

**APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES TUMEURS
MAMMAIRES CHEZ LE RAT DOMESTIQUE (*Rattus norvegicus*) :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET EXPERIMENTALE SUR UNE
POPULATION DE RATS EN CLIENTELE**

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2007
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par
Anne-Cécile BOUCHON
Née le 20 mars 1980 à CAHORS (Lot)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques DUCOS de LAHITTE

JURY

PRESIDENT :

M. Jean-Paul SEQUELA

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Jacques DUCOS de LAHITTE
Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M.	G. VAN HAVERBEKE
	M.	J. FERNEY
	M.	P. DESNOYERS
Professeurs honoraires	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	D. GRIESS
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELFY
	M.	M. EECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. CABANIE Paul, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. DARRE Roland, *Productions animales*
- M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- M. BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. HENROTEAUX Marc, *Médecine des carnivores*
- M. MARTINEAU Guy-Pierre, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
- M. SAUTET Jean, *Anatomie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. DUCOS de LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme KOLF-CLAUW Martine, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. PICAUFY Dominique, *Pathologie infectieuse*

INGÉNIEUR DE RECHERCHES

- M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
- M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VOLMER Romain, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*

REMERCIEMENTS

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Paul SEGUELA

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Parasitologie-Mycologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux

Monsieur le Professeur Jacques DUCOS de LAHITTE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et Maladies Parasitaires

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse et nous a soutenus dans notre travail

Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect

Madame le Docteur Isabelle RAYMOND-LETRON

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie Pathologique

Qui nous a guidés et aidés dans l'élaboration de ce travail en mettant à notre disposition son équipe et son savoir-faire.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse

Sincères remerciements.

Un grand MERCI à l'équipe du service d'Anatomie-Pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui a travaillé sur toutes les étapes de l'analyse histologique.

Je tiens à remercier tout particulièrement toute l'équipe de la Clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse :

Fred, pour m'avoir guidée au départ et pour toutes ses idées, ses petites astuces...

Tini, pour sa disponibilité, son soutien moral et son aide dans les étapes de l'étude expérimentale...

Sydney, pour sa disponibilité et son aide dans les étapes de l'étude expérimentale (merci pour tes belles photos !)...

Aurore et Pascal, pour leur disponibilité et leur soutien...

Agnes et Martin, mes co-T1 que j'ai entraînés dans cette étude...

Et Bien sûr les autres membres de cette petite famille : Monsieur Jouglar, Jean-Louis, les équipes de T1 Pro...

DEDICACES

A mes parents,
Qui m'ont soutenue toutes ces années (et encore aujourd'hui !) et m'ont aidée à rebondir dans
les moments difficiles...
Je vous remercie pour tout...
A ma sœur, Lili
Je suis ravie qu'on m'ait échangée à Purpan, je suis bien tombée avec vous trois... ☺

A ma cousine, Sophie, toujours là pour moi, prête à sauter dans une voiture, dans un train ou
dans un avion (et oui, tu as fait tout ça si mes souvenirs sont bons !...).

A mes grands parents de Denguin et de Paris, qui prennent le relais lorsque les aléas de
parcours me rapprochent d'eux... Merci pour votre soutien depuis toute petite !
Et à toute ma grande famille !

Une pensée à Magui...

A ma marraine Cécile et à mon parrain...

A mes amis de la classe de Véto 1 de Fermat 97-98 : même si on s'est perdu de vue, c'est là
que tout a commencé...

Aux Lauréades... A tous ceux dont la présence et l'amitié à ce moment là m'ont aidée à me
dépasser... Malheureusement encore, pour certains la distance ou les événements nous a
éloignés... A mon trio de choc des soirs de révision de colles : A Aurélien (et nos longues
nuits au téléphone), Fred et Edouard (*Half Life* et *Worm...*)... A Florence, Thomas et
Olivia... A Gunt, Majid, Olivier, Pipoo, Sam, Tresh et tous les autres...
Et surtout ! A Babeth, ma principale alliée et supportrice depuis notre rencontre... A toi pour
toujours ! ☺

A mes amis des années Véto : Audrey, Delphine, Evy, Greg, Guillaume, Julia, Marie, Vince
toujours là pour me soutenir dans les périodes difficiles... que chacun réussisse dans sa
voie... et tous les autres...

A Smarra... Ludwig et son soutien sans faille ces derniers mois, Laurent, Christian...
Continuez à me faire rêver... Je n'ai pas quitté la route, j'ai gardé mes illusions (à quoi ça sert
de garder ses désillusions ! ☺), une porte se referme mais une autre s'ouvre devant...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	17
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	19
I - Anatomie et physiologie de la reproduction chez le rat	19
A- Topographie de l'appareil reproducteur mâle [3, 5, 12, 17, 27].....	19
B- Topographie de l'appareil reproducteur femelle [3, 12, 27]	20
C- Physiologie de la reproduction [3, 5, 27]	22
II - Les glandes mammaires	24
A- Anatomie de la glande mammaire [3, 8, 23, 27, 33]	24
B- Histologie des glandes mammaires	26
1- Structure fondamentale [6, 23, 33]	26
2- Microscopie optique [6]	27
3- Ultrastructure [6, 33]	28
C- Développement de la glande mammaire	29
1- Chez le fœtus [6, 23]	29
2- De la naissance à la première gestation	30
2-1- Modifications anatomiques [6, 23, 27, 33, 34]	30
2-2- Rôle des différentes hormones [6, 23, 33].....	31
3- À partir de la première gestation	32
3-1- Modifications anatomiques [6, 33].....	32
3-2- Rôle des différentes hormones [6, 14, 23, 29, 33].....	32
4- Durant la lactation	33
4-1- Modifications anatomiques [27, 33].....	33
4-2- Rôle des différentes hormones [33].....	33
5- L'involution de la glande mammaire	33
5-1- Modifications anatomiques [6, 33].....	33
5-2- Rôle des différentes hormones [14, 29, 33].....	34
III – Epidémiologie des tumeurs mammaires	35
A- Incidence des différents types histologiques lésionnels de la glande mammaire.	35
B- Incidence des tumeurs mammaires en fonction de la souche de rat.....	36
C- Incidence des tumeurs mammaires en fonction du sexe	36
D- Incidence des tumeurs mammaires en fonction de l'âge.....	37

E- Facteurs ayant une influence sur l'incidence des tumeurs mammaires.....	37
1- Alimentation	37
2- Hormones	38
2-1- Effet des oestrogènes	38
2-2- Effet de la prolactine.....	39
3- Environnement	39
4- Statut microbien	40
IV – Etude clinique des tumeurs mammaires.....	41
A- Croissance des tumeurs mammaires	41
B- Aspect macroscopique des tumeurs mammaires [24, 34, 41]	41
V – Etudes des lésions de la glande mammaire	42
A- Classification des lésions [24, 34, 41].....	42
B- Morphologie et histologie des lésions de la glande mammaire	43
LESIONS NON TUMORALES [9, 34, 41].....	43
1- Lésions kystiques :	43
2- Hyperplasie lobulaire :	43
3- Hyperplasie focale avec atypie cellulaire :	44
4- Autres lésions :	44
LESIONS TUMORALES [1, 9, 24, 34, 41]	44
1- Tumeurs épithéliales	44
1-1- Lésions bénignes ou Adénomes	44
1-1-1- Caractéristiques générales.....	45
1-1-2- Adénomes de type glandulaire	45
• adénome tubulaire	45
• adénome sécrétoire (aussi appelé adénome de lactation).....	45
1-1-3- Adénome de type papillaire.....	46
• papillome intracanales (ou adénome papillaire proprement dit)	46
• Adénome kystique papillaire	46
1-1-4- Adénolipome :	46
1-2- Lésions malignes ou adénocarcinomes.....	46
1-1-1- Caractéristiques macroscopiques	46
1-1-2- Caractéristiques microscopiques générales	47

1-1-3-	Les différents types histologiques architecturaux	48
•	Carcinome canalaire papillaire	49
•	carcinome canalaire cribriforme.....	50
•	carcinome canalaire de type comédonien.....	50
•	carcinome tubulaire à croissance infiltrante	50
2-	Tumeurs stromales	51
2-1-	Lésions bénignes ou Fibrome	51
2-2-	Lésions malignes ou Fibrosarcome	52
3-	Tumeurs épithélio-stromales	52
3-1-	Lésions bénignes ou Fibroadénome	52
3-1-1-	Caractéristiques macroscopiques	52
3-1-2-	Caractéristiques microscopiques	52
3-2-	Lésions malignes ou Carcinosarcome	53
C-	Comportement biologique des tumeurs mammaires	53
1-	Capacité à métastaser	53
2-	Critères de malignité [34, 41] :	54
2-1-	Critères macroscopiques :.....	54
2-2-	Critères histopathologiques :	54
2-3-	Critères biologiques :.....	55
VI –	Traitement des tumeurs mammaires	56
A-	Prévention : technique de l’ovariectomie	56
B-	Exérèse chirurgicale et pronostic	56
1-	Intérêt de l’exérèse chirurgicale et pronostic	56
1-1-	Généralités	56
1-2-	Résumé de l’étude de Hotchkiss [16]	57
2-	Pratique de l’exérèse chirurgicale	57
2-1-	Anesthésie du rat	57
2-1-1-	Protocoles anesthésiques [20, 21, 22, 30]	57
2-1-2-	Analgésie et gestion de la douleur [8, 20, 21, 30].....	58
2-1-3-	Prévention de l’hypothermie [20]	59
2-1-4-	Prévention et correction de la défaillance respiratoire [20]	59
2-1-5-	Antibiothérapie [7, 8, 30]	60
2-2-	Technique chirurgicale [4, 8, 11, 15].....	60

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	63
I – Matériels et méthodes	63
A- Principe.....	63
B- Description des étapes de l’analyse histologique [2, 40]	63
1- Fixation du prélèvement	63
2- Formation des blocs de paraffine	64
3- Section des coupes histologiques	64
4- Coloration et montage des préparations	64
II – Résultats.....	65
A- Recueil des données sur les cas rencontrés en clientèle.....	65
B- Résultats des analyses histologiques	66
Cas n°1 – 05/149 :	66
Cas n°2 – 05/150 :	68
Cas n°3 – 05/151 :	69
Cas n°4 – 05/152 :	70
Cas n°5 – 05P648 :	71
Cas n°6 – 05/189 :	71
Cas n°7 – 05/190 :	72
Cas n°8 – 05/188 :	75
Cas n°9 – 05/205 :	76
Cas n°10-06/08 – Cas n°16-06/102 :	77
Cas n°11 – 06/09 :	78
Cas n°12 – 06/10 :	79
Cas n°13 – 06/38 :	80
Cas n°14 – 06/39 :	81
Cas n°15 – 06/83 :	82
Cas n°16 – Voir Cas n°10	84
Cas n°17 – 06/116 :	84
Cas n°18 – 06/117 :	85
Cas n°19 – 06/176 :	86
III – Discussion	88
IV – Cas Clinique.....	90
A- Motif de consultation	90
B- Anamnèse et commémoratifs	90

C-	Examen clinique et Diagnostic différentiel.....	90
D-	Diagnostic et traitement	90
1-	Matériel utilisé	91
2-	Anesthésie	91
3-	Préparation du champ opératoire	92
4-	Technique chirurgicale	93
E-	Suivi	94
	CONCLUSION	95
	BIBLIOGRAPHIE	99

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures :

Figure 1-1 : Schéma en vue dorsale de l'appareil génital mâle.....	20
Figure 1-2 : Schéma en vue ventrale de l'appareil génital femelle.	22
Figure 1-3 : Photo comparative – vue ventrale d'un mâle (à gauche) et d'une femelle (à droite)	24
Figure 1-4 : Vue latérale de la localisation des glandes mammaires.	25
Figure 1-5 : Vue ventrale : localisation des glandes mammaires et des tétines.	25
Figure 1-6 : Représentation schématique de la glande mammaire du rat. La portion A représente le degré de développement à l'âge de 1 semaine ; la portion B à l'âge de 3-4 semaines et la portion C à l'âge de 5-6 semaines.....	26
Figure 1-7 : Représentation schématique des structures lobulaires de la glande mammaire du rat.....	27
Figure 1-8 : Schéma de la structure des alvéoles de la glande mammaire du rat.	28
Figure 2. 1 : hyperplasie lobulaire (H) et fibroadénome (FA) – HE x 10	67
Figure 2. 2 : fibroadénome – HE x 100.....	67
Figure 2. 3 : fibroadénome : structures épithéliales, alvéolaires et canalaire (E) noyées dans une prolifération fibreuse (F) – HE x 400	68
Figure 2. 4 : fibroadénome : sécrétion intra-canaire (S) – HE x 400	70
Figure 2. 5 : adénocarcinome canalaire de type papillaire – HE x 40.....	73
Figure 2. 6 : adénocarcinome canalaire de type papillaire : densité cellulaire élevée – papilles de petite taille bordées par un revêtement épithélial à tendance stratifié avec perte de la polarité (P) – figures de mitose (encerclées) – HE x 400.....	73
Figure 2. 7 : adénocarcinome canalaire de type cribriforme – HE x 100.....	74
Figure 2. 8 : adénocarcinome canalaire cribriforme : cellules à fort rapport nucléocytoplasmique et multiples nucléoles intra-nucléaires (flèches pointillé rouges) – figures de mitose (flèches noires) - HE x 100	74
Figure 2. 9 : adénocarcinome canalaire : cellularité élevée + nombreuses figures de mitose (flèches noires) – HE x 400.....	76

Figure 2. 10 : fibrosarcome – HE x 100	77
Figure 2. 11 : fibrosarcome : figure de mitose (mitonécrose, encerclée) – noyau ovalaire au nucléole bien visible (flèche noire) – cellule fusiforme à cytoplasme rubané et au noyau rond et nucléolé (flèche pointillé rouge) – HEx1000	78
Figure 2. 12 : adénome de type glandulaire : structures tubulaires sécrétoires dilatées – HEx400.....	81
Figure 2. 13 : adénocarcinome : anisocytose (mégaloctose encerclée) et anisocaryose [noyaux de grande taille au nucléole bien visible (flèche noire) et noyaux de petite taille (flèches pointillé rouges)] – HE x 400	83
Figure 2. 14 : adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire : structures lobulaires épithéliales (E) délimitées par une charpente de tissu conjonctif (C) – HE x 40.....	85
Figure 2. 15 : adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire : structures tubulaires et structures alvéolaires – flèches noires : vacuoles - HE x 400	86
Figure 2. 16 : adénocarcinome canalaire cribriforme : cellularité élevée + anisocytose / anisocaryose - différenciations tubulaires remplie de sécrétions mucineuses (encerclées) - HEx400.....	87
Figures 2. 20.a et 2.20.b : Anesthésie gazeuse.....	92
Figures 2. 21.a et 2.21.b : Préparation du champ opératoire : tonte + nettoyage et désinfection	92
Figure 2. 22 : ensemble de photos sur la technique chirurgicale	94

Liste des tableaux :

Tableau 1. 1 : Classification récapitulative des lésions de la glande mammaire chez le rat domestique.	42
Tableau 1. 2 : Critères permettant la différenciation entre le bourgeon terminal normal, les proliférations intra-canales et le carcinome <i>in situ</i> . [34].....	48
Tableau 1. 3 : Diagnostic différentiel entre les carcinomes papillaires de grade I et II.	49
Tableau 1. 4 : Critères permettant la différenciation entre l'adénome et l'adénocarcinome tubulaire [34]......	51
Tableau 1. 5 : Principaux protocoles anesthésiques utilisables chez le Rat (IM = Intra-musculaire, IP = Intra-péritonéale, SC = Sous-cutané)*.....	58
Tableau 1. 6 : Principaux analgésiques utilisés chez le Rat.	59
Tableau 1. 7 : Antibiotiques les plus couramment utilisés chez le Rat.	60

Tableau 2. 1 : Répartition des cas de tumeurs mammaires par sexe	65
Tableau 2. 2 : Répartition des cas de tumeurs mammaires par tranche d'âge d'apparition.....	65
Tableau 2. 3 : Répartition des cas de tumeurs mammaires en fonction du type histologique lésionnel	89

INTRODUCTION

De nos jours, le rat domestique (*Rattus norvegicus*) est l'un des Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) les plus courants en consultation vétérinaire. En effet, en 1999, Talon [38] a effectué une étude sur les consultations NAC en envoyant des questionnaires à 101 vétérinaires répartis sur toute la France. Celle-ci a montré que 5% des vétérinaires rencontraient très fréquemment des rats en consultation, 24% fréquemment, 51% rarement, et 21% n'en avaient jamais vu. Compte tenu de l'évolution de la population des NAC, on peut très certainement penser que ces chiffres sous-évaluent l'importance actuelle des consultations de rats domestiques.

Les tumeurs mammaires au sein de cette espèce représentent un des motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés en clientèle. Cette pathologie peut devenir très invalidante à plus ou moins long terme. Il est donc important d'en connaître les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques et de savoir les gérer en pratique courante.

Différentes souches de rats sont utilisées dans des études de toxicologie et de cancérogenèse. Le rat est aussi un modèle expérimental d'étude pour le cancer du sein chez la femme. De nombreuses études ont ainsi été effectuées sur les tumeurs mammaires spontanées chez le rat de laboratoire. Même si nous ne connaissons pas l'origine génétique du rat domestique, il est possible de se baser sur ces différentes études pour avoir un aperçu des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des tumeurs mammaires.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I - Anatomie et physiologie de la reproduction chez le rat

A- Topographie de l'appareil reproducteur mâle [3, 5, 12, 17, 27]

Chez l'adulte, le scrotum est nettement visible en position ventro-latérale par rapport à l'anus. La distance ano-génitale est plus grande chez le mâle par rapport à la femelle. La peau du scrotum est mince et couverte de poils fins. Le rat est un phanerochite intermittent. En effet, le canal inguinal, dont le diamètre peut atteindre jusqu'à 8-12 mm, reste ouvert tout au long de la vie de l'animal, ce qui permet aux testicules de prendre une position soit scrotale soit inguinale.

Les testicules, qui descendent entre le 30^{ème} et le 40^{ème} jour, sont de forme ovoïde et mesurent jusqu'à 2 cm de long. Ils atteignent un poids légèrement supérieur à 1 gramme lorsqu'ils sont dépourvus de leur épидидyme. Le pénis peut facilement être extériorisé du prépuce et possède un os pénien.

L'épididyme allongé se compose d'une grosse tête connectée par un fin corps à une queue très enroulée. Cet épидидyme entoure complètement le testicule sauf au niveau de son bord antérieur. Le tête, logée dans un vaste corps adipeux, est, avec la queue, raccordée au testicule par un fin tissu conjonctif. Lors de la section de cette connexion, la queue descend plus bas que le pôle caudal du testicule.

Les conduits déférents débouchent au niveau de la paroi postérieure de l'urètre et ferment ainsi le col vésical. Juste avant leur terminaison, chaque conduit déférent présente une dilatation fusiforme ou ampoule du conduit déférent qui se rétrécit avant de pénétrer dans l'urètre. Ces ampoules sont entourées par des lobules issus des glandes ampullaires ramifiées. Ces lobules s'unissent à l'extérieur de la paroi des conduits déférents et s'ouvrent dans la lumière de ces dilatations à travers un conduit excréteur commun.

Les glandes génitales accessoires sont très développées chez le mâle. Elles produisent un bouchon copulatoire gélatineux qui est visible dans le vagin après l'accouplement et qui est supposé empêcher les fuites de sperme. Ces glandes génitales accessoires rassemblent les vésicules séminales, la prostate, les glandes ampullaires et les glandes bulbo-urétrales.

Les vésicules séminales s'étendent dorso-latéralement à la vessie, au-delà des crêtes iliaques, et sont dorsalement en contact avec le rectum. Leurs extrémités supérieures sont brutalement recourbées vers l'arrière du corps. Elles sont grandes, lobulées et s'ouvrent dans l'extrémité inférieure du canal déférent. Chacune est entourée d'une capsule de même que le lobe dorsal de la prostate.

La prostate se compose de 3 paires de glandes appelées lobe dorsal, lobe ventral et lobe latéral. La partie crânio-dorsale aussi appelée glande coagulante est la plus volumineuse. Elle est intimement associée à la vésicule séminale. Elle s'étend le long de sa face interne tout en partageant la même gaine de fascia. Elle mesure 14 à 18 mm de long sur 3 à 6 mm de large.

Les glandes ampullaires sont les glandes du canal déférent qui se situent à côté de la vessie. Les glandes bulbo-urétrales se rencontrent à côté de l'urètre, à sa sortie du bassin. Elles forment un haricot de 5 mm de long et se drainent dans la face dorsale de l'urètre près de son fléchissement. L'urètre présente un sinus urétral au niveau de la région du bulbe urétral.

Les glandes préputiales se logent dans le tissu graisseux sous cutané à côté du pénis et s'ouvrent dans le prépuce. Ce sont des glandes sébacées qui sécrètent une phéromone utilisée

pour le marquage odoriférant. Celles-ci régressent avec l'âge et peuvent se remplir de sébum stagnant. Une glande analogue est aussi présente chez la femelle.

Le pénis a la forme d'un 7 avec un angle antéro-ventral. Il est pourvu de 1 à 2 petits os pénien. Le gland pénien, rugueux du fait de la présence de papilles épidermiques, se situe dans le sac préputial. Une paire de glandes préputiales de grande taille, aplaties et en forme de feuille, est présente juste à proximité du gland pénien. Elles sont étroitement adhérentes au gland pénien. Leurs longs conduits excréteurs s'ouvrent dans la cavité préputiale près de l'extrémité du prépuce. Il existe aussi de minuscules glandes anales.

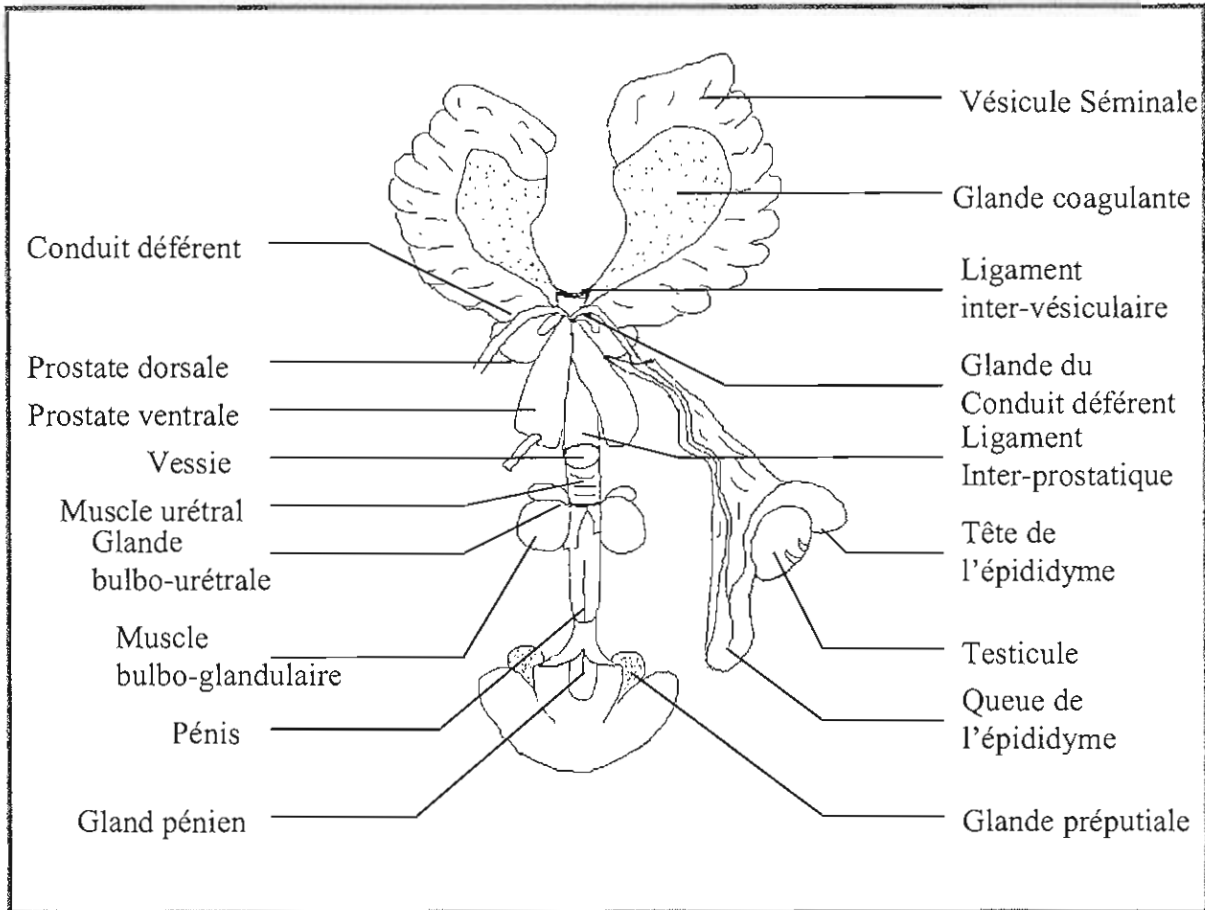


Figure 0-1 : Schéma en vue dorsale de l'appareil génital mâle. D'après Popesko P. et al. [28]

B- Topographie de l'appareil reproducteur femelle [3, 12, 27]

L'ovaire droit est situé au niveau de L4-L5, caudalement au rein droit. L'ovaire gauche s'étend entre L5-L6, caudalement au rein gauche. L'ovaire gauche est en position plus médiane que l'ovaire droit. Les 2 sont entourés de tissus adipeux. Chez l'adulte, ils mesurent environ 0,5 cm de long sur 0,3 cm de diamètre. Leur forme, leur taille et leur poids dépendent du nombre et du degré de développement des follicules de De Graaf ainsi que de la présence de corps lutéal et du stade physiologique de l'animal. Chaque ovaire est maintenu dans la cavité abdominale par un mésovarium de 0,3 à 0,8 cm de long. Il est enfermé dans une bourse

ovarique. L'espace péri-ovarien n'est pas totalement isolé de la cavité péritonéale. Il communique avec celle-ci par l'intermédiaire d'une ouverture en forme de fente située sur le bord anti-mésométrial de la bourse ovarique au niveau de la jonction de la corne utérine. Mesovarium et mesometrium contiennent de volumineuses quantités de graisse qui entourent les reins, les anses intestinales et tapissent la paroi abdominale.

L'oviducte, convoluté, s'enroule en 10-12 tours autour de l'ovaire. Il mesure approximativement 3 cm de long. Il relie le pôle caudal de l'ovaire à la partie crâniale de la corne utérine. Des fibres musculaires lisses connectent les circonvolutions de l'oviducte au ligament ovarien et de façon indirecte, relie ces deux parties au hile de l'ovaire et à l'extrémité crâniale de la corne utérine. Dans l'espace péri-ovarien se trouve un court segment formé par l'infundibulum, l'ostium et le fimbriae. La partie restante du tube comprenant 7 à 8 circonvolutions se situe hors de la bourse ovarique. Cette partie peut être subdivisée en deux portions. La portion proximale, plus courte, possède une grande cavité bordée par une paroi mince formée d'un épithélium cilié. La portion distale, plus longue, présente une lumière cavitaire rétrécie, une paroi épaisse et un épithélium irrégulièrement ou non cilié. L'extrémité distale de l'oviducte s'ouvre dans la corne utérine au niveau d'une petite papille intra-utérine ou « *colliculus tubarius* » qui se projette librement dans la lumière de la corne utérine.

L'utérus est bifide, c'est-à-dire que les deux parties sont séparées sur toute sa longueur, se réunissant seulement au niveau du vagin. Il existe une fusion partielle caudalement sur 7-10 mm au niveau de laquelle la couche longitudinale externe du myomètre est unique. L'utérus se compose donc de deux cornes utérines partiellement masquées par du tissu adipeux, d'un segment impair comprenant le corps utérin et le cervix. Chaque corne mesure 4 à 6 cm de long sur 2 mm de diamètre. Le diamètre de la corne évolue en fonction du stade physiologique de la femelle et peut être nettement augmenté pendant l'oestrus. Le corps et le cervix forment un court segment qui atteint 0,3 à 0,5 cm de long. Les débouchés des deux cornes utérines dans la partie cervicale du vagin sont très difficiles à observer car il y a de nombreux replis de la muqueuse vaginale. Le segment ne se projette que très faiblement dans le vagin ce qui induit le fait que le fornix vaginal est peu profond. Comme chez la plupart de mammifères une anastomose entre l'artère ovarienne (branche de l'aorte) et l'artère utérine (branche de l'iliaque interne) apparaît dans le mésentère utérin.

Le vagin est un segment droit de 2,5 cm de long sur 0,5 cm de diamètre. Il s'ouvre caudalement et est fermé par une membrane jusqu'à la puberté. Il n'existe pas de glandes vaginales. Chez la rate, l'urètre et l'orifice vaginal sont complètement séparés, l'urètre s'étendant crânialement à la base du clitoris qui est la seule structure génitale en relation avec le système urinaire.

Les glandes clitoridiennes, bien développées et logées dans le tissu graisseux sous cutané à côté du clitoris, débouchent séparément par l'intermédiaire de leurs conduits dans le clitorium et ne rejoignent pas la fosse urétrale. Ce sont des glandes sébacées qui sécrète une phéromone jouant un rôle dans le marquage odoriférant.

La femelle possède 6 paires de mamelles.

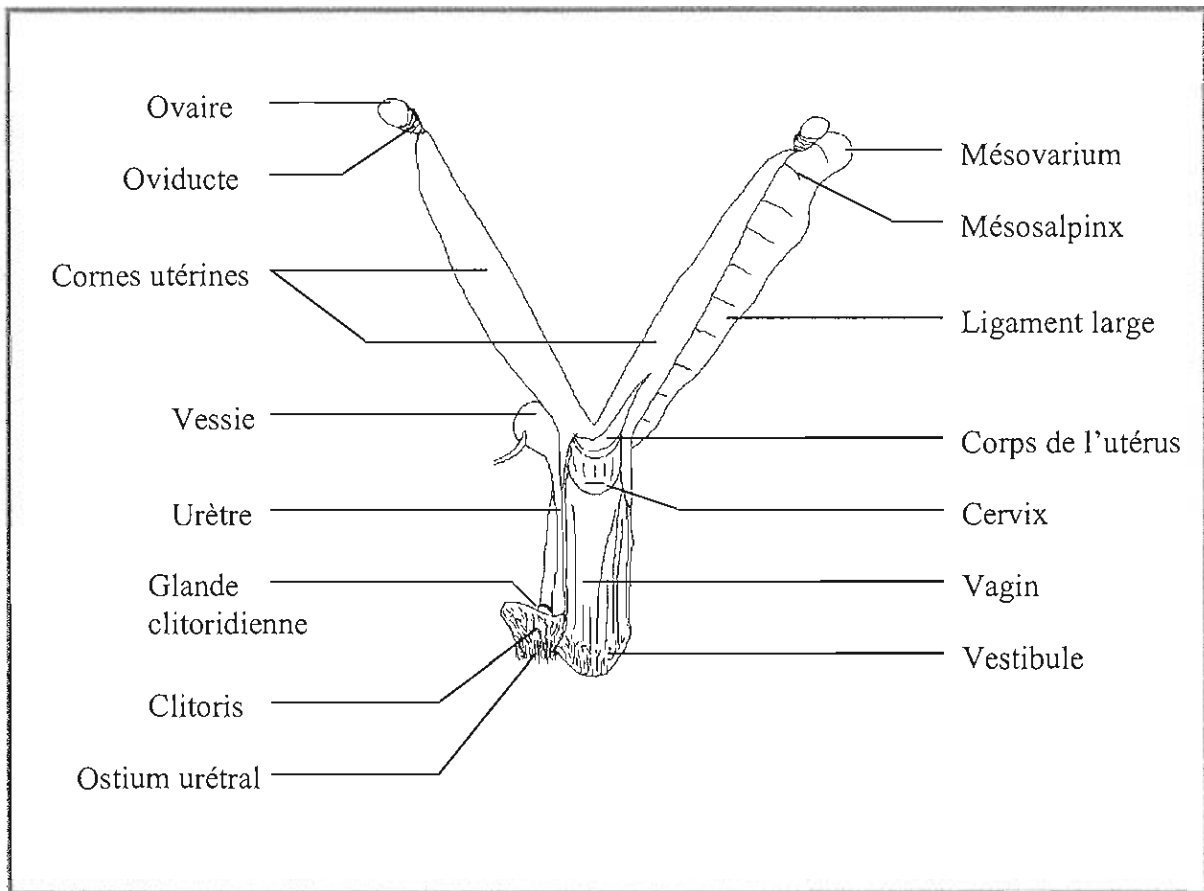


Figure 0-2 : Schéma en vue ventrale de l'appareil génital femelle. D'après Popesko P. et al. [28]

C- Physiologie de la reproduction [3, 5, 27]

L'acquisition de la maturité sexuelle varie suivant les différentes souches de rat. Dans tous les cas, elle a lieu entre le deuxième et le troisième mois de la vie de l'animal quel que soit son sexe. A la naissance, le vagin de la femelle est obturé par une membrane qui disparaît entièrement vers le 80^{ème} jour.

Les femelles suivent un cycle polyoestrien de 4 à 5 jours à ovulation spontanée. L'oestrus dure 1 jour. L'ovulation, qui se produit 8 à 11 heures après le début de l'oestrus, est sous la dépendance de la photopériode. En effet, celle-ci influe fortement sur l'hypothalamus, ce qui signifie qu'elle affecte aussi le cycle oestral. Le pic d'hormone lutéinisante (LH) est fortement lié au rythme circadien et apparaît généralement en fin d'après-midi. Le stress et l'allaitement inhibent la sécrétion de LH et par conséquent l'ovulation.

Lors de l'oestrus, la femelle présente une vulve congestionnée, se met en lordose. Le frottis vaginal pourra être utilisé pour identifier la phase du cycle oestral car les oestrogènes induisent une prolifération des cellules épithéliales pendant la phase de prooestrus.

Le coït se déroule souvent pendant la nuit. L'éjaculation peut être détectée par la formation, au niveau du vagin de la femelle, d'un bouchon copulatoire.

La durée de la gestation est de 21 à 23 jours. Chez le rat, le placenta est de type hémochorial. Il y a une petite modification de l'utérus durant le premier tiers. Après, il se déplace ventralement, déplaçant les anses intestinales crânialement. Le signe précurseur indiquant que

la parturition va se dérouler dans les quatre heures suivantes est la présence d'un liquide clair, mucoïde, s'écoulant au niveau du vagin.

La mise bas est rapide et se fait généralement dans la journée. La parturition prend entre 1 heure et 3 heures et demie en fonction de la taille de la portée qui peut varier de 3 à 18 petits. Chaque femelle peut avoir en moyenne 4 à 5 portées par an mais la durée de vie reproductrice est relativement courte (6 à 8 mois).

La construction du nid débute 5 jours avant la parturition. Il est vivement conseillé de retirer la femelle du reste du groupe quelques jours avant et après la mise bas afin de diminuer les risques de cannibalisme ou d'abandon de la portée.

Parfois, des accouplements non féconds peuvent entraîner une pseudogestation qui dure approximativement 13 jours. Il existe un oestrus postpartum fertile. Autrement les femelles sont à nouveau cyclées 2 à 4 jours après le sevrage.

A la naissance, les petits pèsent 5 à 6 grammes et sont nidicoles avec les oreilles et les yeux fermés. Il n'ont aucun mécanisme intrinsèque de thermorégulation avant la fin de la première semaine de vie et se gardent donc au chaud entre eux et avec leur mère. Les oreilles s'ouvrent vers 4 jours et les yeux vers la fin de la deuxième semaine. Ils seront totalement recouverts de poils vers 7-10 jours.

Dès la 2^{ème} semaine, ils pourront se nourrir de nourriture solide et généralement, le sevrage se fait vers 21 jours.

II - Les glandes mammaires

A- Anatomie de la glande mammaire [3, 8, 23, 27, 33]

Le rat possède 6 paires de mamelles : 3 en région thoracique, 1 en région abdominale et 2 en région inguinale [23]. La répartition du tissu mammaire chez le rat est particulière. En effet, les glandes mammaires occupent un vaste territoire corporel. Elles s'étendent sur toute la partie ventrale de l'animal et forment des îlots mammaires qui cheminent dorsalement sur toute la longueur du tronc jusqu'à une ligne délimitée par la hauteur des deux omoplates. Ces glandes sont reliées par l'intermédiaire de conduits principaux et secondaires à un seul galactophore [3]. Ces glandes mammaires sont en fait au nombre de 4 : la glande cervicale est rudimentaire alors que la glande thoracique, la plus développée, est diffuse, englobant 3 tétines et entourant la base des membres antérieurs. Elle s'étend latéralement et dorsalement. La glande abdominale n'est que légèrement développée avec une seule tétine tandis que la glande inguinale comprend 2 tétines et entoure la base des membres postérieurs [27, 33]. Les glandes thoraciques et inguinales se comportent comme deux complexes discrets séparés par un espace en arrière des côtes. Durant la lactation, la glande thoracique se développe rostralement jusqu'aux glandes parotide et mandibulaire, crânialement et latéralement le long du bord médial des membres antérieurs et le long de la paroi thoracique latérale. Caudalement, la glande inguinale couvre la paroi abdominale latérale, la région ano-génitale et le bord médial des membres postérieurs avec un degré important de recouvrement entre les deux [27,33]. Elle s'étend en fait jusqu'à la tubérosité ischiatique [3]. A noter que le tissu mammaire est partiellement masqué par un ample tissu adipeux [3]. A la base de chaque tétine, des glandes sébacées délimitent les zones avec et sans poils. Il n'existe pas de tétines chez le mâle, ce qui peut aider pour le sexage, bien que le tissu mammaire se rencontre dans les zones correspondantes [5, 27] (Ill. 1.1).

Chaque glande reçoit un flux sanguin abondant qui lui permet un approvisionnement important en énergie et éléments nécessaires à la production de lait [23].

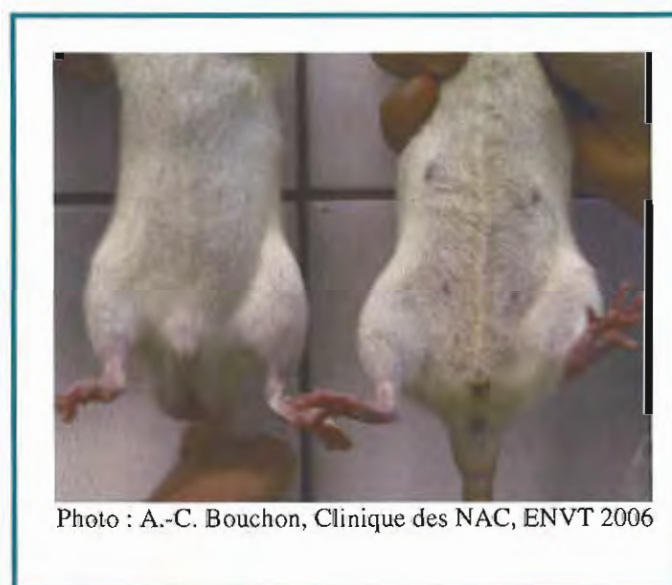


Figure 0-3 : Photo comparative – vue ventrale d'un mâle (à gauche) et d'une femelle (à droite)

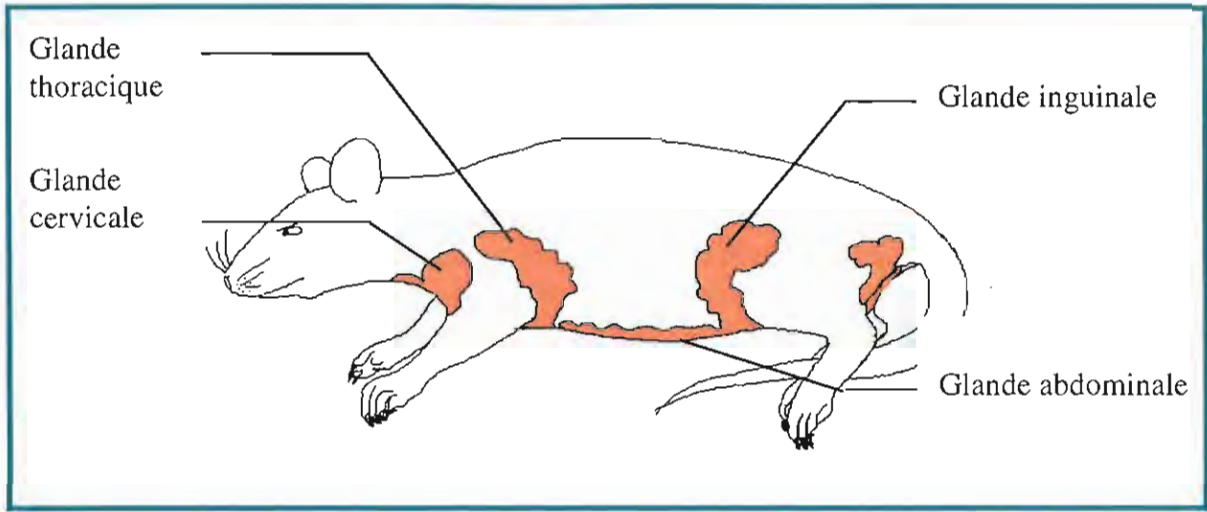


Figure 1-4 : Vue latérale de la localisation des glandes mammaires. D'après Popesko P. et al. [28]

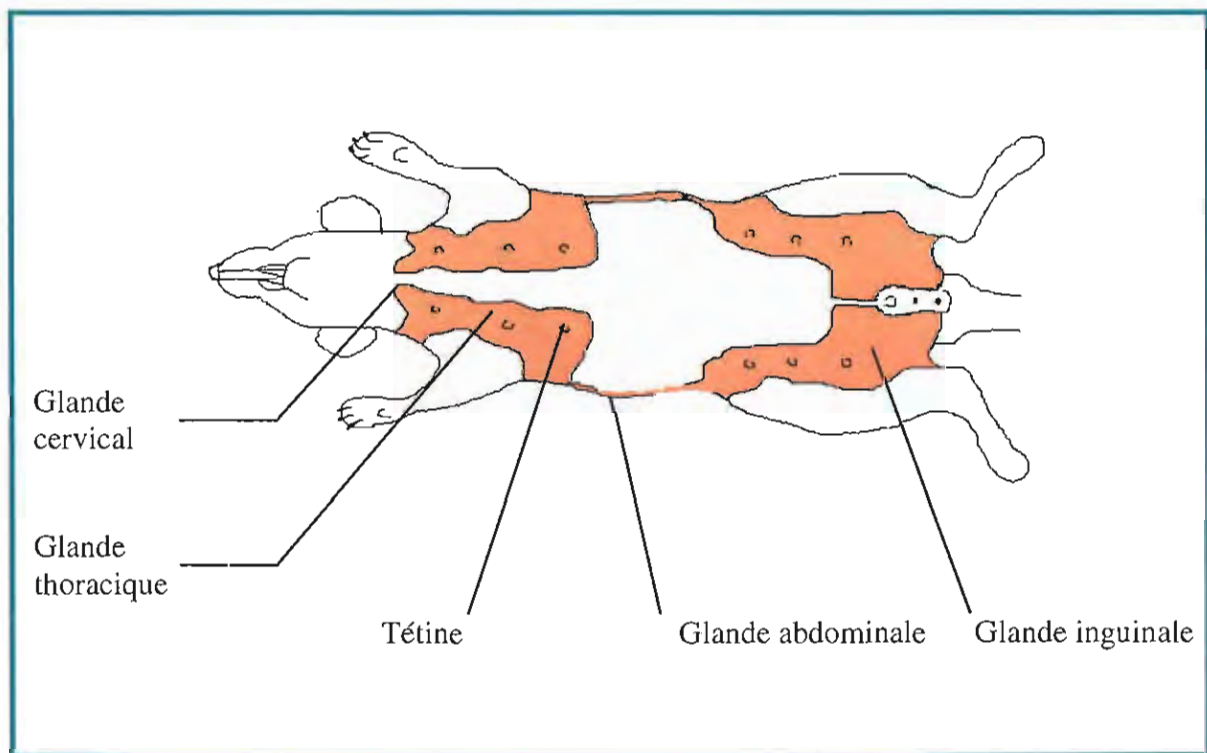


Figure 1-5 : Vue ventrale : localisation des glandes mammaires et des tétines. D'après Popesko P. et al. [28]

B- Histologie des glandes mammaires

1- Structure fondamentale [6, 23, 33]

La structure fondamentale de la glande mammaire a été largement décrite comme une structure complexe composée de parenchyme et de stroma.

Le parenchyme est composé d'une structure arborescente dans laquelle chaque branche possède une lumière centrale bordée de cellules épithéliales, qui sont elles-mêmes entourées d'une couche discontinue de cellules myoépithéliales reposant sur la membrane basale [33].

Les glandes mammaires sont composées de glandes tubulo-alvéolaires comprenant un système de branchement de canaux terminés par des alvéoles sécrétoires disposées en lobules [6]. Chaque alvéole s'ouvre sur un petit conduit papillaire ou galactophore, ces conduits se connectant les uns aux autres. Ces galactophores, au final, forment un seul conduit, le canal lactifère, aboutissant au niveau de la tétine. Le lait sera stocké, chez la femelle en lactation, à l'intérieur de ce réseau de galactophores jusqu'à son éjection [23]. Le canal s'élargit pour former le sinus lactifère, qui s'ouvre lui-même sur la surface par le canal de la tétine elle-même. La tétine, son canal et son sinus sont bordés par un épithélium squameux en continuité avec l'épiderme. Chez le mâle, le canal lactifère se termine en impasse près de l'épiderme et les tétines ne se développent pas [6].

L'histologie des canaux et alvéoles varie en fonction de leur localisation à l'intérieur de la glande, de l'âge du rat, du stade du cycle oestral, et de la gestation. Chez les mâles et les jeunes femelles vierges, le système de canaux est le composant le plus développé, et les lobules des alvéoles sont petits et dispersés. Les lobules proximaux c'est-à-dire ceux qui sont proches des tétines sont généralement plus grands et plus développés [6].

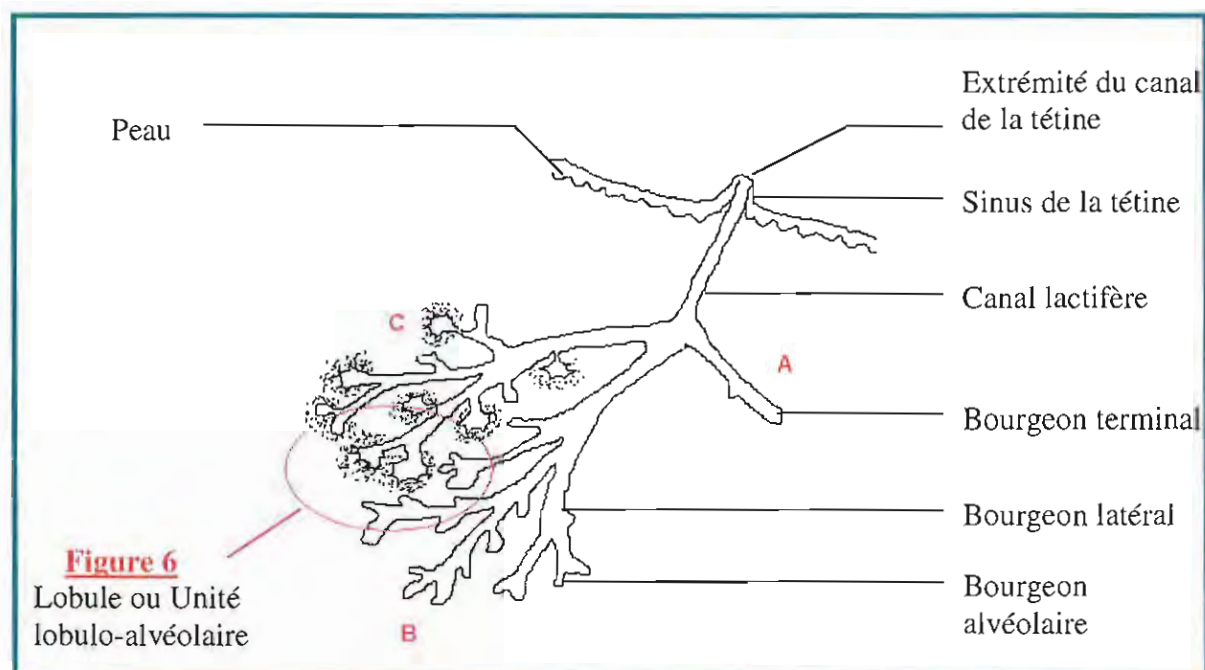


Figure 1-6 : Représentation schématique de la glande mammaire du rat. La portion A représente le degré de développement à l'âge de 1 semaine ; la portion B à l'âge de 3-4 semaines et la portion C à l'âge de 5-6 semaines. D'après Boorman G.A. et al. [6].

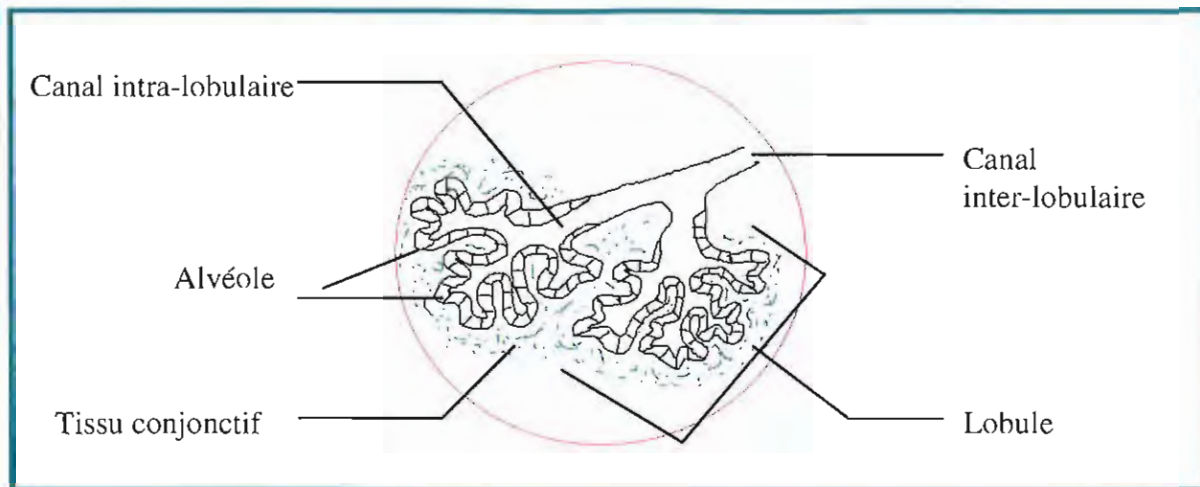


Figure 0-7 : Représentation schématique des structures lobulaires de la glande mammaire du rat. D'après Boorman G.A. et al. [6].

2- Microscopie optique [6]

Les canaux sont composés d'une couche interne (luminale) de cellules cuboïdales ou cylindriques entourée par une couche de cellules myoépithéliales allongées avec un cytoplasme peu abondant. L'extrémité distale des bourgeons terminaux comprend trois à six couches de cellules.

Les bourgeons alvéolaires développés à partir des bourgeons terminaux et des bourgeons latéraux sont composés de une ou deux couches de cellules. Les cellules bordants la lumière sont cuboïdales ou cylindriques avec un noyau rond ou ovale. Les cellules myoépithéliales sont présentes mais varient en nombre et ne forment pas de couche complète. Les alvéoles comprennent une couche interne de cellules cylindriques et une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales totalement différenciées.

Bien que deux principaux types cellulaires, les cellules myoépithéliales externes et les cellules épithéliales internes, peuvent être observés par microscopie optique conventionnelle au niveau des canaux mammaires, trois sous types phénotypiques de cellules épithéliales peuvent être différenciés par leurs caractéristiques ultrastructurales et histochimiques.

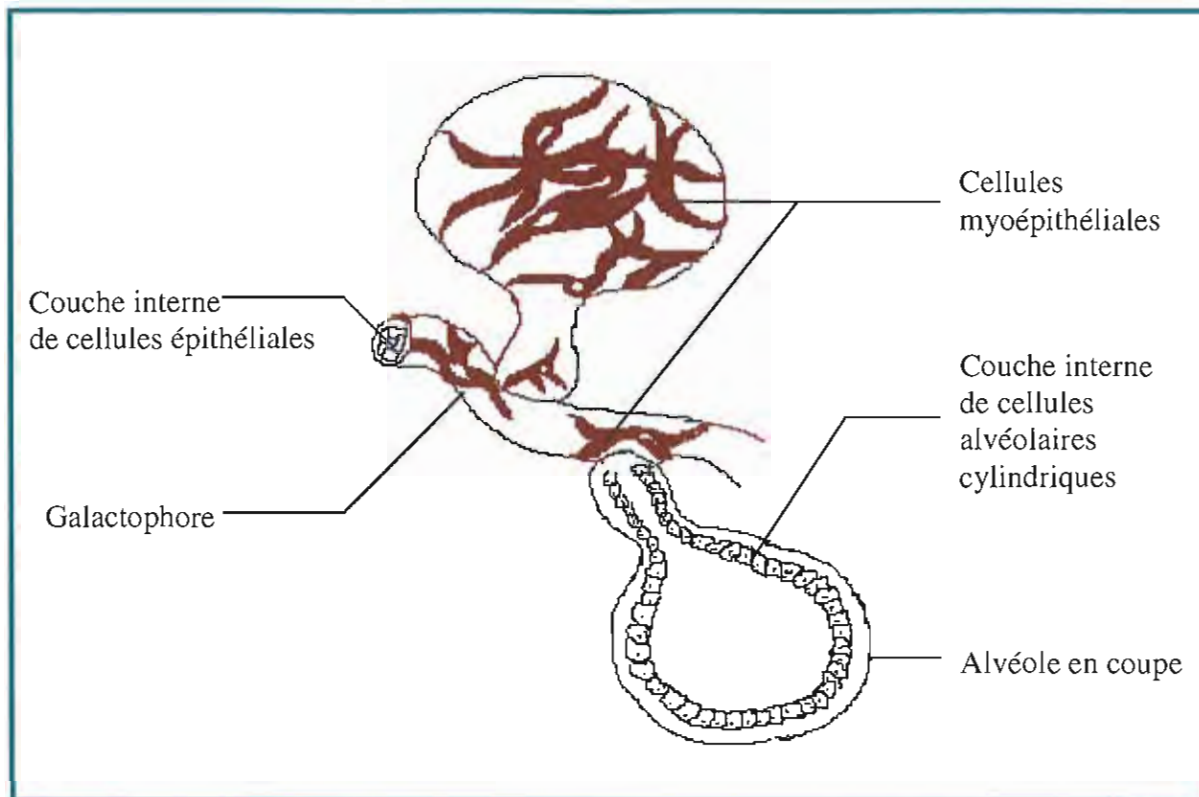


Figure 0-8 : Schéma de la structure des alvéoles de la glande mammaire du rat. D'après Boorman G.A. et al. [6].

3- Ultrastructure [6, 33]

Ainsi, parmi les cellules épithéliales bordant les différentes structures composant l'arbre mammaire, la microscopie électronique, l'histochimie, l'immunohistochimie et les études de cinétique cellulaire ont contribué grandement à identifier et définir les différents types cellulaires spécifiques et leur importance dans le développement et la fonction des glandes mammaires.

Les études sur l'ultrastructure ont révélé que l'épithélium mammaire est composé de trois types de cellules : les cellules claires, sombres et intermédiaires. Le nom *cellule sombre* a été donné aux cellules qui, dans l'ensemble, ont une densité électronique plus élevée et qui sont de plus petite taille que les cellules épithéliales les entourant. Leur noyau est irrégulier et convoluté, avec des paquets d'hétérochromatine grossièrement compactée. Le cytoplasme est riche en ribosomes, et l'appareil de Golgi est très développé. Par ailleurs, les mitochondries sont en nombre modéré et le reticulum endoplasmique granuleux est peu abondant. Les vacuoles sécrétoires sont abondantes ; on observe des gouttelettes lipidiques distribuées aléatoirement dans le cytoplasme, ou avec une tendance à se regrouper en zones para- ou supra-nucléaires, particulièrement dans le cas des cellules situées dans les alvéoles. C'est aussi le cas au niveau des tumeurs mammaires présentant une activité sécrétoire importante, comme celles sous l'influence d'une gestation ou d'une stimulation hormonale exogène.

Les *cellules intermédiaires* sont plus grandes que les cellules sombres. Leur noyau est ovale avec une membrane nucléaire lisse ou légèrement dentelée. L'hétérochromatine est finement dispersée de façon homogène et uniforme. Le cytoplasme est de densité électronique

modérée. Les cellules intermédiaires sont plus riches en organites que les cellules sombres, et les mitochondries sont plus abondantes. Par contre, aucune activité sécrétoire n'est observée dans ces cellules. Occasionnellement seulement, des vacuoles lipidiques sont identifiées dans de rares cellules.

Les *cellules claires* sont en nombre moins important que les deux autres types cellulaires. Elles sont grandes et de densité électronique très faible. Leur noyau, rond ou ovale, est de grande taille. Il contient une hétérochromatine peu abondante qui forme de légères compactations. Le cytoplasme contient un nombre modéré de mitochondries de petite taille ; l'appareil de Golgi est discret. Aucune gouttelettes lipidiques ou vacuoles sécrétoires ne sont identifiées dans ces cellules.

Les trois quarts des cellules épithéliales que l'on rencontre au niveau des canaux, des canalicules terminaux et des bourgeons terminaux sont des cellules sombres. Le quart restant représente de façon approximativement équivalente des cellules intermédiaires et myoépithéliales. Les cellules claires représentent moins de 1% du total.

Les cellules myoépithéliales qui, à la microscopie optique, apparaissent similaires aux cellules sombres, sont clairement identifiables au milieu de l'épithélium de la membrane basale. Leur cytoplasme est de densité électronique modérée. Il contient d'épais faisceaux de tonofilaments. Le long de la membrane plasmique, les cellules contiennent de nombreuses vésicules de pinocytose. Il y a aussi des hémidesmosomes assurant la jonction des cellules de la lame basale. Ces deux aspects sont caractéristiques des cellules myoépithéliales.

La membrane basale sur laquelle le complexe épithélium-myoépithélium repose a été l'objet de nombreuses controverses qui sont loin d'être résolues. Vue en microscopie optique, elle est composée d'une lame basale, qui est constituée d'une double couche, d'une *lamina lucida* en contact étroit avec le complexe épithélium-myoépithélium, et d'un *lamina densa* externe. Cette dernière constitue une gaine continue séparant le parenchyme du stroma. Cependant, certains auteurs doutent de la continuité de la lame basale ; en effet, des discontinuités en relation avec les phases du cycle oestrale ont été rapportées sur la lame basale en contact avec les *bourgeons terminaux*.

C- Développement de la glande mammaire

Nous étudierons à chaque fois les modifications anatomiques qui apparaissent et le rôle des différentes hormones impliquées.

1- Chez le fœtus [6, 23]

Au 11^{ème} jour de la gestation, deux crêtes parallèles d'ectoderme, latérales à la ligne médiane, s'allongent des épaules à la région inguinale, formant le premier cordon mammaire chez le fœtus. Ce premier cordon reste attaché à l'épiderme et sa partie distale pénètre à l'intérieur du derme ; elle forme alors les galactophores. En effet, des excroissances de l'épithélium ectodermal forment les 12 bourgeons primaires à partir desquels se développeront les 6 mamelles. Chez le fœtus mâle, ce premier cordon perd son attachement à l'épiderme sous l'influence des androgènes ; ainsi, aucune tétine n'est formée.

2- De la naissance à la première gestation

2-1- Modifications anatomiques [6, 23, 27, 33, 34]

La majeure partie du développement de la glande mammaire se fait entre la naissance et la puberté. Il est qualitativement similaire chez le mâle et la femelle durant les 3 premières semaines de vie [6].

Le tissu adipeux sous-cutané s'accumule au niveau des zones cervicale, thoracique, abdominale et inguinale pour former les amas graisseux mammaires qui entourent et soutiennent les glandes en développement. A la fin de la première semaine, le parenchyme se compose de un ou deux canaux lactifères majeurs qui envahissent, à partir des tétines, ces amas graisseux. Durant la deuxième semaine, des canaux secondaires issus des premiers se divisent en 3, 4 et 5 générations de canaux, au fur et à mesure que la proportion de surface corporelle occupée par les glandes mammaires s'accroît [6, 33].

D'un point de vue microscopique, les modifications majeures du développement apparaissent au niveau de la glande mammaire après le sevrage. La plupart des descriptions faites sont basées sur des observations effectuées préférentiellement sur les glandes mammaires abdominale et thoracique, puisque ce sont les seules qui, sur des rates âgées de 21 à 35 jours sont grandes et assez aplaties pour une dissection adéquate et pour être entièrement intégrées en préparation. Les glandes mammaires cervicales et inguinales sont de plus petite taille, possèdent un fort degré de recouvrement avec les glandes salivaires et clitoridiennes respectivement. Ces deux faits ne facilitent pas l'interprétation des structures observées [33].

Initialement, les canaux sont étroits et aboutissent à des canalicules terminaux ou petits bourgeons terminaux (TEB) ; de courts bourgeons latéraux (LB) se branchent au niveau des canaux [6, 34]. La croissance de la glande mammaire résulte de processus combinés. Il existe un processus d'allongement des plus grands canaux qui apparaît de façon plus évidente au niveau de la portion de la glande située juste à côté de la tétine, portion aussi appelée zone A. Au niveau du tiers moyen de la glande ou zone B, se produit plus fréquemment une dichotomie progressive et un processus de ramification des plus petits canaux et des bourgeons latéraux. La portion de glande opposée à la tétine ou zone C est le lieu de l'accroissement le plus actif des structures canalaire terminales, les bourgeons terminaux [33].

Le nombre de bourgeons terminaux atteint son maximum au 20^{ème} jour et diminue par la suite en se différenciant en canalicules terminaux et bourgeons alvéolaires (AB). Chaque bourgeon terminal se clive en 3 à 5 bourgeons alvéolaires plus petits avant de former un lobule [6, 33, 34]. Les bourgeons terminaux, les bourgeons latéraux et les bourgeons alvéolaires sont donc des sites majeurs de morphogenèse et de différenciation cellulaire [6].

Ainsi, à l'approche de la fin de la 3^{ème} semaine de vie, le taux de croissance de la glande mammaire chez la femelle augmente jusqu'à excéder le taux de croissance corporel. Les bourgeons alvéolaires commencent à se différencier en alvéoles à l'âge de 5-6 semaines au moment où débute la fonction ovarienne et apparaissent les cycles oestriques [6, 33]. Les bourgeons alvéolaires deviennent progressivement des lobules, mais ce processus n'est pas complet tant qu'il n'y a pas de gestation menée à terme [6, 33, 34]. De plus, il n'a pas lieu simultanément dans toutes les glandes. En effet, il se produit différemment en fonction de la localisation topographique de chaque glande. Les glandes mammaires thoraciques contiennent en général significativement plus de bourgeons terminaux qui sont aussi plus évidents [34]. Au 85^{ème} jour, la rate vierge présente un nombre et une proportion relativement constante de bourgeons terminaux, bourgeons alvéolaires et lobules [6]. Avec l'âge, il y a une réduction du nombre de bourgeons terminaux qui est proportionnelle au niveau de toutes les glandes

mammaires. Cette réduction est principalement due à la transformation des bourgeons terminaux en bourgeons alvéolaires puis en lobules [34].

Pour résumer, les canaux lactifères ou galactophores ne présentent qu'un faible développement chez la femelle jusqu'à la puberté. Dès que l'animal commence à présenter des cycles ovariens réguliers, la glande mammaire amorce une croissance active. A partir de là, le développement de la glande mammaire ne se fait qu'en présence d'ovaires fonctionnels [6, 23, 33]. Le tissu glandulaire se modifie alors en volume et en apparence durant les phases de cycle oestral, gestation et lactation [27].

Après un an, la glande mammaire subit une involution de telle sorte que les bourgeons terminaux régressent en canalicules terminaux et les lobules deviennent plus petits.

Les glandes mammaires chez le mâle restent rudimentaires ; la croissance des canaux cesse vers l'âge de 8 semaines, formant ainsi des subdivisions canalaire plus irrégulières et moins nombreuses [6].

2-2- Rôle des différentes hormones [6, 23, 33]

D'un point de vue général, l'acquisition de la maturité sexuelle chez la femelle a été divisée en 4 phases en fonction de la morphologie ovarienne et des taux sériques de gonadotrophines : (a) la période néonatale de la naissance au 7^{ème} jour, (b) la période infantile du 8^{ème} jour au 21^{ème} jour (sevrage), (c) la période juvénile entre les 22^{ème} et 32^{ème} jours, (d) la période péripubertaire englobant les 3 jours suivants. Le développement de l'ovaire est sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) dès la période infantile. La FSH interagit avec l'hormone de croissance et la prolactine en modulant la stéroïdogénèse ovarienne. L'ovaire sécrète aussi des hormones glycoprotéiques non stéroïdiennes (activine et inhibine) qui exercent un rétrocontrôle sur la libération hypophysaire de FSH [33].

Les oestrogènes agissent en augmentant l'index mitotique des cellules hypophysaires, particulièrement celles qui sécrètent la prolactine ; de plus, ils stimulent aussi la sécrétion de prolactine au niveau hypothalamique et hypophysaire lorsqu'ils ne sont pas en opposition avec l'action de la progestérone. Les femelles entières et cyclées ont une concentration plus élevée en prolactine circulante que les mâles ou les femelles immatures. Avec l'âge et l'arrêt de l'ovulation, les femelles entrent dans un état de kératinisation vaginale persistante ou d'oestrus constant. A ce moment là, la concentration en prolactine circulante diminue considérablement.

La glande mammaire répond à ces interactions hormonales complexes par des modifications au niveau de son développement. Celles-ci entraînent des transformations permanentes de l'architecture et des caractéristiques biologiques de la glande. Ainsi, la glande mammaire répond de façon sélective à des stimulations hormonales données suivant les différences de topographie spécifiques du développement glandulaire. Ceci influera sur la prolifération ou la différenciation de telle ou telle cellule.

L'ovariectomie réduit de façon significative l'activité proliférative de l'épithélium mammaire, mais la réduction n'est pas proportionnelle au niveau de toutes les structures présentes dans la glande.

Ces données indiquent que les paramètres de croissance cellulaire de la glande mammaire répondent différemment à plusieurs agents hormonaux, bien qu'ils ne semblent pas régulés par des taux systémiques d'hormones mais plutôt par des mécanismes locaux sélectifs intimement liés au degré lui-même de différenciation de la glande.

De façon plus précise, les oestrogènes, hormone de croissance et glucocorticoïdes stimulent à l'origine la croissance et la ramification des canaux, alors que la progestérone, en association

avec les oestrogènes et la prolactine, est nécessaire à l'accomplissement du développement lobulo-alvéolaire [6, 23].

3- À partir de la première gestation

3-1- Modifications anatomiques [6, 33]

Lors de la première gestation d'une jeune rate, on retrouve 4 paires de glandes mammaires dont le degré de développement diffère en fonction de la localisation topographique et pour chacune en fonction de la distance qui sépare les structures parenchymateuses considérées des tétines. Le développement glandulaire est aussi influencé par d'autres facteurs tels que le nombre de cycles oestriques présentés depuis l'initiation de la fonction ovarienne, le régime alimentaire, et des caractéristiques génétiques spécifiques.

Au moment de l'accouplement, les glandes mammaires présentent une grande proportion de bourgeons terminaux, plus nombreux au niveau de la zone C de la glande. Ils sont aussi plus nombreux au niveau de la glande thoracique par rapport à la glande abdominale. De plus, il y a des bourgeons alvéolaires et des canaux terminaux, mais un faible nombre de lobules [33].

La gestation chez les jeunes adultes induit une différenciation rapide des bourgeons terminaux en bourgeons alvéolaires et lobules avec disparition presque complète des bourgeons terminaux au moment de la mise bas [6, 33].

Ainsi, à la fin de la gestation, la glande mammaire est presque entièrement composée de lobules denses. La plupart des acini présente une activité sécrétoire intense. Leur lumière est largement distendue par la présence de lait et l'épithélium bordant les acini n'est plus composé que d'une seule couche aplatie de cellules cuboïdales [33].

3-2- Rôle des différentes hormones [6, 14, 23, 29, 33]

Au départ, la stimulation cervicale au moment de l'accouplement entraîne une élévation du taux de prolactine, qui, en retour, est à l'origine d'une augmentation du nombre de récepteurs à LH ovariens, enclenchant ainsi la stéroïdogénèse [33].

Très tôt après la conception, l'œuf fécondé devient un nouvel organe endocrine. Le développement du placenta devient une nouvelle source d'hormones et de facteurs de croissance, qui conjointement aux sécrétions fœtales, rejoignent le flux sanguin maternel, pour influencer de multiples organes cibles. Ainsi, les influences combinées des oestrogènes ovariens, de la progestérone et de l'inhibine, associées à l'action de la gonadotrophine chorionique du rat produite par l'embryon et d'une hormone à action « prolactine-like » contribuent à engendrer une prolifération cellulaire active de la glande mammaire, particulièrement au niveau de bourgeons terminaux qui se différencient en bourgeons alvéolaires puis en lobules avant de disparaître. En début de gestation, le nombre des récepteurs à oestrogènes présents au niveau de la glande mammaire devient alors significativement plus élevé que chez la rate vierge [33]. L'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline et les lactogènes placentaires contribuent aussi au développement lobulo-alvéolaire maximal durant la gestation [6].

Durant la deuxième moitié de la gestation, la relaxine joue un rôle important dans le développement des tétines aussi bien que dans celui des lobules et dans l'acquisition de l'état de lactation [33].

Pour résumer, durant la gestation, de nombreuses hormones agissent pour induire la prolifération et la différenciation de la glande mammaire en préparation à la future lactation. Elle est exposée à de forts taux d'hormones ovariennes (oestrogènes, progestérone et hormones non stéroïdiennes), hypophysaires (prolactine et hormone de croissance) et placentaires (lactogènes placentaires mais aussi certains oestrogènes). Ainsi, à l'issue de la gestation, la glande mammaire, principalement sous l'influence des hormones lactogènes placentaires, devient totalement prête pour la lactation [14, 28, 29]. Prolactine et glucocorticoïdes induiront aussi la sécrétion de lait [23].

4- Durant la lactation

4-1- Modifications anatomiques [27, 33]

C'est au cours de la lactation que le territoire occupé par chaque glande va s'étendre (*cf B-1-*) [27]. Ainsi, c'est seulement après une phase de gestation complète et de lactation que la glande mammaire possède le potentiel nécessaire à son développement morphologique et fonctionnel complet [33].

Dans la glande mammaire en lactation, le nombre de cellules myoépithéliales est diminué au niveau des acini sécréteurs ; des vides apparaissent entre les cellules. La membrane basale reste continue [33].

4-2- Rôle des différentes hormones [33]

Immédiatement après la mise-bas, le nombre de récepteurs à oestrogènes augmente significativement sur une période de 2 à 4 jours, période correspondant à une synthèse intense d'ADN. La lactation qui dure plus de 3 semaines, retarde la ré-initiation des cycles oestriques et l'ovulation. Le taux de prolactine est alors élevé.

5- L'involution de la glande mammaire

5-1- Modifications anatomiques [6, 33]

La glande mammaire présente une augmentation précoce de son poids qui atteint sa valeur maximale 24 heures après le sevrage. Dès lors, le poids décline, atteignant sa valeur initiale environ 3 jours après et devenant très faible 10 jours après le sevrage, au moment où le parenchyme est remplacé par du tissu graisseux. L'involution de la glande mammaire est accompagnée de changements morphologiques et physiologiques profonds [33]. En effet, il se produit une réduction au tiers de la taille des lobules ; cependant, le nombre de lobules reste supérieur et la glande ne retrouve jamais le niveau de différenciation existant chez une rate vierge du même âge [6]. Les structures alvéolaires sécrétoires s'affaissent, par le biais d'une suppression active des cellules et des sécrétions macrophagiques. Les cellules myoépithéliales se disposent en structure circulaire déformée et la membrane basale acquiert un aspect plus sommaire [33].

5-2- Rôle des différentes hormones [14, 29, 33]

L'involution, par des phénomènes apoptotiques, des structures lobulo-alvéolaires hautement différenciées se produit après le sevrage de la portée suite à la diminution du taux de ces hormones lactogènes [14, 29].

De plus, le sevrage entraîne un retour à la normale du taux de prolactine. Les follicules ovariens retrouvent leur taille de follicules pré-ovulatoires, ils sécrètent de l'oestradiol en quantité suffisante pour induire une élévation de gonadotrophine pré-ovulatoire qui relancera le cycle oestral normal [33].

III – Epidémiologie des tumeurs mammaires

L'incidence des tumeurs spontanées chez le rat est très élevée, supérieure à 87% dans des populations définies et chez des rats âgés de plus de 2 ans [11, 15, 26]. Incidence et types de tumeurs varient considérablement aussi bien en fonction des souches de rats qu'en fonction de l'âge, du sexe, de l'alimentation, de l'apport calorique, de l'environnement... [11, 15].

Malheureusement, les origines génétiques du rat domestique sont inconnues. La plupart des sources s'accordent pour dire que le type de tumeur le plus fréquemment rencontré est la tumeur mammaire (fibroadénome) et ce, surtout chez la femelle [11, 26]. Elles peuvent atteindre une fréquence d'apparition supérieure à 50% dans un grand nombre de souches et d'études mais en règle générale on pourra considérer que l'incidence varie surtout entre 30 et 50% [1].

Le rat étant un modèle d'étude du cancer du sein chez la femme, de nombreuses références rapportent des données issues de l'étude de tumeurs mammaires induites par des carcinogènes. D'ailleurs, les principaux facteurs qui modulent le développement tumoral induit chimiquement ont été rassemblés dans une étude effectuée par Rogers [32] et sont similaires à ceux qui semblent influencer sur l'apparition spontanée de ces mêmes tumeurs et qui sont répertoriés dans cette partie.

A- Incidence des différents types histologiques lésionnels de la glande mammaire

Les publications sur l'incidence des modifications kystiques sont rares, cependant, elle semble être variable en fonction des souches de rat. Dans une étude expérimentale de 2 ans sur des rats *Sprague-Dawley*, l'incidence des kystes est d'approximativement 20% chez les femelles et 5% chez les mâles. L'incidence est, comme on peut s'y attendre, plus élevée chez des rats étudiés sur leur entière durée de vie [41].

Les tumeurs mammaires sont le plus souvent bénignes et de type fibroadénome [1, 8, 10, 15]. La proportion des fibroadénomes par rapport à tous les types de tumeurs mammaires peut varier assez considérablement en fonction des différentes souches de rats (soit de 50 à 90%) [4]. Et l'incidence moyenne du fibroadénome lui-même varie de 20 à 40% chez les femelles de la plupart des souches [41].

Il n'est pas évident de faire une synthèse des différentes études répertoriées dans les références car elles ne calculent pas toutes l'incidence en fonction des mêmes données. En effet, certaines calculeront l'incidence des fibroadénomes par rapport à tous les types histologiques de tumeurs rencontrés et tous sexes confondus, d'autres la calculeront sur le nombre total de femelles étudiées ou encore sur le nombre total de femelles étudiées présentant des tumeurs mammaires. Et tout ceci n'est pas toujours précisé. Il semblerait cependant que ce soit chez le *Sprague Dawley* que l'incidence des fibroadénomes soit la plus élevée (jusqu'à 68% des femelles étudiées dans certaines études) même si des incidences similaires ont aussi été rapportées dans d'autres souches. Les rats de souche *ACI/N* présenteraient l'incidence la moins élevée de fibroadénomes (4,8%) [41].

Les adénomes sont relativement peu fréquents dans la plupart des souches [1, 41]. C'est à nouveau chez le *Sprague-Dawley* que l'on rencontre l'incidence la plus élevée : 9% du nombre de femelles étudiées. En moyenne, l'incidence des adénomes chez les femelles, toutes souches confondues, varie approximativement de 0 à 4% [41].

Les adénocarcinomes correspondent à moins de 10% des tumeurs mammaires spontanées [1, 10, 15]. Dans leur cas, ce sont les souches dérivées du *Wistar* qui semblent présenter les incidences les plus élevées, avec une moyenne allant jusqu'à 23%. On retrouve des incidences intermédiaires chez le *Sprague Dawley* et le *Brown Norway* alors que *F344* présente l'incidence la moins élevée, généralement 3% voire moins. Cependant, dans une étude effectuée sur toute la durée de vie de rats *F344*, certains auteurs ont rapporté une incidence, bien supérieure, de 11,4% [41].

Les fibromes et autres tumeurs mésoenchymateuses, qu'elles soient bénignes ou malignes, se rencontrent parfois au niveau de la glande mammaire et sont probablement en coïncidence avec des tumeurs sous cutanées. Il est possible que certains fibromes dérivent de fibroadénomes au niveau desquels la croissance du tissu conjonctif est telle que le composant épithélial est indétectable [1].

B- Incidence des tumeurs mammaires en fonction de la souche de rat

Il existe de nombreuses publications sur l'incidence des tumeurs mammaires spontanées chez des femelles de différentes souches de rat.

Si l'on fait la synthèse des différentes études référencées, les femelles de rats de souche *Sprague Dawley* présentent en moyenne l'incidence la plus élevée de tumeurs mammaires : généralement supérieure à 50% [11, 18, 19], seule une étude rapporte une incidence inférieure soit 24% [18]. L'incidence la plus faible (1%) se rencontre chez les femelles de souche *Copenhagen* [18], souche connue pour être très peu sensible aux tumeurs mammaires. On retrouve des incidences intermédiaires (entre 14% et 41%) chez des femelles de souche *Wistar*, *BN/B1* et *F344* [6, 18, 19, 35]. A noter que, au sein même de la souche *F344*, les incidences peuvent varier considérablement en fonction des études (15% [19], 29% [6], 41% [35] et 69% [18]).

Toutes ces différences en fonction des souches voire même pour une même souche suggèrent qu'il existe une prédisposition génétique au développement des tumeurs mammaires [8, 18, 32]. On a donc supposé qu'il existait un ou plusieurs gènes de sensibilité ou gènes suppresseurs contrôlant la prédisposition à l'apparition de tumeurs mammaires. Certains de ces gènes ont par ailleurs été identifiés dans certaines souches lors d'une étude sur le contrôle génétique de la prédisposition à la cancérogenèse induite de la glande mammaire [18].

C- Incidence des tumeurs mammaires en fonction du sexe

Histologiquement, les tumeurs mammaires spontanées des mâles ne se différencient pas de celles des femelles [41]. Elles apparaissent de loin beaucoup plus fréquemment chez ces dernières. En règle générale, on considère que la fréquence d'apparition est de 15-16% chez le mâle [1, 27, 30]. Ce qui peut aussi se justifier par certaines études pour lesquelles on a répertorié des incidences de 16% chez le *Sprague Dawley* [11] et de 15% et 23% chez le *F344* (respectivement [18] et [35]). De même, dans une étude effectuée sur toute la durée de vie de rats de souche *F344*, 13,4% des mâles présentaient soit un fibroadénome soit un adénome. Cependant, d'autres études ont rapporté des résultats nettement différents avec des incidences n'excédant pas les 1% voire nulles chez le mâle [18].

La proportion des différents types histologiques semble la même chez les mâles et chez les femelles [41].

D- Incidence des tumeurs mammaires en fonction de l'âge

Les tumeurs mammaires, comme la plupart des tumeurs chez le rat, apparaissent de façon croissante avec l'âge [41]. En règle générale, on considère qu'elles sont rares avant l'âge de 1 an et que leur incidence augmente après 18 mois [1, 4, 27, 30].

La prévalence des tumeurs mammaires, sans prendre en compte le type histologique, est de 100% chez les femelles *F344* âgées de plus de 137 semaines (plus de 2 ans et demi) et chez les femelles *Sprague-Dawley* après 118 semaines (un peu plus de 2 ans) [41].

De récentes études [41] ont permis d'affiner les données en fonction des types histologiques les plus fréquemment rencontrés. Ainsi, les taux de prévalence du fibroadénome et de l'adénocarcinome continuent d'augmenter avec l'âge. Cependant le fibroadénome présente un pic de période à risque comprise entre 31 et 36 mois (entre 2 ans et demi et 3 ans), l'incidence diminuant chez les très vieux rats [9, 41]. L'incidence des adénocarcinomes continue à augmenter avec l'âge [9]. A noter que les taux de prévalence du fibroadénome et de l'adénocarcinome diminuent légèrement durant une période précoce chez les rats *F344* (85 à 97 semaines soit entre 1 an et demi et 2 ans approximativement) et chez les rats *Sprague-Dawley* (53 à 65 semaines soit entre 1 an et 1 an et 4 mois approximativement) [41].

La palpation hebdomadaire des rats, partie intégrante d'études de cancérogenèse, peut fournir des données précieuses sur l'âge d'apparition des différents types de tumeurs mammaires. La moyenne d'âge à laquelle un fibroadénome a été détecté chez une femelle *Sprague-Dawley* dans une étude américaine non publiée est de 81 semaines (approximativement 1 an et demi), bien que des animaux de moins de 6 mois puissent développer ce type de tumeurs. L'adénocarcinome dans la même souche de rats a été détecté en moyenne à 84 semaines. Les adénomes semblent apparaître légèrement plus tard (91 semaines) dans cette même souche de rats [41].

E- Facteurs ayant une influence sur l'incidence des tumeurs mammaires.

1- Alimentation

D'un point de vue général, l'alimentation a un effet non négligeable sur l'incidence des tumeurs spontanées chez le rat. Le nombre et la source des calories dans l'alimentation des rongeurs sont extrêmement importants. Chez des rats nourris continuellement avec une alimentation faible en calories ralentissant leur croissance, le nombre de tumeurs spontanées a diminué et l'âge d'apparition était retardé. Le taux protéique de la ration est un facteur important dans l'induction tumorale. Il a été rapporté qu'une alimentation chronique pauvre en protéines prédisposait les rats à l'apparition précoce de tumeurs et à un taux élevé de morbidité [1].

Ainsi, des facteurs diététiques ont longtemps été connus pour influencer le développement des tumeurs mammaires. Les individus obèses, ayant reçu une alimentation riche en graisse, sont davantage susceptibles de développer des tumeurs [8, 30]. En effet, des taux élevés de graisse dans l'alimentation augmentent l'incidence et réduisent la période de latence des tumeurs spontanées et induites. L'effet de ce régime alimentaire n'est apparemment pas relayé par des modifications des taux de prolactine et d'oestradiol [8, 41, 42]. Cette incidence élevée est à mettre en relation avec l'âge car le régime riche en graisse réduit de façon significative la durée de vie et donc la durée possible d'apparition des tumeurs mammaires. L'apport énergétique affecte l'incidence tumorale mais c'est un facteur indépendant et non en

association avec les autres [42]. De même, le régime hypocalorique (en réduisant l'apport des graisses par exemple) influe sur le développement d'un certain nombre de tumeurs incluant les tumeurs mammaires [13, 41]. Une étude a permis de corréliser une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires avec une augmentation du poids à 6 mois. Des auteurs concluent donc que la réduction de l'apport énergétique dans l'alimentation peut augmenter l'espérance de vie des rats en retardant l'apparition de maladies liées à l'âge, telles que les tumeurs mammaires, et en prévenant l'apparition des autres [41].

2- Hormones

Le développement des tumeurs mammaires chez le rat femelle, qu'il soit spontané ou induit, peut être influencé significativement par des facteurs hormonaux [41]. En effet, il est bien connu qu'un équilibre hormonal délicat existe à l'intérieur du corps et que des perturbations de cet équilibre peuvent entraîner l'apparition de tumeurs. L'introduction, de façon expérimentale, d'hormones exogènes peut induire l'apparition de différentes tumeurs chez le rat dont les tumeurs mammaires et les tumeurs endocrines particulièrement [1].

Les tumeurs mammaires sont sensibles aux stimuli hormonaux, et oestrogènes et prolactine sont les principales hormones dont dépend le développement de ces tumeurs [1, 41]. De plus, la gestation semble avoir un effet protecteur contre l'apparition des tumeurs mammaires.

2-1- Effet des oestrogènes

Comme nous l'avons vu précédemment, les tumeurs mammaires apparaissent principalement chez les femelles [1, 27, 41]. L'ovariectomie prévient grandement le développement des tumeurs mammaires spontanées ou induites [10, 30, 41]. En effet, Une étude a montré que les rates de souche *Sprague Dawley* ovariectomisées à 90 jours avaient une incidence de tumeurs mammaires diminuée significativement par rapport aux femelles non ovariectomisées (4,2% contre 48,9%) [4, 11, 16]. Inversement, l'administration d'oestrogènes exogènes à des femelles stérilisées restaure leur capacité à développer des tumeurs mammaires [41]. Une étude a montré que l'administration d'oestrogènes aurait pour conséquence une augmentation de l'incidence des carcinomes et leur apparition à un âge plus avancé. L'administration prolongée d'hormones de croissance sera, elle, à l'origine d'une incidence plus élevée des fibroadénomes [1].

En dépit du fait que la majorité s'accorde à approuver l'implication des oestrogènes dans l'étiologie des tumeurs mammaires, le mécanisme moléculaire intervenant dans l'évolution d'un tissu mammaire sain en un tissu mammaire tumoral bénin ou malin *in vivo* reste inconnu. Ceci étant, plusieurs gènes impliqués dans la cancérogenèse mammaire, dont le SSG1 (*steroid-sensitive gene 1*) étudié par Marcantonio [25], sont surexprimés en réponse au 17 β -oestradiol et sont considérés comme essentiels au développement tumoral et à sa progression [25].

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que la gestation à un jeune âge pouvait induire un effet protecteur contre les tumeurs mammaires [36]. En effet, dans une des études, l'incidence des tumeurs mammaires était inférieure de 25% chez des femelles reproductrices retirées de la reproduction par rapport à celle de femelles vierges étudiées sur leurs entières durée de vie. Cependant, il semble exister des différences en fonction des souches ; une étude équivalente réalisée sur une souche différente de rat rapporte un nombre légèrement plus élevé de tumeurs mammaires chez les femelles reproductrices retirées de la reproduction [41]. D'un point de vue moléculaire, d'après l'étude de Sivaraman [36], l'exposition précoce de la

glande mammaire à des taux d'oestrogènes et de progestérones équivalents à ceux d'une gestation complète bloquerait la capacité des récepteurs à ces mêmes hormones stéroïdiennes à répondre à un stimulus anormal de prolifération. Elle bloquerait donc la régulation autocrine de la prolifération cellulaire [36].

De plus, il semblerait, d'après le même auteur, que le gène (ou la protéine) suppresseur de tumeur p53 n'est pas un marqueur de différenciation mais qu'il s'exprime sous l'influence d'un traitement oestrogènes + progestérones (semblable à l'effet d'une gestation). Il serait donc un médiateur potentiel de l'effet protecteur des modifications hormonales induites par la gestation contre le développement des tumeurs mammaires [37].

2-2- Effet de la prolactine

Oestrogènes et prolactine sont très liés, cette dernière étant produite par l'adénohypophyse [31, 41]. Les oestrogènes, lorsque leur action n'est pas bloquée par celle de la progestérone, stimulent la sécrétion de la prolactine aux niveaux hypothalamiques et hypophysaires. Les femelles entières et cyclées ont une concentration en prolactine circulante plus élevée que les mâles ou les femelles immatures. En vieillissant, les rates cessent d'ovuler ; elles entrent dans un état caractérisé par de faibles concentrations persistantes de progestérone. A ce moment, le taux de prolactine circulante augmente considérablement [16].

La théorie veut que des taux élevés de prolactine issus de tumeurs pituitaires soient à l'origine du développement tumoral et d'ailleurs les oestrogènes peuvent contribuer au développement des tumeurs pituitaires [4]. En effet, il existe une corrélation entre le nombre de cas de tumeurs pituitaires induites antérieurement et produisant de la prolactine et celui des fibroadénomes et des modifications kystiques canalaies. De plus, les tumeurs spontanées mammaires et pituitaires sont fréquemment associées sur le même animal, ce qui laisse supposer qu'elles peuvent être liées [1, 27]. Cependant, les analyses statistiques effectuées dans l'étude de Hotchkiss, dont le protocole est résumé dans le paragraphe traitant du traitement des tumeurs mammaires, n'ont pas permis de mettre en évidence une relation significative entre les tumeurs pituitaires et les tumeurs mammaires. Les tumeurs pituitaires étant, bien évidemment, mises en évidence à l'autopsie [16].

En fait, le développement des tumeurs mammaires peut être accru par des taux élevés de prolactine qui peuvent être induits par des produits pharmaceutiques, des tumeurs hypophysaires, des lésions hypothalamiques, etc... et ce, même en l'absence des ovaires, des surrénales, et de l'hypophyse. Inversement, ce qui peut diminuer le taux de prolactine peut inhiber très nettement le développement spontané ou chimiquement induit des tumeurs mammaires [41].

Par ailleurs, le développement lobulo-alvéolaire est stimulé par la prolactine, et ces structures sont moins sensibles aux effets des carcinogènes que ne le sont les bourgeons terminaux prédominants au niveau des glandes non stimulées. Ainsi, on considère aussi que la gestation prévient considérablement le développement des tumeurs mammaires spontanées et induites par le fait qu'elle induit une différenciation des bourgeons terminaux en bourgeons alvéolaires et lobules [32, 37, 41].

3- Environnement

Des facteurs environnementaux peuvent aussi avoir une influence sur l'incidence des tumeurs. Cet ensemble de facteurs (température, luminosité, bruits, gaz contaminants comme

l'ammoniac,...) est probablement une des variables les plus significatives mais l'une des moins connues ou évaluables [1].

4- Statut microbien

Les quelques publications qui existent sur l'apparition de tumeurs spontanées chez des rats « stériles » (issus et élevés dans un environnement dépourvu de germes) suggèrent que ces animaux peuvent présenter moins de tumeurs que des rats élevés dans un environnement « normal ». La majorité des tumeurs observées étaient mammaires ou hématopoïétique [1].

En effet, une étude réalisée en 1976 [35] rapporte une incidence des tumeurs mammaires de 11,5% chez des mâles et de 19,6% chez des femelles de rats de souche F344 « stériles ». Ce rapport cite une étude sur l'incidence des tumeurs spontanées chez ce rat effectuée sur toute la durée de vie normale de l'animal, cette dernière donnant comme résultat une incidence de 23% chez le mâle et de 41% chez la femelle. En 1990, Boorman *et al.* [6] rapportent une incidence d'apparition des tumeurs mammaires, chez la femelle F344 élevée en conditions normales, de 29%. Un statut microbien « positif » semblerait donc avoir une influence néfaste sur l'apparition des tumeurs mammaires chez le rat.

A noter que chez le rat, contrairement à la souris, les tumeurs mammaires ne sont jamais associées à la présence d'un rétrovirus. Ce dernier prédispose au développement d'adénocarcinome chez la souris et le pronostic sera dans ce cas très sombre [10, 11].

IV – Etude clinique des tumeurs mammaires

A- Croissance des tumeurs mammaires

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe traitant de l'anatomie de la glande mammaire, le tissu mammaire est très largement distribué ce qui a pour conséquence la possibilité d'apparition d'une tumeur mammaire n'importe où entre la zone axillaire et la zone inguinale [1, 10, 27]. On peut donc en observer le long de l'épaule, du cou, sur le ventre, le flanc voire même à la base de la queue [11]. Il est aussi possible de rencontrer plusieurs tumeurs en différentes localisations sur le même animal [1].

Ces tumeurs sont généralement bien circonscrites, ce qui en facilite l'exérèse chirurgicale. Cependant, elles récidivent fréquemment mais peuvent aussi apparaître en quelque localisation du tissu mammaire en suivant une évolution multicentrique [11].

Les tumeurs mammaires chez le rat, qu'elles soient bénignes ou malignes, se développent généralement en augmentant continuellement de taille. Elles sont bien tolérées par l'animal jusqu'à ce qu'elles atteignent une dimension telle que le rat pourra avoir des difficultés à se déplacer. Par exemple, dans le cas clinique rapporté par Bulliot [8], la masse réséquée pesait 105g ; le rat pesant 340g après l'intervention chirurgicale. La peau s'ulcère et s'infecte alors au niveau des zones de frottement. Les tumeurs de grande taille contiennent généralement des *infarcti* et de vastes zones de nécrose dues à l'ulcération cutanée. Les animaux présentant de grosses tumeurs mammaires peuvent devenir anémiés et cachectiques du fait de leur mobilité réduite et des effets systémiques de l'inflammation et de la nécrose tumorale [8, 41].

Les fibroadénomes évolueront généralement lentement contrairement aux adénocarcinomes.

Ces deux types de tumeurs pouvant mesurer jusqu'à 10 cm [41].

B- Aspect macroscopique des tumeurs mammaires [24, 34, 41]

Ce qui motive généralement les propriétaires de rats domestiques à consulter est l'apparition d'une masse sous cutanée. Il faut bien sûr écarter d'autres hypothèses diagnostiques possibles à savoir abcès, kyste, nodule inflammatoire, autres tumeurs....

A la palpation, les adénomes se présentent fréquemment comme un nodule ou une masse facilement individualisable, non adhérente aux tissus environnants.

Dans le cas des adénocarcinomes et des fibroadénomes, les observations qui peuvent être faites à la palpation ne sont pas caractéristiques. En effet, les adénocarcinomes peuvent être mobilisables ou fermement adhérents aux tissus sous-jacents. Ils présentent généralement une surface lisse mais peuvent être légèrement nodulaires. Leur consistance peut être ferme mais le plus souvent elle tend à être molle et fluctuante. Les fibroadénomes, eux, sont sphériques ou discoïdes, lisses ou légèrement bosselés ; chaque masse étant individualisable et mobilisable. Leur consistance, qui est liée à la quantité de collagène présente, peut être ferme et dure ou souple et élastique.

V – Etudes des lésions de la glande mammaire

A- Classification des lésions [24, 34, 41]

Tableau 1. 1 : Classification récapitulative des lésions de la glande mammaire chez le rat domestique.

LESIONS NON TUMORALES	Lésions kystiques		
	Hyperplasie lobulaire		
	Hyperplasie focale avec atypie cellulaire		
	Autres lésions		
TUMEURS EPITHELIALES	Tumeur bénigne ou Adénome	Type glandulaire	Sous-type tubulaire Sous-type sécrétoire
		Type papillaire	Adénome papillaire (ou papillome intra- canalaire)
			Adénome kystique papillaire
		Adénolipome	
	Tumeur maligne ou Adénocarcinome	Carcinome canalaire cribriforme (infiltrant ou non)	
		Carcinome canalaire papillaire (infiltrant ou non)	
		Carcinome canalaire de type comédonien (infiltrant ou non)	
		Carcinome tubulaire à croissance infiltrante	
TUMEURS STROMALES	Tumeur bénigne ou Fibrome		
	Tumeur maligne ou Fibrosarcome		
TUMEURS EPITHELIO- STROMALES	Tumeur bénigne ou Fibroadénome		
	Tumeur maligne ou Carcinosarcome		

B- Morphologie et histologie des lésions de la glande mammaire

On distinguera principalement les lésions non tumorales et les lésions tumorales proprement dites ou tumeurs mammaires.

LESIONS NON TUMORALES [9, 34, 41]

Il existe différents types de lésions non tumorales. Au niveau d'une même glande mammaire, il est possible de rencontrer un seul ou plusieurs types lésionnels combinés.

1- Lésions kystiques :

Les modifications non tumorales des glandes mammaires les plus fréquemment observées sont les lésions kystiques qui peuvent provenir des canaux ou des alvéoles.

Les kystes canaux peuvent atteindre de 10 à 100 fois le diamètre normal. Ils se présentent macroscopiquement comme des kystes blancs remplis de sécrétion. Histologiquement, ils sont bordés d'une couche unique de cellules épithéliales aplaties ou cuboïdales et possèdent des cellules myoépithéliales comprimées contre la membrane basale. Ils présentent souvent une paroi de tissu conjonctif bien délimitée. En général, ces modifications canaux, aussi appelées ectasies canaux ou galactocoeles, sont caractérisées par une accumulation, à l'intérieur de la lumière, de matériel granulaire éosinophile composé de sécrétions protéique et lipidique, contenant parfois des concrétions en couches stratifiées concentriques.. On peut fréquemment rencontrer des calcifications focales et des cristaux similaires à du cholestérol. Une discontinuité de la couche épithéliale apparaît occasionnellement, entraînant la libération du contenu luminal. Celui-ci provoque une réaction inflammatoire secondaire caractérisée principalement par l'accumulation de macrophages.

Contrairement aux kystes canaux qui sont sphériques et isolés, les kystes lobulaires sont souvent regroupés en grappe. Ils ont une paroi très fine. De petites dilatations kystiques peuvent s'unir pour former une kyste unique large bordé par une couche de cellules épithéliales cuboïdales peu élevées, bien que certains puissent présenter des cellules contenant de larges vacuoles et dont la portion apicale du cytoplasme est tronquée. Ils contiennent du matériel protéique granulaire ou compacté. Les noyaux des cellules sont généralement ronds ou ovales et comprimés contre la membrane basale. La rupture d'un galactocoele (possible par palpation) peut entraîner une réaction inflammatoire comme celle rencontrée en présence d'un corps étranger qui mettra quelques temps à complètement se résorber.

2- Hyperplasie lobulaire :

Ces lésions sont caractérisées par une augmentation de la taille des lobules mammaires due à l'augmentation en nombre et en taille des alvéoles. Les liaisons normales entre les canaux et les structures alvéolaires sont maintenues. La taille des lobules mammaires peut varier de façon physiologique, ainsi, il est difficile de faire la différence entre une hyperplasie lobulaire minime ou légère et un tissu normal. Les lobules sont plus riches en structures alvéolaires et canaux du fait de l'activation de ces structures parenchymateuses. En général, on observe plusieurs petits lobules non compressifs qui sont faciles à différencier des fibroadénomes ou adénomes. L'incidence de ces lésions varie aussi en fonction des souches de rat.

3- Hyperplasie focale avec atypie cellulaire :

Ces lésions sont caractérisées par une prolifération irrégulière de l'épithélium à l'intérieur des canaux ou alvéoles. Les cellules proliférantes peuvent former de petites structures papillaires, des massifs de cellules, ou des stratifications de cellules qui s'étendent dans la lumière. Cette lésion apparaît généralement focalement à l'intérieur d'un lobule hypertrophié, mais elle peut aussi s'observer à l'intérieur de lobules normaux en différentes localisations de la glande mammaire. Les cellules sont souvent plus grandes et possèdent un noyau très riche en chromatine et un cytoplasme basophile. Une augmentation des figures de mitoses n'est pas rare dans de telles lésions.

4- Autres lésions :

La dégénérescence des canaux et des alvéoles des glandes mammaires de vieux rats n'est pas rare. Généralement, les cellules épithéliales bordantes deviennent aplaties et plus basophiles que la normale, et peuvent se détacher à l'intérieur de la lumière. Un amas de macrophages est souvent observé à côté ou à l'intérieur des structures épithéliales dégénératives, formant parfois des nodules sous-épithéliaux, qui peuvent combler partiellement la lumière. Ce processus est accompagné par une légère fibrose autour des canaux. Dans certaines lésions dégénératives, on peut observer une infiltration de l'épithélium et du stroma par un nombre modéré de macrophages chargé d'hémosidérine ou de matériel semblable à de la lipofuscine. Ces modifications peuvent évoluer en réactions inflammatoires modérées : on observera des macrophages en nombre plus important et des neutrophiles comblant la lumière des alvéoles et des canaux. D'autres types de réactions inflammatoires sont rares au niveau de la glande mammaire chez le rat, cependant, des mammites à *Pasteurella pneumotropica* ont été décrites chez des femelles reproductrices de la souche F344. L'âge des rates atteintes variait entre 3 et 13 mois, et les lésions étaient caractérisées par une nécrose purulente.

LESIONS TUMORALES [1, 9, 24, 34, 41]

On classera ces lésions tumorales en trois catégories : tumeurs épithéliales, épithéliostromales et stromales, en fonction de leur composition relative en parenchyme ou tissu épithélial et en mésenchyme ou tissu conjonctif (stroma). A chaque fois, on distinguera les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

1- Tumeurs épithéliales

Ces tumeurs sont principalement composées de tissu épithélial. La proportion de tissu conjonctif est très faible voire nulle.

1-1- Lésions bénignes ou Adénomes

Ces tumeurs épithéliales bénignes rassemblent les adénomes au sens large.

1-1-1- Caractéristiques générales

Macroscopiquement, on observe un nodule ou une masse facilement individualisable, non adhérente aux tissus environnants. La surface de coupe est lobulée et uniformément colorée en marron-rose.

Microscopiquement et d'une manière générale, les adénomes sont aussi bien composés de structures lobulaires bien formées que de nodules papillaires intra-canalaires. La caractéristique de ces tumeurs est la présence de cellules épithéliales bien différenciées formant des structures acinaires ou canalaire à couche unique, ressemblant souvent aux éléments mammaires normaux. La plupart sont de nature sécrétoire, produisant la sécrétion typique de lipides et de protéines. Les figures de mitose sont rares. Cependant, l'apparition d'atypie cellulaire et/ou de pléomorphisme suggère une évolution vers la malignité.

1-1-2- Adénomes de type glandulaire

Histologiquement, ils sont composés presque entièrement d'un épithélium glandulaire et d'un stroma de tissu conjonctif peu abondant.

Il en existe deux types :

- adénome tubulaire

Ce modèle est caractérisé par la prolifération de structures tubulaires ou alvéolaires disposées en bloc et séparées par du tissu conjonctif peu abondant. Au niveau lésionnel, le nombre d'alvéoles est nettement augmenté donnant l'apparence d'un lobule plus grand. Chaque alvéole est bordée par une couche unique de cellules épithéliales cuboïdales peu élevées. Ces cellules présentent un noyau de petite taille avec un nucléole petit et discret. Au niveau de certains adénomes tubulaires, principalement ceux situés au niveau de la glande mammaire inguinale, retrouvés chez des animaux âgés, on observe une apparence plus atypique des cellules bordant l'alvéole ; ce phénomène pourrait représenter une transition précoce vers l'adénocarcinome (A noter que ce qui caractérise un adénocarcinome est un noyau large comprenant une chromatine grossière et un nucléole bien visible ; les caractéristiques précises sont traitées dans le paragraphe s'y référant). La lumière de l'alvéole composant l'adénome tubulaire est ronde et lisse et peut être remplie de sécrétion. Les lumières des canalicules sont très petites, ne contenant pas ou très peu de sécrétion.

- adénome sécrétoire (aussi appelé adénome de lactation)

Ces adénomes sont de taille très variables. Les plus petits mesurent moins d'un millimètre de diamètre, ce qui est impossible à distinguer d'un lobule hyperplasique. Les plus grands dépassent les deux centimètres. L'alvéole, ici remplie de sécrétion, est là aussi bordée par une couche unique de cellules épithéliales cuboïdales ; ces cellules possédant un noyau basal et un cytoplasme vacuolisé. Chaque alvéole est entourée d'une fine couche de tissu conjonctif, dont la quantité augmente progressivement de l'adénome au fibroadénome. Les adénomes sécrétoires présentent des variations très marquées de taille entre chaque alvéole, certaines acquérant de grandes dimensions à cause de l'accumulation des sécrétions. Elles peuvent éventuellement former des kystes présentant un aplatissement de la couche épithéliale. Contrairement au modèle tubulaire les alvéoles des adénomes sécrétoires présentent une lumière en dents de scie due à la décapitation cellulaire ou à la vacuolisation supranucléaire. Les lumières des canalicules sont largement distendues par les sécrétions.

1-1-3- Adénome de type papillaire

Là aussi, il en existe deux types :

- papillome intracanalair (ou adénome papillaire proprement dit)

Ces lésions, délimitées par une réaction stromale fibreuse, se présentent sous la forme de saillies papillaires à l'intérieur de la lumière dilatée des canaux. Les « papilles » sont composées d'un centre fibreux entouré d'une couche unique de cellules épithéliales cuboïdales ou cylindriques peu élevées apparaissant, dans certaines zones, pseudostratifiées. Certains papillomes intracanaux semblent composés d'interconnexions de tissu conjonctif ; les bords libres étant cernés d'une couche unique de hautes cellules cylindriques. Occasionnellement, on retrouve des cellules myoépithéliales.

Les cellules épithéliales sont homogènes en taille et en forme ; elles possèdent un noyau présentant une chromatine très fine et le nucléole est soit absent soit petit et discret. Les cellules de ces lésions papillaires sont moins pléomorphiques que celles observées au niveau de carcinomes papillaires. On peut remarquer certaines atypies cellulaires et figures de mitose.

- Adénome kystique papillaire

Ces lésions, bien délimitées, sont caractérisées par des saillies papillaires à l'intérieur d'espaces kystiques. Les « papilles » sont bordées par une couche simple, double ou pseudostratifiée de cellules épithéliales cylindriques peu élevées ; les cellules bordantes peuvent présenter de petites projections cytoplasmiques donnant une apparence sécrétoire à l'épithélium. La couche basale est cuboïdale et peu élevée. Des cellules avec de petits noyaux hyperchromatiques peuvent desquamer dans la lumière.

1-1-4- Adénolipome :

On appelle adénolipome une tumeur bénigne composée de tissu glandulaire et adipeux. Cette tumeur est rare. Elle est caractérisée par la présence de structures épithéliales mammaires bien formées et dispersées dans un stroma uniquement composé d'adipocytes matures. Les adipocytes sont en fait en nombre significativement réduit au niveau de la plupart des fibroadénomes et des adénomes, ceci suggérant que l'adénolipome est une entité néoplasique bien distincte.

1-2- Lésions malignes ou adénocarcinomes

Ces tumeurs épithéliales malignes portent le nom de carcinome ou adénocarcinome en fonction des sources bibliographiques.

1-1-1- Caractéristiques macroscopiques

Macroscopiquement, cette tumeur est habituellement d'évolution rapide et peut atteindre une taille relativement élevée. Les adénocarcinomes mammaires peuvent mesurer de quelques millimètres à 8-10 cm pour les dimensions les plus grandes. Du fait de cette vitesse rapide de croissance qui peut « dépasser » la capacité d'approvisionnement sanguin, des phénomènes de nécrose et d'ulcération peuvent apparaître.

Les observations qui peuvent être faites à la palpation de ce type de tumeurs ne sont pas caractéristiques. En effet, elles peuvent être mobilisables ou fermement adhérentes aux tissus sous-jacents. Elles présentent généralement une surface lisse mais peuvent être légèrement nodulaires. Leur consistance peut être ferme mais le plus souvent elle tend à être molle et fluctuante.

La surface de coupe est généralement dépourvue de lobules. Au niveau tissulaire, on y observe la présence de zones nodulaires blanches et charnues de consistance solide généralement parsemées de zones gris-rouge de consistance plus molle. Cette couleur est indicative d'une nécrose du tissu tumoral. Certaines tumeurs peuvent prendre l'apparence de kystes multifocaux remplis d'un fluide rouge-marron et de fragments de tissu beige friable.

A noter aussi que les adénocarcinomes sont souvent enveloppés d'une fine capsule conjonctive ou présentent une démarcation bien nette entre le tissu tumoral et le tissu normal environnant. Cependant, au niveau de beaucoup de ces tumeurs, on peut mettre en évidence des zones d'interconnexion entre les deux tissus si l'on examine un nombre suffisant de coupes. L'envahissement du tissu conjonctif sous-cutané et du tissu musculaire n'est pas rare ; celui du réseau vasculaire et nerveux l'est plus.

1-1-2- Caractéristiques microscopiques générales

De façon générale, à l'histologie, la croissance rapide se traduit par une hyperprolifération de cellules épithéliales pléomorphiques organisées en un ou plusieurs types architecturaux. Ainsi, on décrit des modèles canaux papillaire, cribriforme et de type comédonien et un modèle tubulaire. Les structures formées ressemblent à l'architecture glandulaire normale.

Les modifications les plus précoces observées au niveau du parenchyme mammaire après traitement carcinogène de rats vierges sont la dilatation des structures canaux terminales et la stratification de la couche épithéliale, qui peut compter jusqu'à six couches d'épaisseur. Les proliférations intracanaux observées représentent donc la transition entre le bourgeon terminal normal et le carcinome *in situ* (Tableau 1.2).

Les cellules épithéliales sont souvent plus grandes que la normale. Elles peuvent être soit éosinophiles, soit hyperbasophiles. Elles possèdent un noyau rond ou ovale plus large présentant une chromatine grossière le long du feuillet interne de la membrane nucléaire. Ce noyau est situé en position centrale ou basale et possède un ou plusieurs nucléoles nettement visibles. L'index mitotique de la plupart des adénocarcinomes est élevé et le stroma généralement discret. Cependant, dans certaines tumeurs, telles que celles présentant des modèles tubulaire ou « cribriforme-comédonien », le stroma conjonctif est relativement abondant et souvent infiltré de lymphocytes, macrophages et mastocytes. L'activité sécrétoire au niveau des adénocarcinomes est moins fréquemment rencontrée qu'au niveau des adénomes. Les cellules myoépithéliales forment une couche simple continue ou discontinue autour des structures épithéliales néoplasiques.

Occasionnellement, on peut observer des tumeurs malignes présentant un composé myoépithélial évident. Ces tumeurs sont composées de cellules épithéliales de forme cuboïdale à cylindrique disposées en tubules ramifiés irréguliers séparés par des cellules fusiformes compatibles histologiquement avec des cellules myoépithéliales. De telles tumeurs restent peu fréquentes.

En plus de modèles histologiques variés, les adénocarcinomes peuvent présenter des plages de métaplasie squameuse, cartilagineuse et sébacée. Cependant, des tumeurs mammaires composées entièrement de ce type de cellules différenciées n'ont pas été décrites chez le rat.

Chaque modèle architectural peut évoluer suivant une croissance infiltrante ou non. En règle générale, la différenciation entre un carcinome infiltrant et non infiltrant est basée sur l'extension sans équivoque d'un carcinome infiltrant aux tissus environnants. Cependant, le caractère infiltrant peut être difficile à apprécier du fait de l'extension diffuse des glandes mammaires dans les tissus graisseux et musculaires adjacents.

Le caractère infiltrant est la preuve évidente de l'agressivité de la tumeur. La décision habituelle de considérer une tumeur mammaire de rat maligne en dépit de l'absence de caractère infiltrant ou de métastases est basée sur les nombreuses similarités entre les variétés infiltrantes et non infiltrantes au niveau des données histologiques et cytologiques. D'ailleurs, les carcinomes ne métastasent que très rarement au niveau pulmonaire. De plus, les données similaires rencontrées au niveau de tumeurs mammaires ayant métastasé sont une autre preuve du potentiel malin des carcinomes dits non infiltrants.

Tableau 1. 2 : Critères permettant la différenciation entre le bourgeon terminal normal, les proliférations intra-canaliaires et le carcinome *in situ*. [34]

	Bourgeon Terminal Normal	Proliférations Intra-Canaliaires	Carcinome <i>in situ</i>
Membrane basale	Présente	Présente	Présente
Tissu conjonctif environnant	Normal	Réaction desmoplastique modérée	Réaction desmoplastique marquée
Réaction inflammatoire	Absente	Modérée	Marquée
Lumière	Lisse	En dents de scie	Irrégulière
Lumières secondaires	Absente	Absente	Présente au niveau des modèles cribriformes
Micropapilles	Absentes	Quelques unes	Peuvent être nettement visibles
Epithélium	Hétérogène : 3 types cellulaires	Un seul type cellulaire prédominant	Un seul type cellulaire prédominant
Mitoses	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses

1-1-3- Les différents types histologiques architecturaux

Les cellules épithéliales peuvent s'organiser pour former des structures canaliaires pluristratifiées, irrégulières, des lobules de taille variable, des structures cribriformes, de denses feuillets de cellules anaplasiques c'est-à-dire ayant perdu toutes caractéristiques de différenciation, des structures papillaires kystiques ou la combinaison de modèles précédents.

En fonction des sources, la fréquence d'apparition des différents types de combinaison des modèles décrits varie.

- Carcinome canalaire papillaire

Au niveau des carcinomes papillaires dont la croissance est non infiltrante, les structures canalaire sont dilatées et leur paroi prolifère vers l'intérieur, formant des papilles épithéliales dépourvues de centre fibrovasculaire. La plupart des cellules épithéliales est uniforme en taille et forme. Ces lésions sont décrites comme étant compatibles essentiellement avec un seul type cellulaire : le type intermédiaire. Ces cellules intermédiaires sont caractérisées par un fort rapport nucléocytoplasmique et un nucléole bien visible. On y rencontre souvent des figures de mitose. Le stroma, qui est séparé de l'épithélium par une membrane basale bien délimitée, produit une réaction desmoplastique c'est-à-dire une croissance exacerbée du tissu conjonctif ou fibreux environnant ; il y a remplacement du tissu grasseux par des fibroblastes et infiltration par des lymphocytes et des mastocytes.

Sous leur forme infiltrante, la plupart des carcinomes papillaires sont détectables par palpation ; ils anéantissent l'architecture normale de la glande en envahissant les structures environnantes. Lorsqu'ils envahissent la peau, ils s'ulcèrent et se nécrosent localement. Les papilles épithéliales contiennent des centres fibrovasculaires souvent lourdement infiltrés de lymphocytes et de mastocytes. Ces centres fibrovasculaires sont cependant plus discrets que ceux rencontrés au niveau des adénomes papillaires. L'épaisseur et les caractéristiques cytologiques de l'épithélium constituant les papilles permettent de classer ces carcinomes en deux grades (Tableau 1.3)

Les noyaux de la plupart des cellules sont moins pléomorphiques que ceux décrits dans les carcinomes papillaire de forme non infiltrante, mais ils restent cependant significativement différents de ceux bordants les adénomes papillaires. Les nucléoles sont plutôt discrets. Certaines papilles sont bordées par une couche unique de cellules épithéliales cylindriques, en continuité avec un épithélium pluristratifié pléomorphique.

Tableau 1.3 : Diagnostic différentiel entre les carcinomes papillaires de grade I et II.

	Carcinome papillaire de grade I	Carcinome papillaire de grade II
Centre fibro-vasculaire	Présent	Plus discret
Epithélium	1 à 2 couche d'épaisseur	Pluristratifié
Micropapilles	Présentes	Présentes
Lumière	Lisse	En dents de scie
Caractéristiques cytologiques	Pléomorphisme modéré	Pléomorphisme marqué
Nucléole, mitoses	Discrets	Nettement visibles

- carcinome canalaire cribriforme

Ce type tumoral est le résultat de la prolifération de cellules épithéliales de façon ordonnée entraînant la formation d'une lumière secondaire. En effet, on observe des feuillets trabéculaires de cellules épithéliales néoplasiques interrompus par des modèles de différenciation tubulaire sous la forme de lumières rondes secondaires irrégulières et de taille variable. Cytologiquement, il est comparable au carcinome papillaire et, de même, présente une réaction stromale et une infiltration lymphocytaire.

Le caractère infiltrant est défini par la présence aléatoire de projections épithéliales dans le stroma conjonctif environnant. De petits groupes réguliers de cellules infiltrant le derme, le muscle et le tissu conjonctif suivent aussi ce modèle architectural.

Les cellules néoplasiques individuelles sont modérément à intensément pléomorphes, leur degré variant d'une tumeur à l'autre et d'une zone à l'autre de la même tumeur. Il est assez intéressant de noter que même au niveau des zones les plus pléomorphes, la structure glandulaire est toujours présente. On retrouve du matériel sécrétoire à l'intérieur des lumières néoformées. Occasionnellement, on peut rencontrer des zones de métaplasies squameuses.

Les cellules néoplasiques infiltrantes sont en général entourées d'un tissu conjonctif présentant une réaction desmoplastique importante et lourdement infiltré de lymphocytes et de mastocytes. Ce type de tumeurs peut métastaser après plusieurs mois et les lésions métastatiques conservent alors la structure cribriforme.

- carcinome canalaire de type comédonien

Cette lésion est caractérisée par une distension des structures canalaire bordées par un épithélium pluristratifié avec accumulation de débris cellulaires nécrotiques à l'intérieur de la lumière. Le stroma environnant peut produire une réaction desmoplastique marquée associée à une infiltration de cellules inflammatoires. Le modèle cytogique de cette lésions est le même que celui des autres carcinomes intracanaux.

Le caractère infiltrant apparaît comme l'extension de structures ressemblant à des canaux ou l'extension de feuillets de cellules épithéliales au niveau du stroma. Les cellules individuelles néoplasiques sont modérément pléomorphes.

- carcinome tubulaire à croissance infiltrante

Dans cette catégorie sont classées les tumeurs composées de structures tubulaires ou alvéolaires bien définies. On a admis que ce type de tumeur dérivait des bourgeons alvéolaires ou d'adénomes dérivés de ces mêmes bourgeons alors que tous les autres types d'adénomes dérivent des canaux. Il existe plusieurs étapes de transition entre les adénomes et les carcinomes parfaits ce qui rend, dans certains cas, la différenciation entre l'un et l'autre difficile. Cependant, les différences cytogiques entre les carcinomes et les adénomes tubulaires sont suffisantes pour permettre une identification. Ainsi, les cellules épithéliales des carcinomes tubulaires présentent un noyau de taille augmenté contenant un nucléole bien visible, contrairement aux adénomes tubulaires dont le noyau est plus petit et le nucléole discret voire absent (Tableau 1.4).

Tableau 1. 4 : Critères permettant la différenciation entre l'adénome et l'adénocarcinome tubulaire [34].

	Adénome	Adénocarcinome tubulaire
Structures tubulaires	Présentes	Présentes
Lumière	Visible	Présente ou absente
Sécrétion dans la lumière	Présence	Présence, parfois très nettement
Epithélium	2 types cellulaires	Le plus souvent 1 seul type cellulaire
Morphologie cellulaire	Cuboïdale, polarité préservée	Pléomorphisme, perte de polarité
Caractéristiques nucléaires	Noyau rond	Noyau ovale, agrandi, présentant un nucléole nettement visible
Stroma	Peu abondant	Peu abondant voire absent

2- Tumeurs stromales

Cette catégorie englobe les tumeurs mammaires exclusivement composées de tissu conjonctif fibreux.

2-1- Lésions bénignes ou Fibrome

C'est une tumeur bien circonscrite, non encapsulée, composée entièrement de tissu conjonctif fibreux mature et se développant en région sous-cutanée normalement occupée par la glande mammaire. On observe donc une prolifération de fibroblastes disposés en paquets entremêlés et emprisonnés dans une quantité variable de fibres de collagène. Comme certains fibroadénomes peuvent présenter de larges bandes de tissu conjonctif séparant les structures épithéliales, il faudra faire attention de bien les différencier des fibromes. Les fibromes peuvent être considérés comme le résultat d'une évolution d'un fibroadénome dans lequel le composé épithélial a été détruit par la croissance exagérée de l'élément conjonctif. En effet, on retrouve au niveau de certaines tumeurs des vestiges isolés d'épithélium glandulaire, suggérant qu'ils proviennent d'un fibroadénome.

2-2- Lésions malignes ou Fibrosarcome

Ils sont essentiellement composés de fibroblastes malins présentant des caractéristiques anaplasiques et un nombre élevé de mitoses. Ces cellules peuvent perdre certaines de leurs caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques

3- Tumeurs épithélio-stromales

On classe dans la catégorie des néoplasies épithélio-stromales, les tumeurs au niveau desquelles on retrouve les deux types de tissus : parenchymateux et mésenchymateux.

3-1- Lésions bénignes ou Fibroadénome

Une tumeur bénigne composée à la fois de tissu épithélial mammaire bien différencié et de tissu conjonctif fibreux est appelée fibroadénome. C'est le type de tumeur mammaire le plus fréquemment rencontré chez la plupart des souches de rat. Pour certaines souches, c'est une des tumeurs les plus fréquentes tous organes confondus.

3-1-1- Caractéristiques macroscopiques

L'évolution de ces tumeurs se fait généralement lentement. Malgré cela, leur taille peut varier de quelques millimètres à 10 centimètre de diamètre voire plus ce qui pourra gêner considérablement la mobilité de l'animal. De plus, de telles dimensions peuvent faciliter l'apparition de traumatismes physiques à l'origine d'inflammation secondaire et d'hémorragies voire d'infections au niveau des surfaces de frottement. Nécrose, thrombose et colonisation bactérienne peuvent alors se développer profondément à l'intérieur de la tumeur. De même que pour les adénocarcinomes, les observations faites à la palpation ne sont pas caractéristiques. En effet, ces tumeurs sont sphériques ou discoïdes, lisses ou légèrement bosselées ; chaque masse étant individualisable et mobilisable. Leur consistance, qui est liée à la quantité de collagène présente, peut être ferme et dure ou souple et élastique. La surface de coupe peut, elle, permettre d'orienter le diagnostic car elle présente des lobules de façon évidente ce qui n'est généralement pas le cas des adénocarcinomes. Elle peut être de couleur marron clair, rose et/ou grise. De plus, ces tumeurs sont moins vascularisées que les carcinomes.

3-1-2- Caractéristiques microscopiques

L'apparence à l'histologie peut varier en fonction de la proportion relative de l'épithélium et du tissu conjonctif fibreux. Ainsi, le terme fibroadénome englobe des tumeurs qui peuvent être composées soit majoritairement de tissu épithélial soit majoritairement de tissu conjonctif.

Microscopiquement, le composant épithélial est souvent composé d'acini mammaires bien différenciés ou de structures canalaire bordées par une couche unique de cellules épithéliales cuboïdales. Il maintient les mêmes relations avec le myoépithélium et la membrane basale que la glande mammaire normale. Les structures alvéolaires au niveau de certains fibroadénomes peuvent être largement distendues par l'accumulation de sécrétions lipidique et protéique ;

d'autres peuvent présenter de nombreux kystes larges et contenant d'épaisses sécrétions blanches ou jaunes.

Quelques fibroadénomes contiennent de multiples foyers d'épithélium présentant des modèles de croissance inhabituels avec atypies et pléomorphisme cellulaire. L'épithélium est alors pluristratifié basophile. Ces modifications peuvent varier de simples projections papillaires à l'intérieur des canalicules à des formations épithéliales massives, papillaires ou cribriformes, à l'intérieur de blocs ou de canalicules distendus.

Le facteur déterminant de la taille de la tumeur aussi bien que de l'étendue du composant épithélial est la quantité de tissu conjonctif néoplasique. Ce dernier élément est composé de fibroblastes matures associés à du collagène dont la quantité peut varier largement.

Occasionnellement, des adénocarcinomes surgissent à l'intérieur des fibroadénomes, suggérant que le foyer le plus petit d'atypie cellulaire peut représenter une modification précancéreuse précoce. Cependant, la plupart des fibroadénomes apparaissent comme étant des néoplasies bénignes non évolutives et non comme faisant partie d'un processus morphologique à évolution maligne.

Il est possible de rencontrer aussi communément des zones d'ectasie des canaux (affaissement ou obturation des canaux) ou de formation de galactocoeles (kystes contenant du lait).

Dans de rares occasions, on peut rencontrer une hypercellularité anaplasique du composant conjonctif sans altération du caractère bénin du composé épithélial. Dans ces cas, les fibroblastes présentent un noyau de taille variable plus grand et plus rond.

3-2- Lésions malignes ou Carcinosarcome

On classe donc dans la catégorie des carcinosarcomes les tumeurs composées à la fois de tissus épithélial et stromal malin. Elles sont rares. Le tissu épithélial présente des structures tubulaires plus ou moins bien différenciées entrelacées de bandes ou de feuillets de cellules fusiformes. Les noyaux varient en taille et forme et l'on peut rencontrer des cellules géantes plurinucléées. L'index mitotique est élevé que ce soit au niveau de l'épithélium ou du stroma.

On peut parfois observer d'apparentes transitions entre le tissu épithélial et stromal, suggérant que le mésenchyme malin ainsi appelé représente des cellules épithéliales anaplasiques et que de telles tumeurs devraient être considérées comme des carcinomes anaplasiques. D'autres auteurs pensent que ce mésenchyme n'est autre qu'une différenciation myoépithéliale.

Le recours à des marqueurs immunocytochimiques est nécessaire pour permettre la distinction entre un carcinome anaplasique à cellules fusiformes et un vrai carcinosarcome. Ainsi, les marqueurs spécifiques kératine, myoglobine, desmine et vimentine seraient utiles pour distinguer ces cellules épithéliales fusiformes des cellules stromales.

C- Comportement biologique des tumeurs mammaires

1- Capacité à métastaser

La diffusion métastatique des adénocarcinomes mammaires spontanés est rare chez le rat [41]. Très peu d'auteurs ont rapporté l'apparition de métastases que ce soit dans l'étude de tumeurs mammaires spontanées ou induites. Le défaut de capacité à métastaser de ces tumeurs chez le rat pourrait être à mettre en relation avec la courte période pendant laquelle les animaux traités ont été suivis au cours des études. L'apparition de métastases devient évidente seulement à partir du moment où les études se font sur 2 ou 3 ans voire sur toute la durée de vie de l'animal [34]. Dans une étude sur les adénocarcinomes mammaires chez des femelles

Sprague-Dawley, 6,3% (31 cas sur 494) ont montré des métastases à distance. Des foyers de métastases ont été mis en évidence au niveau des poumons dans 28 cas (plus de 90% des cas de métastases) et au niveau des nœuds lymphatiques dans 3 cas. Sur un des animaux présentant des métastases pulmonaires, un nœud lymphatique était aussi atteint, chez un autre le cœur et chez un troisième le rein. Cette fréquence d'apparition de métastases est légèrement supérieure à celle rapportée dans les autres souches.

La moyenne d'âge d'apparition des adénocarcinomes à potentiel métastatique est de 54 semaines (1 an) contre 86 semaines (21 mois) pour les adénocarcinomes n'ayant pas métastasé. Ceci laisserait supposer que les adénocarcinomes qui apparaissent précocement présentent un comportement biologique plus agressif que ceux apparaissant plus tard dans la vie de l'animal [41]. Le type histopathologique tumoral ne semble pas à mettre en relation avec la capacité de la tumeur à métastaser. En effet, la fréquence d'apparition de métastases est similaire que nous soyons en présence des modèles de carcinomes cribriforme, papillaire ou de type comédonien [34].

La présence d'envahissement local ou de métastases confirme l'agressivité d'une tumeur mammaire. Cependant, chez le rat, ces données ne sont pas souvent présentes ; ainsi, l'observation des critères macroscopiques peut donner une orientation mais le plus souvent ce sont les caractéristiques histologiques ou cytologiques qui sont utilisées pour déterminer la malignité de chaque cas individuellement [41].

2- Critères de malignité [34, 41] :

2-1- Critères macroscopiques :

Les deux critères majeurs à prendre en considération à l'examen macroscopique de la tumeur sont le taux de croissance et l'aspect général.

En règle générale, les tumeurs malignes ont tendance à croître rapidement ; cependant, quelques exceptions sont observées. Certains auteurs ont remarqué que les tumeurs des glandes mammaires localisées en région thoraciques se développaient plus rapidement que celles des glandes localisées en région abdominale.

L'aspect des carcinomes à la palpation est généralement souple et charnu ; on y observe la présence de zones de nécrose et d'hémorragies. Certains possèdent des kystes contenant du sang et des débris nécrotiques.

Les fibroadénomes, eux, sont blancs et de consistance ferme et caoutchouteuse. D'autre part, ils s'extériorisent de leur capsule lorsqu'ils sont sectionnés.

Les carcinomes peuvent être de consistance ferme s'ils présentent une réaction desmoplastique.

2-2- Critères histopathologiques :

Un des critères le plus important est le degré de variation par rapport à l'architecture et la structure tissulaire normales, variation qui passe par la perte du type tubulo-alvéolaire. Ce type étant maintenu dans les cas d'adénomes et de fibroadénomes. L'examen de plusieurs sections peut être nécessaire pour permettre une estimation exacte car les tumeurs mammaires chez le rat ne sont pas histologiquement homogènes.

D'un point de vue cytologique, les cellules malignes sont plus grandes que leurs homologues normaux et présentent un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Leur noyau contient une chromatine grossière et le nucléole est beaucoup plus évident.

L'hétérogénéité épithéliale présentée par la glande normale ou rencontrée aussi lors de lésions bénignes, au niveau de laquelle les types cellulaires myoépithéliaux, sombres, intermédiaires ou clairs sont identifiés, est rarement observé dans le cas de lésions malignes.

Le type cellulaire prédominant dans le cas de lésions malignes est le type intermédiaire, les cellules sombres étant rarement observées et un très faible nombre de cellules myoépithéliales pouvant être présent principalement au niveau de lésions infiltrantes.

L'index mitotique est généralement plus élevé au niveau des lésions malignes que des lésions bénignes. On peut aussi rencontrer des figures de mitose anormales.

Pour finir, l'envahissement du stroma et des tissus adjacents, tels que les muscles ou le derme, est la caractéristique première des tumeurs malignes. La réponse du stroma à cet envahissement, qui se manifeste par une fibrose et une infiltration inflammatoire, est généralement plus évidente dans le cas de lésions malignes que dans le cas de lésions bénignes ou non infiltrantes.

A noter qu'une comparaison attentive des données histologiques et cytologiques des tumeurs malignes à potentiel métastatique et non métastatique n'a pas permis de mettre en évidence de critères permettant leur distinction. Il en est de même entre les variétés infiltrantes et non infiltrantes comme il a été noté dans la partie traitant de l'histologie des carcinomes.

Les auteurs concluent donc en général sur le manque de données nécessaires à une meilleure compréhension du comportement biologique des tumeurs mammaires et de la nécessité d'études supplémentaires sur l'évolution à long terme de ces tumeurs.

2-3- Critères biologiques :

Le seul critère de malignité est donc la capacité à métastaser au niveau d'organes distants tels que les nœuds lymphatiques et les poumons.

Le fait de pouvoir transplanter une tumeur d'un animal à un autre ne peut être considéré comme un critère fiable de malignité car les fibroadénomes présentent cette capacité. La capacité des lésions néoplasiques à induire une angiogenèse est définie comme marqueur biologique de malignité mais n'a pas été largement utilisé.

VI – Traitement des tumeurs mammaires

A- Prévention : technique de l’ovariectomie

D’après l’étude de Hotchkiss [16] dont les grandes lignes sont décrites dans la partie suivante, pratiquer l’ovariectomie sur les jeunes rates aide à prévenir l’apparition des tumeurs. Elle améliore aussi le taux de survie à 630 jours (21 mois) : 89% des rates contre 59% pour les rates non stérilisées [4].

Ce n’est pas une chirurgie particulièrement délicate si l’on prend les précautions habituelles et nécessaires à tout acte chirurgical. Seule la petite taille de l’animal peut rendre l’ovariectomie plus difficile.

L’ovariectomie chez la rate s’effectue par les flancs : on incise juste en arrière de la dernière côte à environ 1 cm des processus épineux dorsaux (3^{ème} vertèbre lombaire). On dissèque dans le sens des fibres musculaires puis on ponctionne le péritoine pour accéder à la cavité abdominale et on extériorise l’ovaire (possible par pression de l’abdomen). Les ligatures classiques de chaque côté de l’ovaire et particulièrement du pédicule ovarien sont posées avant de retirer l’ovaire. Le second ovaire peut être retiré par la même voie que le premier ou en incisant de l’autre côté après suture du premier côté. En général, une suture musculaire et une suture cutanée suffisent.

D’après certains auteurs, il apparaît que, cliniquement, l’ovariohystérectomie associée à l’exérèse de la tumeur mammaire aide à prévenir la formation de nouvelles tumeurs et la récurrence tumorale [4].

B- Exérèse chirurgicale et pronostic

1- Intérêt de l’exérèse chirurgicale et pronostic

1-1- Généralités

Les tumeurs mammaires qui sont le plus souvent bien délimitées sont facilement retirables chirurgicalement et leur exérèse est recommandée [11, 15, 27]. En effet, l’espérance de vie est bonne après exérèse du tissu mammaire si la tumeur est bénigne [10, 16]. Cependant, la récurrence des fibroadénomes principalement mais aussi des autres types de tumeurs est courante en des localisations parfois différentes (évolution multicentrique) et de multiples interventions sont nécessaires le plus souvent [10, 11, 15].

Ainsi, il a été rapporté que l’exérèse tumorale prolongeait la survie à 630 jours ; cependant, l’étude effectuée par Hotchkiss [16] qui compare des données d’autres études dans lesquelles les tumeurs n’étaient pas retirées ne confirme pas cette théorie [4].

Par ailleurs, il est important de noter qu’il n’existe pas de traitement médical (ou chimiothérapie) permettant de traiter les tumeurs mammaires chez le rat. En effet, le tamoxifène, qui est un anti-œstrogène utilisé dans le traitement du cancer du sein chez la femme, peut induire des tumeurs hépatiques et utérines chez le rat et n’est donc pas recommandé. Cette molécule bloque en fait l’action des oestrogènes au niveau de leurs récepteurs [11, 39].

Nous verrons dans la partie expérimentale qu’il est cependant parfois possible voire nécessaire d’instaurer un traitement médical palliatif lorsqu’une *n-ième* chirurgie ne se justifie pas.

1-2- Résumé de l'étude de Hotchkiss [16]

Cette étude est détaillée ici car de nombreux auteurs y font référence lorsqu'il s'agit d'évoquer l'intérêt de la chirurgie ou de l'ovariectomie préventive.

En effet, l'un des buts principaux de cette étude effectuée sur 96 femelles de souche *Sprague-Dawley* est de déterminer la praticabilité de l'exérèse chirurgicale de tumeurs sous-cutanées chez le rat telles que les tumeurs mammaires. Pour cela, ils appliquent les techniques chirurgicales stériles standard, et ce avec succès. Bien que l'on croit généralement que les rats sont résistants aux infections post-opératoires, l'étude a montré certaines variations des paramètres physiologiques tels que taux de globules blancs ou concentration plasmatique en fibrinogène dues certainement à une infection pourtant inapparente de la plaie chirurgicale. Dans la discussion, l'auteur nous fait part de son impression clinique qu'une technique chirurgicale stérile permet une récupération plus rapide, particulièrement chez les rats assez âgés et affaiblis par la charge tumorale.

Il apparaît aussi que l'exérèse chirurgicale des tumeurs sous-cutanées améliore le bien-être et les conditions de vie des rats.

Dans cette étude, l'auteur cherche aussi à évaluer l'effet de l'exérèse chirurgicale sur l'espérance de vie. L'ovariectomie à 90 jours est pratiquée sur la moitié (48 femelles) de l'échantillon total.

Les statistiques appliquées à cette étude ont montré que l'exérèse chirurgicale n'améliorait pas significativement la durée de vie de l'animal mais nettement son confort de vie. Seule l'ovariectomie améliorait significativement l'espérance de vie en diminuant, là aussi de façon significative, l'incidence des tumeurs mammaires.

L'auteur conclue en disant que l'exérèse chirurgicale des tumeurs mammaires chez le rat est une procédure simple à effectuer et qu'elle peut améliorer la qualité de vie de l'animal. Le taux de survie suivant la chirurgie est bon, que la tumeur soit maligne ou non, mais l'exérèse chirurgicale ne prolonge pas la durée de vie. La meilleure manière d'augmenter l'espérance de vie des rates, aussi bien que de prévenir l'apparition des tumeurs mammaires et pituitaires, est de procéder à l'ovariectomie.

2- Pratique de l'exérèse chirurgicale

2-1- Anesthésie du rat

Ce paragraphe est loin d'être exhaustif. Il rappelle les grandes lignes des protocoles anesthésiques et analgésiques utilisables chez le rat ainsi que les principaux paramètres à surveiller lors de l'anesthésie de ces petits Rongeurs. En effet, l'hypothermie et la défaillance respiratoire peuvent très vite être fatales.

2-1-1- Protocoles anesthésiques [20, 21, 22, 30]

Les anesthésiques ne possèdent généralement pas d'Autorisation de Mise sur le Marché pour les Rongeurs. Leur utilisation engage donc la responsabilité du praticien. Cependant, de nombreuses références, issues de l'expérience de leurs auteurs, existent dans la littérature et le praticien pourra s'appuyer dessus. Il lui incombera de prévenir le propriétaire de l'animal des éventuels risques et effets secondaires encourus.

Si le praticien est équipé pour, il est préférable qu'il privilégie l'anesthésie gazeuse. En effet, celle-ci est plus sûre. Elle permet un meilleur contrôle de la profondeur anesthésique tout en utilisant des agents anesthésiques rapidement métabolisés et éliminés. Le réveil est donc plus rapide. Les molécules les plus souvent utilisées sont l'isoflurane ou encore l'halothane.

Les protocoles d'anesthésie fixe les plus fréquemment rencontrés associent la kétamine (Kétamine®, Imalgène®) à l'acépromazine, la médétomidine (Domitor®), la xylazine (Rompun®) ou encore le diazépam (Valium®). L'association tilétamine-zolazépam (Zolétil®) est aussi référencée. En effet, la kétamine, seule, permet d'obtenir une sédation et une immobilisation mais une anesthésie de médiocre qualité. Elle procure une faible myorelaxation et une faible analgésie. Il est donc préférable de la coupler avec un autre anesthésique. Attention, la médétomidine possède un antidote : l'atipamézole (Antisedan®) qu'il faut penser à injecter au réveil.

Tableau 1. 5 : Principaux protocoles anesthésiques utilisables chez le Rat (IM = Intra-musculaire, IP = Intra-péritonéale, SC = Sous-cutané)*.

Molécules associées	Posologie en mg/kg	Voie d'administration
Kétamine + Acépromazine	75-80 + 2,5	IM
Kétamine + Médétomidine	60-75 + 0,25-0,5	IM + IP
Kétamine + Xylazine	75-90-95 + 5	IM, IP
Tilétamine + Diazépam	45-50-60 + 5	IP + IM, IP
Tilétamine + Zolazépam	20-30-40	IP, IM
Atipamezole = antagoniste de la médétomidine	0,1 (soit 0,2 ml/kg)	SC

Il n'est pas nécessaire de mettre les rats à jeun car ceux-ci ne peuvent pas vomir. De plus, ils sont très sensibles à l'hypoglycémie. L'anesthésie devra ensuite s'effectuer dans le calme et, dans la mesure du possible, sur des animaux hospitalisés la veille.

2-1-2- Analgesie et gestion de la douleur [8, 20, 21, 30]

La douleur peut ralentir la récupération de l'animal. Ceci est particulièrement vrai lors d'interventions en régions axillaire ou inguinale car la cicatrice peut gêner l'animal dans ses déplacements. Il est donc important d'utiliser des analgésiques. Les principaux utilisables chez le rat sont la morphine et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).

Note * [5, 7]: Les injections sous-cutanées se font en général sous la peau de l'abdomen ou au niveau du flanc, du dos. Elles présentent le moins de risques pour l'animal et permettent d'administrer de grands volumes. La voie intra-péritonéale permet, elle aussi, d'administrer de grands volumes avec une absorption donc une action plus rapide. Cette injection se fera sur la ligne médiane, juste en arrière de l'ombilic (sauf pour les femelles gestantes). L'injection intra-musculaire reste la moins utilisée compte tenu des avantages que présentent les précédentes voies d'administration. Elle s'effectuera dans le muscle de la cuisse chez le rat et plus particulièrement dans la masse musculaire antérieure (quadriceps).

La morphine ne doit pas être utilisée si un anesthésique de même nature l'a été durant l'anesthésie. L'intérêt analgésique des AINS en post-opératoire immédiat ou tardif n'est plus à démontrer. Ce n'est pas le cas de leur emploi en pré- ou per-opératoire car le risque notamment rénal au cours de l'anesthésie est réel. Ce risque est cependant limité sur un animal normovolémique sous protocole anesthésique modérément hypotenseur (anesthésie gazeuse à l'isoflurane par exemple). L'AINS le plus couramment utilisé est le méloxicam (Metacam®).

Tableau 1. 6 : Principaux analgésiques utilisés chez le Rat.

Molécule analgésique	Posologie en mg/kg	Voie d'administration
Morphine	2-5 toutes les 2 à 4 heures	SC
Méloxicam solution injectable	0,2-0,4 effet 24h	SC
Solution buvable	1 effet 24h	PO

2-1-3- Prévention de l'hypothermie [20]

Tous les anesthésiques ont comme effet de bloquer les centres de la thermorégulation. Ceci peut entraîner à terme un refroidissement de la température corporelle. On considère de manière générale qu'en dessous de 25°C, la circulation sanguine ne s'effectue plus et l'animal meurt. L'hypothermie devient ainsi une des causes les plus fréquentes de mortalité au cours de l'anesthésie et ce, particulièrement chez le rat et autres petits mammifères dont la surface corporelle est importante par rapport au poids. De plus, l'hypothermie réduit le métabolisme et retarde l'élimination de l'anesthésique et la récupération. Tout ceci peut être d'autant plus important lors des chirurgies d'exérèse de tumeur mammaire. En effet, le pourcentage de surface cutanée concernée par la croissance de la tumeur peut être très élevé. Ainsi, la tonte large supprimant en partie la couche isolante de poils et la phase de nettoyage et de désinfection souvent effectuée avec des liquides froids contribuent à l'aggravation du phénomène d'hypothermie.

Il est donc nécessaire de le prévenir en per- et en post-opératoire en utilisant différentes méthodes. Il est ainsi possible d'avoir recours à des tapis chauffants durant l'intervention ou à des systèmes de bouillottes. Les lampes à infrarouges ou les couvertures chauffantes peuvent aussi être employées comme sources de chaleur ; tout ceci en prenant garde de ne pas brûler l'animal. Les couveuses sont aussi un bon moyen de prévenir l'hypothermie en phase post-opératoire.

2-1-4- Prévention et correction de la défaillance respiratoire [20]

De façon théorique, tous les anesthésiques provoquent une dépression respiratoire qui entraîne elle-même hypoxie, polypnée et acidose. Si cette dépression est importante, un accident cardio-vasculaire s'en suit. Une bonne oxygénation de l'animal durant l'intervention diminue les risques d'apnée.

On surveillera principalement la fréquence des mouvements respiratoires et le volume respiratoire par observation des mouvements de la cage thoracique. Il est aussi possible de

surveiller la couleur des muqueuses et le temps de remplissage capillaire tout en sachant que la cyanose est un signe tardif qui révèle un déficit en oxygène important. Une action corrective devra donc être immédiate.

En cas de défaillance respiratoire, on vérifie la perméabilité des voies respiratoires, on tire la langue de l'animal et on vérifie ou assure un apport en oxygène. Il est possible de faire de la ventilation assistée par compression manuelle du thorax. On pourra utiliser un analeptique respiratoire comme le doxapram (Dopram® en intra-nasal chez les Rongeurs) et éventuellement réverser l'anesthésie.

2-1-5- Antibiothérapie [7, 8, 30]

L'instauration d'une antibiothérapie peut se justifier pour des cas de tumeurs très volumineuses avec adhérences nécessitant une chirurgie assez lourde. Ainsi, Bulliot lors de son intervention d'exérèse de tumeur mammaire présentée dans un cas clinique, a instauré une antibiothérapie per- et post-opératoire de 7 jours avec de la Marbofloxacin (Marbocyl®). Il est aussi possible d'utiliser de l'Enrofloxacin (Baytril®). Ces deux molécules font partie de la famille des fluoroquinolones qui sont les plus couramment utilisées car leur spectre d'action est très large et elles présentent une très faible toxicité et très peu de résistances. Les antibiotiques de la famille des Pénicillines du groupe A, Pénicilline G, Macrolides et Lincosamide sont contre-indiqués chez les Rongeurs car ils entraînent un déséquilibre de la flore digestive qui peut être mortel.

Tableau 1.7 : Antibiotiques les plus couramment utilisés chez le Rat.

Molécule antibiotique	Posologie en mg/kg	Voie d'administration
Marbofloxacin	5 mg/kg toutes les 12h / 10 toutes les 24h (Ces 2 posologies sont référencées)	SC
Enrofloxacin	10 mg/kg toutes les 12h	PO, SC

2-2- Technique chirurgicale [4, 8, 11, 15]

La technique chirurgicale présentée ici est celle décrite dans les livres d'un point de vue théorique. Nous présenterons dans la partie expérimentale le protocole utilisé en routine à la Clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'ENVN sous la forme d'un cas clinique illustré.

Le traitement des tumeurs mammaires chez le rat consiste donc en l'exérèse de la tumeur et de la glande mammaire associée. Dans certains cas, on effectue en plus une ovariectomie. L'incision est faite sur la tumeur (et non en côte de melon autour de la tumeur) et si celle-ci est ulcérée ou que l'on suspecte une nature maligne, la peau superposée à la tumeur pourra être retirée.

Généralement, au niveau du tissu sous-cutané, plusieurs vaisseaux sanguins, pouvant être très larges, assurent la suppléance vasculaire de la tumeur ; il faudra donc faire attention à bien les

ligaturer. Ainsi, on disséquera franchement autour de la masse en ligaturant ou coupant les vaisseaux rencontrés. Dans le cas de tumeurs très importantes, il est préférable de ligaturer les artères avant les veines pour permettre au sang d'être en partie drainé de la tumeur vers la circulation générale de l'animal. Une attention toute particulière devra être portée aux tumeurs localisées en zone inguinale car elles peuvent être associées à l'urètre et donc plus difficiles à retirer.

Rapidité et hémostase sont vitales pour le succès de la chirurgie. D'autres techniques plus pointues telles qu'électrochirurgie ou dissection au laser et coagulation des vaisseaux sont applicables à l'exérèse des tumeurs.

On refermera la plaie chirurgicale par une ou deux couches de suture. Il est d'ailleurs préférable, si possible, de refermer le tissu sous-cutané séparément de la peau. Ainsi, dans certains cas, une suture sous-cutanée avec quelques points d'appui sur la paroi musculaire est réalisée. Le recours à des surjets sous-cutanés permet aussi de limiter les risques de déhiscence des plaies.

La pose de drains n'est généralement pas nécessaire. De plus, elle gênerait l'animal qui risquerait d'y toucher et de ré-ouvrir sa plaie. Il est toujours mieux de retirer l'excès de peau après avoir effectué l'exérèse de la tumeur ; ainsi, la quantité nécessaire pour refermer sera déterminée avec plus de précision.

Si le temps est compté, seule la peau sera refermée à l'aide d'agrafes appliquées rapidement.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

Le but de cette étude est de donner un aperçu des types de tumeurs mammaires rencontrés chez le rat domestique en clientèle, de leur fréquence d'apparition ainsi que de la manière dont elles peuvent être gérées en pratique courante.

I – Matériels et méthodes

A- Principe

L'étude a donc été effectuée sur les rats rencontrés en consultation à la Clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).

Un certain nombre de prélèvements de tumeurs mammaires ont été effectués pour une analyse histologique sur une durée de 10 mois. Par ailleurs, des données ont été recueillies sur la période retrospective de janvier 2005 à juillet 2006 pour essayer d'avoir un aperçu des critères épidémiologiques au sein d'un échantillon plus large.

L'anamnèse a été recueillie par la personne en charge de la consultation et/ou de la chirurgie et est malheureusement parfois incomplète. Les prélèvements de tumeurs mammaires ont été effectués par exérèse chirurgicale sous anesthésie générale en suivant la technique et le protocole habituellement utilisés à la Clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'ENVT qui seront décrits sous la forme d'un cas clinique à l'issue de cette seconde partie.

Ces prélèvements ont ensuite été transférés dans le laboratoire du Service d'Anatomie-Pathologique de l'ENVT pour subir les étapes de la technique d'inclusion en paraffine nécessaires à l'obtention de coupes histologique colorées observables au microscope. Le diagnostic des différents types histologiques a été établi par un pathologiste à l'issue de la lecture des lames au microscope optique.

B- Description des étapes de l'analyse histologique [2, 40]

1- Fixation du prélèvement

Le but premier de la fixation est de stopper le processus d'autolyse *postmortem*. Pour cela, on utilise généralement un fixateur chimique, le formaldéhyde (formol) dilué à 10% tamponné à la neutralité.

La fixation, en plus d'inactiver les systèmes enzymatiques en particulier responsables de l'autolyse, permet de préserver la morphologie cellulaire et tissulaire, d'augmenter la consistance du tissu pour faciliter la coupe et de potentialiser la coloration en améliorant la captation des substances colorantes. De plus, elle stabilise les composants architecturaux tissulaires dans des conditions le plus proches possible de celles rencontrées *in vivo*.

Le processus de fixation est généralement achevé sous 24-48 heures.

2- Formation des blocs de paraffine

Tout d'abord, on effectue une coupe de l'échantillon fixé d'une épaisseur maximale de 3 mm et d'une surface maximale de 2 x 1,5 cm ; cette portion est ensuite introduite dans une cassette en plastique.

L'inclusion en paraffine de ces portions d'échantillons nécessite d'en extraire l'eau en suivant des étapes de déshydratation effectuées par un automate. Pour ce faire, les prélèvements sont plongés dans des bains successifs d'alcool (éthanol) de degrés croissants (50° - 70° - 96° - 100°) puis rincés dans un bain de solvant organique (toluène). Ils peuvent ensuite subir les différentes étapes du processus d'inclusion en paraffine (paraffine liquide à 56°C) dont le but est d'enrober le tissu et de durcir l'échantillon pour en faciliter les sections histologiques ultérieures.

Pour finir, on récupère l'échantillon dans le milieu d'inclusion et on le laisse se solidifier pour former un bloc (tissu + paraffine dans la cassette).

3- Section des coupes histologiques

Une fois la paraffine solidifiée, les blocs sont retirés de leur moule. Chaque bloc est coupé en tranches fines pour permettre la mise en évidence des coupes histologiques qui seront observées.

La section des coupes histologiques se fait à l'aide d'un microtome : on obtient des coupes de 3 à 4 µm d'épaisseur que l'on dépose sur des lames ; la paraffine apparaît translucide.

4- Coloration et montage des préparations

La coloration permet de mettre en évidence et de différencier les structures cellulaires et tissulaires. On utilise en routine l'hématoxyline et l'éosine. L'hématoxyline est un colorant basique qui réagit avec les composants intracellulaires et intercellulaires acides et l'éosine est un colorant acide qui réagit avec les composants basiques. Les deux sont des colorants hydrophiles.

Pour permettre la coloration, il faut déparaffiner au préalable puis hydrater en passant dans une série de bains d'alcools de degrés décroissants pour terminer dans de l'eau. On colore. Ensuite, on effectue à nouveau une déshydratation dans des bains d'alcools de degrés croissants puis un rinçage dans un solvant organique.

Le montage de la préparation histologique se fait par l'application d'un baume de montage entre la lame et la lamelle, ce qui permet de conserver la préparation.

II – Résultats

A- Recueil des données sur les cas rencontrés en clientèle

Ces données ont donc été recueillies sur la période de janvier 2005 à juillet 2006. Sur cette période, 187 rats ont été présentés en consultation pour des motifs variables : affections dermatologiques provoquées par des ectoparasites, affections respiratoires principalement, masses sous-cutanées dont la majorité étaient des tumeurs mammaires et autres motifs.

Sur ces 187 rats, on a compté 56 cas de tumeurs mammaires dont 11 cas de récurrences sur 6 rats différents. Le nombre de cas différents de tumeurs mammaires s'élève ainsi à 45 sur une population approximative, et nous verrons pourquoi dans la discussion, de 176 rats. Ce qui nous donne une incidence des tumeurs mammaires de 25,5%.

Un seul cas de tumeur mammaire sur un rat mâle a été répertorié. Les 44 autres étant des femelles non stérilisées (Tableau 2.1)

Nous ne disposons d'informations sur l'âge approximatif d'apparition des tumeurs mammaires que sur un échantillon de 36 rats (Tableau 2.2).

Tableau 2.1 : Répartition des cas de tumeurs mammaires par sexe

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage *
Mâle	1	2,2%
Femelle	44	97,8%

* Pourcentage sur l'échantillon total de 45 rats.

Tableau 2.2 : Répartition des cas de tumeurs mammaires par tranche d'âge d'apparition

Tranche d'âge d'apparition	Nombre de cas	Pourcentage *
Rats jusqu'à l'âge de 1 an	9	25%
Rats de plus de 1 an et de moins de 1 an et demi	0	0
Rats de 1 an et demi à 2 ans	17	47,2%
Rats de plus de 2 ans	10	27,7%

* Pourcentage sur l'échantillon total de 36 rats.

B- Résultats des analyses histologiques

Cas n°1 – 05/149 :

- *Anamnèse :*

La rate âgée de 19 mois a été présentée à la consultation en septembre 2005 pour une masse apparue sur le flanc gauche et détectée 3 jours plus tôt. Aucune autre information n'a été recueillie ce jour là.

- *Examen macroscopique :*

Aucune autre information n'a été recueillie ce jour là.

- *Analyse histologique :*

Au plus faible grossissement, on observe deux types d'architecture : une zone présentant un lobule compressif de grande taille enveloppé dans une pseudocoque et une zone présentant de multiples petits lobules (Illustration 2.1). Dans les deux cas, la trame tissulaire mésenchymateuse y est très développée. On peut classer cette tumeur dans la catégorie des tumeurs mixtes épithélio-stromales (Illustration 2.2).

Cependant, en augmentant le grossissement, au niveau de la zone présentant de multiples petits lobules, on remarque que le parenchyme pré-existant est hyperplasique c'est-à-dire activé : les lobules sont en fait plus riche en structures alvéolaires et canalaire normales.

Au plus fort grossissement, les structures épithéliales, alvéolaires et canalaire, sont bien différenciées. Ces dernières étant bordées par un épithélium cubique simple ou double (Illustration 2.3).

Aucune atypie n'est observée que ce soit au niveau des zones parenchymateuses ou mésenchymateuses.

- *Conclusion :*

Cette masse localisée au niveau de la glande mammaire présente en fait **deux lésions** associées : une **lésion non tumorale d'hyperplasie lobulaire** et une **lésion bénigne de fibroadénome**.

- *Suivi :*

La rate a été revue 7 mois plus tard pour une récurrence de la tumeur. Celle-ci était très volumineuse et nécrosée. La rate ayant notablement maigri et son état général étant altéré, la propriétaire a souhaité l'euthanasie sans analyse de la récurrence tumorale.

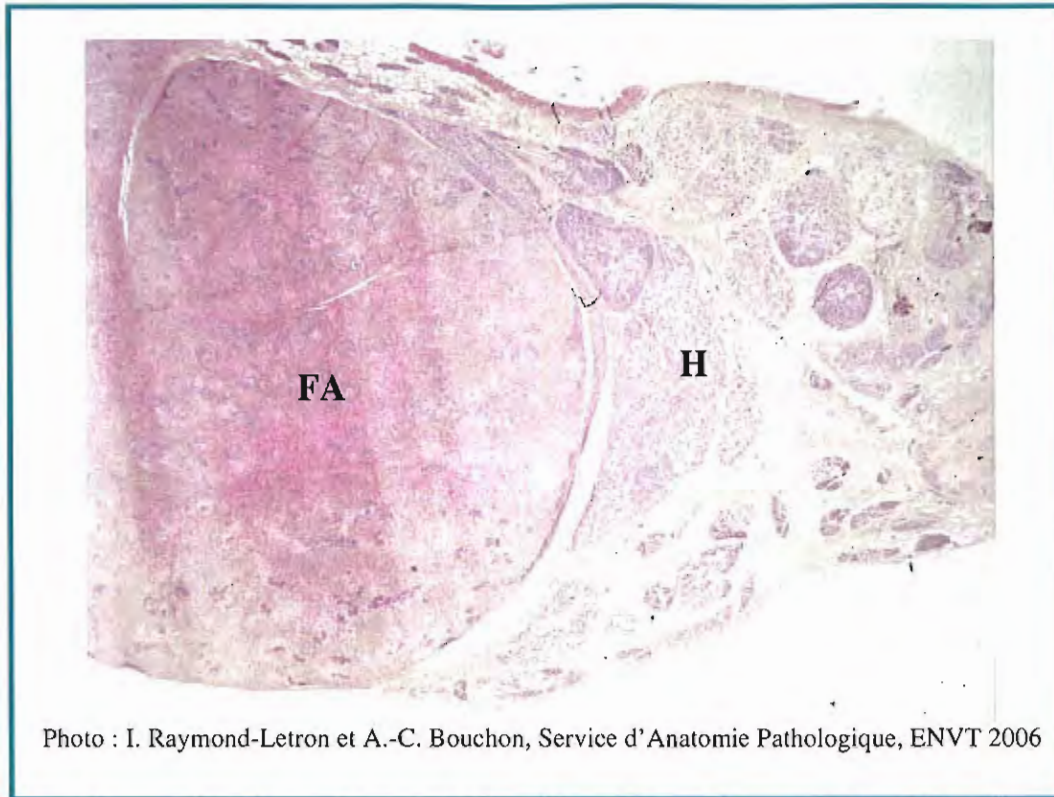


Figure 2. 1 : Hyperplasie lobulaire (H) et fibroadénome (FA) – HE x 10

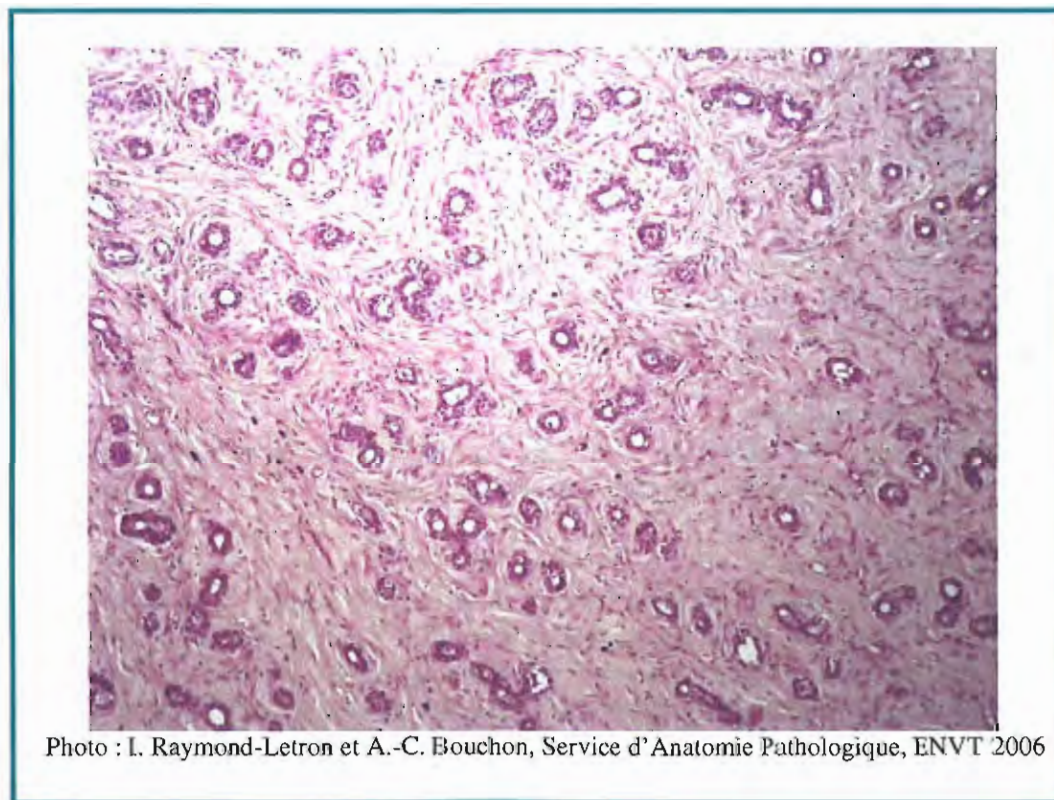


Figure 2. 2 : fibroadénome – HE x 100



Figure 2. 3 : fibroadénome : structures épithéliales, alvéolaires et canalaies (E) noyées dans une prolifération fibreuse (F) – HE x 400

Cas n°2 – 05/150 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de à peu près 1 an a été présentée à la consultation en septembre 2005 pour une masse apparue sur le flanc gauche. Elle a seulement été détectée une semaine plus tôt et aucune évolution n'a été notée par la propriétaire.

- **Examen macroscopique :**

Le diamètre de la masse est d'environ 3 cm. Sa consistance est dure à la palpation et la surface régulière. Aucune adhérence au plan musculaire n'est notée.

- **Analyse histologique :**

A l'observation aux plus faibles grossissements, on peut déjà classer cette tumeur dans la catégorie des tumeurs mixtes, épithélio-stromales. En effet, on peut mettre en évidence une proportion assez importante de tissu conjonctif fibreux dans lequel des structures épithéliales bien différenciées sont régulièrement dispersées. Alvéoles et canaux sont visibles en coupes au sein des structures lobulaires plus larges.

Aux grossissements supérieurs et principalement au grossissement maximal, on remarque que le tissu conjonctif est composé de cellules fusiformes au noyau basophile et au nucléole discret. On peut noter la présence de quelques mastocytes. Les structures alvéolo-canalaires sont bordées par une seule couche de cellules cuboïdales à pyramidales vacuolisées. Par

endroits, on observe aussi la présence de sécrétions à l'intérieure de la lumière ronde et nette. Les noyaux basophiles sont en position basale et ne présentent aucune figure de mitose.

- **Conclusion :**

Cette tumeur ne présentant aucun signe de malignité, il s'agit d'un **fibroadénome**.

Cas n°3 – 05/151 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an et demi a été présentée en consultation en septembre 2005 pour une masse détectée entre les deux antérieurs 1 mois et demi plus tôt. L'évolution a été assez rapide.

- **Examen macroscopique :**

Le diamètre de la masse est d'environ 5 cm. Elle est de consistance molle et sa surface est régulière. Aucune adhérence au tissu musculaire n'est notée.

- **Analyse histologique :**

Considérant la taille du prélèvement, 3 coupes ont été effectuées. Elles montrent des aspects lésionnels similaires.

Au plus faible grossissement, nous pouvons déjà dire que nous sommes en présence d'une tumeur épithélio-stromale. En effet, on peut observer des structures épithéliales noyées dans du tissu conjonctif de même que des structures lobulaires bien différenciées. La proportion de fibres de collagène au niveau du tissu conjonctif est très importante. Sur un des prélèvements apparaissent de très larges kystes à paroi épaisse et emplis de sécrétion.

Aux grossissements supérieurs, on peut voir que les structures canalaire et alvéolaires sont bordées d'une seule couche cellulaire. Les lumières sont rondes et nettes. Les cellules épithéliales sont parfois vacuolisées et leurs noyaux sont homogènes. On note par endroits une irrégularité au niveau du pôle apicale des cellules : celui-ci semble tronqué, ce qui signe une activité sécrétoire assez intense. Aucun critère de malignité n'est observable sur ces lames (Illustration 2.4).

- **Conclusion :**

Cette tumeur de nature bénigne est un **fibroadénome associé à la présence de galactocoeles (lésions kystiques non tumorales)**.

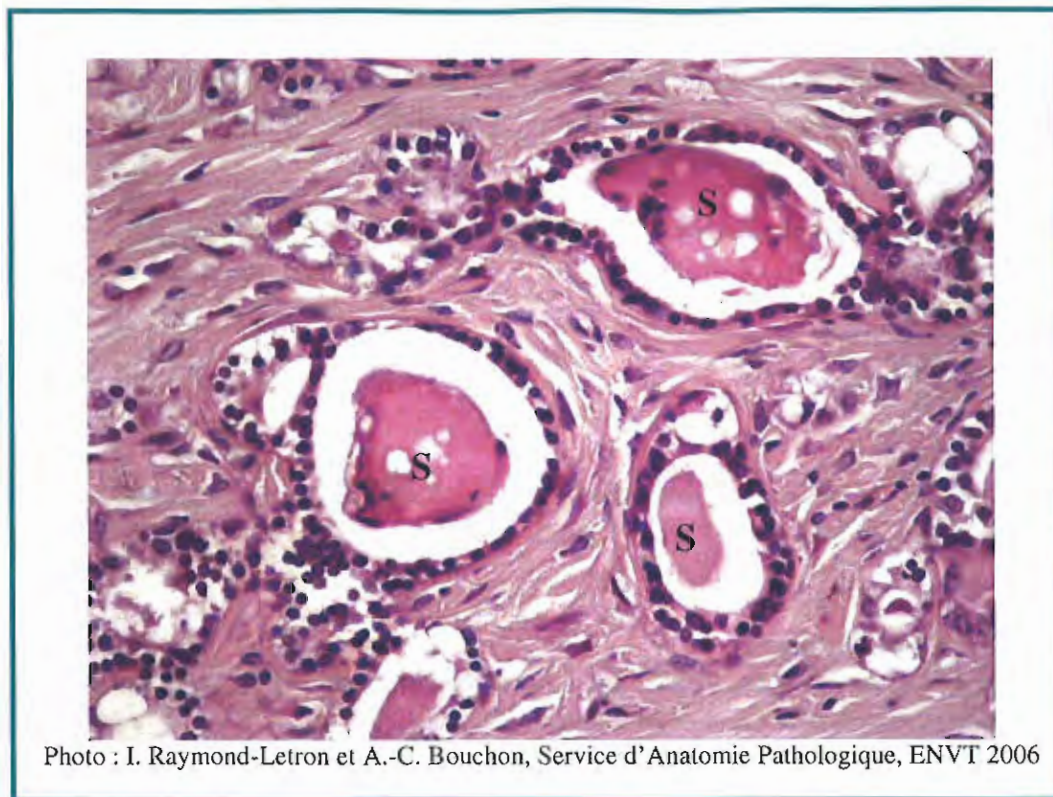


Photo : I. Raymond-Letron et A.-C. Bouchon, Service d'Anatomie Pathologique, ENVT 2006

Figure 2.4 : fibroadénome : sécrétion intra-canaulaire (S) – HE x 400

Cas n°4 – 05/152 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 2 ans et demi a été présentée en consultation en septembre 2005 pour une masse détectée entre les deux antérieurs il y a au moins 6 mois. L'évolution a été assez lente.

- **Examen macroscopique :**

Cette masse mesure environ 5 cm de diamètre. Elle est de consistance molle et sa surface est irrégulière. Elle ne semble présenter aucune adhérence aux plans cutanés ou musculaires à la palpation.

- **Analyse histologique :**

Aux plus faibles grossissements, il existe deux types de lésions différentes. En effet, d'un point de vue général, il semblerait que cette tumeur soit de nature épithéliale mais on observe focalement un nodule enchassé de nature mixte, composé à la fois de structures parenchymateuses épithéliales et mésenchymateuses.

Pour ce qui est de la nature principale de la tumeur, la proportion de tissu conjonctif est donc très faible, on observe surtout une prolifération de structures alvéolaires associée à seulement quelques structures canalaire.

Au plus fort grossissement, on remarque la présence de sécrétion dans la lumière de certaines alvéoles. Il existe des zones d'ectasie canalaire : la lumière présente une quantité importante de sécrétion lactée et on y observe des cellules desquamées. Ces canaux sont bordés d'un épithélium bistratifié composé de cellules aplaties et non cuboïdales.

Cette tumeur ne présente aucun signe de malignité.

- **Conclusion :**

Cette tumeur est un adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire associé à la présence focale d'un fibroadénome.

Cas n°5 – 05P648 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an et demi a été présentée en consultation en novembre 2005 pour trois masses apparues en région thoracique 4 mois plus tôt. L'évolution a été assez lente.

- **Examen macroscopique :**

Les masses M1 et M2 sont localisées au niveau de la première paire de mamelle thoracique à droite et mesurent respectivement environ 5 cm et 2 cm de diamètre. La masse M3 est localisée au niveau de la 2^{ème} paire de mamelle thoracique à droite aussi et mesure environ 3 cm de diamètre. A la palpation, les 3 masses semblent adhérentes au muscle et à la peau.

- **Analyse histologique et conclusion :**

Une coupe de chaque masse a été effectuée. Les lames correspondant aux masses 1 et 2 seront traitées simultanément car similaires, la lame 3 sera traitée à part.

Sur les lames 1 et 2, il semble que nous sommes en présence de tumeurs épithéliales, la proportion de tissu conjonctif étant très faible. Les observations effectuées sont les mêmes que pour le cas n°4 à quelques détails près. En effet, on observe une prolifération de structures alvéolaires principalement mais aussi canalaire qui ressemblent aux éléments mammaires normaux. Dans certaines zones, la lumière de chacune des structures alvéolaires est remplie de sécrétion ce qui laisse à penser que ces zones suivent plutôt un sous-type sécrétoire. On note aussi la présence d'ectasies canalaire.

Ces tumeurs sont à classer dans la catégorie des adénomes de type glandulaires et de sous-type tubulaire si l'on considère le type prédominant malgré la présence importante de sécrétion par endroits.

La lame 3 présente une tumeur mixte bénigne. Elle rassemble toutes les caractéristiques du fibroadénome, caractéristiques décrites plus en détail dans d'autres cas.

Cas n°6 – 05/189 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an et demi a été présentée à la consultation en novembre 2005 pour une masse localisée sous l'ars du côté droit.

- **Examen macroscopique :**

La masse semble être localisée au niveau de la 3^{ème} mamelle thoracique du côté droit. Elle mesure approximativement 2 cm de diamètre et est en partie adhérente à la peau. A la palpation, il n'y a aucune adhérence au niveau de tissu musculaire.

- **Analyse histologique :**

Les observations histologiques sont strictement identiques à celles faites au cas n°2.

- **Conclusion :**

Cette tumeur est, là encore, une tumeur bénigne épithélio-stromale ou **fibroadénome**.

- **Suivi :**

Cette rate est décédée d'une toute autre cause quelques mois plus tard.

Cas n°7 – 05/190 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 2 ans a été présentée à la consultation le 7 novembre 2005 pour deux masses présentes au niveau de l'ars sur le côté gauche et au niveau de l'aine sur le côté droit. Ces masses avaient été détectées 3 semaines plus tôt. Aucune autre information n'a été recueillie ce jour là.

- **Examen macroscopique :**

Aucune information n'a été recueillie ce jour là.

- **Analyse histologique :**

Les deux coupes effectuées chacune sur une masse présentent des modèles histologiques similaires du point de vue architecture générale mais légèrement différent d'un point de vue plus structural.

A l'observation aux plus faibles grossissements, il semble que nous sommes en présence d'une tumeur épithéliale vraisemblablement maligne. En effet, la proportion de tissu conjonctif est faible par rapport à l'étendue du parenchyme et la cellularité est élevée.

Sur la lame issue de la première masse, on observe la présence de structures papillaires (Illustration 2.5) et au grossissement supérieur, on remarque que les papilles sont bordées par un revêtement épithélial à tendance stratifié avec perte de la polarité et forte densité cellulaire (Illustration 2.6). Ces cellules sont hyperbasophiles. Au plus fort grossissement, ces cellules présentent un fort rapport nucléo-cytoplasmique et leur noyau contient des nucléoles multiples nettement visibles. On peut noter aussi la présence de quelques figures de mitose. Il ne semble pas y avoir ou très peu d'activité sécrétoire.

Sur la lame issue de la 2^{ème} masse, les cellules épithéliales sont encore plus tassées les unes contre les autres et on observe des différenciations tubulaires par endroits (Illustration 2.7). Les observations cellulaires sont identiques à la 1^{ère} lame (Illustration 2.8).

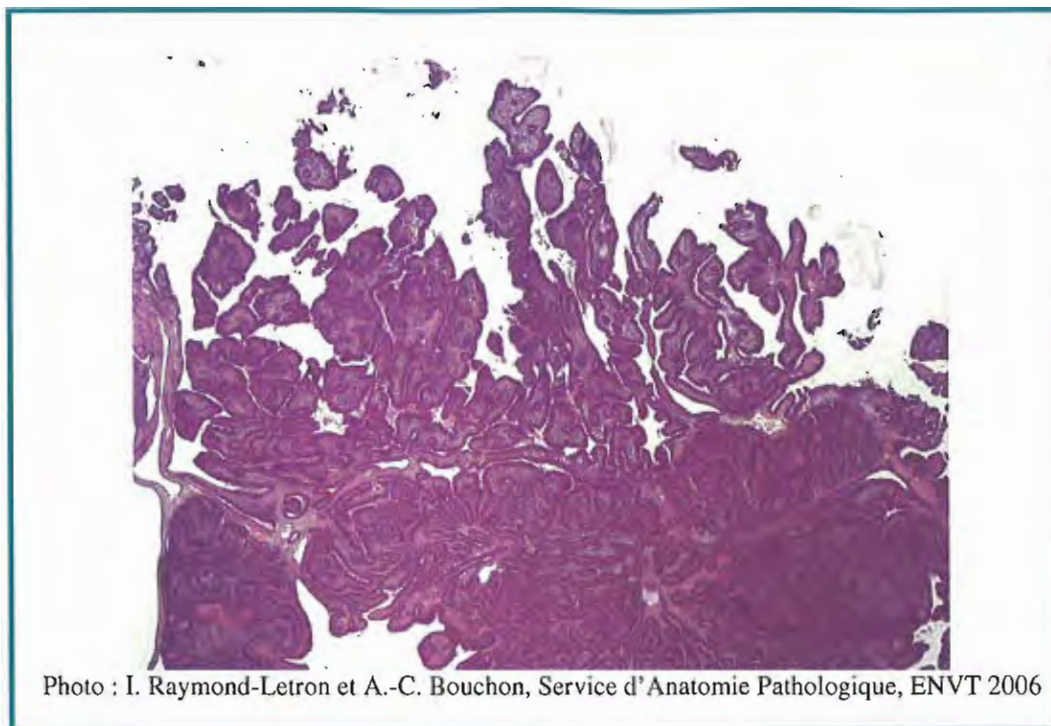


Figure 2. 5 : adénocarcinome canalaire de type papillaire – HE x 40

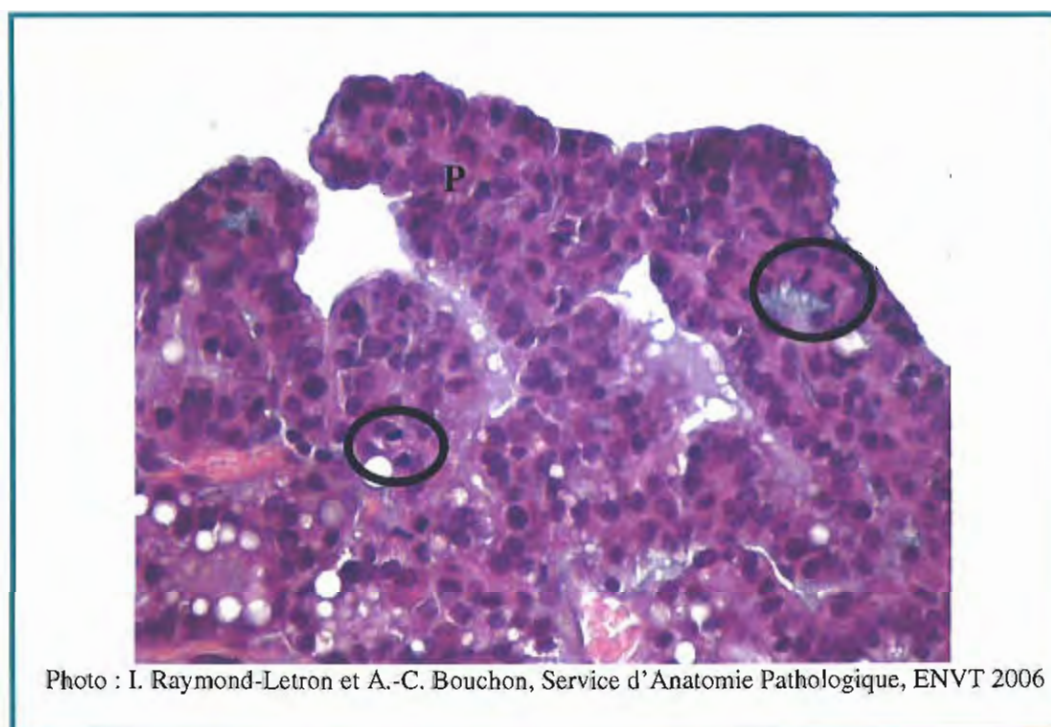


Figure 2. 6 : adénocarcinome canalaire de type papillaire : densité cellulaire élevée – papilles de petite taille bordées par un revêtement épithélial à tendance stratifié avec perte de la polarité (P) – figures de mitose (encerclées) – HE x 400

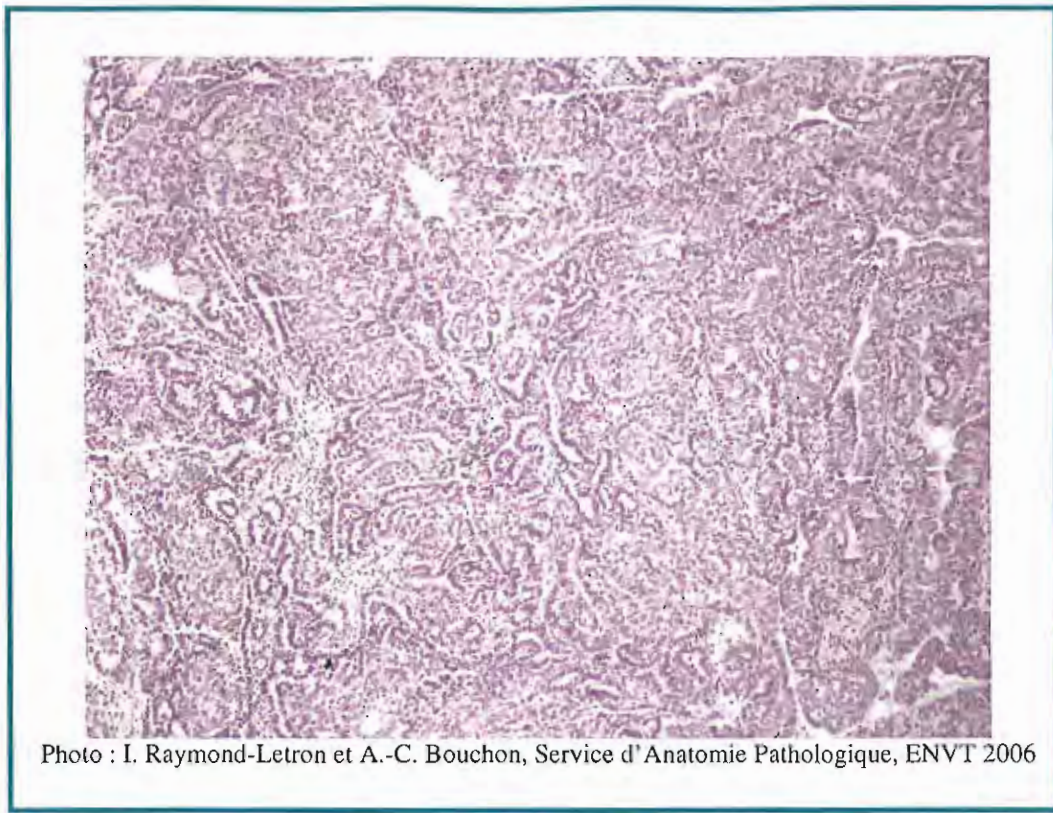


Figure 2. 7 : adénocarcinome canalaire de type cribriforme – HE x 100

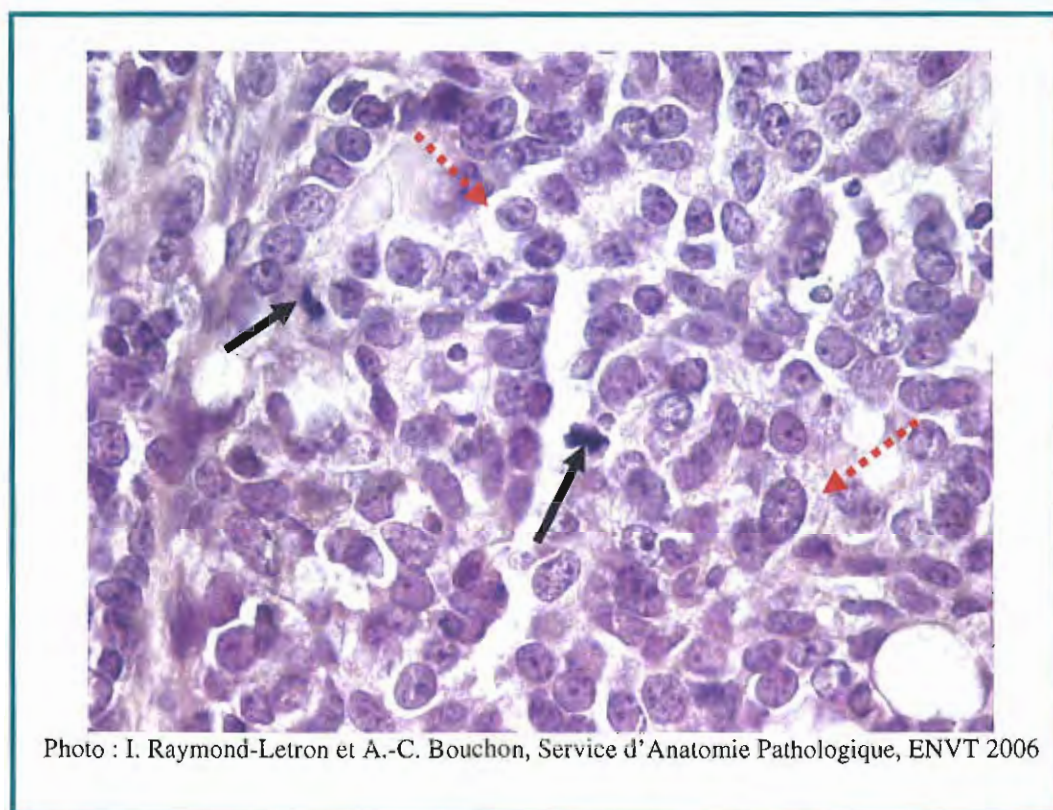


Figure 2. 8 : adénocarcinome canalaire cribriforme : cellules à fort rapport nucléocytoplasmique et multiples nucléoles intra-nucléaires (flèches pointillé rouges) – figures de mitose (flèches noires) - HE x 100

- **Conclusion :**

Ces deux tumeurs sont des **adénocarcinomes canauxaires**. La 1^{ère} tumeur semble plutôt de **type papillaire** et la seconde de **type cribriforme**. Il nous est impossible de préciser s'ils suivent une croissance infiltrante ou non compte tenu du manque de données au niveau de l'anamnèse et de l'examen macroscopique de la tumeur (adhérence, extension aux tissus environnants,...) et du fait que, d'après les études bibliographique, les données histologiques et cytologiques sont similaires au niveau des variétés invasives et non invasives.

Cas n°8 – 05/188 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 11 mois a été présentée à la consultation le 17 novembre 2005 pour une masse détectée 10 jours plus tôt sous l'ars au niveau du côté gauche.

- **Examen macroscopique :**

La masse semble être localisée sur la 3^{ème} paire de mamelles thoraciques à gauche. A la palpation et à l'exérèse chirurgicale, la masse était adhérente au plan musculaire sous-jacent et en partie adhérente à la peau.

- **Analyse histologique :**

Pour le mêmes raisons que pour le cas n°7 à l'observation aux faibles grossissements (faible proportion de tissu conjonctif et densité cellulaire nettement augmentée), il nous paraît évident, là aussi, que nous sommes en présence d'une tumeur épithéliale maligne. On met de même en évidence des structures papillaires mais cette fois-ci plutôt sous la forme de projections papillaires intra-canauxaires.

Au grossissement supérieur, la basophilie semble, là encore, suggérer le caractère malin.

Au plus fort grossissement, on note la présence d'anomalies cytonucléaires : anisocytose et anisocaryose, nombreuses figures de mitose (Illustration 2.9).

- **Conclusion :**

Cette tumeur est un **adénocarcinome papillaire probablement canalaire**. L'absence de marges ne nous permet pas d'évaluer l'infiltration. Cependant, les observations faites à la palpation et lors de la chirurgie nous laissent suggérer que le mode de croissance de cette tumeur est **plutôt infiltrant**.

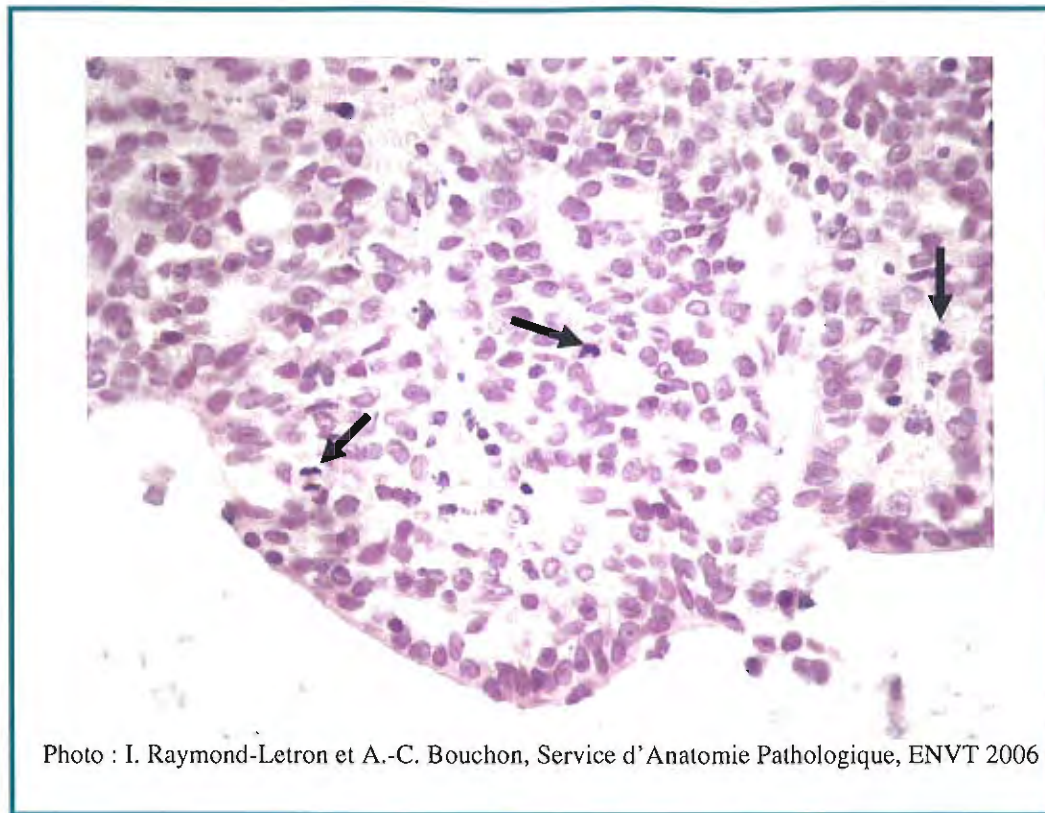


Figure 2. 9 : adénocarcinome canalaire : cellularité élevée + nombreuses figures de mitose (flèches noires) – HE x 400

Cas n°9 – 05/205 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an a été présentée à la consultation le 1^{er} décembre 2005 pour une masse localisée au niveau du flanc droit. Elle a été détectée 2 semaines plus tôt par la propriétaire et l'évolution lui a semblé lente.

- **Examen macroscopique :**

La masse est apparemment en relation avec la dernière mamelle inguinale du côté droit. Elle mesure environ 2 cm sur 1 cm et semble adhérente au tissu musculaire mais non au tissu cutané.

- **Analyse histologique :**

Cette tumeur est mixte, de type épithélio-stromale. En effet, sont nettement visibles des structures épithéliales lobulaires bien différenciées et du tissu conjonctif fibreux. On note aussi la présence de structures kystiques à paroi pluristratifiée.

Celui-ci est composé de cellules fusiformes au noyau basophile et au nucléole discret. Les structures alvéolaires et canalaire sont bordées par une seule couche cellulaire cuboïdale. La plupart des cellules présentant des vacuoles. Les lumières sont rondes et nettes et la quantité de sécrétion à l'intérieure plutôt faible.

On n'observe aucune anomalie cytonucléaire ni figures de mitose au niveau des structures épithéliales ou stromales.

Ce qui est le plus remarquable et nettement identifiable en augmentant le grossissement, est la présence de mastocytes en très grand nombre dans le tissu conjonctif.

- **Conclusion :**

Cette tumeur est un **fibroadénome** au niveau duquel on note une présence considérable de **mastocytes bien différenciés**.

Cas n°10-06/08 – Cas n°16-06/102 :

- **Anamnèse :**

Rate de 1 an et demi présentée à la consultation en décembre 2005 pour une masse localisée au niveau de l'ars du côté gauche et détectée il y a une semaine. Son évolution a été très rapide. Cette masse semble être la 2^{ème} récurrence d'une masse déjà retirée deux fois auparavant et pour lesquelles aucune analyse histologique n'avait été effectuée.

- **Examen macroscopique :**

La masse est localisée au niveau de la 1^{ère} mamelle thoracique et mesure 2 cm x 1 cm. A la palpation, elle est en partie adhérente au muscle mais pas à la peau.

- **Analyse histologique :**

Nous sommes vraisemblablement en présence d'une tumeur mésoenchymateuse. En effet, on n'observe aucune structure épithéliale (Illustration 2.10). La prolifération procède d'une densité élevée de cellules fusiformes fibroblastiques agencées en faisceaux entrecroisés.

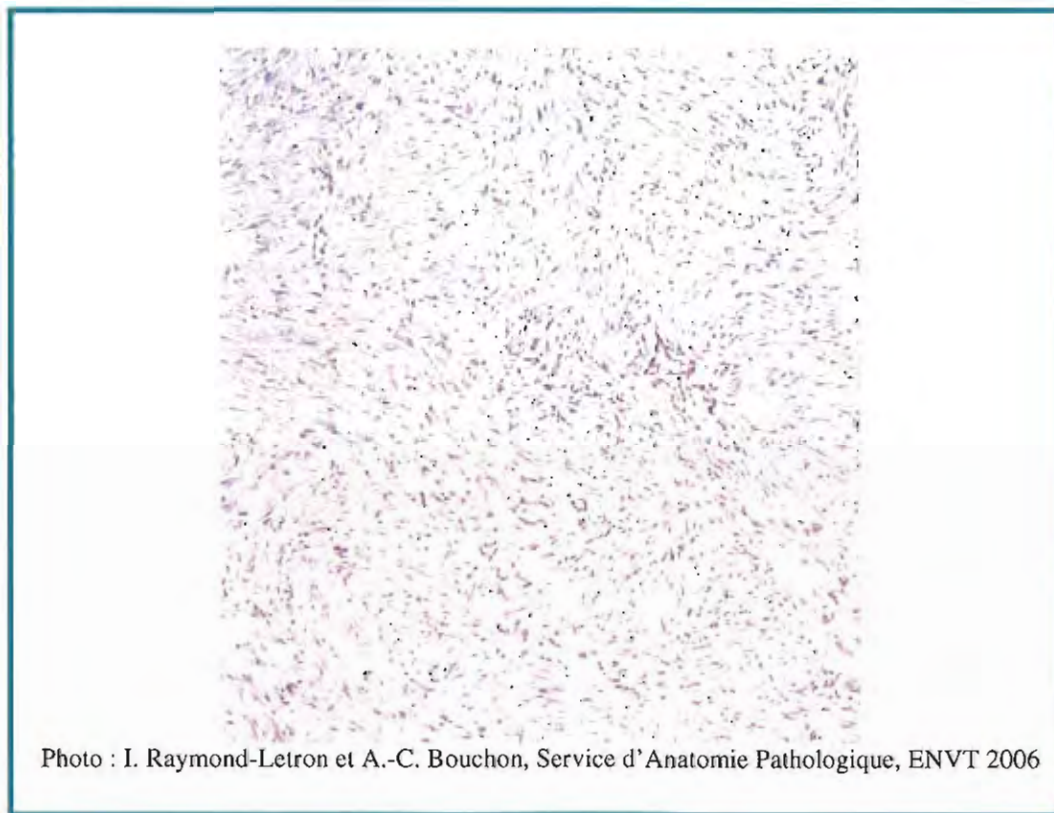


Figure 2. 10 : fibrosarcome – HE x 100

On met aussi en évidence de nombreuses atypies cellulaires à savoir : anisocytose, anisocaryose et nombreuses figures de mitose. En effet, certaines cellules sont allongées et d'autres ovoïdes. Les noyaux peuvent prendre une forme ovale à la coupe et présentent des nucléoles bien visibles (Illustration 2.11).

Aux grossissements supérieurs, on remarque la présence de nombreux mastocytes noyés dans la matrice collagénique.

- **Conclusion :**

Cette tumeur est une tumeur stromale maligne ou **fibrosarcome**.

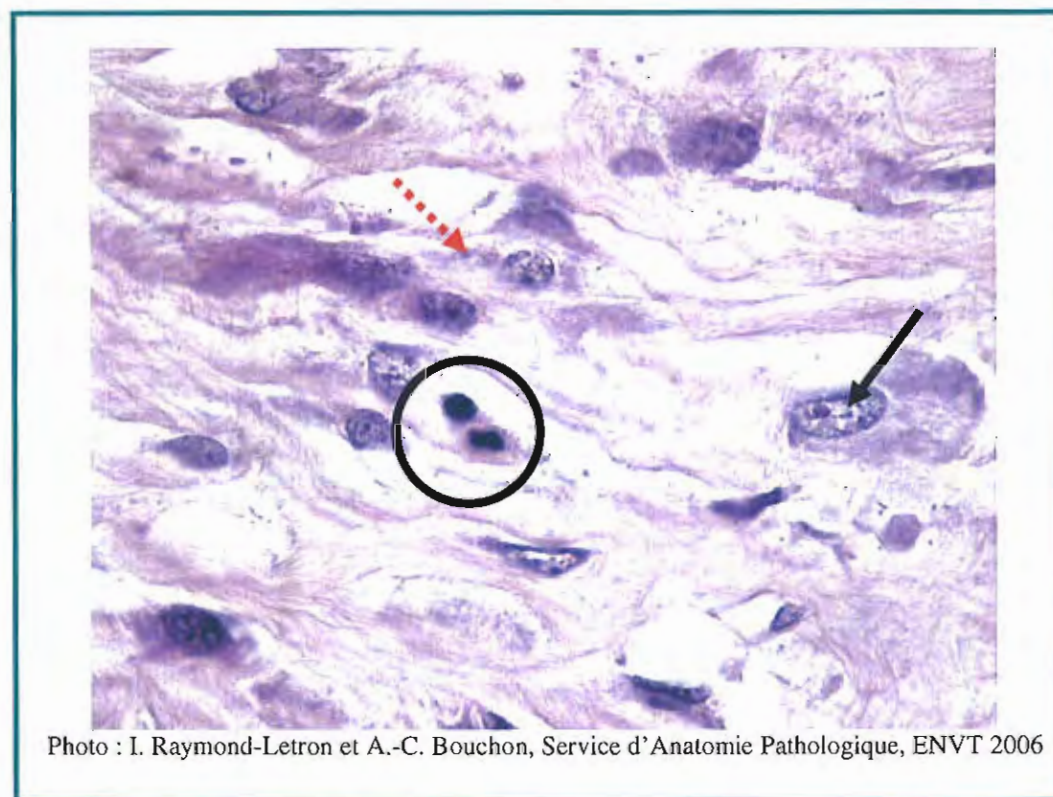


Photo : I. Raymond-Letron et A.-C. Bouchon, Service d'Anatomie Pathologique, ENVT 2006

Figure 2.11 : fibrosarcome : figure de mitose (mitonécrose, encadrée) – noyau ovale au nucléole bien visible (flèche noire) – cellule fusiforme à cytoplasme rubané et au noyau rond et nucléolé (flèche pointillé rouge) – HEx1000

Cas n°11 – 06/09 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an a été présentée à la consultation au mois de janvier 2006 pour une masse localisée sur le flanc droit. La propriétaire l'a détectée environ 4 mois et demi plus tôt. Elle a noté une évolution très lente, ce qui ne l'a pas amenée à consulter plus précocement.

- **Examen macroscopique :**

Cette masse est localisée au niveau de la mamelle abdominale droite et mesure environ 1,5 cm sur 2 cm. Aucune adhérence n'est notée à la palpation ni même lors de l'exérèse chirurgicale.

- **Analyse histologique :**

Au plus faible grossissement on observe la présence de larges structures lobulaires bien différenciées mais aussi d'une importante charpente conjonctive. Cette tumeur serait plutôt de type épithéliale mais à la limite du type épithélio-stromale.

Aux grossissements supérieurs, on note surtout la présence de structures alvéolaires tassées sans lumière bien visible ; de même, on ne distingue pas vraiment de structures canalaux aux lumières rondes et nettes. Certaines structures alvéolaires restent cependant bien différenciées. Au plus fort grossissement, les cellules épithéliales présentent un faible rapport nucléocytoplasmique. Leur noyau est basophile et le nucléole parfois visible très nettement.

On ne met en évidence aucune figure de mitose ni anomalies cytonucléaires.

- **Conclusion :**

Cette tumeur est vraisemblablement un adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire mais à la limite du fibroadénome. Elle reste bien sûr néanmoins une tumeur de nature bénigne.

Cas n°12 – 06/10 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 2 ans a été présentée à la consultation le 5 janvier 2006 pour une masse localisée au niveau de l'ars du côté gauche. Détectée 15 jours plus tôt, sa taille aurait triplé la dernière semaine.

- **Examen macroscopique :**

La masse est localisée au niveau de la 2^{ème} mamelle thoracique gauche et mesure environ 1,5 cm de diamètre. Dans ce cas là aussi aucune adhérence n'est notée que ce soit au plan musculaire ou cutané.

- **Analyse histologique :**

D'un point de vue général, cette tumeur est à classer dans la catégorie des tumeurs stromales malgré la présence d'une composante épithéliale minime repoussée vers l'extérieur. En effet, la part de tissu conjonctif est largement prépondérante.

Au grossissement supérieur, on remarque que la cellularité est particulièrement élevée. On note la présence en très grand nombre de mastocytes et même de granulocytes éosinophiles.

Au plus fort grossissement, les noyaux des cellules fusiformes du mésenchyme sont très gros et globuleux. Les nucléoles sont parfaitement visibles.

- **Conclusion :**

A la vue de ces observations et en l'absence de fibroblastes bien différenciés sans atypie cellulaires, on classera cette tumeur dans la catégorie des tumeurs malignes. Cette tumeur est un fibrosarcome.

Cas n°13 – 06/38 :

- ***Anamnèse :***

La rate âgée de 2 ans a été présentée en consultation le 27 janvier 2006 pour une masse localisée au niveau de l'ars du côté droit. Elle aurait seulement été détectée 4 jours plus tôt et vu sa taille on pourrait penser à une croissance rapide.

- ***Examen macroscopique :***

Cette masse mesure environ 1 cm sur 2 cm et est peu adhérente au plan musculaire. Aucune adhérence n'est en revanche notée au plan cutané.

- ***Analyse histologique :***

Nous classerons cette tumeur dans la catégorie des tumeurs épithéliales. En effet, la proportion de tissu conjonctif est très faible et on observe principalement des structures épithéliales qui semblent cependant avoir perdu leur architecture lobulaire normale bien différenciée. On peut noter la présence de dilatations canalaire kystiques.

Aux grossissements supérieurs, on remarque une faible proportion de structures alvéolaires. Les structures canalaire kystiques présentent une paroi monostratifiée parfois entourée de tissu conjonctif et sont, pour certaines, remplies de sécrétion (Illustration 2.12). Les cellules épithéliales bordantes sont cuboïdales.

Au plus fort grossissement, certaines cellules épithéliales semblent présenter une activité sécrétoire. Le rapport nucléo-cytoplasmique des cellules est faible et la présence des nucléoles plutôt discrète. Les noyaux sont basophiles et homogènes.

On n'observe aucune figure de mitose ni anomalie cellulaire ou nucléaire qui suggéreraient une nature maligne.

- ***Conclusion :***

Cette tumeur de nature bénigne est un **adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire.**

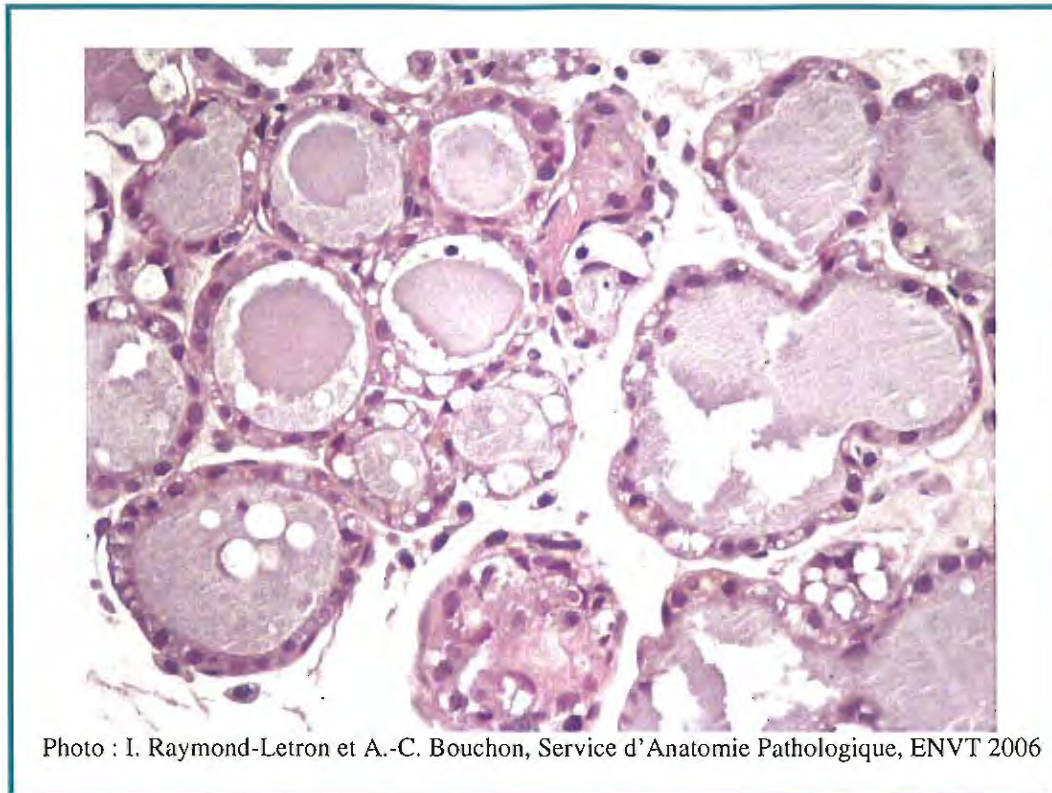


Figure 2. 12 : adénome de type glandulaire : structures tubulaires sécrétoires dilatées --
HEx400

Cas n°14 – 06/39 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 2 ans a été présentée à la consultation le 1^{er} février 2006 pour une masse localisée juste en arrière de la région axillaire côté gauche. Elle a été détectée 1 semaine plus tôt par la propriétaire qui a noté une évolution très rapide.

- **Examen macroscopique :**

La masse se situe au niveau de la 2^{ème} mamelle thoracique à gauche et mesure environ 5 cm sur 3cm. A la palpation, elle semble adhérente au plan musculaire et non au plan cutané. Cependant, la chirurgie n'a pas révélée d'adhérence particulière. Malgré sa taille importante, aucune lésion d'inflammation ou de nécrose n'est observée.

- **Analyse histologique :**

Considérant la taille du prélèvement, 2 coupes ont été effectuées. Ces 2 coupes sont traitées simultanément car elles présentent des caractéristiques similaires.

Aux plus faibles grossissements, les observations faites nous permettent de classer cette tumeur dans la catégorie des tumeurs mixtes épithélio-stromales. En effet, on peut mettre en évidence à la fois du tissu épithélial mammaire bien différencié et à la fois du tissu conjonctif fibreux. A ce grossissement rien ne nous permet de juger, pour l'instant, du caractère malin ou non de cette tumeur.

Au plus fort grossissement, le tissu conjonctif est abondant. Il est composé de cellules fusiformes qui sont associées aux fibres de collagène. Le nucléole des fibroblastes est très discret. Au niveau du composant épithélial, on retrouve des îlots alvéolaires bien différenciés et des structures canalaire bordées par une couche unique de cellules cuboïdales. Les lumières des éléments épithéliaux sont rondes et nettes. Aucune figures de mitose ni autres anomalies cytonucléaires ne sont mises en évidence.

- **Conclusion :**

Cette tumeur ne présente aucune caractéristique de malignité. C'est un **fibroadénome**.

Cas n°15 – 06/83 :

- **Anamnèse :**

Rate âgée de 2 ans et demi présentée à la consultation en février 2006 pour l'apparition de deux masses sous-cutanées. La première au niveau de l'encolure du côté droit détectée 1 semaine et demi plus tôt et dont l'évolution a été très rapide et la seconde en région inguinale du côté droit aussi détectée il y a 3 ou 4 mois et d'évolution progressive et plus lente.

- **Examen macroscopique :**

La première M1 répertoriée et localisée dans l'encolure juste en avant de l'antérieur droit mesure environ 3 cm de diamètre. La seconde, M2, mesure 4,5 cm x 3 cm. Aucune des deux masses ne présente d'adhérence aux tissus environnants.

A noter que l'exérèse de M1 s'est accompagnée de l'exérèse du nœud lymphatique adjacent.

- **Analyse histologique et conclusion :**

Les deux masses présentent des modèles histologiques différents et seront donc traitées séparément.

Au plus faible grossissement, on peut voir d'une part une portion de structure ganglionnaire lymphatique et d'autre part une association de deux autres types architecturaux. En effet, comme dans le cas n°1, il semblerait qu'une zone d'hyperplasie lobulaire soit associée à une zone tumorale vraisemblablement de nature épithéliale. La première zone étant constituée de tissu conjonctif et de plusieurs lobules riches en structures alvéolaires et canalaire normales.

Au niveau de la zone tumorale épithéliale, aux grossissements supérieurs, on note une prolifération de structures alvéolaires et canalaire parfois dilatées dont certaines sont remplies de sécrétion. Ces structures suivent un modèle d'architecture glandulaire et non papillaire.

Au plus fort grossissement, on remarque que ces structures sont bordées d'une seule couche de cellules épithéliales cuboïdales généralement vacuolisées. Le rapport nucléocytoplasmique est faible. Aucune figure de mitose ou autres atypies cellulaires n'est mise en évidence.

Cette masse M1 présente donc **deux lésions** associées : une **lésion non tumorale d'hyperplasie lobulaire** et une **lésion bénigne d'adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire**.

D'après les premières observations faites au faible grossissement, la masse M2 se classerait dans la catégorie des lésions tumorales épithéliales malignes. En effet, là encore la proportion de tissu conjonctif est très faible et une densité cellulaire très élevée est nettement remarquable. On note aussi la présence de nombreuses dilatations canalaire.

Aux grossissements supérieurs, les cellules épithéliales sont hyperbasophiles. Elles sont très tassées et parfois agencées en modèle cribriforme. Les lumières des structures alvéolaires et canalaire sont par endroits remplies de sécrétion.

Au plus fort grossissement, on observe une anisocytose et une anisocaryose associée à la présence de figures de mitose (Illustration 2.13). Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé et les nucléoles bien visibles. Cette tumeur ne semble pas infiltrante. On aperçoit aussi des mastocytes.

La masse M2 est un **carcinome canalaire cribriforme**.

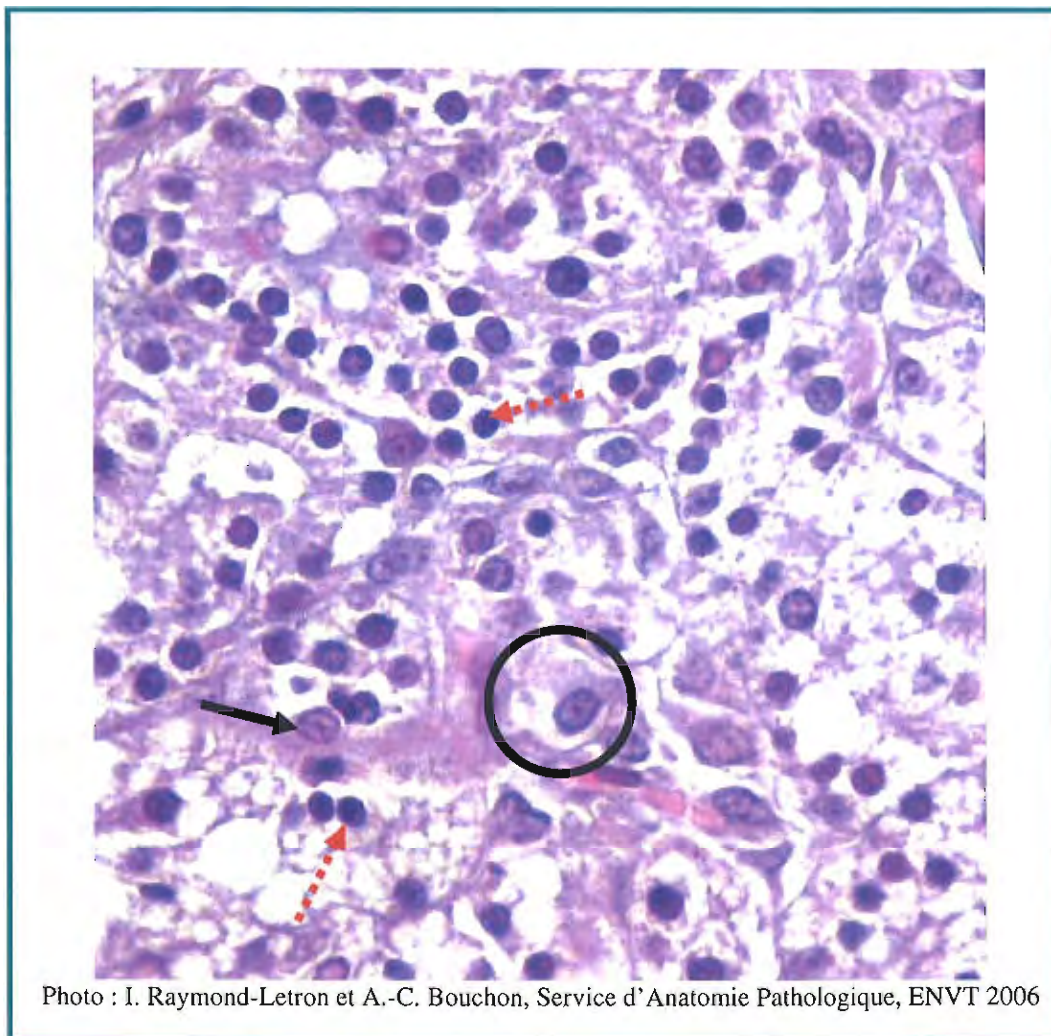


Photo : I. Raymond-Letron et A.-C. Bouchon, Service d'Anatomie Pathologique, ENVT 2006

Figure 2.13 : adénocarcinome : anisocytose (mégalyocytose encerclée) et anisocaryose [noyaux de grande taille au nucléole bien visible (flèche noire) et noyaux de petite taille (flèches pointillé rouges)] – HE x 400

Cas n°16 – Voir Cas n°10

- *Anamnèse :*

Ce cas est en fait la récurrence du cas n°10. L'évolution a, là encore, été rapide.

- *Examen macroscopique :*

La localisation est la même et la tumeur mesure environ 3,5 cm de diamètre. Cette fois-ci, à la palpation, l'adhérence semble se faire au tissu cutané et non musculaire.

- *Conclusion :*

Le même diagnostic de **fibrosarcome** est effectué après examen histologique.

Cas n°17 – 06/116 :

- *Anamnèse :*

La rate âgée de 2 ans et 3 mois a été présentée à la consultation en mars 2006 pour une masse localisée en région inguinale droite. Elle a été détectée 2 semaines plus tôt par la propriétaire qui a noté une évolution relativement rapide.

- *Examen macroscopique :*

La masse mesure environ 2 cm de diamètre. Aucune autre information n'a été recueillie ce jour là.

- *Analyse histologique :*

Au plus faible grossissement, on peut déjà dire que nous sommes en présence d'une tumeur épithélio-stromale. En effet, on peut observer du tissu épithélial mammaire bien différencié et du tissu conjonctif fibreux. On note aussi la présence de larges kystes. Cependant, à ce grossissement rien ne nous permet de classer avec certitude cette tumeur dans l'une ou l'autre des catégories : tumeur bénigne ou maligne.

Aux grossissements intermédiaires, on distingue plus nettement la présence d'une couche cellulaire unique bordant les kystes observés précédemment.

Au plus fort grossissement, le tissu conjonctif tient une place importante. Il est composé des cellules fusiformes caractéristiques au noyau basophile et au nucléole discret. On observe aussi des structures alvéolaires noyées dans le tissu conjonctif. On note la présence de structures lobulaires bien différenciées et d'autres ayant perdu leur organisation architecturale. La lumière des structures alvéolaires et canalaire est nette mais on remarque parfois que le pôle apical des cellules est tronqué. On peut aussi observer des sécrétions à l'intérieur. Ces structures sont bordées d'une seule couche cellulaire cuboïdale. Que ce soit au niveau du parenchyme ou du stroma, on ne rencontre aucune figure de mitose ou autres critères de malignité.

- *Conclusion :*

Cette tumeur bénigne est un **fibroadénome**.

Cas n°18 – 06/117 :

- **Anamnèse :**

La rate âgée de 1 an et demi a été présentée en consultation pour une masse localisée en région inguinale droite. Cette masse a été détectée 4 jours plus tôt par la propriétaire qui n'a pas noté de réelle évolution depuis.

- **Examen macroscopique :**

Cette masse mesure environ 2 cm de diamètre et est parfaitement mobilisable à la palpation : aucune adhérence n'est signalée.

- **Analyse histologique :**

Au plus faible grossissement, il paraît évident que nous sommes en présence d'une tumeur épithéliale. En effet, on observe des structures lobulaires délimitées entre elles par une charpente de tissu conjonctif (Illustration 2.14). Celui-ci est donc en très faible proportion.

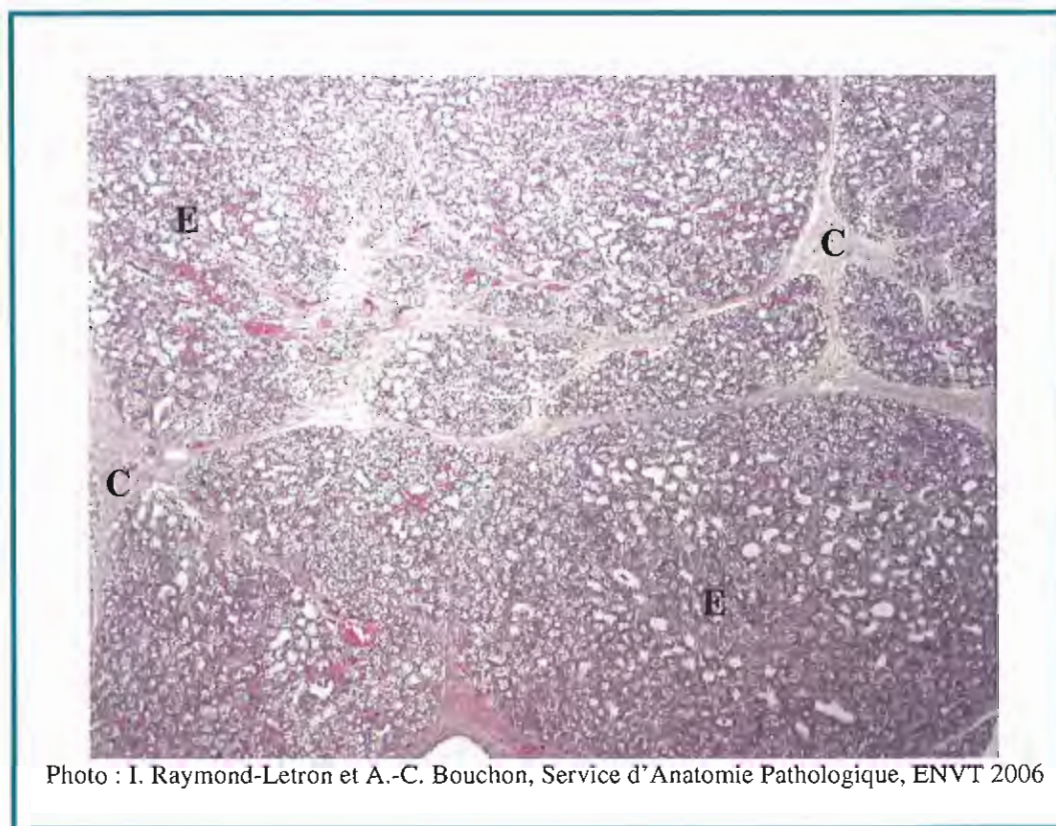


Photo : I. Raymond-Letron et A.-C. Bouchon, Service d'Anatomie Pathologique, ENVN 2006

Figure 2. 14 : adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire : structures lobulaires épithéliales (E) délimitées par une charpente de tissu conjonctif (C) – HE x 40

Aux grossissements intermédiaires, on note la présence de structures tubulaires et d'un grand nombre de structures alvéolaires qui gardent l'apparence de l'architecture mammaire normale. Ces structures sont bordées d'une couche unique de cellules épithéliales cuboïdales. La lumière des alvéoles est ronde, lisse et, par endroits, remplie de sécrétion. Aucune structure papillaire n'est mise en évidence.

Au plus fort grossissement, les cellules épithéliales présentent un faible rapport nucléocytoplasmique. Certaines sont vacuolisées. A l'intérieur des noyaux, le nucléole est petit et discret. On ne compte aucune figure de mitose (Illustration 2.15).

- **Conclusion :**

Cette tumeur, bénigne, est vraisemblablement un **adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire**.

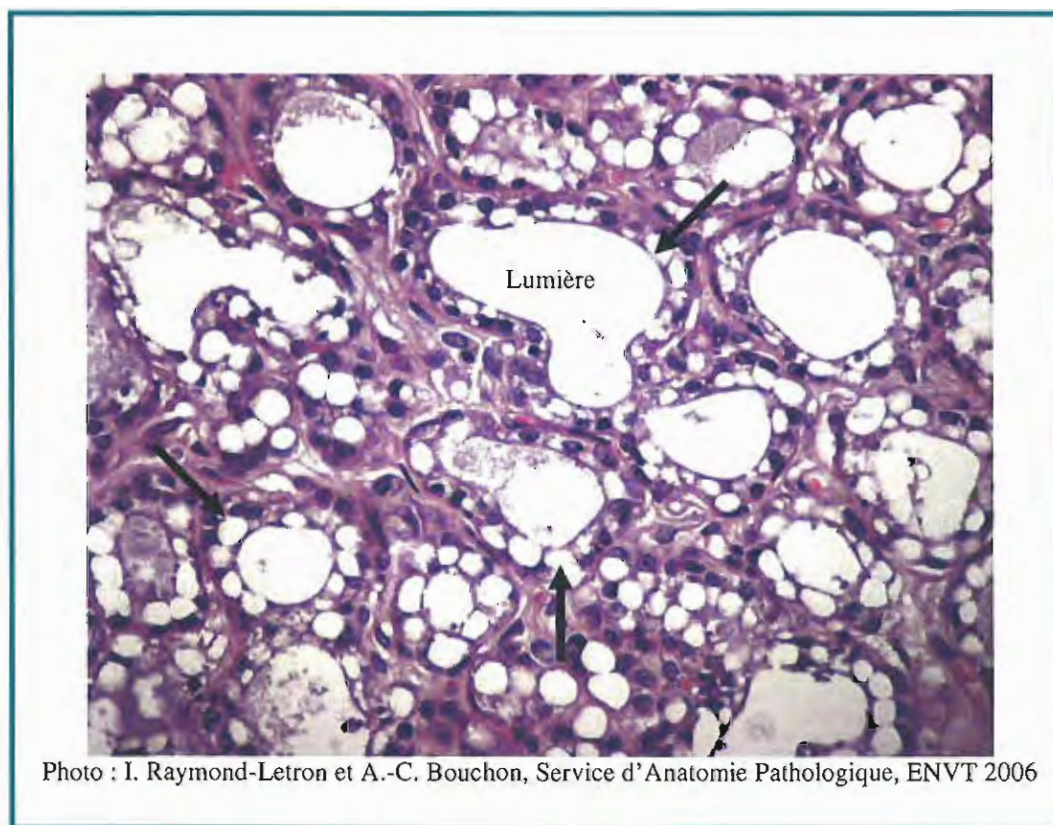


Figure 2. 15 : adénome de type glandulaire et de sous-type tubulaire : structures tubulaires et structures alvéolaires – flèches noires : vacuoles - HE x 400

Cas n°19 – 06/176 :

- **Anamnèse :**

Ce rat mâle âgé de 1 an a été présenté en consultation pour une masse apparue 5 mois plus tôt environ. D'après le propriétaire, la taille de la masse a considérablement augmenté durant les 15 derniers jours.

- **Examen macroscopique :**

Cette masse est adhérente au plan musculaire sous-jacent et l'exérèse est difficile. La masse est très vascularisée.

- **Analyse histologique :**

Au plus faible grossissement, cette tumeur semble être une tumeur épithéliale maligne. En effet, la proportion de tissu conjonctif est très faible et la densité cellulaire est très élevée.

On observe donc des structures alvéolaires et canalaire dont les lumières sont pour certaines remplies de sécrétion lactée rose et pour d'autres d'une substance bleue qui semble plus mucineuse (Illustration 2.16). Focalement, une partie de ces structures est bien différenciée ; cependant, le modèle d'agencement cellulaire qui prédomine est le modèle cribriforme dans lequel les cellules épithéliales sont tassées les unes contre les autres tout en laissant parfois la place à des différenciations tubulaires.

On note également au fort grossissement, la présence de mastocytes en très grand nombre.

Au niveau cellulaire, on observe les atypies caractéristiques des tumeurs malignes : anisocytose, basophilie, anisocaryose avec présence de nucléoles multiples parfois et bien évidemment des figures de mitose.

- **Conclusion :**

Nous classerons cette tumeur en fonction du modèle architectural prédominant à savoir dans la catégorie des **adénocarcinomes canauxaires cribriformes**.

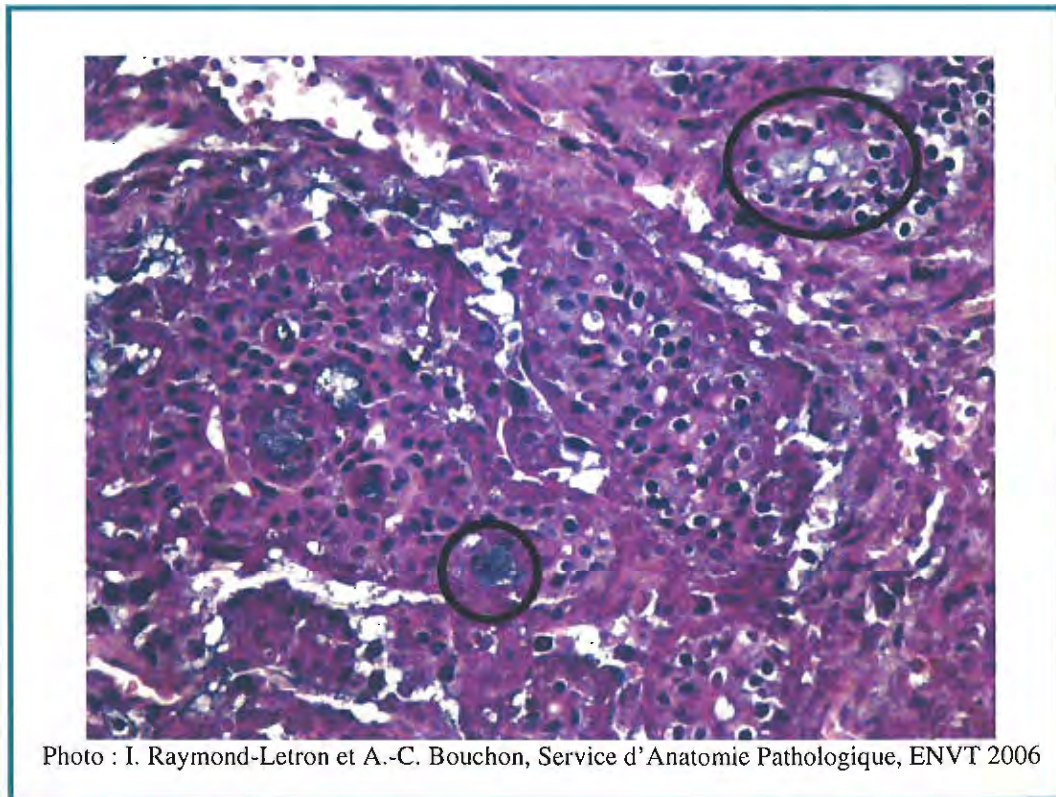


Photo : I. Raymond-Letron et A.-C. Bouchon, Service d'Anatomie Pathologique, ENVT 2006

Figure 2. 16 : adénocarcinome canalaire cribriforme : cellularité élevée + anisocytose / anisocaryose - différenciations tubulaires remplies de sécrétions mucineuses (encadrées) - HEx400

III – Discussion

Dans notre étude, l'incidence rapportée des tumeurs mammaires chez le rat est de 25,5%. On suppose cette incidence légèrement surévaluée compte tenu de l'approximation faite sur le nombre total de rat de notre population. En effet, dans certains cas, les rats sont venus en consultation par 2 ou plus pour des motifs tels que affections parasitaires ou affections respiratoires d'origine infectieuse. D'autre part, le même rat a aussi pu être comptabilisé plus d'une fois en ayant consulté pour des motifs différents.

L'étude bibliographique a rapporté une incidence variant de 30 à 50% ce qui est légèrement supérieur à la notre. Cependant, les études bibliographiques sont faites sur différentes souches de rat de laboratoire dont les origines génétiques sont considérées connues ce qui n'est pas le cas du rat domestique. Or, l'étude épidémiologique a permis de montrer qu'il existait très certainement un contrôle génétique de la prédisposition à l'apparition des tumeurs mammaires chez le rat.

Il est clair que les tumeurs mammaires font partie des motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés chez le rat domestique. Il est donc préférable de savoir gérer ce type de cas.

Notre étude a comptabilisé un seul mâle présenté pour tumeur mammaire soit 2,2% du nombre total de cas de tumeurs mammaires rencontrés sur notre période donnée. Si on se fie à l'expérience des vétérinaires travaillant dans la clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, cette fréquence d'apparition est très nettement surévaluée. Il est difficile de comparer nos résultats à ceux de l'étude bibliographique pour laquelle certaines études donnaient une fréquence d'apparition de 15-16% en moyenne chez le mâle et d'autres de 1% voire nulle. Cependant, il reste évident que la fréquence d'apparition est significativement différente entre les mâles et les femelles avec une très forte prédisposition chez les femelles. A noter que notre étude ne nous a pas permis de comparer la fréquence d'apparition chez les femelles entières et stérilisées car aucune des rates incluses n'avait subi d'ovariectomie.

La répartition des cas de tumeurs mammaires par tranche d'âge d'apparition nous révèle que les tumeurs mammaires peuvent apparaître très tôt chez des rats âgés de moins de 1 an et ce avec une proportion de 25% ce qui est non négligeable. Les 75% restant rassemblent des rats âgés de plus de 18 mois ce qui correspond bien aux données issues de l'étude bibliographique.

Plus précisément, notre étude nous révèle que pratiquement la moitié des cas de tumeurs mammaires (47,2%) apparaissent pour la première fois chez des rats âgés de 1 an et demi à 2 ans. Là encore, les résultats sont en corrélation avec les données bibliographiques sur la moyenne d'âge de détection par palpation hebdomadaire lors d'études sur la cancérogenèse.

En tout, 19 cas ont été envoyés en histologie. Sur ces 19 cas, 1 a récidivé au cours de l'étude ce qui nous ramène à 18 le nombre de cas différents de tumeurs. Or, sur ces 18 cas, 3 ont présenté de multiples masses, 1 associant tumeur bénigne et tumeur maligne. Le nombre total de masses différentes analysées s'élève donc à 22. Le tableau 2.3 répertorie les résultats histologiques.

Tableau 2. 3 : Répartition des cas de tumeurs mammaires en fonction du type histologique lésionnel

Type histologique lésionnel	Nombre de cas	Pourcentage
Adénome	7	31,8%
Adénocarcinome	5	22,7%
Fibrome	0	0
Fibrosarcome	2	9%
Fibroadénome	8	36,4%
Carcinosarcome	0	0

* Pourcentage sur l'échantillon total de 22 masses analysées.

A noter que dans 3 cas, des tumeurs bénignes (2 fibroadénomes et 1 adénome) étaient associées à des lésions non tumorales de type hyperplasie lobulaire ou lésions kystiques. L'incidence de tumeurs bénignes est de 68,2% contre 31,8% de tumeurs malignes dans notre étude. Ces résultats rejoignent les données bibliographiques. Cependant, la répartition des incidences des différents types histologiques ne correspond pas.

En effet, les adénomes sont considérés comme peu fréquents, toutes souches confondues, dans la bibliographie ce qui n'est pas le cas dans notre étude (31,8% d'incidence). Il en est de même pour les adénocarcinomes même si, dans ce cas là, les variations entre les différentes souches de rat semblent plus importantes. Nos résultats concernant l'incidence des fibroadénomes (36,4%) semblent correspondre avec les données bibliographiques où l'incidence moyenne varie de 20 à 40% chez les femelles de la plupart des souches de rats. Cependant, là encore, de très importantes variations semblent exister entre les différentes souches de rats. Dans les cas des autres types lésionnels (fibrome, fibrosarcome et carcinosarcome), aucune donnée chiffrée nous permettant la comparaison concernant leur incidence n'a été rapportée lors de l'étude bibliographique.

Comme nous l'avons vu précédemment, les origines génétiques du rat domestique sont inconnues. Ceci, associé à l'hypothèse de l'existence d'un contrôle génétique de la prédisposition au développement des tumeurs mammaires chez le rat, nous permettrait d'expliquer les différences que l'on peut rencontrer entre les résultats de notre étude et les données recueillies lors de l'étude bibliographique. Cependant, d'autres facteurs pourraient aussi l'expliquer. En effet, les données bibliographiques sont issues d'études pour lesquelles alimentation, facteurs environnementaux et statut hormonal sont en général contrôlés ou du moins connus ou identiques pour chaque animal ; or, il nous est impossible, dans le cas d'une étude sur les rats domestiques présentés en consultation pour des motifs de tumeurs mammaires de maîtriser tous ces paramètres qui sont différents pour chaque rat étudié et inconnus pour nous.

Notre étude nous a aussi permis d'évaluer le taux de récurrences des tumeurs mammaires. En effet, sur les 45 cas de tumeurs mammaires différents, 6 ont récidivé soit un taux de 13,3% de récurrences. Sur les 6 rats qui ont présenté des récurrences, 4 ont été intégrés à l'étude histologique à un moment donné : 2 présentaient des tumeurs bénignes (fibroadénomatose) et les 2 autres des tumeurs malignes (fibrosarcome et adénocarcinome). La récurrence ne semble donc pas être une caractéristique de l'agressivité de la tumeur.

IV – Cas Clinique

A- Motif de consultation

Le motif de consultation est généralement l'apparition d'une masse sous cutanée. Comme nous l'avons vu précédemment, la distribution du tissu mammaire est très large et la masse peut apparaître en n'importe quelle localisation de la région cervicale à la région inguinale.



Figure 2. 17 : Masse sous-cutanée chez un rat

Photo : A.-C. Bouchon, Clinique des NAC, ENVT 2006

B- Anamnèse et commémoratifs

Au cours de la consultation, sont demandées les informations concernant l'animal : son âge, son sexe, s'il est stérilisé ou non. Un maximum d'informations sur l'âge d'apparition de la masse sous cutanée et sa vitesse d'évolution doit être recueilli.

C- Examen clinique et Diagnostic différentiel

Après avoir noté la localisation exacte de la masse sous cutanée, on détermine, par palpation, sa consistance, sa taille et son degré d'adhérence aux tissus environnants.

Les hypothèses diagnostiques à prendre en compte sont :

- abcès
- tumeur
- kyste
- nodule de nature inflammatoire

Lors de toute suspicion de tumeur mammaire, l'examen clinique général doit comprendre une palpation des nœuds lymphatiques et une auscultation respiratoire pour faire le bilan d'extension tumoral.

D- Diagnostic et traitement

Une fois le diagnostic de tumeur mammaire établi, on procède à son exérèse chirurgicale.

1- Matériel utilisé



Figure 2. 18 : Instruments chirurgicaux utilisés pour l'exérèse

Photo : A.-C. Bouchon. Clinique des NAC. ENVT 2006

Pour pratiquer l'exérèse chirurgicale d'une tumeur mammaire chez le rat, il faut disposer d'une boîte d'instruments chirurgicaux de chirurgie cutanée stérilisés, d'une lame de bistouri n°11 et du manche adapté. A la Clinique des Nouveaux Animaux de Compagnie de l'ENVT, nous utilisons du fil résorbable pour les ligatures éventuelles mais aussi pour la suture cutanée. En effet, la contention du rat pour le retrait des points est assez difficile et l'utilisation de fil résorbable ne gêne en aucun cas la cicatrisation. On utilise du fil de décimale 1,5 (Vicryl® 4-0).

2- Anesthésie

A la Clinique, les NAC sont le plus souvent anesthésiés à l'isoflurane. En effet, l'utilisation d'un gaz comme anesthésique permet un plus grand confort et une plus grande sécurité pour la chirurgie.



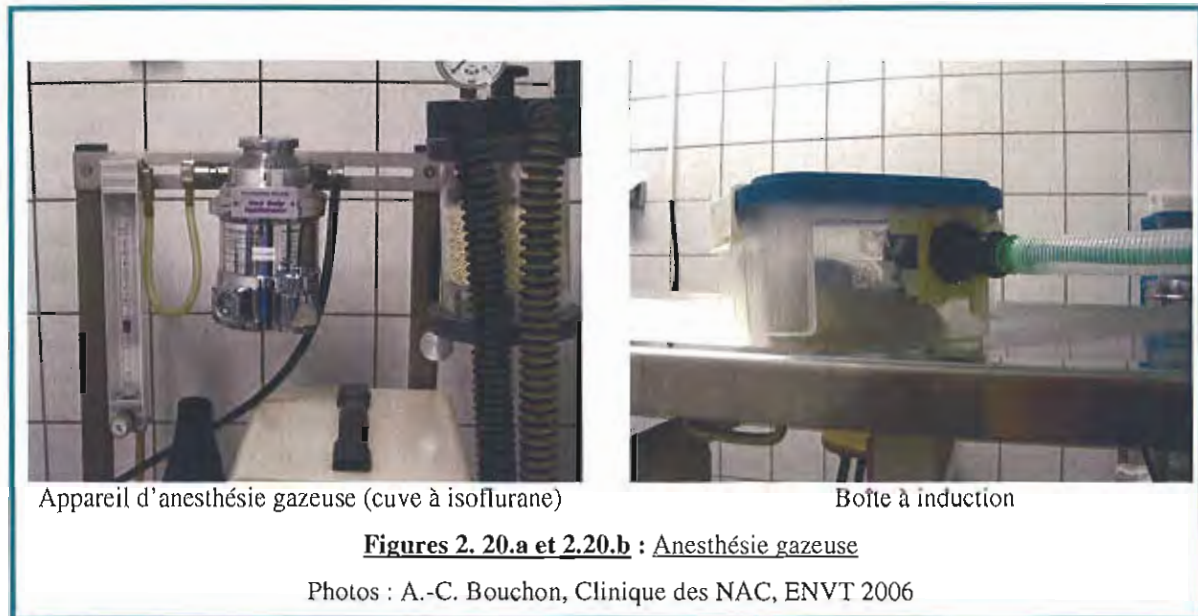
Figure 2. 19 : Protocole anesthésique et antalgique

Photo : A.-C. Bouchon, Clinique des NAC, ENVT 2006

La diète pré-opératoire n'est pas obligatoire chez le rat. Le réveil est très rapide après une anesthésie au gaz et l'animal peut être rendu quelques heures après la chirurgie. Les rats étant très sensibles à l'hypothermie, c'est un des paramètres à surveiller durant et suivant la chirurgie. A la clinique, pour prévenir ce phénomène, on utilise un tapis chauffant durant l'intervention et si le réveil est lent, les rats sont déposés dans une couveuse.

Le protocole utilisé inclut aussi une injection de meloxicam (Metacam®) à la dose de 0,1ml/kg en SC en phase pré-anesthésique. En effet, l'utilisation d'Anti Inflammatoire Non Stéroïdien permet une meilleure analgésie pendant et après l'opération, qui peut être très lourde au vu de la taille de certaines tumeurs. L'induction à l'isoflurane se fait donc dans une boîte à l'intérieur de laquelle est envoyé de l'isoflurane à 5%. L'entretien de l'anesthésie se fait avec de l'isoflurane

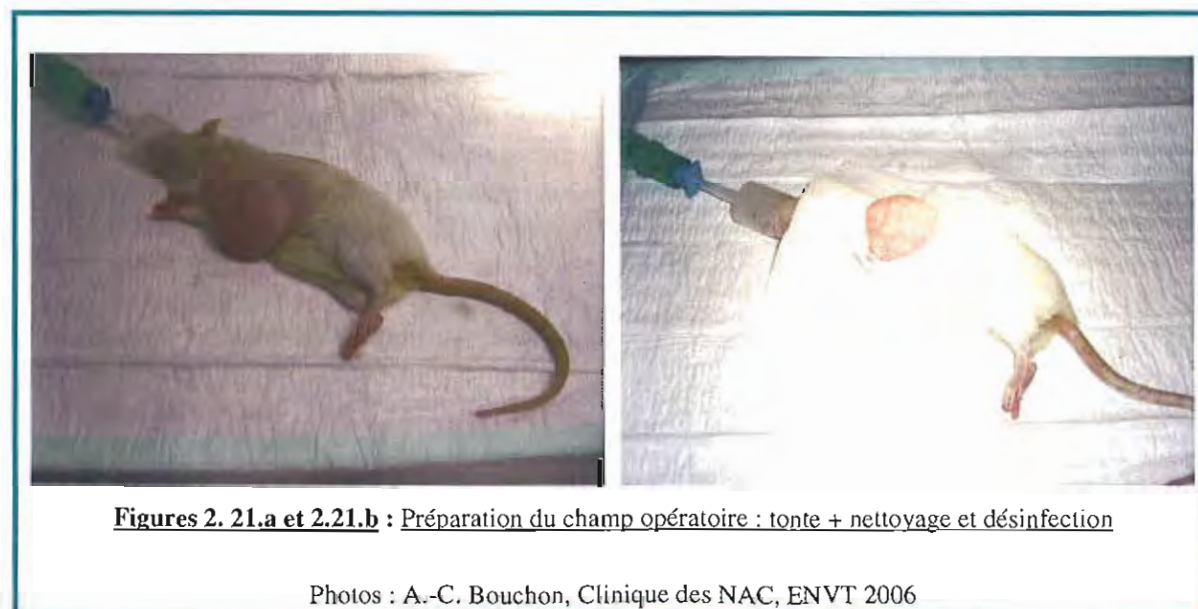
à 2%. Il est bien évidemment possible d'ajuster la profondeur de l'anesthésie en fonction des éventuelles fuites de gaz au niveau du masque.



Le protocole d'anesthésie fixe utilisé en alternative chez le rat consiste en une injection intra-péritonéale d'un mélange de xylazine (Rompun 2%®) et de kétamine. On mélangera donc 0,5ml/kg de Rompun 2%® à 0,9ml/kg de Kétamine VIRBAC 1000® ou Imalgène 1000®.

3- Préparation du champ opératoire

L'animal est donc branché au circuit d'anesthésie gazeuse par l'intermédiaire d'un masque. On effectue la tonte de la zone opératoire qui comprend la totalité de la masse. Une tonte plus large est déconseillée pour limiter les pertes de chaleur. On procède ensuite au nettoyage et à la désinfection de la zone en suivant la méthode habituelle. Il est possible d'utiliser une compresse stérile, trouée à la dimension de la masse, comme champ opératoire.



4- Technique chirurgicale

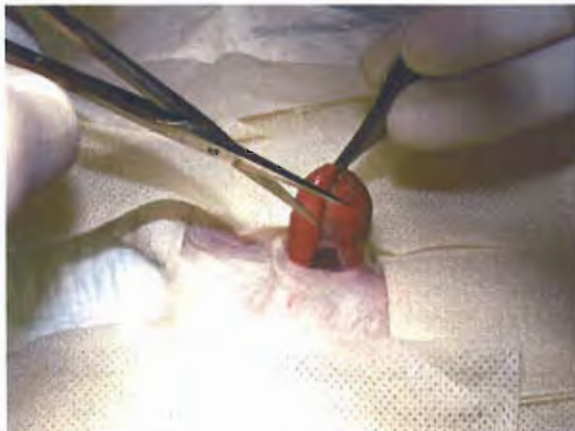
La description suivante est basée sur l'exemple d'une tumeur mammaire mesurant 1cm de diamètre environ, non infiltrante, et localisée en région inguinale gauche. L'exérèse de cette tumeur est donc très facile.



1- Incision sur la tumeur



2- Extériorisation de la tumeur

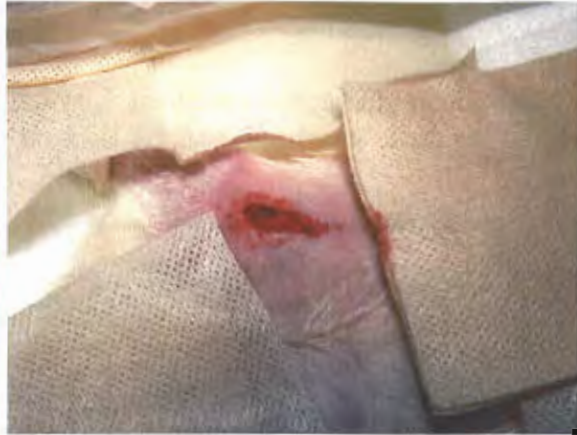


3, 4, 5, 6- Dissection préalable à l'exérèse de la tumeur – Attention à l'hémostase, ligature



des vaisseaux si nécessaire.

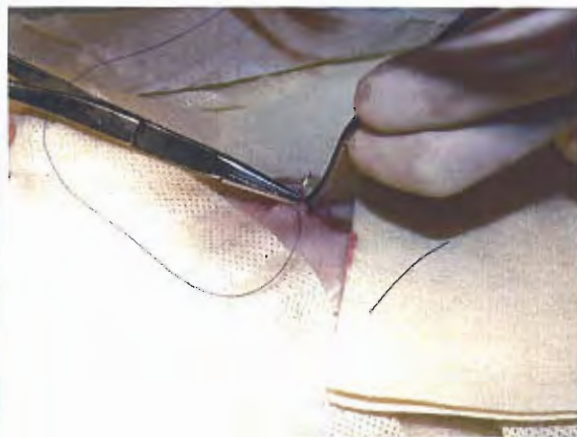
Photos : S. Plumey, Clinique des NAC, ENVT 2006



7- Ouverture cutanée après exérèse de la tumeur



8- Vue d'ensemble : tumeur après exérèse



9- Suture du plan cutané seul au fil résorbable



10- Plaie chirurgicale après suture en points simples

Photos : S. Plumey, Clinique des NAC, ENVT 2006

Figure 2. 22 : ensemble de photos sur la technique chirurgicale

E- Suivi

En pratique, pour des cas de récurrences très fréquentes avec forte hypothèse de tumeur maligne pour lesquelles on ne souhaite pas ré-intervenir chirurgicalement (les analyses histologiques ne sont pas systématiques en règle générale), il est possible d'instaurer un traitement palliatif en cure d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (Metacam® par voie orale une fois par jour) associé éventuellement à une cure d'antibiotique (Baytril® par voie orale matin et soir) si la tumeur est nécrosée.

CONCLUSION

Les tumeurs mammaires chez le rat domestique ont une incidence relativement élevée ce qui en fait un motif de consultation fréquent en clientèle. Notre étude, réalisée sur des rats présentés en consultation, associée au recueil de données bibliographiques sur le sujet nous a permis de cerner les caractéristiques épidémiologique et clinique de cette affection. Les tumeurs mammaires touchent les mâles et les femelles avec une proportion significativement plus élevée chez ces dernières. Elles sont le plus souvent bénignes. Le taux de récurrence n'est pas négligeable mais ne semble pas caractéristique de l'agressivité de la tumeur. L'exérèse chirurgicale de la tumeur est primordiale pour améliorer le confort de vie de l'animal. Même si l'ovariectomie effectuée vers la puberté est un facteur de prévention de l'apparition des tumeurs, il est rare que des rats aussi jeunes soient présentés en consultation pour une première visite après achat.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Melle BOUCHON Anne-Cécile

a été admis(e) sur concours en : 1999

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 6 Juillet 2006

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Jacques DUCOS de LAHITTE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

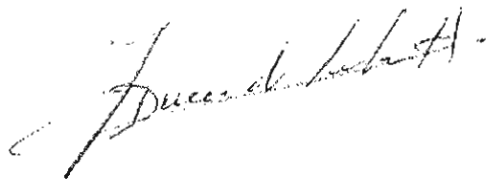
Melle BOUCHON Anne-Cécile

intitulée :

Approche épidémiologique et clinique des tumeurs mammaires chez le rat domestique : Etude bibliographique et expérimentale sur une population de rats en clientèle

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Jacques DUCOS de LAHITTE

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jean Paul SEGUELA

Vu le : 18 DEC. 2006
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU



BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALTMAN N.H., GOODMAN D.G.
Neoplastic diseases
In : BAKER M.J., LINDSEY J.R., WEISBROTH S.H. (eds).
The laboratory rat – volume I – Biology and diseases.
New York : Academic Press, 1979. 334-376.
- [2] BANKS W.J.
Section I : General principles of histology
In : BANKS W.J.
Applied veterinary histology. Third edition.
St Cerus : Mosby – Year Book, Inc., 1993, 2-20
- [3] BARNIOL K.
Pathologie de la reproduction et de l'appareil urinaire chez les rongeurs.
Th. : Med.vet. : Toulouse : 2004-TOU 3, 4114
- [4] BENNETT R.A., MULLEN H.S.
Soft tissue surgery.
In : QUESENBERRY K. E., CARPENTER J.W.
Ferrets, rabbits and rodents – Clinical medicine and surgery. Second edition.
St Louis : Saunders, 2004, 316-328
- [5] BIHUN C.
Basic anatomy, physiology, husbandry, and clinical techniques.
In : QUESENBERRY K. E., CARPENTER J.W.
Ferrets, rabbits and rodents – Clinical medicine and surgery. Second edition.
St Louis : Saunders, 2004, 286-298
- [6] BOORMAN G.A., WILSON J.T., VAN ZWIETEN M.J., et al.
Mammary gland
In : BOORMAN G.A., EUSTIS S.L., ELWELL M.R., et al.
Pathology of the Fisher Rat
San Diego : Academic Press, Inc., 1990, 295-313
- [7] BOUCHON A.-C., LEVEQUE F.
Rappel : Antibiothérapie chez les Rongeurs et les Lagomorphes.
Formation théorique de T1 Pro – Optionnel Nouveaux Animaux de Compagnie.
Toulouse, 2005.
- [8] BULLIOT C.
Volumineuse masse chez un rat (*Rattus norvegicus*).
Prat. Ani. Sauv. Exot., 2005, **5.2**, 9-10.
- [9] BUREK J.D.
Pathology of aging rats
West Palm Beach : CRC Press, Inc., 1978, 225p.

- [10] DONNELLY T.M.
Disease problems of small rodents.
In : QUESENBERRY K. E., CARPENTER J.W.
Ferrets, rabbits and rodents – Clinical medicine and surgery. Second edition.
St Louis : Saunders, 2004, 299-315
- [11] GREENACRE C.B.
Spontaneous tumors of small mammals.
Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract., 2004, **7**, 3, 625-651.
- [12] GREENE E. C.
Anatomy of the rat.
New York ; London : Hafner Publishing Company, 1968. 370p.
- [13] GUITTIN P.
Pathologie nutritionnelle des rongeurs et lagomorphes. Congrès CNVSPA. 24, 25, 26 novembre 1995.
- [14] GUZMAN R.C., YANG J., RAJKUMAR L. et al.
Hormonal prevention of breast cancer : mimicking the protective effect of pregnancy
Physiology, 1999, **96**, 2520-2525.
- [15] HARKNESS J.E., WAGNER J.E.
The biology and medicine of rabbits and rodents. Fourth edition.
Baltimore : Williams and Wilkins editions, 1995. 372p.
- [16] HOTCHKISS C.E.
Effects of surgical removal of subcutaneous tumors on survival of rats.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1995, **206**, 10, 1575-1579.
- [17] HRAPKIEWICZ K., MEDINA L., HOMES D.
Clinical medicine of small mammals and primates – an introduction. Second edition.
London : Manson publishing, The veterinary press, 1998. 31-56.
- [18] KAMIYA K., NITTA Y., NIWA O., et al.
Susceptibility of mammary glands to carcinogenesis
In : MOHR U., DUNGWORTH D.L., CAPEN C.C. (Eds.)
Pathology of the aging rat
Washington D.C. : International Life Sciences Institute, 1994, 477-482
- [19] KOHN D.F., CLIFFORD C.B.
Biology and disease of rats.
In : FOX J.G., ANDERSON L.C., LOEW F.M., QUIMBY F.W. (eds).
Laboratory animal medicine. Second edition.
San Diego, London : Academic Press, Elsevier Science, 2002. 121-165.
- [20] KREMER R.
Utilisation des anti-inflammatoires et des anesthésiques chez les rongeurs et lagomorphes de compagnie.

Th. : Med.vet. : Lyon : 2003- 069

[21] LEVEQUE F.

Chirurgie des Lagomorphes, Rongeurs et Furets : Anesthésie et chirurgies de convenance
Formation théorique de T1 Pro – Optionnel Nouveaux Animaux de Compagnie.
Toulouse, 2005.

[22] LEVEQUE F.

Cas clinique : Rat femelle, masse sur le flanc.
Formation théorique de T1 Pro – Optionnel Nouveaux Animaux de Compagnie.
Toulouse, 2005.

[23] MAEDA K.-I., OHTUERA S., TSUKAMURA H.

Physiology of reproduction.

In : HRINKE G.J. (ed.). The handbook of experimental animals – The laboratory rat.
San Diego, London : Academic Press, 2000. 145-176.

[24] MAJIKA J., VAN ZWIETEN M.J., LUZ A.

Mammary neoplasms in rats and mice.

In : BANNASCH P., GOSSNER W.

Pathology of neoplasia and preneoplasia in Rodents – EULEP Color Atlas.
Stuttgart, New York : Schattauer, 1994. 179p.

[25] MARCANTONIO D., CHALIFOUR L.E., ALAOUI-JAMALI M.A., et al.

Cloning and characterisation of a novel gene that is regulated by estrogen and is associated
with mammary gland carcinogenesis.

Endocrinology, 2001, **142** (6) : 2409-2418

[26] NAKAZAWA M., TAWARATANI T., UCHIMOTO H. *et al.*

Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats.

Exp. Anim., 2001, **50** (2) : 99-103

[27] O'MALLEY B.

Section four : Small mammals

In : Clinical anatomy and physiology of exotic species. Structure and function of mammals,
birds, reptiles and amphibians.

Edinburgh : Elsevier saunders, 2005, 165-261.

[28] POPESKO P., RAJITOVA V., HORAK J.

A colour atlas of anatomy of small laboratory animals. Volume two : rat – mouse – hamster
London : Wolfe Publishing Ltd, 1992. 253p.

[29] RAJKUMAR L., GUZMAN R.C., YANG J. et al.

Prevention of mammary carcinogenesis by short-term estrogen and progestin treatments

Breast Cancer Res., 2003, **6**, R31-R37

[30] RAYMOND S.

Consultations et dominantes pathologiques du rat.

Point Vet., 2005, **36**, 260 : 30-37.

[31] ROGER T. (Page consultée le 11 Octobre 2006)
Site de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.
Adresse URL : http://www.vet-lyon.fr/ens/expa/cours/anatcomparee/anatcomp_snc.htm

[32] ROGERS A.E.
Factors that modulate chemical carcinogenesis in the mammary gland of the female rat.
In : JONES T.C., MOHR U., HUNT R.D. (eds.)
Integument and mammary glands
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg : 1989, 304-313

[33] RUSSO I.H., RUSSO J.
Aging of the mammary gland
In : MOHR U., DUNGWORTH D.L., CAPEN C.C. (Eds.)
Pathology of the aging rat
Washington D.C. : International Life Sciences Institute, 1994, 447-458

[34] RUSSO J., RUSSO I.H., VAN ZWIETEN M.J., *et al.*
Classification of neoplastic and non neoplastic lesions of the rat mammary gland.
In : JONES T.C., MOHR U., HUNT R.D. (eds.)
Integument and mammary glands
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg : 1989, 275-303.

[35] SACKSTEDER M.R.
Brief communication : occurrence of spontaneous tumors in the germfree F344 rat.
J. Natl. Cancer Inst., 1976, **57**, 6 : 1371-1373

[36] SIVARAMAN L., HILSENBECK S.G., ZHONG L. *et al.*
Early exposure of the rat mammary gland to estrogen and progesterone blocks co-localization of estrogen receptor expression and proliferation.
J. Endocrinol., 2001, **171** : 75-83

[37] SIVARAMAN L., CONNEELY O.M., MEDINA D., *et al.*
P53 is a potential mediator of pregnancy and hormone-induced resistance to mammary carcinogenesis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, **98**, 22 : 12379-12384

[38] TALON A.
Enquête sur les dominantes pathologiques des nouveaux animaux de compagnie, rongeurs et lagomorphes auprès de 200 vétérinaires canins.
Th. : Med.vet. : Lyon : 1999 – 05

[39] TONETTI D.A.
prevention of breast cancer by recapitulation of pregnancy hormone levels
Breast Cancer Res., 2003, **6**, 1

[40] Université Autonome de Barcelone – Faculté vétérinaire
Presa de mostres i processament rutinari per l'estudi histologic
Cours du service d'Anatomie Pathologique.

[41] VAN ZWIETEN M.J., HOGENESCH H., MAJIKA J.A., et al.
Non neoplastic and neoplastic lesions of the mammary gland
In : MOHR U., DUNGWORTH D.L., CAPEN C.C. (Eds.)
Pathology of the aging rat
Washington D.C. : International Life Sciences Institute, 1994, 459-475

[42] WISEMAN R.A.
Breast cancer hypothesis : a single cause for the majority of cases.
J. Epidemiol. Community Health, 2000, **54** : 851-858

Toulouse, 2007

NOM : BOUCHON

Prénom : ANNE-CECILE

TITRE :

APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES TUMEURS MAMMAIRES CHEZ LE RAT DOMESTIQUE (*Rattus norvegicus*) : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET EXPERIMENTALE SUR UNE POPULATION DE RATS EN CLIENTELE

RESUME :

De nos jours, le rat domestique (*Rattus norvegicus*) est l'un des Nouveaux Animaux de Compagnie les plus courants en consultation vétérinaire. Les tumeurs mammaires représentent un des motifs de consultation les plus fréquemment rencontrés. Il est donc important de savoir les gérer en pratique courante. Dans une première partie, sont rappelés les critères anatomiques et physiologiques de la fonction de reproduction chez le rat et les éléments sur l'anatomie et le développement du tissu mammaire sain. Sont rassemblées aussi les données bibliographiques relatives aux tumeurs mammaires spontanées chez les rats de laboratoire. Dans une deuxième partie, nous effectuons une étude histologique et épidémiologique à partir d'un échantillon d'une population de rats présentés en consultation. Enfin, la gestion d'un cas de tumeur mammaire est présentée sous la forme d'un cas clinique à l'issue de la deuxième partie.

MOTS-CLES : RAT, TUMEUR MAMMAIRE, EPIDEMIOLOGIE, CLINIQUE, HISTOLOGIE

ENGLISH TITLE :

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL APPROACH OF THE DOMESTICAL RAT (*Rattus norvegicus*) MAMMARY TUMORS : BIBLIOGRAPHICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON A RAT POPULATION IN PRACTICE.

ABSTRACT :

By days, the domestic rat (*Rattus norvegicus*) is one of the most frequent new pets in veterinary consultation. Mammary tumors represent one of the most frequently encountered cause of consultation in practice. So it's important to know how to manage it in practice. In a first part, are remembererd anatomical and physiological criteria of the reproductive function in rats and informations concerning healthy mammary tissue anatomy and development. Are assembled also bibliographical data about spontaneous mammary tumors in laboratory rats. In a second part, we carry out an epidemiological and histological study from a sample of a population of rats presented in consultation. Last, the conduct of a case of mammary tumor is presented as a clinical case at the end of the second part.

KEYWORDS : RAT, MAMMARY TUMOR, EPIDEMIOLOGY, CLINICAL, HISTOLOGY