ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2005

ETIOPATHOGENIE DES TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL

Le

par

Caroline, Jeanne, Blanche CORNUAU

Née le 18 novembre 1979 à Blois (Loir-et-Cher)

JURY
Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres
Directeur : Dr. Alain FONTBONNE
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Assesseur : Dr. Florence BERNEX
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES
Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur*
M. DEGUEURCE Christophe, Professeur
Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences
M. CHATEAU Henri, AERC

-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE
Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*
M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur

-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
M. BRUGERE Henri, Professeur *
Mme COMBRISSON Hélène, Professeur
M. TIRET Laurent, Maître de conférences

-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE
Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur *
M. TISSIER Renaud, Maître de conférences
M. PERROT Sébastien, Maître de conférences

-DISCIPLINE : BIOCHIMIE
M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences

- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE
M. CRESPEAU François, Professeur *
M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur
Mme BERNEX Florence, Maître de conférences
Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences

- UNITE DE VIROLOGIE
M. ELOIT Marc, Professeur *
Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES
M. MOUTHON Gilbert, Professeur

-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE
Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel

-DISCIPLINE : ETHOLOGIE
M. DEPUTTE Bertrand, Professeur

-DISCIPLINE : ANGLAIS
Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHELON Jean-Louis , Professeur

-UNITE DE MEDECINE
M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur*
Mme CHETBOUL Valérie, Professeur
M. BLOT Stéphane, Maître de conférences
M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences
Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel

-UNITE D'OPHTALMOLOGIE
M. CLERC Bernard, Professeur
Melle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel

- UNITE DE CLINIQUE EQUINE
M. DENOIX Jean-Marie, Professeur *
M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences
Mme CARSTANJEN Bianca, Maître de conférences contractuel
Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel

-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE
M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP)
M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP)
M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences
M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)
Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)

- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE
M. FAYOLLE Pascal, Professeur *
M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences
M. MOISSONNIER Pierre, Professeur
Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences
M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences
Mlle RAVARY Bérangère, AERC (rattachée au DPASP)
M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel
M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel

- UNITE DE RADIOLOGIE
Mme BEGON Dominique, Professeur*
M. COUTURIER Laurent, Maître de conférences contractuel

- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES
M. CHERMETTE René, Professeur *
M. POLACK Bruno, Maître de conférences
M. GUILLOT Jacques, Professeur
Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel

M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC)
M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)
Mme BLANCHARD Géraldine, Professeur contractuel

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES
M. BENET Jean-Jacques, Professeur*
M. TOMA Bernard, Professeur
Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de conférences
Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences
M. SANAA Moez, Maître de conférences

-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE
M. BOLNOT François, Maître de conférences *
M. CARLIER Vincent, Professeur
M. CERF Olivier, Professeur
Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences
M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences

- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE
M. COURREAU Jean-François, Professeur*
M. BOSSE Philippe, Professeur
Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur
Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences
M. ARNE Pascal, Maître de conférences
M. PONTER Andrew, Maître de conférences

- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR
M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences*
Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur
M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences
M. ADJOU Karim, Maître de conférences

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique * Responsable de l'Unité AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A M.

Professeur à la Faculté de médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la résidence de notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

Au Docteur Alain FONTBONNE,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir guidée dans la réalisation de cette thèse,
Sincères remerciements.

Au Docteur Florence BERNEX,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour sa collaboration à ce travail, pour ses conseils avisés et pour sa compréhension,
Sincères remerciements.

A mes parents, pour leur amour et leur confiance,

A mon frère, Jean-Baptiste, pour notre complicité inaltérable et vitale,

A ma Grand-mère, et à mon Grand-père,

A Arnaud et à nos quatre (et oui quatre !) années de coloc ! dont trois années et demie de balades matinales et tardives avec Shark ! A Patrick pour sa solidarité dans l'évaluation des ++ et surtout des --,

A Anne, en souvenir de nos longues soirées et de nos longues pauses café en 2C04, et surtout pour ton talent de DJ,

A Drass, pour tes expressions inimitables, et ton chili con carne si fameux,

A Julie, ma fashion victim préférée,

A Pauline et Franck, pour vos soirées mijotées, 9 rue Dulac,

A Vincent, pour notre inoubliable voyage de promo, et pour les voyages en Clio à Montpellier,

A Fred, en souvenir de notre périple à Marseille, et des barbecues à Poissy,

A Jérome, Cyril, Wolff, pour tous nos fous rires.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 5

GLOSSAIRE 7

INTRODUCTION 9

1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE NORMALE ET PATHOLOGIQUE 11

1.1. ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION CHEZ LA CHIENNE 11
1.2. ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE 13
1.2.1. Réseau artério-veineux 14
1.2.2. Réseau lymphatique 14
1.3. HISTOLOGIE ET CYCLE DE DEVELOPPEMENT 17
1.3.1. Chaleurs 19
1.3.2. Dioestrus 19
1.3.3. Lactation 19
1.3.4. Anoestrus 20
1.4. CANCEROGENESE 20
1.4.1. Bases de la cancérogenèse 20
1.4.2. Processus de cancérisation 22
1.4.2.1. Genèse du cancer 23
1.4.2.2. Evolution du cancer : phase locale de progression tumorale 24
1.4.2.3. Evolution du cancer : phase générale – dissémination métastatique 24
1.4.2.4. Phases cliniques du cancer 26
1.4.3. Rappels sur le cycle cellulaire 26
1.5. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS MAMMAIRES 28
1.5.1. Adaptation à la médecine vétérinaire de la classification de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) 28
1.5.2. Grading histologique des tumeurs mammaires 35

2. INFLUENCE ET MODE D'ACTION DES HORMONES SEXUELLES SUR L'APPARITION DES TUMEURS MAMMAIRES 39

2.1. LA CHIENNE COMME MODELE ANIMAL DU CANCER DU SEIN 39
2.1.1. Age d'apparition 39
2.1.2. Fréquence d'apparition 39
2.1.3. Environnement 40
2.1.4. Comportement biologique des tumeurs mammaires 40
2.2. EFFET PROTECTEUR DE L'OVARIECTOMIE 40
2.2.1. Etude de SCHNEIDER, DORN et TAYLOR 40
2.2.2. Age limite de l'effet protecteur de l'ovariectomie 41
2.2.3. Explications possibles de cet effet protecteur 42
2.3. LES OESTROGENES 43
2.3.1. Physiologie 43
2.3.1.1. Synthèse des oestrogènes 43
2.3.1.2. Régulation de la sécrétion 44
2.3.1.3. Diffusion des oestrogènes 45
2.3.1.4. Action biologique des oestrogènes 45
2.3.2. Les récepteurs aux oestrogènes (ER) 46
2.3.2.1. Méthodes utilisées 46
2.3.2.2. Etude des résultats des récepteurs aux oestrogènes 47
2.3.3. Génotoxicité des oestrogènes 55
2.3.3.1. Action activatrice des oestrogènes sur la division cellulaire 55

2.3.3.1.1. Diminution de la durée de la phase G1 55
2.3.3.1.2. Augmentation de la taille du pool de prolifération cellulaire 56
2.3.3.1.3. Diminution du taux de mort cellulaire 56
2.3.3.1.4. Régulation de la transcription de proto-oncogènes 56
2.3.3.2. Génotoxicité propre des oestrogènes 56
2.3.3.2.1. Catabolisme des oestrogènes 56
2.3.3.2.2. Altérations du catabolisme des oestrogènes 57
2.3.4. Les xénoestrogènes 58
2.3.5. Les oestrogènes d'origine iatrogène 58
2.4. LA PROGESTERONE 59
2.4.1. Physiologie 59
2.4.1.1. Synthèse de la progestérone 59
2.4.1.2. Variations endocriniennes au cours du cycle sexuel de la chienne 60
2.4.1.3. Diffusion de la progestérone 60
2.4.1.4. Action biologique de la progestérone 60
2.4.2. Les récepteurs à la progestérone (PR) 61
2.4.3. Les progestagènes de synthèse 65
2.4.3.1. Physiologie et utilisations 65
2.4.3.2. Proligestone et acétate de médroxyprogestérone (MPA) 66
2.4.3.3. Activité glucocorticoïde de ces deux composés 66
2.4.3.4. Effets sur le développement de tumeurs mammaires 67
2.4.3.5. Mécanismes hypothétiques 68
2.5. L'HORMONE DE CROISSANCE (GH) ET LES « INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR » (IGF) 69
2.5.1. Physiologie 69
2.5.1.1. Définition et sécrétion 69
2.5.1.2. Mise en évidence du récepteur à l'hormone de croissance 69
2.5.1.3. Actions biologiques de l'hormone de croissance 69
2.5.2. Production mammaire ectopique de GH lors d'un traitement aux progestagènes 70
2.5.2.1. Mise en évidence d'une production ectopique d'hormone de croissance (GH) influencée par les progestagènes 70
2.5.2.2. Localisation de cette production ectopique d'hormone de croissance 72
2.5.2.3. Effets de cette production de GH 72
2.5.2.4. Effets d'un traitement aux progestagènes sur la concentration plasmatique en IGF (Insulin-like Growth Factor) 72
2.5.2.5. Rôles des IGF 73
2.6. LES FACTEURS DE CROISSANCE AUTRES QUE LES IGF 74
2.6.1. Facteurs de croissance impliqués dans la croissance tumorale 74
2.6.2. Récepteurs aux facteurs de croissance 75
2.6.3. Corrélation entre les concentrations plasmatiques en récepteurs (EGF-R, ER, PR) 75
2.6.4. Intérêt des récepteurs à l'EGF comme marqueurs biochimiques des tumeurs mammaires canines 76
2.7. LA PROLACTINE 76
2.8. REMARQUE : DEPENDANCE HORMONALE AUTRE 76

3. INFLUENCE ET MODE D'ACTION D'AUTRES FACTEURS 79

3.1. L'HEREDITE 79
3.2. LA PREDISPOSITION GENETIQUE 79
3.2.1. Résultats de l'étude concernant la prédisposition familiale au développement des tumeurs mammaires canines 79
3.2.2. Mutations génétiques identifiées 81
3.2.3. Rôle de p53 82

3.2.4. Réactivation de la télomérase 82
3.3. LA RACE 83
3.4. LA VIE DE REPRODUCTION 84
3.4.1. Données sur l'allaitement et le cancer du sein chez la femme 84
3.4.1.1. Résultats d'études sur l'allaitement et le cancer du sein chez la femme 84
3.4.1.2. Hypothèses au sujet du risque protecteur de l'allaitement 85
3.4.2. Lactation de pseudo gestation 86
3.4.2.1. Etiologie des lactations de pseudo gestation 86
3.4.2.2. Physiologie de la prolactine 87
3.4.2.3. Rôle de la prolactine dans la tumorogénèse mammaire 87
3.4.2.4. Récepteurs à la prolactine 88
3.4.2.5. Sécrétion de prolactine en réponse à une sécrétion par la TRH 88
3.4.2.6. Influence de la prolactine dans l'apparition de lésions prénéoplasiques 88
3.4.2.7. Résultats d'études sur l'influence des lactations de pseudo gestation dans le développement des tumeurs mammaires 89
3.4.2.8. Hypothèses au sujet du risque aggravant des lactations de pseudo gestation sur le développement des tumeurs mammaires chez la chienne 89
3.4.2.9. Traitements des lactations de pseudo gestation 90
3.4.3. Résultats associant le nombre de gestation et le développement de tumeurs mammaires 91
3.4.4. Cycle oestral 91
3.5. L'ALIMENTATION 92
3.5.1. Données chez la femme 92
3.5.3. Données chez la chienne 92
3.6. LES VIRUS 93
3.7. LES IRRADIATIONS 94
3.8. DISCUSSION 94
CONCLUSION 97
BIBLIOGRAPHIE 99

TABLE DES FIGURES
FIGURES

Pages
11 Figure n° 1 Principales modifications hormonales au cours du cycle de la chienne gestante
13 Figure n° 2 Représentation schématique des mamelles de la chienne (vue ventrale)
15 Figure n° 3 à 7 Drainage lymphatique des mamelles de la chienne
16 Figure n° 8 Drainage et connections lymphatiques des mamelles de la chienne
17 Figure n° 9 Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique
18 Figure n° 10 Cycle de développement de la mamelle
22 Figure n° 11 Bases moléculaires de la cancérogenèse
25 Figure n° 12 Schéma général de la carcinogenèse multi-étapes
27 Figure n° 13 Le cycle cellulaire
32 Figure n° 14 Le tissu mammaire et les principales tumeurs mammaires
33 Figure n° 15 Différents types histologiques de tumeurs du sein
44 Figure n° 16 Synthèse des oestrogènes, sensibilité des tissus aux oestrogènes
48 Figure n° 17 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal de chiennes en bonne santé en fonction de la topographie des mamelles
48 Figure n°18 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal de chiennes en bonne santé en fonction de l'âge des chiennes
49 Figure n° 19 Variations de la concentration en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du stade du cycle sexuel
50 Figure n° 20 Variations de la concentration en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du statut hormonal
52 Figure n° 21 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et à la progestérone ([PR]) en fonction du type histologique des tumeurs mammaires des chiennes
57 Figure n° 22 Catabolisme des oestrogènes
62 Figure n° 23 Variations de la concentration en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du stade du cycle sexuel
63 Figure n° 24 Variations de la concentration en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du statut hormonal
71 Figure n° 25 Représentation schématique de l'axe progestérone mammaire/ Hormone de croissance/ Insulin-like growth factor
71 Figure n° 26 Induction de l'expression de gènes mammaires codant pour GH par les progestagènes et conséquences
73 Figure n° 27 Mécanismes de modulation des effets biologiques des IGF par la liaison aux IGF-BP
80 Figure n° 28 Pedigrees partiels de familles « résistante » et « sensible »

TABLEAUX

14 Tableau n°I Vascularisation lymphatique des glandes mammaires chez la chienne
23 Tableau n°II Caractères différentiels entre initiateurs et promoteurs
31 Tableau n°III Classification histologique des tumeurs et des dysplasies mammaires des carnivores, O.M.S (1999)
34 Tableau n°IV Classification des cancers du sein (O.M.S. 1981) adaptée aux chiennes
35 Tableau n°V Critères histologiques du grading de SCARFF, BLOOM et RICHARDSON d'après l'O.M.S
36 Tableau n°VI Grade histologique selon SCARFF et BLOOM et malignité
36 Tableau n°VII Grading histologique de GILBERTSON
81 Tableau n°VIII Nombre de tumeurs mammaires de différents types histologiques dans les familles dites « résistante » et « sensible »
83 Tableau n°IX Fréquence des tumeurs de l'appareil génital femelle selon les races canines

GLOSSAIRE

Anisocaryose : variation des diamètres des noyaux d'une souche cellulaire définie.

Cancérogène : se dit de tout ce qui est susceptible de favoriser ou de provoquer le développement d'un cancer ou d'une lésion pouvant constituer le point de départ d'un cancer. **(= Cancérigène = Carcinogène.** L'usage de ces deux termes est peu recommandé**).**

Cancérogénèse : ensemble des mécanismes qui provoquent la formation et le développement des cancers **(= Cancérogenèse = Carcinogenèse)**.

Cytoplasme : la matière vivante à l'intérieur d'une cellule, à l'exclusion du noyau. Substance vivante organisée libre ou contenue dans une membrane, représentant la base physique de la vie.

Cytosol: fraction soluble du cytoplasme (débarrassé de ses organites).

ER : récepteur aux oestrogènes.

[ER] : concentration plasmatique en récepteur aux oestrogènes.

IGF : Insulin-like Growth Factor

Mastectomie : ablation chirurgicale de la glande mammaire.

Oncogène : gène qui, après avoir subi une mutation, code pour une protéine stimulant à l'excès la division cellulaire ou encore pour une forme active de cette protéine, produisant ainsi une prolifération anarchique des cellules à l'origine du processus de cancérisation. Les oncogènes peuvent être apportés par des virus (oncogènes viraux ou onc-v, par ex : v-ras), ou préexister dans le génome des cellules normales de l'organisme (oncogènes cellulaires ou onc-c, par ex : c-myc). Ils peuvent être activés par les différents facteurs environnementaux connus comme inducteurs de cancer. Les plus cités sont les oncogènes myc , neu, ras et tat. Certains oncogènes codent pour des protéines détectables hors de la cellule ou dans le sang. Celles-ci sont en fait de véritables marqueurs tumoraux qui permettent de localiser les tumeurs en développement. Elles peuvent donc être utilisées à des fins diagnostiques ou conduire au développement d'agents thérapeutiques spécifiques aux cellules cancéreuses.

PR : récepteur à la progestérone.

[PR] : concentration plasmatique en récepteur à la progestérone.

Progestagènes : les termes « progestagènes », « progestagènes de synthèse » ou « progestagènes synthétiques » désignent les mêmes composés. Ce sont des substances chimiques dont l'effet ressemble à l'effet de la progestérone, tels que la proligestone (PROL) et l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Ils sont utilisés notamment pour la contraception.

Scintigraphie : méthode d'imagerie médicale qui procède par l'administration, dans l'organisme, d'isotopes radioactifs émetteurs de rayonnement gamma afin de produire une image médicale bidimensionnelle par la détection de l'émission gamma de ces isotopes concentrés temporairement dans les organes à examiner.

Télomérase : enzyme présente dans presque toutes les cellules tumorales, où elle remplace les segments de télomères éliminés à chaque division cellulaire. Il a été récemment découvert que les télomères raccourcissent un peu à chaque réplication des chromosomes au cours du cycle cellulaire, jusqu'à atteindre une certaine longueur qui déclenchez l'entrée en sénescence de la cellule. Dans les cellules tumorales, les télomères ne peuvent s'acquitter de cette fonction en raison de l'activation d'un gène qui code l'enzyme télomérase, qui, en préservant l'intégrité des télomères, permet aux cellules de se répliquer sans fin. La télomérase pourrait constituer une cible de choix dans les thérapies contre le cancer puisque cette enzyme ne semble pas exister dans les cellules saines.

Tumeur bénigne : tumeur de croissance lente, n'ayant qu'une tendance expansive locale, souvent bien limitée par une capsule nette, ordinairement très différenciée, et ne donnant pas de métastases ni de récidive locale après exérèse correcte.

Tumeur maligne : tumeur composée de cellules atypiques, caractérisée par un pouvoir d'accroissement autonome, une délimitation imprécise, une capacité d'envahissement des tissus et vaisseaux voisins et une tendance à disséminer par la production de métastases.

INTRODUCTION

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs les plus fréquentes chez la chienne, leur fréquence varie de 25% à 50% de l'ensemble des tumeurs selon les auteurs.

Leur incidence est trois fois supérieure à celle du cancer du sein chez la femme. Cette importance quantitative a conduit les scientifiques à s'intéresser aux phénomènes qui sont à l'origine de ces tumeurs afin de prévenir leur apparition.

Devant l'abondance et la divergence des études publiées, nous avons décidé de faire une revue bibliographique actualisée, aussi complète que possible.

Dans une première partie, nous présenterons plusieurs éléments. Dans un premier temps, l'anatomie, la physiologie normale, l'histologie de la chienne seront évoquées. Ensuite, les événements induisant la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Et enfin les types histologiques de tumeurs mammaires canines seront traités.

La seconde partie traitera du rôle joué par les hormones sur le développement des tumeurs mammaires. Les hormones stéroïdes ovariennes mais aussi, l'hormone de croissance, les facteurs de croissance tels que l'EGF, le TGF α, et les IGF, et la prolactine ont été étudiés dans le cadre de leur intervention dans l'étiopathogénie des tumeurs mammaires chez la chienne.

Pour finir, nous aborderons d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans le développement des tumeurs mammaires de la chienne. Ces facteurs sont variés ; citons entre autres les événements de la vie de reproduction ou encore l'alimentation de l'animal.

1. Anatomie et physiologie de la glande mammaire normale et pathologique

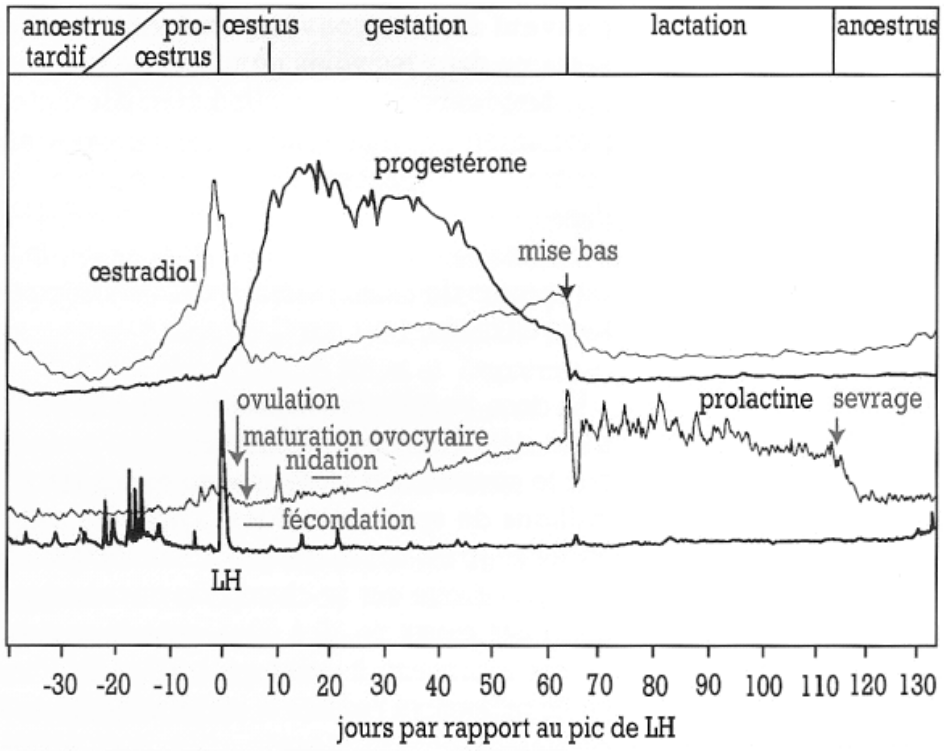
L'étude de l'endocrinologie de la reproduction, de l'anatomie et de l'histologie de la glande mammaire canine normale est indispensable pour comprendre l'exploration de la transformation mammaire tumorale.

1.1. Endocrinologie de la reproduction chez la chienne

La puberté survient entre 6 et 15 mois ; les chiennes des petites races sont généralement pubères plus tôt que les chiennes des grandes races.

La chienne ne connaît pas de ménopause.

Figure n° 1 Principales modifications hormonales au cours du cycle de la chienne gestante, d'après CONCANNON cité par FONTBONNE et al. [29]



Le cycle oestral de la chienne dure en moyenne six mois (variations de 5 mois à un an et demi). La durée du cycle sexuel est variable selon les races, et selon les individus pour une même race ; cependant la période inter œstrale est de durée constante pour un même individu. Le cycle sexuel est qualifié de monoestrus saisonnier.

Il présente les phases suivantes (cf. figure n° 1) [12, 29, 56, 64]:

- Pro œstrus : il dure en moyenne 7 jours. C'est une phase de croissance des follicules ovariens et de sécrétion d'œstrogènes. Ces derniers induisent une kératinisation des cellules vaginales et, des écoulements vulvaires sanguins. La chienne attire les mâles mais n'accepte pas le coït. La concentration en oestradiol augmente jusqu'à atteindre son maximum avant la fin du pro œstrus, soit 12 à 24 heures avant le pic de LH (Luteinizing Hormone) d'origine hypophysaire. Le taux de progestérone commence à augmenter, dès le pic de LH, soit avant la fin du pro œstrus : cette lutéinisation pré ovulatoire est caractéristique du cycle de la chienne.

- Oestrus : la femelle attire le mâle et accepte l'accouplement. Il dure de 1 à 10 jours. C'est la fin du pic de LH qui se poursuit par une décroissance de la concentration en LH. L'augmentation du taux circulant de progestérone continue alors que le taux d'œstrogènes sécrétés décroît. C'est l'ovulation.

- Metoestrus ou Dioestrus: sa durée est de 60 à 90 jours, la chienne ne présente pas de comportement particulier pendant cette période du cycle oestral.

  Le corps jaune se forme au niveau de l'ovaire. Sa durée de vie est la même que la chienne soit gestante ou non. C'est la période de la mise bas, et de la lactation ou bien encore d'une pseudo gestation. La sécrétion de progestérone devient maximale entre 15 et 25 jours suivant le pic de LH, puis diminue ensuite, pour chuter assez brutalement avant la mise-bas chez la chienne gestante (< 2 ng/ml), entre 62 à 65 jours après la décharge ovulante de LH. Le corps jaune reste fonctionnel chez la chienne non gestante. La courbe de sécrétion de la progestérone est sensiblement la même que la chienne soit gestante ou non. Dans ce dernier cas, la chute est plus progressive et l'hormone peut être dosée dans la circulation sanguine jusqu'à plus de 70 jours après le début de l'œstrus.

  Le taux d'œstradiol devient très faible dès la fin du pic de LH, sa remontée survient après le 25ème ou le 30ème jour de gestation. Ceci contribue à la phase de croissance et de différenciation des acini mammaires, la mammogénèse, et ensuite à la préparation du part. La mise en évidence de cette augmentation est difficile vu les faibles taux circulants d'œstradiol observés, et l'augmentation du volume plasmatique de la chienne en fin de gestation.

  Le placenta de la chienne sécrète une hormone spécifique, la relaxine dont le taux est détectable 19 à 28 jours après le pic de LH. Ceci permet d'établir en routine un diagnostic de gestation grâce à une prise de sang.

  Le taux de prolactine d'origine hypophysaire augmente dès le deuxième tiers de la gestation et s'élève significativement chez la chienne gestante entre le 30ème

et le 35ème jour après le pic de LH. La prolactine constitue le facteur lutéotrope chez la chienne dès le 2ème mois de gestation. Le taux de prolactine présente un pic lors de la parturition, puis reste élevée pendant la lactation jusqu'au sevrage.

La gestation dure, de l'insémination à la mise bas, environ 61 jours après la fécondation (+/- 8 jours).

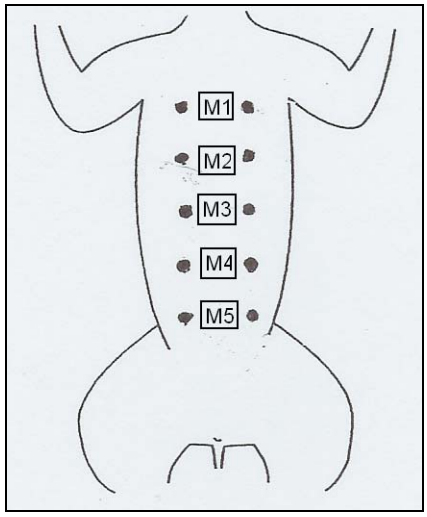
- Anoestrus : cette phase de repos sexuel apparent dure de deux à huit mois dans les conditions physiologiques.

1.2. Anatomie topographique

La mamelle est une glande exocrine propre aux mammifères, adaptée à la sécrétion d'un liquide nutritif pour le jeune, le lait.

La chienne possède, en général, 5 paires de mamelles réparties en 2 chaînes latérales, droite et gauche, séparées par la ligne médiane [2] (cf. figure n° 2).

Figure n° 2 Représentation schématique des mamelles de la chienne (vue ventrale), d'après LAGADIC et COHN-BENDIT [54]



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

1.2.1. Réseau artério-veineux

Dans la glande mammaire normale, on observe de nombreuses connections vasculaires entre les différentes mamelles à l'intérieur d'une même chaîne, mais aussi entre les chaînes mammaires droite et gauche [126].

Il est important de se rappeler que les réseaux lymphatiques et vasculaires sont profondément modifiés, voire totalement remodelés, par l'apparition d'une lésion cancéreuse, et qu'ils varient alors selon son développement, son type histologique, son envahissement [126].

Les mamelles M1 et M2 sont irriguées par les branches ventrales et latérales de l'artère et de la veine thoraciques internes, thoraciques latérales et par les artères et les veines intercostales. La mamelle M3 est irriguée par l'artère et la veine épigastriques crâniales superficielles [63]. L'artère et la veine épigastriques caudales superficielles irriguent les mamelles M4 et M5.

1.2.2. Réseau lymphatique

Le drainage lymphatique des mamelles de la chienne, présenté dans le tableau n° I, est désormais admis par la majorité des vétérinaires [41, 54, 63] (cf. figures n° 3 à 7).

Tableau n° I Vascularisation lymphatique des glandes mammaires chez la chienne, d'après MENTIERE [63]

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

Figures n° 3 à 7 Drainage lymphatique des mamelles de la chienne, d'après HOO-PARIS [41]

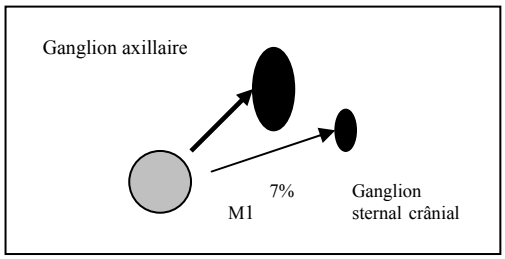


Figure n° 3

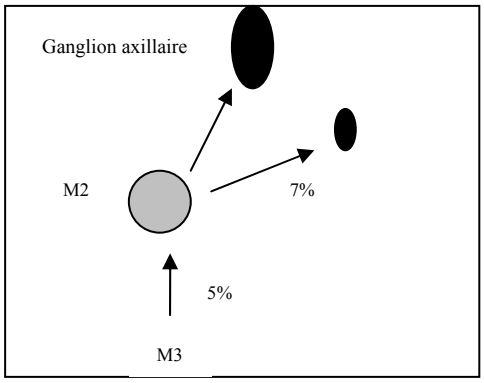


Figure n°4

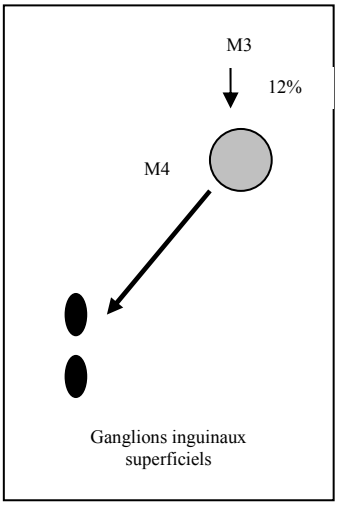


Figure n°6

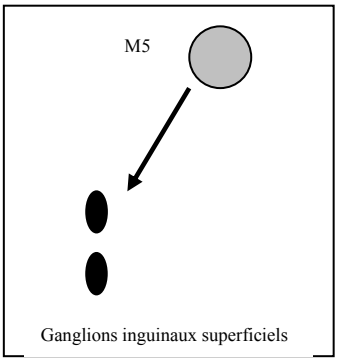


Figure n°7

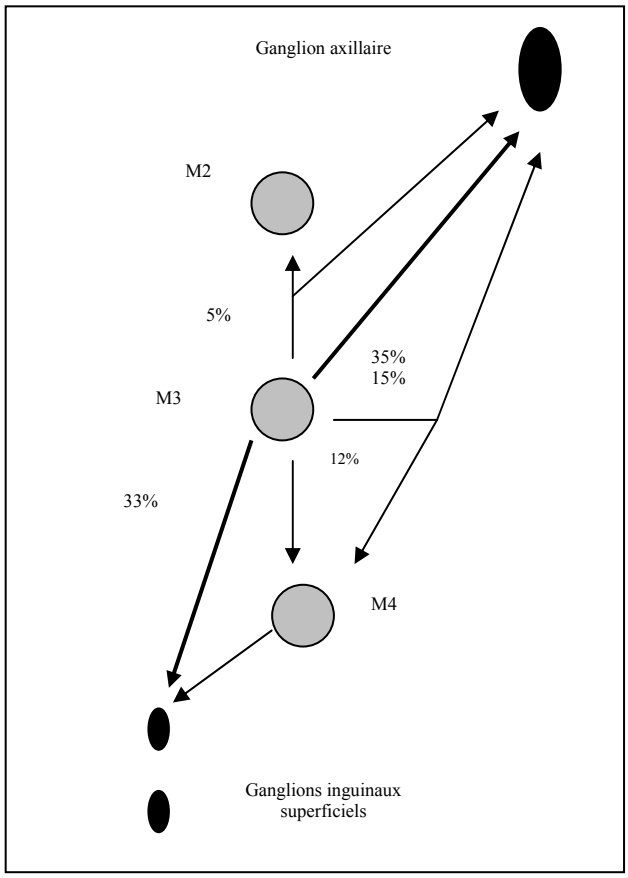


Figure n°5

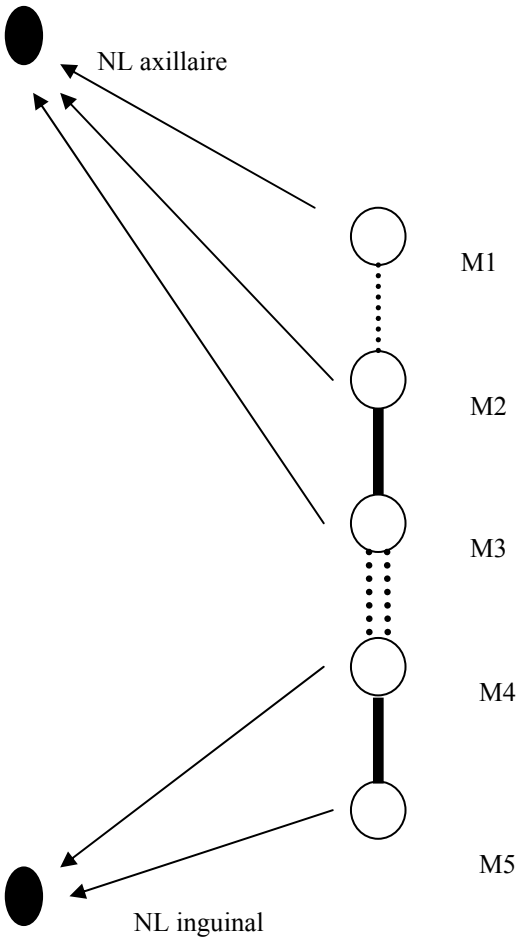
Figure n° 3 : Drainage lymphatique de M1 : La mamelle thoracique antérieure est principalement drainée par le ganglion axillaire, et accessoirement (7%) par le ganglion sternal crânial.
Figure n° 4 : Drainage lymphatique de M2 : La mamelle thoracique postérieure est principalement drainée par le ganglion axillaire, et accessoirement (7%) par le ganglion sternal crânial. Il existe des connections lymphatiques entre la mamelle thoracique postérieure et la mamelle abdominale antérieure.
Figure n° 5 : Drainage lymphatique de M3 : La mamelle abdominale antérieure est essentiellement drainée par le ganglion axillaire et par les ganglions inguinaux superficiels. Il existe également des connections lymphatiques entre cette mamelle et les mamelles thoracique postérieure et abdominale postérieure.
Figure n° 6 : Drainage lymphatique de M4 : La mamelle abdominale est drainée par les ganglions inguinaux superficiels. De plus, elle reçoit des afférences lymphatiques de la mamelle abdominale antérieure.
Figure n° 7 : Drainage lymphatique de M5 : La mamelle inguinale est exclusivement drainée par les ganglions inguinaux superficiels.

Cependant, récemment VERSTEGEN et ONCLIN [126] a réfuté l'existence d'un drainage de la mamelle abdominale postérieure (M3) par le nœud lymphatique inguinal superficiel. Ils indiquent que cette donnée présente un intérêt chirurgical, ainsi qu'une importance essentielle dans l'établissement d'un pronostic [126] (cf. figure n° 8).

Des connections lymphatiques seraient ainsi observées entre les différentes paires de mamelles [126] (cf. figure n° 8):

- quelques connections entre M1 et M2,
- des connections importantes et directes entre M2 et M3,
- de nombreuses anastomoses physiologiques entre M3 et M4,
- des connections lymphatiques importantes et directes entre M4 et M5.

Figure n° 8 Drainage et connections lymphatiques des mamelles de la chienne, d'après VERSTEGEN et ONCLIN [126]

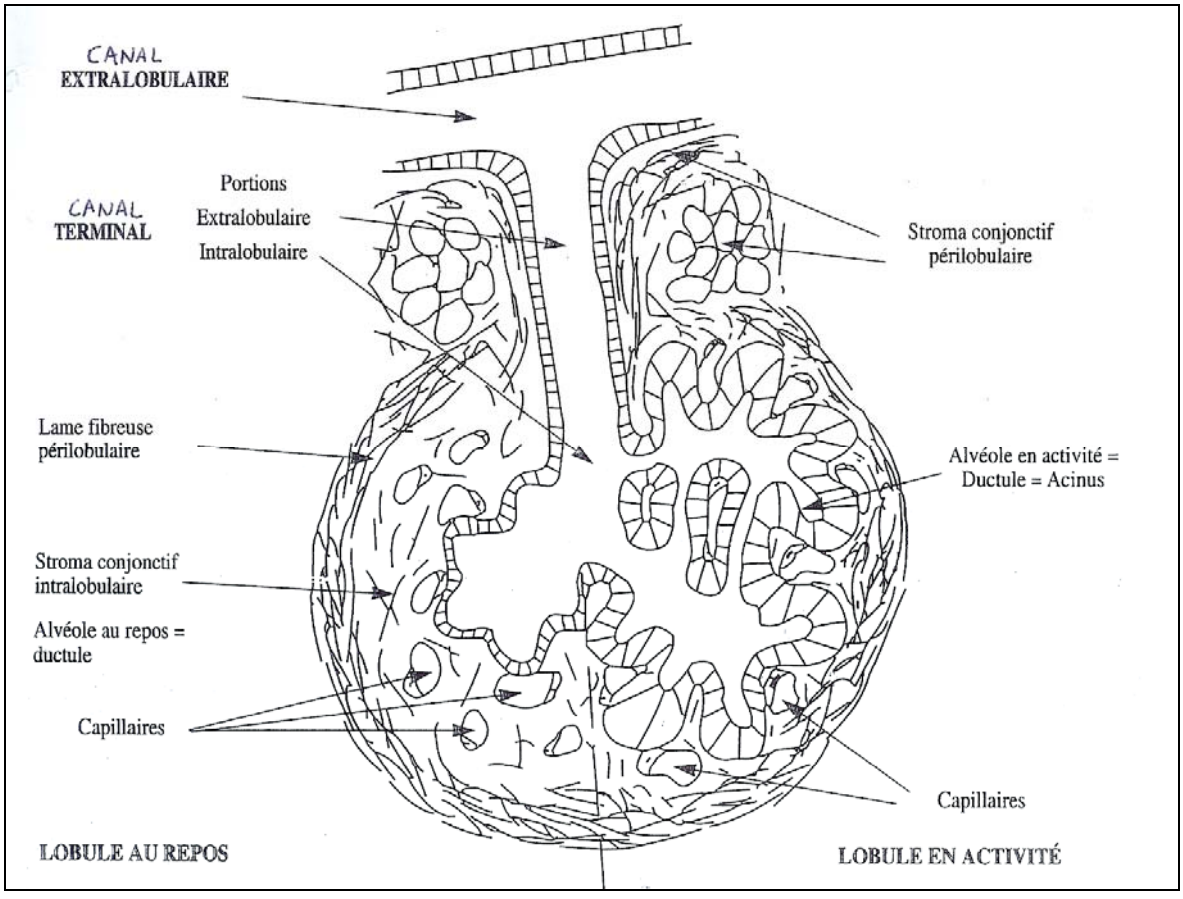


1.3. Histologie et cycle de développement

La mamelle est une glande tubuloalvéolaire considérée comme une glande sudoripare modifiée dont l'unité fonctionnelle est le lobule (cf. figure n° 9) [54].

Des cellules myoépithéliales sont présentes au long des structures épithéliales, canalaires et lobulaires. Elles ont des propriétés contractiles et se situent entre la lame basale et les cellules épithéliales [54].

Figure n° 9 Structure histologique du lobule mammaire au repos et en activité physiologique, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT [54]



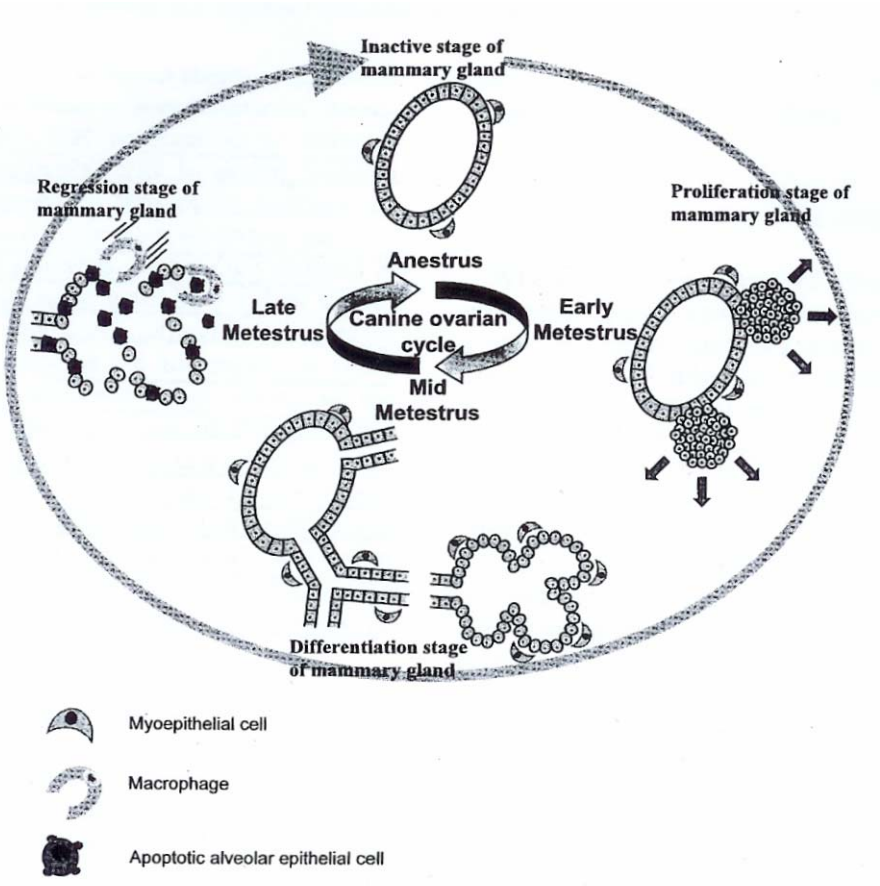
La fonction de la glande mammaire est la sécrétion du lait. Son activité sécrétrice n'est pas permanente ; elle obéit à un cycle évolutif morphologique et fonctionnel soumis à une régulation hormonale endogène et sensorielle exogène. Elle subit des phases successives de développement, de sécrétion, d'involution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

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

Sous l'influence des oestrogènes des premières chaleurs, les canalicules prolifèrent. L'hormone de croissance agit, certainement par l'intermédiaire de IGF I, en synergie avec les oestrogènes pour permettre la formation des conduits terminaux [50]. L'ovariectomie s'oppose à la croissance mammaire.

Figure n° 10 Cycle de développement de la mamelle, d'après VAN GARDEREN et al. [124]

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



Inactive stage of mammary gland : stade inactif de la glande mammaire
Proliferation stage of mammary gland : stade de prolifération de la glande mammaire
Differenciation stage of mammary gland : stade de différenciation de la glande mammaire
Regression stage of mammary gland : stade de régression de la glande mammaire

Canine ovarian cycle : cycle ovarien de la chienne
Anestrus : anoestrus
Early Metestrus : Métoestrus précoce
Mid Metestrus : Métoestrus moyen
Late Metestrus : Métoestrus tardif

Myoepithelial cell : cellules myo-épithéliales
Macrophage : macrophage
Apoptotic alveolar epithelial cell : cellule épithéliale alvéolaire en apoptose

1.3.1. Chaleurs

En phase folliculaire, lors des chaleurs, l'augmentation du taux d'œstrogènes circulants provoque le développement des structures canaliculaires et du stroma [54].

1.3.2. Dioestrus

La progestérone, en synergie avec la remontée du taux d'œstrogènes (débutant après le 25ème ou le 30ème jour de gestation), contribue à la phase de croissance et de différenciation des acini mammaires [29] (cf. figure n° 1).

La prolifération du système canaliculaire et des cellules myoépithéliales dépend alors des oestrogènes et de la progestérone [54].

La mamelle de la chienne se développe qu'il y ait gestation ou non. Elle se différencie en tissu glandulaire lobulo-alvéolaire (cf. figure n° 10).

Les oestrogènes et la progestérone permettent l'action de la prolactine sur la croissance des cellules épithéliales. La prolactinémie augmente dès le deuxième mois de gestation (cf. figure n° 1). La prolactine est indispensable à la croissance de la mamelle. Elle agit probablement par l'intermédiaire de l'IGF I, synthétisé par le foie [56]. Deux contrôles s'exercent sur ces facteurs de croissance : le premier au niveau de leur production, le second au niveau de l'expression de leurs récepteurs modulée par les oestrogènes. D'ailleurs, l'hormone de croissance ou GH augmente le niveau d'IGF I circulant qui est un facteur de croissance de la cellule épithéliale mammaire [56].

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

1.3.3. Lactation

Lors du part, la prolactinémie présente un pic : la mamelle entre en phase colostrogène. Elle synthétise du colostrum, composé d'immunoglobulines, de lipides, de vitamine A , d'acides aminés, de lysozymes [56]. La maturation complète des cellules glandulaires et la sécrétion lactée se déroulent alors. Le taux de prolactine reste élevé pendant toute la phase de lactation, jusqu'au sevrage des chiots [29] (cf. figures n° 1 et 10).

Lors du sevrage, le parenchyme glandulaire de la mamelle subit une involution. Toutes les concentrations des hormones trophiques pour la mamelle (progestérone, oestradiol, hormone de croissance, prolactine, Insulin-like Factor I) sont basses. Cette absence d'hormones provoque l'augmentation de la concentration en IGFBP-5

(cf.2.5.2.5.), et donc la séquestration des IGF, par suite on observe une mort cellulaire par apoptose [75] (cf. figure n° 10).

La lactation de pseudo gestation est un phénomène courant chez les chiennes. La chienne présente alors un comportement simulant une mise bas et/ou une lactation. Ce phénomène constitue un facteur de risque que nous étudierons en détail ultérieurement (cf. 3.4.2.).

1.3.4. Anoestrus

L'anoestrus constitue une période inactive pour la glande mammaire (cf. figure n° 10). La glande mammaire est alors principalement constituée de canaux.

Après ce rappel de l'anatomie de la glande mammaire canine, et du cycle sexuel de la chienne, le processus de cancérogenèse va être décrit.

1.4. Cancérogenèse

1.4.1. Bases de la cancérogenèse

Une tumeur est masse tissulaire, néoformée, résultant d'une multiplication cellulaire excessive, incontrôlée, ayant tendance à s'accroître spontanément et constamment.

La transformation cancéreuse d'une cellule résulte d'une altération du génome cellulaire dans lequel survient une mutation non létale pour la cellule porteuse, qui est régulièrement reproduite chez ses cellules filles. Une telle mutation peut être acquise à la suite de l'action d'une ou de différentes substances chimiques ou bien d'un phénomène physique, ou encore de l'infection de la cellule par certains virus. Il est possible que cette mutation soit héréditaire [2, 14, 27, 34, 63].

Une mutation est cancérogène lorsqu'elle atteint l'une des quatre classes de gènes régulateurs, que sont (cf. figure n° 11) [2, 14, 27, 34, 63] :

- les proto-oncogènes, promoteurs à l'état normal de la croissance et de la différenciation cellulaire. Les oncogènes, dérivant par mutation des proto-oncogènes, codent pour des protéines qui ressemblent aux protéines normalement codées par les proto-oncogènes, les oncoprotéines, mais qui en sont des versions altérées. Elles ne répondent pas aux mécanismes régulateurs normaux, leur production par les cellules transformées ne répond pas normalement aux facteurs

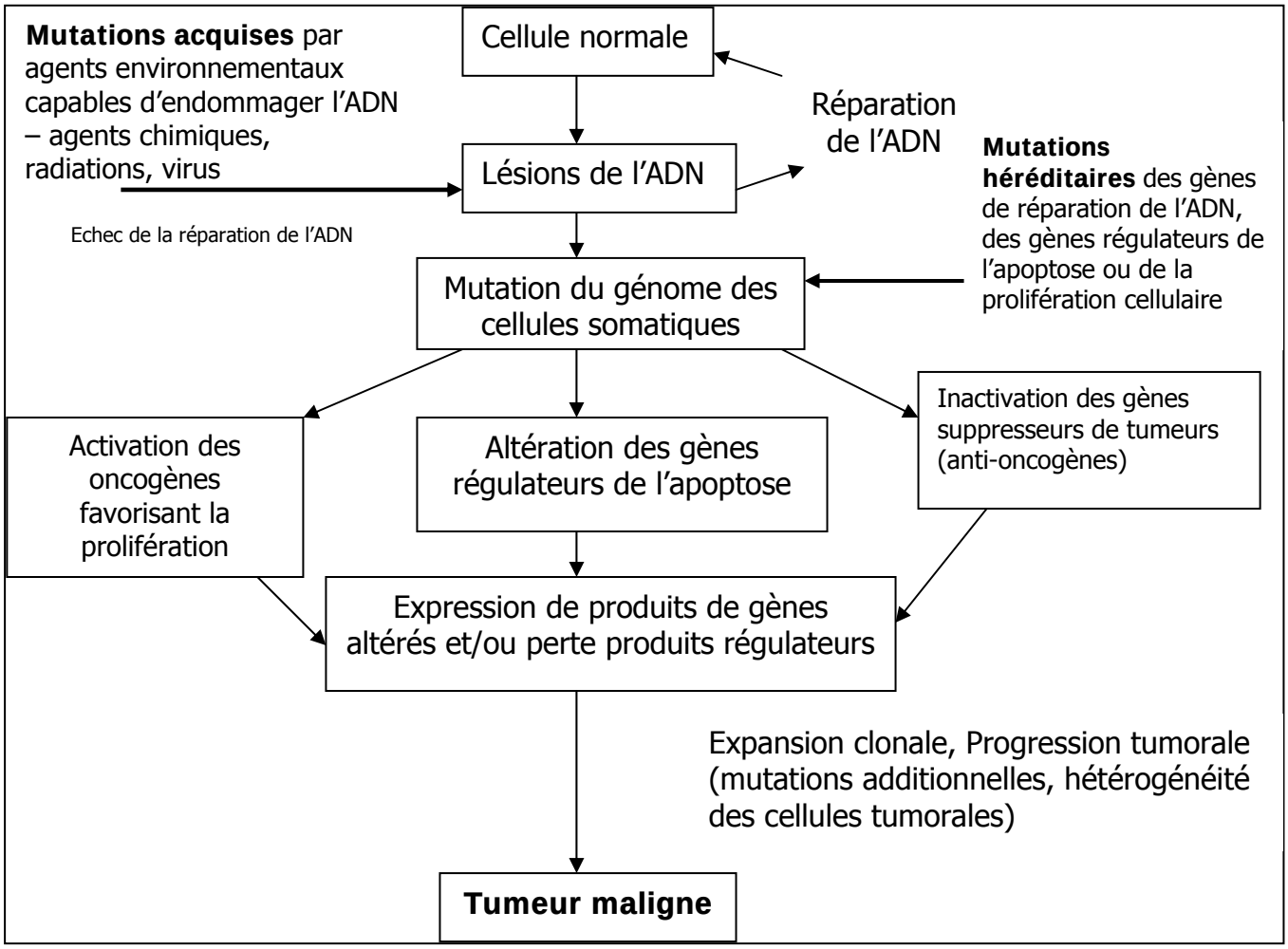
de croissance ou aux signaux régulateurs habituels. Les oncoprotéines jouent un rôle dans la régulation du cycle cellulaire pouvant se situer à plusieurs niveaux, allant de la réception membranaire des signaux extracellulaires à une action directe au niveau de l'ADN génomique. Deux copies des oncogènes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

- les gènes suppresseurs de tumeurs, inhibiteurs à l'état normal de la croissance et de la prolifération cellulaire. Ils contrôlent et régulent la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire. Ils surveillent également les dommages causés à l'ADN et initient les mécanismes de réparation. C'est leur perte de fonction de régulation négative de la prolifération cellulaire qui participe au phénomène de transformation tumorale. La perte de fonction des deux copies de tels gènes correspond à un mécanisme inducteur de cancer. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans la genèse des adénocarcinomes du sein chez la femme. Le gène p53 code pour la protéine p53, qui joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire. Il s'agit à l'heure actuelle du gène le plus souvent muté dans les cancers humains. En présence d'ADN endommagé, la protéine p53 est activée, ce qui permet une régulation des gènes appropriés, et un arrêt du cycle cellulaire en phase G_1. Les cellules formées sont normales. Si la protéine p53 est altérée, on observe une expansion du clone de cellules tumorales ainsi que des mutations additionnelles. L'observation de cette altération est décrite dans le développement du cancer du sein [2, 34].

- les gènes régulateurs de l'apoptose, tels que bcl-2,

- les gènes régulateurs de la réparation de l'ADN endommagé. Ces gènes ne sont pas eux-mêmes oncogènes mais leur inactivation laisse persister des mutations potentiellement cancérogènes sur d'autres gènes, et permet la reproduction de ces mutations au fur et à mesure des divisions cellulaires. Les cellules mutées peuvent s'accumuler et être atteintes par des agressions mutagènes [14].

Figure n° 11 Bases moléculaires de la cancérogenèse, d'après CRESPEAU [14]



1.4.2. Processus de cancérisation

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

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

1.4.2.1. Genèse du cancer

Depuis les travaux de BERENBLUM cités par CRESPEAU [14], il est admis que deux événements majeurs et complémentaires peuvent conduire à la naissance d'un cancer :

- un phénomène d'initiation provoqué par un agent cancérogène sur une cellule normale jusque là. Une lésion de l'ADN est induite par cet agent cancérogène, elle est reproduite et fixée. Les cellules issues de la multiplication de cette cellule sont initiées de façon durable et irréversible (cf. tableau n° II).

- un phénomène de promotion provoqué par un agent promoteur sur une cellule initiée. Cet agent est non cancérogène à lui seul, il va permettre la prolifération clonale des cellules initiées et le développement des tumeurs. Ces substances peuvent être exogènes ou bien liées à l'hôte, telles que les hormones, l'inflammation chronique, et aussi les facteurs de croissance (cf. tableau n° II).

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

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

1.4.2.2. Evolution du cancer : phase locale de progression tumorale

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

1.4.2.3. Evolution du cancer : phase générale – dissémination métastatique

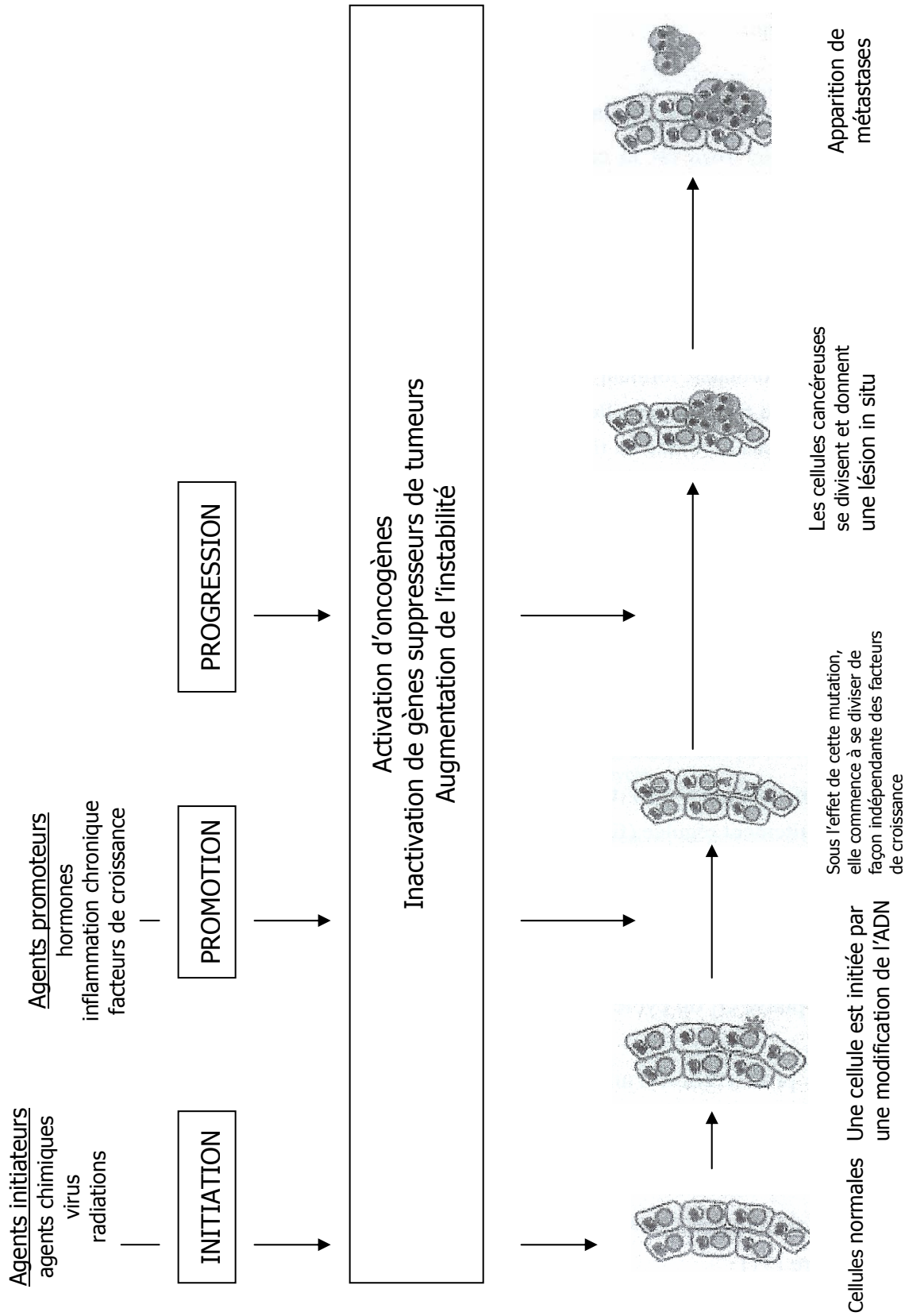
Enfin, des colonies de cellules cancéreuses issues du nodule cancéreux se développent à distance de ce nodule sans continuité anatomique avec celui-ci ; ce sont des métastases. Cette diffusion du processus cancéreux dans l'organisme avec atteinte d'autres organes correspond à la phase générale du cancer.

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

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

Une seconde voie peut être empruntée pour la dissémination des métastases : la voie lymphatique. C'est la principale voie empruntée par les tumeurs malignes épithéliales [2, 14].

Figure n° 12 Schéma général de la carcinogenèse multi-étapes, d'après BEDU [2]



1.4.2.4. Phases cliniques du cancer

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

- une phase pré clinique qui correspond à la première partie de la phase locale, la cancer évolue sans être cliniquement perçu,

- une phase clinique qui débute suite à la découverte de la première masse tumorale, incluant la fin de la phase locale et la phase de généralisation.

Un cancer est cliniquement décelable lorsqu'il est constitué de 10^9 cellules. Lorsqu'il atteint 10^{12} cellules il entraîne la mort de l'individu [2].

1.4.3. Rappels sur le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire représente les modifications subies par une cellule pour se diviser en deux cellules filles identiques. Il comprend quatre phases différentes (cf. figure n° 13). Les phases G_1, S et G_2 sont rassemblées dans l'interphase. Sa durée moyenne varie énormément, elle est en moyenne de 2 à 4 jours.

- La phase G_1 correspond à la phase de synthèse protéique. Les cellules peuvent alors atteindre leur taille maximale, se différencier et accomplir les fonctions caractéristiques du type cellulaire auquel elles appartiennent. Elle dure environ 24 heures.

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

- La phase G_2 représente la phase du fuseau de division. Elle dure de 2 à 3 heures.

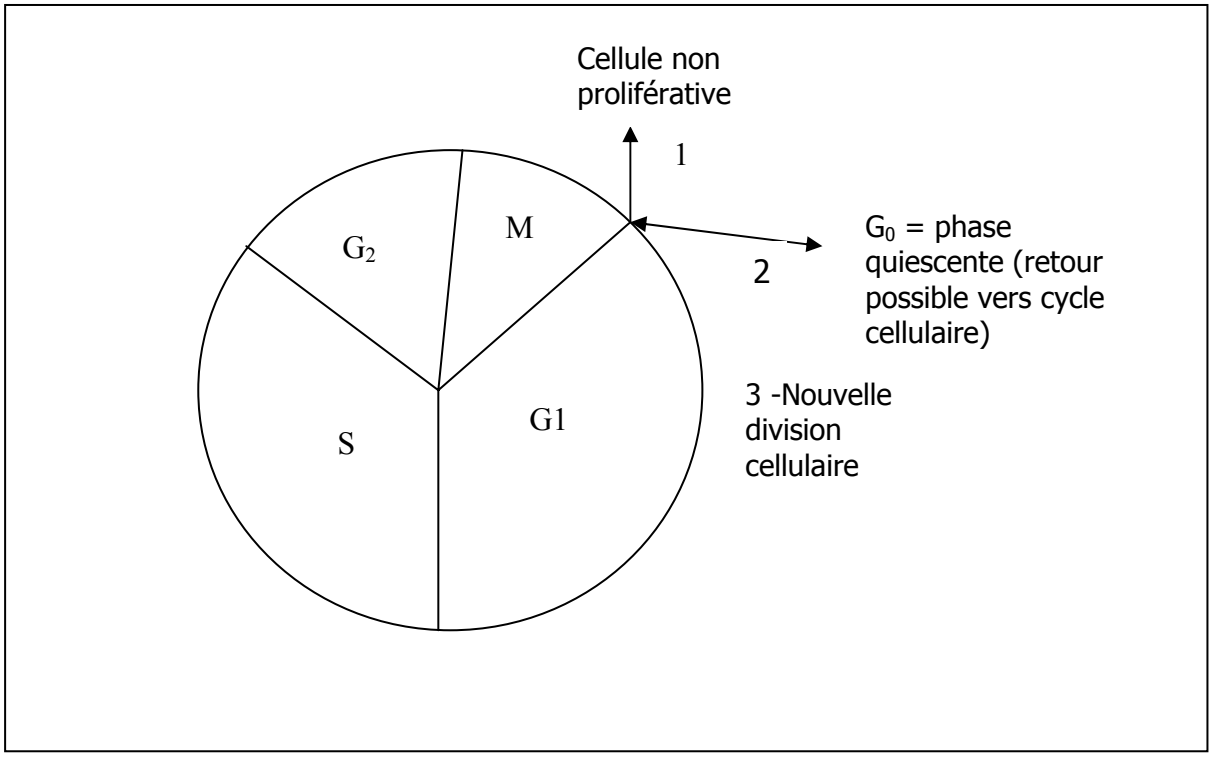
- La mitose conduit à la répartition du matériel génétique dans les deux cellules filles. Elle est divisée en six étapes : la prophase, le pro métaphase, la métaphase, l'anaphase, la télophase et la cytodiérèse. Elle dure de 1 heure à 1 heure et demie.

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

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

- le compartiment des cellules en division, dans le cycle cellulaire,
- le compartiment des cellules différenciées hors cycle appelées à disparaître par mort programmée,
- le compartiment des cellules en repos, en phase quiescente G_0. Elles sont capables, après avoir été stimulées, de rentrer en phase G_1 du cycle [2, 63].

Figure n° 13 Le cycle cellulaire, d'après MENTIERE [63]



Phase M : Mitose. Cette phase conduit à deux cellules filles. Ces dernières peuvent (1) ne pas proliférer et quitter définitivement le cycle cellulaire, ou (2) entrer en phase quiescente (G_0) en quittant temporairement le cycle cellulaire, ou encore (3) entamer un nouveau cycle de division cellulaire.
Phase G_1 : Phase de synthèse protéique.
Phase S : Phase de duplication de l'ADN.
Phase G_2 : Phase du fuseau de division.

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

Le tissu tumoral comporte également les trois compartiments cellulaires, mais dans ce cas la répartition n'est plus contrôlée. La population tumorale émergeante provient de la perte de capacité de mourir d'une partie des cellules ou bien de l'accélération de la progression du cycle cellulaire, ou encore de l'augmentation de la proportion de cellules incluses dans le pool de division cellulaire sous l'effet des oestrogènes par exemple [2, 63] (cf. 2.3.3.1.2.).

1.5. Classification histologique des tumeurs mammaires

Le tissu cancéreux est constitué de cellules cancéreuses disposées en formations plus ou moins structurées, et du stroma. Ce dernier est un tissu conjonctif, non tumoral, fourni par l'hôte, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales. Il représente une modification du tissu conjonctif de soutien normal de l'organe, qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal [27].

Les cellules cancéreuses se groupent selon la nature de la prolifération, c'est-à-dire le tissu d'origine, et selon son degré de différenciation ; une tumeur est d'autant plus différenciée qu'elle rappelle le tissu normal correspondant [27].

1.5.1. Adaptation à la médecine vétérinaire de la classification de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé)

La classification utilisée en médecine vétérinaire vient de la classification de HAMPE et MISDORP de 1974 citée par LAGADIC et COHN-BENDIT [46]. Elle repose essentiellement sur des critères morphologiques et s'inspire de la classification des cancers du sein chez la femme. Seuls les chats et les chiens figurent dans cette classification car ce sont chez ces deux espèces que les tumeurs mammaires sont le plus fréquentes [41, 54, 63].

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

Les dysplasies résultent d'altérations des mécanismes de prolifération et d'involution du tissu glandulaire au cours de ses modifications cycliques. On reconnaît des dysplasies typiques ou atypiques en fonction du degré de différenciation des cellules épithéliales que l'on y observe. Chez la chienne, les lésions dysplasiques du parenchyme glandulaire sont le plus souvent observées en association avec des tumeurs et leur évolution propre est difficile à déterminer. On peut toutefois les considérer comme des mastopathies précancéreuses, en effet il a été démontré que les chiennes atteintes de dysplasies atypiques présenteraient un risque significativement élevé de développer un carcinome plus de deux ans après la mastectomie [54].

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

La tumeur bénigne est ordinairement très différenciée, et reproduit fidèlement le tissu matriciel avec des caractères architecturaux et cytologiques proches des tissus normaux.

Enfin elle ne donne pas de métastases ni de récidive locale après une exérèse correcte [14, 132].

Les tumeurs bénignes représentent de 40 à 70% de l'ensemble des tumeurs mammaires chez la chienne [54]. Ces différences de pourcentage sont importantes et elles reflètent la difficulté de définir des critères objectifs de bénignité d'une tumeur mammaire. On considère donc que globalement 50 % des tumeurs mammaires de la chienne sont bénignes et d'excellent pronostic après exérèse.

Les adénomes représentent environ 80% des tumeurs bénignes, les autres sont des tumeurs mixtes [54].

On peut noter que, dans l'espèce canine, le pourcentage de tumeurs bénignes est significativement plus élevé que le pourcentage de tumeurs malignes jusqu'à l'âge de 3 ans. Les tumeurs mammaires bénignes apparaîtraient plus précocement que les tumeurs malignes [31].

A contrario, une tumeur maligne est définie sur trois plans.

Sur le plan macroscopique, elle est mal délimitée, non encapsulée, infiltrante et envahissant les tissus alentour. Les tumeurs malignes reproduisent plus ou moins fidèlement le tissu homologue normal.

Ensuite, au plan cytologique, les cellules tumorales se rapprochent plus ou moins des cellules homologues normales, mais de façon partielle. La dédifférenciation est plus ou moins accusée morphologiquement ou fonctionnellement.

Enfin, les cancers envahissent spontanément les tissus voisins, récidivent fréquemment, peuvent donner des métastases parfois très tardives et se terminent habituellement par la mort [14, 132].

Les tumeurs malignes glandulaires (ou adénocarcinomes) peuvent se développer à partir des canaux galactophores ou bien des lobules mammaires. Les adénocarcinomes sont qualifiés de typiques ou bien différenciés quand la prolifération rappelle le tissu d'origine, et d'atypiques ou de peu différenciés lorsque les caractères glandulaires sont moins nets (cf. figures n° 14, n° 15 et tableau n° III) [41, 54, 63].

Le pourcentage de tumeurs malignes est significativement supérieur à celui des tumeurs bénignes à partir de 7 ans [67]. Le développement de tumeurs mammaires malignes avant l'âge de 5 ans est rare [85].

Une étude, menée par PARLE *et al.*, réfute ceci et ne relève pas de différence significative entre les moyennes d'âge d'apparition des tumeurs mammaires malignes et bénignes [83].

La subjectivité de certaines analyses ainsi que l'existence rarement simultanée des différents critères évoqués explique la dénomination « tumeurs bénignes ou apparemment bénignes » utilisée dans la classification ci-dessous (cf. tableau III).

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

1 - CARCINOMES (tumeurs épithéliales malignes)

- a - adénocarcinomes ou carcinomes glandulaires
  - tubulaire : type simple ou complexe
  - papillaires : type simple ou complexe
  - papillaires kystiques : type simple ou complexe
- b - carcinomes solides (ou trabéculaires)
  - type simple ou complexe
- c - carcinomes à cellules fusiformes
  - type simple ou complexe
- d - carcinomes anaplasiques
- e - carcinomes des cellules squameuses
- f - carcinomes mucineux (ou mucipares)

2 – SARCOMES

- a - ostéosarcome
- b - fibrosarcome
- c - ostéochondrosarcome (fibro-lipo-ostéochondrosarcome) : sarcome combiné
- d - autres sarcomes

3 – TUMEURS MALIGNES MIXTES (carcino-sarcomes)

4 – TUMEURS BENIGNES OU APPAREMMENT BENIGNES

- a - adénomes
- b - papillomes
  - papillomes canaliculaires
  - papillomatose canaliculaire
- c - fibroadénomes
  - péri canaliculaire
  - intra canaliculaire
  - tumeur mixte bénigne
  - lésion fibro-adénomateuse totale
- d - tumeurs bénignes des tissus mous

5 – DYSPLASIES MAMMAIRES BENIGNES OU D'ASPECT BENIN

- 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
  - hyperplasie lobulaire non inflammatoire
  - hyperplasie lobulaire inflammatoire

Figure n° 14 Le tissu mammaire et les principales tumeurs mammaires, d'après BEDU et HOO-PARIS [2, 41]

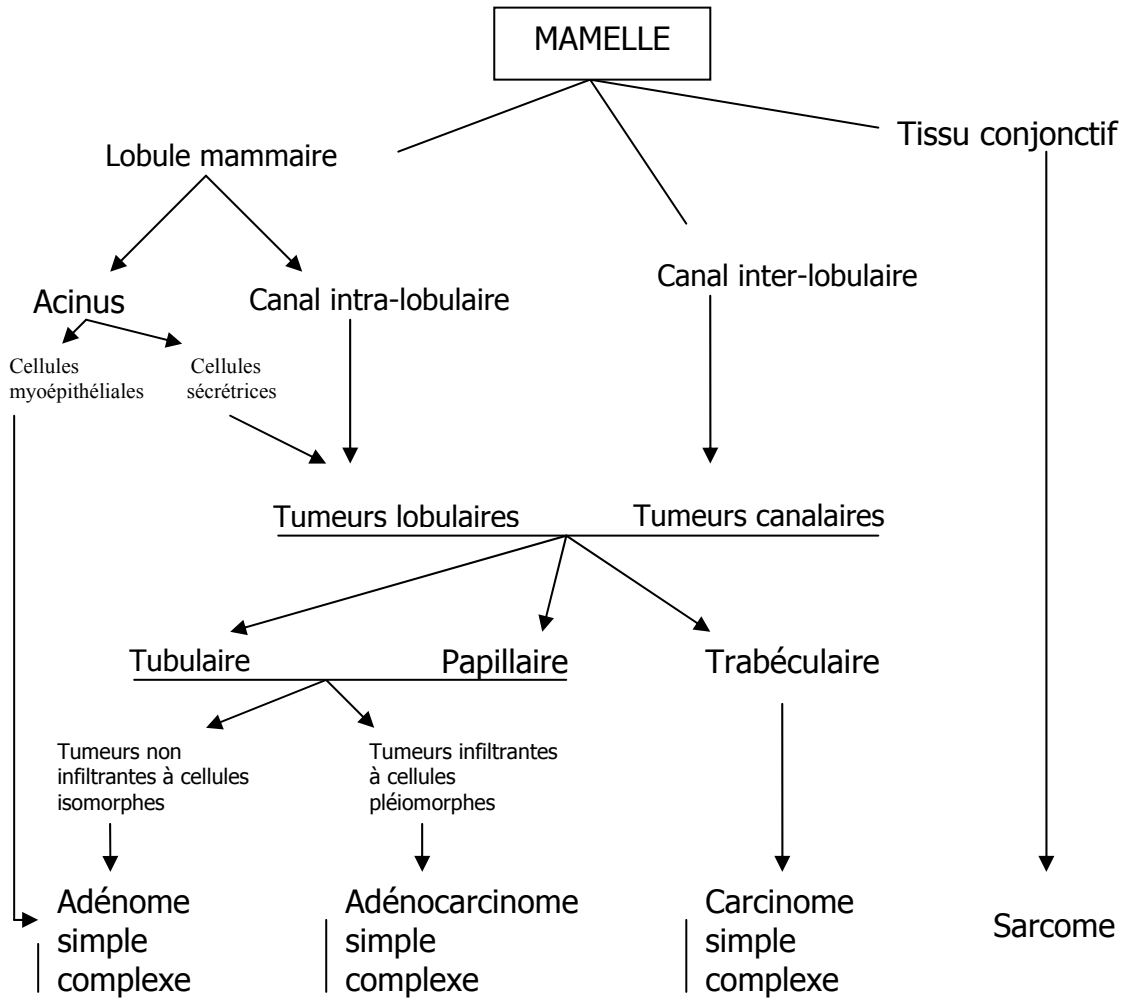
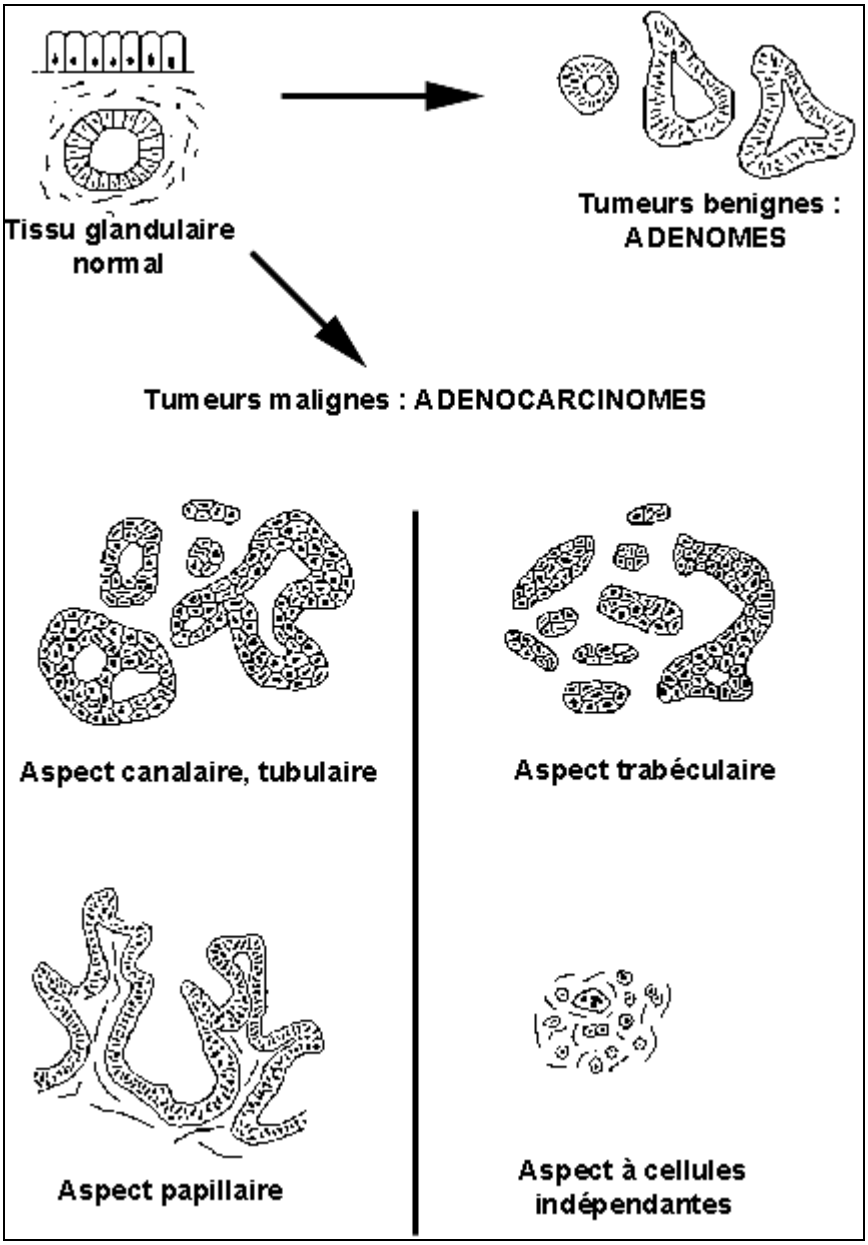


Figure n° 15 Différents types histologiques de tumeurs du sein chez la femme, d'après Faculté de médecine X. BICHAT [27]



Remarque : Seules les tumeurs malignes, dont le tissu d'origine est épithélial, sont représentées ici. Il existe également des sarcomes, tumeurs malignes des cellules conjonctives, non représentés sur cette figure.

Une nouvelle classification adaptée de celle des cancers du sein chez la femme adoptée par l'O.M.S. en 1981, a été proposée pour permettre une différenciation des adénocarcinomes, largement prépondérants (soit plus de 80 % des tumeurs malignes observées au laboratoire d'histocytopathologie vétérinaire de Maisons-Alfort (France 94) du 01/01/1990 au 31/12/1993) [46].

Elle distingue les tumeurs non infiltrantes, confinées à l'intérieur des limites canalaires ou lobulaires, et les tumeurs qui infiltrent le stroma périphérique [63] (cf. tableau n° IV).

80% des tumeurs mammaires canines malignes sont des adénocarcinomes, 10% sont des tumeurs mixtes malignes, soit les carcino-sarcomes, et enfin, 2% sont des sarcomes [54].

Tableau n° IV Classification des cancers du sein (O.M.S. 1981) adaptée aux chiennes, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT [54]

CARCINOMES
1 – Non infiltrants
a - carcinome intracanalaire
b - carcinome lobulaire in situ
2 – Infiltrants
a - carcinome canalaire infiltrant (adénocarcinomes de l'ancienne classification)
simple
complexe
b - carcinome lobulaire infiltrant (carcinome solide de l'ancienne classification)
c - carcinome de type épidermoïde
d - carcinome à cellules fusiformes
e - carcinome anaplasique
f - autres carcinomes

1.5.2. Grading histologique des tumeurs mammaires

La forte proportion de carcinomes mammaires de la chienne dans le groupe des adénocarcinomes a rendu utile l'utilisation d'un grading histologique à valeur pronostique. Le plus employé chez la chienne, également utilisé chez la femme, est celui de SCARFF, BLOOM, et RICHARDSON [41, 54, 63].

Il prend en compte trois critères auxquels sont attribués des points de 1 à 3 ; les formations tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses pour 10 champs à fort grossissement (cf. tableau n°V). Par contre, il ne concerne ni les tumeurs *in situ*, ni les formes particulières (fusiforme, épidermoïde, anaplasique ou autres) [54, 63].

Tableau n° V Critères histologiques du grading de SCARFF , BLOOM, et RICHARDSON d'après l'O.M.S, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT [54]

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

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

Une étude de survie, conduite pendant 3 ans après la résection mammaire, met en exergue une différence significative entre les taux de survie dans les populations de chiennes de tumeurs de grade I, de grade II ou de grade III (cf. tableau n° VI) [54]. Cependant ce grading ne prend pas en compte la présence ou non d'emboles lymphatiques ou vasculaires. Ces derniers sont les témoins de la dissémination métastatique de la tumeur. D'après LAGADIC *et al.* 1990 repris par LAGADIC et COHN-BENDIT [54], aucune chienne opérée d'une tumeur maligne associée à des emboles ne survit plus de deux ans après une mastectomie.

De plus la répartition dans la population de chaque grade figure aussi dans le tableau n° VI. Chez la chienne, les tumeurs de plus faible malignité (= grade I) sont les plus fréquentes [54].

Tableau n° VI Grade histologique selon SCARFF et BLOOM et malignité, d'après LAGADIC et COHN-BENDIT et MENTIERE [54, 63]

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

Parmi les autres gradings très utilisés figure celui de GILBERSTON qui prend en compte à la fois la caractère infiltrant de la tumeur, son pléiomorphisme mais aussi la présence d'emboles [41, 54] (cf. tableau n° VII).

Tableau n° VII Grading histologique de GILBERSTON, d'après HOO-PARIS et LAGADIC et COHN-BENDIT [41, 54]

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

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

Après avoir étudié la mamelle normale de la chienne, le processus de cancérogenèse ainsi que la nature histologique des tumeurs mammaires présentes chez la chienne, nous allons nous intéresser au rôle joué par les hormones endogènes et exogènes sur le développement des tumeurs mammaires.

2. Influence et mode d'action des hormones sexuelles sur l'apparition des tumeurs mammaires

Le rôle des hormones stéroïdiennes sexuelles dans le développement du cancer du sein, chez la femme, a été très étudié depuis de nombreuses années. De même, chez la chienne, différents éléments prouvent l'implication des hormones stéroïdes dans le développement des tumeurs mammaires.

2.1. La chienne comme modèle animal du cancer du sein

La recherche des récepteurs des hormones stéroïdes dans les tumeurs des tissus hormono-dépendants tels que le sein [48, 103], l'utérus, la prostate est systématique en médecine humaine. En effet, la possible hormono-dépendance de ces tumeurs permet différentes approches thérapeutiques telles que, par exemple, les thérapies anti-oestrogéniques. Il est donc important de trouver un modèle animal le plus proche possible de l'homme.

Les tumeurs mammaires de la chienne présentent de nombreuses caractéristiques communes au cancer du sein chez la femme.

2.1.1. Age d'apparition

Elles apparaissent spontanément [65, 87, 88].

L'âge moyen d'apparition du cancer du sein est de 54 ans. Ensuite, son incidence croit rapidement pour atteindre un pic entre 60 et 64 ans puis décroît régulièrement. L'âge moyen de diagnostic des tumeurs mammaires chez la chienne est de 9 à 11 ans [31, 83, 85].

2.1.2. Fréquence d'apparition

La fréquence d'apparition de ces tumeurs est élevée, voire même plus élevée chez la chienne que chez la femme [88]. Les cancers du sein sont les cancers les plus fréquents chez la femme, en France ils représentent 32% des nouveaux cas annuels.

Chez la chienne, les tumeurs de l'appareil génital femelle représentent les tumeurs les plus fréquentes (57.2%) (les tumeurs mammaires prédominantes), ensuite arrivent les tumeurs cutanées (19.5%) suivies des tumeurs des tissus mésenchymateux (7.6%). Cette répartition est semblable dans trois études [31, 67, 85], dans deux autres les tumeurs cutanées sont majoritaires [43, 44].

2.1.3. Environnement

Les chiennes et les femmes vivent dans un environnement assez similaire.

2.1.4. Comportement biologique des tumeurs mammaires

Le comportement biologique des tumeurs mammaires chez la chienne se rapproche de celui du cancer du sein chez la femme ; il inclut le type histologique, la possibilité de métastaser, la résurgence locale après exérèse, le taux de mortalité [87].

L'évolution rapide de ces tumeurs devrait, de plus, permettre une prompte évaluation des résultats des traitements entrepris [88].

Cependant certaines différences ont été relevées entre les deux espèces ; les lieux de métastases les plus fréquents (métastases osseuses et hépatiques possibles mais beaucoup plus rares chez la chienne que chez la femme), et les éléments ayant un réel intérêt pronostique, tels que l'infiltration des nœuds lymphatiques régionaux chez la femme qui ne présente pas d'importance réelle dans l'espèce canine [43, 82].

Le tumeurs mammaires canines sont considérées comme un bon modèle animal pour l'étude des mécanismes de prolifération mis en jeu dans la cancérogenèse du cancer du sein chez la femme [30, 43, 65, 82, 87, 88].

2.2. Effet protecteur de l'ovariectomie

Plusieurs éléments corroborent l'implication des hormones stéroïdiennes dans le développement des tumeurs mammaires chez la chienne.

2.2.1. Etude de SCHNEIDER, DORN et TAYLOR

Tout d'abord, l'effet protecteur de l'ovariectomie est décrit par de nombreux auteurs [31, 70, 78, 83, 102, 108].

L'étude utilisée comme référence au sujet de l'effet protecteur de l'ovariectomie sur le développement de tumeurs mammaires est l'étude rétrospective menée par SCHNEIDER, DORN et TAYLOR [108] en Californie en 1969.

Le groupe de chiennes observées, dans cette étude, est constitué par des chiennes traitées à l'Alameda County. Seules les chiennes, dont l'analyse histologique des tumeurs mammaires excisées confirme un adénocarcinome ou une tumeur mixte maligne, sont retenues. 93 cas sont étudiés de juillet 1963 à juin 1965.

Les 105 témoins sont des chiennes traitées à l'Alameda County de juillet 1963 à mars 1966, n'ayant jamais présenté de tumeurs d'aucun type (toute lésion présente sur ces chiennes est analysée histologiquement). Les chiennes présentant des lésions mammaires non néoplasiques sont exclues du groupe témoin afin d'éviter tout biais relatif à la présence d'une lésion mammaire pré-néoplasique.

Les propriétaires des cas et des témoins ont été questionnés pendant le printemps et l'été 1966. Pour chacun, des informations démographiques sont collectées (date de naissance, race du père et de la mère), ainsi que des informations sur la vie de reproduction (ovariectomie, date de cette dernière, lactation de pseudo gestation, nombre de gestations précédentes). Ces données rapportées par les propriétaires sont comparées à celles collectées auprès des vétérinaires traitants. En cas de désaccord, les informations retenues sont celles des propriétaires au sujet de la démographie, et celle des vétérinaires dans le domaine médical.

Les résultats indiquent qu'il existe une relative protection pour les chiennes castrées. Le risque de développer une tumeur mammaire chez une chienne stérilisée correspond à 12% du risque de développer une tumeur mammaire chez une chienne intacte. Cet effet est présent tout autant lors d'adénocarcinomes que de tumeurs malignes mixtes.

Les chiennes stérilisées sont divisées en trois groupes selon la date de leur ovariectomie : avant le premier oestrus, après le premier oestrus, ou après 2 oestrus ou plus.

Les chiennes stérilisées avant le premier oestrus présenteraient un risque très réduit de développer des tumeurs mammaires ; l'incidence des tumeurs est alors de 0.5%. Si la stérilisation est réalisée après le premier oestrus, le risque relatif du développement de tumeurs mammaires est de 8%, après le second oestrus il est de 26%.

2.2.2. Age limite de l'effet protecteur de l'ovariectomie

Il semble que le risque relatif de développer des tumeurs mammaires est d'autant plus faible que l'ovariectomie est réalisée précocement [19, 78, 83].

Une controverse s'est développée à propos de l'âge jusqu'auquel l'ovariectomie offre une réelle protection.

Certains auteurs affirment qu'il n'y a plus d'effet protecteur si l'ovariectomie est réalisée après l'âge de 2 ans et demi ; soit environ 5 cycles oestraux [78, 108].

D'autres soutiennent que l'effet protecteur est conservé même après 2 ans et demi [83], jusqu'à l'âge de 7 ans [70], voire de 13 ans [19].

Ou encore que l'effet protecteur d'une ovariectomie tardive (après l'âge de 2 ans et demi), n'est valable que vis-à-vis des tumeurs mammaires bénignes et non des malignes [31, 102].

2.2.3. Explications possibles de cet effet protecteur

L'effet promotionnel des oestrogènes doit être exercé dans les premières années de la vie de la chienne ; en effet, il a été noté que l'ovariectomie est plus efficace dans la prévention des tumeurs mammaires si elle est réalisée avant le premier oestrus, par rapport à une ovariectomie réalisée après deux cycles ou plus [78].

On peut donc déduire que la période allant de l'exposition aux facteurs causals au développement clinique de la tumeur est longue, puisque l'âge moyen de détection des tumeurs mammaires chez la chienne se situe entre 9 et 11 ans [78].

L'effet protecteur de l'ovariectomie peut être expliqué par la baisse des taux circulants d'hormones stéroïdes sexuelles et l'arrêt de leur sécrétion cyclique [19, 70].

Chez les jeunes chiennes, deux hypothèses sont émises : une diminution du nombre de cellules mammaires susceptibles de subir une transformation tumorale ou bien une protection vis-à-vis de l'initiation tumorale par un blocage du développement mammaire [19, 70].

Chez les chiennes âgées, l'effet protecteur peut être du à une inhibition de la transformation néoplasique des lésions pré néoplasiques ou bien au blocage de l'évolution des lésions subcliniques hormono dépendantes [19, 70].

D'autre part, la répartition par sexe montre une grande prédominance des tumeurs mammaires chez la femelle : seulement 1 à 2 % des tumeurs mammaires sont observées chez le mâle [33, 67]. Elles sont fréquemment associées à des anomalies hormonales, telles que l'existence d'une production d'œstrogènes d'origine tumorale lors de sertolinome [2].

2.3. Les oestrogènes

2.3.1. Physiologie

Ce sont des hormones stéroïdes sexuelles femelles, dérivant du métabolisme du cholestérol, sécrétées principalement par l'ovaire et le placenta, induisant l'œstrus, d'où leur nom [56].

Les principales hormones estrogènes naturelles sont l'estrone et l'œstradiol [56].

Il existe des estrogènes de synthèse tels que l'éthylnyl oestradiol sélectionné pour la conservation de son action par voie orale. Il existe également des oestrogènes non stéroïdiens dérivés du stilbène dont le diéthylstilboestrol (DES) utilisé comme anabolisant chez les animaux, dont les propriétés cancérogènes ont été dénoncées en 1979 [56].

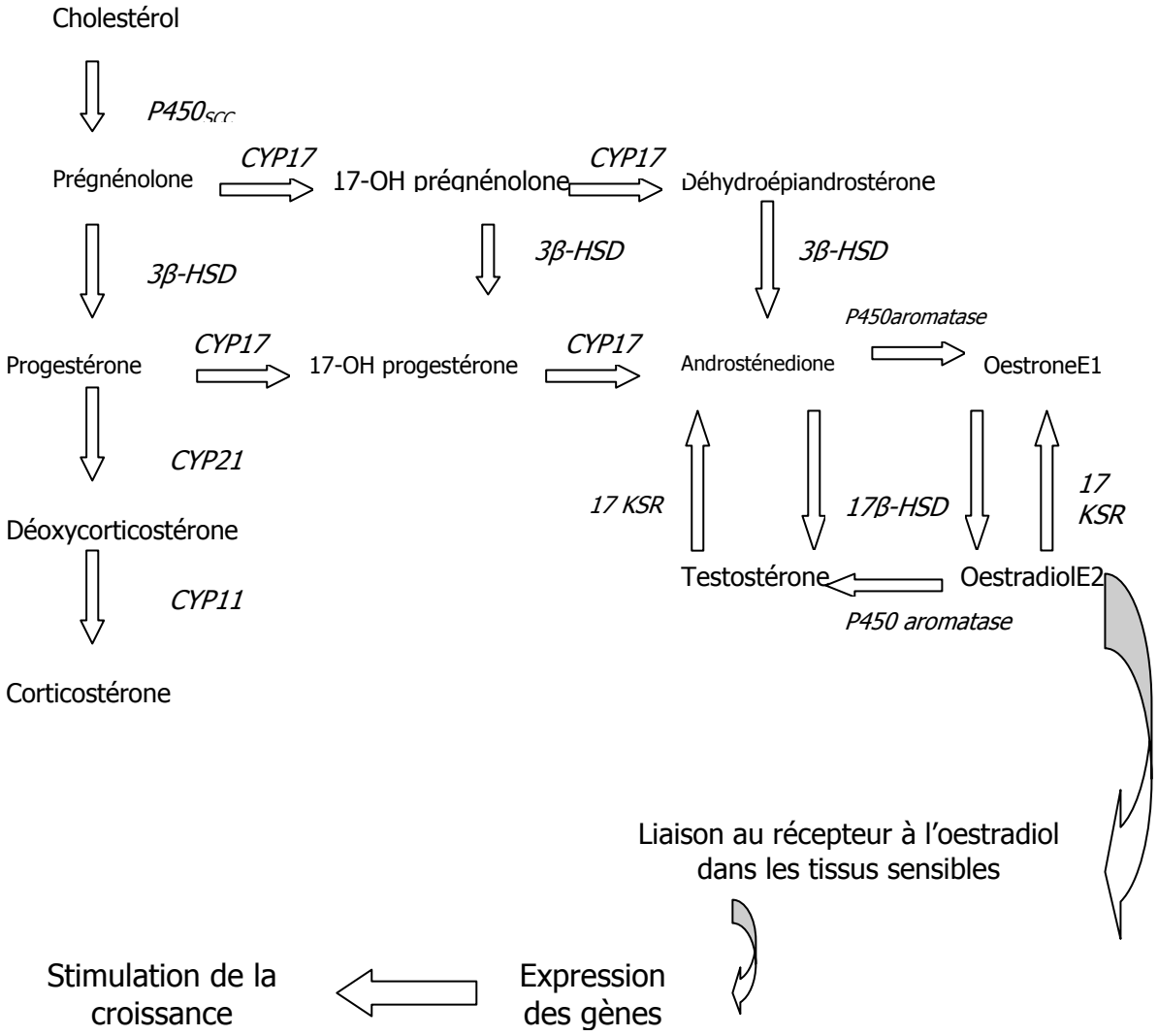
Enfin il existe des oestrogènes végétaux dans un certain nombre de plantes dont les légumineuses, ce sont des isoflavones, de la génistéine, du coumestrol [56].

2.3.1.1. Synthèse des oestrogènes

La biosynthèse des oestrogènes est longue, elle utilise comme précurseur le cholestérol alimentaire. La thèque interne du follicule ovarien synthétise des androgènes. Les androgènes synthétisés diffusent alors vers le milieu extérieur et sont captés par les cellules de la granulosa pourvues en aromatase. Ces dernières les aromatisent en oestradiol et en oestrone (cf. figure n° 16) [11, 56].

Figure n° 16 Synthèse des oestrogènes, sensibilité des tissus aux oestrogènes, d'après CLEMONS et GLOSS, et LEFRANCOIS et TIRET [11, 56]

3β-HSD = 3 β-HydroxySteroid Deshydrogénase, 17β-HSD = 17 β-HydroxySteroid Deshydrogénase, 17-KSR = 17 – kétosteroid réductase, P450scc = P450 Side Chain Clivage, CYP17 = 17 β hydroxylase, CYP21 = 21- hydroxylase, CYP11 = 11 β hydroxylase



2.3.1.2. Régulation de la sécrétion

La régulation des fonctions gonadiques de sécrétion s'effectue à différents niveaux. La GnRH ou gonadolibérine est sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. Il en résulte une libération progressive et soutenue de FSH (Folliculo Stimulating Hormone) et de LH (Luteinizing Hormone) qui aboutit à la croissance finale des follicules et à l'ovulation. La progestérone tant qu'elle sera sécrétée inhibera tout libération en quantité

importante de GnRH empêchant toute décharge cyclique de LH et FSH dans l'hypophyse. Ce n'est qu'après la lutéolyse, lorsque le taux de progestérone aura baissé, que cette inhibition sera levée et qu'un nouveau cycle reprendra avec la maturation d'un nouveau follicule, après un anoestrus prolongé chez la chienne [64].

2.3.1.3. Diffusion des oestrogènes

Les estrogènes sont véhiculés dans le plasma sous deux formes : une forme libre seule active, et une forme liée à des protéines par des liaisons faibles.

Ces hormones sont liposolubles et diffusent aisément dans l'organisme, seuls certains tissus vont être sensibles à leur action car leurs récepteurs possèdent des récepteurs spécifiques (cf. figure n° 16).

Ces récepteurs hormonaux sont des protéines nucléaires et cytoplasmiques qui possèdent une forte affinité pour l'hormone, et qui fixent réversiblement l'oestradiol-17 β [24].

Il existe deux types de récepteurs aux estrogènes [56].

Chez l'adulte, le récepteur α est exprimé dans l'ovaire, l'oviducte, l'utérus, la glande mammaire, l'hypophyse, l'hypothalamus, le cortex, les vaisseaux sanguins, le muscle squelettique, la moelle osseuse.

Le récepteur β, plus petit que le récepteur α, possède une affinité équivalente pour l'œstradiol. Il est retrouvé dans l'ovaire, l'hypothalamus, le cortex et les poumons.

De possibles inter régulations existent entre les deux types de récepteurs [56].

2.3.1.4. Action biologique des oestrogènes

L'action biologique des estrogènes se situe à plusieurs niveaux [56].

Tout d'abord, les estrogènes exercent une activité de maturation sur les follicules. Leur action se situe principalement au niveau de la multiplication cellulaire, particulièrement sur la réplication de l'ADN. Les estrogènes ont une action stimulante sur les contractions de l'utérus. Ils jouent un rôle direct dans le développement de la glande mammaire.

Ensuite, les estrogènes exercent une action sur le catabolisme protéique.

Enfin ils provoquent la vasodilatation des vaisseaux.

2.3.2. Les récepteurs aux oestrogènes (ER)

2.3.2.1. Méthodes utilisées

Les deux méthodes utilisées ont pour but de détecter et de quantifier les récepteurs hormonaux à l'œstrogène (et à la progestérone) dans les tumeurs mammaires [41, 63, 90].

La méthode biochimique a été très utilisée dans ce domaine. Un broyage tissulaire de l'échantillon suivi d'une ultracentrifugation permet de recueillir le cytosol cellulaire. Ce dernier est incubé en présence de molécules telles que l'œstradiol réagissant avec les récepteurs hormonaux. Puis une procédure Dextran Coated Charcoal (DCC) sépare les formes libres des formes associées aux récepteurs [41, 63, 90].

La concentration en stéroïdes liés restant dans la solution est alors identifiée par scintigraphie : elle correspond à la concentration en récepteurs hormonaux généralement exprimée en fmol/mg de protéines cytosoliques [41, 63, 90].

Une méthode plus récente que la précédente est désormais utilisée. La méthode immunohistochimique utilise des anticorps dirigés contre les récepteurs à l'œstrogène ou à la progestérone sur des coupes cellulaires. Le complexe formé est ensuite mis en évidence par une réaction colorimétrique. Cet immunomarquage est alors chiffré par comptage microscopique des zones marquées. Les résultats sont exprimés sous la forme d'un pourcentage correspondant au nombre de cellules tumorales positives sur le nombre de cellules tumorales totales [41, 63, 90].

La seconde méthode peut être utilisée sur des prélèvements inclus en paraffine, et permet donc des études rétrospectives et une utilisation en routine vétérinaire, alors que la première nécessite du tissu frais ou congelé [41, 63, 90].

De plus, l'immunohistochimie nécessite moins de tissus et préserve la structure tissulaire [41, 63, 90].

Enfin, l'utilisation de l'immunohistochimie permet d'éviter les faux positifs dus à l'expression des récepteurs dans le tissu sain en marge de la tumeur : seules les cellules appartenant au tissu tumoral sont observées et comptabilisées alors qu'avec la technique biochimique, une partie du tissu sain peut être centrifugé et donc mélangé avec le tissu tumoral [41, 63, 90].

Elle apparaît donc aujourd'hui comme la technique offrant le plus de perspectives d'études et de nombreux avantages notamment celui d'une meilleure précision des résultats lors de l'observation des lames histologiques [41, 63, 90].

2.3.2.2. Etude des résultats des récepteurs aux oestrogènes

La présence de récepteurs aux oestrogènes dans les tumeurs mammaires canines a été décrite par de nombreux auteurs et ce dès la fin des années 70 [15, 18, 36, 61, 65, 77, 87, 94, 102].

Plus récemment suite à l'utilisation de la méthode immunohistochimique, ils ont été détectés dans le tissu mammaire normal [16, 18, 94, 102] (cf. 2.5.3.2.1.).

Environ 80% des tumeurs mammaires et 95% du tissu mammaire normal expriment des concentrations détectables de récepteurs aux oestrogènes, de récepteurs à la progestérone ou bien les deux [20].

Les modifications néoplasiques des glandes hormono dépendantes peuvent ne pas altérer la capacité de la tumeur à répondre aux hormones, et à synthétiser des récepteurs hormonaux spécifiques ; ou bien au contraire induire la formation de récepteurs hormonaux différents. Ce fait explique certainement l'absence de réponse au traitement hormonal dans le cas de certaines tumeurs contenant des récepteurs aux œstrogènes (ER +) [86].

- <u>Variations topographiques et raciales de l'expression des récepteurs aux oestrogènes</u>

Le dosage biochimique des récepteurs aux oestrogènes dans le tissu mammaire sain montre des variations. Les chiennes plus âgées, les mamelles caudales expriment davantage les récepteurs aux oestrogènes [20] (cf. figure n° 17).

On peut évoquer le fait que la majorité des tumeurs mammaires se développent sur les mamelles caudales de la chienne [22].

Aucune corrélation significative entre la concentration en récepteurs aux oestrogènes [ER] et la race n'a été mise en évidence [66, 82, 83, 88], ni avec l'âge [18, 20, 66, 83, 88, 94] (cf. figure n° 18).

Cependant, une plus faible concentration de récepteurs a été observée par DONNAY *et al.* chez les chiennes en bonne santé âgées de moins de 5 ans [20].

Figure n° 17 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal de chiennes en bonne santé en fonction de la topographie des mamelles, d'après DONNAY et al. [20]

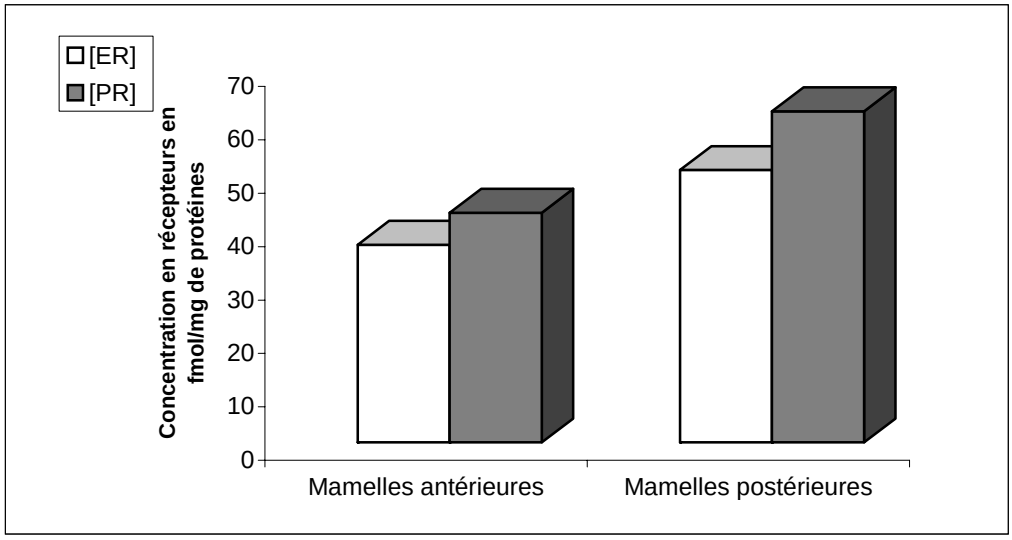
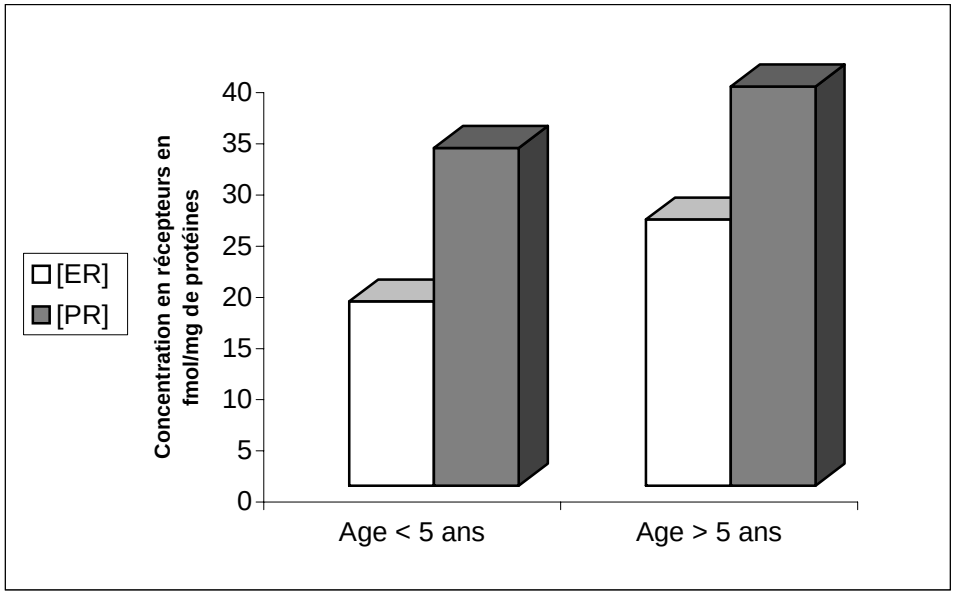


Figure n°18 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal de chiennes en bonne santé en fonction de l'âge des chiennes, d'après DONNAY et al. [18]



- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes selon le stade du cycle sexuel

L'expression des récepteurs varie au cours du cycle sexuel de la chienne, cette variation est proche de celle observée dans le tissu mammaire normal. Ceci pourrait indiquer que les mécanismes de régulation sont identiques dans le tissu normal et dans le tissu tumoral [20].

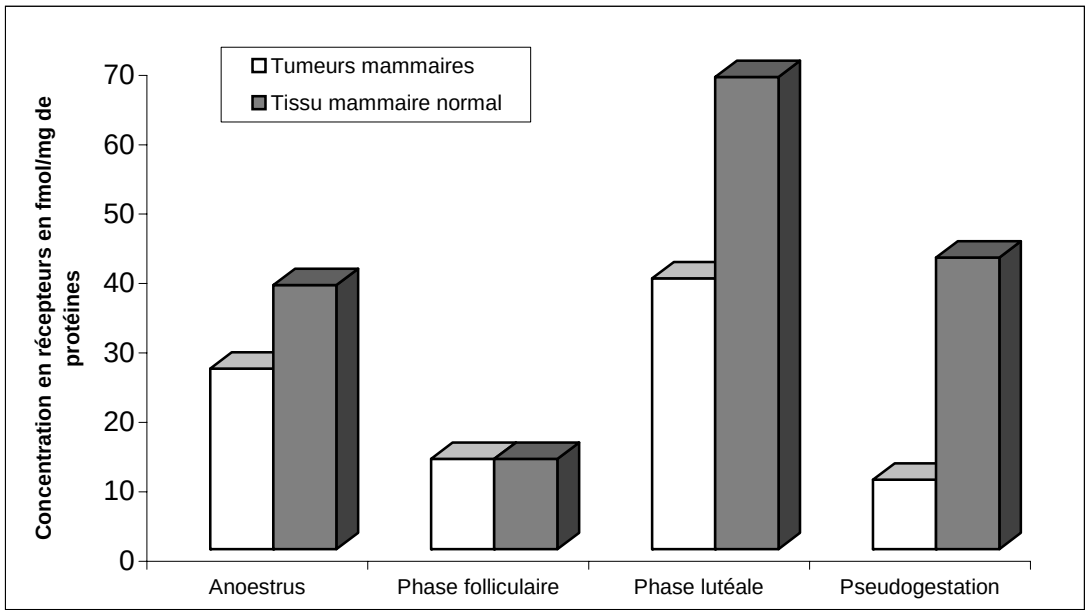
La concentration en récepteurs aux oestrogènes est plus importante en phase lutéale qu'en phase folliculaire ou qu'en pseudo gestation ou qu'en anoestrus [18, 20, 94] (cf. figure n° 19). Elle est maximale au milieu de la phase lutéale.

Ceci est paradoxal avec l'induction des récepteurs aux oestrogènes par les oestrogènes et la réduction de leur expression par la progestérone. Il est possible que chez la chienne, comme ce qui a été observé chez les rongeurs, les récepteurs aux oestrogènes soient induits par la prolactine pendant la seconde moitié de la phase lutéale du cycle oestral de la chienne, lorsque le taux de progestérone commence à décroître [18].

Aucune liaison entre la concentration en récepteurs aux oestrogènes [ER] et l'activité reproductrice (nombre de gestations, lactations de pseudo gestation, régularité du cycle oestral) de la chienne n'a été démontrée [18, 20, 66, 83, 88, 94] (cf. figure n° 19).

Toutefois pour certains auteurs, dans le tissu tumoral, les récepteurs aux oestrogènes seraient exprimés en plus grande quantité chez les chiennes qui ont des cycles sexuels réguliers et un passé de pseudo gestation [41].

Figure n° 19 Variations de la concentration en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du stade du cycle sexuel, d'après DONNAY et al. [20]



- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes en fonction de l'environnement endocrine de la chienne (ovariectomie et traitement aux progestagènes)

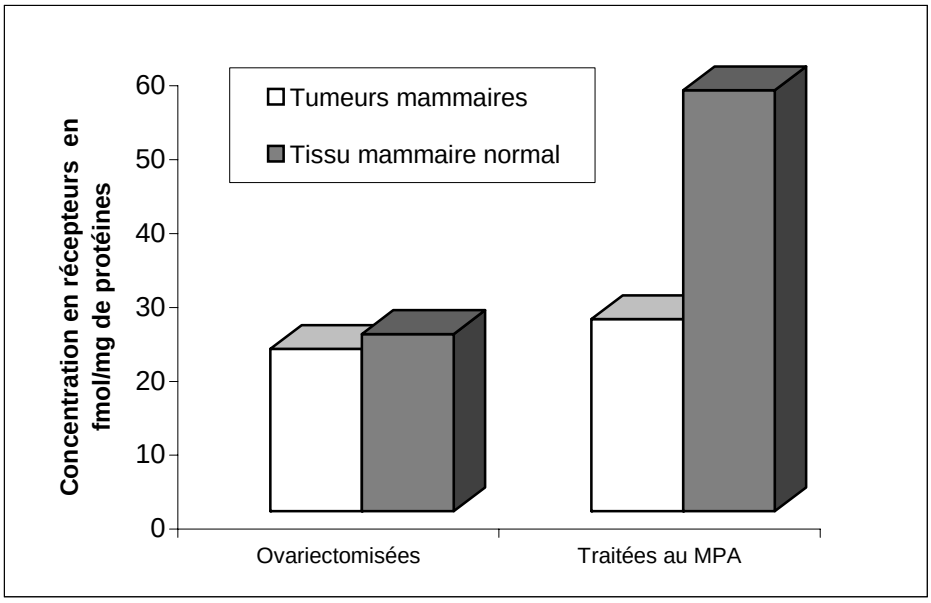
De façon surprenante, pour de nombreux auteurs, la présence des ovaires n'influencerait pas l'expression des récepteurs aux oestrogènes [18, 66, 95].

Néanmoins, une étude postule que l'environnement endocrine influe sur le statut en récepteurs hormonaux ; un environnement pauvre en oestrogènes, tel que chez les chiennes ovariectomisées, favoriserait le développement de tumeurs mammaires dépourvues de récepteurs aux oestrogènes (ER -) ; à l'opposé, la croissance des clones cellulaires présentant des récepteurs aux oestrogènes (ER +) serait favorisée chez les chiennes intactes [118].

De nombreux auteurs ont observé une absence de relation significative entre les concentrations en récepteurs aux oestrogènes et les traitements aux progestagènes de synthèse [18, 20, 66, 88, 94].

Chez la femme, il est rapporté qu'un traitement aux progestagènes de synthèse induirait une réduction de l'expression des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone.

Figure n° 20 Variations de la concentration en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du statut hormonal, d'après DONNAY et al.[20]
(MPA = acétate de médroxyprogestérone)



- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes en fonction de la taille anatomique de la tumeur

Aucune liaison entre la concentration en récepteurs aux oestrogènes [ER] et la taille anatomique de la tumeur n'a été démontrée [13].

Une fréquence plus élevée de récepteurs aux oestrogènes a été mise en évidence dans les tumeurs mammaires mutinodulaires par rapport aux tumeurs uniques [66, 88].

- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes en fonction du caractère bénin ou malin de la tumeur mammaire

Les récepteurs aux oestrogènes ont été identifiés dans 50% des tumeurs mammaires malignes et dans 70% des tumeurs bénignes de la chienne [41, 117].

D'autre part, le tissu mammaire normal, les lésions tumorales bénignes et les adénocarcinomes contiennent plus de récepteurs aux oestrogènes que les lésions tumorales malignes (carcinomes et sarcomes) [18, 20, 61, 87, 94, 102] (cf. figure n° 21).

La concentration en récepteurs aux oestrogènes est significativement supérieure dans le tissu mammaire normal que dans le tissu tumoral et ce même en excluant les sarcomes et les carcinomes [20].

Ceci suggère une différence de régulation ou bien une perte de capacité d'expression des récepteurs entre le tissu mammaire normal et le tissu tumoral [31, 94].

La présence de récepteurs aux oestrogènes semble être inversement proportionnelle à la malignité de la tumeur [61, 78, 95].

Les concentrations en récepteurs sont plus élevées dans les lésions bénignes des chiennes ayant également développé des tumeurs malignes que dans celles des chiennes qui n'ont pas développé d'autres tumeurs. Il a été émis l'hypothèse que l'incidence des récepteurs aux oestrogènes est supérieure dans les lésions bénignes car elles sont mieux différenciées [61]. Ceci n'est pas unanimement démontré dans les études utilisant la méthode biochimique [65, 66].

- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes selon le type histologique de la tumeur mammaire

Ensuite, les récepteurs aux hormones stéroïdes sexuelles ont été identifiés dans tous les types histologiques de tumeurs mammaires [18, 20, 21, 61, 65, 66, 94].

Les mêmes variations d'expression des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sont rapportées par plusieurs auteurs [18, 21, 61, 65, 66, 94]. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les concentrations en récepteurs

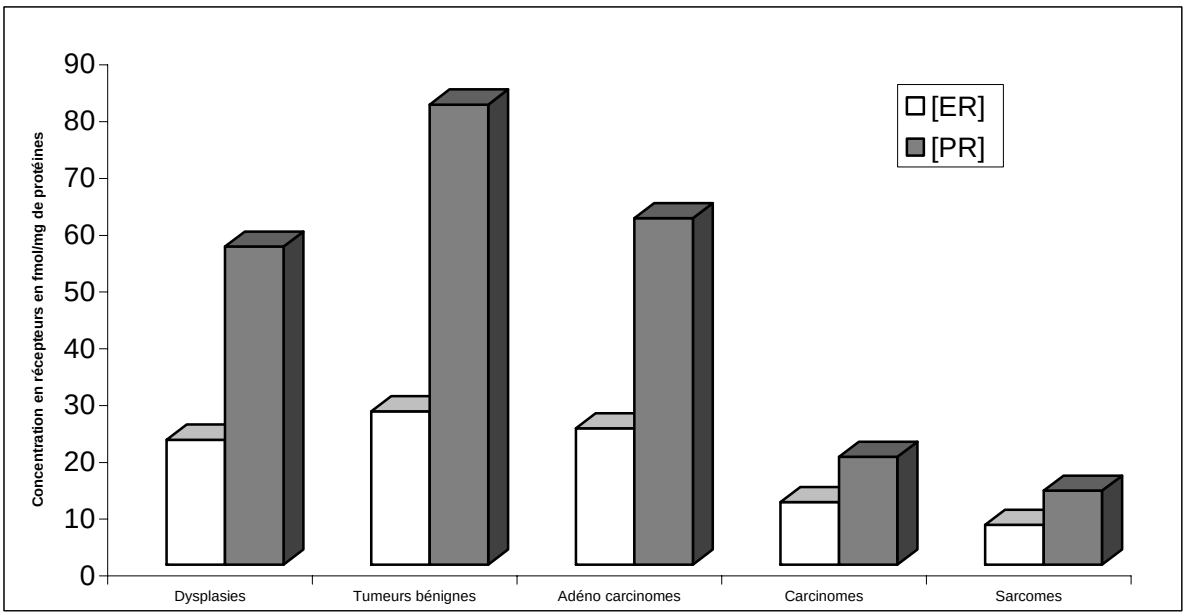
aux oestrogènes et à la progestérone entre les tumeurs bénignes, les dysplasies ou les adénocarcinomes.

La proportion de tumeurs présentant des récepteurs aux oestrogènes (ER+) et à la progestérone (PR+) est plus importante dans le cas des dysplasies, tumeurs bénignes et adénocarcinomes que dans le cas des sarcomes et des carcinomes. De plus, les concentrations en récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sont significativement plus faibles dans les carcinomes et les sarcomes que dans les autres types de lésions [18, 20, 21] (cf. figure n° 21). Cette décroissance peut être reliée au stade de la tumeur ou encore au taux de prolifération des carcinomes [21].

Il faut noter toutefois que la présence d'une lésion contiguë n'altère pas l'expression de récepteurs dans le tissu mammaire normal, par comparaison avec l'expression des récepteurs dans le tissu mammaire distant de la tumeur [21]. La concentration en récepteurs dans le tissu mammaire normal adjacent ou éloigné des tumeurs mammaires ne varie pas significativement en fonction du type de tumeurs mammaires retirées simultanément [21].

Certains auteurs décrivent que les sarcomes sont tous dépourvus de récepteurs aux oestrogènes, et ce, certainement à cause de l'absence d'éléments épithéliaux dans ces lésions [61, 65].

Figure n° 21 Variations des concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et à la progestérone ([PR]) en fonction du type histologique des tumeurs mammaires des chiennes, d'après DONNAY et al. [18]



- Variations de l'expression des récepteurs aux oestrogènes dans les métastases de tumeur mammaire

Les métastases locales ou éloignées sont fréquemment dépourvues des deux types de récepteurs [31, 94, 96]. Leur croissance semble être autonome et ne plus être soumise à une régulation hormonale [31].

L'absence de récepteurs hormonaux dans les métastases peut d'ailleurs expliquer le fait qu'aucun bénéfice n'ait été démontré pour la pratique d'une ovariectomie simultanée à la résection chirurgicale des tumeurs mammaires [78, 95, 96]. Malgré l'ablation de la tumeur primitive, les métastases en résultant et la mort ont lieu sous 2 ans chez 60% des chiennes présentant un carcinome infiltrant [78].

Cependant la pratique d'une ovariectomie simultanément peut être un adjuvant possible au traitement afin d'éviter le développement de tumeurs mammaires sur d'autres mamelles [96].

- L'expression des récepteurs aux oestrogènes comme facteur pronostic

Enfin, la survie des chiennes porteuses de tumeurs mammaires possédant des récepteurs aux oestrogènes et/ou des récepteurs à la progestérone est significativement supérieure après résection chirurgicale à celles porteuses de tumeurs ER – et/ou PR – [62, 66].

Les tumeurs canines possédant un niveau significatif de récepteurs aux oestrogènes répondraient plus favorablement à une thérapie antioestrogénique [77]. Toutefois, l'effet oestrogénique ou antioestrogénique est encore mal connu chez la chienne. Les antioestrogènes ont un effet très controversé chez la chienne. L'effet oestrogénique serait prédominant [31].

Ceci rejoint ce qui est observé chez la femme : à savoir que l'expression des récepteurs aux oestrogènes, et particulièrement le fait d'identifier des récepteurs aux oestrogènes à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme [55], est en relation avec un temps de survie plus long et une meilleure réponse aux traitements hormonaux [41, 103].

- Controverse au sujet de la réalisation d'une ovariectomie simultanément à une résection chirurgicale des mamelles

Dans une étude rétrospective datant de 2000 réalisée par SORENMO *et al.* [118], les propriétaires et les vétérinaires de 137 chiennes ayant présenter un carcinome mammaire sont interrogés.

Les informations collectées sont : l'âge auquel l'ovariohystérectomie a été pratiquée, l'âge à partir duquel la tumeur s'est développée, la taille et le nombre de tumeurs, le type d'opération chirurgicale réalisée (nodulectomie, résection mammaire partielle ou totale), la classification histologique, la dissémination tumorale (vasculaire et/ou lymphatique), la rémission éventuelle, la cause du décès, la durée de la survie.

Afin d'étudier l'effet de l'ovariectomie et l'importance éventuelle de la date de cette opération, les chiennes sont classées en trois groupes :

- les chiennes présentant des tumeurs mammaires, non stérilisées (ni antérieurement ni postérieurement à l'exérèse des tumeurs mammaires), (groupe 1)

- les chiennes présentant des tumeurs mammaires stérilisées simultanément à l'exérèse chirurgicale des tumeurs mammaires ou dans les deux ans précédant le développement des tumeurs mammaires, (initialement ce groupe était divisé en deux – stérilisation simultanée à la résection mammaire et stérilisation réalisée dans les deux ans précédant le développement des tumeurs mammaires - . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces groupes, les auteurs ont alors décider de les rassembler en un seul groupe), (groupe 2)

- les chiennes présentant des tumeurs mammaires stérilisées plus de deux ans avant le développement des tumeurs mammaires, (groupe 3).

La survie des chiennes ayant subi une ovariectomie simultanément à la mastectomie ou dans les 2 ans autour (groupe 2) (médiane de survie = 755 jours) est significativement plus longue que les chiennes non stérilisées (groupe 1) (médiane de survie = 286 jours) et que les chiennes stérilisées plus de deux ans avant la résection mammaire (groupe 3) (médiane de survie = 301 jours) .

L'ovariohystérectomie apparaît comme une adjonction effective à la résection chirurgicale des mamelles. Ce bénéfice décroît lorsque l'intervalle entre l'ovariectomie et l'exérèse des tumeurs mammaires augmente. Ce prolongement de l'intervalle peut être associé à un déclin graduel de l'expression des récepteurs hormonaux et par conséquent, à une diminution du bénéfice de l'ablation des ovaires. L'analyse serait encore plus probante si les chiennes sélectionnées présentaient exclusivement des tumeurs contenant des récepteurs aux oestrogènes (ER+), cette donnée n'est pas encore accessible aux vétérinaires en routine [118].

Un dilemme se pose en considérant d'une part, les résultats de cette étude et, d'autre part, que l'effet protecteur de l'ovariohystérectomie sur le développement de tumeurs mammaires chez la chienne est minime si elle est réalisée après l'âge de 2 ans et demi. Si une chienne n'est pas stérilisée avant son second oestrus, est-il plus protecteur de la stériliser lorsqu'elle sera plus âgée, ou bien, lorsqu'elle aura développé des tumeurs mammaires ? [118]

De plus, il a été émis l'idée que la pratique d'une ovariectomie simultanément à la résection chirurgicale des tumeurs mammaires peut diminuer l'incidence d'apparition de tumeurs mammaires sur les mamelles restantes [96].

Cet effet protecteur n'est pas admis par tous les auteurs : dans leur étude datant de 1998, MORRIS *et al.* [78] n'ont trouvé aucune influence d'une ovariohystérectomie réalisée au moment de la résection chirurgicale de tumeurs mammaires bénignes sur le risque, pour la chienne, de développer ultérieurement d'autres tumeurs mammaires [78], ni sur la survie de la chienne [78, 95, 96].

Enfin, d'autres auteurs ont soumis l'hypothèse que l'ablation des ovaires pourrait accélérer la formation de cellules tumorales ne répondant plus aux hormones [121].

2.3.3. Génotoxicité des oestrogènes

2.3.3.1. Action activatrice des oestrogènes sur la division cellulaire

Les scientifiques n'ont considéré, jusqu'à très récemment, que l'action activatrice des oestrogènes sur la division cellulaire. L'hormone agit en augmentant le risque de faire proliférer des cellules dont l'ADN aurait été endommagé par exemple, par une mutation spontanée ou par un agent toxique de l'environnement [2, 40]. L'augmentation du nombre d'événements mitotiques peut donner lieu à une instabilité génomique et à une initiation de la malignité pendant la division cellulaire [109].

Les oestrogènes, à faible dose, stimulent la prolifération cellulaire dans leurs tissus cibles.

2.3.3.1.1. Diminution de la durée de la phase G1

Premièrement, ils diminuent le temps d'une génération en diminuant la durée de la phase G_1, principalement, et de la phase S. Les oestrogènes induisent l'expression de la cycline D1, responsable du contrôle de l'entrée en phase G_1 des cellules quiescentes [109, 120]. Ces stimulations de la prolifération cellulaire et de l'activité mitotique fournissent les conditions nécessaires au développement d'une tumeur [40, 118].

Les antioestrogènes de synthèse, tels que le tamoxifène, chez la femme, ont alors une efficacité maximale. Ils interagissent avec les récepteurs aux oestrogènes mais semblent induire une activation incomplète de ces récepteurs. Ils jouent aussi bien un rôle agoniste, antagoniste partiel ou encore antagoniste pur. Leurs effets très contradictoires ne sont pas encore élucidés actuellement [5, 120].

A l'inverse, les progestagènes bloquent la cellule en tout début de la phase G_1. Une fois que le cycle est engagé, les progestagènes potentialisent les effets des oestrogènes [56].

2.3.3.1.2. Augmentation de la taille du pool de prolifération cellulaire

Deuxièmement, les oestrogènes induisent une augmentation de la taille du pool de prolifération cellulaire, soit un recrutement dans le cycle cellulaire des populations de cellules quiescentes (en phase G_0).

2.3.3.1.3. Diminution du taux de mort cellulaire

Troisièmement, ils diminuent le taux de mort cellulaire [118, 120].

2.3.3.1.4. Régulation de la transcription de proto-oncogènes

Enfin, les oestrogènes régulent la transcription de certains proto-oncogènes nucléaires (c-fos, c-jun, c-myc, cyclines G_1…), et contribuent ainsi directement à la carcinogenèse [11, 109, 118].

2.3.3.2. Génotoxicité propre des oestrogènes

Désormais les oestrogènes sont étudiés sous l'angle de leur génotoxicité propre, soit leur aptitude à provoquer des modifications anormales dans le génome.

La cancérogénicité de l'œstradiol viendrait de la production de métabolites, les catéchol œstrogènes, suite à l'action d'enzymes spécifiques abondantes dans le sein, les cytochromes P450 [8].

Ces métabolites peuvent générer des radicaux oxygénés mutagéniques, susceptibles d'endommager l'ADN [57, 129]. Les quinones intermédiaires dérivant de l'oxydation des catéchol œstrogènes, telles que le 4-hydroxyestradiol ou le 4-hydroxyestrone, peuvent réagir avec les bases puriques de l'ADN et former des sites hautement mutagènes [9].

2.3.3.2.1. Catabolisme des oestrogènes

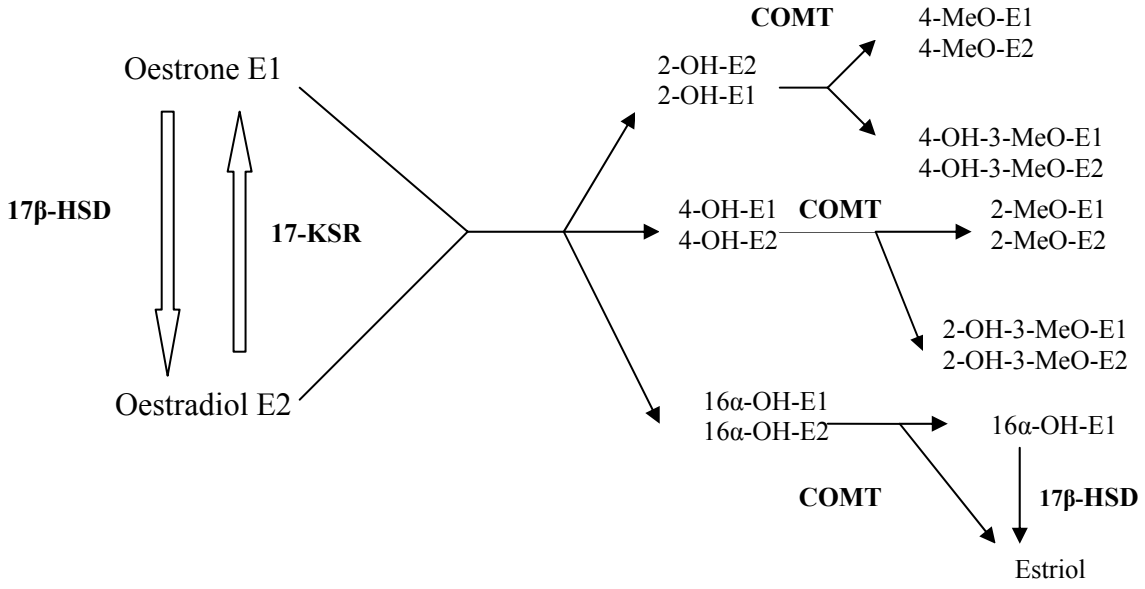
Les oestrogènes sont catabolisés principalement par hydroxylation en 2-hydroxyestrone et 2-hydroxyoestradiol, 4-hydroxyestrone et 4-hydroxyoestradiol, 16α-hydroxyestrone et 16α-hydroxyoestradiol (cf. figure n° 22).

Le 4-hydroxyestrone et le 16α-hydroxyoestradiol sont des composés oestrogéniques, on suppose désormais qu'ils pourraient être cancérogènes.

Ensuite les métabolites 2-hydroxy et 4-hydroxy sont convertis en métabolites méthoxylés possédant une action anti-cancérogène (2-méthoxyestrone, 2-méthoxyoestradiol, 2-hydroxyestrone, 2-hydroxyoestradiol 3-méthyl éther, 4-méthoxyestrone, 4-méthoxyoestradiol, 4-hydroxyestrone, 4-hydroxyoestradiol 3-méthyl éther) par la catéchol O méthyltransférase [11].

Figure n° 22 Catabolisme des oestrogènes, d'après CLEMONS et GLOSS [11]

17β-HSD = 17 β-HydroxySteroid Deshydrogénase, 17-KSR = 17 – kétosteroid réductase, 2-OH-E1 = 2-hydroxyestrone, 2-OH-E2 = 2-hydroxyoestradiol, 2-MeO-E1 = 2-méthoxyestrone, 2-MeO-E2 = 2-méthoxyoestradiol, 2-OH-3-MeO-E1 = 2-hydroxyestrone 3-méthyl éther, 2-OH-3-MeO-E2 = 2-hydroxyoestradiol 3-méthyl éther, 4-OH-E1 = 4-hydroxyestrone, 4-OH-E2 = 4-hydroxyoestradiol, 4-OH-3-MeO-E1 = 4-hydroxyestrone 3-méthyl éther, 4-OH-3-MeO-E2 = 4-hydroxyoestradiol 3-méthyl éther, 16α-OH-E1 = 16 α-hydroxyestrone, 16α-OH-E2 = 16 α-hydroxyoestradiol, COMT = catéchol O-méthyltransferase.



2.3.3.2.2. Altérations du catabolisme des oestrogènes

Les voies 2-hydroxylation et 16α-hydroxylation contrôlent les proportions de composés cancérogènes ou non synthétisés. Les individus métabolisant une plus importante proportion d'œstrogènes par la voie 16α-hydroxylation présenteront un risque plus important de développer une tumeur mammaire.

Chez la femme, il est cité deux altérations de la voie de catabolisme 2-hydroxylation [11].

Tout d'abord, elle est plus importante chez les femmes qui fument des cigarettes, le risque de développer un cancer du sein serait donc plus faible dans ce groupe de femmes. Il faut néanmoins considérer l'implication des hydrocarbures chez ces femmes ; ceux-ci sont, en effet, cancérogènes. Ils majorent donc le risque de développer un cancer du sein chez ces femmes [11].

Ensuite, la deuxième altération de la voie d'hydroxylation se situe au niveau du gène codant pour un cytochrome, toutefois elle n'a pas encore été reliée à une variation du risque de développer un cancer du sein [11].

Certains auteurs se prononcent pour une participation des oestrogènes et de leurs métabolites, à la fois lors de l'initiation et de la promotion du cancer du sein, bien que ces associations complexes ne soient pas totalement élucidées [11].

2.3.4. Les xénoestrogènes

Ils sont présents dans le soja, les brocolis, le chou-fleur, dans certains pesticides, certains médicaments, et certains plastiques.

Ce sont des substances exogènes qui sont capables d'activer les récepteurs aux oestrogènes et qui modifient les activités des oestrogènes dans le corps.

Leur impact est inconnu actuellement : il est possible qu'ils puissent induire une transformation néoplasique de l'épithélium mammaire en mimant la capacité des oestrogènes à stimuler la croissance de l'épithélium, ou bien une décharge d'œstrogènes endogènes.

2.3.5. Les oestrogènes d'origine iatrogène

Il est possible de s'interroger sur les effets éventuels de l'administration d'œstrogènes d'origine iatrogène tels que l'estriol (INCURIN ®), le benzoate d'œstradiol.

En effet, un traitement, chez la chienne, de l'incontinence urinaire hormono dépendante due à un dysfonctionnement vésical est basé sur l'administration de comprimés d'estriol.

La notice de l'INCURIN ®, indique que la dose minimale utilisée doit être comprise entre 0.5mg et 2mg par chienne et par jour, et que la dose utilisée pour obtenir l'effet thérapeutique doit être la plus faible possible.

L'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez la chienne entière, l'efficacité ayant été établie uniquement chez la chienne castrée.

Des effets indésirables sont signalés : des effets oestrogéniques tels que un gonflement vulvaire, un gonflement mammaire et/ou une attraction des mâles ont été observés à la dose recommandée la plus élevée de 2mg par chienne. L'incidence est d'environ 5 à 9%. Ces effets indésirables sont réversibles après réduction de la dose.

Des mises en garde inscrites sur la notice indiquent que de fortes doses d'œstrogènes peuvent induire un effet promoteur au niveau des cellules cibles comportant des récepteurs aux oestrogènes, telles que dans les glandes mammaires.

L'étude des effets secondaires de ce type de produit mériterait la réalisation d'études peut-être non publiées et/ou accessibles à ce jour.

L'effet promoteur des oestrogènes est quasiment certain. Il est possible qu'ils possèdent en plus un effet initiateur. L'étude de leurs récepteurs a permis de mettre en évidence la perte de la dépendance vis-à-vis des oestrogènes des tumeurs mammaires canines lorsqu'elles deviennent malignes. Enfin, les oestrogènes présenteraient également une génotoxicité propre.

2.4. La progestérone

2.4.1. Physiologie

La progestérone fait partie des substances préparant la femelle à la gestation [56].

2.4.1.1. Synthèse de la progestérone

La progestérone est synthétisée à partir du cholestérol alimentaire.

L'étape limitante de sa synthèse est le transport du cholestérol vers l'enzyme de conversion en pregnélone.

Tout d'abord cette conversion est AMPc-dépendante puis elle s'auto entretient.

Ensuite la pregnélone est convertie en progestérone grâce à l'enzyme 3β hydroxysterol déshydrogénase, présente dans les cellules du corps jaune, de la thèque et de la granulosa du follicule pré ovulatoire [56].

2.4.1.2. Variations endocriniennes au cours du cycle sexuel de la chienne

Chez la chienne, il existe une lutéinisation préovulatoire des follicules se traduisant par une élévation de la progestéronémie périphérique avant l'ovulation.

La progestéronémie ne semble pas différente chez les chiennes gestantes ou non gestantes. Chez ces dernières, la progestéronémie diminue beaucoup plus progressivement et plus lentement [56].

2.4.1.3. Diffusion de la progestérone

La progestérone, lipophile, pénètre dans les cellules sous forme libre et se lie à un récepteur cytosolique. La forte affinité de ce dernier induit une action prolongée.

La progestérone exerce une régulation sur son récepteur ; quand la concentration en progestérone chute il se produit une séparation du récepteur.

Le complexe formé par l'hormone et son récepteur, après avoir atteint le noyau, induit une activité de transcription qui permettra la synthèse protéique [56].

Lors de la phase lutéale, la progestérone circule librement ou liée à des protéines (albumine, globuline, ou transcortine) [56].

2.4.1.4. Action biologique de la progestérone

La progestérone permet la nidification, ainsi que l'involution vaginale.

Elle stimule la mammogénèse.

Elle agit sur des tissus préalablement stimulés par les oestrogènes, son action est synergique mais aussi antagoniste de celle des œstrogènes.

Enfin la progestérone a une action inhibitrice sur la sécrétion de GnRH et sur la décharge ovulante de LH [56].

2.4.2. Les récepteurs à la progestérone (PR)

Comme chez la femme, l'étude des récepteurs à la progestérone est fréquemment associée à celle des récepteurs aux oestrogènes. Les méthodes de recherche utilisées sont identiques.

- Corrélation entre l'expression des récepteurs aux oestrogènes et des récepteurs à la progestérone

Leurs concentrations dans le tissu mammaire sain et tumoral varient dans le même sens : il existe une haute corrélation entre les concentrations en récepteurs aux oestrogènes ([ER]) et à la progestérone ([PR]).

Les récepteurs à la progestérone sont probablement induits par les oestrogènes liés à leurs récepteurs ; la présence de récepteurs à la progestérone indique la présence de récepteurs aux oestrogènes fonctionnels [20, 37, 76].

La présence d'un seul type de récepteur implique des récepteurs aux oestrogènes anormaux qui, une fois liés aux oestrogènes, sont incapables de stimuler la production de récepteurs à la progestérone, ou au contraire qui stimulent la production de récepteurs à la progestérone même lorsqu'ils ne sont pas liés aux oestrogènes [20].

Des auteurs ont noté que l'expression du récepteur à la progestérone dans toutes les cellules de l'épithélium mammaire n'est pas nécessaire au développement alvéolaire normal [6].

- Variations topographiques et raciales de l'expression des récepteurs à la progestérone

Les chiennes plus âgées, les mamelles caudales expriment davantage les récepteurs à la progestérone [20] (cf. figure n° 17).

On peut évoquer le fait que la majorité des tumeurs mammaires se développent sur les mamelles caudales de la chienne [22].

La concentration en récepteurs à la progestérone n'est liée ni avec la race [18, 66, 82, 83, 88], ni avec l'âge [18, 66, 83] (cf. figure n° 18).

- Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone selon le stade du cycle sexuel

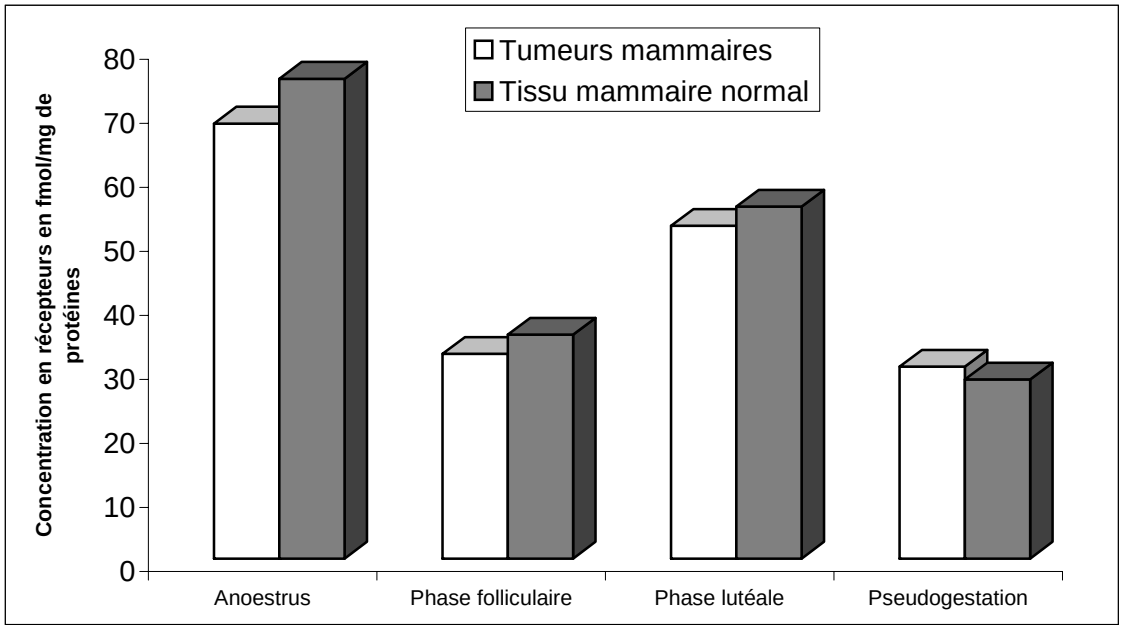
Son expression varie elle aussi au cours du cycle sexuel de la chienne : la concentration en récepteurs à la progestérone est plus importante en phase lutéale qu'en phase folliculaire ou qu'en pseudo gestation. Elle est maximale pendant l'anoestrus [18, 20] (cf. figure n°23).

La concentration en récepteurs à la progestérone semble croître dans les tissus tumoraux dès le début de la phase folliculaire jusqu'au début de la phase lutéale, pour décroître ensuite à la fin de cette phase [18].

Ceci peut être relié à un feedback négatif de la progestérone sur la production de récepteurs à la progestérone et/ou à une réduction de l'expression des récepteurs aux oestrogènes [18].

Aucune liaison entre la concentration en récepteur à la progestérone et l'activité reproductrice (nombre de gestations, lactations de pseudo gestation) de la chienne n'a été mise en évidence [18, 20, 66, 83, 88].

Figure n° 23 Variations de la concentration en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du stade du cycle sexuel, d'après DONNAY et al. [20]



- <u>Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone en fonction de l'environnement endocrine de la chienne (ovariectomie et traitements aux progestagènes)</u>

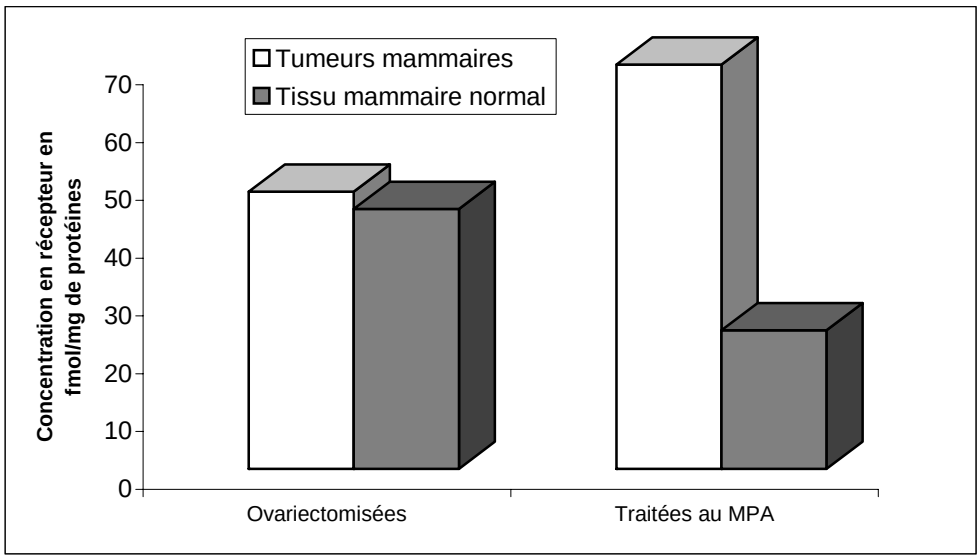
De façon surprenante, pour de nombreux auteurs, la présence des ovaires n'influencerait pas l'expression des récepteurs à la progestérone [18, 20, 66, 94] (cf. figure n° 24).

De nombreux auteurs ont observé une absence de relation significative entre les concentrations en récepteurs à la progestérone et les traitements aux progestagènes de synthèse [18, 66, 88, 94] (cf. figure n° 24).

Chez la femme, il est rapporté qu'un traitement aux progestagènes de synthèse induirait une réduction de l'expression des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone.

Au contraire, chez la chienne, il semblerait que la concentration en récepteurs à la progestérone soit plus forte dans les tumeurs mammaires des chiennes traitées à l'acétate de médroxyprogestérone. Tandis que le tissu mammaire normal de ces chiennes semble exprimer un faible niveau de récepteurs à la progestérone [18].

Figure n° 24 Variations de la concentration en récepteurs à la progestérone ([PR]) dans le tissu mammaire normal et dans des tumeurs mammaires (lésions bénignes et adénocarcinomes) de chiennes en fonction du statut hormonal, d'après DONNAY et al.[20]



- Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone en fonction de la taille anatomique de la tumeur

Aucune relation entre la concentration en récepteur à la progestérone et la taille anatomique de la tumeur n'a été démontrée [13, 61, 66].

Une étude indique, toutefois, que les tumeurs mammaires bénignes dont le diamètre est inférieur ou égal à 2cm présenteraient une concentration en récepteurs à la progestérone plus importante que les tumeurs mammaires bénignes dont le diamètre serait supérieur ou égal à 5cm [20].

La plus forte proportion de tissus nécrotiques dans les tumeurs de grande taille que dans les tumeurs de petite taille peut peut-être l'expliquer [20].

Une fréquence plus élevée de récepteurs à la progestérone a été mise en évidence dans les tumeurs mammaires mutinodulaires par rapport aux tumeurs uniques [66, 88].

- Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone en fonction du caractère bénin ou malin de la tumeur mammaire

Le récepteur à la progestérone (PR) est présent dans le tissu mammaire sain [16, 18, 20, 94, 102] ainsi que dans les tumeurs mammaires canines [15, 18, 20, 36, 61, 65, 77, 87, 94, 102]. Ce récepteur a été identifié dans 50% des tumeurs mammaires malignes et dans 70% des tumeurs bénignes de la chienne [41, 117].

Les tumeurs mammaires bénignes présentent la plus forte concentration en récepteurs à la progestérone par rapport aux autres tumeurs mammaires mais également au tissu mammaire normal. Ceci peut être le résultat, dans certaines tumeurs mammaires bénignes, d'une amplification de la réponse cellulaire aux oestrogènes. Cette dernière induit alors une plus forte expression des récepteurs à la progestérone [20].

D'autre part, le tissu mammaire normal, les lésions tumorales bénignes et les adénocarcinomes contiennent plus de récepteurs aux oestrogènes que les lésions tumorales malignes (carcinomes et sarcomes) [18, 20, 61, 87, 94, 102] (cf. figure n° 21).

A l'instar des récepteurs aux oestrogènes, la concentration des récepteurs à la progestérone diminue avec l'augmentation de la malignité de la tumeur [18, 20, 30, 102]. Le tissu mammaire normal, les lésions tumorales bénignes et les adénocarcinomes contiennent plus de récepteurs aux oestrogènes que les lésions tumorales malignes [18, 20, 61, 87, 94, 102] (cf. figure n° 21).

Une étude datant de 2000, qui compare la détection immunohistochimique de récepteurs à la progestérone avec le taux de Ki-67 de prolifération cellulaire montre que les tumeurs malignes dépourvues de récepteurs à la progestérone prolifèrent à des taux plus élevés que les tumeurs positives pour ces mêmes récepteurs [30].

La progression d'une tumeur mammaire canine spontanée vers la malignité est accompagnée par une diminution de la dépendance hormonale stéroïde et par une augmentation de la croissance autonome [30].

- Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone selon le type histologique de la tumeur mammaire

Les mêmes variations d'expression des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone selon le type histologique de la tumeur mammaire sont rapportées par plusieurs auteurs [18, 20, 21, 61, 65, 66, 95].

Cf. 2.3.2.2.

- Variations de l'expression des récepteurs à la progestérone dans les métastases de tumeur mammaire

Les métastases locales ou éloignées de la tumeur sont fréquemment dépourvues de récepteurs à la progestérone tout comme de récepteurs aux oestrogènes [31, 94, 95].

Cf. 2.3.2.2.

- L'expression des récepteurs à la progestérone comme facteur pronostic

La corrélation entre les récepteurs à la progestérone et la survie de la chienne est la même que pour les récepteurs aux oestrogènes [62, 65, 66]. L'association des récepteurs aux oestrogènes et des récepteurs à la progestérone constitue un facteur de pronostic intéressant.

2.4.3. Les progestagènes de synthèse

2.4.3.1. Physiologie et utilisations

Les progestagènes de synthèse, substances chimiques dont l'effet ressemble à l'effet de la progestérone, sont utilisés notamment pour la contraception : ils provoquent un blocage de la décharge ovulante de LH. Chez la chienne, la pratique d'une injection unique de proligestone ou d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) pendant l'anoestrus recule le 1er oestrus de 1 à 3 ans.

L'antagoniste de la progestérone, le RU 486 est utilisé pour provoquer un avortement ou pour induire artificiellement la lactation.

Chez la femme, en plus de leur usage contraceptif, ces composés sont utilisés dans des thérapies hormonales de substitution au moment de la ménopause, et à fortes doses dans le traitement des cancers de l'endomètre, du sein et de la prostate. Ces utilisations à long terme et à hautes doses peuvent induire des effets non désirés [115, 127].

L'administration d'une thérapie hormonale de substitution combinée (oestrogènes combinés à 25-31 jours par mois d'usage de progestagènes de synthèse) de façon continue pendant plus de 5 ans augmente le risque de développement d'un cancer du sein. Alors que ni l'administration d'une thérapie oestrogénique de substitution, ni l'administration d'une thérapie hormonale de substitution séquentielle (oestrogènes combinés à 5-14 jours par mois d'usage de progestagènes de synthèse) ne favorisent l'apparition d'un cancer du sein [127].

2.4.3.2. Proligestone et acétate de médroxyprogestérone (MPA)

La proligestone est un composé développé récemment, injectable, présentant moins d'effets secondaires que l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), administrée par voie orale ou bien par injection. Ces deux progestagènes synthétiques ont des effets antigonadotrophique, progestagénique, antioestrogénique [25].

Ces deux composés présentent une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone et pour les récepteurs aux glucocorticoïdes. L'affinité de l'acétate de médroxyprogestérone pour ces deux types de récepteurs est supérieure à celle de la proligestone. Ces deux progestagènes synthétiques sont moins spécifiques que la progestérone [114, 115].

L'affinité pour les récepteurs canins utérins à la progestérone décroît selon l'ordre suivant : acétate de médroxyprogestérone > proligestone > progestérone >> cortisol, déxaméthasone, spironolactone [114].

De même, l'affinité pour les récepteurs canins hépatiques aux glucocorticoïdes décroît selon l'ordre suivant : dexaméthasone > cortisol > acétate de médroxyprogestérone > proligestone > progestérone > aldostérone [114].

2.4.3.3. Activité glucocorticoïde de ces deux composés

Ces éléments présentent une activité glucocorticoïde découlant de leur ressemblance structurale avec les glucocorticoïdes.

Il a été rapporté chez les humains, chez les chiens et chez les chats une suppression de l'axe hypothalamo - hypophysaire - surrénalien objectivée par une diminution des concentrations plasmatiques en ACTH (corticotropine) et en cortisol [25,

111, 115]. Le traitement au MPA ne présente pas d'effets sur la concentration plasmatique en ACTH contrairement à la proligestone.

Dans les deux cas, la sécrétion de cortisol est altérée. Ces traitements provoquent une dégénérescence sévère du cortex surrénal, celle-ci explique la suppression de la sécrétion de cortisol. Une diminution de 40% du poids de la glande surrénale a été observée suite à des traitements répétés à l'acétate de médroxyprogestérone.

La concentration en ACTH revient à un niveau plasmatique normal quelques semaines après la fin du traitement aux progestagènes de synthèse. Ceci reflète une affectation modérée de la sécrétion du facteur hypothalamique, le CRH (corticolibérine), stimulant la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Par contre la concentration plasmatique en cortisol ne se normalise qu'au bout de six mois. Cette longue récupération correspond au temps nécessaire pour renverser l'atrophie de la corticosurrénale [111, 115].

Un traitement prolongé peut aboutir chez l'homme à un syndrome de cushing iatrogène. Des changements cliniques peuvent de même être observés chez les animaux tels qu'une prise de poids, un amincissement de la peau, une polyurie et une polydipsie. Il est difficile d'attribuer ces symptômes uniquement au cushing iatrogène résultant de la prise de progestagènes. En effet, cette dernière est à l'origine d'une synthèse d'hormone de croissance pouvant également les expliquer. C'est le plus vraisemblablement l'action synergique de ces deux phénomènes qui est à l'origine des symptômes observés [25, 111, 115].

D'autre part, une intolérance au glucose est possible lors de longs traitements aux progestagènes. Au début du traitement, la concentration plasmatique en insuline augmente pour maintenir l'homéostasie du glucose. Ensuite, l'intolérance au glucose ne peut plus être compensée par l'augmentation de la concentration en insuline. Un diabète mellitus peut alors se développer [112, 115].

2.4.3.4. Effets sur le développement de tumeurs mammaires

Les effets, sur le développement de tumeurs mammaires, des traitements utilisés chez la chienne pour supprimer l'oestrus, basés notamment sur l'administration de progestagènes de synthèse, sont sujets à controverse [33, 83, 117].

Les chiennes utilisées dans les études à ce sujet reçoivent des injections sous-cutanées toutes les trois semaines, avec un total de huit injections, à la dose de 10 mg/kg d'acétate de médroxyprogestérone et de 50 mg/kg de proligestone. Ce sont des doses élevées correspondant au double des doses recommandées pour prévenir l'oestrus chez la chienne. De plus, le rythme d'administration recommandé est une injection tous les six mois [112, 115].

Expérimentalement, il a été démontré que l'administration de doses élevées et répétées de progestérone et de progestagènes de synthèse associés ou non à de faibles doses d' oestrogènes favoriserait l'apparition clinique de lésions mammaires [19, 37, 93, 112, 115, 126].

Aucune relation avec la malignité des lésions mammaires n'est décrite dans ces six études [19, 37, 93, 112, 115, 126], sauf peut-être une augmentation de la proportion de tumeurs malignes chez les chiennes traitées régulièrement [19].

Il est remarquable que les doses utilisées dans les études sur les chiennes sont supérieures aux doses contraceptives utilisées chez les femmes. Par exemple, une contraception d'une durée de 3 mois peut être obtenue, chez une femme, suite à une injection intra-musculaire de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

L'action des progestagènes de synthèse sur le développement des tumeurs mammaires semble être dose dépendante chez la chienne ; l'administration de doses faibles pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'apparition de tumeurs mammaires [19, 71, 83, 95, 96].

L'administration de progestagènes aux doses contraceptives agirait plutôt sur la croissance et l'évolution des lésions subcliniques plutôt que sur la formation de nouvelles lésions [19, 70]. On note que les tumeurs mammaires apparaissent significativement plus tôt chez les chiennes traitées régulièrement [19, 70].

Malgré tout, aucune dose n'a encore été reliée à l'unanimité à la tumorogénèse [71].

2.4.3.5. Mécanismes hypothétiques

Différents mécanismes sont décrits à ce sujet ; une surproduction locale de GH au niveau de la glande mammaire, une stimulation directe de la croissance du tissu mammaire par l'hormone de croissance synthétisée, et indirecte par l'intermédiaire des insulin-like growth factor [70, 93, 112, 117].

D'ailleurs, les cellules épithéliales n'exprimant pas de récepteurs à la progestérone peuvent proliférer au voisinage des cellules épithéliales exprimant PR ; suite certainement à l'induction par la progestérone de facteurs hormonaux reproduisant la progestérone [76].

L'espèce canine présenterait une sensibilité particulière aux progestagènes. Ces derniers auraient un effet tumorogénique par l'intermédiaire, entres autres, de la stimulation de synthèse d'hormone de croissance. Cet effet a été décrit chez les rongeurs et les singes mais pas chez la femme. Ce manque d'effet peut être relié aux doses de

progestagènes utilisés. Malgré tout, rien n'est encore certain chez la chienne, ni écarté définitivement dans les autres espèces [92].

2.5. L'hormone de croissance (GH) et les « Insulin-like Growth Factor » (IGF)

2.5.1. Physiologie

2.5.1.1. Définition et sécrétion

L'hormone de croissance (Growth Hormone = GH) ou hormone somatotrope est une hormone polypeptidique spécifique d'espèce.

Elle est sécrétée par l'antéhypophyse sous contrôle de facteurs hypothalamiques.

La GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) stimule la synthèse et la sécrétion de GH, alors que la somatostatine l'inhibe [7].

2.5.1.2. Mise en évidence du récepteur à l'hormone de croissance

Le récepteur à l'hormone de croissance a été mis en évidence dans le tissu mammaire sain et dans certaines tumeurs mammaires [124].

2.5.1.3. Actions biologiques de l'hormone de croissance

GH a des effets directs ou agit par l'intermédiaire de facteurs de croissance, les IGF pour « Insulin like Growth Factor ». Les IGF I et II sont synthétisés par de nombreux tissus (foie, fibroblastes, hypophyse, cortex cérébral, rein, placenta…) mais ne sont pas stockés. Ils circulent liées à des protéines, les IGFBP (IGF binding protein). Ils exercent leurs actions par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques s'apparentant structurellement aux récepteurs de l'insuline [7, 50].

L'effet dominant de l'hormone de croissance concerne la croissance de l'os par stimulation du cartilage de conjugaison. L'hormone de croissance possède un effet hyperglycémiant, un effet diabétogène, un rôle lactogène. Elle favorise la lipolyse, et stimule la synthèse protéique.

L'hormone de croissance augmente le niveau d'IGF I circulant qui est un facteur de croissance de la cellule épithéliale mammaire.

L'hormone de croissance agit, par l'intermédiaire de IGF I, en synergie avec les oestrogènes pour la formation des conduits dans la glande mammaire au moment de la puberté [50].

2.5.2. Production mammaire ectopique de GH lors d'un traitement aux progestagènes

2.5.2.1. Mise en évidence d'une production ectopique d'hormone de croissance (GH) influencée par les progestagènes

Dans le tissu mammaire non tumoral, la production de GH est plus importante pendant la phase lutéale du cycle ovarien (c'est-à-dire dominée par la progestérone) [125].

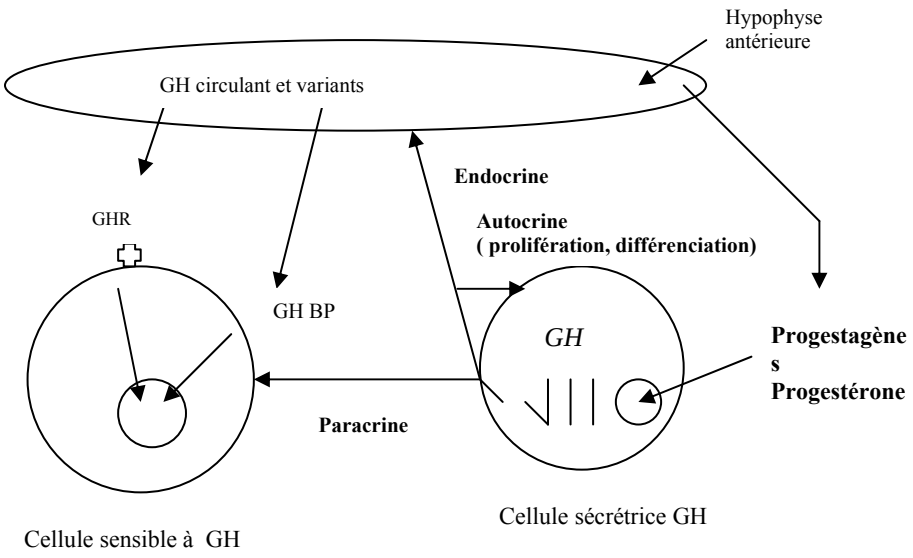
De même, un traitement prolongé à l'acétate de médroxyprogestérone ou à la proligestone induit, entre autres, une augmentation de la concentration plasmatique en GH.

Cette sécrétion ne correspond pas à la sécrétion pituitaire de GH: en effet, elle n'est pas pulsatile, elle est réversible, elle n'est pas sensible à la stimulation par GHRH et à l'inhibition par la somatostatine [25, 74, 75, 91, 98, 100, 112, 124]. Cependant cette sécrétion autonome peut être inhibée par l'antiprogestagène RU 486 [74].

Cette sécrétion présente toutes les caractéristiques d'une production ectopique :

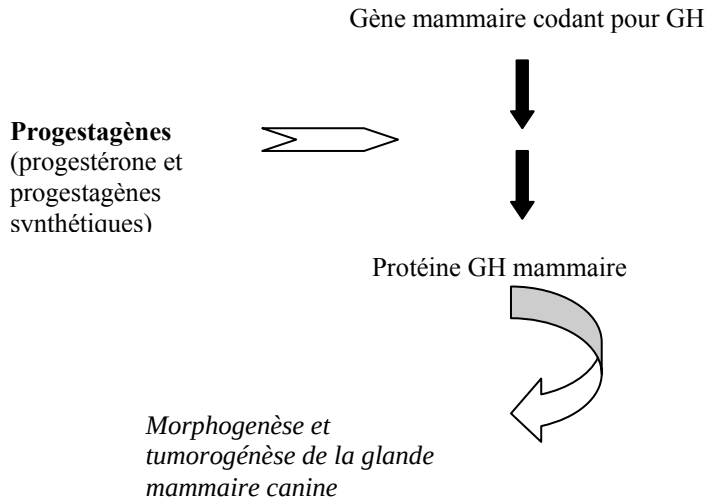
- une augmentation du taux d'hormones circulantes,
- l'absence de lésion pituitaire,
- l'absence de modification de la sécrétion suite à une hypophysectomie, (pas de modification de [GH] après 8 heures, ni après 48 heures),
- une normalisation de la sécrétion après le retrait des glandes mammaires (déclin rapide),
- une immunoréactivité marquée de GH au niveau du tissu mammaire,
- la présence d'un gradient artério-veineux au niveau du site de production ectopique ([GH] dans une veine mammaire est trois fois supérieure à la concentration en hormone de croissance dans une artère mammaire) [112].

Figure n° 25 Représentation schématique de l'axe progestérone mammaire/ Hormone de croissance/ Insulin-like growth factor, d'après MOL et al. [76].
GH BP = GH binding protein, GHR = récepteur à l'hormone de croissance



Les progestagènes synthétiques, comme la progestérone endogène, induiraient une sécrétion de GH par les cellules épithéliales mammaires sécrétrices. L'hormone de croissance produite peut exercer des effets endocrines (tels que une acromégalie), paracrines, ou encore autocrines sur la prolifération et la différenciation des cellules sensibles dans la glande mammaire. GH peut interagir avec ses récepteurs ou bien se lier à des protéines de liaison (GH-BP, binding protein).

Figure n° 26 Induction de l'expression de gènes mammaires codant pour GH par les progestagènes et conséquences, d'après VAN GARDEREN et SCHALKEN [124]



Les progestagènes induisent l'expression de gènes mammaires codant pour GH (gène identique au gène pituitaire). La protéine synthétisée provoque d'importantes répercussions au niveau de la glande mammaire.

2.5.2.2. Localisation de cette production ectopique d'hormone de croissance

D'autre part, la source de cette synthèse de GH a été mise en évidence dans la glande mammaire canine grâce à ces observations, à des techniques de marquage immunoréactif et à un examen sous microscopie électronique de granules sécrétoires intracellulaires contenant de la GH [74, 76, 112, 125].

Ce phénomène est observé dans le tissu mammaire normal et dans le tissu tumoral qu'il soit malin ou bénin [101]. La synthèse de l'hormone de croissance est associée à des aires d'hyperplasie de l'épithélium mammaire [74, 76, 91].

L'hormone de croissance synthétisée par la glande mammaire est identique à l'hormone de croissance pituitaire [76].

2.5.2.3. Effets de cette production de GH

Cette production locale de GH augmente la prolifération cellulaire, en agissant selon un mode paracrine ou autocrine, par l'intermédiaire des IGF. Elle peut présenter un effet tumorogénique direct et induire des effets métaboliques systémiques, tels qu'une résistance à l'insuline [91, 102, 125] (cf. figures n° 25 et n° 26).

L'utilisation de lignées cellulaires tumorales mammaires canines CMT - U335 comme modèle in vitro de tumeurs mammaires, a permis de former de nouvelles hypothèses concernant l'action de GH. Les cellules CMT - U335 expriment spontanément le récepteur à la GH (GHR). Après son administration, l'hormone de croissance induit une phosphorylation dose dépendante de facteurs de transcription. Ceci se traduit par une diminution modérée de la prolifération des cellules mammaires. Ce fait suggère que l'hormone de croissance induit la différenciation des cellules mammaires, plutôt que leur prolifération [124].

2.5.2.4. Effets d'un traitement aux progestagènes sur la concentration plasmatique en IGF (Insulin-like Growth Factor)

Effectivement, lors d'un traitement prolongé aux progestagènes, une augmentation directe de la concentration plasmatique en Insulin-like Growth Factor I (IGF I) et en IGF II ainsi qu'en IGFBP-3 est notée [52, 75, 76, 91, 112].

L'ARNm codant pour l'IGFBP-5 subit une altération. Cette protéine de liaison est responsable d'une séquestration des IGF. Son rôle d'inhibiteur du fonctionnement des IGF est à considérer, et à explorer, dans la carcinogenèse mammaire. La baisse de sa synthèse induit également une augmentation des concentrations en IGF I et IGF II [75] (cf. figure n° 27).

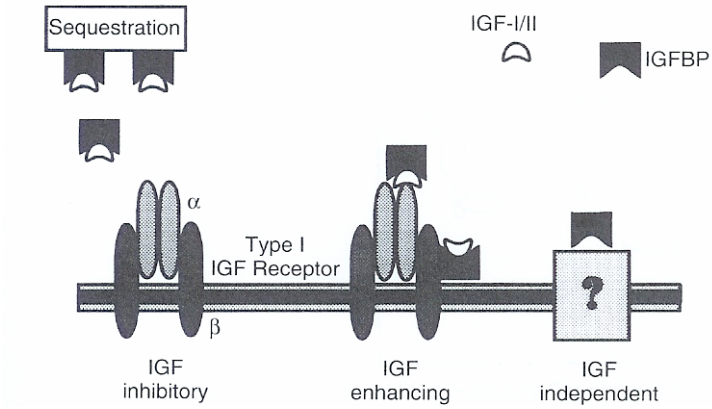
2.5.2.5. Rôles des IGF

- Rôle prolifératif des IGF

L'IGF I joue un rôle crucial dans la prolifération cellulaire mammaire normale et dans la transformation tumorale de ces cellules [117].

En effet, les femmes possédant un faible taux d'IGF I présentent un risque réduit de développer un cancer du sein ; les souris transgéniques surexprimant IGF I subissent un développement anormal de leurs glandes mammaires, ainsi qu'une plus forte incidence de tumeurs mammaires [117].

Figure n° 27 Mécanismes de modulation des effets biologiques des IGF par la liaison aux IGF-BP, d'après MOL et al. [75]



Séquestration des IGF dans la matrice extracellulaire grâce aux IGFBP-5
Potentialisation des effets des IGF par augmentation de la présentation des IGF à leurs récepteurs spécifiques

Ces insulin-like growth factor (IGF) ont un rôle prolifératif, ils sont nécessaires à la morphogenèse des conduits, ainsi qu'un rôle de survie pour les cellules épithéliales de la mamelle. Le développement mammaire ne s'effectue pas en absence d'IGF I même si les oestrogènes sont présents normalement [52]. Ceux-ci stimulent le recrutement dans le cycle cellulaire, la prolifération et la différenciation cellulaire.

Les IGF sont capables de stimuler directement la prolifération des cellules du carcinome mammaire. Il a été démontré, in vitro, sur une lignée cellulaire dépourvue de stéroïdes et d'hormone de croissance, que l'administration d'IGF implique l'existence d'une boucle autocrine de production ainsi qu'un effet stimulant des IGF produits sur les

fibroblastes voisins, qui à leur tour stimulent la prolifération des cellules tumorales voisines [95].

IGF I agit en synergie avec les oestrogènes. Ainsi, chez la femme, le tamoxifène (anti-œstrogène) bloque la prolifération des cellules du cancer du sein *in vitro* et supprime le niveau de IGF I *in vivo*. Ce dernier effet résulte d'une part d'une suppression des sécrétions pituitaires d'hormone de croissance par l'intermédiaire d'une stimulation de la somatostatine, et d'autre part par une inhibition directe sur l'expression de IGF I. Enfin le tamoxifène augmente la concentration d'IGFBP-3 réduisant ainsi la quantité d'IGF disponible [52].

- Régulation de l'expression génique par les IGF

De plus IGF I régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la tumorogénèse du cancer du sein (c-myc, PR…).

- Effets mitogéniques des IGF

Enfin, il a un effet mitogénique sur de nombreuses lignées cellulaires mammaires et un pouvoir d'inhibition de l'apoptose. L'effet mitogénique de l'hormone de croissance et de IGF I a été montré *in vitro* sur du tissu mammaire de chienne et de femme [112]. Une dérégulation de ce facteur peut provoquer une augmentation du nombre de cellules, mais aussi une survie des cellules ayant acquis des mutations.

L'effet stimulateur de la progestérone et de ses dérivés sur la synthèse de GH peut se perdre lorsque la malignité de la tumeur augmente. La synthèse locale de GH a encore lieu dans certaines tumeurs malignes n'exprimant plus les récepteurs à la progestérone [125].

L'importance de l'hormone de croissance dans la tumorogénèse mammaire reste tout de même un point non élucidé [93].

2.6. Les facteurs de croissance autres que les IGF

2.6.1. Facteurs de croissance impliqués dans la croissance tumorale

La croissance du tissu mammaire normal ou tumoral est stimulée par les hormones stéroïdes sexuelles, par l'hormone de croissance et par différents facteurs de croissance

peptidiques. Parmi eux, le TGF α (Transforming Growth Factor - Facteur de Croissance Transformant) et l'EGF (Epidermal Growth Factor) pourraient jouer un rôle important par stimulation de la prolifération de nombreux types de cellules [21].

Les cellules tumorales stimulées par les oestrogènes produisent de nombreux facteurs de croissance tels que EGF et TGF α responsables d'une stimulation autocrine. La production auto stimulée de ces facteurs de croissance par les cellules cancéreuses est un phénomène général à de nombreux types de cancers [119].

2.6.2. Récepteurs aux facteurs de croissance

Les deux facteurs de croissance précédemment cités se lient au même récepteur : l'EGF-R [21].

C'est une protéine intégrée à la membrane cellulaire présentant deux actions : la transmission d'un signal ainsi qu'un phénomène d'autorégulation [119]. La liaison de EGF à son récepteur induit l'expression de l'ARNm du gène c-myc, protooncogène cellulaire [119].

EGF-R a été mis en évidence dans le tissu mammaire normal, dans les tumeurs mammaires bénignes et malignes et dans les métastases [21, 80, 95, 101].

Aucune association entre [EGF-R] et l'âge de la chienne, la localisation, la taille ou encore la nature histologique des tumeurs mammaires n'a été trouvée [21].

2.6.3. Corrélation entre les concentrations plasmatiques en récepteurs (EGF-R, ER, PR)

Chez la femme, différents auteurs ont montré une corrélation significative entre un faible taux de ER (et parfois de PR) et une forte concentration en EGF-R. L'expression de EGF-R semble associée aux tumeurs ayant perdu leur dépendance vis-à-vis des hormones stéroïdes sexuelles et donc de plus mauvais pronostic [51].

Chez la chienne, en revanche, aucune corrélation significative entre le statut en récepteurs aux hormones stéroïdes et la présence d'EGF-R n'a été mise en évidence [101].

Cependant quelques études ont montré une corrélation positive entre la concentration en récepteurs aux oestrogènes et la concentration en récepteurs à EGF, et ceci uniquement dans les tumeurs mammaires malignes [18, 21, 31, 61].

Ce fait impliquerait que la production de récepteurs à l'EGF dépendrait des hormones stéroïdes sexuelles et que les tumeurs n'exprimant ni PR ni ER, et donc de plus mauvais pronostic (cf. 2.3.2.2. et 2.4.2.), perdraient leur capacité à exprimer EGF-R [21]. Les oestrogènes pourraient induire la synthèse d'EGF-R mais aussi de TGF α, qui en se

liant au récepteur à l'EGF stimulerait la formation de son propre récepteur [18, 60]. Ceci est à l'opposé de ce qui a été vu dans les cancers du sein.

2.6.4. Intérêt des récepteurs à l'EGF comme marqueurs biochimiques des tumeurs mammaires canines

Les récepteurs à l'EGF ont été pressentis comme marqueurs biochimiques des tumeurs mammaires canines, mais les résultats décrits pour le moment sont encore trop divergents pour confirmer ce rôle [80].

Le rôle d'EGF dans la carcinogenèse est plus complexe qu'une seule stimulation de la croissance [119].

2.7. La prolactine

L'influence de la prolactine a été également étudiée. Nous la détaillerons ultérieurement (cf. 3.4.).

2.8. Remarque : Dépendance hormonale autre

La dépendance hormonale des tumeurs mammaires canines est complexe. Il y a été trouvé en plus des récepteurs évoqués ci-dessus, des récepteurs aux glucocorticoïdes, aux minéralocorticoïdes, et aux androgènes tels que le 5αdihydrotestostérone [15, 62].

Cependant peu de données existent sur l'influence de ces hormones dans l'étiopathogénie des tumeurs mammaires chez la chienne.

Les hormones stéroïdes sexuelles, les facteurs de croissance, et des hormones hypophysaires telles que l'hormone de croissance, la prolactine interviennent dans la régulation du développement et de la croissance des glandes mammaires, leur implication directe ou non dans le développement des tumeurs mammaires canines a été étudiée. L'action de ces différentes hormones dans le développement des tumeurs mammaires chez la chienne pourrait être synergique. Des récepteurs à ces différentes hormones (ER, PR, EGF-R, PRL-R, GH-R) ont été mis en évidence dans le tissu mammaire canin normal et dans les tumeurs mammaires canines.

L'effet promoteur des hormones stéroïdes sexuelles est désormais quasiment certain et il n'est pas exclu qu'elles possèdent de plus un effet initiateur. Les oestrogènes possèderaient une génotoxicité propre.

D'autre part, la stimulation, par les progestagènes, d'une production mammaire locale d'hormone de croissance impliquant une sécrétion d'IGF met en place un environnement très prolifératif. L'axe GH-IGF I possède effectivement un rôle majeur dans le développement normal et dans la tumorogénèse mammaire. Les mécanismes moléculaires impliqués sont complexes et indissociables des oestrogènes.

Enfin l'influence réelle de la prolactine reste à vérifier.

Les tumeurs mammaires semblent perdre leur hormono-dépendance lorsqu'elles deviennent malignes. Leur comportement de croissance devient autonome ; les tumeurs mammaires n'exprimant plus de récepteurs hormonaux (par exemple ER- et EGF-R-) poursuivent tout de même leur croissance [80].

La présence d'hormones est nécessaire mais pas suffisante au développement d'un cancer [118].

3. Influence et mode d'action d'autres facteurs

3.1. L'hérédité

Il est désormais bien établi que les femmes qui ont un membre de leur famille atteint d'un cancer du sein présentent elles-mêmes un risque augmenté de cancer du sein. Le risque est d'autant plus élevé que le degré de parenté avec le sujet atteint est étroit et que le cancer du sein est survenu précocement [104].

Des composantes héréditaires ont désormais été identifiées dans le développement et la progression de tumeurs dans l'espèce canine ; prédisposition familiale au mastocytome dans la race boxer, et dans le complexe cystadénocarcinome rénal multifocal et dermatofibrose nodulaire héréditaire du berger allemand [2].

3.2. La prédisposition génétique

3.2.1. Résultats de l'étude concernant la prédisposition familiale au développement des tumeurs mammaires canines

Une seule étude concernant l'éventualité d'une prédisposition familiale au développement des tumeurs mammaires a été réalisée en 1998 [106]. Elle se base sur la probabilité qu'une caractéristique spécifique (ici l'apparition de tumeurs mammaires) soit transmise d'un géniteur particulier, afin d'établir le lien entre l'appartenance à une famille et l'apparition de tumeurs mammaires.

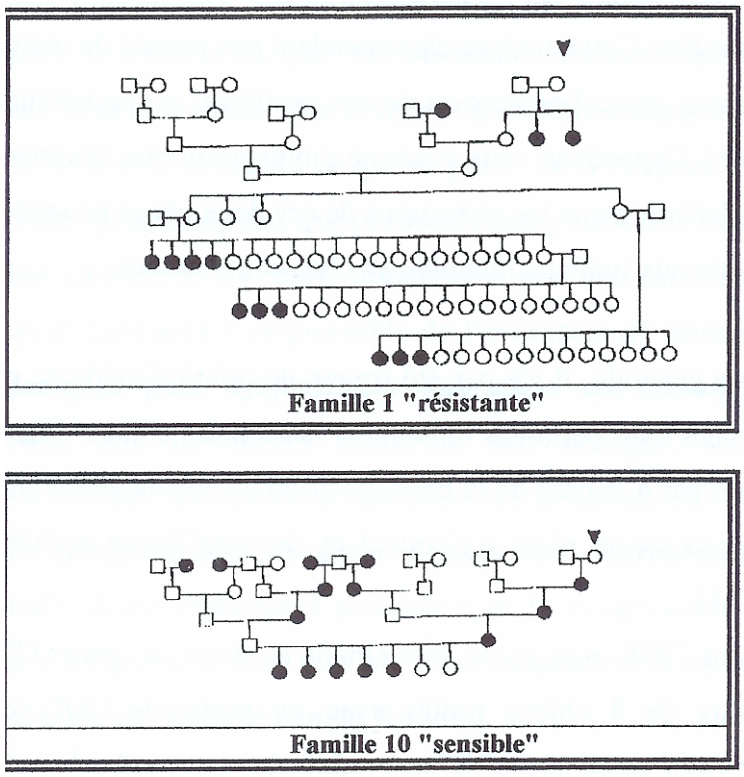
Elle a été menée sur la descendance de 28 chiennes de race beagle. Un examen clinique précis a été effectué sur chaque chienne née de ces 28 génitrices et de 6 mâles.

Elle met en évidence l'existence de deux phénotypes extrêmes concernant l'incidence des tumeurs mammaires : un phénotype « sensible » (fréquence élevée 5 chiennes atteintes sur 7) qui présenterait 100 fois plus de risques de développer une tumeur mammaire que la famille « résistante » (taux faible de tumeurs mammaires) [2, 106].

La famille « résistante » est caractérisée par un âge tardif d'apparition (moins de 50% des animaux sont atteints à 17 ans), et par conséquent une probabilité extrêmement faible de développer des tumeurs mammaires. Alors que 50 % des animaux appartenant à la famille sensible ont développé une tumeur mammaire à l'âge de 7 ans et demi (cf. figure n° 28 et tableau n° VIII). La plupart des chiennes de la famille sensible, encore en vie à l'âge de 10 ans, sont atteintes de tumeurs mammaires.

Des facteurs génétiques influenceraient donc l'âge d'apparition des tumeurs mammaires ; par contre le ratio entre tumeurs malignes et tumeurs bénignes ne serait pas modifié entre les deux familles [2, 106].

Figure n° 28 Pedigrees partiels de familles « résistante » et « sensible », d'après BEDU, et SCHÄFER et al. [2, 106]



Les chiennes ayant au moins une tumeur mammaire sont représentées par des cercles noirs.
La flèche indique la femelle à l'origine de la colonie.
Les mâles sont représentés par des carrés.

Tableau n° VIII Nombre de tumeurs mammaires de différents types histologiques dans les familles dites « résistante » et « sensible », d'après BEDU, et SCHÄFER et al. [2, 106]

Types histologiques	Famille « résistante »	Famille « sensible »
Tumeurs bénignes	70	149
Adénomes simples	25	19
Adénomes complexes	35	87
Tumeurs bénignes mixtes	7	22
Tumeurs malignes	20	39
Adénocarcinomes simples	7	12
Adénocarcinomes complexes	3	17
Carcinomes solides	8	6
Carcinomes à cellules fusiformes	1	1
Carcinomes à cellules squameuses	0	1
Carcinome anaplasique	1	2

3.2.2. Mutations génétiques identifiées

Aucune mutation génétique n'a été identifiée pour le moment comme étant responsable de l'apparition de tumeurs mammaires chez la chienne.

Les techniques de biologie moléculaire ont néanmoins permis d'observer, dans les tumeurs mammaires canines, des anomalies de gènes fortement incriminés dans la pathogénie des cancers du sein chez la femme :

- mutations ponctuelles du gène TP53,
- surexpression de l'oncogène c-erbB2 et/ou surexpression de l'oncoprotéine,
- mutations du gène BCRA1,
- amplification de l'oncogène c-yes-1, visible uniquement dans les tumeurs malignes,
- haute fréquence d'hypoploïdie détectée dans les tumeurs mammaires canines alors que ce n'est pas un phénomène fréquent dans le cancer du sein. Ce fait pourrait refléter une perte au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs [2, 40, 117].

Le rôle de ces mutations est incertain.

D'autre part, on sait qu'une mutation sur une lignée germinale du gène BCRA1 est responsable de la moitié des cas de cancers du sein [34].

3.2.3. Rôle de p53

Le rôle de p53 dans la tumorogénèse canine est évoqué fréquemment (cf. 1.4.1.) [10, 34, 35]. Le gène p53 code pour la protéine p53. En effet il a un rôle capital dans la tumorogénèse humaine ; c'est un point critique pour la réparation de l'ADN, son inactivation implique par conséquent un potentiel malin. 11 % des tumeurs analysées dans une thèse récente pour le doctorat vétérinaire contiennent des mutations du gène p53 (12 % des tumeurs malignes et 7% des tumeurs bénignes) [2]. Ces mutations sont ponctuelles (transitions G : C en A : T, mutations non sens), acquises et se situent sur 5 codons.

3.2.4. Réactivation de la télomérase

La télomérase est une enzyme, présente dans presque toutes les cellules tumorales, où elle remplace les segments de télomères éliminés à chaque division cellulaire.

Plusieurs études ont montré qu'une réactivation de la télomérase a lieu dans les cellules des tumeurs mammaires malignes et bénignes alors qu'aucune activité de l'enzyme n'est détectée dans la plupart des échantillons de tissus mammaires normaux ou hyperplasiques.

En effet, pour toutes les cellules somatiques, la sénescence cellulaire survient après un nombre fixe de divisions. Les divisions cellulaires sont alors bloquées et la cellule sénescente meurt. A chaque cycle mitotique, la partie terminale des chromosomes, appelée télomères, subit un raccourcissement. Lorsque le raccourcissement a atteint un certain stade, il se produit une fusion des chromosomes et la cellule meurt. Les télomères sont en quelque sorte des compteurs de divisions.

Les cellules souches et embryonnaires échappent à ce mécanisme grâce à des enzymes absentes dans la plupart des cellules somatiques, les télomérases. L'hypothèse selon laquelle les cellules tumorales seraient capables de réactiver leurs télomérases, par l'activation d'un gène codant pour cette enzyme, ou bien de développer des mécanismes nouveaux d'activité télomérase a été émise [14] . L'intégrité des télomères est donc préservée, les cellules tumorales peuvent se répliquer sans fin.

La télomérase pourrait constituer une cible de choix dans les thérapies contre les tumeurs mammaires.

Cette réactivation de la télomérase, ainsi que l'activation de la cycline A, diffèrent des processus de tumorisations identifiés chez la femme.

3.3. La race

Certaines études s'accordent pour reconnaître une prédisposition des chiennes de race pure par rapport aux chiennes de race croisée. Cette différence peut être due à une prédisposition individuelle ou bien héréditaire [130].

Dans d'autres, l'influence du caractère pure race est réfutée [83, 84].

Il semble qu'une prédisposition raciale des tumeurs de l'appareil génital femelle existe chez les caniches, les yorkshire, les teckels, les bichons, les pinschers. Ceci peut simplement refléter la grande médicalisation dont font objet ces petits animaux de compagnie [54, 67, 117] (cf. tableau n° IX).

Tableau n° IX Fréquence des tumeurs de l'appareil génital femelle selon les races canines, d'après MIALOT et LAGADIC [67]

La fréquence est rapportée à la fréquence cumulative de ces tumeurs dans la population de référence.

Appareil	Races	
	Fréquence supérieure	Fréquence inférieure
Appareil génital femelle	Caniche, Teckel, Yorkshire, Bichon, Pinscher	Beauceron, Briard, Colley, Labrador, Scottish terrier, Basset, Beagle, Pékinois, Setter anglais

Cependant, trois études indiquent une prédisposition des labradors, des cockers spaniels, des daschunds, des setters et des caniches aux tumeurs mammaires [22, 73, 130].

La seconde conclut de plus que l'âge d'apparition des tumeurs mammaires varie selon la race de la chienne [73].

La dernière soumet l'hypothèse d'une composante génétique, qui reste à explorer, ayant un rôle dans le développement des tumeurs mammaires [130].

Il est difficile de conclure à une prédisposition raciale dans le développement des tumeurs mammaires dans l'espèce canine : une étude sur toutes les races canines serait alors nécessaire. La difficulté de la réalisation d'un tel échantillonnage explique l'absence de données valables à ce sujet.

3.4. La vie de reproduction

Différents facteurs de risque en relation avec le statut en hormones stéroïdes sexuelles de la chienne, tels que le nombre de gestation, l'âge à la première mise bas, la régularité du cycle oestral ou la survenue de lactations de pseudo gestation ont été étudiés.

3.4.1. Données sur l'allaitement et le cancer du sein chez la femme

3.4.1.1. Résultats d'études sur l'allaitement et le cancer du sein chez la femme

Selon plusieurs études, l'allaitement pendant quatre à douze mois diminue, de 11 à 45%, le risque de développer un cancer du sein chez les femmes pré ménopausées, par rapport aux femmes n'ayant pas allaité ou n'ayant allaité pendant moins de trois mois [39, 128].

Cet effet protecteur est plus important, voire uniquement valable, chez les femmes pré ménopausées [59, 131].

Une corrélation négative entre la durée totale cumulée d'allaitement au sein et le risque de développer un cancer du sein a été rapportée dans plusieurs études. D'autres n'ont pas confirmé cette corrélation. Ce dernier fait peut être du à la faible prévalence de l'allaitement de longue durée dans la population occidentale [59].

Ces données sont à relativiser, l'environnement génétique des femmes concernées est à examiner conjointement au fait d'allaiter [59].

3.4.1.2. Hypothèses au sujet du risque protecteur de l'allaitement

Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'effet protecteur de l'allaitement [59]. La restriction de cet effet, s'il existe, aux seules femmes pré ménopausées n'est pas encore élucidée.

- Modifications hormonales [59]

Tout d'abord, la lactation induit chez la femme des changements hormonaux à long terme tels qu'une possible baisse des oestrogènes, ou encore une augmentation de la synthèse de prolactine. L'exposition cumulative de la femme aux oestrogènes est diminuée, inhibant ainsi l'initiation ou la croissance des cellules mammaires cancéreuses.

Ensuite, la synthèse d'œstrogènes par le sein au stade de la lactation, et la libération dans les fluides mammaires excrétés de ces mêmes oestrogènes est évoquée. Le niveau des oestrogènes dans les fluides mammaires, indépendamment du niveau d'œstrogènes dans le sérum, chez les femmes pré ménopausées nourrissant au sein, sont inférieurs à ceux observés chez les femmes nullipares, ou chez celles n'ayant pas nourri leur enfant au sein.

Si ces deux premiers mécanismes sont avérés, ils expliqueraient que l'effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis du cancer du sein soit plus prononcé chez les femmes pré ménopausées.

- Elimination d'agents cancérogènes [59]

Il a été également suggéré que l'allaitement au sein favoriserait l'élimination d'agents cancérogènes du tissu mammaire. Par exemple, il a été montré que la concentration de cholestérol-β-époxide, agent cancérogène potentiel, est plus faible dans les seins des femmes au moment de l'allaitement et pendant les deux ans qui suivent.

- Changement du pH du lait dans les seins [59]

De plus, il a été montré que le lait des seins non tétés présente un pH supérieur au lait des seins tétés. L'allaitement préserve donc un environnement acide dans le sein. Or des études ont prouvé que les cellules épithéliales subissaient des altérations pré néoplasiques, telles qu'une hyperplasie, une atypie cellulaire, ou encore une augmentation de l'activité mitotique, dans un environnement alcalin.

- Différenciation du tissu mammaire [59]

Chez la femme, la différenciation, qui n'est totale qu'en cas de lactation, subie par les cellules épithéliales des conduits mammaires rend le tissu mammaire plus résistant à la cancérogenèse.

Le développement cyclique de la glande mammaire de la chienne, même en l'absence de gestation, va au moins jusqu'au stade de sécrétion (cf. 1.2.). A la différence de la femme chez qui la différenciation mammaire n'est menée à son terme qu'en cas de grossesse.

- Rôle des périodes anovulatoires

Enfin, il a été suggéré, chez la femme, un rôle protecteur des périodes anovulatoires à l'issue d'un allaitement [104].
L'intervention des caractéristiques immunologiques du lait maternel est à explorer chez la femme [39].

3.4.2. Lactation de pseudo gestation

3.4.2.1. Etiologie des lactations de pseudo gestation

- Causes hormonales [23, 32]

La lactation de pseudo gestation n'est pas associée à un trouble endocrine. La diminution du taux de progestérone dans le sang s'accompagne d'une augmentation de la concentration en oestrogènes et en prolactine. Une corrélation positive entre ces deux dernières hormones a été retrouvée chez certaines chiennes. La lactation de pseudo gestation peut résulter soit d'une augmentation de la concentration en prolactine soit d'une augmentation du nombre ou de la sensibilité des récepteurs à la prolactine.

Ce phénomène peut se développer à la fin du dioestrus (le plus fréquemment), après une ovariectomie sur une chienne en dioestrus, après l'induction brutale d'une lutéolyse par des prostaglandines, ou enfin après un traitement prolongé aux progestagènes.

Des conditions pathologiques peuvent induire des lactations chez les femelles non gestantes telles que ; un hypothyroïdisme, les hormones thyroïdiennes inhibant la prolactine, ou encore des kystes folliculaires ou bien des tumeurs des cellules ovariennes de la granulosa, qui sont selon certains auteurs, fréquemment associées à un

accroissement de la longueur et de la fréquence des chaleurs et à des lactations. Les tumeurs des cellules de Sertoli peuvent agir de la même manière chez le chien mâle.

- Causes comportementales [23, 32]

Des auteurs insistent sur une origine éthologique, ou encore sociologique, de la lactation de pseudo gestation chez la chienne. Ils considèrent un vestige du comportement des animaux appartenant à des troupeaux de loups ou encore de chiens sauvages, en Afrique par exemple. Dans ces troupeaux, seules les femelles dominantes mettaient bas des chiots. Les autres femelles du troupeau expriment simultanément aux dominantes un oestrus et produisent deux mois plus tard du lait pour aider à nourrir les petits.

Cette explication est intéressante mais pas entièrement satisfaisante. Elle n'explique pas le fait que certaines femelles non gestantes ne développent pas de lactation de pseudo gestation. De plus de façon surprenante, plusieurs études indiquent que les chiennes vivant en groupe ou en troupeau dans des chenils, développent plus rarement des lactations de pseudo gestation que les chiennes appartenant à un propriétaire particulier vivant seule ou encore en petits groupes.

Enfin, la lactation peut apparaître, dans de rares cas, comme une réponse réflexe à des stimuli sociaux (entendre des nouveau-nés, ou autres stimuli visuels ou physiques de ce type).

3.4.2.2. Physiologie de la prolactine

La prolactine est une hormone polypeptidique antéhypophysaire agissant sur le développement tubuloalvéolaire et sur la sécrétion mammaire.

De plus, elle joue un rôle lutéotrope en permettant le maintien du corps jaune pendant la gestation.

Sa sécrétion est régulée par des hormones hypothalamiques ; la prolactolibérine (PRF) la stimule, la prolactostatine (PIF) l'inhibe [7].

Elle agit par le biais de récepteur de la famille des cytokines [56].

3.4.2.3. Rôle de la prolactine dans la tumorogénèse mammaire

De nombreux auteurs ont démontré que la prolactine joue un rôle important dans la tumorogénèse mammaire (induction et croissance des tumeurs) chez les rongeurs [95, 96]. C'est, dans ces espèces, un agent cocancérogène.

L'influence de cette hormone dans le développement des tumeurs mammaires chez la chienne a alors été explorée.

3.4.2.4. Récepteurs à la prolactine

Des récepteurs à la prolactine ont été trouvés dans le tissu mammaire normal ainsi que dans les tumeurs bénignes [94, 96]. Une corrélation positive significative semble exister entre la présence de récepteurs à la prolactine (PRL-R) et les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone dans ce type de tumeur [94, 96].

En revanche, seulement certaines tumeurs mammaires malignes (30% de l'étude) contiennent des récepteurs à la prolactine. Aucune corrélation entre le statut en récepteurs à la prolactine et en autres récepteurs hormonaux n'existe dans ce type de tumeur [68, 94, 96]. Il est possible que, comme dans le cas des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, la majorité des tumeurs malignes évolue et devient indépendante vis-à-vis de la prolactine [96].

3.4.2.5. Sécrétion de prolactine en réponse à une sécrétion par la TRH

Une élévation de la concentration en prolactine pituitaire et du nombre de cellules pituitaires sécrétrices de prolactine, ainsi qu'une sécrétion plus importante de prolactine en réponse à une stimulation par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) a été notée chez certaines chiennes porteuses de tumeurs mammaires [68, 95, 96, 100].

Pour certains auteurs, il semblerait que les chiennes à tumeurs spontanées souffrent d'un hypofonctionnement thyroïdien associé, avec diminution de la thyroxine circulante et augmentation du cholestérol [68]. Cette information reste à contrôler, ne pourrait-elle pas être rapprochée de la réponse exagérée de la prolactine à la stimulation par la TRH ? [68]

3.4.2.6. Influence de la prolactine dans l'apparition de lésions prénéoplasiques

Dans certaines études, il est rapporté que de fortes concentrations en prolactine augmenteraient l'apparition de lésions pré néoplasiques, en sensibilisant les cellules à l'action mitogénique des stéroïdes ovariens ou bien en modifiant l'affinité des récepteurs aux hormones stéroïdes [31, 126].

Malgré tout chez la chienne comme chez la femme, une altération de la sécrétion en prolactine n'a pas été reliée au développement des tumeurs mammaires [49, 99].

Par ailleurs, le niveau plasmatique basal de prolactine ne varie pas entre les chiennes témoins et les chiennes porteuses de tumeurs mammaires [95, 96].

L'administration d'un traitement aux progestagènes à une chienne présentant des lésions mammaire bénignes ou malignes n'influe pas sur la concentration en prolactine.

Le rôle joué par cette hormone dans l'étiopathogénie des tumeurs mammaires chez la chienne est totalement imprécis pour l'instant.

Induit-elle une augmentation de la sensibilité des cellules à l'action mitogène des stéroïdes, ou bien une régulation de la sécrétion d'autres hormones par augmentation de ses taux pituitaires, sans augmentation de ses taux périphériques ? [68]

3.4.2.7. Résultats d'études sur l'influence des lactations de pseudo gestation dans le développement des tumeurs mammaires

Il a été suggéré que de fréquents épisodes de pseudo gestation favoriseraient le développement de lésions pré néoplasiques dans les mamelles des chiennes [31].

Plusieurs auteurs tels que DONNAY *et al.* [19], ou VERSTEGEN et ONCLIN [126], ou encore ELSE et HANNANT [22] affirment que les chiennes ayant des antécédents de lactations de pseudo gestation courent plus de risques de développer ultérieurement des tumeurs mammaires que les chiennes chez qui aucune lactation de pseudo gestation n'a été détectée.

Le risque est d'autant plus élevé que les lactations de pseudo gestation ont été fréquentes et que les chiennes sont âgées [19].

Les tumeurs sont détectées plus précocement et sont plus fréquemment malignes : il a été constaté chez les chiennes présentant des lactations de pseudo gestation, un pourcentage significativement plus élevé de tumeurs malignes (73%), par rapport à celui observé dans un groupe témoin (40%) [22].

3.4.2.8. Hypothèses au sujet du risque aggravant des lactations de pseudo gestation sur le développement des tumeurs mammaires chez la chienne

La prédisposition aux tumeurs mammaires chez les chiennes ayant présenté une lactation de pseudo gestation, peut être expliqué par la rétention de lait dans la mamelle sans aucune vidange. Il s'ensuit une distension de la glande mammaire responsable d'hypoxie locale des acini par compression des vaisseaux sanguins. L'hypoxie est associée à une décharge de radicaux super oxydes dont les produits sont connus pour être cancérogènes [126].

Simultanément dans la glande mammaire distendue s'accumulent les produits cancérogènes résultant du régime et/ou ceux produits par la dégradation du lait stagnant. Toutes ces substances cancérogènes, en contact prolongé avec l'épithélium mammaire,

sont probablement à l'origine d'une induction des lésions pré néoplasiques ou bien du développement de lésions préexistantes [19, 126].

Ces effets inducteurs ne sont pas observés en cas de lactation post-partum, en effet il n'y alors pas d'accumulation ni de dégradation du lait dans la glande mammaire [19, 126].

En outre, il semblerait que les chiennes reproductrices dans des élevages seraient moins atteintes de tumeurs mammaires que les chiennes de particuliers [FONTBONNE A., communication personnelle].

L'effet protecteur de l'allaitement existerait également dans l'espèce canine. Il est possible de rapporter à la chienne les hypothèses qui ont été avancées pour l'expliquer chez la femme (cf. 3.4.1.2.).

Même si ni l'effet aggravant des lactations de pseudo gestation non traitées, ni l'effet protecteur de l'allaitement ne sont prouvés, la prévention et le traitement des lactations de pseudo gestations sont essentiels.

3.4.2.9. Traitements des lactations de pseudo gestation

Le traitement conservateur (administration de sédatifs, stress hydrique) est insuffisant pour traiter efficacement les lactations de pseudo gestation.

Les traitements hormonaux sont à privilégier. L'usage de progestagènes ou autres stéroïdes est déconseillé au vu de l'importance des effets secondaires probables.

L'usage d'anti-prolactines dans le traitement des lactations de pseudo gestations mais aussi des tumeurs mammaires est à explorer et à conseiller [126].

Trois composés sont principalement utilisés. D'une part, des agonistes de la dopamine, la bromocryptine et la cabergoline, agissent principalement sur l'hypophyse et secondairement sur l'hypothalamus. La cabergoline est préférable à la bromocryptine ; son activité biologique est supérieure, l'effet émétique provoqué est nettement plus faible (23, 32]. D'autre part, il est possible d'utiliser un inhibiteur sérotoninergique, la métergoline. Son activité prépondérante se situe au niveau de l'hypothalamus. Ce composé peut exacerber les troubles du comportement, tels que la nervosité des chiennes [23, 32].

Enfin l'ovariectomie, ou l'ovariohystérectomie, constituent la meilleure solution pour empêcher la réapparition des lactations de pseudo gestation. Il faut noter que cette chirurgie ne doit être pratiquée qu'en absence de sécrétion lactée, au risque d'induire une prolongation de la lactation et de la rendre plus difficile à traiter [23, 32].

Les auteurs sont très partagés quant à une réelle prédisposition aux tumeurs mammaires des chiennes développant fréquemment des lactations de pseudo gestation. En effet, certains ont dit dans une publication assez ancienne qu'il n'existe aucun effet

prédisposant des lactations de pseudo gestation sur l'apparition de tumeurs mammaires [83].

Toutefois actuellement, les lactations de pseudo gestation sont considérées de façon presque unanime comme un facteur prédisposant les chiennes au développement de tumeurs mammaires.

3.4.3. Résultats associant le nombre de gestation et le développement de tumeurs mammaires

Un effet protecteur du nombre de grossesse précoce (avant 30 ans) menée à terme a été démontré chez la femme. Mais avoir un enfant après 30 ans, si c'est le premier, entraîne un risque supérieur à celui des nullipares et le risque augmente alors à chaque grossesse [104, 123].

L'effet protecteur d'une gestation précoce n'est pas retrouvé chez la chienne [83].

Quelque soit le nombre de gestations réalisées par la chienne il n'existe aucun effet ni de prédisposition ni de protection sur le développement de tumeurs mammaires [83, 88].

Notons toutefois que les chiennes d'élevage ne développent que rarement des tumeurs mammaires.

3.4.4. Cycle oestral

On observe une augmentation de la taille des tumeurs mammaires après les chaleurs. Aucune influence de la longueur de la période de l'activité génitale cyclique n'est décrite chez la chienne à l'opposé de la femme [83].

La chienne ne présente pas de modifications de cyclicité lors de la gestation ou de la pseudo gestation (cf. 1.1.), il n'existe pas de ménopause dans cette espèce.

Chez la femme, une augmentation de risque liée à une surexposition aux oestrogènes endogènes apparaît. Le risque est accru en cas de puberté précoce (avant 13 ans), de ménopause tardive (après 55 ans). Les oestrogènes sont des régulateurs principaux de la croissance et de la différenciation du tissu mammaire [104].

3.5. L'alimentation

3.5.1. Données chez la femme

Chez la femme, on sait que les asiatiques ont un risque moindre de développer un cancer du sein que les occidentaux. L'étude d'une population d'immigrées chinoises aux Etats-Unis révèle que pour la deuxième génération le risque rejoint celui de la population occidentale. Des facteurs alimentaires tels que la consommation de graisses, l'obésité ou encore la consommation d'alcool sont incriminés ainsi que des polluants chimiques. L'aspect le plus important serait la composition en acides gras et surtout leur saturation [93, 104].

Une étude a récemment proposé une association entre un régime riche en graisses (bœuf, porc, œufs, saucisses) et les cancers du sein, mais ceci n'a pas encore été validé. Dans la même étude, un effet protecteur des légumes, des fruits et de la vitamine A a été suggéré.

3.5.2. Influence des graisses sur le développement des tumeurs mammaires

La corrélation entre la quantité de graisses et l'apparition de tumeurs mammaires s'explique par la solubilité des hormones stéroïdes dans les graisses, ce qui faciliterait leur fixation aux récepteurs [2, 117].

De plus le fait que l'obésité soit un promoteur de risque de développement de tumeurs mammaires tant chez la femme que chez la chienne fait suite à la haute conversion métabolique des hormones précurseurs en oestradiol actif par les cellules graisseuses [93].

Il a été montré chez des rats, qu'une restriction énergétique inhibe la prolifération cellulaire et la carcinogenèse mammaire induite par l'œstradiol en retardant la progression des foyers hyperplasiques atypiques en carcinomes, et augmente la mort cellulaire par apoptose [38].

3.5.3. Données chez la chienne

Chez la chienne, l'obésité à l'âge de 1 an ainsi que l'obésité un an avant le diagnostic sont reliées à un risque plus élevé de développer des tumeurs mammaires [31, 84, 85].

L'hypothèse retenue pour expliquer l'influence de l'obésité à l'âge de 1 an est une modification du début de la maturité sexuelle chez les chiennes et de leur statut hormonal

(concentrations et disponibilité des hormones sexuelles) plus tard. Ces deux modifications pourraient favoriser la carcinogenèse mammaire.

Une influence majeure du poids de la chienne est rapportée dans une étude slovène tant sur l'apparition des tumeurs mammaires que sur le type histologique de la tumeur. Les chiennes plus lourdes seraient prédisposées aux tumeurs mammaires malignes [130].

Enfin une alimentation ménagère grasse (par opposition à une alimentation industrielle) surtout lorsqu'elle est riche en bœuf et en porc et pauvre en poulet serait un facteur prédisposant aux tumeurs mammaires canines [84].

Une autre étude ne montre pas d'augmentation du risque de développement de tumeurs mammaires associée à un régime particulier. Cependant, le risque de développer des tumeurs mammaires chez les chiennes ovariectomisées est significativement réduit chez les chiennes qui ont été minces entre l'âge de 9 et 12 mois [116, 117]. Chez les chiennes intactes, on observe une diminution du risque de tumeurs mammaires, mais elle n'est pas significative.

A l'instar de ce qui a été suggéré chez les femmes, les facteurs nutritionnels de la vie précoce semblent présenter un important rôle étiologique dans le développement des tumeurs mammaires.

Le rôle direct ou indirect de l'obésité et les effets des facteurs nutritionnels reste à confirmer par d'autres études à grande échelle.

3.6. Les virus

Il a découvert dès 1936, une induction virale des tumeurs mammaires chez la souris. Des particules virales ont été mises en évidence dans les tumeurs mammaires félines, les carcinomes mammaire chez la femme. Mais à ce jour, aucune étiologie virale n'a été démontrée chez la chienne [40, 68].

Cependant des particules virales semblables à des entérovirus ont été mises en évidence dans quelques cas de tumeurs mammaires canines.

De plus, des auteurs ont montré un effet cytopathogène des fluides surnageants de culture d'adénocarcinomes mammaires sur des cellules rénales canines [40, 68].

Enfin un auteur affirme avoir constaté la présence de particules pseudo virales de type C dans une lignée pseudo cellulaire issue d'un carcinome mammaire canin et de particules virales de type A dans deux lignées cellulaires de carcinome mammaire canin.

Malgré tout, il conclue tout de même à un rôle incertain des virus dans les tumeurs mammaires canines [40, 68].

Chez la souris, l'endroit dans la glande mammaire où se trouve le MMTV (Mouse Mammary Tumour Virus) dépend des récepteurs exprimés. Il a été montré que les

hormones glucocorticoïdes régulent la transcription du MMTV et que les hormones stéroïdes gonadiques la stimulent [40].

Les recherches à ce sujet ne sont pas encore terminées chez la chienne : l'absence de mise en évidence de virus ne permet pas de conclure qu'ils ne jouent aucun rôle dans l'étiopathogénie des tumeurs mammaires canines.

3.7. Les irradiations

L'exposition à de hautes doses de radiations ionisantes augmente le risque de développement du cancer du sein chez les femmes, spécialement si les femmes sont nullipares ou enceintes, et/ou atteintes de mastopathies bénignes et/ou âgées de moins de 20 ans [104].

L'effet des radiations reçues est cumulatif [104]. Chez les chiennes il n'a pas été observé d'augmentation du risque de développement de tumeurs mammaires suite à une irradiation de bas niveau, mais une apparition plus précoce des tumeurs [3]. Ces conclusions avaient déjà été rapportées dans une étude antérieure.

3.8. Discussion

Les facteurs influençant le développement des tumeurs mammaires chez la chienne peuvent être scindés en différents ensembles.

Tout d'abord, ceux dont l'effet n'est pas certain mais sur lesquels il est conseillé d'agir.

En premier lieu, **l'ovariectomie** constitue une protection sur le développement des tumeurs mammaires chez la chienne. En effet, de nombreuses études bien menées ont abouti à cette conclusion. Cette pratique est à conseiller au maximum, le plus tôt possible.

Seul l'âge limite auquel la stérilisation est utile est difficile à définir.

L'intérêt de la réalisation simultanée d'une ovariectomie et d'une résection chirurgicale chez des chiennes présentant des tumeurs mammaires, au lieu d'une ovariectomie tardive (soit à un âge supérieur à 2 ans et demi) est à explorer.

Ensuite, l'influence des **lactations de pseudo gestation** dans le développement des tumeurs mammaires chez la chienne est certainement aggravante. En effet, on peut supposer que l'étude de l'effet protecteur apporté par l'allaitement vis-à-vis du cancer du sein chez la femme, peut être transposé à l'inverse en effet aggravant des lactations de pseudo gestation chez la chienne.

Par conséquent, la prévention et le traitement hormonal des lactations de pseudo gestation sont essentiels, pas seulement dans le but de corriger les troubles comportementaux associés mais aussi, et surtout pour prévenir l'apparition de tumeurs mammaires. Enfin les traitements possibles sont faciles à mettre en oeuvre.

L'effet protecteur de l'allaitement par tétées des chiennes reproductrices dans les élevages est intéressant.

D'autre part, en ce qui concerne les traitements aux progestagènes, deux types sont à distinguer. Les traitements répétés (soit plus de trois) utilisant des doses élevées de progestagènes sont à éviter au maximum. Au contraire, les conséquences des traitements à base de faibles doses de progestagènes, dont leur éventuel effet protecteur vis-à-vis du développement des tumeurs mammaires sont à explorer de façon plus précise. Si cet effet est avéré, l'utilisation de ces traitements pourrait être un recours à une ovariectomie tardive.

Enfin, même si le réel rôle de l'alimentation dans le développement est encore à confirmer par des études à grande échelle, une alimentation équilibrée, particulièrement dans les premières années de vie des chiennes, est à conseiller fortement.

Deuxièmement, certaines données sont intéressantes mais leur étude est encore trop faible.

Une éventuelle prédisposition familiale des chiennes au développement de tumeurs mammaires est à explorer. Malgré tout, cette éventuelle donnée sera moins exploitable que chez la femme.

Ensuite, l'influence de la race (type de race, pure ou non), est toujours très floue. La réalisation d'études supplémentaires serait souhaitable. Elle semble néanmoins difficilement réalisable, il faudrait en effet étudier et comparer toutes les races canines.

L'influence de différents facteurs sur l'apparition des tumeurs mammaires chez la chienne a été étudiée.

Néanmoins, aucune conclusion définitive ne peut être émise que ce soit à propos de la race de la chienne, d'une éventuelle prédisposition génétique, ou bien à propos de la vie de reproduction de l'animal ou encore à propos de son alimentation, ou enfin d'une hypothétique influence virale.

Le traitement hormonal des lactations de pseudo gestation est toutefois à conseiller le plus fréquemment possible.

CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

Enfin, la prévention et le traitement des lactations de pseudo gestation sont essentiels.

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

L'étude de l'étiopathogénie ouvre d'importantes perspectives dans le traitement des tumeurs mammaires chez la chienne, même si son exploration est loin d'être terminée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAKKER GH, SETYONO-HAN B, PORTENGEN H, DE JONG FH, FOEKENS JA, KLIJN JGM. Endocrine and antitumor effects of combined treatment with an antiprogestin and antioestrogen or luteinizing hormone-releasing hormone agonist in female rats bearing mammary tumours. *Endocrinology*. 1989, **125**(3), 1593-98.

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

3. BENJAMIN SA, LEE AC, SAUNDERS WJ. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet Pathol*. 1999, **36**, 423-436.

4. BLITHE DL. Applications for GnRH antagonists. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2001, **12**(6), 238-240.

5. BORGNA JL, ROCHEFORT H. Effets et mécanisme d'action des antioestrogènes dans les cancers du sein. *Pathol Biol*. 1983, **31**(9), 775-781.

6. BRISKEN C, PARK S, VASS T, LYDON JP, O'MALLEY BW, WEINBERG RA. A paracrine role for the epithelial progesterone receptor in mammary gland development. *In* : *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, **95**(9), 5076-5081.

7. BRUGERE H. *Physiologie. I. Glandes endocrines. Cours*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de physiologie et de thérapeutique. Septembre 2003.67p..

8. CAVALIERI EL, STACK DE, DEVANESAN PD, TODOROVIC R, DWIVEDY I, HIGGINBOTHAM S *et al*. Molecular origin of cancer : catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators. *In* : *Proc Natl Acad Sci* USA. 1997, **94**(20), 10937-42.

9. CAVALIERI E, FRENKEL K, LIEHR JG, ROGAN E, ROY D. Estrogens as endogenous genotoxic agents-DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst* . Monogr. 2000, **27**, 75-93.

10. CHU LL, RUTTEMAN GR, KONG JM, GHAHREMANI M, SCHEMEING M, MISDORP W *et al*. Genomic organization of the canine p53 gene and its mutation status in canine mammary neoplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 1998, **50**(1), 11-25.

11. CLEMONS M, GLOSS P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001, **344**(4), 276-285.

12. CONCANNON PW, Mc CANN JP, TEMPLE M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J Reprod Fert Suppl.* 1993, **39**, 3-25.

13. CONTESSO G, DELARUE JC, MOURIESSE H, MAY-LEVIN F, GARNIER H. Anatomopathologie du cancer du sein et récepteurs hormonaux. *Path Biol*. 1983, **311**(9), 747-754.

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

15. D'ARVILLE CN, PIERREPOINT CG. The demonstration of oestrogen, androgen, and progestagen receptors in the cytosol fraction of canine mammary tumours. *Eur J Cancer*. 1979, **15**, 875-883.

16. D'ARVILLE CN, EVANS BAJ, BORTHWICK G, PIERREPOINT CG. Aspects of steroid metabolism in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch. *J Steroid Bioch*. 1980, **13**, 1407-11.

17. DAVIS DL, BRADLOW HL, WOLFF M, WOODRUFF T, HOEL DG, ANTON-CULVER H. Medical hypothesis : xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1993, **101**(5), 373-7.

18. DONNAY I, RAUIS J, WOUTERS-BALLMAN P, DEVLEESCHOUWER N, LECLERCQ G, VERSTEGEN JP. Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. *J Reprod Fert Suppl*. 1993, **47**, 501-512.

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

20. DONNAY I, RAUIS J, DEVLEESCHOUWER N, WOUTERS-BALLMAN P, LECLERCQ G, VERSTEGEN J. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dog. *Am J Vet Res*. 1995, **56**(9), 1188-1194.

21. DONNAY I, DEVLEESCHOUWER N, WOUTERS-BALLMAN P, LECLERCQ G, VERSTEGEN J. Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Res Vet Sci*. 1996, **60**, 251-254.

22. ELSE RW, HANNANT D. Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch. *Vet Rec*. 1979, **104**, 296-304.

23. ENGLAND G. Pathophysiology and treatment of pseudopregnancy in the bitch. *In Proceedings of the ESAVS-EVSSAR advance course in small animal reproduction.* Nantes (France). 16th-21st September 2001.

24. EVANS CR, PIERREPOINT CG. Tissue steroid interactions in canine hormone-dependent tumours. *Vet Rec*. 1975, **97**, 464-467.

25. EVANS JM, SUTTON DJ. The use of hormones, especially progestagens, to control oestrus in bitches. *J Reprod Fert Suppl*. 1989, **39**, 163-173.

26. EWING TM, MURPHY LJ, NG ML, PANG GY, LEE CS, WATTS CK *et al*. Regulation of epidermal growth factor receptor by progestins and glucocorticoids in human breast cancer cell lines. *Int J Cancer*. 1989, **44**(4), 744-752.

27. Faculté de médecine Xavier BICHAT. *Polycopié d'enseignement d'anatomie pathologique*. [en-ligne]. Mise à jour le 6 janvier 2004. [http://anapath-paris7.aphp.fr/chapit14.htm] (Consulté le 2 juin 2004).

28. FELBERBAUM RE, LUDWIG M, DIEDRICH K. Clinical applications of GnRH-antagonists*. Molecular and cellular endocrinology*. 2000, **166**, 9-14.

29. FONTBONNE A, BUFF S, GARNIER F. Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce canine. *Point Vet*. 2000, **31**(209), 395-401.

30. GERALDES M, GARTNER F, SCHMITT F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet Rec*. 2000, 403-406.

31. GOBELLO C, CORRADA Y. Canine mammary tumours : an endocrine clinical approach. *In* : *Compendium Small animals/exotics*. 2001, **23**(8), 705-709.

32. GOBELLO C, CONCANNON PW, VERSTEGEN J. Canine pseudopregnancy: a review. *In* : *ivis.org.* [en-ligne], 23 –Aug-2001. [http://www.ivis.org] (consulté le 15 octobre 2004).

33. GORMAN NT. The mammary glands. *In* : *Manual of small animal oncology*. R.A.S. White. 201-205. 718 p.

34. HABER D. Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med*. 2000, 1566-1568.

35. HAGA S, NAKAYAMA S, TATSUMI K, MAEDA M, IMAI S, UMESAKO S *et al*. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncol Rep.* 2001, **8**(6), 1215-9.

36. HAMILTON JM, ELSE RW, FORSHAW P. Oestrogen receptors in canine mammary tumours. *Vet Rec*. 1977, **101**, 258-260.

37. HANNOUCHE N, SAMPEREZ S, RIVIERE MR, JOUAN P. Dépendance hormonale de tumeurs mammaires expérimentales induites par une association oestro-progestative*. C R Soc Biol*. 1981, **175**, 744-748.

38. HARVELL DM, STRECKER TE, XIE B, BUCKLES LK, TOCHACEK M, Mc COMBS RD, SHULL JD. Diet-gene interactions in estrogen-induced mammary carcinogenesis in the ACI rat. *J Nutr*. 2001, **131**(11 Suppl),3087S-91S.

39. HELEWA M, LEVESQUE P, PROVENCHER D, LEA RH, ROSOLOWICH V, SHAPIRO HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynecol Can*. 2002, **24**(2), 164-80.

40. HELLMEN E. Canine mammary tumour cell lines established in vitro. *J Reprod Fert Suppl*. 1993, **47**, 489-499.

41. HOO-PARIS S. *Les tumeurs mammaires chez la chienne et la chatte : synthèse bibliographique sur l'évaluation immunohistochimique de l'expression tissulaire des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. Contribution au pronostic et au choix thérapeutique*. Thèse Mèd. Vèt. Toulouse, 2003, n° 157, 57 p.

42. HUIRNE JAF, LAMBALK CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *The Lancet*. 2001, **358**, 1793-1803.

43. KAISER HE. Comparative aspects of mammary cancer. *In : Comparative aspects of tumor development*. *Cancer growth and progression.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1989, **5**, 142-151.

44. KAISER HE. Species specific interaction of the breast and the lymphatic system (lymph nodes) in mammalian tumorigenesis. *In : Comparative aspects of tumor development. Cancer growth and progression.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1989, **5**, 119-120.

45. KELLY PA, ASSELIN J, CARON MG, LABRIE F, RAYNAUD JP. Potent inhibitory effect of a new antioestrogen (RU 16117) on the growth of 7,12 - Diméthylbenz[a]anthracène - induced rat mammary tumours. *J Natl Cancer Inst*. 1977, **58**(3), 623-628.

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

47. KELLY PA, ASSELIN J, TURCOT-LEMAY L, LABRIE F, RAYNAUD JP. Effects of progesterone and R2323 on the development of diméthylbenzanthracène-induced mammary tumours. *Eur J Cancer*. 1979, **13**, 1213-1251.

48. KHAN SA, ROGERS MAM, OBANDO JA, TAMSEN A. Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res*. 1994, **54**, 993-997.

49. KLEINBERG DL. Prolactin and breast cancer. *N Engl J Med*. 1987, **316**(5), 269-271.

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

51. KLIJN JG, BERNS PM, SCHMITZ PI, FOEKENS JA. The clinical signifiance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer : a review on 5232 patients. *Endocr Rev*. 1992, **13**(1), 3-17.

52. LABAN C, BUSTIN SA, JENKINS PJ. The GH-IGF-1 axis and breast cancer. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2003, **14**(1), 28-34.

53. LABRIE F, KELLY PA, ASSELIN J, RAYNAUD JP. Potent inhibitory activity of a new antioestrogen RU 16117 on the development and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomas. *Breast Cancer*. 1976, 109-120.

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

55. LAING L, SMITH MG, CALMAN KC, SMITH DC, LEAKE RE. Nuclear estrogen receptors and treatment of breast cancer. *The Lancet*. 1977, 168-169.

56. LEFRANCOIS T, TIRET L. *Physiologie de l'appareil reproducteur. Mécanismes généraux, particularités d'espèces, travaux pratiques*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de physiologie et thérapeutique. DCEV 1, 2000-2001. 88p..

57. LIEHR JG. Genotoxic effects of estrogens. *Mutat Res*. 1990, **238**(6), 269-76.

58. LIEHR JG. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mecahnism of uterine and mammary cancer development. *Hum Reprod Update*. 2001, **7**(3), 273-281.

59. LIPWORTH L, BAILEY R, TRICHOPOULOS D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Nat Can Inst.* 2000, **92**(4), 302-312.

60. LOMBARDI P, FLORIO S, PAGNINI U, CRISPINO A, AVALLONE L. Ovarian function suppression with a GnRH analogue : D-Ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *J Vet Pharmacol Therap*. 1999, **22**, 56-61.

61. MAC EWEN G, PATNAIK AK, HARVEY HJ, PANKO WB. Estrogen receptors in canine mammary tumours. *Cancer Res*. 1982, **42**, 2255-2259.

62. MARTIN PM, COTARD M, MIALOT JP, ANDRE F, RAYNAUD JP. Animal models for hormone-dependent human breast cancer. Relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumours and survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984, **12**(1), 13-7.

63. MENTIERE C. *Intérêt du marqueur de prolifération Ki-67 pour le pronostic des tumeurs mammaires chez la chienne : étude bibliographique et proposition d'un protocole*. Thèse Mèd. Vèt., Toulouse, 2003, n° 153, 74 p..

64. MIALOT JP. Données pratiques de physiologie sexuelle. *In* : *Pathologie de la reproduction des carnivores domestiques.* Maisons-Alfort. Edition Le point vétérinaire, 1984, 192 p. 17-28.

65. MIALOT JP, ANDRE F, MARTIN PM, COTARD MP, RAYNAUD JP. Etude de récepteurs des hormones stéroïdes dans les tumeurs mammaires de la chienne. I - Mise en évidence, caractérisation et relation avec le type histologique. *Rec Mèd Vèt.* 1982, **158**(2), 215-221.

66. MIALOT JP, ANDRE F, MARTIN PM, COTARD MP, RAYNAUD JP. Etude de récepteurs des hormones stéroïdes dans les tumeurs mammaires de la chienne. II – Corrélations avec quelques caractéristiques cliniques. *Rec Mèd Vet*. 1982, **158**(6), 513-521.

67. MIALOT M, LAGADIC M. Epidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat. *Rec Mèd Vet*. 1990, **166**(11), 937-946.

68. MILHAS N*. Les tumeurs mammaires : étude comparative et modèles animaux. Application à la recherche des effets des progestatifs*. Thèse Mèd. Vèt., Toulouse, 1994, n° 78, 135 p..

69. MILLER WR, TELFORD J, DIXON JM, HAWKINS RA. Androgen receptor activity in human breast cancer and its relationship with oestrogen and progestogen receptor activity. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985, **21**(4), 539-542.

70. MISDORP W. Canine mammary tumours : protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Vet Q*. 1988, **10(**1), 26-33.

71. MISDORP W. Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta Endocrinology* (Copenh). 1991, **125** (Suppl 1), 27-31.

72. MISDORP W. Veterinary cancer epidemiology. *Vet Q*. 1996, **18**(1), 32-6.

73. MOE L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J Reprod Fert Suppl*. 2001, **57**, 439-43.

74. MOL JA, VAN GARDEREN E, RUTTEMAN GR, RIJNBERK A. New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium : induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary gland of dogs, cats and humans. *J Steroid Biochem*. 1996, **57** (1/2), 67-71.

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

76. MOL JA, LANTINGA-VAN LEEUWEN IS, VAN GARDEREN E, SELMAN PJ, OOSTERLAAKEN-DIJKSTERHUIS MA, SCHALKEN JA, RIJNBERK A. Mammary growth hormone and tumorigenesis – lessons from the dog. *Vet Q*. 1999, **21**, 111-115.

77. MONSON KR, MALBICA JO, HUBBEN K. Determination of estrogen receptors in canine mammary tumours. *Am J Vet Res*. 1977, **38**(12), 1937-1939.

78. MORRIS JS, DOBSON JM, BOSTOCK DE, O'FARRELL E. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *Vet Rec*. 1998, **142**, 656-658.

79. MORRISON WB. Canine and feline mammary tumours. *In* : *Cancer in dogs and cats. Medical and surgical management.* 2nd edition. Teton New Media, Jackson, Wyoming. 782 p.. 565-572.

80. NERURKAR VR, SESHADRI R, MULHERKAR, ISHWAD CS, LALITHA VS, NAIK SN. Receptors for epidermal growth factor and estradiol in canine mammary tumours. *Int J Cancer*. 1987, **40**, 230-232.

81. OKADA H, SAKURA Y, KAWAJI H, YASHIKI, MIMA H. Regression of rat mammary tumours by a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue (leuprolide) administered vaginally. *Cancer Res*. 1983, **43**, 1869-1874.

82. OWEN LN. A comparative study of canine and human breast cancer. *Invest Cell Pathol*. 1979, **2**(4), 257-75.

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

84. PEREZ ALENZA D, RUTTEMAN GR, PENA L, BEYNEN AC, CUESTA P. Relation between diet and canine mammary tumours in a case-control study. *J Vet Intern Mèd*. 1998, **12**, 132-139.

85. PEREZ ALENZA D, PENA L, DEL CASTILLO N, NIETO I. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Am Pract*. 2000, **41**, 287-291.

86. PIERREPOINT CG, D'ARVILLE C. Etude de l'hormono-dépendance et de l'activité métabolisante des stéroïdes des tumeurs mammaires canines. *L'animal de compagnie*. 1979, **14**(1), 273-279.

87. PIERREPOINT CG, THOMAS SE, EATON CL. Studies with mammary tumours of the bitch. *Progress in cancer Research and Therapy*. 1984, **31**, 349-355.

88. RAYNAUD JP, COTARD M, ANDRE F, MIALOT JP, ROLLAND PH, MARTIN PM. Spontaneous canine mammary tumours: a model for human endocrine therapy. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1981, **15**, 201-207.

89. REDDING TW, SCHALLY AV. Inhibition of mammary tumour growth in rats and mice by administration of agonistic and antagonistic analogs of luteinizing-hormone-releasing-hormone. *In* : *Proc Natl Acad Sci.* USA. 1982, **80**, 1459-1462.

90. RICKETTS D, TURNBULL L, RYALL G, BAKHSHI R, RAWSON NSB, GAZET JC *et al*. Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast. *Cancer Res*. 1991, **51**, 1817-1822.

91. RIJNBERK A, MOL JA. Progestin-induced hypersecretion of growth hormone: an introductory review. *J Reprod Fert Suppl*. 1997, **51**, 335-338.

92. RUTTEMAN GR. Contraceptive steroids and the mammary gland : is there a hazard? – Insights from animal studies. *Breast Cancer Res Treat*. 1992, **23**(1-2), 29-41.

93. RUTTEMAN GR. What's new in mammary tumours? *In* : *Oncology of the mammary glands*. Liège. Mai 2002, 52-53.

94. RUTTEMAN GR, MISDORP W. Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissues of the female dog : different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer*. 1988, **58**(5), 594-599.

95. RUTTEMAN GR, MISDORP W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J Reprod Fert Suppl*. 1993, **47**, 483-487.

96. RUTTEMAN GR, MISDORP W. Canine mammary tumour disease: role of hormones in pathogenesis and treatment. *In*: *Proceedings of Netherlands Cancer Institute*. University of Utrecht. 1994. 34S-35S

97. RUTTEMAN GR, WILLEKES-KOOLSCHIJN N, BEVERS MM, VAN DER GUGTEN AA, MISDORP W. Prolactin binding in benign and malignant mammary tissue of female dogs. *Anticancer Res*. 1986, **6**(4), 829-835.

98. RUTTEMAN GR, STOLP R, RIJNBERK A, LOEFFLER S, BAKKER JA, BEVERS M *et al*. Medroxy-progesterone acetate administration to ovariohysterectomized, oestradiol-primed bitches. Effects on secretion of growth hormone, prolactin and cortisol. *Acta Endocrinol* (Copenh), 1987, **114**(2), 275-282.

99. RUTTEMAN GR, BEVERS MM, MISDORP W, VAN DEN BROM WE. Anterior pituitary function in female dogs with mammary tumours: II. – Prolactin. *Anticancer Res* , 1989, **9**(1), 241-245.

100. RUTTEMAN GR, MISDORP W, VAN DEN BROM WE, RIJNBERK A. Anterior pituitary function in female dogs with spontaneous mammary tumours : I. Growth hormone. *Anticancer Res*. 1989, **9**(1), 235-9.

101. RUTTEMAN GR, FOEKENS JA, PORTENGEN H, VOS JH, BLANKENSTEIN MA, TESKE E, CORNELISSE CJ, MISDORP W. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in non-affected and tumorous ammary tissue of female dogs. *Breast Cancer Res Treat*. 1994, **30**(2), 139-146.

102. RUTTEMAN GR, WITHDROW SJ, MAC EWEN EG. Tumours of the mammary gland. *In:* WITHROW S.J., MAC EWEN E.G. *Small Animal Clinical Oncology.* 3rd edition. Philadelphia: W.B.SAUNDERS Company, 2001, 718p. 455-468.

103. SAEZ S, PICHON MF. Récepteurs hormonaux et pronostic du cancer du sein. *Path Biol.* 1983, **31**(10), 801-808.

104. SANCHO-GARNIER H. Epidémiologie des cancers du sein. *Bull Acad Natl Mèd*. 1998, **182**(8), 1621-1633.

105. SARTIN EA, HARDIN RAHE C, WRIGHT JC, SARTIN JL. Luteinizing hormone releasing hormone, estrogen, and progesterone receptors in canine mammary lesions and tumor cell lines. *Anticancer Res*. 1995, **15**, 2029-2032.

106. SCHÄFER BW, KELLY G, SCHRADER R, GTIFFITH WC, MUGGENBURG BA, TIERNEY LA, LECHNER JF, JANOVITZ EB, HAHN FF. A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol.*1998, **35**, 168-177.

107. SCHALLY AV, REDDING TW, COMARU-SCHALLY AM. Inhibition of the growth of some hormone-dependent tumours by D-TRP-LH-RH. *Mèd Oncol and Tumor Pharmacother*. 1984, **1**(2), 109-118.

108. SCHNEIDER R., DORN C.R., TAYLOR D.O.N.. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst*. 1969, **43**, 1249-1261.

109. SCHMITT FC. Multistep progression from an oestrogen-dependant growth towards an autonomous growth in breast carcinogenesis. *Eur J Cancer*. 1995, **31A**(12), 2049-205.

110. SCHOENMAKERS I, KOOISTRA HS, OKKENS AC, HAZEWINKEL HAW, BEVERS MM, MOL JA. Growth hormone concentrations in mammary secretions and plasma of the periparturient bitch and in the plasma of the neonate. *J Reprod Fert Suppl*. 1997, 51, 363-367.

111. SELMAN PJ, MOL JA, RUTTEMAN GR, RIJNBERK A. Progestin treatment in the dog. II: Effects on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Eur J Endocrinol*. 1994, **131**(4), 422-430.

112. SELMAN PJ, MOL JA, RUTTEMAN GR, VAN GARDEREN E. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*. 1994, **134**(1), 287-292.

113. SELMAN PJ, MOL JA, RUTTEMAN GR, VAN GARDEREN E. Progestin treatment in the dog. I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor 1 and glucose homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 1994, **131**(4), 413-421.

114. SELMAN PJ, WOLFSWINKEL J, MOL JA. Binding specificity of medroxyprogesterone and proligestone for the progesterone and glucocorticoid receptor in the dog. *Steroids*. 1996, **61**(3), 133-7.

115. SELMAN PJ, MOL JA, RUTTEMAN GR, VAN GARDEREN E, VAN DEN INGH TSGAM, RIJNBERK A. Effects of progestin administration on the hypothalamic pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. *J Reprod Fert Suppl.* 1997, **51**, 345-354.

116. SONNENSCHEIN EG, GLICKMAN LT, GOLDSCHMIDT MH, MCKEE LJ. Body conformation, diet and risk of breast cancer in pet dog case-control study. *Am J Epidemiol*. 1991, **133**(7), 694-703.

117. SORENMO K. Canine mammary gland tumours. *Vet Clin Small Anim*. 2003, **33**, 573-598.

118. SORENMO KU, SHOFER FS, GOLDSCHMIDT MH. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*. 2000, **14**, 266-70.

119. STOSCHECK CM, KING LE. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res.* 1986, **46**, 1030-1037.

120. SUTHERLAND RL, REDDEL RR, GREEN MD. Effects of oestrogens on cell proliferation and cell cycle kinetics. A hypothesis on the cell cycle effects of antioestrogens. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983, **19**(3), 307-318.

121. SZEPESHAZI K, MILOVANIC S, LAPIS K, GROOT K, SCHALLY AV. Growth inhibition of oestrogen independant MXT mouse mammary carcinomas in mice treated with an agonist or antagonist of LH-RH, an analog of somatostatin or a combination. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1992, **21**, 181-192.

122. TORNELL J, RYMO L, ISAKSSON OG. Induction of mammary adenocarcinomas in metallothionein promoter-human growth hormone transgenic mice. *Int J Cancer*, 1991, **49**(1), 114-7.

123. URSIN G, BERNSTEIN L, WANG Y, LORD SJ, DEAPEN D, LIFF JM *et al*. Reproductive factors and risk of breast carcinoma in a study of white and African-American women. *Cancer.* 2004, **101**(2), 353-62.

124. VAN GARDEREN E, SCHALKEN JA. Morphogenic and tumorogenic potentials of the mammary growth hormone/ growth hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002, **197**, 153-165.

125. VAN GARDEREN E, DE WIT M, VOORHOUT WF, RUTTEMAN GR, MOL JA., NEDERBRAGT H, MISDORP W. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumours. Evidence for a potential autocrine/ paracrine stimulatory loop. *Am J Pathol*. 1997, **150**(3), 1037-1047.

126. VERSTEGEN J, ONKLIN K. Etiopathogeny, classification and prognosis of mammary tumors in the canine and feline species. *In : Proceedings Congrès SFT.* Columbus USA, Sept 2003, 230-238.

127. WEISS LK *et al*. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2002, **100**(6), 1148-58.

128. WOODMAN I. Breast feeding reduces risk of breast cancer, says study. *BMJ.* 2002, **325** (7357), 184.

129. YAGER JD, LIEHR JG. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996, **36**, 203-32.

130. ZANINOVIC P, SIMCIC V. Epidemiology of mammary tumours in dogs*. In : Z. B. Vet Fak,* Univ Ljubljana*.* 1991, **1**, 57-72.

131. NO AUTHORS LISTED. Breast feeding may reduce breast cancer risk. *Indian Med Trib.* 1994, **2**(7), 4.

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

ETIOPATHOGENIE DES TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LA CHIENNE

NOM et Prénom: CORNUAU Caroline

RESUME:

Les tumeurs mammaires canines constituent une pathologie rencontrée fréquemment. Devant l'abondance et la divergence des études publiées, nous avons décidé de faire une revue bibliographique actualisée aussi complète que possible.
Après un rappel anatomique de la glande mammaire canine normale et du cycle sexuel de la chienne, nous décrirons les caractères histologiques ainsi que le développement des tumeurs mammaires.
Ensuite, nous étudierons l'influence de plusieurs facteurs hormonaux endogènes.
Enfin, d'autres facteurs suspectés d'agir sur le développement de tumeurs mammaires canines seront analysés. Nous aborderons le rôle de l'hérédité, de la prédisposition génétique, de la race, de l'alimentation, et de certains virus.
En outre, les lactations de pseudo gestation semblent prédisposer au risque d'apparition de tumeurs mammaires. Leur prévention et leur traitement sont essentiels.

Mots-clés: Tumeur mammaire, étiopathogénie, hormone, pseudogestation, progestagène, carnivore, chienne.

Jury:
Président: Pr.
Directeur: Dr. FONTBONNE Alain, Maître de conférences
Assesseur: Dr. BERNEX Florence, Maître de conférences

Adresse de l'auteur :
M^{elle} C. CORNUAU 17 rue de Candy 41250 BRACIEUX

ETIOPATHOGENY OF MAMMARY TUMORS IN THE BITCH

SURNAME and Given name: CORNUAU Caroline

SUMMARY:

Tumors of the mammary gland are common neoplasms of the bitch.
In this study, we first describe the canine mammary gland anatomy and the reproductive cycle of the bitch. Then we present the histological features and the development of canine mammary tumors.
After that, we describe the studies concerning the influence of hormonal environment on the risk of mammary tumor development in the dog.
Finally, we analyse others factors which are suspected to influence the development of canine mammary tumors. The action of heredity, genetics, breed, feeding and viruses are approached.
Besides, pseudopregnancy seems to increase the risk of mammary tumors. These observations indicate that the prevention of pseudopregnancy is essential, and that pseudopregant bitches should be systematically treated.

Key words: Mammary tumor, etiopathogeny, hormone, pseudopregnancy, progestagen, carnivore, bitch.

Jury:
President: Pr.
Director: Dr. FONTBONNE Alain, Maître de conférences
Assessor: Dr. BERNEX Florence, Maître de conférences

Author's address :
Miss C. CORNUAU 17 rue de Candy 41250 BRACIEUX