

Année 2017

**LA LACTATION DE PSEUDO-GESTATION :
FACTEUR DE RISQUE D'APPARITION DE
TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE ?
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 26 octobre 2017

par

Clémence, Mathilde LE SAINT

Née le 14 août 1991 à Paris (Paris)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Dr FONTBONNE Alain

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Dr DESQUILBET Loïc

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Degueurce Christophe

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.

Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique de cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie* - Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier * - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de médecine interne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benckroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférence contractuel - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guéneq Christelle, Maître de conférences <p>Discipline : imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Stambouli Fouzia, Praticien hospitalier 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Fayolle Pascal - Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Moissonnier Pierre - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
--	---

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Augustin Jean-Christophe - Dr Bolnot François, Maître de conférences * - Pr Carlier Vincent <p>Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Praud Anne, Maître de conférences - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim* - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences - Dr Maxime Delsart, , Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Ravary-Plumioën Béangère, Maître de conférences - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean* - Pr Eloit Marc - Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de biochimie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) * - Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management) - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences <p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Verónica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Enriquez Brigitte, - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences * - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) *
---	---

* responsable d'unité pédagogique

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, hommage respectueux.

Au Docteur Alain FONTBONNE,

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir fait l'honneur de la diriger. Pour sa confiance tout au long de ce travail. Mes sincères remerciements.

A Monsieur Loïc DESQUILBET,

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour avoir accepté d'être assesseur, pour sa rigueur, sa réactivité et le temps consacré aux corrections de ce manuscrit. Mes sincères remerciements.

A mes parents,
Pour tout leur soutien. Merci d'avoir toujours été là.

A Delphine,
Ma grande sœur chérie adorée de tout mon cœur (!!), pour son soutien et ses conseils. A Stéphane, son mari.

A Marion, Anne-Céline, Marine et Delphine,
Pour toutes nos sorties, nos vacances et tous les bons moments passés avec vous et pour les prochains.

A Tara, Claire, Nathalie, Florent et tout mon groupe de clinique,
Pour tous les bons moments passés en clinique et tous nos fous rires.

Aux Ecuries de Condé et plus particulièrement à Nathalie, Ika, Alexandra, Léa, Anne-Laure et aux cavalières / cavaliers qui se reconnaîtront,
Merci pour toutes ces années, pour votre bonne humeur, votre compétence, pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre soutien. Continuez comme ça !

A ma petite lonka.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES TABLEAUX.....	3
TABLE DES FIGURES	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE.....	11
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	11
1. PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION.....	13
1.1. <i>Chronologie du cycle</i>	<i>13</i>
1.1.1. Les différentes phases du cycle	13
1.1.2. Les hormones mises en jeu au cours du cycle	14
1.2. <i>La lactation suite à une gestation</i>	<i>16</i>
1.3. <i>La lactation de pseudo-gestation</i>	<i>16</i>
1.3.1. Définition	16
1.3.2. Incidence.....	17
1.3.3. Etiologie et facteurs de risque	17
1.3.4. Signes cliniques.....	19
1.3.5. Diagnostic.....	19
1.3.6. Traitement	20
2. TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE	22
2.1. <i>Incidence</i>	<i>22</i>
2.2. <i>Classification des tumeurs mammaires</i>	<i>22</i>
2.3. <i>Etude clinique</i>	<i>25</i>
2.3.1. Expression clinique.....	25
2.3.2. Diagnostic différentiel.....	25
2.3.3. Conduite diagnostique	25
2.3.4. Complication et pronostic.....	26
2.3.5. Traitement	28
2.4. <i>Etiologie et facteurs de risque.....</i>	<i>29</i>
2.4.1. Antécédents de tumeurs mammaires	29
2.4.2. Age.....	30
2.4.3. Stérilisation et âge à la stérilisation	30
2.4.4. Race.....	30
2.4.5. Traitements hormonaux.....	31
2.4.6. Etat corporel et alimentation.....	32
2.4.7. Gestation.....	32
2.4.8. Lactation de pseudo-gestation	33
DEUXIÈME PARTIE.....	35
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....	35
1. OBJECTIFS	37
2. MATERIELS ET METHODES	37
2.1. <i>Population cible, population source</i>	<i>37</i>
2.2. <i>Critères d'inclusion et de non inclusion des individus</i>	<i>37</i>
2.3. <i>Recueil des données</i>	<i>40</i>
2.3.1. Données relatives à la consultation.....	40
2.3.2. Données intrinsèques à l'animal.....	40
2.3.3. Critères de diagnostic des tumeurs mammaires	40
2.3.4. Critères de diagnostic des lactations de pseudo-gestation.....	40
2.3.5. Données relatives au suivi	41
2.4. <i>Choix de l'exposition d'intérêt</i>	<i>42</i>
2.5. <i>Facteurs de confusion potentiels</i>	<i>42</i>
2.6. <i>Analyse statistique des données</i>	<i>43</i>
2.6.1. Etude descriptive	43
2.6.2. Association entre la présence d'une lactation de pseudo-gestation à la consultation et le délai d'apparition des tumeurs mammaires.....	44
3. RESULTATS	45
3.1. <i>Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudié.....</i>	<i>47</i>

3.1.1.	Races des chiennes représentées	47
3.1.2.	Motifs de consultation lors de la première consultation	48
3.1.3.	Variables temporelles	48
3.2.	<i>Délai d'apparition des tumeurs mammaires</i>	51
3.3.	<i>Recherche des facteurs de confusion potentiels</i>	52
4.	DISCUSSION	55
4.1.	<i>Caractéristiques des chiennes de l'étude</i>	55
4.1.1.	Les lactations de pseudo-gestation	55
4.1.2.	La race	56
4.1.3.	L'âge à la première consultation	56
4.1.4.	L'alimentation	56
4.1.5.	La note d'état corporel	57
4.1.6.	La gestation	57
4.1.7.	Les traitements progestatifs	57
4.1.8.	Les tumeurs mammaires	57
4.2.	<i>Critique sur l'échantillonnage</i>	58
4.3.	<i>Biais d'association</i>	58
4.3.1.	Biais de classement	58
4.3.2.	Biais de confusion	58
4.4.	<i>Echantillon</i>	59
4.4.1.	Taille de l'échantillon	59
4.4.2.	Caractéristique de l'échantillon	60
4.5.	<i>Recueil des données</i>	61
4.6.	<i>Interprétation causale des résultats</i>	61
	CONCLUSION	63
	BIBLIOGRAPHIE	65
	ANNEXES	71

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ET NOMENCLATURE DES TUMEURS ET DYSPLASIES DE LA GLANDE MAMMAIRE. TABLEAU D'APRES (HAMPE ET MISDORP, 1974 ; LAGADIC ET COHN-BENDIT, 1995).	24
TABLEAU 2 : STADE DES TUMEURS MAMMAIRES D'APRES L'OMS ET MODIFIE PAR MACÉWEN ET WITHROW (MACÉWEN ET WITHROW, 1996).	27
TABLEAU 3 : CRITERES ET NOTATION PRIS EN COMPTE DANS LE GRADING DE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON MODIFIE. VERSION AMELIOREE SELON (CLEMENTE <i>ET AL.</i> , 2010).....	28
TABLEAU 4 : GRADE DE MALIGNITE SELON LE GRADING SCARFF-BLOOM-RICHARDSON (CLEMENTE <i>ET AL.</i> , 2010).	28
TABLEAU 5 : CRITERES UTILISES POUR LE CODAGE DES VARIABLES PRISES EN COMPTE.	44
TABLEAU 6 : REPARTITION DES MOTIFS DE NON INCLUSION DES 134 CHIENNES APRES APPEL TELEPHONIQUE.	47
TABLEAU 7 : REPARTITION DES RACES DES 70 CHIENNES DE L'ETUDE.	47
TABLEAU 8 : REPARTITION DES DIFFERENTS MOTIFS DE CONSULTATION RENCONTRES LORS DES 70 PREMIERES CONSULTATIONS. (71 MOTIFS DE CONSULTATION APPARAISSENT DANS CE TABLEAU CAR UNE DES CONSULTATIONS AVAIT UN DOUBLE MOTIF DE CONSULTATION).	48
TABLEAU 9 : DESCRIPTION DES VARIABLES TEMPORELLES. (LE NOMBRE DE CHIENNES PRIS EN COMPTE EST RENSEIGNE POUR CHAQUE VARIABLE).....	49
TABLEAU 10 : REPARTITION DES 70 CHIENNES POUR LA VARIABLE CODANT L'EXPOSITION D'INTERET.....	49
TABLEAU 11 : REPARTITION DE LA FREQUENCE D'UTILISATION DES TRAITEMENTS PROGESTATIFS AVANT LA PREMIERE CONSULTATION.	50
TABLEAU 12 : DESCRIPTION DE L'APPARITION DES TUMEURS MAMMAIRES.	50
TABLEAU 13 : REPARTITION DU TYPE D'ALIMENTATION DES 70 CHIENNES.	51
TABLEAU 14 : TABLEAU COMPARATIF DES DEUX GROUPES D'INTERET (SANS ET AVEC LACTATION DE PSEUDO-GESTATION A LA PREMIERE CONSULTATION) SUR LES CARACTERISTIQUES D'INCLUSION.....	54

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PROFIL HORMONAL D'UNE CHIENNE DANS LE CAS D'UN CYCLE SANS GESTATION. D'APRES (CONCANNON <i>ET AL.</i> , 1989). .	15
FIGURE 2 : PROFIL HORMONAL D'UNE CHIENNE DANS LE CAS D'UN CYCLE AVEC GESTATION. D'APRES (CONCANNON <i>ET AL.</i> , 1989). .	16
FIGURE 3 : ARBRE GENEALOGIQUE D'UNE FAMILLE DE BEAGLE PRESENTANT UNE FAIBLE INCIDENCE DE TUMEURS MAMMAIRES, D'APRES L'ETUDE DE SCHAFFER <i>ET AL.</i> (1998).	31
FIGURE 4 : ARBRE GENEALOGIQUE D'UNE FAMILLE DE BEAGLE PRESENTANT UNE FORTE INCIDENCE DE TUMEURS MAMMAIRES, D'APRES L'ETUDE DE SCHAFFER <i>ET AL.</i> (1998).	31
FIGURE 5 : LOGIGRAMME UTILISE POUR INCLURE LES CHIENNES DANS L'ETUDE.	39
FIGURE 6 : LOGIGRAMME DE SELECTION DE L'ECHANTILLON AVEC L'EFFECTIF DES CHIENNES NON INCLUSES A CHAQUE ETAPE ET L'EFFECTIF DE CHIENNES INCLUSES DANS L'ECHANTILLON.	46
FIGURE 7 : DELAI D'APPARITION D'UNE EVENTUELLE TUMEUR MAMMAIRE CHEZ LES CHIENNES AVEC LACTATION DE PSEUDO-GESTATION A LA PREMIERE CONSULTATION (N = 24) ET LES CHIENNES SANS LACTATION DE PSEUDO-GESTATION A CETTE CONSULTATION (N = 46).	52
FIGURE 8 : CATEGORIES INITIALEMENT PREVUES POUR L'ETUDE, CONCERNANT LES LACTATIONS DE PSEUDO-GESTATION.	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	<i>Adreno Cortico Trophic Hormone</i>
CERCA	Centre d'Etude en Reproduction des Carnivores
CHUVA	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GH	<i>Growth hormone</i>
HPF	<i>High-power field</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i> (écart interquartile)
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
Max	Maximum
Min	Minimum
ND	Nom Déposé
NEC	Note d'état corporel
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIH	<i>Prolactin Inhibiting Hormone</i>
PRH	<i>Prolactin Releasing Hormone</i>
TRH	<i>Thyreotropin Releasing Hormone</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>

INTRODUCTION

Les vétérinaires sont fréquemment confrontés à des chiennes non gestantes présentant une lactation de pseudo-gestation. Ces lactations sont régulièrement accompagnées de changements comportementaux chez ces chiennes qui peuvent être gênants pour les propriétaires.

L'incidence des lactations de pseudo-gestation n'est pas parfaitement connue mais elle est estimée à 50 – 75 % (Johnston, 1980).

Son diagnostic clinique est relativement aisé et ne nécessite *a priori* pas d'examen complémentaire puisqu'il se base sur une inspection minutieuse des mamelles chez une chienne entière, afin de vérifier qu'elle produit du lait sans être gestante.

D'autre part, il n'est pas rare de diagnostiquer une tumeur mammaire chez une chienne. En effet, cette affection touche 0,2 à 1 % de chiennes selon les auteurs (Egenvall *et al.*, 2005 ; Merlo *et al.*, 2008).

Certaines études ont montré qu'elles étaient plus fréquentes chez des chiennes non stérilisées ou stérilisées tardivement (Donnay *et al.*, 1994 ; Misdorp, 1988 ; Schneider *et al.*, 1969).

Cette thèse vise à étudier un potentiel lien entre les lactations de pseudo-gestation et l'apparition de tumeurs mammaires chez les chiennes.

Un lien de cause à effet entre ces deux événements est souvent invoqué mais les études épidémiologiques visant à le démontrer sont rares. Donnay *et al.* ont réalisé, en 1994, une étude épidémiologique rétrospective sur ce sujet : les chiennes avec antécédents de lactation de pseudo-gestation semblaient courir plus de risque de développer ultérieurement des tumeurs mammaires que les chiennes chez qui aucune lactation de pseudo-gestation n'avait été détectée. Mais les résultats n'étaient pas entièrement significatifs (Donnay *et al.*, 1994).

La principale hypothèse de ce lien serait que le lait stagnant dans les mamelles lors de lactation de pseudo-gestation serait carcinogène et, de ce fait, favoriserait l'apparition de tumeur mammaire.

Notre thèse est une première étape qui consiste à savoir s'il existe un lien entre la lactation de pseudo-gestation et les tumeurs mammaires chez les chiennes.

La première partie de cette thèse fournit un rappel bibliographique sur la physiologie de la reproduction chez la chienne, sur la lactation de pseudo-gestation ainsi que sur les tumeurs mammaires.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'étude épidémiologique réalisée à partir de données recueillies chez des chiennes présentées au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (CHUVA).

PREMIÈRE PARTIE
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. **PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION**

1.1. **Chronologie du cycle**

1.1.1. Les différentes phases du cycle

La chienne est une espèce mono-œstrienne avec des ovulations qui se produisent une à deux fois par an, espacées de 3,5 à 13 mois (Concannon, 1986a).

Une saisonnalité peut se dégager pour certaines races (Gobello *et al.*, 2001b).

Chez la chienne non gestante, on distingue quatre périodes successives dans le cycle œstral : l'anœstrus, le pro-œstrus, l'œstrus et le metœstrus (ou diœstrus) (Concannon, 1986b).

L'anœstrus correspond à une période pendant laquelle on n'observe aucun signe externe de l'activité ovarienne. Elle peut durer entre deux et 10 mois (Concannon, 1986b).

Le pro-œstrus est caractérisé, quant à lui, par des signes externes de l'augmentation du taux d'œstrogènes dans le sang. Ces signes vont être entre autres une attraction des mâles sans accouplement, une augmentation de la taille et de la turgescence de la vulve, ainsi qu'un saignement vulvaire. Cette période correspond à la croissance folliculaire terminale. Elle a une durée variable, allant de trois jours à trois semaines, la moyenne étant de une semaine (Concannon, 1986b).

L'œstrus est défini comme la période d'acceptation du coït. C'est durant celle-ci que l'ovulation a lieu. Il peut ne durer que deux à trois jours, mais dans certains cas, il peut persister trois semaines, voire plus. Sa durée moyenne est de une semaine (Concannon, 1986b).

L'œstrus est suivi du metœstrus qui commence le premier jour de refus de la saillie. Cette phase est aussi appelée diœstrus selon les auteurs. En effet, chez la chienne, ces deux phases sont confondues et regroupées en une seule. Il correspond à la phase lutéale du cycle ovarien, avec la formation et la persistance des corps jaunes. Chez la chienne non gestante, cette phase perdure tant qu'il y a sécrétion de progestérone par le corps jaune. Celui-ci va ensuite régresser et la chienne va entrer en phase d'anœstrus (Concannon, 1986b ; Gayrard, 2007).

Cette phase de metœstrus dure en moyenne 75 jours (entre 60 et 90 jours). La régression du corps jaune commence au 21^{ème} jour du metœstrus (Concannon, 1986b).

En termes de cycle ovarien, on distingue deux phases : une phase folliculaire et une phase lutéale. La phase folliculaire va de la fin de croissance folliculaire à l'ovulation et correspond donc aux pro-œstrus et œstrus. La phase lutéale débute juste après l'ovulation et cesse avec la régression du corps jaune. Sa durée varie selon que la chienne est gestante ou non : chez la première sa durée est de 65 jours, chez la seconde elle est de 90 à 120 jours. (Concannon, 1986b ; Gayrard, 2007).

La durée de la gestation, définie comme étant l'intervalle de temps entre l'ovulation et la parturition, varie de 62 à 64 jours post-ovulation selon les chiennes et selon les études (Concannon, 1986b ; Gayrard, 2007).

1.1.2. Les hormones mises en jeu au cours du cycle

Les profils hormonaux sont assez similaires chez les chiennes gestantes et non gestantes, hormis au moment de la parturition (Concannon, 1986b).

Les figures 1 et 2 illustrent le profil hormonal d'un cycle respectivement sans gestation et avec gestation. L'abscisse est exprimée en jours en prenant comme référence le pic de LH (*luteinizing hormone*). Les quatre hormones les plus importantes y sont représentées : LH, œstradiol, progestérone et prolactine (Concannon *et al.*, 1989).

a. Œstradiol

Le taux plasmatique d'œstradiol est initialement à un niveau basal. Un pic de concentration a lieu un à deux jours avant le pic de LH, puis la concentration diminue à nouveau jusqu'à atteindre sa valeur basale quelques heures après le pic de LH (Concannon, 1986b).

Chez la chienne gestante, on observe une augmentation du taux d'œstradiol qui débute entre le 25^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation. Cette augmentation contribue à la phase de croissance et de différenciation des acini mammaires. La concentration de cette hormone chute brutalement après le part (Billault, 2008).

b. LH (Luteinizing Hormone)

Par convention, le cycle œstral débute avec le pic de LH. Cette hormone, appelée aussi lutéotropine, est sécrétée de façon pulsatile par les cellules gonadotropes de l'hypophyse, sous influence de la GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) (Concannon *et al.*, 1989).

Le pic de LH dure en moyenne 36 heures et l'ovulation se produit 24 à 48 heures après. La phase d'œstrus débute de quelques jours avant à quelques jours après ce pic, selon les chiennes (Schaefer-Okkens, 2010).

c. Progestérone

Le corps jaune est la seule source de progestérone chez la chienne (Guigon, 2006).

Avant le pic de LH, la progestéronémie reste à un niveau basal (Concannon *et al.*, 1989).

L'augmentation du taux de progestérone plasmatique se produit au début du pic de LH et donc avant l'ovulation. Mais elle s'accroît avec cette dernière. Le maximum de concentration est atteint deux à trois semaines après l'ovulation (Gobello *et al.*, 2001b).

La progestéronémie maximale est identique que la chienne soit gestante ou non (Concannon *et al.*, 1989).

Néanmoins, lorsque la chienne est non gestante, le taux de progestérone va diminuer progressivement jusqu'à son niveau initial basal, atteint vers 50 - 80 jours après le pic de LH et donc souvent plus tard que chez la chienne gestante. En effet, chez cette dernière, le taux de progestérone se maintient à un niveau élevé jusqu'à environ 40 jours post pic de LH (Billault, 2008). Il diminue ensuite lentement jusqu'au dernier tiers de la gestation où l'on observe un nouveau plateau. Un jour avant la mise bas, la progestéronémie chute brutalement (Concannon *et al.*, 1989).

d. Prolactine

Il s'agit d'une hormone anté-hypophysaire (Bouche-Pillon, 1982).

La concentration plasmatique en prolactine augmente vers la deuxième moitié de la gestation, c'est-à-dire vers 30 jours post-ovulation. Chez la chienne non gestante, cette augmentation est plus faible mais débute également vers le 30^{ème} jour post-ovulation (Concannon *et al.*, 1989 ; Gayrard, 2007).

Cette augmentation de prolactine a lieu au moment de la diminution du taux de progestérone (Concannon, 1986b).

Figure 1 : Profil hormonal d'une chienne dans le cas d'un cycle sans gestation. D'après (Concannon *et al.*, 1989).

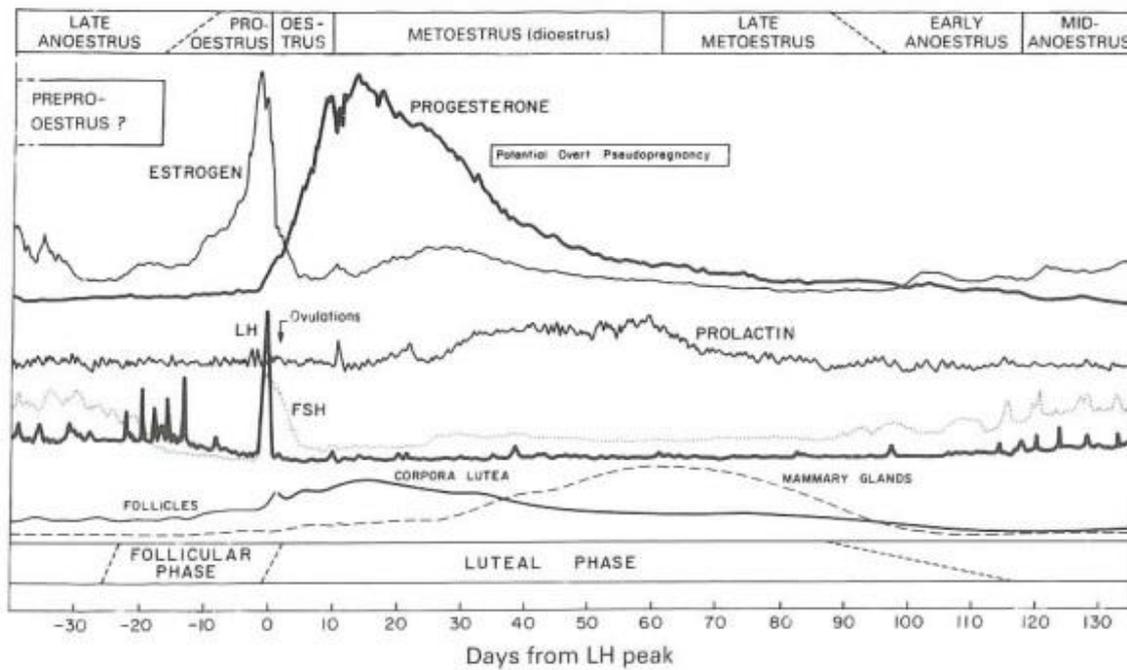
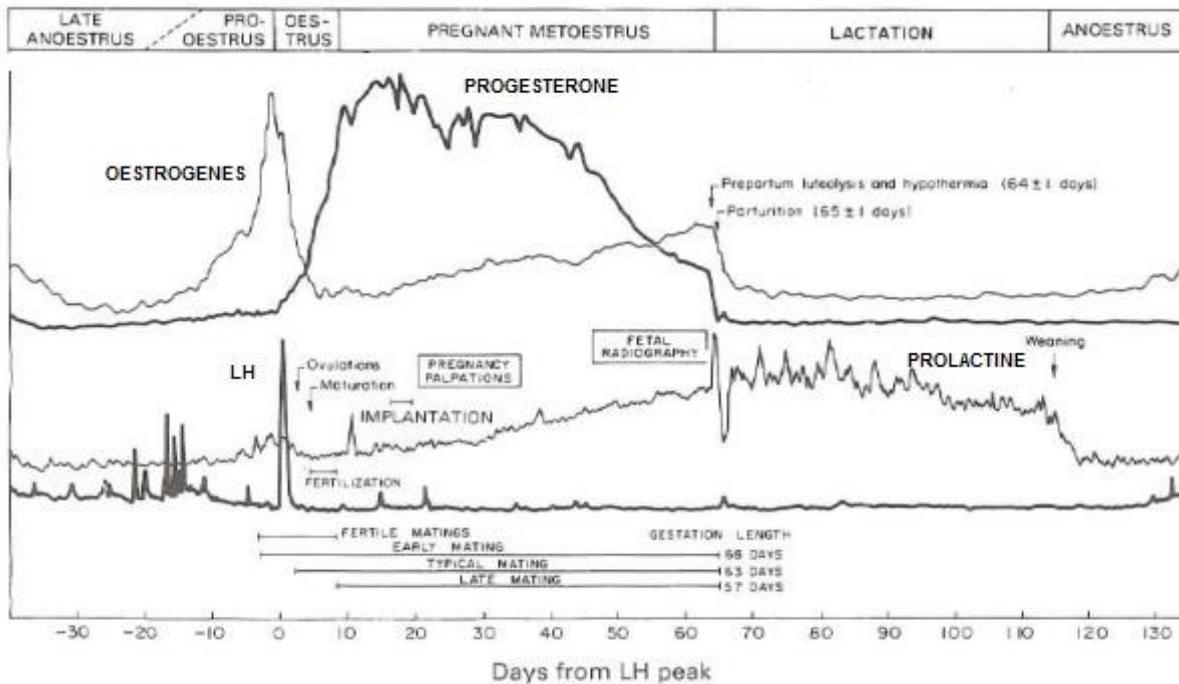


Figure 2 : Profil hormonal d'une chienne dans le cas d'un cycle avec gestation. D'après (Concannon *et al.*, 1989).



1.2. La lactation suite à une gestation

La prolactine est essentielle dans la préparation et le maintien de la mamelle pour son activité de sécrétion lactée. Elle est également d'une importance primordiale dans l'activité sécrétoire durant la lactation (Neill, 1988).

La sécrétion et l'éjection lactée sont contrôlées par le système neuro-endocrinien. Il s'agit d'un réflexe qui a pour origine la stimulation mécanique des mamelles lors de la tétée, par succion et pétrissage par les nouveau-nés. Il y a alors libération d'ocytocine au niveau de l'hypothalamus, qui va stimuler la contraction des cellules myoépithéliales à l'origine de l'éjection du lait, mais aussi sécrétion d'autres molécules comme la TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*), la GH (*Growth Hormone*), l'ACTH (*Adreno-Cortico Tropic Hormone*) et la prolactine (Lévy et Gogny, 2012).

Le taux de prolactine est maintenu à un niveau élevé grâce à l'allaitement et cesse avec le sevrage (Concannon *et al.*, 1989).

En effet, chez les chiennes ayant fini d'allaiter, le taux sérique de prolactine retrouve des valeurs basales une à deux semaines après le sevrage (Priester, 1979).

1.3. La lactation de pseudo-gestation

1.3.1. Définition

La pseudo-gestation, ou grossesse nerveuse, est un état physiologique pendant lequel la chienne présente un comportement similaire à celui d'une chienne en période de *post-partum* (Gobello *et al.*, 2001b).

Deux types de pseudo-gestation sont définis. La pseudo-gestation occulte (nommée « *covert pseudopregnancy* » par les Anglo-saxons), caractérisée par une hyperplasie de l'endomètre utérin similaire à celle existant lors de la gestation vraie

et par une absence de développement mammaire et de manifestations maternelles. La détection de cet état ne peut se faire que par un dosage du taux de progestérone sanguin. Le deuxième type est la pseudo-gestation exprimée ou clinique (« *overt pseudopregnancy* »). Elle est caractérisée, elle aussi, par une hyperplasie de l'endomètre utérin mais également par un développement des glandes mammaires accompagné d'un comportement maternel et d'une lactation (McDonald, 1980 ; Mialot, 1984).

Cet état aurait une utilité chez les loups : les louves non-gestantes en pseudo-gestation élèveraient les petits des femelles dominantes (Gobello *et al.*, 2001b).

1.3.2. Incidence

Le taux d'incidence de la pseudo-gestation avec signes cliniques chez la chienne est inconnu mais était estimé en 1980 à plus de 50 - 75 % (Johnston, 1980).

De même, à cette époque, beaucoup de propriétaires reconnaissent les signes de pseudo-gestation chez leur chienne mais, considérant cet état comme non problématique, ne la présentent pas nécessairement chez leur vétérinaire (Johnston, 1980).

Ainsi, au moins un épisode de lactation de pseudo-gestation est observé chez 50 % des chiennes par leur propriétaire (Mialot, 1984).

Il faut garder à l'esprit que le cas le plus fréquent de galactorrhée, c'est-à-dire de production et d'émission de lait dans une situation anormale, est la lactation de pseudo-gestation (Mialot, 1984).

Il aurait été intéressant de connaître un peu plus précisément ce taux d'incidence actuel afin de savoir quelle était l'importance de la lactation de pseudo-gestation de nos jours. En effet, les propriétaires sont de plus en plus sensibilisés à cette pathologie et consultent peut-être davantage leur vétérinaire lorsque leur chienne présente une telle lactation. On peut donc faire l'hypothèse que celle-ci était sous-diagnostiquée dans les années 80 et que son taux d'incidence est aujourd'hui plus élevé.

1.3.3. Etiologie et facteurs de risque

Le mécanisme de la pseudo-gestation a été pendant longtemps mal compris mais l'hypothèse du rôle déterminant de la prolactine avait été mentionnée (Grünau et Hoppen, 1996).

Le point de départ de la pseudo-gestation clinique serait la baisse de la concentration plasmatique en progestérone. Cette diminution stimule la synthèse et la sécrétion de prolactine. Feldman et Nelson évoquent une sensibilité plus importante de certaines chiennes non gestantes à ces événements hormonaux, ce qui déclenche, chez elles, une pseudo-gestation clinique. Néanmoins, il s'agit surtout d'une constatation et aucun argument n'est évoqué pour l'étayer (Feldman et Nelson, 2004).

Chez les chiennes concernées, la prolactinémie ne reste pas à un niveau bas comme pour les autres chiennes non gestantes. Le profil de cette hormone va plutôt rappeler celui rencontré chez les chiennes gestantes, pouvant alors aboutir à une lactation deux mois après les chaleurs (Billault, 2008).

Une étude a été menée pendant 15 jours sur trois groupes de chiennes présentant toutes une lactation de pseudo-gestation. Deux groupes ont été traités

avec des agonistes dopaminergiques, inhibiteurs de la prolactine, (Bromocriptine pour l'un et Cabergoline pour l'autre), le troisième groupe recevant un placebo. Une association positive a été mise en évidence entre la concentration en prolactine et les signes cliniques de pseudo-gestation chez les chiennes traitées avec des agonistes dopaminergiques mais pas chez les chiennes qui ont reçu un placebo. Ceci a permis de montrer le rôle majeur de la prolactine dans l'étiologie de la lactation de pseudo-gestation (Gobello *et al.*, 2001c).

Il semblerait que la concentration en prolactine n'ait pas besoin d'être élevée pour maintenir une pseudo-gestation, mais qu'elle doit l'être pour déclencher une lactation de pseudo-gestation (Harvey *et al.*, 1997 ; Okkens *et al.*, 1997).

Une étude, réalisée sur des chiennes de race Lévrier Afghan, a mis en évidence, une différence significative de la concentration en prolactine entre des chiennes non gestantes et ne présentant pas de lactation de pseudo-gestation, et des chiennes en lactation de pseudo-gestation. Néanmoins, les chiennes qui n'étaient pas en lactation de pseudo-gestation pendant cette étude, l'ont été à la fin. Les résultats obtenus peuvent donc être discutés puisque cela signifie que leur prolactinémie a donc été dosée plus tôt dans leur cycle par rapport aux chiennes qui étaient déjà en lactation de pseudo-gestation au moment de l'étude (Okkens *et al.*, 1997).

Certaines races seraient donc plus prédisposées que d'autres aux lactations de pseudo-gestation. Il s'agirait de races à courte phase lutéale. Il y aurait en effet chez ces races une décroissance plus précoce de la concentration en progestérone, qui engendrerait une libération brusque de prolactine et donc une lactation de pseudo-gestation. A l'inverse, les races à longue phase lutéale présenteraient une diminution graduelle de leur concentration en progestérone. Dans ce cas, le taux plasmatique de prolactine resterait suffisamment faible pour ne pas déclencher une lactation pseudo-gestation. Ce serait donc une forte concentration en prolactine qui permettrait de déclencher et de maintenir une pseudo-gestation avec signes cliniques (Okkens *et al.*, 1997).

L'alimentation influencerait également cet état de pseudo-gestation. En effet, il a été montré que la prévalence de lactation de pseudo-gestation est significativement plus importante chez les chiennes recevant une quantité de nourriture dite de maintenance que chez des chiennes en restriction alimentaire (Lawler *et al.*, 1999). La quantité de nourriture dite de maintenance correspond à la quantité suffisante pour couvrir les besoins énergétiques de la chienne, c'est-à-dire sans vouloir lui faire perdre ou prendre du poids.

Il est possible d'observer une lactation induite trois à quatre jours voire jusqu'à sept jours suivant une stérilisation (ovariectomie ou ovario-hystérectomie) réalisée en phase lutéale (Johnston, 1986 ; Lee *et al.*, 2006). En effet, l'exérèse des ovaires mime la chute de la sécrétion en progestérone, ce qui fait augmenter la prolactinémie (Gobello *et al.*, 2001b). L'expression clinique de la lactation ainsi induite semble plus forte chez des chiennes ayant des antécédents de lactation de pseudo-gestation que chez des chiennes n'en ayant pas. Il paraît donc préférable d'éviter de stériliser les chiennes pendant la phase lutéale, surtout si celles-ci sont sujettes aux lactations de pseudo-gestations (Lee *et al.*, 2006).

De même, une lactation peut se déclencher après l'arrêt d'un traitement progestatif (Johnston, 1986).

1.3.4. Signes cliniques

Cliniquement, on parle de pseudo-gestation lorsqu'un animal présente, dans les trois mois qui suivent l'œstrus, des modifications morphologiques et comportementales identiques à celles observées en fin de gestation et au moment de la parturition (Mialot, 1984).

Les signes de pseudo-gestation sont d'intensité variable suivant les chiennes, certaines n'en montrant d'ailleurs aucun (Gobello *et al.*, 2001b ; Mialot, 1984).

En général, la pseudo-gestation débute par des changements comportementaux : agitation, anorexie, baisse d'activité, agression, léchage de l'abdomen, comportement maternel (*i.e.* construction d'un nid, maternage d'objets, adoption de chiots d'une autre femelle) (Gobello *et al.*, 2001b).

Il y a ensuite des signes sur son état physique : prise de poids, développement des mamelles (surtout les inguinales puis progressivement les antérieures), sécrétion lactée, augmentation de la taille de l'abdomen (Bouche-Pillon, 1982 ; Feldman et Nelson, 2004 ; Mialot, 1984).

Des contractions abdominales mimant la parturition peuvent être observées chez certaines chiennes. Il est également possible d'avoir, mais plus rarement, des vomissements, de la diarrhée, de la polyurie, de la polydipsie, ou de la polyphagie (Johnston, 1980).

En revanche, l'appareil génital ne présente aucun signe particulier et est caractéristique du stade metœstrus (Mialot, 1984).

Il est possible, mais peu fréquent, d'avoir des complications comme une mammite ou une dermatite mammaire (Johnston, 1986).

Le lait sécrété est normal et la durée de cette lactation peut être identique à celle d'une lactation de chienne ayant mis-bas, voire se prolonger pendant quelques mois. La durée va essentiellement dépendre de l'autostimulation occasionnée par le léchage des mamelles et la tétée de la chienne (Bouche-Pillon, 1982).

1.3.5. Diagnostic

Les signes cliniques apparaissent dans les six à 12 semaines suivant l'œstrus (Feldman et Nelson, 2004 ; Gobello *et al.*, 2001a).

En clinique, c'est le phénomène de léchage des mamelles associé aux troubles comportementaux qui vont alerter le propriétaire (Bouche-Pillon, 1982).

Le diagnostic de pseudo-gestation est basé sur les signes cliniques et passe par la confirmation que la chienne n'est pas gestante (Johnston, 1980).

Il faut également garder à l'esprit qu'un hyperœstrogénisme lié à la présence de kystes folliculaires ou d'une tumeur des cellules de la granulosa augmentent la fréquence et la durée des chaleurs et s'accompagnent souvent d'une lactation de pseudo-gestation. Il convient donc de réaliser des examens complémentaires afin d'infirmer ou de confirmer cette hypothèse. De même, la sécrétion de prolactine étant obligatoire pour avoir une lactation de pseudo-gestation, il semble intuitif de penser qu'une tumeur hypophysaire sécrétant de la prolactine peut être une cause de lactation chez une chienne, même si ce ne serait pas dans un contexte de pseudo-gestation (Fontbonne, 2015).

De même, en cas de lactation persistante durant plus de deux mois, il convient de suspecter un hypothyroïdisme primaire associé à une hyperprolactinémie. Il a ainsi été suggéré que l'augmentation de TRH (*Thyrotropine Releasing Hormone*)

favorise la sécrétion de prolactine et donc la lactation. L'hypothyroïdisme primaire doit donc faire partie du diagnostic différentiel de la lactation de pseudo-gestation (Cortese *et al.*, 1997).

1.3.6. Traitement

a. Traitement conservateur

Dans les années 80, on ne préconisait le plus souvent aucun traitement puisque la lactation de pseudo-gestation était considérée comme un phénomène quasi-physiologique se résolvant le plus souvent spontanément. Les fortes lactations de pseudo-gestation étaient traitées par des mesures hygiéniques qui consistaient en une diète complète de 24 heures, une diète hydrique de 48 heures ainsi qu'un régime hypoprotéique de 10 jours (Bouche-Pillon, 1982 ; Johnston, 1986).

Aujourd'hui encore, certains auteurs considèrent que dans la moitié des cas de lactation de pseudo-gestation, aucun traitement n'est nécessaire. On peut ainsi recommander le port de la collerette afin d'éviter le léchage des glandes mammaires. Une diète hydrique pendant cinq à sept nuits aide à l'arrêt de la lactation. Néanmoins, il est primordial de vérifier la fonction rénale avant de supprimer l'eau (Gobello *et al.*, 2001b).

b. Traitement hormonal

- Hormones sexuelles

Traditionnellement, on utilisait des stéroïdes sexuels comme traitement de la lactation de pseudo-gestation. En effet, à faible dose ils permettent le développement des mamelles mais à forte dose, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui inhibe alors la sécrétion de prolactine par l'hypophyse (Johnston, 1980).

Les stéroïdes sexuels les plus utilisés étaient les œstrogènes, les androgènes, comme la testostérone, et les progestagènes, comme l'acétate de mégestrol (Gobello *et al.*, 2001b).

Ces traitements ont été abandonnés du fait des nombreux effets secondaires qu'ils engendraient (Gobello *et al.*, 2001a).

La progestérone était apparemment efficace mais il y avait souvent une nouvelle lactation de pseudo-gestation immédiatement après l'arrêt du traitement. En effet, cela causait une décroissance brutale de la concentration en progestérone, entraînant une montée secondaire de la prolactinémie et donc une lactation induite (Gobello *et al.*, 2001a).

- Inhibiteurs de la prolactine

La dopamine est l'un des plus puissants inhibiteurs de la sécrétion de prolactine au niveau central (Dumon *et al.*, 1993 ; Janssens, 1986).

Les inhibiteurs utilisés sont principalement la bromocriptine et la cabergoline, deux agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. La métergoline est une molécule également disponible. Contrairement aux précédentes, il s'agit d'un antagoniste de la sérotonine qui possède également un effet dopaminergique à forte dose (Dumon *et al.*, 1993 ; Janssens, 1986 ; Okkens *et al.*, 1997).

La cabergoline a une action plus spécifique sur les récepteurs dopaminergiques de l'hypophyse antérieure que la bromocriptine. Elle a par conséquent une meilleure

bioactivité et une durée d'action plus longue. Elle présente également moins d'effets secondaires sur le centre du vomissement (Dumon *et al.*, 1993 ; Fieni *et al.*, 1999).

Il existe plusieurs protocoles pour l'utilisation de ces molécules (Fontbonne, 2015) :

- la bromocriptine (PARLODEL ND) est usuellement utilisée à la dose de 10 à 20 µg/kg/j en deux à trois prises quotidiennes pendant 10 à 14 jours. On préconise de donner le traitement avec le repas voire, afin de limiter les risques de vomissements, de commencer à une dose initiale faible et de l'augmenter progressivement ;
 - la cabergoline (GALASTOP ND) est administrée à la dose de 5 µg/kg/j une fois par jour pendant cinq à 10 jours ;
 - la méteergoline (CONTRALAC ND) doit être administrée deux fois par jour du fait de sa courte demi-vie. La dose recommandée est de 0,1 mg/kg deux fois par jour pendant sept à 10 jours. On évite de la prescrire pour des chiennes présentant une modification du comportement lors de la pseudo-gestation, en particulier si elle est nerveuse ou agitée car ce traitement pourrait l'exacerber, du fait de la diminution de production de sérotonine qu'il induit.
- Hormones thyroïdiennes

En cas de montée de lait persistante, malgré un traitement d'anti-prolactiniques de plus de 15 jours, il est possible de supplémenter la chienne en hormones thyroïdiennes, même si la chienne est euthyroïdienne. En effet, les hormones thyroïdiennes inhibent la sécrétion adéno-hypophysaire de prolactine. Dans ce cas, la supplémentation est identique que pour une chienne hypothyroïdienne : lévothyroxine (FORTHYRON ND, LEVOTHYROX ND) à la dose de 10 à 20 µg/kg/j pendant six semaines maximum (Fontbonne *et al.*, 2007).

c. Ovariectomie et ovario-hystérectomie

La stérilisation apparaît comme la meilleure option pour prévenir les lactations de pseudo-gestations futures. En effet, elle supprime toute activité hormonale ovarienne et donc le point de départ des lactations de pseudo-gestations. En revanche, il est très important de pratiquer la stérilisation en phase d'œstrus et lorsque l'on est certain qu'il n'y a plus de lactation si la stérilisation suit une lactation de pseudo-gestation. En effet, comme décrit précédemment, la stérilisation pendant le métœstrus risquerait de mimer la chute de concentration en progestérone et donc d'induire une lactation (Fontbonne, 2015).

La lactation de pseudo-gestation est donc un état reconnu aujourd'hui comme pathologique quand il induit des modifications comportementales ou une lactation. Une autre affection des glandes mammaires est couramment diagnostiquée chez les chiennes. Il s'agit des tumeurs mammaires.

2. TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE

2.1. Incidence

Plusieurs études dans différents pays ont permis d'estimer l'incidence des tumeurs mammaires dans l'espèce canine.

Une étude réalisée au Royaume-Uni entre 1997 et 1998 a estimé l'incidence annuelle des tumeurs mammaires à 205 cas pour 100 000 chiens (mâles et femelles) par an (Dobson *et al.*, 2002).

Une autre étude, menée cette fois en Italie entre 1985 et 2002, a estimé ce taux d'incidence à 191,8 cas pour 100 000 chiennes par an et 2,1 cas pour 100 000 chiens mâles par an (Merlo *et al.*, 2008).

En Suède, il a été montré qu'entre 1995 et 2002 cette incidence était de 111 pour 10 000 chiennes par an, pour un échantillon de chiennes âgées de 3 à 10 ans. Dans cette étude, seul le premier diagnostic de tumeurs mammaires pour chaque individu a été pris en compte (Egenvall *et al.*, 2005).

L'incidence des tumeurs mammaires varie donc en fonction des pays dans lesquels l'étude a été réalisée.

Sorenmo estime que la pratique de la stérilisation permettrait de diminuer l'incidence de cette affection, comme ce serait le cas aux USA et dans certains pays de l'Europe de l'Ouest (Sorenmo, 2003).

A l'inverse, dans d'autres régions comme dans les pays scandinaves ou en Espagne, l'incidence des tumeurs mammaires est plus élevée et la stérilisation ne fait pas partie des pratiques de routine (Perez Alenza *et al.*, 2001 ; Sorenmo, 2003).

Ainsi, en Suède, seulement 7% des chiennes sont stérilisées (Egenvall *et al.*, 2005).

En Norvège, l'incidence des tumeurs mammaires malignes chez les chiennes (toutes races confondues) est de 53,3 % d'après The Norwegian Canine Cancer Register (Moe, 2001). Dans cette population, il est courant d'utiliser des progestagènes dans la prévention des chaleurs des chiennes et la stérilisation sans raison médicale est interdite par la loi (Sorenmo, 2003).

2.2. Classification des tumeurs mammaires

L'incidence des tumeurs mammaires malignes d'une part, et bénignes d'autre part, sont difficiles à obtenir.

Il existe trois natures histologiques différentes de nodules mammaires : les dysplasies, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes (Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

Les dysplasies :

Elles résultent d'altérations des mécanismes de prolifération et d'involution du tissu glandulaire au cours de ses modifications cycliques. Chez la chienne, les lésions dysplasiques du parenchyme glandulaire sont les plus souvent observées en association avec des tumeurs et leur évolution propre est difficile à juger (Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

Les tumeurs bénignes :

Ce sont des tumeurs bien délimitées, encapsulées, histologiquement semblables au tissu d'origine. Leur croissance est lente et elles n'engendrent pas de métastases. Il n'y a pas de récurrence locale après exérèse complète (Rigau, 2007).

Les tumeurs malignes :

A l'inverse, les tumeurs malignes sont mal délimitées avec un envahissement des tissus voisins et, dans la majorité des cas, non encapsulées. Histologiquement, elles sont plus ou moins semblables au tissu d'origine. Leur croissance est rapide et elles ont la caractéristique de métastaser. Une récurrence est possible après exérèse supposée totale (Rigau, 2007).

La classification est basée principalement sur la morphologie plus que sur l'histogénèse. Par ailleurs elle s'inspire de la classification des tumeurs du sein de la femme proposée par l'OMS en 1974 (Tableau 1) (Hampe et Misdorp, 1974 ; Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

Tableau 1 ; Classification histologique et nomenclature des tumeurs et dysplasies de la glande mammaire¹. Tableau d'après (Hampe et Misdorp, 1974 ; Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

<p>1 - CARCINOMES (tumeurs épithéliales malignes)</p> <ul style="list-style-type: none"> a - adénocarcinomes ou carcinomes glandulaires <ul style="list-style-type: none"> tubulaire : type simple ou complexe papillaires : type simple ou complexe papillaires kystiques : type simple ou complexe b - carcinomes solides (ou trabéculaires) <ul style="list-style-type: none"> type simple ou complexe c - carcinomes à cellules fusiformes <ul style="list-style-type: none"> type simple ou complexe d - carcinomes anaplasiques e - carcinomes des cellules squameuses f - carcinomes mucineux (ou mucipares) <p>2 – SARCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> a - ostéosarcome b - fibrosarcome c - ostéochondrosarcome (fibro-lipo-ostéochondrosarcome) : sarcome combiné d - autres sarcomes <p>3 – TUMEURS MALIGNES MIXTES (carcino-sarcomes)</p> <p>4 – TUMEURS BENIGNES OU APPAREMMENT BENIGNES</p> <ul style="list-style-type: none"> a - adénomes b - papillomes <ul style="list-style-type: none"> papillomes canaliculaires papillomatose canaliculaire c - fibroadénomes <ul style="list-style-type: none"> péri canaliculaire intra canaliculaire tumeur mixte bénigne lésion fibro-adénomateuse totale d - tumeurs bénignes des tissus mous <p>5 – DYSPLASIES MAMMAIRES BENIGNES OU D'ASPECT BENIN</p> <ul style="list-style-type: none"> a - kystes : papillaire ou non papillaire b - adénose c - prolifération épithéliale typique et régulière dans les canaux ou les lobules d - ectasie canaliculaire e - fibrosclérose f - gynécomastie g - autres lésions non néoplasiques, prolifératives <ul style="list-style-type: none"> hyperplasie lobulaire non inflammatoire hyperplasie lobulaire inflammatoire
--

Une étude sur plus de 12 000 tumeurs bénignes et plus de 15 000 tumeurs malignes entre 1990 et 1993 au Laboratoire d'Histocytologie Vétérinaire de Maisons-Alfort a permis de donner une répartition des tumeurs mammaires en fonction du type histologique. Parmi les tumeurs malignes, 88 % sont représentées par des adénocarcinomes, adénocarcinomes métaplasiques et carcinomes anaplasiques, 10 % par des tumeurs mixtes malignes et 2 % par des sarcomes (Lagadic et Cohn-Bendit, 1995 ; Sorenmo *et al.*, 2009).

¹ Les tumeurs épithéliales dites « complexes » contiennent des cellules sécrétrices mais aussi myoépithéliales. Elles seraient d'un type moins malin que les tumeurs dites « simples » dans lesquelles on ne retrouve qu'un seul type de cellules (Hampe et Misdorp, 1974).

Les tumeurs bénignes sont représentées surtout par des adénomes, des hyperplasies lobulaires et des tumeurs bénignes mixtes (Sorenmo *et al.*, 2009).

Une étude suggère que les tumeurs mammaires de la chienne progresseraient du bénin au malin. La tumeur mammaire maligne serait donc le dernier stade d'évolution (Sorenmo *et al.*, 2009).

2.3. Etude clinique

2.3.1. Expression clinique

Selon le type de tumeur mammaire et le moment de son évolution lors du diagnostic, la tumeur peut avoir des caractéristiques cliniques différentes (Sorenmo, 2003).

Les tumeurs mammaires bénignes sont le plus souvent petites, bien circonscrites et fermes à la palpation (MacEwen et Withrow, 1996).

Dans le cas de tumeurs malignes, il peut y avoir ulcération et inflammation locale (MacEwen et Withrow, 1996).

Il est important de préciser que plusieurs types histologiques de tumeurs peuvent coexister le long d'une même chaîne mammaire ou au sein d'une même mamelle (Alenza *et al.*, 2000 ; Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

Ainsi, dans 22 % des cas, il y aurait des tumeurs mammaires sur plusieurs mamelles (Cassali *et al.*, 2007).

Les sites préférentiels de métastases à distance sont : les poumons, les nœuds lymphatiques drainant la mamelle atteinte, le foie et plus rarement les os (MacEwen et Withrow, 1996).

2.3.2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend les mammites, les hyperplasies mammaires associées à une lactation de pseudo-gestation, les lipomes, les abcès mammaires et les tumeurs cutanées (Rosset et Buff, 2012).

2.3.3. Conduite diagnostique

La ou les tumeurs mammaires peuvent être découvertes par le propriétaire ou fortuitement lors d'un examen clinique par le vétérinaire (Sorenmo, 2003).

Beaucoup de chiens sont en bonne santé cliniquement lors du diagnostic. Mais l'étendue des signes cliniques peut évoluer considérablement en quelques jours à plusieurs mois, après le diagnostic (Sorenmo, 2003).

L'examen spécifique des mamelles se fait idéalement avec l'animal couché sur le dos. Toutes les mamelles doivent être palpées minutieusement (Sleeckx *et al.*, 2011).

Des radiographies thoraciques latérales (droite et gauche) ainsi que ventro-dorsale doivent être prises pour rechercher d'éventuelles métastases pulmonaires et évaluer le nœud lymphatique sternal (MacEwen et Withrow, 1996).

Si des métastases à un ou plusieurs nœud(s) lymphatique(s) sont suspectées, alors il est possible de réaliser une cytologie de ce(s) nœud(s) lymphatique(s) (MacEwen et Withrow, 1996).

Pour classer la tumeur mammaire en bénigne ou maline, il est possible de réaliser une cytologie de la tumeur par aspiration à l'aiguille fine. De nos jours, la plupart des auteurs considèrent que cette technique est trop peu précise et sensible (Allen *et al.*, 1986 ; Griffiths *et al.*, 1984 ; MacEwen et Withrow, 1996, Sorenmo, 2003).

Pour d'autres, les éléments recueillis à la cytologie pourraient donner un pronostic significatif du caractère malin de la tumeur mammaire (Cassali *et al.*, 2007 ; Simeonov et Simeonova, 2006).

Si une tumeur est suspectée, qu'elle soit bénigne ou maligne, son exérèse et son examen histo-pathologique restent vivement recommandés (MacEwen et Withrow, 1996 ; Sleenckx *et al.*, 2011).

En effet, le diagnostic définitif n'est dans tous les cas obtenu qu'après biopsie-exérèse et analyse histo-pathologique (MacEwen et Withrow, 1996).

Enfin, si plusieurs nodules ou masses sont présents sur les chaînes mammaires d'une chienne, alors on doit classifier et grader chacun d'eux de façon individuelle puisque plusieurs types de tumeurs mammaires peuvent être présents sur un même animal (Sleenckx *et al.*, 2011).

2.3.4. Complication et pronostic

L'objectif est d'évaluer l'état de santé de l'animal et de déterminer l'étendue de la tumeur. Tout ceci permet d'avoir une meilleure idée du pronostic, d'en informer le propriétaire et de prendre une décision quant au traitement à suivre (Sorenmo, 2003).

Les métastases à distance sont recherchées essentiellement par examen radiographique du thorax, mais également par échographie abdominale si nécessaire et plus rarement par scanner, bien que ce dernier permette de mettre en évidence des lésions thoraciques de plus petite taille (Kealy et McAllister, 2005 ; Nemanic *et al.*, 2006 ; Sleenckx *et al.*, 2011).

a. Stade

Pour évaluer le stade clinique, c'est-à-dire le degré d'avancement du cancer, on utilise le système TNM. Cette classification permet de caractériser le niveau d'extension du processus tumoral indépendamment de sa nature histologique. Trois paramètres sont pris en compte : la taille de la tumeur mammaire primaire (T), la présence éventuelle de métastases dans les nœuds lymphatiques (N) et la présence éventuelle de métastase (M). On affecte une note pour chaque critère et c'est le score global qui définit le stade clinique (tableau 2) (Lagadic et Cohn-Bendit, 1995).

Tableau 2 : Stade des tumeurs mammaires d'après l'OMS et modifié par MacEwen et Withrow (MacEwen et Withrow, 1996).

SYSTÈME TNM (O.M.S 1980)			
T = (diamètre maximum de la tumeur primaire)	T1 : < 3 cm		
	T2 : 3 - 5 cm		
	T3 : > 5 cm		
N = (histologie du nœud lymphatique)	N0 : absence de métastase		
	N1 : présence de métastase		
M =	M0 : absence de signe de métastase		
	M1 : présence de métastase		
GROUPEMENT PAR STADES			
Stade			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Tous T	N1	M0
V	Tous T	Tous N	M1

Une tumeur de grande taille ou une atteinte des nœuds lymphatiques régionaux ou encore la présence de métastase sont autant de facteurs significativement liés à un moins bon pronostic de survie des chiennes présentant une tumeur mammaire maligne (Yamagami *et al.*, 1996).

b. Grade

Pour prévoir l'évolution et donc le pronostic d'une tumeur, on utilise le grade ou grading. Il s'agit d'une évaluation de la différenciation d'une tumeur à partir de critères histologiques. Le grade s'exprime généralement sous forme d'une note (grade 1, 2 ou 3) ou d'un niveau (grade bas ou élevé). Les critères évalués sont précis et propres à chaque tumeur. Pour les tumeurs mammaires de la chienne, on utilise le plus souvent le grading de Scarff-Bloom-Richardson modifié, inspiré de celui utilisé pour les carcinomes canauxaires infiltrants du sein chez la femme (grading de Scarff-Bloom-Richardson). On l'utilise chez la chienne pour les adénocarcinomes mammaires. Les critères examinés sont la formation de tubules, les mitoses et la morphologie nucléaire (tableaux 3 et 4). Plus le grade est élevé et plus le pronostic est mauvais (Reyes-Gomez, 2016).

Tableau 3 : Critères et notation pris en compte dans le grading de Scarff-Bloom-Richardson modifié. Version améliorée selon (Clemente *et al.*, 2010).

<i>Point(s) pour chaque critère de la ligne</i>	Formations de tubules	Morphologie nucléaire	Nombre de mitoses (par 10 HPF)
1	> 75 % du prélèvement	Uniforme ou petit noyau régulier avec occasionnellement des nucléoles	0 - 9
2	10 - 75 % du prélèvement, associé à des aires de croissance tumorale solide	Variation modérée de la taille et de la forme du noyau, noyau hyperchromatique, présence de nucléoles dont certains peuvent être proéminents	10 - 19
3	< 10 % du prélèvement	Variations marquées de la taille nucléaire, noyau hyperchromatique, avec souvent un ou plusieurs nucléoles proéminents	> 20

Tableau 4 : Grade de malignité selon le grading Scarff-Bloom-Richardson (Clemente *et al.*, 2010).

Score total après addition des points	Grade de malignité
3 à 5	I (bas)
6 à 7	II (intermédiaire)
8 à 9	III (haut)

c. Conclusion

Le grade est un indicateur histologique reflétant le caractère agressif ou non du cancer, alors que le stade est un indicateur clinique reflétant le degré d'avancement du cancer. Ce sont deux indicateurs pronostiques différents mais pouvant être corrélés. Ainsi, un cancer peut avoir un grade élevé mais un stade faible et inversement (Reyes-Gomez, 2016).

Le pronostic global intègre le grade, le stade, les caractéristiques épidémiologiques, la réponse au traitement, *etc.* (Reyes-Gomez, 2016).

2.3.5. Traitement

a. Inhibiteurs de la prolactine

Une étude menée sur des chiennes avec tumeur mammaire et lactation de pseudo-gestation a montré que, chez 23 % des animaux traités à la cabergoline, plusieurs lésions, essentiellement bénignes, détectées avant le début du traitement avaient soit disparu, soit diminué de taille. Ces résultats suggèrent une action de la prolactine sur la glande mammaire, dans le développement des tumeurs mammaires bénignes (Verstegen *et al.*, 2004).

b. Exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale permet d'avoir un diagnostic histologique de la tumeur mais est aussi thérapeutique pour des tumeurs mammaires bénignes ou malignes si l'exérèse des marges a été complète (Sorenmo, 2003).

Il existe 4 options d'exérèse chirurgicale :

- la simple nodulectomie dans laquelle on ne retire que le nodule en question. Cette pratique est plutôt à proscrire ;
- la mastectomie qui permet l'exérèse de la mamelle atteinte ;
- la mastectomie régionale pour laquelle on réalise l'exérèse de la demi-chaine mammaire, de la première à la troisième mamelle incluse ou de la troisième à la cinquième incluse, en fonction de la localisation de la tumeur ;
- la mastectomie radicale avec exérèse de la chaîne mammaire totale.

Chez la chienne, il est conseillé, lors de masse mammaire, de retirer l'ensemble du territoire de drainage lymphatique. Ainsi, lors d'atteinte de la mamelle abdominale crâniale (la troisième), voire de l'abdominale caudale (la quatrième), une mastectomie radicale est nécessaire car ces deux mamelles sont drainées par les nœuds lymphatiques axillaire et inguinal ipsilatéraux (Patsikas *et al.*, 2006).

Après mastectomie régionale d'une première tumeur mammaire, 58 % des chiennes ont une récurrence de tumeur mammaire sur les mamelles restantes du côté ipsilatéral. De plus, les chiennes dont la tumeur initiale est maligne développent significativement plus souvent une seconde tumeur mammaire sur la chaîne ipsilatérale que les chiennes dont la tumeur initiale était bénigne. Enfin, les chiennes dont la tumeur mammaire initiale était maligne développent plus facilement une tumeur secondaire maligne. A la vue de ces résultats, il est donc préférable d'opter pour une mastectomie radicale lors de l'exérèse de la première tumeur mammaire, dans le but d'éviter une récurrence sur la même chaîne mammaire (Stratmann *et al.*, 2008).

Si le risque anesthésique est trop important ou si la tumeur mammaire a déjà métastasé, alors il est inutile de réaliser l'exérèse chirurgicale, hormis pour améliorer le confort de l'animal dans le cas de tumeur volumineuse ou ulcérée et douloureuse.

c. Traitements adjuvants

En plus de la chirurgie, des traitements adjuvants existent, notamment pour les animaux qui ont déjà développé des métastases, mais ils restent encore souvent de l'ordre de l'expérimental (Sleeckx *et al.*, 2011).

La chimiothérapie est recommandée pour les grades II et III, à haut risque de récurrence ou d'extension métastatique. Son efficacité est supérieure lorsque la quantité de cellules tumorales à éradiquer est réduite, c'est-à-dire quand l'exérèse a été complète et que le bilan d'extension à distance est négatif (Ibisch, 2012).

2.4. Etiologie et facteurs de risque

2.4.1. Antécédents de tumeurs mammaires

Les chiennes ayant déjà développé un carcinome mammaire sont significativement plus à risque de développer une nouvelle tumeur primaire, comparé aux chiennes pour lesquelles un diagnostic de tumeur bénigne a été fait (Sorenmo *et al.*, 2009 ; Stratmann *et al.*, 2008).

Lorsque la tumeur mammaire initiale est maligne, le risque de récurrence est plus élevé du côté ipsilatéral mais existe tout de même du côté controlatéral (Sleeckx *et al.*, 2011).

2.4.2. Age

Selon Schneider *et al.*, l'âge médian des chiennes lors de l'apparition des tumeurs mammaires malignes serait de 10 ans (Schneider *et al.*, 1969).

Dans une étude datant de 2005 et portant sur 79 chiennes, la moyenne d'âge des chiennes au moment du diagnostic des premières tumeurs mammaires, quel que soit le type bénin ou malin, était de 8,4 ans (Chang *et al.*, 2005).

Les chiennes ayant des tumeurs mammaires malignes sont significativement plus âgées au moment du diagnostic de ces tumeurs que les chiennes ayant des tumeurs mammaires bénignes. En effet, pour les premières, l'âge de détection était de 9,6 +/- 2,4 ans. Pour les secondes (dysplasies et tumeurs bénignes), il était de 8,5 +/- 2,5 ans (Donnay *et al.*, 1994 ; Sorenmo *et al.*, 2009 ; Yamagami *et al.*, 1996).

2.4.3. Stérilisation et âge à la stérilisation

Dans une étude réalisée entre 1976 et 1980, Misdorp a formé deux groupes de chiennes : un groupe dans lequel les chiennes ont une tumeur mammaire (n = 576) et un groupe contrôle dans lequel les chiennes n'ont pas de tumeur mammaire (n = 1455). Il a montré qu'il y avait plus de chiennes non stérilisées dans le groupe de chiennes avec tumeurs mammaires que dans le groupe des chiennes sans tumeurs mammaires. Mais ces résultats n'étaient pas significatifs (Misdorp, 1988).

Cet effet apparemment protecteur de la stérilisation peut être expliqué par la baisse des taux circulants en hormones stéroïdes sexuelles et l'arrêt de leur sécrétion cyclique (Donnay *et al.*, 1994).

En 1969, il a été démontré que chez les chiennes stérilisées avant leur premier œstrus, le risque de développer un adénocarcinome mammaire ou une tumeur mammaire maligne mixte correspondait à 0,5 % du risque de développer ces lésions chez une chienne non stérilisée. Ce risque augmente à 8 % lorsque les chiennes sont stérilisées entre leur premier et leur deuxième œstrus, et à 26 % lorsqu'elles sont stérilisées après leur deuxième œstrus (Schneider *et al.*, 1969).

Dans une étude de 1994, Donnay *et al.* ont mis en évidence que les chiennes stérilisées avaient significativement moins de risque d'avoir une tumeur mammaire que les chiennes qui ne l'étaient pas. De plus, ce risque était d'autant plus faible que la stérilisation avait été pratiquée tôt (Donnay *et al.*, 1994).

2.4.4. Race

Certaines races semblent avoir un risque plus élevé de développer une tumeur mammaire.

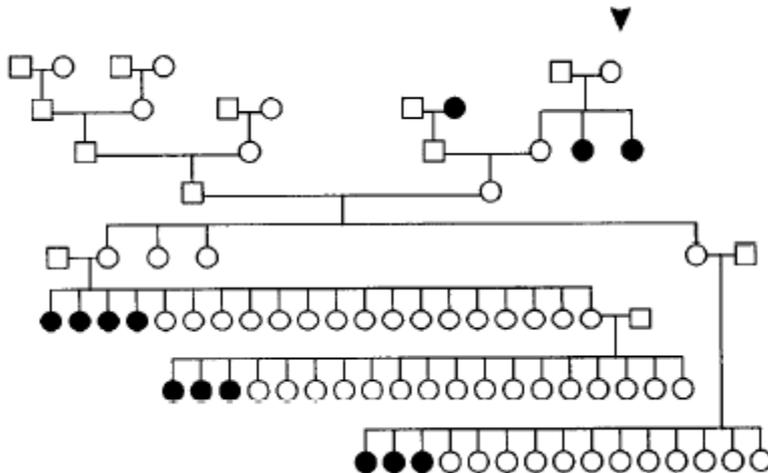
Une étude de 2005, menée sur un effectif de chiennes assurées dans une compagnie d'assurance suédoise, a permis de montrer que les 10 races les plus à risque sont : le Springer anglais, le Doberman, le Boxer, le Irish Terrier, le Cocker américain, le Yorkshire terrier, le Leonberg, le Bichon frisé, le Berger allemand, l'Épagneul nain papillon (Egenvall *et al.*, 2005).

D'autres études estiment que les races les plus à risque sont : le Caniche, le Springer anglais, l'Épagneul breton, le Cocker, le Berger allemand, le Bichon Maltais, le Yorkshire terrier, le Teckel (Sleeckx *et al.*, 2011).

Il semblerait donc qu'il y ait une prédisposition génétique. Néanmoins, ces études portent sur des effectifs de chiens présents dans un pays donné et à une période donnée. Or, les races présentent en majorité ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre, ni d'une période à l'autre. Ces résultats de classement de races les plus atteintes sont donc à interpréter avec précaution.

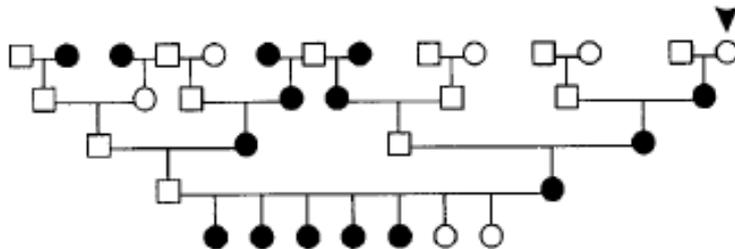
En 1998, Schafer *et al.* ont identifié des familles de chiens Beagle avec une résistance ou une sensibilité à l'apparition de tumeurs mammaires et présentant donc, respectivement une faible et une forte incidence de tumeurs mammaires (figures 3 et 4). Chez les chiennes issues des familles sensibles, les tumeurs mammaires apparaissaient significativement plus tôt que chez les chiennes issues de familles résistantes (Schafer *et al.*, 1998).

Figure 3 : Arbre généalogique d'une famille de Beagle présentant une faible incidence de tumeurs mammaires, d'après l'étude de Schafer *et al.* (1998).



Les femelles présentant au moins une tumeur mammaire au cours de leur vie sont représentées par des cercles pleins. Les mâles sont représentés par des carrés. La tête de flèche indique la première femelle de la lignée.

Figure 4 : Arbre généalogique d'une famille de Beagle présentant une forte incidence de tumeurs mammaires, d'après l'étude de Schafer *et al.* (1998).



Les femelles présentant au moins une tumeur mammaire au cours de leur vie sont représentées par des cercles pleins. Les mâles sont représentés par des carrés. La tête de flèche indique la première femelle de la lignée.

A la quatrième génération, cinq femelles sur sept ont développé au moins une tumeur mammaire.

De plus, les chiens de race de grande taille seraient atteints plus jeunes de tumeurs mammaires que les chiens de race de taille plus petites (Sonnenshein *et al.*, 1991).

2.4.5. Traitements hormonaux

En Norvège, la stérilisation des chiennes est prohibée. Il y a donc une forte utilisation de progestagènes afin de retarder voire d'éviter les chaleurs (Stovring *et al.*, 1997). Une étude a ainsi été menée dans ce pays. Deux groupes de chiennes

ont été constitués : celles sans tumeurs et celles avec tumeurs mammaires. Il apparait que la proportion de chiennes traitées par de l'acétate de médroxyprogestérone est significativement plus grande dans le groupe des chiennes avec tumeurs mammaires que dans celui sans tumeurs (Stovring *et al.*, 1997).

Il a été montré que les chiennes traitées plus de quatre fois avec de l'acétate de médroxyprogestérone ont significativement plus de risque d'apparition de tumeurs mammaires que les chiennes non traitées ou traitées moins fréquemment (Donnay *et al.*, 1994).

Le traitement aux progestagènes semble donc jouer un rôle dans l'apparition des tumeurs mammaires, sans en être nécessaire.

L'exposition prolongée à la progestérone (exogène par les traitements progestatifs ou bien endogène durant les phases lutéales) stimule la prolifération de l'épithélium mammaire. La progestérone est essentielle pour le développement et la croissance des glandes mammaires, mais elle semble également augmenter le risque de développement de tumeurs mammaires (Thuróczy *et al.*, 2007).

L'hormone de croissance (*GH : growth hormone*) jouerait également un rôle dans le développement des tumeurs mammaires. En effet, cette hormone a un effet direct sur la croissance des tissus mammaires mais également un effet indirect via l'IGF-I (*insulin-like growth factor I*). L'IGF-I a un rôle crucial dans la prolifération des cellules normales mais aussi dans le processus de transformation en tumeur maligne (Sorenmo, 2003).

2.4.6. Etat corporel et alimentation

Diverses études ont évalué l'effet des variations d'alimentation et de l'obésité comme éventuels facteurs de risque de tumeurs mammaires chez les chiennes.

Une conformation fine à un jeune âge (*i.e.* neuf – 12 mois) apparait comme un facteur protecteur d'apparition de tumeurs mammaires chez des chiennes stérilisées. En revanche, chez les chiennes non stérilisées, les résultats semblent être similaires sans pour autant être significatifs. La conformation à l'âge adulte, un an avant le diagnostic de tumeur mammaire, n'a pas de relation significative avec l'apparition de ces tumeurs. L'étude ayant permis ces constatations comporte tout de même certains biais. En effet, la conformation des chiennes, au jeune âge et un an avant le diagnostic, a été obtenue en questionnant le propriétaire. Cela fait donc appel aux souvenirs et à la subjectivité des propriétaires (Sonnenschein *et al.*, 1991).

Une autre étude a en revanche montré que l'obésité à l'âge de un an, ainsi que l'obésité un an avant le diagnostic de tumeur mammaire augmentent significativement le risque de tumeur mammaire. Mais l'obésité au moment du diagnostic n'augmente pas significativement ce risque. A nouveau, dans cette étude, ces renseignements sont indiqués par le propriétaire (Perez Alenza *et al.*, 1998).

Il a également été démontré qu'un fort apport en viande rouge, spécifiquement en porc et bœuf, et un faible apport en viande de poulet sont facteurs de risques de tumeur mammaire (Perez Alenza *et al.*, 1998).

2.4.7. Gestation

Dans l'étude de Schneider *et al.*, le nombre de gestation ainsi que la taille des portées n'ont pas d'influence sur l'apparition de tumeurs mammaires malignes mixtes et d'adénocarcinomes mammaires (Schneider *et al.*, 1969).

Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de Donnay : les antécédents de gestation n'influencent pas l'apparition de tumeurs mammaires, qu'elles soient bénignes ou malignes (Donnay *et al.*, 1994).

2.4.8. Lactation de pseudo-gestation

En 1994, Donnay *et al.* ont mené une étude épidémiologique rétrospective dans le but d'étudier l'influence des antécédents hormonaux sur le risque d'apparition de tumeurs mammaires chez la chienne. L'impact de la lactation de pseudo-gestation a notamment été étudié. Deux groupes de chiennes ont été étudiés : les chiennes atteintes de tumeur mammaire de tous types (n = 405) et le groupe témoin constitué de chiennes âgées de plus de cinq ans indemnes de lésions mammaires cliniquement décelables (n = 274). Toutes les chiennes avaient été présentées à la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège entre septembre 1985 et mars 1991 et leurs antécédents étaient connus depuis l'âge de 6 mois. L'information quant à des antécédents de tumeurs mammaires a été obtenue par questionnement du propriétaire. Au total, 267 chiennes avaient des antécédents de lactation de pseudo-gestation et, parmi celles-ci, 181 avaient des tumeurs mammaires. Donnay *et al.* affirment que les chiennes avec antécédents de lactations de pseudo-gestation courent légèrement plus de risques d'apparition clinique de tumeur mammaire. Le risque serait d'ailleurs d'autant plus élevé que ces lactations ont été fréquentes. De plus, les chiennes ayant eu de nombreuses lactations de pseudo-gestation semblent atteintes à un âge plus précoce, sans pour autant que les résultats obtenus soient significatifs. Ainsi, les âges de détection sont de 8,7 +/- 2,7 ans en l'absence d'antécédents de lactation de pseudo-gestation, de 9,1 +/- 2,5 ans lorsque la chienne a 1 à 3 antécédent(s) de lactation de pseudo-gestation, et de 8,0 +/- 2,5 ans lorsqu'il y a plus de 3 antécédents de lactation de pseudo-gestation (Donnay *et al.*, 1994).

Il a été mis en évidence qu'au moment de l'anœstrus, la concentration sérique en prolactine était significativement plus élevée chez des chiennes avec tumeurs mammaires (bénignes ou malignes) que chez des chiennes sans tumeurs mammaires. La même étude a montré que la concentration tissulaire de prolactine dans les tumeurs mammaires était significativement plus élevée dans des tumeurs mammaires malignes que dans des tumeurs mammaires bénignes. Les résultats sont similaires lorsque l'on considère les concentrations sérique et tissulaire des hormones stéroïdes (Queiroga *et al.*, 2005).

Cette partie bibliographique a permis de définir les lactations de pseudo-gestation et les tumeurs mammaires ainsi que leurs facteurs de risque. Le lien éventuel entre lactation de pseudo-gestation et tumeur mammaire a été évoqué dans quelques études dont celle de Donnay *et al.*, sans que les résultats obtenus ne soient significatifs (Donnay *et al.*, 1994). La deuxième partie de notre thèse est une étude rétrospective menée au service de Reproduction et visant à étudier plus spécifiquement l'éventuel lien entre ces deux affections.

DEUXIÈME PARTIE
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1. OBJECTIFS

Les lactations de pseudo-gestation ainsi que les tumeurs mammaires sont fréquemment rencontrées chez les chiennes. De plus, il semblerait qu'une chienne qui développe une lactation de pseudo-gestation lors d'un cycle sans gestation aurait tendance à en développer lors des cycles suivants.

Plusieurs études ont démontré qu'une stérilisation précoce limite le risque d'apparition de tumeurs mammaires (Donnay *et al.*, 1994 ; Misdorp, 1988 ; Schneider *et al.*, 1969).

L'hypothèse que nous cherchons à vérifier est la suivante : le lait stagnant dans les mamelles lors de lactations de pseudo-gestation augmenterait le risque d'apparition de tumeurs mammaires.

Nous proposons ici d'étudier le lien entre la lactation de pseudo-gestation et l'apparition de tumeur mammaire chez les chiennes de particuliers, à partir de l'analyse rétrospective des dossiers du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort.

2. MATERIELS ET METHODES

L'étude réalisée est une étude de cohorte rétrospective.

2.1. Population cible, population source

La population cible était la population des chiennes de particuliers de France présentées en consultation.

Nous avons pour cela prélevé un échantillon d'une population source qui était la population des chiennes de particuliers présentées en consultation au service de Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA).

2.2. Critères d'inclusion et de non inclusion des individus

L'ensemble des chiennes sélectionné pour l'étude a été vu en consultation au service de Reproduction entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2010. Nous avons mentionné en première partie que l'âge moyen d'apparition des tumeurs mammaires est d'environ 8,5 ans. La période choisie permet ainsi un suivi suffisamment long des chiennes incluses dans l'étude, afin de permettre à d'éventuelles tumeurs mammaires de se développer chez ces animaux. De plus, ces chiennes ne sont pas venues en consultation au CHUVA avant le 1^{er} janvier 2004. Ce critère est important puisqu'avant cette date, toutes les consultations n'étaient pas encore informatisées et des informations auraient donc pu être omises.

L'inclusion des chiennes s'est faite à partir des commémoratifs et des données cliniques renseignés dans les dossiers-patients du logiciel CLOVIS, utilisé au CHUVA. L'inclusion a été réalisée à partir de la première consultation de chaque chienne au service de Reproduction.

Les critères d'inclusion d'un individu étaient les suivants :

- chienne âgée d'au moins 1 an à la première consultation au service de Reproduction,
- présence d'informations sur l'aspect clinique des mamelles attestant de la présence ou non d'une lactation le jour de la consultation.

Les critères de non-inclusion de l'étude étaient :

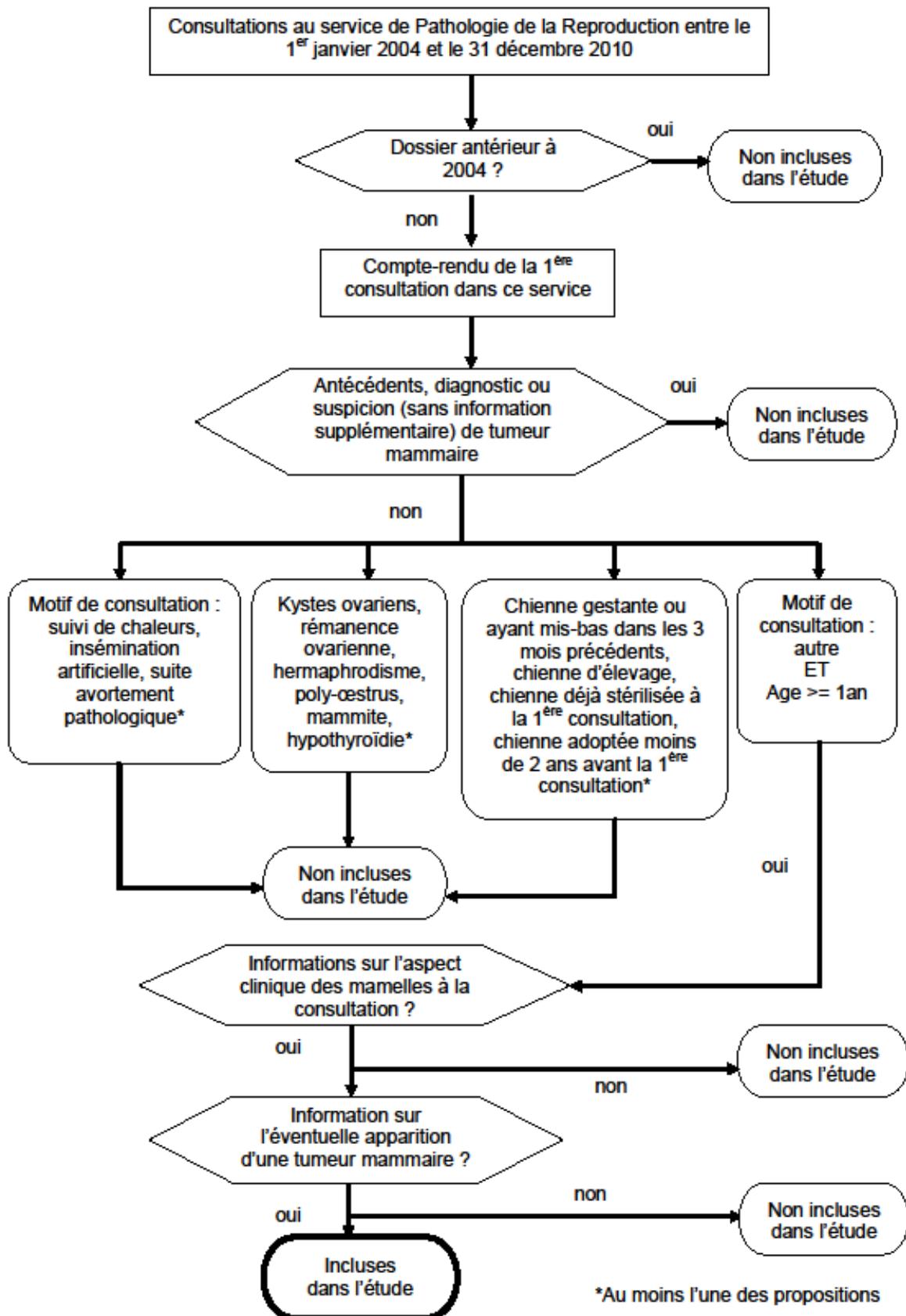
- compte-rendu clinique non renseigné,
- antécédents de tumeur mammaire ou diagnostic de tumeur mammaire à la première consultation au service de Reproduction,
- suspicion de tumeur mammaire à la première consultation au service de Reproduction sans information supplémentaire par la suite,
- chienne de reproduction dans un élevage ou dont le motif de consultation était un suivi de chaleurs ou une insémination artificielle,
- diagnostic ou suspicion de kystes ovariens, rémanence ovarienne, hermaphrodisme ou pseudohermaphrodisme, poly-œstrus, hypothyroïdie, mammite,
- chienne stérilisée avant la 1^{ère} consultation au service de Reproduction,
- première consultation au service de Reproduction suite à un avortement pathologique,
- diagnostic de gestation ou chienne présentée dans les trois mois suivant une mise-bas,
- chienne adoptée moins de 2 ans avant la consultation.

La figure 5 représente un logigramme reprenant les critères utilisés pour sélectionner les chiennes de l'étude.

Les raisons du choix des critères de non-inclusions sont les suivantes :

- les chiennes d'élevage n'ont pas été incluses dans l'étude car leur environnement était considéré comme trop éloigné de celui des chiennes de particulier,
- les chiennes venues pour suivi de chaleurs ou insémination artificielle n'ont pas été incluses car ces consultations se font généralement dans le cadre d'une autre consultation au CERCA et les informations ne sont pas renseignées de la même manière,
- les chiennes stérilisées avant la première consultation n'ont pas été incluses car elles ne peuvent plus, physiologiquement, avoir de lactation de pseudo-gestation. Il n'y aura donc jamais de recherche de lactation de pseudo-gestation chez une chienne stérilisée. Il existe des cas particuliers de lactation de pseudo-gestation chez des chiennes stérilisées : suspicion de rémanence ovarienne ou suspicion de lactation de pseudo-gestation dans les deux mois suivants la stérilisation lorsque celle-ci a été réalisée alors que la chienne était en chaleurs (Johnston, 1986 ; Lee *et al.*, 2006). Ces cas n'ont pas été inclus non plus,
- les chiennes présentées suite à un avortement n'ont pas été incluses car cela pourrait être associé à une anomalie du cycle sexuel dans le cas où il serait pathologique,
- enfin, les chiennes adoptées moins de deux ans avant la première consultation n'ont pas été incluses. En effet, les chiennes ayant entre un et deux épisodes de chaleurs par an, il a été décidé arbitrairement qu'une période de deux ans permettait de déceler un trouble éventuel du cycle de reproduction (poly-œstrus, hermaphrodisme, anœstrus pathologique, etc).

Figure 5 : Logigramme utilisé pour inclure les chiennes dans l'étude.



2.3. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers-patients du logiciel CLOVIS.

2.3.1. Données relatives à la consultation

La date de la première consultation au service de Reproduction ainsi que le motif de consultation ont été renseignés.

2.3.2. Données intrinsèques à l'animal

Pour chaque cas, plusieurs informations ont été relevées : la race, la date de naissance ainsi qu'une éventuelle date de stérilisation.

Ensuite, les commémoratifs et l'anamnèse de cette consultation ont été étudiés pour relever d'éventuels antécédents d'épisode de lactation de pseudo-gestation, d'éventuelles gestations antérieures, le recours à des traitements progestatifs avant cette consultation pour limiter les chaleurs, ainsi que des antécédents d'anomalies de l'appareil reproducteur.

Enfin, l'examen clinique a permis de renseigner sur l'aspect clinique des mamelles et donc de déterminer si la chienne était en lactation ou non le jour de la consultation. Le poids lors de cet examen clinique a également été relevé.

Les maladies intercurrentes, quelle que soit la date du diagnostic, ont été recensées.

2.3.3. Critères de diagnostic des tumeurs mammaires

Comme décrit dans la partie bibliographique de cette thèse, le diagnostic définitif de tumeur mammaire ne peut se faire qu'après exérèse chirurgicale et analyse histologique. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, l'information sur une éventuelle analyse histologique est manquante, le plus souvent parce qu'elle a été réalisée dans une autre clinique vétérinaire et que les propriétaires ne se souviennent pas de sa conclusion. La suspicion de tumeur mammaire est donc établie au moment de l'examen clinique : un nodule ou une masse, indurée, adhérente ou non au plan profond, se situant sur une chaîne mammaire et concernant une chienne âgée d'au moins 8 ans environ, âge moyen d'apparition des tumeurs mammaires, est considérée comme évoquant une tumeur mammaire. Il subsiste donc une part de subjectivité dans cette hypothèse diagnostique.

Dans cette étude, toutes les expressions évoquant une masse mammaire, à savoir « nodule mammaire », « masse mammaire », « tumeur mammaire », « nodule en région de la mamelle untelle », « exérèse de la chaîne mammaire », avaient valeur de suspicion de tumeur mammaire.

Cela a permis soit de ne pas inclure dans l'étude les chiennes en question, si ce diagnostic était posé avant ou le jour de la première consultation au service de Reproduction, soit de noter l'apparition de tumeur mammaire après la première consultation.

2.3.4. Critères de diagnostic des lactations de pseudo-gestation

Le diagnostic de lactation est réalisé en palpant l'ensemble des mamelles. Si, sur le compte-rendu de la première consultation, il était noté « sécrétion lactée », « présence de lait » ou tout autre expression évoquant une lactation et que la chienne considérée n'était pas gestante ou allaitante à ce moment, alors il a été considéré qu'il y avait lactation de pseudo-gestation.

Si la chienne considérée était non gestante et non allaitante le jour de la consultation et qu'il était uniquement noté « hypertrophie du tissu mammaire » ou

« développement du tissu mammaire » ou bien « hypertrophie du tissu mammaire sans sécrétion » et qu'un traitement à base d'inhibiteurs de prolactine était mis en place à l'issue de cette consultation, alors il n'a pas été considéré que la chienne était en lactation de pseudo-gestation, mais plutôt que le traitement avait été prescrit en prévention de l'apparition d'une lactation de pseudo-gestation.

2.3.5. Données relatives au suivi

La date d'apparition d'éventuelles tumeurs mammaires était essentielle à connaître pour notre étude. Cette donnée était renseignée pour très peu de chiennes incluses dans l'étude. En effet, dans la majorité des cas, les chiennes ont été vues uniquement lors de la consultation prise en compte dans l'étude. J'ai donc contacté par téléphone les propriétaires auxquels j'ai soumis un questionnaire (voir Annexe 1). Il a permis de préciser certains renseignements : la date d'une éventuelle stérilisation, le nombre de chiens mâles et femelles ayant vécu avec la chienne, d'éventuelles gestations suivies de mise-bas ou d'avortements (de convenance ou pathologiques), l'utilisation de traitements progestatifs avant la consultation prise en compte, le poids approximatif à l'âge adulte, la note d'état corporel à l'âge adulte, le type d'alimentation, un éventuel traitement des tumeurs mammaires ainsi qu'un diagnostic histologique, d'éventuels événements pathologiques survenus dans la vie de la chienne et enfin la date éventuelle de décès ainsi que sa cause, si celle-ci était connue des propriétaires.

En ce qui concerne la date de diagnostic d'éventuelles tumeurs mammaires et la date de décès, plusieurs possibilités se sont présentées :

- le propriétaire connaissait la date exacte, auquel cas celle-ci était reportée dans le fichier de données ;
- le propriétaire se souvenait de l'année et du mois sans autre précision, alors la date était fixée au 15 du mois ;
- le propriétaire se souvenait de l'année et du mois, et que cet événement était survenu en début de mois, alors la date était fixée au 7 du mois ;
- le propriétaire se souvenait de l'année et du mois, et que cet événement était survenu en fin de mois, alors la date était fixée au 22 du mois ;
- le propriétaire se souvenait de l'année et du fait que cet événement était survenu en fin de mois – début du mois suivant alors la date était fixée au 1^{er} du deuxième mois cité ;
- le propriétaire se souvenait que cet événement était survenu en début d'année, alors la date était fixée au 31 mars de cette année ;
- le propriétaire se souvenait que cet événement était survenu en milieu d'année, alors la date était fixée au 30 juin de cette année ;
- le propriétaire se souvenait que cet événement était survenu en fin d'année, alors la date était fixée au 30 septembre de cette année ;
- le propriétaire se souvenait uniquement de l'année, alors la date était fixée au 1^{er} juillet de cette même année ;
- le propriétaire ne se souvenait pas de l'année, alors la chienne n'était pas incluse de l'étude.

Lorsque la chienne ne présentait pas de tumeur mammaire mais était toujours en vie lors de l'appel téléphonique, la date de censure pour l'analyse de survie (c'est-à-dire la date à laquelle nous savions que la chienne n'avait pas présenté de tumeur mammaire) correspondait au jour de l'appel téléphonique. Cette date était comprise, pour toutes les chiennes de l'étude, entre le 18 avril et le 5 mai 2017. Lorsque la

chienne était décédée sans présenter de tumeur mammaire au moment de l'appel téléphonique, la date de censure était sa date de décès. Si le propriétaire s'était séparé de sa chienne, et qu'au moment de la séparation, ce dernier savait que sa chienne n'avait pas présenté de tumeur mammaire, alors la date de censure correspondait à la date de séparation.

Au terme de ces appels téléphoniques, une partie des chiennes n'a pas été incluse dans l'étude pour différentes raisons : le propriétaire a refusé de répondre au questionnaire, les coordonnées téléphoniques étaient erronées, le propriétaire est resté injoignable après deux appels téléphoniques à deux dates différentes, autre raison.

Dans la catégorie « autre » des motifs de non inclusion, on regroupe :

- une chienne décédée qui n'avait pas présenté de tumeur mammaire mais dont l'année de décès était inconnue ;
- une chienne ayant présenté une tumeur mammaire mais dont l'année du diagnostic était inconnue ;
- une chienne pour laquelle il y avait une incohérence entre les dires du propriétaire et le compte-rendu CLOVIS sur le statut stérilisé ou non stérilisé lors de la première consultation ;
- une chienne qui avait subi une exérèse d'une demi-chaine mammaire suite à une infection consécutive à des lactations de pseudo-gestation à répétition. Cela limite donc le diagnostic d'éventuelles tumeurs mammaires sur cette chienne ;
- une chienne dont le propriétaire s'était séparé mais pour laquelle l'année de séparation était inconnue.

2.4. Choix de l'exposition d'intérêt

Dans tout ce qui suit, lorsque l'on parle de la première consultation, il s'agit de la première consultation au service de Reproduction.

Une exposition d'intérêt est une exposition pour laquelle on cherche à savoir si elle est associée causalement à la maladie étudiée, c'est-à-dire si elle est un facteur de risque ou de protection de cette maladie (Desquilbet, 2016).

Dans notre étude, on cherche à savoir si la lactation de pseudo-gestation est un facteur de risque ou de protection d'apparition de tumeurs mammaires chez la chienne. Dans les analyses statistiques, les tumeurs mammaires sont considérées comme la « maladie » et la présence d'une lactation de pseudo-gestation considérée comme « l'exposition d'intérêt ».

Seule la présence ou l'absence de lactation de pseudo-gestation à la première consultation nous intéresse ici. De ce fait, les éventuels antécédents de lactation de pseudo-gestation n'ont pas été pris en compte, faute d'être renseignés pour un nombre suffisant de chiennes.

2.5. Facteurs de confusion potentiels

On définit un facteur de confusion potentiel comme étant une exposition pouvant jouer un rôle de confusion dans l'estimation de l'association causale entre une exposition (la lactation de pseudo-gestation ici) et la maladie (les tumeurs mammaires ici) (Desquilbet, 2016).

On considère qu'une exposition est un facteur de confusion potentiel dans l'estimation de l'association causale entre la présence d'une lactation de pseudo-gestation à la première consultation et l'apparition de tumeurs mammaires par la suite si les deux critères suivants sont vérifiés (Desquilbet, 2017) :

- cette exposition n'est ni une conséquence directe de l'apparition des tumeurs mammaires, ni une conséquence directe de la présence d'une lactation de pseudo-gestation à la première consultation ;
- on pense / on sait que cette exposition est associée à l'apparition de tumeurs mammaires dans l'échantillon ;

L'âge a été considéré comme un facteur de confusion potentiel puisque, plus une chienne est âgée et plus il y a de risque qu'elle développe une tumeur mammaire. De plus, comme expliqué dans la première partie de cette thèse, les traitements progestatifs, le poids dans la première année de vie, la qualité de l'alimentation, la race et les gestations sembleraient être des facteurs de risque d'apparition de tumeur mammaire. Ces expositions sont donc considérées comme des facteurs de confusion potentiels.

La stérilisation n'est pas considérée comme un facteur de confusion potentiel puisqu'un propriétaire peut décider de stériliser sa chienne pour éviter toute récurrence de lactation de pseudo-gestation. Ce critère ne sera donc pas pris en compte dans l'analyse statistique de cette étude.

En raison du faible effectif de chiennes incluses dans l'étude, une stratification sur les facteurs de confusion potentiels n'a pas pu être envisagée.

2.6. Analyse statistique des données

2.6.1. Etude descriptive

La variable relative à l'exposition d'intérêt a été codée de façon binaire : présence ou absence de lactation de pseudo-gestation à la première consultation. La note d'état corporel (NEC) a été codée en cinq classes selon la grille Royal Canin utilisée (Annexe 2) et la réponse des propriétaires à cette question. L'administration de traitements progestatifs ainsi que le nombre de gestations avant la première consultation ont été codés en trois classes. En effet, un comptage exhaustif du nombre d'administrations de traitements progestatifs était impossible à prendre en compte : l'information n'était pas retranscrite dans tous les dossiers CLOVIS et le délai entre la consultation et l'appel téléphonique aux propriétaires était trop long. L'alimentation reçue par la chienne à l'âge adulte a été codée en six classes selon le type d'alimentation (industrielle ou ménagère) et sa qualité. Les aliments haut de gamme sont définis comme étant achetés par les propriétaires chez un vétérinaire ou en animalerie et les aliments bas de gamme sont ceux achetés en grande surface.

Un récapitulatif de ce codage est retranscrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : Critères utilisés pour le codage des variables prises en compte.

Variables	Critères
AVANT J0	
Traitement progestatif	Jamais rarement (<= 2 fois) souvent
Nombre de gestation avec mise-bas	Jamais une fois plus d'une fois
Nombre d'avortements	Jamais une fois plus d'une fois
A J0	
Lactation de pseudo-gestation	présence absence
A L'ÂGE ADULTE	
Note d'Etat Corporel (NEC)	classe 1 si réponse 0,5 ou 1 par le propriétaire classe 2 si réponse 1,5 ou 2 par le propriétaire classe 3 si réponse 2,5 ou 3 par le propriétaire classe 4 si réponse 3,5 ou 4 par le propriétaire classe 5 si réponse 4,5 ou 5 par le propriétaire
Nombre de chiens dans l'habitation	faible si <= 2 élevé si > 2
Alimentation adulte	Classe 1 : industrielle sèche bas de gamme Classe 2 : industrielle sèche haut de gamme Classe 3 : industrielle humide bas de gamme Classe 4 : industrielle humide haut de gamme Classe 5 : ménagère Classe 6 : mixte

N. B. : J0 correspond à la première consultation dans le service de Reproduction.

Les antécédents de lactations de pseudo-gestation, survenues avant la première consultation n'ont pas pu être pris en compte car cette information manquait pour une majorité de chiennes.

2.6.2. Association entre la présence d'une lactation de pseudo-gestation à la consultation et le délai d'apparition des tumeurs mammaires

Les paramètres suivants ont été utilisés pour l'analyse de survie :

- date d'origine : date de la première consultation,
- événement : apparition de tumeur(s) mammaire(s) après la première consultation
- date d'apparition de tumeur(s) mammaire(s) : seule la date d'apparition de la première tumeur mammaire a été prise en compte. Il s'agit de la date indiquée dans le dossier-patient CLOVIS ou de la date déclarée par le propriétaire lorsque la date ne figurait pas dans CLOVIS. Rappelons que les chiennes ayant des antécédents de tumeurs mammaires à la première consultation ou présentant une tumeur mammaire à cette consultation n'ont pas été incluses dans l'étude ;

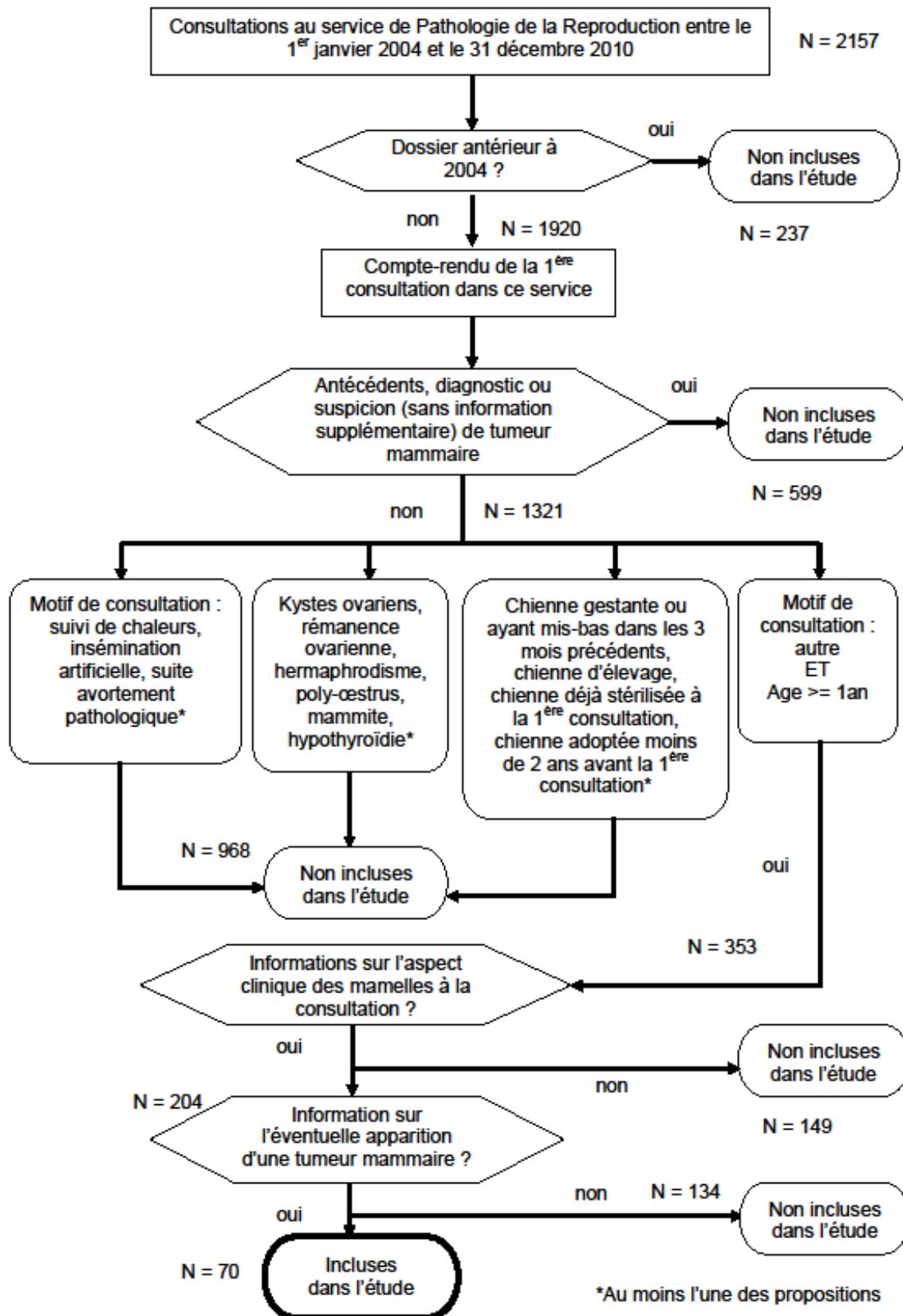
- date de censure : si la chienne ne présentait pas de tumeur mammaire, il s'agissait de la date du dernier appel téléphonique si elle était encore en vie, ou de la date de décès, ou bien de la date de séparation par le propriétaire lorsque celui-ci s'était séparé de sa chienne. Lorsque le propriétaire ne répondait pas à l'appel, la chienne n'était pas incluse dans l'étude, faute de renseignements dans le dossier-patient, et parce que, par conséquent, la chienne n'avait aucun jour de suivi après la première consultation qui permettait de savoir si une tumeur était ou non apparue. Seule une chienne dont le propriétaire n'avait pas pu être joint par téléphone a tout de même été incluse car l'information sur la date de diagnostic de la première tumeur mammaire était renseignée dans son dossier ;
- temps de survie : délai (en année) entre la date de la première consultation et la date d'apparition de tumeurs mammaires lorsque les chiennes en avaient présentées, ou délai (en année) entre la date de la première consultation et la date de censure lorsque les chiennes n'avaient pas présenté de tumeurs mammaires au moment de l'appel téléphonique.

Les logiciels utilisés sont Excel pour la collecte des données et l'étude descriptive, et BiostatGV pour l'analyse de survie.

3. RESULTATS

Le logigramme figure 6 reprend les étapes de sélection de l'échantillon présentées en figure 5. Le nombre de chiennes non incluses à chaque étape et l'effectif de l'échantillon y sont précisés. Un total de 204 chiennes avait été retenu après analyse des dossiers CLOVIS mais uniquement 70 ont pu être incluses dans l'échantillon après contact téléphonique avec leur propriétaire et recueil d'une éventuelle apparition d'une tumeur mammaire.

Figure 6 : Logigramme de sélection de l'échantillon avec l'effectif des chiennes non incluses à chaque étape et l'effectif de chiennes incluses dans l'échantillon.



En effet, 134 chiennes n'ont pas été incluses après l'appel téléphonique (soit 65,7 % de non inclusion après appel téléphonique). Le motif de leur non-inclusion et l'effectif pour chaque motif est renseigné dans le tableau 6.

Tableau 6 : Répartition des motifs de non inclusion des 134 chiennes après appel téléphonique.

Motif de non inclusion suite à l'appel téléphonique	Pourcentage (effectif)
Refus de réponse	5,2 (7)
Coordonnées téléphoniques incorrectes	38,8 (52)
Propriétaire injoignable (après deux appels)	52,2 (70)
Autre	3,7 (5)

N. B. : Pour la définition de la catégorie « autre », se reporter au paragraphe 2.3.5 Données relatives au suivi.

3.1. Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudié

3.1.1. Races des chiennes représentées

L'échantillon comportait 70 chiennes, réparties en 36 races différentes. Les races les plus représentées étaient le Bouledogue français (7,1 %) et le Labrador (5,7 %). On retrouve la race Labrador chez les chiennes croisées puisque 5,7 % de l'effectif total de l'étude était représenté par des chiennes croisées Labrador (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des races des 70 chiennes de l'étude.

Races	Pourcentage (effectif)
Croisé dont :	25,7 (18)
<i>Croisé Labrador</i>	5,7 (4)
<i>Croisé Berger de Beauce</i>	2,9 (2)
<i>Croisé Boxer</i>	2,9 (2)
<i>Autre croisement ou croisement inconnu</i>	14,3 (10)
Bouledogue français	7,1 (5)
Labrador	5,7 (4)
Beagle	2,9 (2)
Berger belge malinois	2,9 (2)
Bouvier bernois	2,9 (2)
Caniche	2,9 (2)
Carlin	2,9 (2)
Cocker	2,9 (2)
Golden retriever	2,9 (2)
Jack Russel terrier	2,9 (2)
Shi tzu	2,9 (2)
Autres races	35,7 (25)

La catégorie « autres races » correspondait à d'autres races représentées chacune par une seule chienne.

3.1.2. Motifs de consultation lors de la première consultation

Différents motifs de consultation ont été répertoriés pour la première consultation (Tableau 8). Le plus fréquent était de loin la stérilisation (80,3 %). On trouve ensuite la lactation de pseudo-gestation (9,9 %). Pour cette dernière, il pouvait s'agir de propriétaires qui consultaient parce que leur chienne était en lactation de pseudo-gestation au moment de la consultation ou bien des propriétaires qui consultaient parce que leur chienne avait un ou des antécédents de lactation de pseudo-gestation et qui voulaient y remédier. Parmi toutes ces catégories, sauf celle des chiennes présentées spécifiquement pour lactation de pseudo-gestation le jour de la consultation, une découverte fortuite de lactation de pseudo-gestation a pu être faite au moment de l'examen clinique. Une chienne a été présentée en consultation pour stérilisation en raison de lactations de pseudo-gestation régulières. Cette chienne apparaît donc à la fois dans la catégorie « stérilisation » et dans la catégorie « lactation de pseudo-gestation ».

Tableau 8 : Répartition des différents motifs de consultation rencontrés lors des 70 premières consultations. (71 motifs de consultation apparaissent dans ce tableau car une des consultations avait un double motif de consultation).

Motifs de consultation	Pourcentage (effectif)
Stérilisation	80,3 (57)
Lactation de pseudo-gestation (antécédents ou à la consultation)	9,9 (7)
Diagnostic de gestation	2,8 (2)
Autre	7,0 (5)

La catégorie « autres » regroupait des chiennes présentées pour « pertes vulvaires », « trouble de chaleurs », « poly-adénomégalie », « mamelles et vulves gonflées » ou « récurrence de métrite ».

3.1.3. Variables temporelles

L'âge médian à la première consultation était de 2,5 ans. Les distances interquartiles (IQR) montraient une faible répartition des âges : la moitié des chiennes avaient entre 1,4 et 4,7 ans.

Dans notre échantillon, 91,4 % des chiennes (n = 64) ont été stérilisées après leur première consultation et parmi les 60 chiennes d'entre elles pour qui la date de stérilisation était connue, 75 % étaient stérilisées dans les 38 jours suivant la consultation. Ce résultat concorde avec la répartition des motifs de consultation présentée précédemment (partie 3.1.2 de cette thèse).

Tableau 9 : Description des variables temporelles. (Le nombre de chiennes pris en compte est renseigné pour chaque variable)

Variables	
Age médian à la consultation (en année) [IQR] (min ; max) (sur un total de 70 chiennes)	2,5 [1,4 ; 4,7] (1 ; 9,7)
Stérilisation après la première consultation, % (n) (sur un total de 70 chiennes)	91,4 (64)
Age médian à la stérilisation (en année) [IQR] (min ; max) (sur un total de 60 chiennes)	2,4 [1,4 ; 4,5] (1,0 ; 12,1)
Délai entre la consultation et la stérilisation (en jours) [IQR] (min ; max) (sur un total de 60 chiennes)	17,5 [8,75 ; 38] (0 ; 2033,0)
Temps de suivi médian (en année) [IQR] (min ; max) (sur un total de 70 chiennes)	7,9 [6,6 ; 9,4] (0,2 ; 12,9)
Chiennes âgées de moins de 8,5 ans à la date de censure, % (n) (sur un total de 70 chiennes)	15,7 (11)

IQR : *Interquartile range* (25^{ème}, 75^{ème} percentile)

3.1.4. Lactation de pseudo-gestation : exposition d'intérêt

En ce qui concerne l'exposition d'intérêt, la variable a été codée en binaire : « présence » ou « absence » de lactation de pseudo-gestation à la première consultation. La catégorie « présence » d'une lactation de pseudo-gestation a été divisée en deux sous-catégories :

- présence et motif de consultation lorsque la chienne présentait une lactation de pseudo-gestation et qu'il s'agissait du motif de consultation ;
- découverte fortuite lorsque le motif de consultation n'était pas la lactation de pseudo-gestation mais que celle-ci a été mise en évidence pendant la consultation.

Tableau 10 : Répartition des 70 chiennes pour la variable codant l'exposition d'intérêt.

Lactation de pseudo-gestation à la première consultation	Pourcentage (effectif)
Absence	65,7 (46)
Présence dont :	34,3 (24)
<i>Découverte fortuite</i>	24,3 (17)
<i>Présence et motif de consultation</i>	10 (7)

Dans l'échantillon, 65,7 % (n = 46) des chiennes ne présentaient pas de lactation de pseudo-gestation à la première consultation. Pour près d'un quart des chiennes, une lactation de pseudo-gestation a été découverte fortuitement (n = 17). Parmi les lactations de pseudo-gestation présentes à la première consultation, celles-ci avaient été détectées par le propriétaire pour sept chiennes sur 24 (29,2 %).

3.1.5. Utilisation des traitements progestatifs

L'information sur l'utilisation antérieure de traitements progestatifs était connue que pour 69 chiennes sur les 70 de l'échantillon. La catégorie « rarement » signifie qu'un traitement a été utilisé une fois. La catégorie « souvent » signifie que le recours aux traitements progestatifs s'était fait deux fois ou plus.

Tableau 11 : Répartition de la fréquence d'utilisation des traitements progestatifs avant la première consultation.

Traitement progestatif (Utilisation avant la 1 ^{ère} consultation)	Pourcentage (effectif) sur un total de 70 chiennes
Jamais	91,4 (64)
Rarement	1,4 (1)
Souvent	5,7 (4)
Donnée non connue	1,4 (1)

Parmi ces 69 chiennes, 64 n'avaient jamais reçu de traitements progestatifs (91,4 %). Quatre chiennes en avaient reçu deux ou plus (5,7 %).

3.1.6. Apparition de tumeur mammaire

Il a été pris en compte uniquement les informations concernant la première tumeur mammaire apparue lorsqu'une chienne en a présenté. De plus, nous rappelons que toute chienne ayant présentée des antécédents de tumeurs mammaires avant la première consultation ou en présentant le jour de la consultation n'a pas été incluse dans l'étude. Il s'agit donc bien, dans tout ce qui suit, de tumeur mammaire apparue après la première consultation.

Dans notre échantillon de 70 chiennes, six chiennes ont eu une tumeur mammaire après la première consultation. Quatre des propriétaires concernés se souvenaient uniquement de l'année d'apparition de la tumeur mammaire chez leur chienne. Deux autres se souvenaient du mois et de l'année d'apparition.

Tableau 12 : Description de l'apparition des tumeurs mammaires.

Variables	
Chiennes avec apparition d'au moins une tumeur mammaire, % (n) (sur un total de 70 chiennes)	8,6 (6)
Age médian à l'apparition de la première tumeur mammaire (en année) [IQR] (min ; max) (sur un total de 6 chiennes)	8,5 [7,8 ; 10,3] (7,4 ; 11,3)
IQR : <i>Interquartile range</i> (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile)	

Dans notre échantillon, l'âge médian d'apparition d'une tumeur mammaire était de 8,5 ans, ce qui concorde avec ce qui a été vu dans la première partie de cette thèse (cf partie I.2.4.2). De plus, toutes ces chiennes étaient âgées d'au moins 7,4 ans au moment du diagnostic de la première tumeur mammaire.

Sur les six chiennes ayant eu une tumeur mammaire, une exérèse chirurgicale a été pratiquée sur quatre d'entre elles. Une chienne n'a pas eu d'exérèse du fait de son âge trop avancé pour subir une anesthésie. En ce qui concerne la dernière chienne avec tumeur mammaire, l'information d'une exérèse chirurgicale n'était pas connue, faute d'avoir pu contacter le propriétaire.

Sur les cinq exérèses chirurgicales pratiquées, une analyse histologique a été réalisée dans deux cas.

3.1.7. Description d'autres variables

Sur les 70 chiennes de l'échantillon, cinq ont eu une gestation avec mise-bas avant la 1^{ère} consultation, et une chienne a été deux fois gestante avec mise-bas avant cette consultation. Cette information n'a pas pu être obtenue pour une chienne, le propriétaire n'ayant pas pu être contacté.

Sur les 69 chiennes dont le propriétaire a pu être contacté, 48 étaient encore en vie au moment de l'appel téléphonique. Parmi ces 48 chiennes, 46 ne présentaient pas de tumeur mammaire lors de cet appel.

En ce qui concerne le type d'alimentation reçu par les chiennes, l'information a pu être recueillie pour 69 chiennes de l'échantillon.

Tableau 13 : Répartition du type d'alimentation des 70 chiennes.

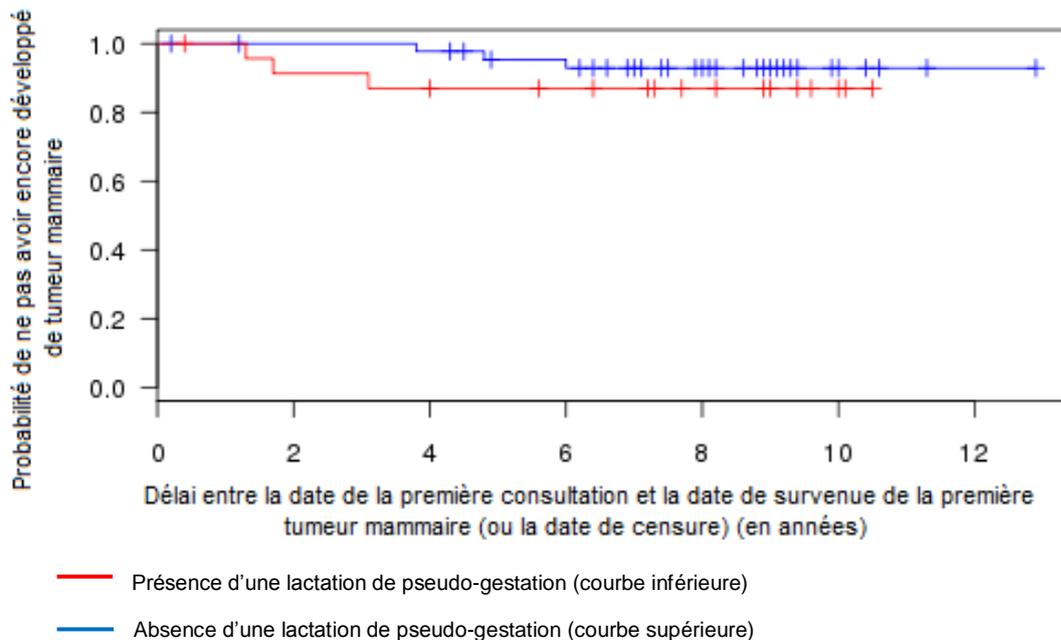
Type d'alimentation utilisé à l'âge adulte	Pourcentage (effectif) Sur un total de 70 chiennes
Industrielle sèche bas de gamme	31,4 (22)
Industrielle sèche haut de gamme	47,1 (33)
Industrielle humide bas de gamme	2,8 (2)
Industrielle humide haut de gamme	0 (0)
Ménagère	10 (7)
Mixte	7,1 (5)
Donnée non connue	1,4 (1)

Dans l'échantillon, 57 chiennes (81,4 %) étaient nourries avec une alimentation industrielle. Dans la catégorie « mixte », on regroupe tous les régimes faisant appel au minimum à deux des cinq type d'alimentation précédents.

3.2. Délai d'apparition des tumeurs mammaires

L'estimation du délai d'apparition de tumeur mammaire a été fournie par les courbes de Kaplan-Meier pour deux groupes : les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation à la première consultation et les chiennes n'en présentant pas (Figure 7).

Figure 7 : Délai d'apparition d'une éventuelle tumeur mammaire chez les chiennes avec lactation de pseudo-gestation à la première consultation (n = 24) et les chiennes sans lactation de pseudo-gestation à cette consultation (n = 46).



Le temps de suivi médian n'était pas atteint quel que soit le groupe.

Dans l'échantillon, le délai d'apparition d'une éventuelle tumeur mammaire après la première consultation était plus court chez les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation à la première consultation que chez les chiennes n'en présentant pas. En effet, à trois ans de suivi, on estime que 15 % des chiennes avec lactation de pseudo-gestation avaient présenté une tumeur mammaire, alors que ce pourcentage était encore nul pour les chiennes sans lactation de pseudo-gestation. L'apparition de tumeur mammaire chez les chiennes sans lactation de pseudo-gestation débute quatre ans après la première consultation. Néanmoins, les courbes de survie se rejoignent à partir de six ans après la première consultation, rendant la différence globale des délais de survenue d'une tumeur mammaire non significative ($p \text{ logrank} = 0,36$).

3.3. Recherche des facteurs de confusion potentiels

On rappelle que les facteurs de confusion potentiels étaient : la race, l'utilisation de traitements progestatifs avant la consultation, le type d'alimentation avant la première consultation, l'âge à la consultation ainsi que le nombre de gestation avant la première consultation.

On sait que ces expositions ne sont ni une conséquence directe de la présence ou de l'absence d'une lactation de pseudo-gestation à la première consultation, ni une conséquence directe de l'apparition de tumeurs mammaires, puisqu'ils étaient antérieurs à celle-ci.

Par ailleurs, comme indiqué dans la première partie de cette thèse, certaines races seraient plus à risque de développer une tumeur mammaire (cf partie 1.2.4.4 de cette thèse). Les traitements progestatifs ainsi que l'obésité à l'âge de un an augmenteraient le risque de développer une tumeur mammaire (cf parties 1.2.4.5 et

I.2.4.6 de cette thèse). En revanche, la gestation n'influencerait pas l'apparition de tumeur mammaire (cf partie I.2.4.7 de cette thèse).

Pour étudier les facteurs de confusion potentiels, on a donc comparé les caractéristiques descriptives des groupes formés par l'exposition d'intérêt. Autrement dit, pour chacun des deux groupes (présence ou absence de lactation de pseudo-gestation à la première consultation), on a comparé les différences qui existaient en fonction des variables utilisées au moment de l'inclusion des chiennes dans l'étude (Tableau 14). On rappelle que la catégorie « présence » de lactation de pseudo-gestation regroupe toutes les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation le jour de la consultation, qu'elle soit de découverte fortuite ou non.

En ce qui concerne l'âge, c'est l'âge à première consultation qui a été étudié comme facteur de confusion potentiel. En effet, une majorité des chiennes était présentée pour stérilisation. Ces chiennes ont été stérilisées peu de temps après cette consultation. Or, certains propriétaires stérilisent leur chienne pour éviter les lactations de pseudo-gestation ultérieures ou pour arrêter les récurrences de lactations de pseudo-gestation et la stérilisation serait un facteur protecteur de l'apparition de tumeurs mammaires lorsqu'elle est réalisée suffisamment tôt après la puberté. Il était donc important de savoir si les chiennes étaient présentées au même âge, qu'elles aient une lactation de pseudo-gestation ou non à la première consultation.

Tableau 14 : Tableau comparatif des deux groupes d'intérêt (sans et avec lactation de pseudo-gestation à la première consultation) sur les caractéristiques d'inclusion.

Lactation de pseudo-gestation à la première consultation (J0) :		Pourcentage (effectif)	
		Absence (n = 46)	Présence (n = 24)*
Race	Bouledogue français	8,7 (4)	4,2 (1)
	Beagle	4,3 (2)	0 (0)
	Berger belge malinois	4,3 (2)	0 (0)
	Caniche	0 (0)	8,3 (2)
	Labrador	4,3 (2)	8,3 (2)
	Golden retriever	4,3 (2)	0 (0)
	Shi tzu	0 (0)	8,3 (2)
	Croisé	23,9 (11)	29,2 (7)
Traitements progestatifs administrés avant J0	Jamais	95,7 (44)	87 (20)
	Rarement	0 (0)	4,3 (1)
	Souvent	4,3 (2)	8,7 (2)
Type d'alimentation utilisé avant J0	1 : industriel sec bas de gamme	34,8 (16)	26,1 (6)
	2 : industriel sec haut de gamme	47,8 (22)	47,8 (11)
	3 : industriel humide bas de gamme	2,2 (1)	4,4 (1)
	4 : industriel humide haut de gamme	0 (0)	0 (0)
	5 : ménagère	8,7 (4)	13 (3)
	6 : mixte	6,5 (3)	8,7 (2)
Age médian à la première consultation (en année) [IQR] (min ; max)		2,2 [1,3 ; 3,7] (1,0 ; 9,1)	3,8 [1,8 ; 6,1] (1,0 ; 9,7)
Nombre de gestation avant J0	0	91,3 (42)	91,3 (21)
	1	8,7 (4)	4,3 (1)
	2	0 (0)	4,3 (1)

*Pour les variables « traitements progestatifs », « type d'alimentation » et « nombre de gestation avant J0 », l'effectif pour la catégorie « présence d'une lactation de pseudo-gestation » est de 23 et non de 24 en raison d'un propriétaire qui n'a pu être joint par téléphone.

On observe que l'âge médian à la première consultation des chiennes sans lactation de pseudo-gestation était de 2,2 ans, contre 3,8 ans pour les chiennes avec lactation de pseudo-gestation, soit une différence de 1,5 an. De plus, les trois quart des chiennes sans lactation de pseudo-gestation étaient âgés de moins de 3,7 ans, contre 6,1 ans pour les chiennes avec lactation de pseudo-gestation. Néanmoins, les âges maximums étaient similaires dans les deux groupes (9,1 ans sans lactation de pseudo-gestation et 9,7 avec lactation de pseudo-gestation). De plus, seules trois chiennes étaient âgées de plus de sept ans dans le groupe de chiennes avec lactation de pseudo-gestation. On a donc pu considérer que l'âge à la première consultation est similaire entre les deux groupes de chiennes.

En ce qui concerne les autres variables, on s'est aperçu que, dans notre échantillon, les caractéristiques des chiennes composant les deux groupes sont très similaires. Le développement d'une lactation de pseudo-gestation chez la chienne

aurait tendance à diminuer le délai d'apparition de tumeur mammaire, par rapport aux chiennes qui n'en développerait pas, sans que ce résultat ne soit significatif.

4. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de déterminer si la lactation de pseudo-gestation est facteur de risque ou facteur protecteur d'apparition de tumeur mammaire chez la chienne, avec tout de même l'hypothèse qu'elle est facteur de risque.

L'étude la plus récente sur le lien entre les lactations de pseudo-gestation et l'apparition de tumeur mammaire chez la chienne est celle de Donnay *et al.* réalisée en 1994 et expliquée précédemment (cf partie 1.2.4.8 de cette thèse). Les résultats obtenus dans cette thèse concordent avec ceux de cette étude dans le sens où les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation auraient tendance à développer plus précocement des tumeurs mammaires, sans significativité, tout comme l'avaient été les résultats de Donnay *et al.*

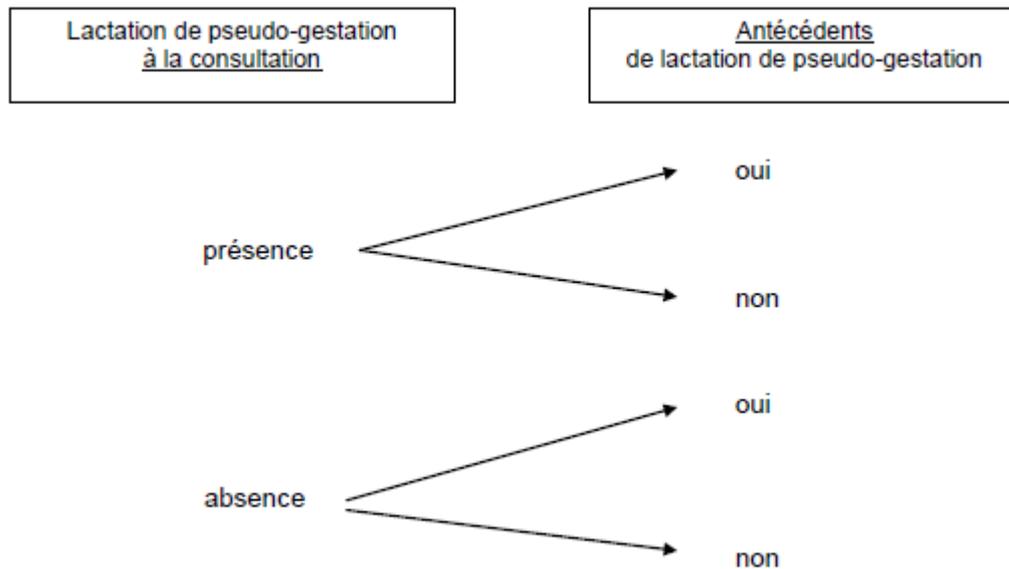
4.1. Caractéristiques des chiennes de l'étude

4.1.1. Les lactations de pseudo-gestation

Toutes les chiennes pour lesquelles une lactation de pseudo-gestation a été mise en évidence lors de la consultation ont été traitées avec des inhibiteurs de la prolactine afin d'être tariées. Cela limite donc la durée de la lactation et *a fortiori* la durée pendant laquelle du lait stagne dans les mamelles.

Il avait été convenu de prendre en compte les éventuels antécédents de lactation de pseudo-gestation survenus avant la première consultation. En effet, dans l'étude de Donnay *et al.*, les chiennes qui présentaient des antécédents de lactation de pseudo-gestation avaient plus de risque de développer une tumeur mammaire et ce risque était d'autant plus grand que les antécédents étaient nombreux (Donnay *et al.*, 1994). Malheureusement, il s'est avéré que cette information manquait pour une grande majorité des chiennes de notre échantillon : elle était manquante pour 56 chiennes sur 70. Pour les chiennes dont l'information n'était pas retranscrite, on ne pouvait pas trancher entre une absence d'antécédents de lactation de pseudo-gestation et un oubli de transmission de l'information dans le dossier. Le schéma en figure 8 présente les catégories que nous aurions voulu étudier initialement.

Figure 8 : Catégories initialement prévues pour l'étude, concernant les lactations de pseudo-gestation.



Les chiennes gestantes au moment de la consultation ainsi que les chiennes ayant mis-bas dans les trois mois précédents la consultation n'ont pas été incluses dans l'étude. Cela a permis de ne pas inclure des chiennes présentant une lactation due à une gestation le jour de la consultation.

4.1.2. La race

Des études ont évoqué que les races à courte phase lutéale auraient plus tendance à développer une lactation de pseudo-gestation que les races à longue phase lutéale, sans pour autant préciser quelles races étaient concernées (Okkens *et al.*, 1997).

En revanche, des études sur les tumeurs mammaires ont rapporté des races qui semblent plus à risque (Egenvall *et al.*, 2005 ; Sleenckx *et al.*, 2011). Parmi celles-ci, seule la race Caniche était retrouvée dans notre étude avec une chienne atteinte de tumeur mammaire.

4.1.3. L'âge à la première consultation

Les chiennes incluses dans l'échantillon ont été présentées à un jeune âge pour une majorité d'entre elles, puisque 50 % de l'effectif avait entre 1 et 2,5 ans à la consultation. En effet, le motif de consultation le plus fréquent est la « stérilisation ». Or, pour prévenir l'apparition de tumeurs mammaires, il est préconisé de stériliser une chienne avant ou juste après ses premières chaleurs (Schneider *et al.*, 1969). Ainsi, les chiennes présentées pour « stérilisation » sont jeunes et ont eu très peu de chaleurs. Les chiennes plus âgées présentées au service de Reproduction n'ont, pour la plupart, pas été incluses dans l'étude car elles présentaient souvent des troubles de la reproduction.

4.1.4. L'alimentation

Le type d'alimentation distribué aux chiennes a été demandé aux propriétaires lors de l'appel téléphonique. Néanmoins, il s'agissait d'une réponse globale et approximative. En effet, il n'a pas pu être possible de savoir exactement quel aliment était donné dans la première année de vie de la chienne et quel aliment l'était à l'âge

adulte. De plus, l'information sur la quantité administrée n'a pas pu être recueillie. Cette information n'a donc pas pu être exploitée dans notre étude.

4.1.5. La note d'état corporel

La note d'état corporel est une donnée très intéressante et plus informative que le poids de l'animal. Mais n'étant pas renseignée dans les dossiers CLOVIS lors de la première consultation, il a été nécessaire de la demander aux propriétaires. Une grille utilisant 5 notes a été utilisée mais il a été extrêmement difficile de recueillir des données fiables. En effet, donner une note d'état corporel est tout d'abord relativement subjectif, malgré l'utilisation d'une grille. Ensuite, la note était donnée par les propriétaires qui ne sont pas non plus totalement objectifs quant à l'état corporel de leur chienne. Enfin, il leur a été demandé de faire appel à leur imagination afin de se représenter la grille de notation expliquée oralement au téléphone, mais également de faire appel à leur souvenir puisque c'est la note d'état corporel à l'âge adulte, donc vers l'âge de quatre – cinq ans, soit environ 6 ans avant l'appel téléphonique qui nous intéressait. Il est apparu que cette information n'était absolument pas fiable pour pouvoir l'exploiter dans notre étude.

4.1.6. La gestation

Seulement six chiennes de l'étude ont eu une ou deux gestations avant la première consultation. Parmi celles-ci, aucune n'a eu de tumeur mammaire par la suite. Aucune conclusion ne peut donc être faite quant à un lien entre d'éventuelles gestations et l'apparition de tumeur mammaire dans notre échantillon.

4.1.7. Les traitements progestatifs

Dans notre échantillon, seulement cinq chiennes ont reçu au moins un traitement progestatif avant la première consultation.

De plus, toujours dans notre échantillon, parmi les six chiennes pour lesquelles une tumeur mammaire a été diagnostiquée, trois n'ont jamais reçu de traitements progestatifs, une chienne en a reçu une fois, une chienne en a reçu plus de deux fois, et l'information n'était pas connue pour la dernière chienne. Il était par ailleurs impossible de connaître le nombre exact d'administrations de ces traitements, notamment parce que les propriétaires ne s'en souvenaient pas. La seule dichotomie que l'on aurait pu faire était d'une part les chiennes qui ont reçu au moins un traitement progestatif avant la première consultation et, d'autre part, les chiennes qui n'en ont jamais reçu. Néanmoins, les réponses des propriétaires sur cette question restaient très hésitantes. Cette donnée est donc difficilement exploitable dans notre étude.

4.1.8. Les tumeurs mammaires

Seulement six chiennes sur les 70 incluses dans l'étude ont présenté une tumeur mammaire après la première consultation, ce qui est très peu.

En ce qui concerne le délai d'apparition des tumeurs mammaires après la première consultation, il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe de chiennes avec lactation de pseudo-gestation et celui sans lactation de pseudo-gestation à la première consultation. Il y a plusieurs explications possibles à cela :

- il n'y a effectivement pas de différence réelle entre ces deux groupes ;
- il y a réellement une différence mais du biais de classement non différentiel peut éventuellement être présent et rendre cette différence non significative ;

- il y a réellement une différence mais du biais de confusion résiduel existe par une non prise en compte de certains facteurs de confusion ;
- il y a réellement une différence mais les effectifs dans l'échantillon sont trop faibles.

4.2. Critique sur l'échantillonnage

De nombreuses chiennes n'ont pu être incluses dans l'étude parce que leur compte-rendu de première consultation était vide ou qu'aucune information ne figurait sur l'aspect des mamelles. On peut supposer que cette information manquait lorsque les mamelles étaient sans anomalie, et notamment sans lactation et sans tumeur mammaire. Il serait donc intéressant d'établir une trame de compte-rendu dans laquelle figureraient toutes les informations nécessaires lors d'une consultation au service de Reproduction (aspect des mamelles, dernières chaleurs, antécédents de lactation de pseudo-gestation ou non, utilisation de traitements progestatifs, etc.) qu'il y ait anomalie ou non chez la chienne en question.

Les antécédents de tumeur mammaire étaient un critère de non inclusion dans l'étude. Lors de l'échantillonnage, 599 chiennes n'ont pas été incluses parce qu'elles présentaient des antécédents de tumeur mammaire ou bien le diagnostic de tumeur mammaire était posé à la première consultation au service de Reproduction. Ces chiennes n'avaient jamais été présentées dans ce service auparavant. Elles n'avaient donc, pour la plupart, aucun trouble antérieur de reproduction, quel qu'il soit. Il aurait été intéressant d'axer l'inclusion des chiennes dans l'étude à partir d'une consultation non réalisée au service de Reproduction. Cela aurait permis d'avoir un effectif plus important de chiennes dans l'étude. Mais pour ce faire, il faudrait que l'examen minutieux des mamelles soit réalisé à chaque consultation, quel que soit le service, et que le résultat de cet examen soit retranscrit dans le compte-rendu CLOVIS de cette consultation.

4.3. Biais d'association

4.3.1. Biais de classement

Il peut exister un biais de classement quant aux chiennes présentant une hypertrophie mammaire. En effet, lorsque celles-ci présentaient une hypertrophie mammaire sans lactation, il a été alors considéré qu'il y avait absence de lactation de pseudo-gestation, même si un traitement à base d'inhibiteurs de la prolactine a été mis en place. Cependant, cette considération a été réalisée *avant* les appels téléphoniques donc *avant* la date de renseignement de l'apparition d'une éventuelle tumeur mammaire. Ces erreurs de classement sur l'exposition d'intérêt (la lactation de pseudo-gestation) sont donc non différentielles, conduisant par conséquent à du biais de classement non différentiel.

4.3.2. Biais de confusion

Il existe un biais de confusion dès lors qu'un facteur de confusion existe sans qu'il ait été pris en compte dans l'évaluation de l'association causale entre une exposition d'intérêt et la survenue d'un événement.

Dans notre étude, le poids et la note d'état corporel n'ont pas été pris en compte dans les facteurs de confusion potentiels. En effet, il aurait fallu connaître ces valeurs

la première année de vie de l'animal ou un an avant l'éventuel diagnostic de tumeur mammaire.

Les antécédents de lactation de pseudo-gestation n'ont pas été pris en compte dans cette étude puisque cette information manquait pour une majorité de chiennes. Néanmoins, selon l'hypothèse initiale que la lactation de pseudo-gestation aurait une influence sur l'apparition de tumeur mammaire, les antécédents de lactation de pseudo-gestation pourraient être considérés comme un facteur de confusion potentiel.

Dans notre échantillon, on a pu observer que les caractéristiques des chiennes composant les deux groupes de chiennes (« présence » et « absence » de lactation de pseudo-gestation) sont similaires (cf partie II.3.3). On considère donc qu'il n'y a pas d'association entre les variables utilisées comme critère d'inclusion et la présence ou l'absence de lactation de pseudo-gestation à la première consultation. Par conséquent, la race, l'utilisation de traitements progestatifs et le nombre de gestation avant la première consultation, ainsi que l'âge à la consultation, ne semblent pas avoir joué un rôle de facteur de confusion dans notre échantillon.

En ce qui concerne la stérilisation, celle-ci n'a pu être considérée comme un facteur de confusion potentiel. En effet, l'une des raisons du choix des propriétaires pour stériliser leur chienne peut être d'éviter les lactations de pseudo-gestation ou de faire cesser leur apparition lorsqu'elles sont récurrentes. Ce choix peut être renforcé par l'hypothèse que la lactation de pseudo-gestation serait un facteur de risque d'apparition de tumeur mammaire. Ainsi, dans certains cas, qui ne sont pas anecdotiques, la stérilisation peut être considérée comme une conséquence directe de la présence de lactation de pseudo-gestation. Ou plus précisément, le choix des propriétaires à stériliser leur chienne peut être la conséquence du développement de lactations de pseudo-gestation chez leur chienne. Ainsi, même si certaines études ont démontré un effet protecteur de la stérilisation (Schneider *et al.*, 1969), la non prise en compte de cette donnée dans notre étude statistique n'a pas modifié nos résultats.

4.4. Echantillon

4.4.1. Taille de l'échantillon

L'échantillon comportait 70 chiennes. Cet effectif n'est pas très important et est même faible comparé aux 2157 chiennes présentées en consultation de Reproduction entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2010.

Un grand nombre de chiennes (1953) n'ont pas pu être incluses du fait du protocole mis en place. Tout d'abord, 237 chiennes n'ont pas été incluses car elles avaient été présentées dans un autre service du CHUVA avant le 1^{er} janvier 2004. Ensuite, 599 chiennes n'ont pas été incluses car elles présentaient déjà une tumeur mammaire ou des antécédents de tumeurs mammaires à la première consultation. Il s'agit là d'un effectif important.

De plus, de nombreuses chiennes (968) n'ont ensuite pas pu être incluses car elles présentaient des anomalies de l'appareil reproducteur (rémanence ovarienne, poly-œstrus, kystes ovariens ...) ou bien parce qu'elles étaient âgées de moins d'un an. Enfin, 149 chiennes n'ont pu être incluses car il n'y avait pas d'information sur l'aspect de leurs mamelles à la première consultation. Après appel téléphonique, 134 chiennes n'ont pas été incluses puisque leur propriétaire n'était pas joignable.

Il est un peu frustrant d'obtenir un effectif aussi réduit quand on sait que le diagnostic de lactation de pseudo-gestation et la suspicion de tumeur mammaire se font par simple examen des mamelles et sans examen complémentaire. Il est donc important de rappeler aux vétérinaires et étudiants vétérinaires (afin qu'ils prennent de bonnes habitudes dès leurs premières années de formations) que l'examen minutieux des mamelles fait partie intégrante de l'examen clinique de toutes chiennes présentées en consultation, bien qu'il soit malheureusement trop souvent oublié. Enfin, il est important de noter les informations cliniques, même si celles-ci sont sans anomalie.

Il serait intéressant de réaliser un protocole d'inclusion de chiennes venant au CHUVA et pas nécessairement en consultation de reproduction afin de s'affranchir des troubles de la reproduction que présentent quasi-obligatoirement les chiennes présentées dans ces consultations. En effet, parmi les chiennes ayant présenté une tumeur mammaire à leur première consultation, certaines d'entre elles avait été présentées, avant cette consultation, dans d'autres services du CHUVA pour des motifs autre que des troubles de l'appareil reproducteur. Il faudrait donc, pour pouvoir mettre en place ce protocole, que l'examen des mamelles soit systématique à chaque consultation et notamment à la première, quel que soit le service afin de détecter une éventuelle lactation de pseudo-gestation.

L'analyse du délai d'apparition des tumeurs mammaires n'a pas montré de différence significative entre le groupe de chiennes ayant présenté une lactation de pseudo-gestation et celui des chiennes n'en ayant pas présenté. Pourtant, une tendance à un délai plus court chez les chiennes ayant présenté une lactation de pseudo-gestation a été observée. Un plus grand effectif aurait donc permis d'augmenter la puissance statistique de cette analyse et donc d'observer ou non une différence significative entre ces deux groupes.

4.4.2. Caractéristique de l'échantillon

L'échantillon de cette étude a été prélevé dans une population source composée des chiennes de particuliers venues en consultation au service de Reproduction du CHUVA. La population cible est la population des chiennes de particuliers de France présentées en consultation, quel qu'en soit le motif. Notre échantillon n'est pas représentatif de notre population cible, en ce qui concerne l'information sur l'aspect de la mamelle, dans la mesure où les chiennes de l'étude ont été sélectionnées suite à une consultation au service de Reproduction. Or, dans ce service, l'examen des mamelles est minutieux et systématique. De plus, les chiennes présentées ont souvent une anomalie de l'appareil reproducteur, ce qui n'est pas le cas de la majorité des chiennes de la population cible. Si la population cible était, non plus l'ensemble des chiennes de particuliers de France présentées en consultation quel qu'en soit le motif, mais la population des chiennes de particuliers de France présentées en consultation dont le motif serait un trouble de la reproduction ou de l'appareil reproducteur, alors les biais d'échantillonnage auraient été limités, car dans ce cas, on peut penser que l'examen minutieux des mamelles est réalisé par le vétérinaire.

4.5. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers-patients du logiciel CLOVIS. Il a fallu passer en revue la totalité des comptes rendus de chaque chienne afin de déceler d'éventuels antécédents de tumeur mammaire, ou d'apparition de tumeur mammaire. En effet, il existait de multiples mots clés possibles pour décrire la présence d'une éventuelle tumeur mammaire et ces mots-clés n'étaient pas toujours renseignés pour une recherche rapide par le logiciel.

En ce qui concerne les dates de stérilisation ou d'apparition de tumeur mammaire, la date arbitraire a été fixée au 1^{er} juillet lorsque le propriétaire ne se souvenait que de l'année. Ceci s'est produit pour 4 tumeurs parmi les 6 de l'étude. Par conséquent, l'information donnée sur la date de survenue d'une tumeur par le propriétaire couvre une longue période et l'erreur commise par le choix de cette date est de six mois maximum, ce qui ne peut pas être négligeable. Il a été choisi de tout de même conserver ces chiennes dans l'étude, du fait d'un manque d'effectif dans l'échantillon. Néanmoins, cela engendre une imprécision sur l'âge des chiennes au moment du diagnostic de tumeur mammaire, et surtout sur la date de l'événement dans l'analyse de survie. Cette erreur dans la date de survenue conduit à du biais de classement non différentiel (car l'oubli de la date précise de survenue de l'événement est *a priori* indépendant de la présence ou de l'absence de lactation de pseudo-gestation), ce qui a conduit à réduire la force de l'association entre « lactation de pseudo-gestation » et « survenue de tumeur mammaire ».

4.6. Interprétation causale des résultats

Pour faire de l'inférence causale, il est nécessaire qu'il n'y ait pas de biais d'association (sélection, classement et confusion).

La présence de biais de classement non différentiel peut potentiellement remettre en cause l'inférence statistique ou causale lorsque l'association n'est pas significative. En effet, dans certains cas, après prise en compte de ce biais, l'association peut devenir significative (Desquilbet, 2017).

Le protocole utilisé pour cette étude induit un biais de classement non différentiel, comme expliqué précédemment, en ce qui concerne les chiennes avec hypertrophie mammaire sans lactation mais pour qui un traitement inhibiteur de la prolactine a été mis en place à la première consultation.

Les antécédents de lactation de pseudo-gestation, non pris en compte, pourraient être un facteur de confusion potentiel et le rôle potentiel de confusion ainsi joué aurait pu masquer une association causale entre présence de lactation de pseudo-gestation et apparition de tumeur mammaire.

Dans notre étude, l'association entre la présence de lactation de pseudo-gestation et l'apparition de tumeur mammaire est non significative. Il semble nécessaire, dans un premier temps, d'augmenter les effectifs sélectionnés. En effet, même si aucun biais n'avait été présent, il n'y aurait tout de même eu que six chiennes sur 70 pour qui une tumeur mammaire serait apparue, ce qui est insuffisant pour réaliser une analyse statistique suffisamment puissante pour montrer un effet des lactations de pseudo-gestation, si tant est qu'il en existe un.

CONCLUSION

Le diagnostic clinique d'une lactation de pseudo-gestation ou de la présence d'une tumeur mammaire est assez aisé et réalisable par tous, vétérinaires comme propriétaires. Il est important d'inclure l'examen minutieux des mamelles dans tout examen clinique et de sensibiliser les propriétaires à l'importance de la surveillance de l'aspect clinique des mamelles de leur chienne. En effet, une chienne non stérilisée peut développer une lactation de pseudo-gestation qu'il convient de limiter puisqu'elle s'associe à des modifications hormonales, physiologiques et parfois comportementales. De plus, une chienne, stérilisée ou non, peut développer une ou des tumeurs mammaires qui peuvent être malignes et donc métastaser.

La présente étude visait à rechercher un lien potentiel entre la présence d'une lactation de pseudo-gestation et l'apparition de tumeurs mammaires chez les chiennes de particuliers. Les résultats obtenus n'ont pas été significatifs et les chiennes ayant présenté une lactation de pseudo-gestation ne semblent pas atteintes plus précocement de tumeur mammaire que les chiennes n'ayant pas présenté de lactation de pseudo-gestation. Néanmoins, l'effectif de l'échantillon de cette étude est insuffisant et il serait intéressant de réaliser une étude comportant un échantillon de taille plus importante. De plus, la sélection de l'échantillon a été réalisée lors d'une consultation au service de Reproduction. Or, de nombreuses chiennes présentaient à ce titre des troubles de l'appareil génital ce qui a eu pour conséquence leur non-inclusion dans l'étude. Une sélection dans les autres services serait donc intéressante afin de limiter ce critère, mais il faudrait alors que l'examen clinique des mamelles figure dans le compte-rendu CLOVIS des chiennes.

Enfin, il est possible que des facteurs de confusion n'aient pas été identifiés et n'aient donc pas été pris en compte. En revanche, l'existence et le nombre d'antécédents de lactation de pseudo-gestation auraient été très intéressants à prendre en compte mais cela n'a pu être réalisé à cause d'un défaut d'information sur ce sujet dans une majorité de comptes rendus. Finalement, l'hypothèse initiale que la lactation de pseudo-gestation pourrait être un facteur de risque d'apparition de tumeur mammaire chez la chienne n'a pu être ni confirmée, ni infirmée par notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

- ALENZA MD, PENA L, CASTILLO N del, NIETO AI. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J. Small Anim. Pract.*, **41**, 287–291.
- ALLEN SW, PRASSE KW, MAHAFFEY EA. (1986). Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Vet. Pathol.*, **23**, 649-655.
- BILLAULT C. (2008). La durée de gestation réelle chez la chienne et les facteurs l'influençant : étude rétrospective effectuée au centre d'étude en reproduction des carnivores entre 2001 et 2006. Thèse Méd. Vét., Alfort.
- BOUCHE-PILLON J-E. (1982). La lactation de pseudo-gestation chez la chienne. Thèse Méd. Vét., Lyon.
- CASSALI GD, GOBBI H, MALM C, SCHMITT FC. (2007). Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours : comparative features with human tumours. *Cytopathology*, **18**, 191–196.
- CHANG S-C, CHANG C-C, CHANG T-J, WONG M-L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors : 79 cases (1998-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **227**, 1625–1629.
- CLEMENTE M, PEREZ-ALENZA MD, ILLERA JC, PENA L. (2010). Histological, Immunohistological, and Ultrastructural Description of Vasculogenic Mimicry in Canine Mammary Cancer. *Vet. Pathol.*, **47**, 265-274.
- CONCANNON PW. (1986a). Canine physiology of reproduction. *In : Small animal reproduction and infertility. A clinical approach to diagnosis and treatment.* Philadelphia, 23-77.
- CONCANNON PW. (1986b). Canine pregnancy and parturition. *Vet. Clin. North Amer. Sm. Anim. Prac.*, **16**, 453-475.
- CONCANNON PW, MCCANN JP, TEMPLE M. (1989). Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, *In : Concannon PW, Morton DB, Barbara JW. (editors). Dog and cat reproduction, contraception and artificial insemination.*, **39**, 3-25.
- CORTESE L, OUVA G, VERSTEGEN J, CIARAMELLA P, PERSECHINO A. (1997). Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *J. Small Anim. Pract.*, **38**, 572–575.
- DESQUILBET L. (2016). *Introduction à la démarche pour établir une relation de cause à effet en médecine vétérinaire.* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Département des sciences biologiques et pharmaceutiques, 91 p.
- DESQUILBET L. (2017). *Epidémiologie en recherche clinique.* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Département des sciences biologiques et pharmaceutiques, 52 p.

DOBSON JM, SAMUEL S, MILSTEIN H, ROGERS K, WOOD JLN. (2002). Canine neoplasia in the UK : estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **43**, 240–246.

DONNAY I, RAUIS J, VERSTEGEN J. (1994). Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Etude épidémiologique. *Ann. Médecine Vét.*, **138**, 109-117.

DUMON C, DUMOULIN P, COLLET J. (1993). Traitement de la lactation de pseudogestation chez la chienne par la cabergoline. *Pract. Med. Chir. Anim. Comp.*, **28**, 573-577.

EGENVALL A, BONNETT BN, ÖHAGEN P, OLSON P, HEDHAMMAR Å, VON EULER H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.*, **69**, 109-127.

FELDMAN EC, NELSON RW. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3rd ed. St Louis, WB Saunders, 1089 p.

FIENI F, VERSTEGEN J, HERAUD V, ONCLIN K. (1999). Physiologie de la prolactine, pharmacologie des antiprolactiniques et applications chez la chienne. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, **34**, 187-199.

FONTBONNE A. (2015). Lactation of pseudopregnancy in the bitch. *In : ESAVS*. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.

FONTBONNE A, LÉVY X, FONTAINE E, GILSON C. (2007). Lactation persistante chez la chienne. *In : Guide pratique de reproduction canique et féline.*, Paris, 272 p.

GAYRARD V. (2007). *Physiologie de la reproduction des mammifères*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 198 p.

GOBELLO C, CONCANNON PW, VERSTEGEN J. (2001a). Canine pseudopregnancy : a review. *In : Recent Advances in Small Animal Reproduction.*, International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.

GOBELLO C, DE LA SOTA RL, GOYA RG. (2001b). A review of canine pseudocyesis. *Reprod. Domest. Anim.*, **36**, 283–288.

GOBELLO C, DE LA SOTA RL, GOYA RG. (2001c). Study of the change of prolactin and progesterone during dopaminergic agonist treatments in pseudopregnant bitches. *Anim. Reprod. Sci.*, **66**, 257–267.

GRIFFITHS GL, LUMSDEN JH, VALLI VEO. (1984). Fine needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. *Vet. Clin. Pathol.*, **13**, 13–17.

GRÜNAU B, HOPPEN HO. (1996). Investigation on the treatment of pseudopregnancy in the bitch with the prolactin inhibitors metergoline and bromocriptine. *Tierärztl. Prax.*, **24**, 149-155.

GUIGON A-L. (2006). Etude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne. Thèse Méd. Vét., Alfort.

- HAMPE JF, MISDORP W. (1974). Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull. World Health Organ.*, **50**, 111.
- HARVEY MJA, CAUVIN A, DALE M, LINDLEY S, BALLABIO R. (1997). Effect and mechanisms of the anti-prolactin drug cabergoline on pseudopregnancy in the bitch. *J. Small Anim. Pract.*, **38**, 336–339.
- IBISCH C. (2012). Solutions et perspectives thérapeutiques médicales dans les cancers mammaires des carnivores. Que proposer de plus que l'exérèse ? *Nouv. Prat. Vét. Canine Féline.*, **11**, 21-25.
- JANSSENS L. (1986). Treatment of pseudopregnancy with bromocriptin, an ergot alkaloid. *Vet. Rec.*, **119**, 172-174.
- JOHNSTON SD. (1980). False pregnancy in the bitch. *In* : Marrow DA. (editors). *Current veterinary theriogenology*. WB Saunders, Philadelphia, USA, 623-624.
- JOHNSTON SD. (1986). Pseudopregnancy in the bitch. *In* : Marrow DA. (editors). *Current veterinary theriogenology*. WB Saunders, Philadelphia, USA, 490-491.
- KEALY J, MCALLISTER H. (2005). The lungs. *In* : *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and the cat*. Elsevier Saunders, Missouri, 210-213.
- LAGADIC M, COHN-BENDIT F. (1995). Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Cie.*, **30**, 437-451.
- LAWLER DF, JOHNSTON SD, KETLNER DG, BALLMAN JM, KEALY RD, BUNTE T, *et al.* (1999). Influence of restricted food intake on estrous cycle and pseudopregnancies in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **60**, 820-825.
- LEE WM, KOOISTRA HS, MOL JA, DIELEMAN SJ, SCHAEFERS-OKKENS AC. (2006). Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology.*, **66**, 484-490.
- LÉVY X, GOGNY A. (2012). Conduite à tenir face aux affections fonctionnelles de la mamelle chez le chien et le chat. *Nouv. Prat. Vét. Canine Féline.*, **11**, 21-25.
- MACEWEN EG, WITHROW S. (1996). Tumors of the mammary gland. *In* : *Small Animal Oncology.*, Saunders Compagny, Philadelphia, 356-372.
- MCDONALD LE. (1980). Reproductive patterns of dogs. *In* : *Veterinary endocrinology and reproduction*, Philadelphia, 431-445.
- MERLO DF, ROSSI L, PELLEGRINO C, CEPPI M, CARDELLINO U, CAPURRO C, *et al.* (2008). Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 976-984.
- MIALOT JP. (1984). Pathologie de la mamelle. *In* : *Pathologie de la reproduction chez les carnivores domestiques.*, Editions du Point Vétérinaire, 143-158.
- MISDORP W. (1988). Canine mammary tumours : Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Vet. Q.*, **10**, 26-33.

- MOE L. (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J Reprod Fertil Suppl.*, **57**, 439-443.
- NEILL JD. (1988). Prolactin secretion and its control., *In : Knobil E, Neill JD, et al (editors). The physiology of reproduction.*, Raven Press, Ltd., New York., p. 1379-1390.
- NEMANIC S, LONDON CA, WISNER ER. (2006). Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 508–515.
- OKKENS AC, DIELEMAN SJ, KOOISTRA HS, BEVERS MM. (1997). Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **51**, 295-301.
- PATSIKAS MN, KARAYANNOPOULOU M, KALDRYMIDOY E, PAPAZOGLU LG, PAPADOPOULOU PL, TZEGAS SI, *et al.* (2006). The Lymph Drainage of the Neoplastic Mammary Glands in the Bitch : A Lymphographic Study. *Anat. Histol. Embryol. J. Vet. Med. Ser. C.*, **35**, 228-234.
- PEREZ ALENZA MD, RUTTEMAN GR, PEÑA L, BEYNEN AC, CUESTA P. (1998). Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study. *J. Vet. Intern. Med.*, **12**, 132–139.
- PEREZ ALENZA MD, TABANERA E, PEÑA L. (2001). Inflammatory mammary carcinoma in dogs : 33 cases (1995-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219**, 1110–1114.
- PRIESTER WA. (1979). Occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed, age, tumour type, and geographical region from which reported. *J Small Anim Pract.*, **20**, 1-11.
- QUEIROGA FL, PÉREZ-ALENZA MD, SILVAN G, PEÑA L, LOPES C, ILLERA JC. (2005). Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **94**, 181-187.
- REYES-GOMEZ E. (2016). *Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des tumeurs*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité d'embryologie, d'histologie et d'anatomie pathologique. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 76 p.
- RIGAU V. (2007). Critères morphologiques de distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Polycopié. Faculté de Médecine Montpellier – Nimes, 3 p.
- ROSSET E, BUFF S. (2012). Conduite à tenir face à une masse mammaire chez la chienne. *Nouv. Prat. Vét. Canine Féline.*, **11**, 13-20.
- SCHAEFERS-OKKENS AC. (2010). Estrous Cycle and Breeding Management of the Healthy Bitch. *In : Ettinger SJ, Feldman EC. (editors). Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. Vol.2. 7th ed.*, St Louis, Saunders-Elsevier, 1602 – 1619.

- SCHAFFER A, KELLY G, SCHRADER R, GRIFFITH WC, MUGGENBURG BA, TIERNEY LA, *et al.* (1998). A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet. Pathol.*, **35**, 168-177.
- SCHNEIDER R, DORN CR, TAYLOR DON. (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, **43**, 1249–1261.
- SIMEONOV R, SIMEONOVA G. (2006). Fractal dimension of canine mammary gland epithelial tumors on cytologic smears. *Vet. Clin. Pathol.*, **35**, 446–448.
- SLEECKX N, DE ROOSTER H, VELDHUIS KROEZE E, VAN GINNEKEN C, VAN BRANTEGEM L. (2011). Canine Mammary Tumours, an Overview. *Reprod. Domest. Anim.*, **46**, 1112-1131.
- SONNENSCHNEIN EG, GLICKMAN LT, GOLDSCHMIDT MH, MCKEE LJ. (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, **133**, 694–703.
- SORENMO K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **33**, 573-596.
- SORENMO KU, KRISTIANSEN VM, COFONE MA, SHOFER FS, BREEN A-M, LANGELAND M, *et al.* (2009). Canine mammary gland tumours ; a histological continuum from benign to malignant ; clinical and histopathological evidence. *Vet. Comp. Oncol.*, **7**, 162-172.
- STOVRING M, MOE L, GLATTRE E. (1997). A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, **105**, 590-596.
- STRATMANN N, FAILING K, RICHTER A, WEHREND A. (2008). Mammary Tumor Recurrence in Bitches After Regional Mastectomy : Mammary Tumor Growth In Bitches. *Vet. Surg.*, **37**, 82-86.
- THURÓCZY J, REISVAAG GJK, PERGE E, TIBOLD A, SZILÁGYI J, BALOGH L. (2007). Immunohistochemical Detection of Progesterone and Cellular Proliferation in Canine Mammary Tumours. *J. Comp. Pathol.*, **137**, 122-129.
- VERSTEGEN J, SCALAIS S, ONCLIN K. (2004). La cabergoline lors de tumeurs mammaires en pseudogestation. *Point Vét.*, 10-11.
- YAMAGAMI T, KOBAYASHI T, TAKAHASHI K, SUGIYAMA M. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vet. Med. Sci.*, **58**, 1079-1083.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour contacter les propriétaires des 204 chiennes incluses dans l'étude.

N° dossier	Nom de la chienne Race de la chienne	Date de naissance Age actuel
	Date de la 1ère consultation (J0)	Age à la 1ère consultation
1	Quel était le poids approximatif de la chienne adulte ? _____	
2	Note d'Etat Corporel (NEC) de la chienne à l'âge adulte sur une échelle de 1 à 5 (voir grille) _____	
3	Type d'alimentation industrielle / ménagère / barf	
	pour industrielle : sec / humide	haut / bas de gamme
Questions : Toutes ces questions concernent la période AVANT J0		
4	Date de stérilisation (si non connue dans CLOVIS) : (jj/mm/aaaa) _____	
5	Nombre de chien(s) mâle(s) vivant avec la chienne : _____	
6	Nombre de chienne(s) vivant avec la chienne : _____	
7a	La chienne a-t-elle été gestante ?	oui / non
7b	Si oui, y a-t-il eu mise-bas ?	oui / non
7c	Si non à la question 4b, y a-t-il eu avortement de convenance ?	oui / non
7d	avortement pathologique ?	oui / non
8a	La chienne a-t-elle reçu des traitements progestatifs pour arrêter les chaleurs ? (pilule, injections...)	oui / non
8b	Si oui, combien de fois au total ? _____	
DEPUIS J0		
9a	Des tumeurs mammaires ont-elles été diagnostiquées ?	oui / non
9b	Si oui, à quelle date a été diagnostiquée la 1ère Tumeur mammaire ? (jj/mm/aaaa) _____	
9c	Dans le cas où il y a eu une tumeur mammaire, y a-t-il eu un traitement ?	oui / non
9d	Si oui, lequel ?	exérèse chirurgicale / autre
9e	Y a-t-il eu une analyse histologique ?	oui / non
9f	Si oui, quel en a été le diagnostic ?	bénin / malin
10a	Y a-t-il eu gestation depuis cette consultation ?	oui / non
10b	Y a-t-il eu mise-bas depuis cette consultation ?	oui / non
10c	Y a-t-il eu avortement depuis cette consultation ?	oui / non de convenance / pathologique
11a	Y a-t-il eu d'autres événements pathologiques dans la vie de la chienne ?	oui / non
11b	Si oui, lesquels ? (Hypothyroïdie, kystes ovariens...) _____	
12a	La chienne est-elle toujours en vie ?	oui / non
12b	Si non, quelle est sa date de décès ? (jj/mm/aaaa) _____	
12c	Quelle était la cause de décès ? (eutha, ...) _____	

Annexe 2 : Grille de notation de l'état corporel utilisée dans le questionnaire.

NOTATION	CARACTÉRISTIQUES
	1. Très maigre <ul style="list-style-type: none">• Côtes, colonne vertébrale, os du bassin facilement visibles (poils courts)• Perte évidente de masse musculaire• Pas de graisse palpable sur la cage thoracique
	2. Maigre <ul style="list-style-type: none">• Côtes, sommets des vertèbres, os du bassin visibles• Ceinture abdominale (taille) évidente• Pas de graisse palpable sur la cage thoracique
	3. Idéal <ul style="list-style-type: none">• Côtes, colonne vertébrale, os du bassin non visibles mais facilement palpables• Perte évidente de masse musculaire• Pas de graisse palpable sur la cage thoracique
	4. Excès de poids <ul style="list-style-type: none">• Côtes, colonne vertébrale, os du bassin palpables avec difficulté• Ceinture abdominale (taille) absente• Dépôts adipeux évidents sur la colonne vertébrale et à la base de la queue
	5. Obèse <ul style="list-style-type: none">• Dépôts adipeux massifs sur le thorax, la colonne vertébrale et à la base de la queue• Distension abdominale évidente



LA LACTATION DE PSEUDO-GESTATION : FACTEUR DE RISQUE D'APPARITION DE TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE ?

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

LE SAINT Clémence

Résumé :

La lactation de pseudo-gestation est fréquente dans l'espèce canine, avec une incidence estimée à 50 – 75 %. Son diagnostic est clinique et basé sur la présence d'une sécrétion lactée chez une chienne non gestante et qui n'est pas en allaitement. Par ailleurs, près de un pourcent des chiennes présentent au cours de leur vie une ou plusieurs tumeurs mammaires, avec un âge moyen au diagnostic de 8,4 ans.

Un rappel sur l'étiologie, les signes cliniques, le diagnostic, les facteurs de risque et le traitement des lactations de pseudo-gestation et des tumeurs mammaires a été réalisé.

Le but de notre étude était d'identifier un éventuel lien entre les lactations de pseudo-gestations et l'apparition de tumeurs mammaires chez les chiennes. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur un échantillon de 70 chiennes présentées en consultation au service de reproduction du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2010, et qui ne présentaient pas d'antécédents de tumeurs mammaires ou de tumeurs mammaires le jour de leur consultation.

Une analyse de survie a été réalisée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier chez les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation à leur première consultation et celles n'en présentant pas.

Dans notre étude, la race, l'utilisation de traitements progestatifs, le nombre de gestation et l'âge à la consultation ne semblaient pas avoir joué un rôle de facteurs de confusion.

Les résultats obtenus n'étaient pas significatifs. Il semblerait que les chiennes présentant une lactation de pseudo-gestation ne sont pas atteintes plus précocement de tumeurs mammaires que les chiennes ne présentant pas de lactation de pseudo-gestation.

La faible taille de l'échantillon est apparue comme facteur limitant de notre étude. Des pistes de réflexion pour affiner le protocole d'étude et pour augmenter la qualité et la quantité des données cliniques ont été proposées.

Mots clés : LACTATION / PSEUDO-GESTATION / TROUBLE DE LA LACTATION / TUMEUR MAMMAIRE / ANALYSE DE SURVIE / COHORTE RETROSPECTIVE / FACTEUR DE RISQUE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIENNE / ECOLE NATIONALE VETERINAIRE / ALFORT

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Alain FONTBONNE

Assesseur : Dr Loïc DESQUILBET

THE PSEUDOPREGNANCY : RISK FACTOR OF MAMMARY TUMORS DEVELOPMENT IN THE BITCH ?

RETROSPECTIVE STUDY IN NATIONAL VETERINARY SCHOOL OF ALFORT

LE SAINT Clémence

Summary :

Pseudopregnancy is frequent in the canine species, with an incidence estimated to 50 - 75%.

Its diagnosis is clinical and based on the presence of a milky secretion in a non-pregnant bitch and which is not in nursing.

Furthermore, close to one percent of the bitches develop during their life one or several mammary tumors, with a middle age of 8,4 years at the diagnosis.

A reminder of the aetiology, the clinical signs, the diagnosis, the risk factors and the treatment of pseudopregnancy and mammary tumors has been achieved.

The aim of this study was to identify a possible link between pseudopregnancy and mammary tumors development in the bitches. It is a retrospective cohort study of 70 bitches in the unit of reproduction in National Veterinary School of Alfort (ENVA), between the 1st of January 2004 and the 31st December 2010, and which did not present anterior mammary tumors or mammary tumors the day of the consultation.

A survival analysis has been conducted by using the Kaplan-Meyer method in bitches presenting a pseudopregnancy at their first consultation and in bitches which were not presenting it.

In our study, the race, the use of progestogen treatments, the number of gestation and the age at the consultation did not seem to have played a role of confounding factors.

The association between a pseudopregnancy and time to occurrence of mammary tumors was not significant. Bitches presenting a pseudopregnancy at the first consultation do not seem to develop a mammary tumor earlier compared to the bitches that don't present a pseudopregnancy at the first consultation.

The small sample appeared as a limiting factor of our study. Some reflection ways to refine the study protocol and to increase the quality and the quantity of the clinical data have been proposed.

Keywords : PSEUDOPREGNANCY / LACTATION DISORDERS / MAMMARY TUMOR / SURVIVAL / RETROSPECTIVE COHORT / RISK FACTOR / DOMESTIC CARNIVORES / BITCH / NATIONAL VETERINARY SCHOOL / ALFORT

Jury :

President : Pr.

Director : Dr Alain FONTBONNE

Assessor : Dr Loïc DESQUILBET