

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire**

**THEME :
TUMEUR MAMMAIRE CHEZ LA CHIENNE
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

Présenté par :

**Anseur Alamin
Kenniche mohamed hichem**

Encadré par :

Dr :Hamdi Mohamed

Année universitaire : 2017 – 2018

Dédicace

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et
Source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour
Me voir réussir, Merci du fond du cœur, à toi*

Mon père.

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de
Mon cœur, ma vie et mon bonheur ;*

Ma mère que j'adore.

A ma sœur Ahmed

A toute la famille Anseur

A mes chères amis de groupe ; N 01

A mes amis de lycée

*Mouri mohammed .ougad mohammed.ouzani youcef.daamache
abdelkader.sbaa mohamed elamin.diab hakim.benjalid aboubaker*

A mes meilleurs amis

*Amrani abouabellaha .haouche houcine .hadjaj khalifa .boudia Amine.
Benyamina djaloule .hamadi abdel nacer.*

A Mon biome: kenniche mohamed hichem

ANSEUR ELAMIN

Dédicace

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et
Source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour
Me voir réussir, Merci du fond du cœur, à toi*

Mon père.

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de
Mon cœur, ma vie et mon bonheur ;*

Ma mère que j'adore.

A mes soeurs Karima djohar amel ismahene safaa

A toute la famille Kenniche et fekih

A mes chères amis youcef et oussama

A mes nice ikhlas sadja farouke yakine

A mes beau frères Karim reda

A mes meilleurs amis

Achaachi marouane amer yaakoub amine

A Mon biome: Anseur Alamin

Kenniche mohamed hichem

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Un remerciement particulier à mon encadreur Dr: hamdi mohammed pour toute la peine qu'il s'est donné et de n'avoir ménagé aucun effort pour m'aider et m'encourager, en dépit de ses nombreux engagements.

Je remercie tous le personnel de l'institut vétérinaire de Tiaret.

Mes remerciements à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à réaliser ce travail

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre I : Anatomie de la glande mammaire

1. Anatomie topographique.....	03
2. Réseau artérioveineux	03
3. Réseau lymphatique	05
4. Histologie.....	08
5. Innervation	09
6. Structure et histologie de la glande mammaire	10

Chapitre II : Incidence et Epidémiologie

1. Influence du sexe	14
2. Influence de l'âge.....	14
3. Influence de la race	14
4. Influence des facteurs hormonaux	15
5. Influence du régime alimentaire	16
6. Tableau récapitulatif des facteurs de risque chez la chienne	16

Chapitre III : Mécanisme de la cancérogenèse dans les cancers mammaires chez la chienne

1. Bases de la cancérogenèse	18
2. Processus de cancérisation.....	21
3. Genèse du cancer	21
4. Evolution du cancer : phase locale de progression tumorale	22
5. Evolution du cancer : phase générale dissémination métastatique.....	22
6. Phases cliniques du cancer	24
7. Rappels sur le cycle cellulaire	24

Chapitre IV: Traitement des tumeurs mammaire

1. Le Traitement chirurgical.....	27
2. La chimiothérapie	30
3. La radiothérapie	31
4. L'hormonothérapie adjuvant.....	32
5. Les antioestrogènes.....	32
6. La castration chirurgicale.....	32
7. Castration chimique	33
8. Immunothérapie	34
9. Conclusion	35

CONCLUSION GÉNÉRALE.....	36
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Introduction

Introduction

Les tumeurs mammaires font partie des tumeurs les plus fréquentes chez la chienne. En effet, elles représentent un peu plus de 50% de l'ensemble des tumeurs. Dans son exercice quotidien, le vétérinaire praticien est souvent confronté à cette pathologie.

De nos jours, les propriétaires d'animaux sont souvent effrayés à l'évocation des mots « cancer » et « tumeur ». Pour eux, ils sont très souvent associés à une notion de mortalité.

Avec l'augmentation de la médicalisation des animaux, les propriétaires sont demandeurs d'informations et, faisant un parallélisme avec le cancer du sein chez la femme, sont prêts à mettre en place les traitements nécessaires pour la survie de leur animal dans les meilleures conditions.

L'espérance de vie de l'animal devient alors une des principales préoccupations du propriétaire.

L'objet de l'étude est d'aborder les points précédents. Les thèmes abordés seront l'anatomie-physiologie, l'épidémiologie, l'incidence les mécanismes de carcinogenèse et le traitement.

Anatomie de la glande mammaire

I Anatomie de la glande mammaire

L'anatomie de la glande mammaire est très importante à connaître. En effet, elle peut orienter le pronostic : localisation de la tumeur, infiltration des nœuds lymphatiques... Mais elle est aussi importante à connaître pour le traitement : elle permet de savoir quelle exérèse pratiquer en fonction de la tumeur.

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 cinq paires de mamelles réparties en deux chaînes latérales, droites et gauches, séparées par la ligne médiane (figure 1). Dans le sens antéro-postérieur, elles se nomment :

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

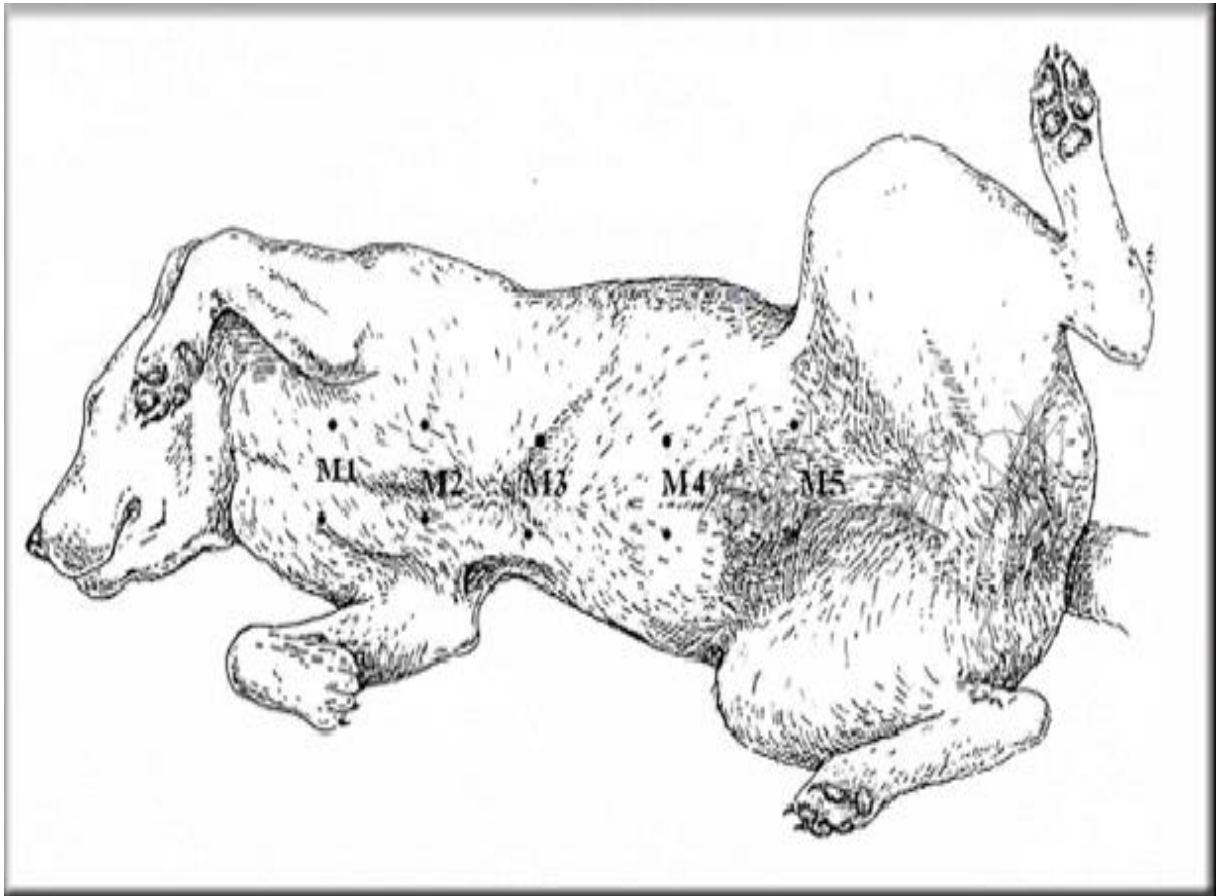


FIGURE N°1 : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne

La disparition de la paire de mamelles thoraciques antérieures (M1) est fréquente, en particulier dans les races de petit format.

L'augmentation à six, voire sept paires, est plus rare.

2) Réseau artério-veineux

Les mamelles thoraciques (M1 et M2) reçoivent des rameaux de l'artère thoracique latérale, des rameaux perforants de l'artère thoracique interne et les artères intercostales.

Les mamelles abdominales (M3 et M4) sont irriguées par les rameaux des artères intercostales (uniquement M3), et par l'artère épigastrique superficielle.

Anatomie de la glande mammaire

Les mamelles inguinales (M5) reçoivent des rameaux de l'artère épigastrique superficielle ainsi que l'artère circonflexe iliaque.

Le réseau veineux suit étroitement le réseau artériel. Certains vaisseaux peuvent éventuellement traverser la ligne médiane et relier ainsi la mamelle à son homologue.

Lors de l'augmentation de la taille des mamelles, le réseau vasculaire s'hypertrophie et se ramifie de façon considérable.

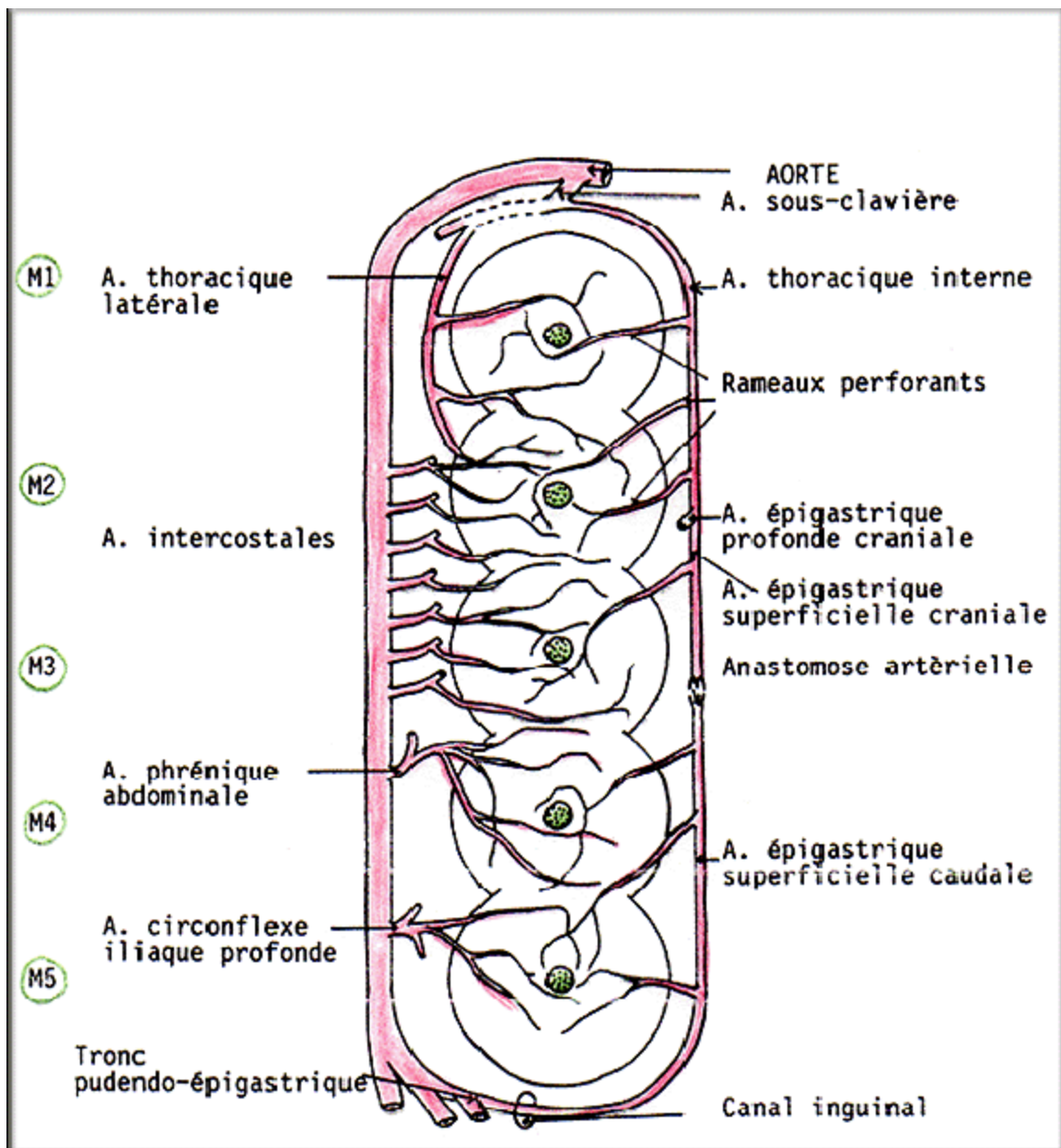


FIGURE N°2 : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne

Anatomie de la glande mammaire

3) Réseau lymphatique

Le drainage lymphatique des mamelles de la chienne, présenté dans le tableau n°1, est désormais admis par la majorité des spécialistes. (cf. figure n°3)

mamelle	Nœuds lymphatiques
Thoracique antérieure ou M1 (ou T1)	-nœud lymphatique axillaire - nœud lymphatique sternal crânial
Thoracique postérieure ou M2 (ou T2)	
Abdominale antérieure ou M3 (ou A1)	Nœud lymphatique axillaire essentiellement mais aussi drainage caudal (nœud lymphatique inguinal superficiel)
Abdominale postérieure ou M4 (ou A2)	Nœud lymphatique inguinal superficiel
Inguinales ou M5 (ou I)	- nœud lymphatique inguinal superficiel - nœud lymphatique ilio-sacré

Tableau n°1 : Tableau récapitulatif de la vascularisation lymphatique des glandes mammaires de la chienne. Selon HEDLUND C.S. *et al.* (30)

La lymphe des mamelles thoraciques est drainée par les nœuds lymphatiques axillaires et/ou axillaire accessoire (93%) et les nœuds lymphatiques sternal crânial (7%), ipsi-latéraux.

Anatomie de la glande mammaire

Les mamelles inguinales et les deuxièmes mamelles abdominales sont drainées par les nœuds lymphatiques inguinaux superficiels ipsi latéraux.

La première paire abdominale est drainée par les deux ordres de nœuds lymphatiques (figure 3)

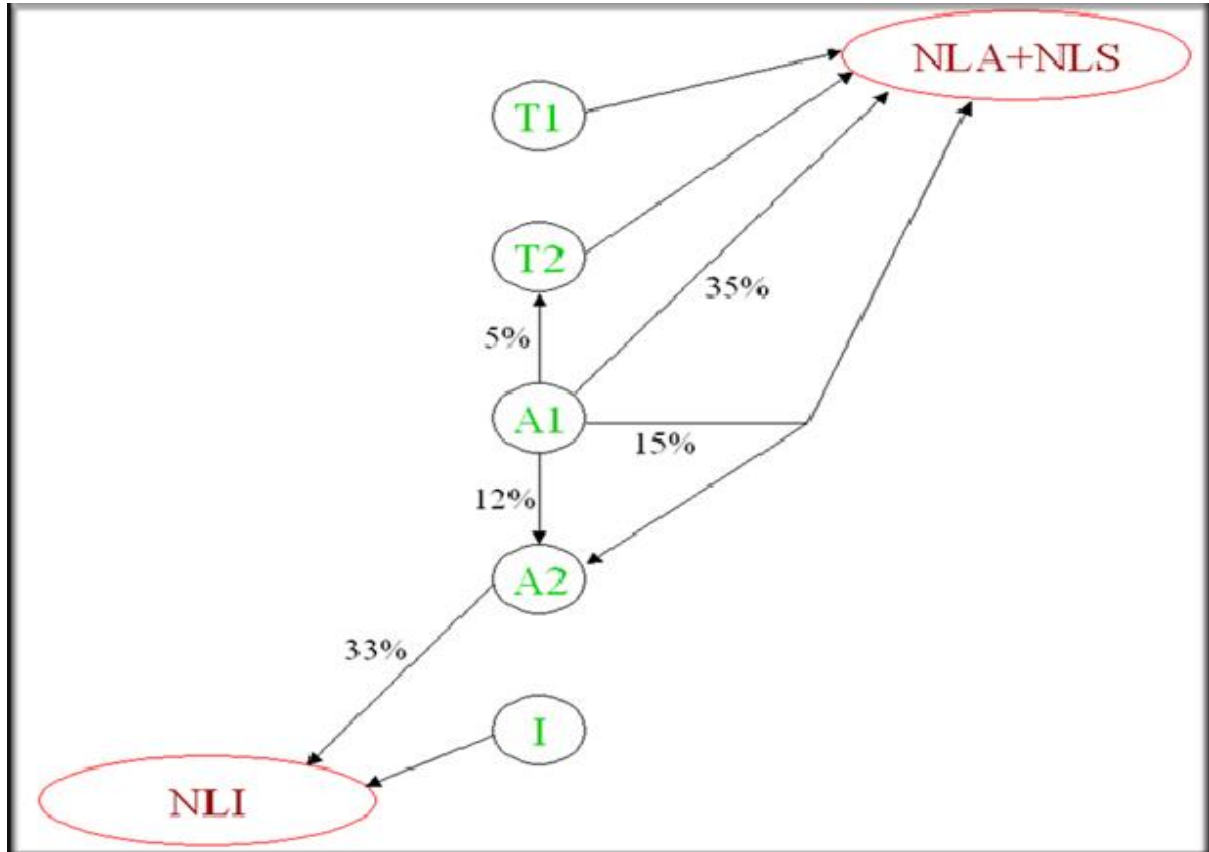


FIGURE N°3 : Schéma montrant le drainage lymphatique des mamelles de la chienne pour une chaîne latérale. Selon les schémas de Magnol *et al.* . (57)

Légende :

T1 : 1er mamelle thoracique

T2 : 2ème mamelle thoracique

A1 : 1er mamelle abdominale

A2 : 2ème mamelle abdominale

I : mamelle inguinale

NLI : nœud lymphatiques inguinaux superficiels

NLA : nœud lymphatique axillaire (ou axillaire accessoire)

NLS : nœud lymphatique sternal crânial

Les flèches indiquent le sens de drainage. Les pourcentages indiquent la part de drainage des différentes voies pour A1

Anatomie de la glande mammaire

Cependant, récemment VERSTEGEN et ONCLIN (93) ont réfuté l'existence d'un drainage de la mamelle abdominale antérieure (M3) par le noeud lymphatique inguinal superficiel. Il existerait des connections lymphatiques entre les différentes paires de mamelles (cf. figure 4) :

- 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.

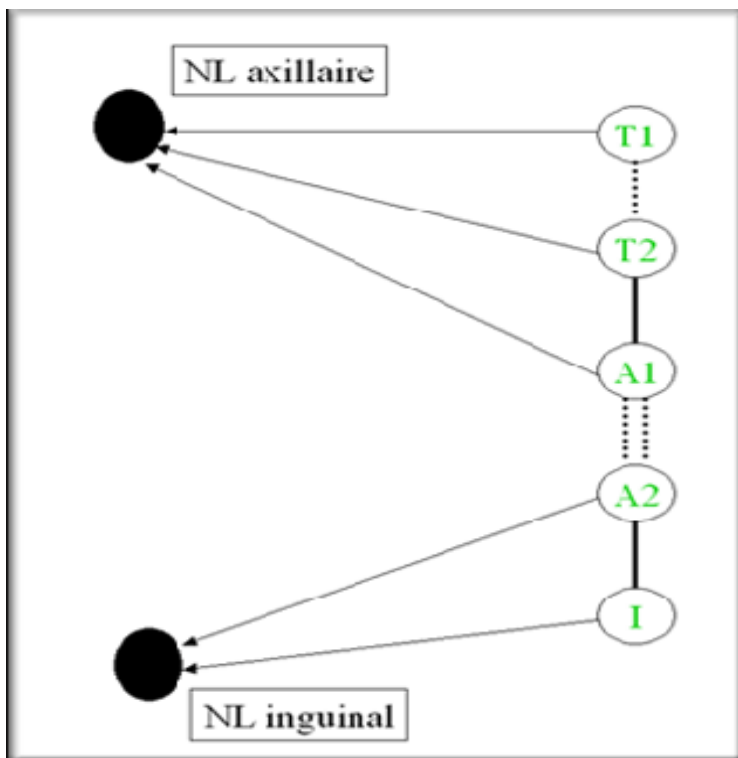


FIGURE N°4 : Schéma montrant le drainage et les connections lymphatiques des Mamelles de la chienne d'après VERSTEGEN et ONCLIN

Anatomie de la glande mammaire

Légende :

T1 : 1er mamelle thoracique

T2 : 2ème mamelle thoracique

A1 : 1er mamelle abdominale

A2 : 2ème mamelle abdominale

I : mamelle inguinale

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

4) Histologie

Sur le plan histologique, la mamelle est une glande tubulo-alvéolaire considérée comme une glande de type sudoripare modifiée dont l'unité fonctionnelle est le lobule. (cf. figure n°5)

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

Des cellules myoépithéliales sont présentes au long des structures épithéliales, canalaire et lobulaires. Elles ont des propriétés contractiles et se situent entre la lame basale et les cellules épithéliales. On en observe également au niveau du stroma conjonctif.

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

Anatomie de la glande mammaire

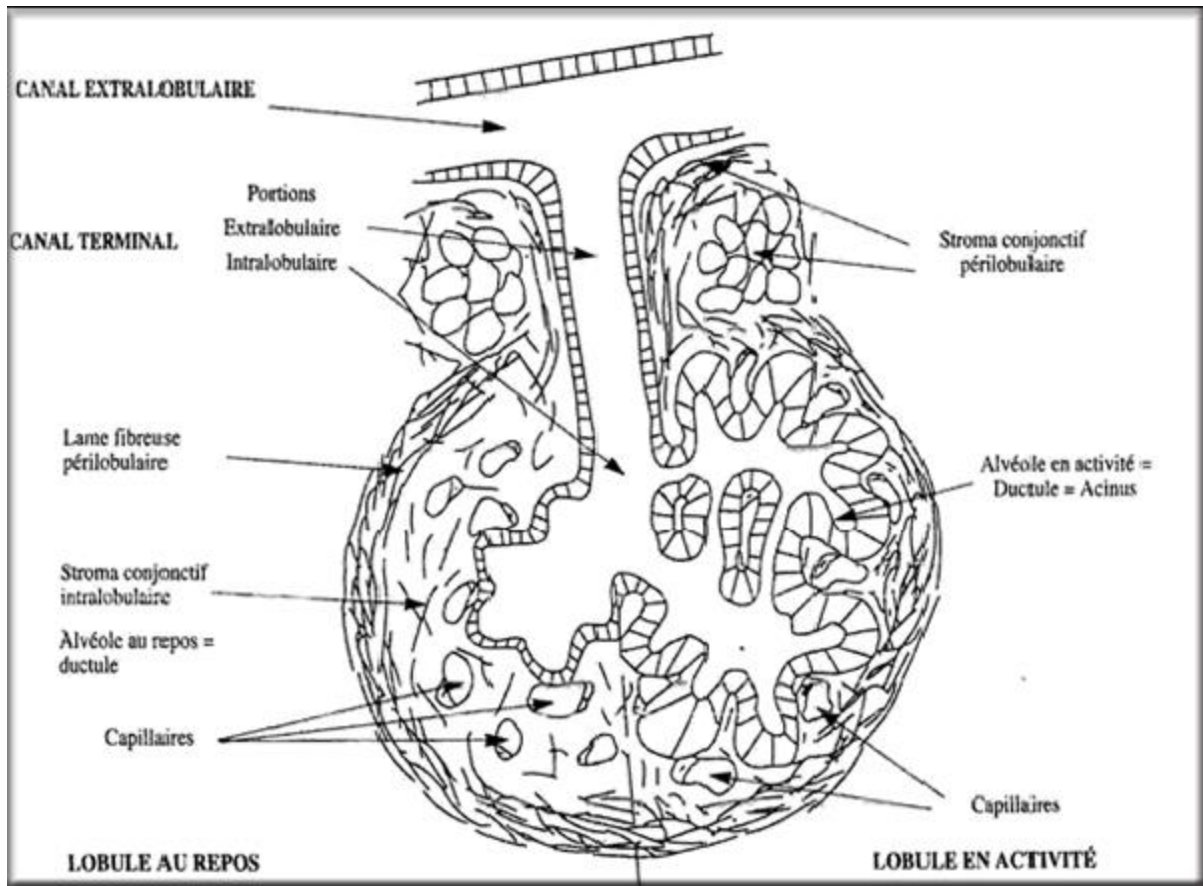


FIGURE N°5 : Schéma représentant un lobule . Selon LAGADIC

5) Innervation

L'innervation des mamelles de la chienne est issue des rameaux cutanés latéraux et médiaux des nerfs intercostaux, des rameaux superficiels des trois premiers nerfs lombaires, et du rameau mammaire du nerf génito-fémoral.

Anatomie de la glande mammaire

6)-Structure et histologie de la glande mammaire

La structure interne de la mamelle chez la chienne et celle chez la femme sont présentées dans les figures 8

La peau :

Elle est fine, souple, adhérente à l'enveloppe fibro-élastique, riche en glandes sudoripares et sébacées plus développées à la base de la papille. Glabre chez la femme, elle est velue chez la chienne : poils fins et très courts. La papille, elle-même a une peau mince et très adhérente. Chez la femme, la papille est entourée de l'aréole, zone pigmentée dépourvue de poils possédant des glandes aréolaires sébacées. (Le sébum de ces glandes protégerait le mamelon et l'aréole des gerçures lors de l'allaitement).

L'appareil de suspension :

De chaque côté, il forme un sac qui enveloppe les glandes mammaires. Il est formé d'un tissu conjonctivo-élastique en continu par sa face externe avec le derme de la peau, par sa face interne avec la charpente conjonctive qui soutient le parenchyme mammaire.

La charpente conjonctive :

Riche en fibres de collagène et élastiques, elle forme des septums qui divisent le parenchyme en lobes et lobules, et se raccroche au conjonctif intraoculaire. Ce tissu conjonctif de soutien est pauci cellulaire, assez dense en collagène et riche en lobules d'adipocytes (5). Le tissu conjonctivo-glandulaire est séparé de la paroi du tronc par un tissu graisseux.

Le parenchyme mammaire :

Lobule et alvéoles :

Le lobule est formé d'alvéoles disposées en grappe au sein d'un stroma (figure 6). Chaque alvéole glandulaire est une unité fonctionnelle qui a la forme d'un tube irrégulièrement dilaté. Elle est délimitée par un épithélium simple cubique qui repose sur une mince membrane

Anatomie de la glande mammaire

basale. Entre la couche épithéliale et la membrane basale se trouve une couche discontinue de cellules myoépithéliales, qui par contraction concourent à l'éjection du lait lors de la lactation (figure 7).

Les cellules constituant l'épithélium alvéolaire, appelées lactocytes varient suivant l'état fonctionnel. Au repos, elles sont basses, cuboïdes, avec un noyau central ovalaire et un cytoplasme peu abondant homogène en microscopie optique. En phase de sécrétion, elles sont hautes avec un cytoplasme abondant.

Le conjonctif intralobulaire est plus lâche que celui interlobulaire, il est sensible aux influences hormonales (5).

Voies d'excrétion du lait :

Chaque alvéole se poursuit par un conduit alvéolaire court, dont l'épithélium est identique à celui de l'alvéole. Le conduit alvéolaire est prolongé par un conduit intralobulaire dont l'épithélium est simple, cubique, bas et dépourvu d'activité sécrétoire.

Les conduits intralobulaire se rejoignent et forment les conduits interlobulaire qui drainent les différents lobules d'un même lobe. Leur épithélium est stratifié avec deux couches de cellules cubiques. Ils sont entourés de quelques fibres musculaires lisses longitudinales.

A la sortie de chaque lobe, ils se rejoignent en un conduit lactifère à l'épithélium cubique bistratifié, entouré de fibres musculaires lisses abondantes et doublé d'une gaine conjonctivo-élastique. A la base de la papille, ils présentent une dilatation : le sinus lactifère, bordé d'un épithélium bistratifié mais aux cellules de la couche superficielle progressivement cylindriques. Les conduits terminaux logés dans la papille de la mamelle prolongent les sinus lactifères. Ce sont les conduits papillaires à l'épithélium stratifié et pavimenteux. Ils s'ouvrent au sommet de la papille par les ostiums papillaires.

Anatomie de la glande mammaire

Figure 7 : Conformation intérieure d'une mamelle de chienne. D'après Barone : Mamelles. Dans : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Lyon : Vigot, 1978, 448-50

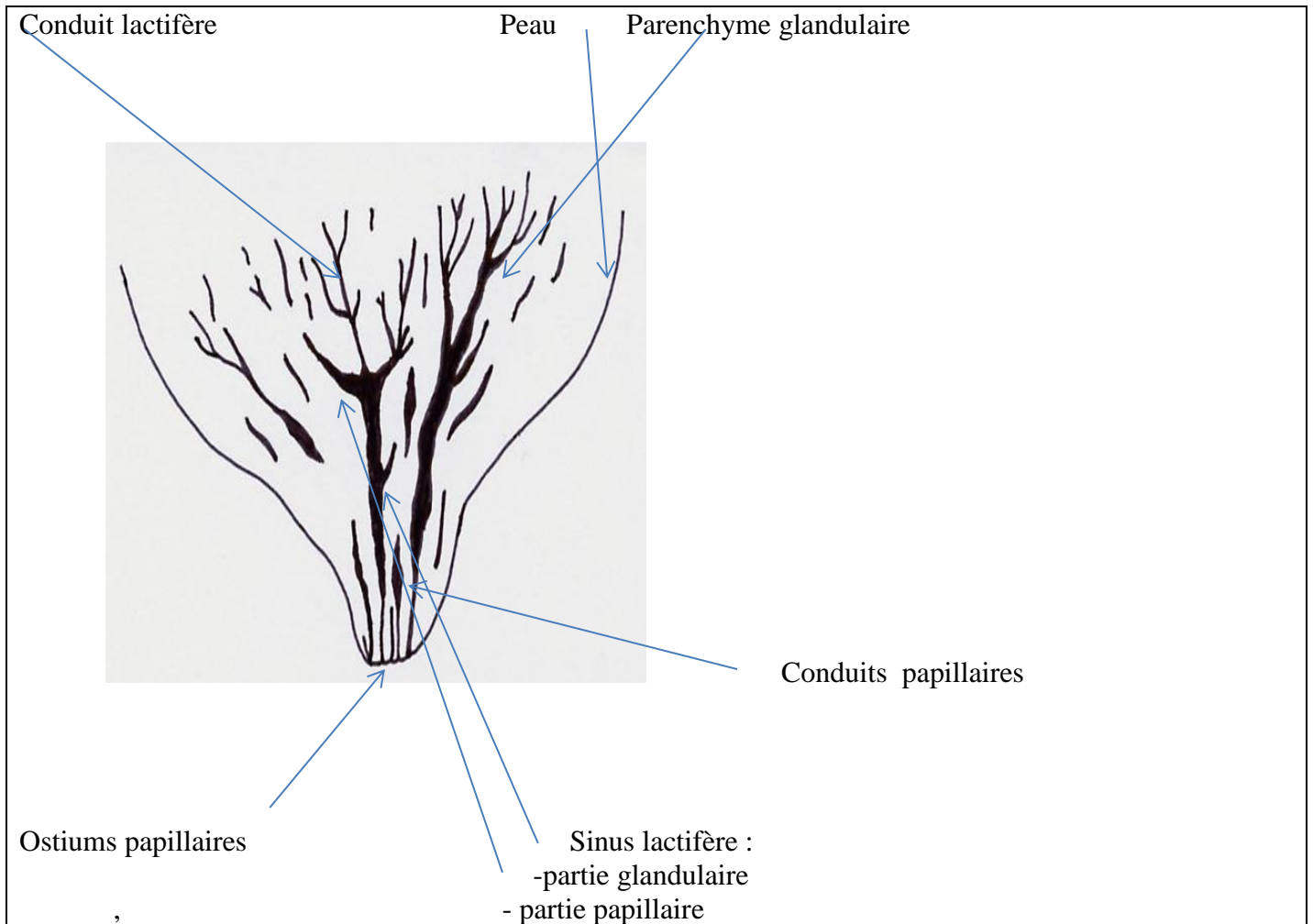
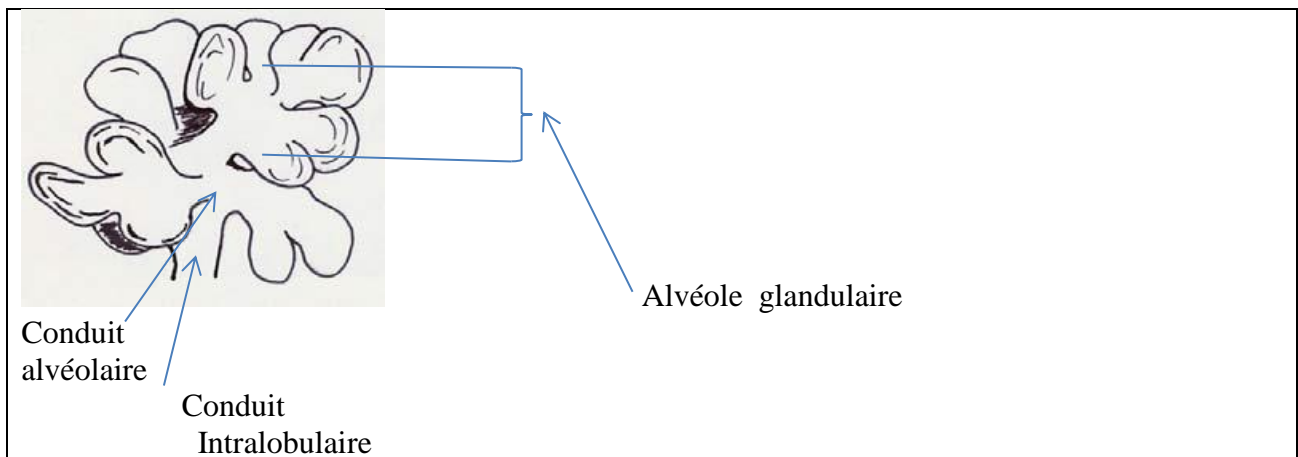


Figure 6 : Conformation extérieure d'un lobule et de ses alvéoles. D'après Barone : Mamelles. Dans : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Lyon : Vigot, 1978, 448-501.



Incidence et épidémiologie

Incidence

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes chez les femelles : **50% des**

Tumeurs de la chienne.

Entre juin 1997 et mai 1998, une enquête a été menée par Dobson sur 130 684 chiens en Grande-Bretagne. Durant cette période, ils ont répertorié les demandes de prise en charge pour des tumeurs, y compris les tumeurs mammaires. Ils ont calculé une incidence annuelle de 205/100 000 en ce qui concerne les cancers mammaires. Cependant, le sexe n'a pas été à priori pris en compte pour cette étude. D'autres biais peuvent être notés : non représentativité de l'ensemble de la population canine, nombre important de jeunes et de races pures dans l'échantillon, diagnostic morphologique des tumeurs non systématique.

La part de tumeurs malignes et bénignes est difficile à déterminer. En effet, les petites tumeurs bénignes ne sont pas toujours diagnostiquées par les vétérinaires et ne sont donc pas systématiquement retirées chirurgicalement, ni analysées histologiquement : ceci constitue donc un biais. L'incidence des tumeurs mammaires malignes a été estimée à 30% environ des tumeurs mammaires analysées après exérèse chirurgicale. De plus, certains vétérinaires préfèrent attendre avant d'enlever la tumeur et surveiller l'évolution de la masse dans le temps. Or, on ne peut préjuger de la bénignité ou de la malignité d'une tumeur, si on ne prend en compte que la présentation clinique.

Epidémiologie :

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

1-Influence du sexe

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

2-Influence de l'âge

L'incidence augmente avec le vieillissement. La fréquence maximale de ces cancers se situe entre 9 et 11 ans. La connaissance de l'âge d'apparition de la maladie permet de nous orienter sur la malignité de la tumeur ainsi que sur le pronostic. En effet, nous pouvons noter que :

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

Cependant, nous ne pouvons pas exclure l'existence de tumeurs malignes chez de jeunes chiennes. L'âge d'apparition nous donne donc une orientation sur le type de tumeur, mais il reste un **facteur pronostique peu fiable**.

3- Influence de la race

Il semblerait que les tumeurs mammaires soient plus fréquentes dans les races pures que dans les races croisées. Il s'agit essentiellement des Fox Terrier, Cocker, Teckel, Caniche, Labrador, Setter anglais et Pointer. Mais, nous n'excluons pas que cette prédisposition raciale soit due à leur popularité ainsi qu'à une médicalisation plus importante. En effet, ces petites races sont fréquemment manipulées par leur propriétaire, ce qui permet une détection précoce de nodules

Incidence et épidémiologie

Cependant, il semblerait que le taux de tumeurs mammaires malignes soit plus bas dans les petites races que dans les grandes races.

4- Influence des facteurs hormonaux

Comme chez la femme, les tumeurs mammaires chez la chienne sont **hormonodépendante**

Cette dépendance hormonale est illustrée par le rôle de l'ovariectomie sur le développement de ce type de cancer .Dans les pays européens, l'incidence des tumeurs mammaires est plus importante car les ovariectomies précoces sur les chiennes de moins de deux ans ne sont pas réalisées en routine, contrairement à l'Amérique du Nord.

L'étude menée par Schneider *et al.* A confirmé cet **effet protecteur de l'ovariectomie**.

Le risque de voir apparaître une tumeur pour une chienne ovariectomie avant ses premières chaleurs est de 0,05%, alors qu'il est de 8% sur un animal opéré après les premières chaleurs, et il atteint 26% lors d'opérations après le deuxième œstrus. Après 2,

Incidence et épidémiologie

5 ans, la stérilisation n'a plus d'effet protecteur. Cependant, cette étude comporte un biais puisqu'elle a été réalisée sur les tumeurs malignes..

En revanche, cette étude ainsi qu'une autre étude (59) n'ont pas démontré un effet significatif de l'irrégularité du cycle oestral, du nombre de gestation, de l'âge lors de la première gestation, de la taille des portées.

Une étude a montré que **la lactation de pseudogestation augmente le risque de tumeurs mammaires**. Le risque serait d'autant plus important que les lactations de pseudogestation sont fréquentes et que les chiennes sont âgées.

Dans cette étude, les auteurs ont également montré un rôle des **injections répétées de progestagènes**. Ils ont montré une **augmentation du risque de tumeur mammaire** (bénigne et maligne) suite à l'administration répétée (4 fois minimum) d'acétate de médroxyprogestérone par voie parentérale.

L'incidence des tumeurs mammaires n'est pas augmentée par les injections d'oestrogènes seuls. Seule l'association oestrogènes et progestérone sur de longues périodes, ou la progestérone à haute dose entraînent expérimentalement une augmentation de

5- Influence du régime alimentaire

Perez Alenza *et al.* Se sont intéressés à l'influence du régime alimentaire sur le risque de développement de tumeur mammaire. Ils ont étudié les commémoratifs, la reproduction et le régime alimentaire, ainsi que les dosages de sélénium et de rétinol dans le sérum, et un profil en acides gras du tissu adipeux sous-cutané de trois lots de chiens (96 chiennes atteintes de tumeur mammaire, 42 chiennes hospitalisées et 44 chiennes saines). Les résultats montrent un effet significatif de l'obésité à l'âge de un an.

Le risque de cancer augmenterait avec les rations ménagères et un apport important en viande rouge.

Dans une étude, menée par Philibert *et al.* en 2003, les auteurs ont montré que l'obésité augmente le risque de tumeurs mammaires. L'obésité, chez la chienne à l'âge de 1 an et 1 an avant le diagnostic, est significativement liée à une prévalence plus importante des tumeurs et dysplasies mammaires.

Le statut pondéral de l'animal influencerait donc le risque d'apparition de cancers mammaires.

Incidence et épidémiologie

Facteur de risque	Chienne
âge	Age moyenne 8a 10ans
Race	Race pure Race petite taille
Facteur hormonaux	Absence de stérilisation Lactation de pseudogestation Effet de progestagènes
Régime alimentaire et conformation	Obésité a l'âge d'un an Ration ménagère Viande rouge

Tableau récapitulatif des facteurs de risque chez la chienne

*Mécanisme de la
cancérogenèse dans les
cancers mammaires
chez la chienne*

Mécanisme de la cancérogenèse dans les cancers mammaires chez la chienne

1) Bases de la cancérogenèse

Une tumeur est masse tissulaire, néoformée, résultant d'une multiplication cellulaire excessive, incontrôlée, ayant tendance à s'accroître spontanément et constamment. La transformation cancéreuse d'une cellule résulte d'une altération du génome cellulaire dans lequel survient une mutation non létale pour la cellule porteuse, qui est régulièrement reproduite chez ses cellules filles. Une telle mutation peut être acquise à la suite de l'action d'une ou de différentes substances chimiques ou bien d'un phénomène physique, ou encore de l'infection de la cellule par certains virus. Il est possible que cette mutation soit héréditaire. Une mutation est cancérogène lorsqu'elle atteint l'une des quatre classes de gènes régulateurs.

- les proto-oncogènes, promoteurs à l'état normal de la croissance et de la différenciation cellulaire. Les oncogènes, dérivant par mutation des protooncogènes, codent pour des protéines qui ressemblent aux protéines normalement codées par les proto-oncogènes, les oncoprotéines, mais qui en sont des versions altérées. Elles ne répondent pas aux mécanismes régulateurs normaux, leur production par les cellules transformées ne répond pas normalement aux facteurs 21 de croissance ou aux signaux régulateurs habituels. Les oncoprotéines jouent un rôle dans la régulation du cycle cellulaire pouvant se situer à plusieurs niveaux, allant de la réception membranaire des signaux extracellulaires à une action directe au niveau de l'ADN génomique. Deux copies des oncogènes sont présentes dans le génome. Le pouvoir transformant d'une oncoprotéine qui participera à l'apparition ou au développement d'une tumeur est lié à l'activation d'une des copies de l'oncogène. C'est un événement génétique dominant. Malgré tout, les mécanismes du contrôle du cycle cellulaire sont normalement suffisamment puissants pour ne pas permettre l'installation de l'état tumoral. Ainsi une cellule initiée, dans laquelle s'est produit l'activation d'un oncogène, devient sensible et pourra se transformer si elle subit une nouvelle altération génétique (phénomène de promotion, par exemple une nouvelle activation d'oncogène). Les oncogènes peuvent être activés secondairement à une intervention virale ou bien suite à une mutation ponctuelle, ou encore suite à une translocation.

- les gènes suppresseurs de tumeurs, inhibiteurs à l'état normal de la croissance et de la prolifération cellulaire. Ils contrôlent et régulent la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire. Ils surveillent également les dommages causés à l'ADN et initient les mécanismes de réparation. C'est leur perte de fonction de régulation négative de la prolifération cellulaire qui participe au phénomène de transformation tumorale. La perte de fonction des deux copies de tels gènes correspond à un mécanisme inducteur de cancer. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans la genèse des adénocarcinomes du sein chez la femme. Le gène p53 code pour la protéine p53, qui joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire. Il s'agit à l'heure actuelle du gène le plus souvent muté dans les cancers humains. En présence d'ADN endommagé, la protéine p53 est activée, ce qui permet une régulation des gènes appropriés, et un arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Les cellules formées sont normales. Si la protéine p53 est altérée, on observe une expansion du clone de

Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

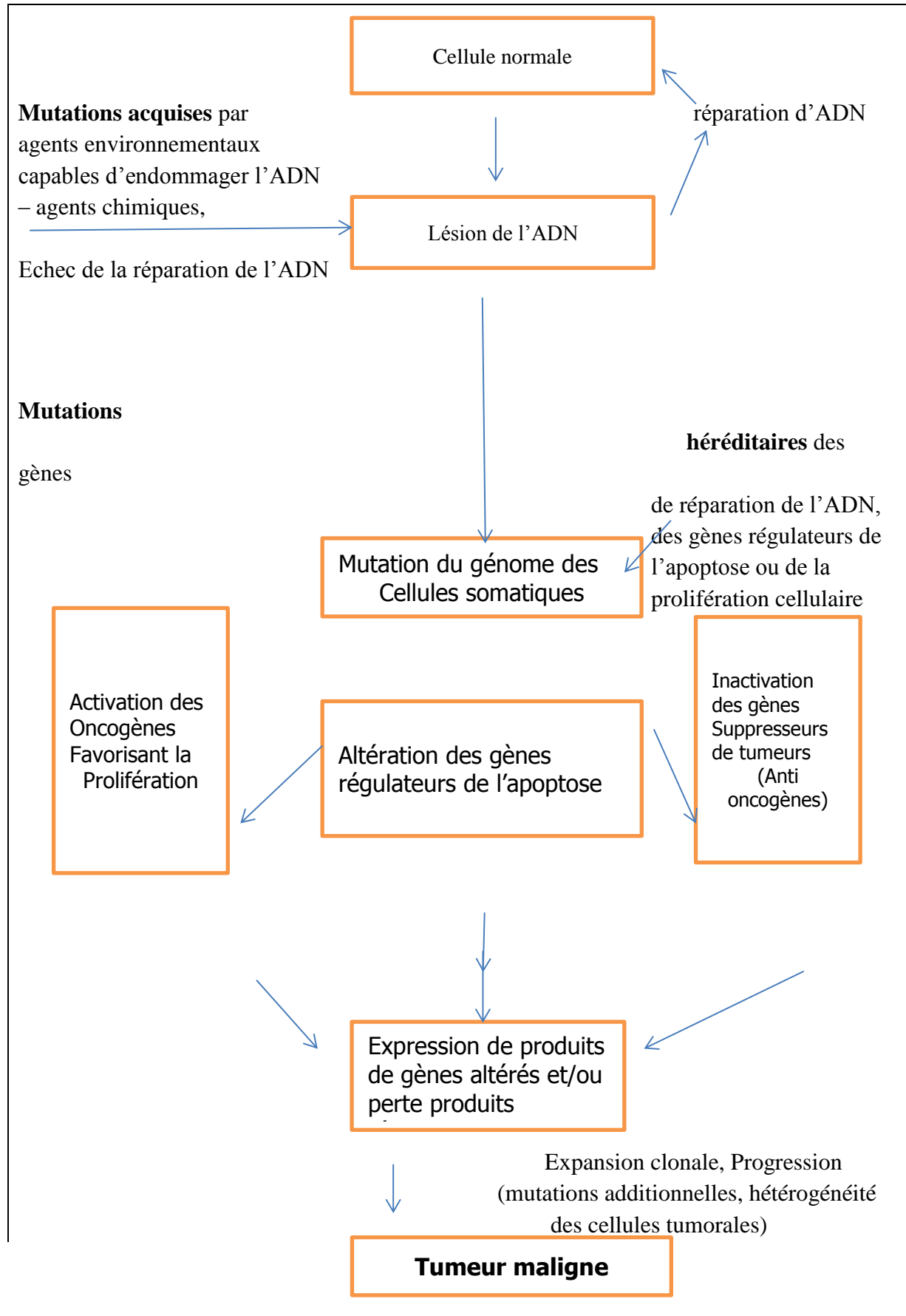
cellules tumorales ainsi que des mutations additionnelles. L'observation de cette altération est décrite dans le développement du cancer du sein .

- les gènes régulateurs de l'apoptose, tels que bcl-
- les gènes régulateurs de la réparation de l'ADN endommagé. Ces gènes ne sont pas eux-mêmes oncogènes mais leur inactivation laisse persister des mutations

Potentiellement cancérogènes sur d'autres gènes, et permet la reproduction de ces mutations au fur et à mesure des divisions cellulaires. Les cellules mutées peuvent s'accumuler et être atteintes par des agressions mutagènes.

Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

Figure n8Bases moléculaires de la cancérogenèse, d'après CRESPEAU [14]



Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

2) Processus de cancérisation

C'est un ensemble de phénomènes qui accompagne la naissance, le développement, et l'évolution d'un cancer dans un organisme se décomposant en trois phases (cf. figure n° 12) :

- la genèse du cancer
- la phase locale
- la phase générale.

3) Genèse du cancer

Depuis les travaux de BERENBLUM cités par CRESPEAU, il est admis que deux événements majeurs et complémentaires peuvent conduire à la naissance d'un cancer :

- un phénomène d'initiation provoqué par un agent cancérogène sur une cellule normale jusque-là. Une lésion de l'ADN est induite par cet agent cancérogène, elle est reproduite et fixée. Les cellules issues de la multiplication de cette cellule sont initiées de façon durable et irréversible .
- un phénomène de promotion provoqué par un agent promoteur sur une cellule initiée. Cet agent est non cancérogène à lui seul, il va permettre la prolifération clonale des cellules initiées et le développement des tumeurs. Ces substances peuvent être exogènes ou bien liées à l'hôte, telles que les hormones, l'inflammation chronique, et aussi les facteurs de croissance (cf. tableau n°).

Tableau n° 03 Caractères différentiels entre initiateurs et promoteurs, d'après CRESPEAU [14]

Initiateur	Promoteur
Provoque l'altération du génome	Sans action sur le génome
Son effet, l'initiation, est irréversible	N'a d'effet que sur une cellule initiée – son effet cesse avec l'application
Possiblement mais rarement cancérogène à lui seul	Non cancérogène à lui tout seul
Administration unique suffisante	Administrations répétées nécessaires, rapprochées plus efficaces

4) Evolution du cancer : phase locale de progression tumorale

Ensuite, c'est la phase de progression tumorale. Elle correspond à la prolifération autonome des cellules tumorales qui ne répondent plus aux facteurs régulateurs agissant sur les cellules normales. Pendant la phase locale du cancer, le processus cancéreux se développe dans l'organe atteint. Les cellules cancéreuses, qui ont remplacé les cellules normales du tissu se multiplient, s'organisent, envahissent les tissus voisins et entraînent un bouleversement de l'architecture de l'organe, avec des remaniements de la trame conjonctive et la constitution d'une stroma réaction.

5) Evolution du cancer : phase générale – dissémination métastatique

Enfin, des colonies de cellules cancéreuses issues du nodule cancéreux se développent à distance de ce nodule sans continuité anatomique avec celui-ci ; ce sont des métastases. Cette diffusion du processus cancéreux dans l'organisme avec atteinte d'autres organes correspond à la phase générale du cancer.

Les métastases touchent les organes de façon inégale. Les organes les plus fréquemment touchés sont les organes filtres dans lesquels il y a un important débit circulatoire, tels que les ganglions, les poumons, le foie. L'os, le rein, le cerveau, la surrénale, la peau et les ovaires sont plus rarement atteints [27].

La dissémination peut se faire par voie sanguine suite à une effraction de la paroi d'un vaisseau puis à l'embolisation des cellules cancéreuses. L'embolie adhère à la paroi d'un vaisseau, après effraction de la paroi de ce vaisseau pulmonaire dans le cas de tumeurs mammaires, les cellules cancéreuses envahissent le septum inter alvéolaire et y prolifèrent.

Une seconde voie peut être empruntée pour la dissémination des métastases : la voie lymphatique. C'est la principale voie empruntée par les tumeurs malignes épithéliales.

Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

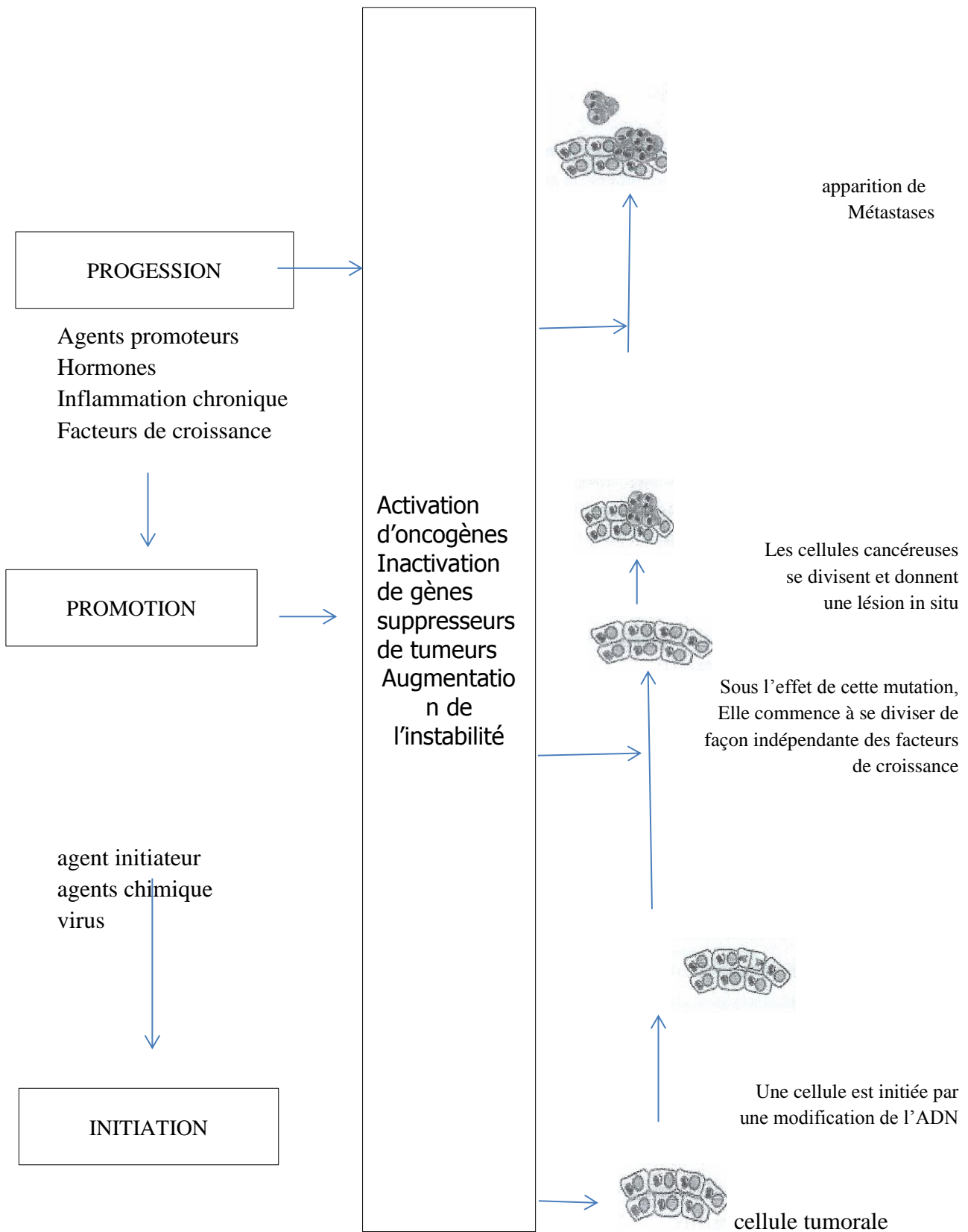


Figure n° 07 Schéma général de la carcinogenèse multi-étapes, d'après BED

6) Phases cliniques du cancer

Sur le plan clinique, on distingue deux phases dans l'évolution du cancer :

- une phase pré clinique qui correspond à la première partie de la phase locale, le cancer évolue sans être cliniquement perçu,
- une phase clinique qui débute suite à la découverte de la première masse tumorale, incluant la fin de la phase locale et la phase de généralisation.

Un cancer est cliniquement décelable lorsqu'il est constitué de 10⁹ cellules. Lorsqu'il atteint 10¹² cellules il entraîne la mort de l'individu .

7) Rappels sur le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire représente les modifications subies par une cellule pour se diviser en deux cellules filles identiques. Il comprend quatre phases différentes

Les phases G₁, S et G₂ sont rassemblées dans l'interphase. Sa durée moyenne varie énormément, elle est en moyenne de 2 à 4 jours.

- La phase G₁ correspond à la phase de synthèse protéique. Les cellules peuvent alors atteindre leur taille maximale, se différencier et accomplir les fonctions caractéristiques du type cellulaire auquel elles appartiennent. Elle dure environ 24 heures.

- Durant la phase S, la cellule duplique son ADN.

- La phase G₂ représente la phase du fuseau de division. Elle dure de 2 à 3 heures.

- La mitose conduit à la répartition du matériel génétique dans les deux cellules filles. Elle est divisée en six étapes : la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase et la cytotélophase. Elle dure de 1 heure à 1 heure et demie.

La fin de la mitose aboutit à deux cellules filles. Elles peuvent alors quitter temporairement ou définitivement le cycle cellulaire ou en débiter un nouveau.

Effectivement, la population cellulaire d'un tissu normal se décompose en trois compartiments :

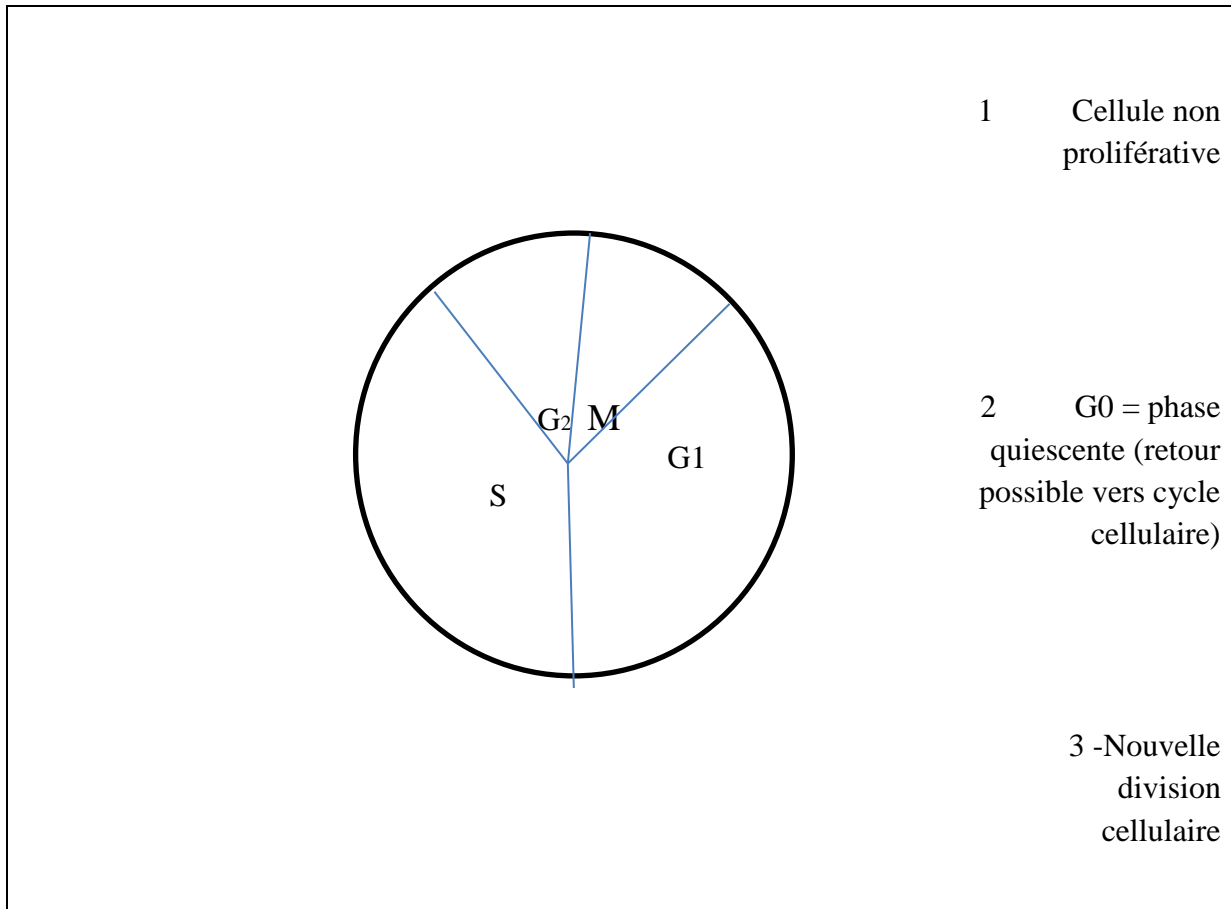
- le compartiment des cellules en division, dans le cycle cellulaire,

- le compartiment des cellules différenciées hors cycle appelées à disparaître par mort programmée,

- le compartiment des cellules en repos, en phase quiescente G₀. Elles sont capables, après avoir été stimulées, de rentrer en phase G₁ du cycle.

Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

Figure n° 07 Le cycle cellulaire, d'après MENTIERE



Phase M : Mitose. Cette phase conduit à deux cellules filles. Ces dernières peuvent (1) ne pas proliférer et quitter définitivement le cycle cellulaire, ou (2) entrer en phase quiescente (G0) en quittant temporairement le cycle cellulaire, ou encore (3) entamer un nouveau cycle de division cellulaire.

Phase G1 : Phase de synthèse protéique.

Phase S : Phase de duplication de l'ADN.

Phase G2 : Phase du fuseau de division.

Normalement les cellules contrôlent leur prolifération en fonction de différents signaux extrinsèques de nature chimique (hormones, facteurs de croissance, cytokines, conditions métaboliques..) Ou encore mécanique tels que le contact entre deux cellules. Ceci assure le fonctionnement de chaque organe, et le renouvellement nécessaire de certaines cellules. Le contrôle de cette prolifération se fait grâce à l'équilibre de facteurs activateurs et de facteurs inhibiteurs [2].

Mécanisme de cancérogène dans les cancers mammaires chez la chienne

Le tissu tumoral comporte également les trois compartiments cellulaires, mais dans ce cas la répartition n'est plus contrôlée. La population tumorale émergente provient de la perte de capacité de mourir d'une partie des cellules ou bien de l'accélération de la progression du cycle cellulaire, ou encore de l'augmentation de la proportion de cellules incluses dans le pool de division cellulaire sous l'effet des oestrogènes par exemple

*Traitement
des tumeurs mammaires*

Traitement des tumeurs mammaire

La chirurgie est le traitement de choix (sauf pour le carcinome inflammatoire et en cas de métastases à distance). La chimiothérapie adjuvante, elle, n'est indiquée que dans la destruction de cellules métastatiques éventuelles.

1) Le traitement chirurgical :

Son but est de retirer le maximum de tissu cancéreux. Le choix de la technique chirurgicale à adopter a été et est encore largement débattu : exérèse locale contre mastectomie unilatérale (retrait radical d'une chaîne mammaire) ou bilatérale. Dans une étude sur 144 chiens, il n'y avait pas de différence significative dans la survie en rémission ou globale après une mammectomie ou une mastectomie. La mastectomie diminue en revanche le risque de survenue d'une nouvelle tumeur (indépendante de la première) . Rutteman *et al* préconisent une exérèse locale (50% de tumeurs bénignes), et une reprise plus radicale potentielle en fonction du résultat histologique. En routine, le choix de la technique dépend surtout de la taille, du nombre de nodules, de la présence de critères de malignité (adhérences, irrégularité, ulcération) et de la présence ou non d'une adénopathie:

1-1 **Nodulectomie** : (retrait du nodule uniquement) : nodule de diamètre < 5 mm, superficiel, non fixé, sans adénopathie associée, sans signe de malignité. Après analyse histologique, en cas de carcinome, la nodulectomie suffirait si l'exérèse a été effectuée en marge saine à 2 cm de la lésion (contrôle histologique).

Dans le cas contraire, une mastectomie radicale devra être pratiquée .

Mammectomie : (retrait d'une mamelle) : nodule centré sur une mamelle, absence d'adhérence, taille < 1 cm .

1-2 **Mastectomie régionale** : il s'agit de retirer une partie des mamelles en tenant compte du système de drainage lymphatique (voir chapitre I) . Le but est de retirer tout le tissu mammaire comportant des vaisseaux lymphatiques qui drainent la mamelle dans laquelle le nodule se trouve, ces vaisseaux étant potentiellement atteints par des cellules cancéreuses métastatiques. Mais là encore il n'existe pas de consensus dans la technique et le choix des mamelles à retirer. La figure 20 montre les propositions chirurgicales de trois auteurs différents en fonction de la localisation de la tumeur (la figure 5 issue du chapitre I est présente pour rappel).

1-3 Mastectomie unilatérale :(retrait total de la chaîne mammaire) : Elle est indiquée en cas de tumeurs multiples (plus rapide que plusieurs nodulectomie, mais a priori pas d'amélioration de la survie), de tumeur en M3 (drainage lymphatique), de signes de malignité ou chez les petits chiens (geste chirurgical rapide).

□ **Mastectomie bilatérale** : en cas d'atteinte des 2 chaînes mammaires. Séparer les 2 opérations de 3-4 semaines (cicatrisation, traumatisme).

1-4 □ **Nœuds lymphatiques** : les adénopathies cliniques des nœuds lymphatiques axillaires sont rares. Le retrait prophylactique n'est pas conseillé. Le retrait du nœud lymphatique est indiqué lors d'augmentation de sa taille, d'une cytologie positive. Lors du retrait de M5, le nœud lymphatique inguinal superficiel est en général retiré (association intime) .

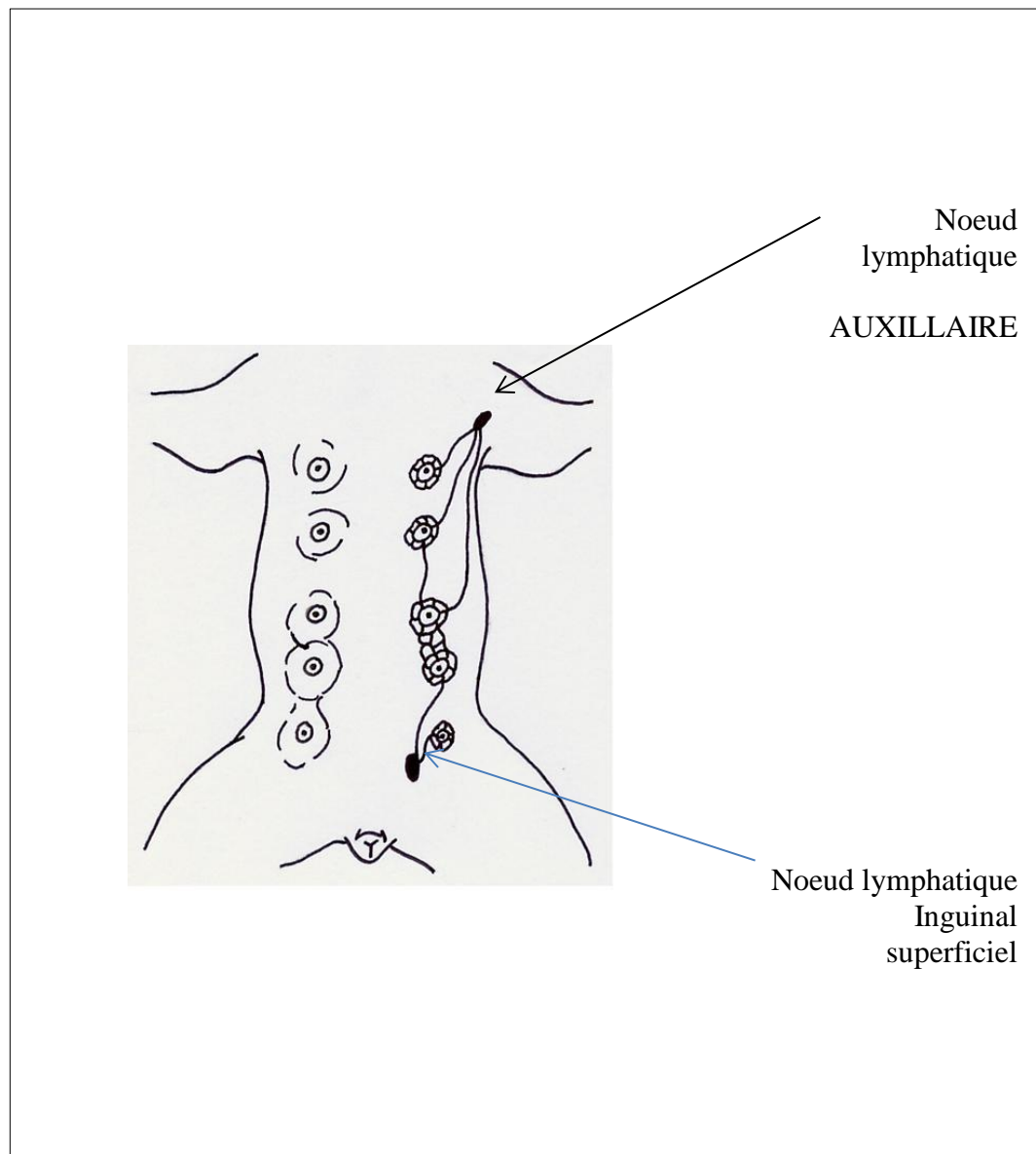


Figure 09 : Schéma topographique des vaisseaux lymphatiques d'une chaîne mammaire chez le chien.

T1: première paire de mamelles thoraciques, T2 : deuxième paire thoracique, A1 : première paire

Abdominal A2 deuxième paire abdominale, I : paire inguinale

2) La chimiothérapie :

Elle est utilisée à ce jour en thérapie adjuvante. Mais aucun protocole n'est rapporté efficace par absence d'étude randomisée . Une faible activité anti-tumorale lors d'adénocarcinome a été évoquée pour la doxorubicine , l'association doxorubicine cyclophosphamide), la cisplatine , l'association 5 fluoro-uracile et cyclophosphamide (106). Le gain dans la survie en rémission et globale n'a pas été quantifié. Les données proviennent de quelques études non randomisées sur des petits nombres de cas.

En 2001, Simon *et al* ont étudié les concentrations minimales inhibitrices à 50% (CI50) de la doxorubicine, du cisplatine et du carboplatine sur 30 lignées cellulaires issues de carcinomes mammaires canins. La doxorubicine était la molécule agissant aux concentrations les plus basses. Il n'y avait pas de différence de sensibilité entre les types histologiques (adénocarcinomes, carcinomes solides, cancer mixte), mais une hétérogénéité de réponse pour chaque tumeur. Les CI50 (évaluées à 24, 48 et 72 heures) sont atteintes *in vivo* dans le plasma dans les minutes suivant l'injection des anticancéreux aux doses usuelles (carboplatine 300 mg/m² IV, cisplatine 2 mg/kg IV, doxorubicine 30 mg/m² IV). Mais, 24 heures après l'injection, les concentrations plasmatiques sont fortement diminuées : faible temps de demi vie.

Il n'existe donc pas de consensus sur les indications et le type de protocole à suivre en chimiothérapie adjuvante dans les cancers mammaires. En France, le Groupe d'Oncologie de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie recommande une chimiothérapie adjuvante lors de cancers de grade histopronostique II ou III avec embolisations et/ou lors de métastases dans les nœuds lymphatiques satellites . Le protocole conseillé est le suivant :

- doxorubicine (synonyme adriamycine) (Adriblastine®) (agent intercalant de la famille des anthracyclines) : 25-30 mg/m² par voie IV (intra-veineuse) stricte, 6 fois à 21 jours d'intervalle . Possédant une toxicité cumulative irréversible, la dose cumulée maximale est de 180 mg/m² pour toute la vie de l'animal. Après mise en place d'un cathéter et d'une perfusion de Na Cl isotonique, l'injection se fait dans la tubulure de perfusion sur 30 à 60 minutes. La doxorubicine présente une toxicité :

□ Gastro-intestinale : vomissements et diarrhées sans gravité dans les 2-3 jours suivant l'injection, colite hémorragique avec risque de déshydratation chez 10 à

Traitement des tumeurs mammaires

15% des animaux.

□ Hématologique : hypoplasie médullaire dose-dépendante et réversible. La numération-formule sanguine doit être contrôlée avant chaque administration : l'injection est reportée si les leucocytes sont inférieurs à 4000/mm³, les neutrophiles inférieurs à 2500/mm³, les plaquettes inférieures à 100000/mm³.

□ Cutanée locale lors d'extravasation

□ risque de choc histaminique lors d'injection trop rapide par dégranulation des basophiles circulants.

□ Cardiaque cumulative : diminution de la contractilité du myocarde pouvant conduire à une cardiopathie dilatée. Une échocardiographie est nécessaire avant le début du traitement, et après les 4^e et 6^e injections.

□ Rénale cumulative : plus fréquent chez le chat, développement d'une insuffisance rénale chronique.

- en cas de cardiopathie : 5 fluoro-uracile (Fluoro-uracile Roche®) (antimétabolite de la famille des antipyrimidines) à 150 mg/m² par voie IV stricte, 1 fois par semaine pendant 6 mois.

En conclusion, des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de protocoles de chimiothérapie adjuvante chez le chien lors de carcinome mammaire. Dans l'attente de ces résultats, les protocoles en monothérapie décrits devraient être suivis, et les associations d'anticancéreux établies de manière empirique sont déconseillées.

3) La radiothérapie :

Il n'existe pas d'informations sur son rôle et son efficacité. Cependant, elle serait estimée utile dans les cas suivants : diminuer la taille de tumeurs trop larges pour être opérables en première intention, détruire les cellules cancéreuses en cas de doute sur une infiltration cancéreuse des marges du site opératoire, diminuer le taux de récurrences locales en post-opératoire, traitement palliatif des carcinomes inflammatoires, partie du traitement locorégional des sarcomes. Des essais cliniques sont nécessaires. En France, l'accès à des centres de radiothérapie pour les animaux de compagnie est restreint.

4) L'hormonothérapie adjuvante :

Chez le chien, ER et PR sont retrouvés dans une partie des carcinomes mammaires. Néanmoins le rôle des oestrogènes dans la carcinogenèse chez la chienne est mal connu ; le rôle de l'hormonothérapie adjuvante chez le chien est débattu et controversé. Là encore, il n'existe pas d'étude randomisée sur de larges effectifs avec une prise en compte du statut en récepteurs hormonaux des cancers.

5) La castration chirurgicale :

Le rôle de l'ovariohystérectomie ou de l'ovariectomie est encore mal déterminé. A ce jour, on estime que la castration chirurgicale ne présente pas d'intérêt dans le traitement. Une étude sur 175 chiens à Tokyo n'a pas montré de différence dans la survie globale entre les chiennes castrées et les non castrées au moment de la mastectomie . Morris *et al* en 1998 sur 90 chiennes n'ont pas montré de différence dans la survie globale entre les chiennes castrées (avant le diagnostic de tumeur) et les chiennes entières. Remarque : les résultats de Sorenmo *et al* sont souvent cités dans la littérature. Dans une étude sur 137 chiennes, le groupe des chiennes castrées dans les 2 ans avant le diagnostic avaient une espérance de vie significativement supérieure au groupe des chiennes castrées plus de 2 ans avant le diagnostic et à celui des chiennes entières jours contre 300. Toutefois, ce groupe étant significativement plus jeune que les deux autres, on ne peut pas conclure sur les résultats. **A ce jour, la castration n'est pas préconisée dans le traitement du carcinome mammaire canin.**

6) Les antioestrogènes :

Le tamoxifène a fait l'objet d'essais in vitro et cliniques. Dans une étude sur 7 chiens inopérables ou avec des métastases à distance, le tamoxifène aurait montré une légère activité anti-tumorale (dose : 2,5 à 10 mg PO (per os) par jour). Leur moyenne de survie fut de 4 mois. Dans d'autres études sur quelques cas, les chiens n'ont pas répondu ; dans une autre où castration chirurgicale et tamoxifène ont été associés sur 23 chiennes, l'étude a été arrêtée à cause d'effets secondaires de type oestrogénique (œdème de la vulve, écoulements vaginaux, incontinence et infection urinaires, pyromètre, signes d'œstrus, kystes ovariens) ; dans une autre, une lignée cellulaire issue d'un carcinome et positive pour ER a montré une sensibilité

Traitement des tumeurs mammaires

au tamoxifène, sensibilité maintenue après l'adjonction d'oestrogènes ; dans une autre, un chien inopérable traité au tamoxifène a subi une diminution de taille de la tumeur après 2 semaines avec une stabilisation de celle-ci pendant 6 mois ; dans une autre, des tumeurs induites chez des souris a thymiques à partir d'injection de cellules cancéreuses issues de carcinomes mammaires canins et négatives pour ER, répondaient partiellement au traitement par le tamoxifène . Remarque : le tamoxifène, comme le clomifène, fait partie du groupe des antioestrogènes qui bloquent les récepteurs aux oestrogènes par compétitivité. Il possède des effets à la fois antagonistes et agonistes ostrogéniques. L'effet dominant dépend de l'espèce, de l'organe, du tissu et du type de cellule considérés. Chez la femme, le tamoxifène présente une activité anti-ostrogénique dans le sein, et un effet ostrogénique sur l'utérus. Chez la chienne, l'effet dominant sur la mamelle n'est pas connu. Un effet plutôt ostrogénique pourrait expliquer le manque de réponse au traitement au tamoxifène chez la chienne.

En conclusion, il n'existe pas de donnée fiable. Aucune démonstration de l'efficacité ou de l'inefficacité du tamoxifène n'a été apportée. L'hormonothérapie adjuvante n'est pas Préconisée mais certains praticiens l'utilisent empiriquement.

7) La castration chimique :

Des essais de traitement adjuvant avec le gosseline, un analogue de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ont été pratiqués. L'étude de Lombardi *et al* a porté sur 18 chiens : 9 chiens contrôle non traités et 9 chiens traités par la goselerine. Pour entrer dans l'étude, la tumeur devait être un carcinome mammaire infiltrant, positif pour ER, au stade T2-3N0M0 et le chien ne devait pas avoir reçu de chimiothérapie ou un autre traitement endocrinien. Les chiens ont reçu la même nourriture et ont débuté le traitement en fin d'anoestrus : 60µg/kg de goselerine tous les 21 jours pendant 12 mois (dépôts sous cutanés à libération progressive). Dans le groupe traité, les concentrations plasmatiques en œstradiol étaient très inférieures à celle du groupe contrôle. La survie était significativement supérieure dans le groupe traité : 0% de mortalité au 540e jour contre 88% ; la taille de la tumeur avait significativement diminué (moins 63% contre une augmentation de 50% dans le groupe contrôle). Le Mécanisme d'action de la goselerine est mal connu : suppression de l'activité ovarienne, interférence directe avec les EGF, découverte de récepteurs à la GnRH dans les tumeurs mammaires du chien...

Traitement des tumeurs mammaires

La place des analogues de la GnRH dans le traitement des carcinomes mammaires canins reste à démontrer. Des implants libérant des agonistes de la GnRH sont à l'étude et présentent une perspective d'avenir (communication personnelle du Dr Fontbonne).

8) Immunothérapie :

Elle est encore du domaine de la recherche.

L'immunomodulation non spécifique par injection intra-veineuse de BCG vivant atténué ou de *Corynebacterium parvum* inactivé n'a pas montré de bénéfice (64, 93). Leur injection dans la tumeur après une ablation incomplète n'a pas non plus montré de bénéfice.

L'immunisation avec des cellules autologues cancéreuses traitées par une neuraminidase et la mitomycine aurait été partiellement efficace chez le chien dans une étude (une dizaine de chiens) . (La neuraminidase et la mitomycine sont respectivement une enzyme et un antibiotique qui inhibent la prolifération et la maturation des cellules cancéreuses traitées, celles-ci sont alors « inactivées »).

La filtration du sérum par perfusion extracorporelle sur *Staphylococcus aureus* (protéine A) aurait été associée à une nécrose extensive de carcinomes mammaires (12 cas dans une étude)

Le mécanisme n'est pas connu, l'hypothèse d'un retrait des immunocomplexes circulants par immunadsorption a été posée.

L'activation des macrophages alvéolaires *in situ* par le muramyl-dipeptide (MDP, qui est un dérivé de la paroi de *Mycobacterium*) apporté dans des liposomes est l'objet d'études. A ce jour, aucun bénéfice significatif dans la survie en rémission ou globale n'a été décrit bien que des effets cytotoxiques dans les carcinomes mammaires aient été démontrés.

In vitro, l'interféron gamma canin, appliqué à des lignées cellulaires issues de carcinomes mammaires canins, serait associé à une augmentation d'expression des CMH I et II et de certains antigènes tumoraux dans les cellules cancéreuses . Son action est encore à l'étude.

Toutes ces données sont partielles. Les études portent sur quelques cas de manière expérimentale. Il n'y a pas eu de véritable essai clinique d'immunothérapie dans le traitement du cancer mammaire chez le chien.

9) Conclusion :

Le traitement de choix est le traitement chirurgical. La radiothérapie très développée en médecine humaine est peu utilisée en médecine vétérinaire : coût, centres de radiothérapie pour animaux de compagnie rares, bénéfique sur la survie non évalué. La chimiothérapie adjuvante est utilisée de manière empirique lorsque des signes forts d'invasion métastatiques sont présents : métastases aux nœuds lymphatiques satellites, embolies vasculaires ou lymphatiques de cellules cancéreuses. Les protocoles utilisés n'ont pas fait l'objet d'étude d'efficacité. Tous les praticiens ne pratiquent pas encore la chimiothérapie. Le rôle de l'hormonothérapie n'est pas élucidé à ce jour, son utilisation est déconseillée. L'immunothérapie relève des perspectives d'avenir.

Des essais cliniques sont nécessaires, en particulier dans le domaine de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante, afin de déterminer les principes anticancéreux avec leur protocole d'administration les plus efficaces. Comme précisé dans la conclusion du chapitre VI, une recherche systématique des métastases aux nœuds lymphatiques axillaires et inguinaux (cytologie, histologie sur biopsies ou pièces d'exérèse) serait peut-être un critère supplémentaire important pour décider d'une chimiothérapie : l'atteinte des nœuds lymphatiques est souvent infra clinique et les embolies ne sont pas toujours présents dans les processus métastatiques.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les tumeurs mammaires de la chienne sont des tumeurs spontanées qui présentent de nombreuses analogies avec le cancer du sein chez la femme. L'approche du cancer chez le chien profite de l'expérience acquise au sujet du cancer chez l'homme, et réciproquement, aussi bien à propos des hormones, que de la génétique. Ceci permet d'avancer plus rapidement dans ces deux domaines de recherche.

La progression vers la malignité des tumeurs mammaires de la chienne s'accompagne d'une perte de dépendance vis-à-vis des hormones stéroïdes sexuelles ainsi que de l'acquisition d'un comportement autonome de croissance.

Des implications cliniques découlent des effets promoteurs des hormones sur le développement des tumeurs mammaires chez la chienne.

Citons principalement l'intérêt de l'ovariectomie précoce chez les chiennes non destinées à la reproduction. Elle doit être réalisée préférentiellement aux alentours de la puberté mais semble garder une certaine efficacité même à un âge plus avancé.

La prévention des tumeurs mammaires est triple. Tout d'abord, la prévention est directe suite, vraisemblablement, à une diminution du nombre de cellules susceptibles de subir une transformation néoplasique. D'autre part, il existe un intérêt indirect par la prévention des lactations de pseudo gestation. En dernier lieu, un effet indirect de l'ovariectomie peut être considéré : la suppression de la principale indication des traitements progestatifs à savoir la contraception.

De plus, il apparaît souhaitable de limiter au maximum l'emploi des progestatifs chez la chienne, ou d'utiliser la dose minimale efficace, et d'éviter les traitements prolongés et/ou répétés.

Enfin, la prévention et le traitement des lactations de pseudo gestation sont essentiels. Actuellement aucun facteur étiologique tel que les virus ou les agents chimiques n'a été reconnu comme responsable du développement des tumeurs mammaires chez la chienne. D'autre part, aucun gène de prédisposition aux tumeurs mammaires n'a été mis en évidence dans cette espèce. Seuls les facteurs hormonaux sont admis comme facteurs favorisants, même si leur rôle n'est pas clairement défini.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie) pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire par

BRASSART Gaëlle

Née le 15/08/1983 à Lille

1. **ABADIE J.** – Les marqueurs de prolifération en oncologie vétérinaire. Application à l'étude pronostique du mastocytome cutané canin. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2001,
2. **AHERN T.E., BIRD R.C., CHURCH BIRD A.E., WOLFE L.G.** – Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. Am. J. Veto. Res., 1996, 57, 693-696.
3. **ALLEN S.W., PRASSE K.W., MAHAFFEY E.A.** – Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. Vet. Pathol., 1986, 23, 649-655.
4. **BARONE R.** - Mamelles. In : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3 Splanchnologie. Lyon, France : Vigot, 1978, 448-501.
5. **BEDU N.** – Les apports de la génétique moléculaire à la cancérologie vétérinaire : exemple des tumeurs mammaires de la chienne. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2003, n°67,
6. **BONHERT.** – Contribution à l'étude du taux de survie des chiennes atteintes d'un cancer mammaire. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1981.
7. **BOSTOCK D.E., MORIARTY J., CROCKER J.** – Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. Vet Pathol. 1992, 29, 381-385.
8. **BRATULIC M., GRABAREVIC Z., ARTUKOVIC B., CAPAK D.** – Number of nucleoli and nucleolar organizer regions per nucleus : prognostic value in canine mammary tumors. Vet. Pathol., 1996, 33, 527-532.
9. **BRUNELLE M., SARTIN E.A., WOLFE L.G., SIROIS J., DORE M.** – Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. Vet. Pathol., 2006, 43, 656-666.
10. **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.
11. **CHATELAIN E.** – Polycopié de technique de dissection du tronc, de la jonction cervicocéphalique

Références bibliographiques

et des plans superficiels de la tête, D1, 1999, Unité pédagogique d'anatomie de l'école nationale vétérinaire de Lyon.

12. **COHN-BENDIT F.** – Lésions et symptômes évocateurs en oncologie clinique vétérinaire. *Prat. Méd. Chira. Anim. Comp.*, 1994, 29, 331-344.
13. **DELAS MULAS M., MILLAN Y., DIOS R.** – A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor α and progesterone expression and host and tumor factors as predictors of disease free period in mammary tumors of the dog. *Vet. Pathol.* 2005, 42, 200-212.
14. **DESTEXHE E., VANMANSHOYEN P., COIGNOUL F.** – Comparison of argyrophilic Nucleolar organizer regions by counting and image analysis in canine mammary tumors. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, 56, 185-187.
15. **DISS N., MIDOUN M., GENEVOIS J.P., MAÏ W.** – Les affections ostéo-articulaires du membre pelvien. CD ROM, Edition MED'COM, 2005.
16. **DJUPSJÖBACKA A., EKSELL P.** – Frequency of radio graphically detected pulmonary metastases in bitches with mammary gland neoplastic. *The official journal of FECAVA*, 2003, 13, 149-155.
17. **DOBSON J.M., SAMUEL S., MILSTEIN H. et al.** – Canine neoplastic in the UK : estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, 2002, 43, 240-246.
18. **DONNAY I., RAUIS J., WOUTERS-BALLMAN P., DEVLEESCHOUWER N., LECLERCQ G., VERSTEGEN J.P.** – Receptors for estrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. *J. Reprod. Fert.*, 1993, Suppl 47, 501-512.
19. **DONNAY I., RAUIS J., WOUTERS-BALLMAN P., DEVLEESCHOUWER N., LECLERCQ G., VERSTEGEN J.** – Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. *Etude épidémiologique. Ann. Méd. Vét.*, 1994,138, 109-117.
20. **DONNAY I.,DEVLEESCHOUWER N., WOUTERS-BALLMAN P., LECLERCQ G., VERSTEGEN J.P.** – Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Res. Vet. Sci.*, 1995, 60, 251-254.
21. **DORE M., LANTHIER I., SIROIS J.** – Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* 2003, 40, 207-212.

Références bibliographiques

THESE

Pour le DOCTORAT VETERINAIRE Présentée et soutenue publiquement
devant LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Par **Anne-Lise, Rolande, Marie GUIGON**

Née le 28 Avril 1981 à Dijon (Côte-d'Or)

- AHERN TE, BIRD RC, CHURCH BIRD AE, WOLFE LG. Expression of the oncogene c erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57** (5), 693- 696.
2. ALLEN SW, PRASSE KW, MAHAFFEY EA. Cytologic Differentiation of Benign from Malignant Canine Mammary Tumors. *Vet. Pathol.*, 1986, **23**, 649-655.
3. BARONE R. Mamelles. In : *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques. Tome 3. Splanchnologie*. Lyon, France : Vigot, 1978, 448-501.
4. BASTIAN D. Développement et anatomie du sein normal. In: ESPIE M, GORINS A, editors. *Le Sein: du normal au pathologique*. Paris: Esaka, 2001, 40-60.
5. BERTHEAU P, DE ROQUANCOURT A. Histologie du sein et méthodologie en histologie mammaire. In: ESPIE M, GORINS A, editors. *Le Sein: du normal au pathologique*. Paris: Eska, 2001, 61-69.
6. BISAILLON A. Anatomie des glandes mammaires. *Méd. Vét. Qué.*, 2002, **32**, 46-51.
7. BOERNER JL, BISCARDI JS, PARSONS SJ. Overview of Oncogenesis. In: ALISON MR, editor. *The Cancer Handbook*. UK, London: Nature Publishing Group, 2002, 25-34.
8. BOSTOK DE, MORIARTY J, CROCKER J. Correlation between Histologic Diagnosis Mean Nucleolar Organizer Region Count and Prognosis in Canine Mammary Tumors. *Vet. Pathol.*, 1992, **29**, 381-385.
9. BRIFFOD M. La Cytopathologie Mammaire. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1997, **45** (5), 281-288.
10. BRIFFOD M, DE MAUBLANC MA. Cytopathologie Mammaire. Difficultés et Limite Diagnostiques. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1998, **46** (4), 251-256.
11. CLARKE RB, ANDERSON E, HOWELL A. Steroid receptors in human breast cancer. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2004, **15** (7), 316-323.
12. COUCH FJ, WEBER BL. Breast Cancer. In: VOGELSTEIN B, KINZER KW, editors. *The Genetics Basis of Human Cancer*. USA, New York : McGraw-Hill, 2002, 549-575.

Références bibliographiques

13. COYLE YM. The Effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2004, **84**, 273-288.

14. CUNNINGHAM JG. The mammary gland. *In: Textbook of Veterinary physiology*. 3rd

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie topographique des mamelles chez la chienne	03
Figure 2 : Vascularisation artérielle des glandes mammaires de la chienne	04
Figure 3 : Schéma montrant le drainage lymphatique des mamelles de la chienne pour une Chaîne latérale.....	06
Figure 4 : Schéma montrant le drainage et les connections lymphatiques des mamelles de la Chienne.....	07
Figure 5 : Schéma représentant un lobule	09
Figure 6 : Conformation extérieure d'un lobule et de ses alvéoles. D'après Barone : Mamelles. <i>Dans : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Lyon : Vigot, 1978, 448-501.....</i>	12
Figure 7 : <i>Conformation intérieure d'une mamelle de chienne. D'après Barone : Mamelles. Dans : Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Lyon : Vigot, 1978, 448-50</i>	12
Figure 8 : Bases moléculaires de la cancérogenèse, d'après CRESPEAU [14	20
Figure 9 : Schéma général de la carcinogenèse multi-étapes, d'après BEDU.....	23
Figure 10 : Le cycle cellulaire, d'après MENTIERE	25
Figure 11 : Schéma topographique des vaisseaux lymphatiques d'une chaîne mammaire chez le chien	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulant la vascularisation lymphatique des glandes mammaires de la chienne	05
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des facteurs de risque chez la chienne	17
Tableau 3 : Caractères différentiels entre initiateurs et promoteurs, d'après Crespeau	21