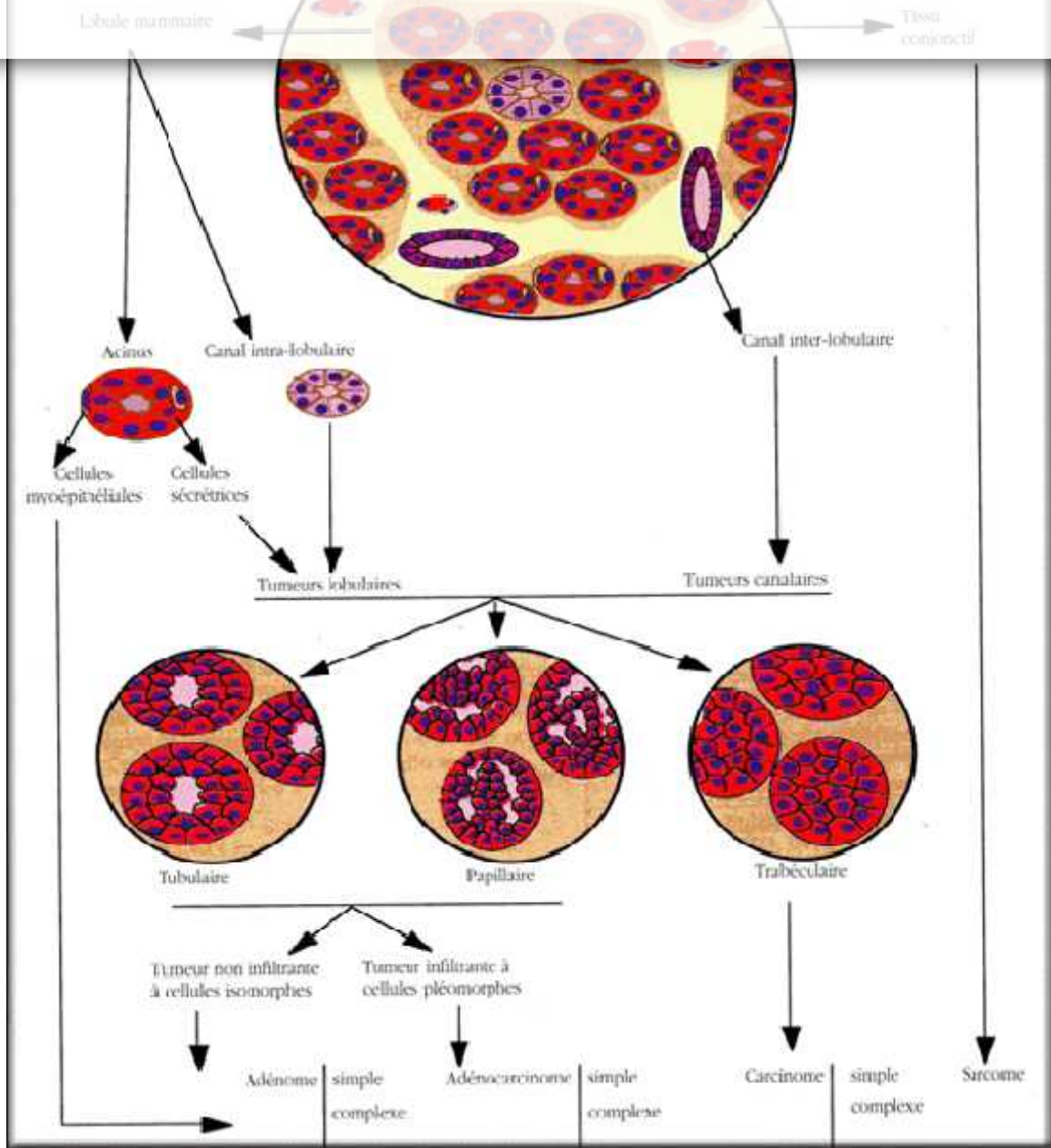


FIGURE N°18 : Histogénèse des principales tumeurs primitives de la mamelle de la chienne.

Selon Magnol et al.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

classification. Ces études ont montré que les sarcomes ont le pronostic le plus mauvais, suivis des carcinomes trabéculaires et des adénocarcinomes. (LAGADIC M. et COHN-BENDIT F, 1995)

(Tableau n°9)

**Tableau n°9 : Taux de survie en fonction du type histologique de la tumeur mammaire.**

**Selon Bonhert**

|                        | Sarcomes | Carcinomes trabéculaires | Adénocarcinomes |
|------------------------|----------|--------------------------|-----------------|
| Taux de survie à 2 ans | 13,2%    | 31,3%                    | 52 à 65%        |

Il existe un degré de malignité croissant de l'adénocarcinome papillaire au carcinome anaplasique, comme le montre les résultats figurés dans le tableau n°10.

**Tableau n°10 : Pourcentage de décès et temps de survie post chirurgical de chiennes atteintes**

**De carcinomes mammaires. Selon Bonhert**

|                   | Adénocarcinome papillaire | Adénocarcinome tubulaire | Adénocarcinome trabéculaire | Carcinome anaplasique |
|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Décès à 1 an      | 15%                       | 24%                      | 50%                         | 73%                   |
| Décès à 2 ans     | 21%                       | 32%                      | 53%                         | 76%                   |
| Médiane de survie | 121 semaines              | 90 semaines              | 44 semaines                 | 11 semaines           |



L'écart de malignité entre l'adénocarcinome papillaire et tubulaire n'est pas significatif. Mais le pronostic est significativement plus défavorable pour le carcinome trabéculaires le carcinome canalairique, avec une médiane du temps de survie post-chirurgical respectivement d'environ 1 an et 3 mois.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Certains sous-types seraient sans valeur pronostique : simple/complexe,

canalaire/lobulaire (LAGADIC M et al, 1995). Toutefois, une étude aurait montré un degré de malignité supérieur dans les carcinomes simples par rapport aux complexes.

Il existe une très large prépondérance d'adénocarcinomes et cette classification ne permet pas de les différencier. Cette « ancienne » classification possède une faible valeur pronostique. Ceci a conduit à proposer une nouvelle classification des carcinomes, que nous allons étudier. (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995)

#### **1-2) Classification de l'OMS (1981) et intérêt pronostique :**

Il s'agit d'une nouvelle classification, adoptée par l'OMS en 1980, et adaptée de la classification des cancers du sein chez la femme.

Cette classification conserve les grands groupes de tumeurs. Elle distingue les tumeurs non infiltrantes, confinées à l'intérieur des limites canalaire ou lobulaires, et les tumeurs qui infiltrent le tissu matriciel.

Le tableau n°11 présente cette nouvelle classification.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Selon OMS 1980

CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE :  
REVISION DE LA CLASSIFICATION DES CARCINOMES

TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES

1) CARCINOMES NON INFILTRANTS

- a) carcinomes intracanaux
- b) carcinomes lobulaires « in situ »

2) CARCINOMES INFILTRANTS

- a) carcinomes canaux infiltrants
  - simple
  - complexe
- b) carcinomes lobulaires infiltrants
- c) carcinomes de type épidermoïde
- d) carcinomes à cellules fusiformes
- e) carcinomes anaplasiques
- f) autres carcinomes

Le plus souvent, chez la chienne, la découverte de cancers « in situ » s'effectue en association à une tumeur infiltrante (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995). Selon Gilbertson, 25% des chiennes, présentant un carcinome « in situ », développerait une récurrence ou un nouveau carcinome infiltrant dans les 2 ans suivant la mastectomie.

En 1998, Magnol et al. (MAGNOL JP et al ; 1998) ont proposé une nouvelle classification simplifiée, dans le but d'établir un pronostic histologique. C'est cette classification, que nous allons maintenant étudier.

**1-3) Classification simplifiée à visée histopronostique, selon Magnol et al. (1998):**

Le tableau n°12 présente cette nouvelle classification histopathologique.

Tableau n°12 : Classification simplifiée à visée histopronostique. Selon Magnol et al.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

1. Typiques  
2. Atypiques : dysplasie mammaire

#### TUMEURS BENIGNES

1. Epithéliales : adénomes, adénomatoses...
2. Mésoenchymateuses : fibromes...

#### TUMEURS FRONTIERES

Tumeurs bénignes présentant des foyers de « transformation maligne »

#### TUMEURS MALIGNES

1. Epithéliales
  - a) Adénocarcinomes
    - Sans embole (non infiltrants)
    - Bien différenciés
    - Mal différenciés
    - Avec emboles (infiltrants)
  - b) Carcinomes trabéculaires
2. Mésoenchymateuses : sarcomes divers

Les sous-types de tumeurs, sans aucune valeur prédictive, ont été supprimé : simple/complexe, mixte, canalaire/lobulaire.

Les mastopathies ont été classé en 2 groupes : typiques et atypiques. Il faut savoir que, parmi les atypiques, certaines peuvent évoluer en néoplasie vraie.

Les auteurs ont rassemblé les tumeurs bénignes indépendamment de leur nature épithéliale ou mésoenchymateuse. En effet, ces différentes tumeurs ont un comportement et un pronostic semblables, sous réserve d'une exérèse chirurgicale complète.

Ils ont également introduit la notion de « tumeurs frontières » : ce sont des tumeurs pour lesquelles n'existent aucun critère absolu de malignité, mais quelques critères mineurs. Elles pourraient correspondre à des tumeurs bénignes en voie de « transformation ».

Parmi les adénocarcinomes, on retrouve la notion de tumeur maligne infiltrante ou non infiltrante. Cependant, la distinction ne se fait pas dans le sens d'une dissection et d'une invasion du tissu matriciel, qui sont des critères subjectifs. Elle se fait dans le sens de la présence (infiltrant) ou de l'absence (caractère non infiltrant) d'emboles : ceci constitue un critère beaucoup plus objectif. Mais on ne peut exclure les erreurs par défaut ou par excès.



Pour chaque type morphologique de cette classification, on a établi une valeur pronostique propre. (Tableau n°13) (MAGNOL JP et al : 1998)

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Tableau n° 13 : Taux de survie après mastectomie en fonction de la classification

Histopronostique. Selon Magnol et al.

| T<br>A<br>U<br>X<br>V<br>I<br>E | TUMEURS MAMMAIRES          |          |               |  |                  |                   |
|---------------------------------|----------------------------|----------|---------------|--|------------------|-------------------|
|                                 | S<br>U<br>R<br>V<br>I<br>E | Sarcomes | Carcinomes    |  |                  |                   |
|                                 |                            |          | Trabéculaires | Adénocarcinomes  |                  |                   |
|                                 |                            |          |               | Avec embolies<br>et/ou<br>métastases<br>ganglionnaires | Sans embolie     |                   |
|                                 |                            |          |               |  | Mal différenciés | Bien différenciés |
| 1 an                            |                            |          | 20%           | 80%  | 90%              |                   |
| 2 ans                           | 13,2%                      | 31,3%    | 0             | 50%  | 90%              |                   |
| 3 ans                           |                            |          | 0             | 50%  | 65%              |                   |

La présence d'embolie et/ou de métastases ganglionnaires est en faveur d'un pronostic sombre à court terme. De même, comme on l'a déjà dit précédemment, on peut noter le mauvais pronostic des sarcomes.

Parmi les adénocarcinomes sans embolie visible, les tumeurs bien différenciées sont de meilleur pronostic que les tumeurs mal différenciées.

## 2) Grading histologique de la tumeur :

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. Deux systèmes de grading sont actuellement utilisés chez la chienne. Ce sont ces deux gradings différents que nous allons maintenant étudier.

### 2-1) Le grading de Scarff, Bloom et Richardson :

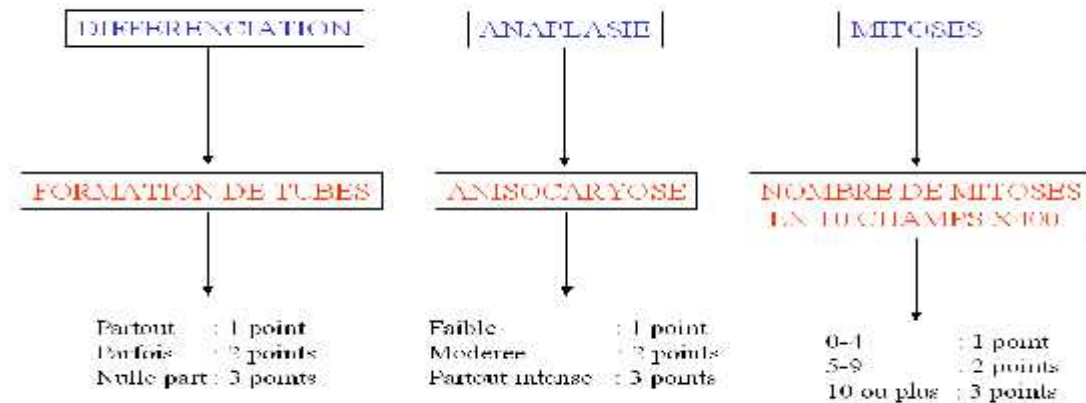




Présentation du grading :

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Le grading tient compte de trois critères histologiques, auxquels sont attribués 1 à 3 points (voir figure n°13). (LAGADIC M et COHN-BENDIT F, 1995)



**FIGURE N°19 : Critères histologiques du grading de Scarff, Bloom et Richardson, d’après l’OMS. Selon LAGADIC**

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 n°14.

**Tableau n°14 : Grading de Scarff, Bloom et Richardson. Selon Lagadic**

|                 |        |         |        |
|-----------------|--------|---------|--------|
| 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 et forte .Une étude, menée par **Lagadic et al** ,en **1990**, a étudié le taux de survie pour les 3 grades. Les résultats de cette étude sont indiqués



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

**Tableau n°15 : Taux de survie et répartition dans la population des tumeurs mammaires de la chienne, en fonction du grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson .Selon Lagadic**

|                                | 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%       |

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 (**LAGADIC M 1990 et al**). 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 récurrences 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.

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. Il existe en effet un biais technique. 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. (**MENTIERE C, 2003**)
- Il est nécessaire de disposer de prélèvements multiples et représentatifs des lésions. (**MENTIERE C, 2003**)



- Ce grading ne prend pas en compte les effractions et embolisations vasculaires, dont  
nd le pronostic. Or, la découverte d'embolies lymphatiques est hautement péjorative. En effet  
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. (MAGNOL JP1998 et al)

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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.

## 2-2) Le grading de Gilbertson :

### a) Présentation du grading :

**Gilbertson et al.** 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) (MAGNOL JP1998 et al). Ce grading a également pour caractéristique de s'appliquer à tous les carcinomes (in situ et infiltrants) (MAGNOL JP 1998 et al).

Le tableau n°16 présente ce grading.

Tableau n°16 : Classification de Gilbertson. Selon Gilbertson et al.

| STADE :  | GRADE :  |
|--|--|
| Caractère « in situ » ou infiltrant  | Pléomorphisme  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 = Carcinome « in situ »</li><li>• I = Carcinome infiltrant sans embole vasculaire</li><li>• II = Carcinome infiltrant avec embolies vasculaires ou métastases ganglionnaire</li><li>• III = Carcinome infiltrant avec métastases systémiques</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>1 = noyau anaplasique</li><li>2 = noyau moyennement différencié</li><li>3 = noyau bien différencié</li></ul> |

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

- le degré de prolifération des canaux épithéliaux et le degré d'atypie pour les néoplasmes non invasifs :



**nitro**

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

-Grade 1 = épithélium linéaire consistant en une bordure unicellulaire, avec présence de cellules atypiques.  
-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 minimale

-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.



Le tableau n°17 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.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Tableau n°17 : Pourcentage de chiennes ayant développé une récurrence ou un nouveau

**carcinome infiltrant dans les 2 ans suivant la mastectomie. Selon Gilbertson et al.**

| 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.

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.

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.

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. (MAGNOL JP1998et al).



Conclusion sur l'étude histopathologique des tumeurs mammaire chez la chienne :

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

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.

Les classifications histologiques de l'OMS présentent peu d'intérêt dans l'établissement d'un pronostic sur les carcinomes mammaires. Au contraire, 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.

La diversité des classifications présentées montre qu'aucune ne fait l'unanimité dans la communauté scientifique. Les multiples paramètres histologiques à analyser sur des tumeurs, parfois très hétérogènes, rendent cette classification dépendante de l'histopathologiste. Une diminution du nombre de critères permettrait, peut-être, une interprétation moins subjective. L'apparition de nouvelles techniques de marquage moléculaire qui ne s'intéressent qu'à un paramètre a permis cette progression.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

La biopsie consiste à prélever un fragment d'organe ou de tissu sur un être vivant afin d'effectuer une analyse histologique en laboratoire. C'est un geste facile lorsque l'organe concerné est directement accessible.

La biopsie exérèse est le prélèvement de la totalité d'une lésion dans le but d'en faire le diagnostic anatomo-pathologique et d'en assurer si possible la cure radicale.

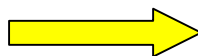
La ponction biopsie est le prélèvement biopsique réalisé à l'aiguille ramenant des fragments tissulaires sous forme de carottes de taille et de diamètre varié.

### Que faire du fragment biopsié ?

Il faut le mettre dans un flacon contenant des fixateurs (formol). Ceux-ci pénétreront dans les tissus et permettront une meilleure coloration histologique. Il faut 5 à 20 ml de fixateur pour un fragment qui mesure 1 à 2 cm.



Biopsie



Biopsies fixées dans du formol



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Le prélèvement de la biopsie vers un laboratoire se fait dans un flacon bien bouché dont on aura préalablement vérifié qu'il ne fuit pas et ne perd pas le fixateur en cours de route. Ce premier flacon est mis dans une boîte hermétique avec la fiche de renseignements cliniques correspondante au patient et envoyé dans un laboratoire d'anatomie pathologique.

Pour chaque patient est remplie une fiche de renseignements cliniques la plus détaillée possible et ne comportant pas d'erreur pour que l'examen en laboratoire soit fait dans les meilleures conditions et comportant :

- nom, prénom, date de naissance du patient,
- aspect clinique des lésions,
- zone prélevée pour la biopsie,
- diagnostic suspecté.

#### **L'identification et la numérotation :**

Dès son arrivée au laboratoire, le flacon contenant la/les biopsie(s) est identifié grâce à la fiche de renseignements cliniques correspondant au patient. Il faut faire très attention à cette étape du parcours. C'est pourquoi après avoir vérifié que le nom du patient sur la fiche est bien le même que celui sur le flacon, il est procédé à une numérotation par étiquetage. Ainsi le flacon portera le même numéro que sa fiche de renseignements cliniques. A chaque numéro correspond un dossier de patient pour une date donnée.

#### **La mise en cassette :**







Cette étape consiste à placer la biopsie dans des mousses, compte tenu de sa petite taille, dans une cassette qui aura été au préalable numérotée, afin de permettre la fixation des tissus.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

### **La fixation :**

Pour que l'étude histologique soit réalisable, il faut immobiliser les tissus de la biopsie dans un état aussi proche que possible de leur état vivant : c'est pourquoi on procède à leur fixation. Ainsi les tissus supporteront et subiront mieux toutes les manipulations nécessaires à la fabrication de lames histologiques.

Une fois toutes les biopsies mises en cassettes, on les met dans la cuve d'un automate, le VIP (TISSUE-TEK VIP par exemple). Celui-ci effectue les étapes d'imprégnation dont le but est de passer du milieu aqueux à un solvant du milieu de montage. Le solvant d'imprégnation est ici le Toluène.

Les différentes étapes réalisées par le VIP :

- 1.étape de déshydratation consiste à changer l'eau contenue dans les cellules par de l'alcool 100°.
- 2.étape de substitution permet d'échanger l'alcool 100° par le toluène.
- 3.étape de substitution du toluène par la paraffine, quatre bains de paraffine liquide chauffée à 60° sont nécessaires.

Une fois toutes ces étapes, permettant la fixation, terminées, les biopsies peuvent passer à l'étape suivante qui consiste à les inclure dans de la paraffine liquide en vue d'en faire des blocs qui serviront à confectionner les coupes.

Inclusion en paraffine :



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message



L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières.

La paraffine est le plus représentatif et le plus répandu des milieux.

Les cassettes numérotées contenant les biopsies sont placées dans la cuve, du banc de montage, chauffée à environs 60°C. Ainsi la paraffine reste liquide et permet de manipuler plus facilement les tissus.

Les moules en fer sont choisis en fonction de la taille des biopsies à inclure.

Il ne faut pas oublier d'orienter les tissus lors de l'enrobage pour avoir tous les types de cellules sur la coupe. Puis, on le laisse refroidir sur une plaque réfrigérée à -12°C. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.



Biopsie sur mousses avant l'enrobage



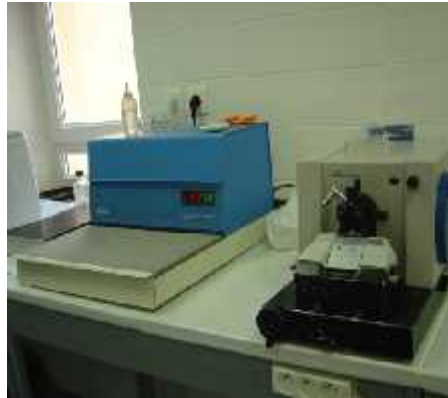
biopsie en cours d'enrobage

Coupes :



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

Les coupes de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 3  $\mu$ m d'épaisseur. Pour faciliter la coupe les blocs doivent être bien refroidis, ainsi le ruban de paraffine formé sera le plus lisse possible. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre sur lesquelles se trouve de la colle.



Une fois les lames confectionnées, on les met sur une plaque chauffante afin de déplier le ruban et surtout dans le but de faire adhérer la coupe à la lame grâce à la colle.

Puis les lames sont passées au four à micro-ondes, dont le but premier est d'aider le déparaffinage des lames pour la coloration et de sécher entièrement la colle qui reste dessus.

### Coloration des biopsies :

Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée.

La coloration de routine utilisée pour l'histologie est l'Hématoxyline-Eosine-Safran (H.E.S.) par ajout de safran colorant en jaune les fibres de collagène, l'éosine colorant en rouge les cytoplasmes et enfin l'hématoxyline permet de colorer les noyaux en bleu.

Une fois cette étape de coloration terminée, il ne reste plus qu'à faire le montage entre lames et lamelles.

Montage :



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

C'est en fin de processus que les biopsies une fois techniquées, seront lues par les médecins anatomo-pathologistes qui détermineront le diagnostic et qui communiqueront leurs conclusions aux médecins traitants qui mettront en place une stratégie thérapeutique adaptée à chaque cas.



This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

1- ALLEN S.W., PRASSE K.W., MAHAFFEY E.A. – Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. Vet. Pathol., 1986, 23, 649-655.

- 2- **BEDU N.** Les apports de la génétique moléculaire à la cancérologie vétérinaire : exemple des tumeurs mammaires de la chienne. Thèse Mèd. Vèt. Alfort, 2003, n° 67, 259 p.
- 3- **BONHERT.** – Contribution à l'étude du taux de survie des chiennes atteintes d'un cancer mammaire. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1981.
- 4- **CHANG S.C., CHANG C.C., CHANG T.J., WONG M.L.** – Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors : 79 cases (1998-2002). J. Am. Vet. Med. Assoc., 2005, 227, 1625-1629.
- 5- **COHN-BENDIT F.** – Lésions et symptômes évocateurs en oncologie clinique vétérinaire. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1994, 29, 331-344.
- 6- **DISS N., MIDOUN M., GENEVOIS J.P., MAÏ W.** – Les affections ostéo-articulaires du membre pelvien. CD ROM, Edition MED'COM, 2005.
- 7- **DJUPSJÖBACKA A., EKSELL P.** – Frequency of radiographically detected pulmonary metastases in bitches with mammary gland neoplasia. The official journal of FECAVA, 2003, 13, 149-155. 16.
- 8- **FONTBONNE A, BUFF S, GARNIER F.** Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce canine. Point Vet. 2000, **31**(209), 395-401.
- 9- **GILBERSON S.R., KURZMAN I.D., ZACHRAV R.E.** – Canine mammary epithelial neoplasms. Biologic implication of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. Vet. Pathol., 1983, 20, 127-142
- 10- **HAMPE J.F., MISDORP W.** – Tumours and dysplasias of the mammary gland. Bull. Org. Mond. Santé, 1974, 50, 111-133.



11- 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, 25, 219-226.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

12- HELLMEN E., LINDGREN A. – The accuracy of cytology in diagnosis and DNA analysis of canine mammary tumors. *J. Comp. Path.*, 1989, 101, 443-450.

13- HELLMEN E., BERGSTRÖM 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, 30, 20-27.

14- 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 œstrogènes et à la progestérone. Contribution au pronostic et au choix thérapeutique. Thèse Méd. Vét. Toulouse, 2003, n° 157, 57 p.

15- KLEINBERG DL. Role of IGF-1 in normal mammary development. *Breast Cancer Res Treat.* 1998, 47(3), 201-8.

16- LAGADIC M., COHN-BENDIT F. – Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1995, 30, 437-451.

17- LANA S.E., RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J. – Tumors of mammary gland. In: *Small animal clinical oncology*, Withrow SJ, MacEwen EG editors. 4th edition., 619-635.

18- 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. DCEV 1, 2000-2001. 88p.

19- MAGNOL JP, MARCHAL T., DELISLE F., DEVAUCHELLE P. FOURNEL C. – Les tumeurs mammaires. In : *Cancérologie clinique du chien*. Saint-pierre la palud, France : Th Marchal, 1998, 217-229 et 317-318.



20- 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 Méd. Vét., Toulouse, 2003, 74p.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

21- MOL JA, SELMAN PJ, SPRANG EPM, VAN NECK JW, OOSTERLAKEN-DIJKSTERHUIS MA. The role of progestins, IGF and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch : a review. J ReprodFert Suppl. 1997, **51**, 339-344.

22- MORRISON W.B. – Canine et feline mammary tumors. *In* : Cancer in dogs and cats, medical and surgical management. 2nd edition. Jackson, Wyoming :Tetonnewmedia, 2002, 565-572.

23- MULLER A., GUAGUERE E., DEVAUCHELLE P. – Métastases cutanées chez les carnivores domestiques. Prat. MédChir. Anim. Comp., 1998, 33, 267-279.

24- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE – Histological typing of breast tumors. 2nd edition. Genève. 1980. 126. VERSTEGEN J, ONKLIN K. 2003, 230-238.

25- PARODI A.L. – Les éléments du pronostic des cancers mammaires de la chienne. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1983, 18, 31-36.

26- 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, 10, 237-246.

27- PEREZ ALENZA M.D., RUTTEMAN G.R., KUIPERS-DIJKSHOORN N.J., PENA L., MONTOYA A., MISDORP W., CORNELISSE C.J. – DNA flow cytometry of canine mammary tumours : the relationship of DNA ploidy and S-phase fraction to clinical and histological features. Res. Vet. Sci., 1995, 58, 238-243.

28- PEREZ ALENZA M.D., PENA L., NIETO A.I., CASTANO M. – Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. Ann. Ist. Super Anita, 1997, 33, 581-585.



29- PHILIBERT J.C., SNYDER P.W., GLICKMAN L.T., KNAPP D.W., WATERS

Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, 17, 102-106.

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7  
Buy now at [www.nitropdf.com](http://www.nitropdf.com) to remove this message

- 30- 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, 455-477.
- 31- SIMEONOV R., SIMEONOVA G.** – Computerized cytomorphometric analysis of nuclear area, nuclear perimeter and mean nuclear diameter in spontaneous canine mammary gland tumors. *Vet. Res. Comm.*, 2007, 31, 553-558.
- 32- SORENMO K.** – Canine mammary gland tumors. *Vét.Clin. Small Anim.*, 2003, 33, 573- 596.
- 33- VAN GARDEREN E, SCHALKEN JA.** Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2002, **197**, 153-165.
- 34- VERSTEGEN J, ONKLIN K.** Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species. *In* : Proceedings Congrès SFT. Columbus USA, Sept 2003, 230-238.
- 35- YAMAGAMI T., KOBAYASHI T., TAKAHASHI K., SUGIYAMA M.** – Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vét. Méd. Sci.*, 1996, 58, 1079-1083.