



**HAL**  
open science

# Evolution des caractéristiques des carcinomes mammaires invasifs félines et leur survie associée entre 2004 et 2023

Marine Richard

► **To cite this version:**

Marine Richard. Evolution des caractéristiques des carcinomes mammaires invasifs félines et leur survie associée entre 2004 et 2023. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04848908

**HAL Id: dumas-04848908**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04848908v1>**

Submitted on 19 Dec 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation**

---

ANNÉE 2024 – Thèse n° 96

## **ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES DES CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FÉLINS ET LEUR SURVIE ASSOCIÉE ENTRE 2004 ET 2023**

### **THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

### **DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant  
l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 21 octobre 2024

par

**Marine RICHARD**

sous la direction de

**Frédérique NGUYEN**

Président du jury : Monsieur Jean-François BRUYAS, Professeur à Oniris

Membres du jury : Madame Frédérique NGUYEN, Maître de Conférences à Oniris

Madame Julie HERVÉ, Professeure à Oniris



# École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNÉE 2024 – Thèse n° 96

## ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES DES CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FÉLINS ET LEUR SURVIE ASSOCIÉE ENTRE 2004 ET 2023

### THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

### DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant  
l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 21 octobre 2024

par

**Marine RICHARD**

sous la direction de

**Frédérique NGUYEN**

Président du jury : Monsieur Jean-François BRUYAS, Professeur à Oniris

Membres du jury : Madame Frédérique NGUYEN, Maître de Conférences à Oniris

Madame Julie HERVÉ, Professeure à Oniris

## Liste des membres du corps enseignant d'Oniris VetAgroBio

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
Responsable : <b>Emmanuel JAFFRES</b> – Adjointe : <b>Frédérique NGUYEN</b>		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (MC Stagiaire) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr)	Julie HERVE (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC) Florian CHOCTEAU (MC stagiaire)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC) Pierre CORDIER (CERC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Judith LORANT (MC stagiaire)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
Responsable : <b>Raphaël GUATTEO</b> – Adjoint : <b>Jean-Michel CAPPELIER</b>		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC HDR) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC) Aurore BOISHARDY (CERC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (MC) Bruno LE BIZEC (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Marie-France PILET (Pr)

## Département DSC Sciences cliniques

Responsable : **Olivier GAUTHIER** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC)	Claude GUINTARD (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass) Vincent BRUET (MC)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

## Département GPA Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Vanessa JURY** – Adjointe : **Cyril TOUBLANC**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

## Département MSC Management, statistiques et communication

Responsable : **Jean-Michel GALIHARRET** – Adjointe : **Sibylle DUCHAINE**

Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALIHARRET (MC)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Franck INSGNARES (IE)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

## Formations Techniciens supérieurs

Responsable : **Laurence FRERET**

	Laurence FRERET (PCEA) Françoise BRICHET (IAE)	Christophe CARON (PLPA) Virginie MAGIN (Ens.cont.)
--	---	---

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,  
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,  
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel,  
Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

## Protection des droits d'auteur et plagiat

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : RICHARD Marine, Emilie, Julie
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : *Évolution des caractéristiques des carcinomes mammaires félines et leur survie associée entre 2004 et 2023*
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- École de soutenance : Oniris : École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 150 p.

*Le défaut de citation est considéré comme du plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et passible de sanction allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 300 000 euros d'amende.*

## Remerciements

À **Monsieur Jean-François BRUYAS**,

*Professeur en Biotechnologies et Pathologie de la Reproduction à Oniris,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommage respectueux.

À **Madame Frédérique NGUYEN**,

*Maître de Conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à Oniris,*

Pour votre encadrement et vos conseils avisés, votre gentillesse et votre bonne humeur tout au long de ce travail de thèse,

Sincères remerciements.

À **Madame Julie HERVE**,

*Professeure en Physiologie Fonctionnelle, Cellulaire et Moléculaire à Oniris,*

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,

Sincères remerciements

À ma famille et mes amis,

Pour m'avoir soutenue depuis le début de mon parcours, cru en moi tout au long de ma rédaction et rassurée lors de mes quelques périodes de doutes,

Merci.



## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des annexes.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	16
Liste des abréviations .....	17
Introduction générale et objectifs.....	18
PARTIE I/ ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : Carcinomes mammaires félines, nouveautés depuis 15 ans ..	19
I. Épidémiologie et facteurs de risque actualisés.....	20
A. Fréquence et incidence .....	20
B. Caractéristiques épidémiologiques.....	21
II. Mise à jour des caractéristiques cliniques .....	22
A. Présentation clinique et comportement biologique.....	22
B. Stades cliniques et description du stade histologique.....	22
III. Caractérisation histopathologique et nouveautés.....	25
A. Types histologiques et dernière classification .....	25
B. Grade histologique et modifications récentes .....	26
IV. Traitements et avancées récentes.....	28
A. Recommandations chirurgicales .....	28
B. Thérapies anticancéreuses adjuvantes .....	29
1. Chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante .....	29
2. Radiothérapie loco-régionale.....	30
3. Autres thérapies novatrices inspirées du traitement du cancer du sein chez la femme...30	
PARTIE II/ ÉTUDE EXPÉRIMENTALE : Évolution des caractéristiques des carcinomes mammaires invasifs félines et leur survie associée entre 2004 et 2023.....	32
I. Matériels et méthodes.....	33
A. Sélection des cas .....	33
1. Constitution de la cohorte récente .....	33
a) Critères histologiques de sélection .....	33
b) Recueil des informations cliniques.....	33
c) Critères épidémiocliniques de sélection.....	34
2. Constitution de la cohorte historique .....	35
3. Résumé des critères d'inclusion et d'exclusion.....	35

B.	Enrichissement de la base de données.....	35
1.	Données épidémio-cliniques relatives aux chattes.....	36
2.	Données relatives aux carcinomes et leur prise en charge .....	36
3.	Données relatives à la progression de la maladie.....	37
4.	Données relatives au devenir des chattes .....	38
C.	Méthodes et données histopathologiques.....	38
1.	Préparation des lames histopathologiques.....	38
2.	Méthodes immunohistochimiques.....	39
a)	Détermination de la nature invasive ou in situ : protéine p63 .....	39
b)	Recherche de métastases ganglionnaires : pancytokératine.....	39
c)	Visualisation d'invasion lymphovasculaire : LMO2.....	40
3.	Lecture des lames et caractéristiques histologiques .....	41
a)	Stade TNM d'après l'OMS et stade histologique.....	41
b)	Type histologique .....	42
c)	Grade histologique.....	43
d)	Autres données histopathologiques .....	43
D.	Méthodes statistiques.....	44
1.	Tests de dépendance.....	44
2.	Courbes de Kaplan-Meier et test du Log-Rank .....	44
3.	Régression de Cox à risques proportionnels et <i>Hazard ratio</i> .....	45
II.	Résultats.....	46
A.	Constitution des cohortes d'étude.....	47
1.	Étude comparative .....	47
2.	Étude de survie .....	48
B.	Évolution des caractéristiques épidémiologiques en quinze ans des chattes atteintes de carcinome mammaire .....	50
1.	Âge des chattes au diagnostic .....	50
2.	Race des chattes.....	51
3.	Statut sexuel des chattes.....	52
4.	Historique reproducteur des chattes .....	53
a)	Exposition aux contraceptifs oraux .....	53
b)	Gestations .....	55
5.	Lésions mammaires préexistantes .....	55

C.	Évolution des caractéristiques cliniques des carcinomes en quinze ans .....	57
1.	Multicentricité.....	57
2.	Localisation.....	59
3.	Prise en charge chirurgicale .....	60
4.	Bilan d'extension à distance .....	63
D.	Évolution des caractéristiques histopathologiques en quinze ans .....	65
1.	Taille tumorale pathologique .....	65
2.	Invasion lymphovasculaire .....	66
3.	Stade ganglionnaire pathologique .....	66
4.	Stade histologique.....	68
5.	Type histologique .....	69
6.	Grade histologique .....	70
7.	Statut des marges.....	74
8.	Caractéristiques histologiques mineures .....	76
a)	Infiltration dermique .....	76
b)	Ulcération cutanée.....	76
c)	Infiltration musculaire .....	77
d)	Différenciation épidermoïde .....	77
e)	Nécrose centrale .....	78
f)	Inflammation associée à la tumeur.....	78
E.	Évolution de l'histoire naturelle des carcinomes.....	82
1.	Récidive locale.....	82
2.	Progression locale .....	83
3.	Métastases à distance .....	84
4.	Intervalle sans progression .....	86
F.	Évolution de la survie des chattes.....	93
1.	Survie globale.....	93
2.	Survie spécifique .....	98
G.	Evolution des facteurs pronostiques des carcinomes mammaires félines .....	107
1.	Valeur pronostique de la taille tumorale pathologique : significative dans les deux cohortes .....	107
a)	Survie globale.....	107
b)	Survie spécifique .....	108

2.	Valeur pronostique du stade ganglionnaire : conservée dans la cohorte récente .....	110
a)	Survie globale.....	110
b)	Survie spécifique .....	111
3.	Valeur pronostique de la présence d'invasion lymphovasculaire : maintenue dans la cohorte récente.....	112
a)	Survie globale.....	112
b)	Survie spécifique .....	113
4.	Valeur pronostique du stade histologique : augmentée dans la cohorte récente .....	114
a)	Survie globale.....	114
b)	Survie spécifique .....	115
5.	Valeur pronostique du grade histologique : meilleure dans la cohorte récente .....	116
a)	Survie globale.....	116
b)	Survie spécifique .....	117
6.	Valeur pronostique de l'inflammation : perdue dans la cohorte récente .....	118
7.	Valeur pronostique de l'ulcération cutanée : existante dans les deux cohortes .....	119
a)	Survie globale.....	119
b)	Survie spécifique .....	120
8.	Valeur pronostique de l'infiltration dermique : persistante dans la cohorte récente ....	121
9.	Valeur pronostique du statut des marges : disparue dans la cohorte récente.....	122
III.	Discussion.....	125
A.	Discussion des méthodes utilisées.....	125
B.	Discussion des résultats obtenus .....	127
	Conclusion.....	133
	Bibliographie .....	134
	Annexes .....	142

## Liste des annexes

Annexe 1 : Classification modifiée des tumeurs mammaires félines, d'après Cassali et al., 2020 ..	142
Annexe 2 : Questionnaire diffusé aux vétérinaires .....	144
Annexe 3 : Questionnaire diffusé aux propriétaires .....	145
Annexe 4 : Extrait de la base de données .....	146

## Liste des figures

Figure 1 : Répartition des lésions mammaires félines, d'après Lemoine et al., 2010.....	26
Figure 2 : Système de drainage lymphatique mammaire du chat (d'après Giménez et al., 2010)....	28
Figure 3 : Diagramme d'inclusion des 213 cas de la cohorte récente pour l'étude comparative des caractéristiques des carcinomes mammaires félines .....	48
Figure 4 : Diagramme d'inclusion des 71 chattes de la cohorte récente pour l'étude de survie après diagnostic de carcinome mammaire.....	49
Figure 5 : Absence de différence significative d'âge des chattes au diagnostic de carcinome mammaire entre les cohortes historique et récente .....	50
Figure 6 : Diminution de la part de chattes de race pure ou croisée dans la cohorte récente.....	51
Figure 7 : Races des chattes ayant présenté un carcinome mammaire dans les cohortes historique et récente .....	51
Figure 8 : Augmentation de la part de femelles stérilisées avant le diagnostic de la tumeur dans la cohorte récente.....	52
Figure 9 : Absence de différence significative entre la cohorte historique et récente concernant la proportion de chattes entières stérilisées en même temps que l'exérèse du carcinome .....	52
Figure 10 : Âge de stérilisation des chattes déjà stérilisées avant diagnostic de leur carcinome mammaire.....	53
Figure 11 : Diminution significative de l'exposition aux contraceptifs oraux chez les chattes diagnostiquées d'un carcinome mammaire dans la cohorte récente .....	54
Figure 12 : Réduction de l'exposition aux contraceptifs oraux chez les femelles entières mais absence d'évolution significative chez les femelles stérilisées .....	54
Figure 13 : Absence d'évolution significative concernant l'historique de gestations.....	55
Figure 14 : Absence de différence significative d'antécédents de lésion mammaire tumorale bénigne ou non tumorale entre les deux cohortes .....	55
Figure 15 : Doublement de la part de carcinomes multiples dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique.....	57
Figure 16 : Augmentation de la part de carcinomes multiples que ce soit parmi les femelles entières ou stérilisées .....	58
Figure 17 : Doublement de la part de carcinomes multiples dans la cohorte récente peu importe le statut sexuel des chattes au diagnostic.....	58
Figure 18 : Diminution de la proportion de carcinomes multiples bilatéraux en 15 ans.....	60
Figure 19 : Répartition du type de chirurgie d'exérèse tumorale selon la cohorte .....	60
Figure 20 : Type de chirurgie en fonction de la taille du carcinome .....	61
Figure 21 : Type de chirurgie selon la localisation régionale du carcinome .....	62
Figure 22 : Type de chirurgie réalisée selon la multiplicité du carcinome.....	62
Figure 23 : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la réalisation du bilan d'extension à distance.....	63
Figure 24 : Comparaison de la taille tumorale entre les cohortes historique et récente.....	65
Figure 25 : Absence d'évolution de la proportion de carcinomes avec invasion lymphovasculaire en 15 ans .....	66

Figure 26 : Réalisation ou non du stade ganglionnaire selon la localisation régionale du carcinome .....	67
Figure 27 : Comparaison du stade ganglionnaire pathologique au diagnostic entre la cohorte historique et la cohorte récente .....	68
Figure 28 : Augmentation de la part de stades ganglionnaires négatifs dans la cohorte récente.....	68
Figure 29 : Répartition des types histologiques de carcinomes mammaires selon la cohorte .....	70
Figure 30 : Diminution de l'activité mitotique entre les deux cohortes .....	71
Figure 31 : Absence d'influence du statut sexuel sur la diminution de l'activité mitotique en 15 ans .....	71
Figure 32 : Augmentation significative dans la cohorte récente de la part de carcinomes de grade I selon le grade de Elston & Ellis .....	72
Figure 33 : Augmentation en 15 ans de la part de carcinomes de grade I selon Elston & Ellis chez les femmes stérilisées mais absence d'évolution de cette répartition chez les femmes entières.....	73
Figure 34 : Augmentation significative de la part de carcinomes de grade III selon le grade modifié pour les mitoses (MMEE) .....	73
Figure 35 : Augmentation de la part de carcinomes de grade III au détriment du II selon le grade modifié pour les mitoses dans la sous-population de femmes stérilisées.....	74
Figure 36 : Augmentation significative de la part de carcinomes avec exérèse complète .....	74
Figure 37 : Diminution significative de la part d'exérèses incomplètes lors de mammectomies locales, régionales et radicales mais absence de différence significative concernant la nodulectomie .....	75
Figure 38 : Absence de différence significative sur l'infiltration du derme par le carcinome .....	76
Figure 39 : Absence de différence significative concernant l'ulcération cutanée.....	76
Figure 40 : Absence de différence significative concernant l'infiltration du muscle .....	77
Figure 41 : Augmentation significative de la fréquence de différenciation épidermoïde dans les carcinomes diagnostiqués entre 2021 et 2023 .....	77
Figure 42 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'augmentation de la part de carcinomes avec différenciation épidermoïde .....	78
Figure 43 : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la présence de nécrose centrale.....	78
Figure 44 : Comparaison entre les deux cohortes de l'inflammation [inf] associée au carcinome, scorée de 0 (absente) à 5 (sévère) .....	79
Figure 45 : Diminution de la part de carcinomes avec inflammation légère et augmentation de la part de ceux accompagnés d'une inflammation sévère en 15 ans .....	79
Figure 46 : Augmentation de l'inflammation associée au carcinome dans la cohorte récente.....	79
Figure 47 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'augmentation de l'inflammation accompagnant le carcinome mammaire entre les deux cohortes .....	80
Figure 48 : Probabilité de récurrence vraie.....	82
Figure 49 : Absence de différence significative sur le risque de récurrence vraie entre les deux cohortes .....	83
Figure 50 : Probabilité de progression locale.....	83
Figure 51 : Absence d'évolution en 15 ans concernant la progression locale des carcinomes mammaires .....	84

Figure 52 : Risque de métastases à distance après exérèse du carcinome mammaire primitif .....	85
Figure 53 : Absence de différence significative sur le risque de métastases à distance entre les deux cohortes .....	85
Figure 54 : Intervalle sans progression .....	86
Figure 55 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes concernant l'intervalle sans progression.....	86
Figure 56 : Comparaison de l'intervalle sans progression des deux cohortes selon le statut sexuel des chattes.....	87
Figure 57 : Comparaison entre les cohortes historiques et récente de l'intervalle sans progression en fonction du type de chirurgie.....	88
Figure 58 : Comparaison de l'intervalle sans progression des cohortes selon la taille du carcinome .....	88
Figure 59 : Intervalle sans progression cancéreuse dans les cohortes historique et récente en fonction de la présence d'invasion lymphovasculaire.....	89
Figure 60 : Comparaison de l'intervalle sans progression historique et récent selon le stade ganglionnaire au diagnostic .....	89
Figure 61 : Comparaison de l'intervalle sans progression entre les cohortes historique et récente en fonction du stade histologique .....	90
Figure 62 : Comparaison de l'intervalle sans progression entre les cohortes historique et récente en fonction du grade de Elston & Ellis .....	91
Figure 63 : Comparaison entre les cohortes historiques et récente de l'intervalle sans progression en fonction du statut des marges .....	91
Figure 64 : Probabilité de survie globale.....	93
Figure 65 : Absence d'évolution de la survie globale entre les deux cohortes.....	93
Figure 66 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'évolution de la probabilité de survie en 15 ans .....	94
Figure 67 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes sur la survie globale que l'exérèse chirurgicale ait été radicale ou non.....	94
Figure 68 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes concernant la survie globale en fonction de la taille tumorale.....	95
Figure 69 : Comparaison de la survie globale entre les cohortes historique et récente en fonction de l'observation ou non d'invasion lymphovasculaire.....	96
Figure 70 : Comparaison entre les deux cohortes sur la survie globale selon le stade ganglionnaire .....	96
Figure 71 : Evolution de la survie globale en 15 ans selon le stade histologique des carcinomes mammaires .....	97
Figure 72 : Evolution significative en 15 ans de la survie globale selon le grade de Elston & Ellis....	97
Figure 73 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes sur la survie globale que les marges d'exérèses soient saines ou infiltrées.....	98
Figure 74 : Probabilité de survie spécifique des 421 chattes après diagnostic de carcinome mammaire .....	99
Figure 75 : Causes du décès des chattes de chaque cohorte.....	99



Figure 76 : Absence d'évolution concernant la survie spécifique entre la cohorte récente et la cohorte historique .....	100
Figure 77 : Comparaison de la survie spécifique entre les cohortes historique et récente selon le statut sexuel au moment du diagnostic.....	101
Figure 78 : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la survie spécifique en fonction du type de chirurgie .....	101
Figure 79 : Absence d'évolution en 15 ans concernant la survie spécifique quelle que la taille pathologique soit inférieure ou supérieure à 2 cm .....	102
Figure 80 : Comparaison de la survie spécifique entre les deux cohortes en fonction de l'existence d'invasion lymphovasculaire au diagnostic ou non .....	102
Figure 81 : Comparaison entre la cohorte historique et récente de la survie spécifique en fonction du stade ganglionnaire.....	103
Figure 82 : Comparaison de la survie spécifique des deux cohortes pour les stades histologiques I-II et IIIA-IIIB.....	104
Figure 83 : Evolution significative en 15 ans de la survie spécifique de sous-cohortes différenciées par le grade de Elston & Ellis.....	104
Figure 84 : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la survie spécifique en fonction du statut des marges .....	105
Figure 85 : Survie globale significativement inférieure lors d'un carcinome de taille pathologique supérieure à 20 mm dans la cohorte historique (à gauche) et récente (à droite).....	108
Figure 86 : Conservation de l'intérêt pronostique de la taille pathologique sur la survie globale..	108
Figure 87 : Différence significative de survie spécifique associée à la taille pathologique dans la cohorte récente.....	109
Figure 88 : Conservation de l'intérêt pronostique de la taille tumorale au seuil de 20 mm sur la survie spécifique dans la cohorte récente .....	109
Figure 89 : Valeur pronostique significative du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale dans la cohorte historique (à gauche) et récente (à droite) .....	110
Figure 90 : Maintien de la valeur pronostique du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale entre les deux cohortes.....	110
Figure 91 : Survie spécifique significativement associée au stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte récente.....	111
Figure 92 : Comparaison de la valeur pronostique du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique entre les deux cohortes .....	111
Figure 93 : Survie globale détériorée dans le cas d'invasion lymphovasculaire [LVI] dans la cohorte historique (à gauche) comme dans la récente (à droite).....	112
Figure 94 : Comparaison de l'intérêt pronostique sur la survie globale de la présence d'invasion lymphovasculaire [LVI] entre les deux cohortes .....	112
Figure 95 : Survie spécifique significativement associée à l'invasion lymphovasculaire [LVI] dans la cohorte historique (à gauche) ainsi que la récente (à droite).....	113
Figure 96 : Comparaison de la valeur pronostique de la présence d'invasion lymphovasculaire [LVI] sur la survie spécifique entre les deux cohortes.....	113

Figure 97 : Influence du stade histologique sur la survie globale dans la cohorte historique (à gauche) et dans la cohorte récente (à droite) .....	114
Figure 98 : Amélioration de la valeur pronostique du stade histologique sur la survie globale dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique.....	115
Figure 99 : Intérêt pronostique du stade histologique pour la survie spécifique dans la cohorte historique (à gauche) autant que dans la cohorte récente (à droite).....	115
Figure 100 : Augmentation de l'intérêt pronostique du stade histologique sur la survie spécifique entre les deux cohortes.....	116
Figure 101 : Influence du grade de Elston & Ellis sur la survie globale tant dans la cohorte historique (à gauche) que dans la cohorte récente (à droite).....	116
Figure 102 : Augmentation de la valeur pronostique du grade de Elston & Ellis dans la cohorte récente pour la survie globale.....	117
Figure 103 : Survie spécifique influencée par le grade de Elston & Ellis dans la cohorte récente (à droite) mais pas dans la cohorte historique (à gauche).....	118
Figure 104 : Absence d'influence significative de l'inflammation sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite) dans la cohorte récente.....	118
Figure 105 : Perte de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie globale dans la cohorte récente .....	119
Figure 106 : Dégradation de la survie globale en présence d'ulcération cutanée dans la cohorte historique (à gauche) comme dans la récente (à droite).....	119
Figure 107 : Valeur pronostique de l'ulcération cutanée sur la survie globale d'autant plus forte dans la cohorte récente que dans la cohorte historique.....	120
Figure 108 : Intérêt pronostique de la présence d'ulcération cutanée conservé dans la cohorte récente (à droite) par rapport à l'historique (à gauche) .....	120
Figure 109 : Influence significative de l'infiltration dermique dans la cohorte récente sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite) .....	121
Figure 110 : Conservation de la valeur pronostique de l'infiltration dermique sur la survie globale .....	121
Figure 111 : Absence d'influence significative du statut des marges sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite) dans la cohorte récente .....	122
Figure 112 : Disparition de la valeur pronostique du statut des marges sur la survie globale dans la cohorte récente.....	122

## Liste des tableaux

Tableau IA : Critères de classification des carcinomes mammaires félines selon les stades OMS, AJCC et histologique .....	24
Tableau IB : Classification des stades des carcinomes mammaires félines selon l'OMS, l'AJCC et histologique.....	24
Tableau II : Classification histologique internationale actuelle des tumeurs mammaires canines et félines, d'après Zappulli et al., 2019.....	25
Tableau III : Méthodes immunohistochimiques utilisées pour confirmer le stade histologique des carcinomes mammaires .....	40
Tableau IV : Stade des carcinomes mammaires selon l'OMS, d'après Owen (1980).....	42
Tableau V : Stade histologique adapté aux carcinomes mammaires félines, d'après Chocteau et al. (2019) .....	42
Tableau VI : Nombre de points attribués pour chaque critère du grade de Elston & Ellis et modifié .....	43
Tableau VII : Âge de stérilisation selon un seuil à 5 ans des chattes déjà stérilisées au diagnostic ..	53
Tableau VIII : Diminution de l'exposition des chattes à la contraception orale dans la cohorte récente .....	54
Tableau IX : Localisation des carcinomes mammaires par mamelle, région et côté atteint.....	59
Tableau X : Absence de différence significative concernant le bilan d'extension à distance entre les deux cohortes.....	63
Tableau XI : Absence de différence significative de taille pathologique des carcinomes selon un seuil de 20 mm .....	66
Tableau XII : Nœud lymphatique (NL) prélevé dans le bilan d'extension régionale .....	67
Tableau XIII : Absence d'évolution significative concernant le stade selon l'OMS entre les deux périodes .....	69
Tableau XIV : Absence d'évolution significative concernant le stade histologique adapté aux carcinomes mammaires félines.....	69
Tableau XV : Grade histologique selon Elston & Ellis dans chaque cohorte .....	72
Tableau XVI : Grade histologique selon Elston et Ellis modifié pour les mitoses (Mitotic Modified Elston and Ellis [MMEE]) .....	73
Tableau XVII : Statut des marges en fonction de la chirurgie d'ablation tumorale réalisée.....	75
Tableau XVIII : Survie globale en fonction du stade histologique dans chaque cohorte (régression de Cox).....	114
Tableau XIX : Survie globale en fonction du grade de Elston & Ellis dans chaque cohorte (régression de Cox).....	117
Tableau XX : p-values associées à chaque facteur pronostique historiquement identifié .....	123
Tableau XXI : <i>Hazard ratio</i> avec intervalle de confiance à 95 % pour chaque facteur étudié .....	123

# Liste des abréviations

# Introduction générale et objectifs

Le carcinome mammaire félin, du fait de ses similitudes avec le cancer du sein de la femme, continue de faire l'objet de nombreuses publications (Dagher, Royer, et al., 2019; Govoni et al., 2021; Maniscalco et al., 2012, 2013; Nascimento et al., 2020). Plusieurs registres de tumeurs animales à travers le monde ont récemment donné lieu à la publication de revues épidémiologiques rétrospectives (Egenvall et al., 2010; Graf et al., 2016; Manuali et al., 2020; Pickard Price et al., 2023; Soares et al., 2021; Togni et al., 2013; Vascellari et al., 2009), ce qui donne une connaissance plus globale et actualisée des caractéristiques épidémiologiques des carcinomes mammaires félines. De plus, de nouveaux systèmes d'évaluation des caractéristiques des carcinomes mammaires, notamment du grade et du stade histologiques, ont émergé (Chocteau et al., 2019; Mills et al., 2015), affinant le pronostic.

Ces similitudes avec le cancer du sein humain ouvrent également des perspectives pour la recherche de nouveaux traitements des tumeurs mammaires chez le chat. De récents congrès scientifiques ont permis l'établissement de consensus sur le sujet (G. Cassali et al., 2020; Frénel & Nguyen, 2023).

Un rapport des statistiques épidémiologiques des cancers est publié chaque année en oncologie humaine (Siegel et al., 2024), mais il n'existe pas d'équivalent en médecine vétérinaire.

Les objectifs de la première partie de ce manuscrit de thèse sont donc de rappeler les caractéristiques générales des carcinomes mammaires félines et de présenter les avancées qui ont vu le jour au cours des quinze dernières années, tant sur le plan de la classification des tumeurs que de leur traitement. La partie expérimentale a pour objectif quant à elle de mettre en évidence des évolutions sur les 15–20 dernières années concernant les caractéristiques des carcinomes mammaires félines, que cela soit en termes d'épidémiologie, de clinique et d'histopathologie mais également en termes de survie associée après le diagnostic.

PARTIE I/ ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE :  
Carcinomes mammaires félines,  
nouveauautés depuis 15 ans

Cette partie, consacrée à l'étude de la bibliographie concernant notre sujet, commencera par rappeler les caractéristiques générales des carcinomes mammaires félines, la population atteinte et leur présentation clinico-pathologique. Les nouveautés, notamment concernant la classification histologique et les systèmes d'évaluation du stade et du grade, seront ensuite présentées. Cette partie se terminera par une rapide revue des thérapeutiques anticancéreuses existantes et des pistes prometteuses pour l'avenir du traitement des carcinomes mammaires félines.

## I. Epidémiologie et facteurs de risque actualisés

### A. Fréquence et incidence

Bien que rares, les tumeurs mammaires font partie des tumeurs les plus rencontrées chez le chat, avec celles affectant les tissus mous, la peau et le système lymphoïde (Goldschmidt et al., 2016; Lana, 2007; Morris, 2013; Sorenmo et al., 2019). La fréquence et l'ordre de ces tumeurs félines varient selon les auteurs : les tumeurs mammaires représentent de 12 % à 44 % des cancers félines et se placent entre le premier et le troisième rang des tumeurs félines les plus fréquentes (Dorn et al., 1968; Graf et al., 2016; Manuali et al., 2020; Soares et al., 2021; Togni et al., 2013; Vascellari et al., 2009). Cependant, une étude sur une période de 43 ans indique que la proportion annuelle de tumeurs mammaires par rapport aux autres localisations tumorales n'a pas significativement évolué (Graf et al., 2016).

L'incidence annuelle des tumeurs mammaires est comprise entre 13 pour 100 000 chats (étude sur des chats californiens)(Dorn et al., 1968) et 230 pour 100 000 (étude sur des chats suédois ayant une assurance)(Egenvall et al., 2010), mais une étude plus récente, basée sur les tableaux cliniques en faveur de tumeurs mammaires et non pas exclusivement sur une confirmation histologique chez des chats anglais, mesure plutôt cette incidence à 104 pour 100 000 (Pickard Price et al., 2023). Cette incidence semble en effet variable selon la médicalisation des animaux, et les habitudes culturelles de stérilisation selon les pays par exemple.

Parmi les tumeurs félines en général, plus de 75 % sont malignes (Graf et al., 2016; Hayes & Mooney, 1985; Soares et al., 2021; Vascellari et al., 2009), et ce très fort taux de malignité est également observé parmi les tumeurs de localisation mammaire, qui sont essentiellement des carcinomes (Graf et al., 2016; Togni et al., 2013). On peut ainsi estimer que l'incidence annuelle réelle des carcinomes mammaires est comprise entre 83 et 94 pour 100 000 chats.

## B. Caractéristiques épidémiologiques

L'âge moyen au diagnostic d'une première tumeur mammaire chez le chat se situe entre 10 et 12 ans, mais peut varier considérablement, allant de 9 mois à 23 ans (Hayden & Nielsen, 1971; Hayes et al., 1981; Kessler et al., 2014; Pickard Price et al., 2023). Ainsi, Graf *et al.* ont montré que les chats âgés de 8 à 16 ans présentent un Odds Ratio plus élevé, indiquant un risque accru de développer des tumeurs mammaires dans cette tranche d'âge (Graf et al., 2016).

Les chattes de race Siamoise semblent être plus affectées que les autres races (Egenvall et al., 2009; Kessler et al., 2014; Weijer et al., 1972), et cela à un plus jeune âge, l'incidence maximale se situant vers 9 ans (Hayes et al., 1981). Certaines autres races sont décrites récemment comme ayant un risque plus élevé de développer des tumeurs mammaires par rapport aux Européens : Abyssin, Sacré de Birmanie, Norvégien, Oriental Shorthair et Somali (Graf et al., 2016).

Bien que les carcinomes mammaires soient principalement diagnostiqués chez les chattes femelles, les mâles ne sont pas épargnés et représentent environ 1 % des cas (Hayes et al., 1981; Vascellari et al., 2009; Weijer et al., 1972). L'incidence des tumeurs mammaires chez les femelles est ainsi le double de celle de la population féline totale (Dorn et al., 1968) : estimée entre 160 et 190 pour 100 000 chattes (femelles), et les femelles apparaissent 22 fois plus susceptibles de présenter des tumeurs mammaires malignes par rapport aux mâles (Graf et al., 2016). Ces tumeurs présentent cependant un comportement clinique tout aussi agressif chez les mâles que chez les femelles (Skorupski et al., 2005).

La stérilisation des chattes semble offrir une protection partielle contre le développement de tumeurs mammaires malignes (Misdorp et al., 1991), les femelles stérilisées ont 31 % (Odds Ratio = 0,69) de risque en moins de développer des tumeurs mammaires malignes comparées aux femelles entières (Graf et al., 2016). Overley *et al.* précisent que les chattes stérilisées avant l'âge de 1 an ont un risque significativement réduit de développer un carcinome mammaire, et cela d'autant plus pour celles ovariectomisées avant l'âge de 6 mois (diminution de respectivement 86 % et 91 % du risque de développer un carcinome mammaire par rapport aux femelles entières)(Overley et al., 2005).

Pour autant, la parité ainsi que le nombre de gestations n'ont pas d'effet significatif rapporté sur le risque de développement d'un carcinome mammaire chez les chattes (Misdorp et al., 1991; Overley et al., 2005).

Les études sur le lien entre la contraception orale et les carcinomes mammaires félines sont limitées et les résultats divergent encore quant à l'impact des progestatifs exogènes sur le risque de développement de tumeurs mammaires. Certaines études associent l'utilisation prolongée de progestagènes à un risque accru de tumeurs mammaires (Hernandez et al., 1975; McAloose et al., 2007; Misdorp et al., 1991; Tomlinson et al., 1984), tandis que Hayden *et al.* relie l'acétate de mégestrol à l'apparition d'hyperplasie mammaire, mais pas au risque de carcinomes (Hayden et al., 1989).



## II. Mise à jour des caractéristiques cliniques

### A. Présentation clinique et comportement biologique

Les carcinomes mammaires félines peuvent se manifester sous forme d'un, ou dans plus de la moitié des cas, de plusieurs nodules (Hayes & Mooney, 1985; Skorupski et al., 2005), et les glandes mammaires non atteintes présentent souvent une dysplasie mammaire simultanée (Weijer & Hart, 1983). Historiquement, aucune localisation préférentielle des tumeurs, tant relative à la latéralité ou à la position anatomique, n'était rapportée (Anderson & Jarrett, 1966; Hayes & Mooney, 1985; Weijer & Hart, 1983) bien que Hayden et Nielsen aient observé une prédominance des localisations tumorales concernant les mamelles antérieures (Hayden & Nielsen, 1971). En revanche, les études plus récentes indiquent une prédilection des tumeurs mammaires de chattes pour les mamelles abdominales (Cassali et al., 2020; De Campos et al., 2016).

Ces tumeurs sont souvent de grande taille (supérieure à 3 cm de diamètre) au diagnostic et fréquemment associées à une ulcération cutanée (Goldschmidt et al. 2016). En effet, de nombreux cas ne sont détectés qu'à un stade avancé, lorsque la zone devient très enflammée en raison de l'ulcération et des infections secondaires, particulièrement chez les chattes à poils longs. Chez les chattes, il n'existe pas de donnée publiée mettant en relation la taille tumorale avec la malignité.

La présence de cellules tumorales dans les nœuds lymphatiques régionaux n'est pas rare chez les chattes atteintes de tumeur mammaire maligne (Goldschmidt et al. 2016) ; des métastases ganglionnaires régionales sont ainsi observées dans environ un tiers des cas au diagnostic (Cassali et al., 2018; De Campos et al., 2016; Misdorp, 2002; Novosad et al., 2006). Les métastases à distance touchent principalement les poumons, mais peuvent également se situer dans d'autres organes tels que la plèvre, le foie, le diaphragme, les glandes surrénales, les reins, la rate, l'utérus et les ovaires (Cassali et al., 2020; Lana, 2007; Sorenmo et al., 2013). Plusieurs études montrent que plus de 80 % des chattes atteintes de cancers mammaires présentent des métastases régionales ou distantes au moment du décès (Hayden & Nielsen, 1971; H. M. Hayes et al., 1981; Patnaik et al., 1975; Weijer & Hart, 1983).

### B. Stades cliniques et description du stade histologique

Le stade TNM correspond à l'évaluation de l'extension de la maladie en fonction de la taille de la tumeur (T), de l'atteinte des nœuds lymphatiques (N) et de la présence de métastases à distance (M). Le stade du cancer est en principe déterminé par le clinicien, mais depuis quelques années, les critères ont subi des révisions incluant notamment des analyses histologiques.

- La **taille tumorale clinique** (cT), historiquement mesurée au pied à coulisse par les cliniciens, est remplacée par la **taille pathologique** (pT), plus précise, mesurée selon les modalités suivantes (Edge & American Joint Committee on Cancer, 2010; Zappulli et al., 2015) :

- mesure microscopique (sur lame) dans le cas d'une tumeur pouvant être incluse entièrement dans un seul bloc de paraffine,
  - mesure macroscopique (du prélèvement avant découpe) dans le cas de cancers plus grands devant être soumis dans plusieurs blocs de paraffine.
- De manière analogue, et dans un souci de précision, la notion de **stade ganglionnaire pathologique** (pN) a également été introduite (Chocteau et al., 2019; Edge & American Joint Committee on Cancer, 2010; Zappulli et al., 2015). Ce critère repose sur une analyse histopathologique ou cytologique (Rutteman et al., 2001) du nœud lymphatique pour déterminer avec plus de certitude le stade ganglionnaire pathologique (en raison de la possibilité qu'un ganglion de taille normale soit métastatique) et prend en compte la taille des éventuelles métastases.
  - Les **métastases à distance** (M) sont détectées par imagerie médicale : radiographies thoraciques, échographie abdominale voire scanner et analyses histologiques des nodules et ganglions hypertrophiés distants de la tumeur.

La plupart des scientifiques s'accordent à utiliser le **stade de l'OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) établi par Owen pour les carcinomes mammaires félines (Owen, 1980). Il est construit en s'inspirant de la cancérologie humaine et sa version adaptée aux carcinomes mammaires félines a une bonne valeur pronostique (Ito et al., 1996; Seixas et al., 2011; Zappulli et al., 2015).

Un deuxième système de détermination du stade TNM est basé sur la septième édition des stades des cancers du sein publiée par l'AJCC (Edge & American Joint Committee on Cancer, 2010). Ce **stade AJCC** diffère légèrement du stade OMS par les seuils de catégories de taille choisis, la prise en compte de la taille de l'éventuelle métastase ganglionnaire et la considération d'une possible ulcération cutanée associée.

En 2019, Chocteau *et al.* ont proposé un stade innovant qui intègre d'une part les carcinomes mammaires *in situ* et d'autre part l'invasion par la tumeur des voies vasculaires (embolisation) en complément des critères T, N et M du système classique TNM (Chocteau et al., 2019). Ce nouveau système, appelé **stade histologique**, prend en compte la présence ou l'absence d'invasion lymphovasculaire, un phénomène qui précède l'apparition de métastases ganglionnaires, et qui nécessite une évaluation histologique.

Le Tableau IA présente les critères de classification des carcinomes mammaires félines utilisés pour déterminer les stades cliniques, selon les classifications de l'OMS et de l'AJCC, ainsi que le stade histologique. Le Tableau IB présente quant à lui la classification des stades des carcinomes mammaires en fonction de ces critères.

Tableau IA : Critères de classification des carcinomes mammaires félines selon les stades OMS, AJCC et histologique

	Stade OMS <sup>a</sup>	Stade AJCC <sup>b</sup>	Stade histologique <sup>c</sup>
<b>Taille tumorale (T)</b>	T1 : < 20 mm T2 : 20 à 30 mm T3 : > 30 mm	T1 : < 20 mm T2 : entre 20 et 50 mm T3 : > 50 mm T4 : ulcération cutanée, toutes tailles	pT ≤ 20 mm pT > 20 mm
<b>Invasion lymphovasculaire (LVI)</b>			noLVI : absence LVI : présence
<b>Stade ganglionnaire (N)</b>	NX : stade inconnu N0 : négatif N1 : positif	NX : stade inconnu N0 : négatif N1 <sub>itc</sub> : cellules tumorales isolées N1 <sub>mic</sub> : micrométastase > 200 µm N1 : macrométastase > 2 mm	pNX : stade inconnu pN0 : négatif pN1 : positif
<b>Métastases à distance (M)</b>		MX : non réalisé M0 : absence M1 : présence	

<sup>a</sup> Stade OMS (Organisation Mondiale de la Santé) d'après Owen (Owen, 1980)

<sup>b</sup> Stade AJCC (American Joint Committee on Cancer) d'après Edge (Edge & American Joint Committee on Cancer, 2010)

<sup>c</sup> Stade histologique d'après Chocteau et al. (Chocteau et al., 2019)

Tableau IB : Classification des stades des carcinomes mammaires félines selon l'OMS, l'AJCC et histologique

	Stade OMS <sup>a</sup>	Stade AJCC <sup>b</sup>	Stade histologique <sup>c</sup>
<b>Stade I</b>	T1 ; NX/N0 ; MX/M0	<b>IA</b> T1 ; NX/N0 ; MX/M0	pT≤20 mm ; noLVI et NX/N0
		<b>IB</b> T1 ; N1 <sub>itc</sub> /N1 <sub>mic</sub> ; MX/M0	
<b>Stade II</b>	T2 ; NX/N0 ; MX/M0	<b>IIA</b> T1 ; N1 ; MX/M0 T2 ; NX/N0 ; MX/M0	pT>20 mm ; noLVI et NX/N0
		<b>IIB</b> T2 ; N1 ; MX/M0 T3 ; NX/N0 ; MX/M0	
<b>Stade III</b>	T1/T2 ; N1 ; MX/M0 T3 ; tout N ; MX/M0	<b>IIIA</b> T3 ; N1 ; MX/M0	<b>IIIA</b> pT≤20 mm ; LVI et/ou N1
		<b>IIIB</b> T4 ; tout N ; MX/M0	<b>IIIB</b> pT>20 mm ; LVI et/ou N1
<b>Stade IV</b>	tout T ; tout N ; M1	tout T ; tout N ; M1	tout T ; tout LVI ; tout N ; M1

**Légende du Tableau IB** : voir Tableau IA

<sup>a</sup> Stade OMS (Organisation Mondiale de la Santé) d'après Owen (Owen, 1980)

<sup>b</sup> Stade AJCC (American Joint Committee on Cancer) d'après Edge (Edge & American Joint Committee on Cancer, 2010)

<sup>c</sup> Stade histologique d'après Chocteau et al. (Chocteau et al., 2019)

### III. Caractérisation histopathologique et nouveautés

#### A. Types histologiques et dernière classification

La première classification histologique des lésions mammaires félines utilisée internationalement a été proposée par l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999 (Misdorp et al., 1999), puis révisée en 2019 (Zappulli, 2019). Cette classification est présentée dans le Tableau II, mais d’autres auteurs proposent une classification plus exhaustive, prenant en compte certains types histologiques rares de carcinomes mammaires (Cassali et al., 2018 & 2020; Goldschmidt et al., 2016; Zhelavskiy & Dmytriv, 2023). La classification révisée par ces auteurs, publiée à la suite d’un consensus sur le sujet en 2020, est présentée en Annexe 1. Une des différences notables avec la classification internationale en cours, publiée par Zappulli *et al.* en 2019, concerne l’absence de catégorie à part pour les carcinomes cribriformes dans la classification internationale, pourtant historiquement très décrits car ayant une architecture caractéristique et étant très fréquents chez les chattes.

Tableau II : Classification histologique internationale actuelle des tumeurs mammaires canines et félines, d’après Zappulli et al., 2019

<p><b>1. Hyperplasia/Dysplasia</b>  <b>1.1 Duct ectasia (DE)</b>  <b>1.2 Lobular hyperplasia (LH) (adenosis)</b>              1.2.1 regular (LH-R)              1.2.2 with secretory activity (LH-S)              1.2.3 with fibrosis (LH-F)              1.2.4 with atypia (LH-A)  <b>1.3 Epitheliosis (EP)</b>  <b>1.4 Papillomatosis (PAP)</b></p> <hr/> <p><b>2. Benign epithelial neoplasms</b>  <b>2.1 Simple benign tumours</b>              2.1.1 Adenoma—simple (SAD)              2.1.2 Myoepithelioma (MEP)  <b>2.2 Non-simple benign tumours</b>              2.2.1 Complex adenoma (CAD)              2.2.2 Benign mixed tumour (BMT)              2.2.3 Fibroadenoma (FAD)  <b>2.3 Ductal-associated benign tumours</b>              2.3.1 Ductal adenoma (DAD)              2.3.2 Intraductal papillary adenoma (IDPA)</p> <hr/> <p><b>3. Malignant neoplasms</b>              3.1 Carcinoma—in situ  <b>3.2 Simple carcinomas</b>              3.2.1 Tubular (including cribriform) carcinoma (STC)              3.2.2 Tubulopapillary carcinoma (STPC)              3.2.3 Solid carcinoma (SoC)              3.2.4 Invasive micropapillary carcinoma (IMPC)              3.2.5 Comedocarcinoma (CoC)              3.2.6 Anaplastic carcinoma (AC)  <b>3.3 Non-simple carcinoma</b>              3.3.1 Carcinoma arising in complex adenoma/benign mixed tumour (C in B)              3.3.2 Complex carcinoma (CC)              3.3.3 Carcinoma and malignant myoepithelioma (C&amp;MM)              3.3.4 Mixed carcinoma (MC)  <b>3.4 Ductal-associated carcinoma</b>              3.4.1 Ductal carcinoma (DC)              3.4.2 Intraductal papillary carcinoma (including papillary-cystic) (IDPC)</p>	<p><b>4. Malignant epithelial neoplasms-special types</b>              4.1 Squamous cell carcinoma (SCC)              4.2 Adenosquamous carcinoma (ASC)              4.3 Mucinous carcinoma (MuC)              4.4 Lipid-rich carcinoma (LRC)              4.5 Spindle cell carcinoma (SPC)              4.6 Malignant myoepithelioma (MM)</p> <hr/> <p><b>5. Malignant mesenchymal neoplasms</b>              5.1 Osteosarcoma (OC)              5.2 Chondrosarcoma (CS)              5.3 Fibrosarcoma (FS)              5.4 Hemangiosarcoma (HS)              5.5 Other sarcomas (other S)</p> <hr/> <p><b>6. Carcinosarcoma (CS)</b></p> <hr/> <p><b>7. Hyperplasia/dysplasia of the Teat</b>              7.1 Melanosis of the skin of the teat (Skin M)              7.2 Hyperplasia of the teat (TH)</p> <hr/> <p><b>8. Neoplasms of the teat</b>  <b>8.1 Benign ductal-associated neoplasms</b>              8.1.1 Ductal adenoma              8.1.2 Intraductal papillary adenoma  <b>8.2 Malignant ductal-associated neoplasms</b>              8.2.1 Ductal carcinoma              8.2.2 Intraductal papillary carcinoma  <b>8.3 Carcinoma with epidermal infiltration (Paget-like disease) (C-EI)</b></p>
---	--

La Figure 1 illustre les proportions relatives de ces lésions mammaires rencontrées chez les chattes (Lemoine et al., 2010).

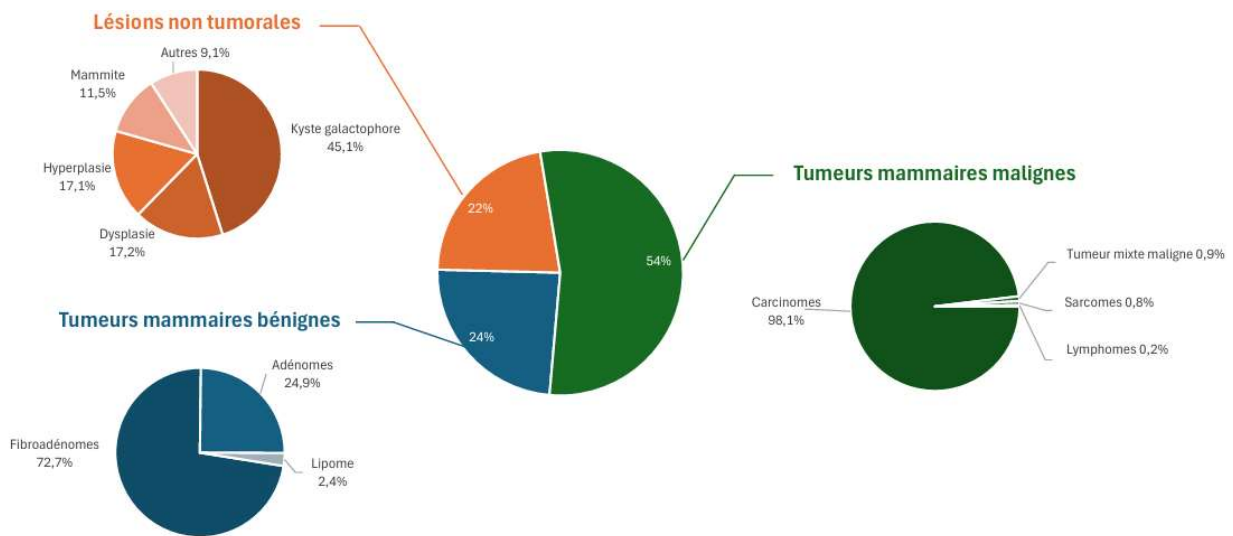


Figure 1 : Répartition des lésions mammaires félines, d'après Lemoine et al., 2010

Parmi les tumeurs mammaires malignes, les carcinomes (tumeurs malignes épithéliales) représentent 75 % à 90 % des diagnostics ; les autres néoplasies malignes, essentiellement des sarcomes, sont largement minoritaires (Graf et al., 2016; Hayden & Nielsen, 1971; Lemoine et al., 2010; Togni et al., 2013).

Les carcinomes mammaires *in situ* (c'est-à-dire encore confinés dans un lobule ou canal mammaire préexistant, donc encore encerclés par une couche continue de cellules myoépithéliales), comprennent deux types histologiques appelés « 3.4.2. Carcinome papillaire intracanalalaire » et « 8.2.2. Carcinome papillaire intracanalalaire du mamelon » dans la classification internationale de 2019 (Zappulli et al., 2019). La part relative de ces carcinomes *in situ* est estimée entre 1,6 % et 18,8 % des carcinomes mammaires de chattes selon les auteurs (Chocteau et al., 2019; Millanta et al., 2005; Preziosi et al., 2002). La fréquence de diagnostic des différents types spécifiques de carcinomes invasifs varie légèrement selon les pathologistes, mais la plupart s'accordent à dire que les carcinomes tubuleux (dont cribriformes), papillaires, solides et mucineux sont les plus courants des carcinomes mammaires félines (Lana, 2007).

## B. Grade histologique et modifications récentes

Le grade fait référence à l'évaluation microscopique qui détermine le degré de différenciation des cellules tumorales et la perte d'organisation de la tumeur par rapport au tissu normal d'origine. Il permet d'estimer l'agressivité potentielle du carcinome en se basant sur des critères histopathologiques et ne doit pas être confondu avec le stade.

Pour les carcinomes mammaires, c'est le **grade de Elston & Ellis** (ou système de Nottingham) qui est le plus couramment employé. Celui-ci présente une bonne valeur pronostique (Elston & Ellis, 1991; Mills et al., 2015; Zappulli et al., 2015). Il se base sur les critères suivants en leur attribuant un certain nombre de points, dont la somme (allant de 3 à 9) permet la gradation. Le détail des points sera détaillé dans la partie matériels et méthodes correspondante.

- Le pourcentage de **formation de tubes (T)** dans le carcinome permet d'évaluer le niveau de différenciation tissulaire de la tumeur. La réduction de leur formation témoigne ainsi d'une grande dédifférenciation.
- Le degré de **pléomorphisme nucléaire (NP)** des cellules tumorales évalue sur l'aspect des noyaux des cellules tumorales. Le score est plus élevé lorsque les noyaux sont très différents de ceux des cellules d'une glande mammaire normale.
- Le **décompte mitotique (M)** est calculé en dénombrant les figures de mitoses observées dans les zones les plus prolifératives du carcinome (généralement le front d'invasion) en 10 champs de microscope au grossissement x400. À mesure que le décompte mitotique augmente, la tumeur est considérée comme plus agressive.

Plusieurs modifications de ce système ont été proposées ces dernières années, dans le but d'ajuster ces critères et de prendre en compte certaines caractéristiques des carcinomes mammaires de chattes qui sont significativement associées aux probabilités de survie (Avallone et al., 2021; Dagher, Abadie, et al., 2019; Mills et al., 2015; Zappulli et al., 2015).

Le premier ajustement a abouti au **grade histologique modifié pour les mitoses** (Grade **MMEE** : *Mitotic-Modified Elston and Ellis Grade*). Dans ce système, les sous-catégories de décompte mitotique sont ajustées pour mieux représenter la diversité et l'ampleur des décomptes mitotiques observés dans les tumeurs mammaires de chattes. Les seuils ont été déterminés à partir des limites des tertiles des populations étudiées. De plus, le décompte mitotique a été standardisé en l'exprimant par unité de surface (2,37 mm<sup>2</sup>) et non plus « en dix champs au grossissement 400 » (Mills et al., 2015).

Une deuxième modification a créé le **grade histologique révisé** (Grade **REE** : *Revised Elston and Ellis Histologic Grading System*). Ce grade introduit la présence ou non d'invasion lymphovasculaire et inclut non plus le pléomorphisme nucléaire mais la proportion de noyaux de forme anormale, en plus du décompte mitotique (avec les seuils précédemment modifiés) et de la formation de tubes (Mills et al., 2015).

Pour finir, Mills *et al.* ont proposé leur propre méthode d'évaluation du grade avec le **grade dit NGS** (*Novel Grading System*). Celui-ci ne s'évalue que sur 3 points et prend pour critères la présence ou non d'invasion lymphovasculaire, la part de noyaux anormaux et le décompte mitotique modifié en établissant la médiane de la cohorte pour seuil (Mills et al., 2015).

Chacun de ces systèmes d'évaluation du grade histologique présente une valeur pronostique significative (Mills et al., 2015; Zappulli et al., 2015) et donc un certain intérêt pour les propositions



Cette approche chirurgicale agressive est associée à une réduction significative du risque de récurrences ainsi qu'à un allongement du délai sans récurrence, indépendamment de la taille et de la localisation du carcinome initial (Lana, 2007; MacEwen et al., 1984). La mastectomie radicale bilatérale est particulièrement efficace, offrant aux chattes une meilleure survie spécifique et globale par rapport à la mastectomie radicale unilatérale (Gemignani et al., 2018; Overley et al., 2005). De plus, une exérèse unilatérale présente un risque accru de progression ganglionnaire (Gemignani et al., 2018).

Malgré l'efficacité de la mastectomie radicale bilatérale, cette procédure présente un taux de complications plus élevé, en particulier lorsque les deux chaînes mammaires sont retirées simultanément (Gemignani et al., 2018). La chirurgie bilatérale avec exérèse en deux temps est la plus recommandée, offrant un compromis entre bénéfices (moins de récurrences et plus longue survie) et risques chirurgicaux, mais le choix de la chirurgie reste à adapter selon le patient (Cassali et al., 2020).

## B. Thérapies anticancéreuses adjuvantes

### 1. Chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante

En raison de l'agressivité élevée des tumeurs mammaires malignes chez les chats, l'utilisation de la chimiothérapie est recommandée pour les néoplasmes de types et grades histologiques agressifs et/ou les stades cliniques avancés (G. Cassali et al., 2020; Soares et al., 2016). Il existe de nombreux protocoles de chimiothérapie dans la littérature ; ceux-ci incluent l'utilisation de la *doxorubicine* seule ou en combinaison avec le *cyclophosphamide*, du *carboplatine* seul ou en association avec la *doxorubicine* et de la *mitoxantrone* associée ou non au *cyclophosphamide* (Cunha et al., 2015; Kitchell et al., 1999; Lana, 2007). Cependant, l'efficacité de la chimiothérapie reste controversée : certains auteurs n'ont observé aucune différence significative de survie des chattes entre une chirurgie seule et une chirurgie suivie d'administration de *doxorubicine* ou de *carboplatine* (De Campos et al., 2014; McNeill et al., 2009) tandis que d'autres rapportent un allongement de la survie avec la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante (Gemignani et al., 2018; Novosad et al., 2006). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car plusieurs protocoles ont été utilisés dans ces publications, et ces études ne comprenaient pas de groupe témoin (la survie des chattes ayant reçu de la chimiothérapie était comparée à la survie globale publiée dans la littérature). De plus, les résultats peuvent être décevants lorsque des métastases sont présentes (Giménez et al., 2010) et la chimiothérapie n'est pas sans risque, la *doxorubicine* étant par exemple connue pour sa néphrotoxicité (Lana, 2007).

Récemment, l'association d'une chimiothérapie avec des inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase de type 2), tels que le *meloxicam* ou le *piroxicam*, a été étudiée, avec des résultats suggérant un allongement de la survie (Borrego et al., 2009; Bulman-Fleming et al., 2010).

La chimiothérapie multimodale, dont la chimiothérapie néoadjuvante qui permet de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie, pourrait représenter une voie de recherche intéressante



pour l'avenir du traitement du carcinome mammaire félin (Frénel & Nguyen, 2023). Si la chimiothérapie multimodale est bien documentée chez la femme (Cardoso et al., 2019), et la chimiothérapie néoadjuvante utilisée dans certains cas de cancer du sein pour traiter les tumeurs inopérables (Pernaut et al., 2018; Teshome & Hunt, 2014), il n'existe que peu d'informations sur le sujet en médecine vétérinaire (Cassali et al., 2020; Frénel & Nguyen, 2023).

## 2. Radiothérapie loco-régionale

La radiothérapie chez la femme, telle que décrite pour le cancer du sein, permet d'allonger le délai sans récurrence et de réduire le taux de mortalité liée au cancer à quinze ans (Overgaard et al., 2007). Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée chez le chat pour évaluer l'intérêt de la radiothérapie, cette approche pourrait être intéressante, car la récurrence est une cause fréquente d'euthanasie. Les propriétaires sont en effet souvent réticents à envisager une réintervention, malgré le fait que celle-ci prolonge significativement la survie spécifique en augmentant la durée de survie médiane à 25 mois contre seulement 11 mois si la récurrence loco-régionale n'est pas traitée (Chocteau et al., 2021).

## 3. Autres thérapies novatrices inspirées du traitement du cancer du sein chez la femme

En se basant sur des connaissances issues de l'oncologie humaine, certaines thérapies endocrines pourraient être prometteuses. Des similitudes entre carcinomes mammaires de chattes et cancers du sein humain, comme l'activation de la voie de signalisation PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) (Maniscalco et al., 2012 et 2013) ou l'expression du récepteur aux androgènes (AR, *Androgen Receptor*) (Dagher, Royer, et al., 2019), suggèrent que les carcinomes mammaires félines pourraient être de bons candidats pour les nouveaux traitements envisagés pour les cancers du sein humains ciblant la voie PI3K ou le récepteur aux androgènes.

L'immunothérapie, dont certaines stratégies consistent à stimuler le système immunitaire pour lutter contre les cellules cancéreuses, pourrait également être envisagée dans la stratégie de traitement du carcinome mammaire félin. Le *pembrolizumab*, un anticorps ciblant l'axe immunorégulateur PD-1/PD-L1, a démontré une efficacité clinique dans le traitement de certains cancers du sein. Étant donné que l'expression de PD1 et de PDL1 peut être détectée dans les tumeurs des animaux domestiques dont le chat (Nascimento et al., 2020), ce traitement fait actuellement l'objet de recherches chez le chien (Igase et al., 2020; Maekawa et al., 2017).

Enfin, les inhibiteurs de la PARP (*Poly(ADP-ribose) polymerase*), comme l'*olaparib* ou le *talazoparib*, pourraient avoir un intérêt. Ceux-ci induisent la mort des cellules cancéreuses par instabilité génomique dans le cas de cancers du sein mutés pour les gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 (*Breast Cancer 1 & 2*) (Sun et al., 2023). Des mutations de ces gènes ont aussi été mises en évidence dans les carcinomes mammaires félines (Govoni et al., 2021), ce qui ouvre ainsi la voie à une nouvelle option de traitement potentiellement efficace.

## Résumé de la partie bibliographique

- L'incidence annuelle des tumeurs mammaires félines est estimée de l'ordre de 90 pour 100 000 chats (des deux sexes) soit 180 pour 100 000 chattes (femelles) ; et la grande majorité sont des carcinomes, des tumeurs malines de la glande mammaire particulièrement agressives chez les chattes.
- Les femelles âgées d'une dizaine d'années, non stérilisées et d'autant plus de race Siamois sont les plus susceptibles de développer un carcinome mammaire. L'exposition aux contraceptifs oraux, bien que non formellement démontrée chez le chat, pourrait également favoriser l'apparition de ces tumeurs.
- La classification des carcinomes mammaires en sous-types histologiques a été mise à jour et de récents consensus sur le sujet ont été publiés afin d'améliorer la communication scientifique internationale.
- De nouveaux systèmes d'évaluation du stade et du grade ont été proposés, permettant de préciser le pronostic associé aux carcinomes mammaires.
- Le traitement de choix des carcinomes mammaires de chattes, quelle que soit leur taille, est en première intention la chirurgie radicale de retrait de chaîne mammaire accompagnée de l'exérèse des nœuds lymphatiques de drainage de la mamelle atteinte. La mammectomie radicale bilatérale en deux temps offre le meilleur compromis entre allongement de la survie, diminution du risque de récives et risques de complications chirurgicales.
- Plusieurs protocoles de chimiothérapie adjuvante existent mais leurs indications restent à préciser et leur efficacité demeure controversée.
- D'autres traitements, inspirés de l'oncologie humaine, pourraient être prometteurs mais sont encore à évaluer : chimiothérapie néoadjuvante, radiothérapie, thérapies hormonales, immunothérapie...

PARTIE II/ ÉTUDE EXPÉRIMENTALE :  
Évolution des caractéristiques des  
carcinomes mammaires invasifs félines et  
leur survie associée entre 2004 et 2023

Cette étude expérimentale consistait à récolter les données des chattes ayant eu un diagnostic de carcinome mammaire invasif entre 2021 et 2023 à LabOniris, afin de constituer une « cohorte récente » pouvant compléter et être comparée à une « cohorte historique » de cas préalablement analysés et reposant sur des diagnostics de la période 2004–2009.

## I. Matériels et méthodes

### A. Sélection des cas

#### 1. Constitution de la cohorte récente

L'étude s'est basée initialement sur 246 cas de carcinomes mammaires félines, tous diagnostiqués à LabOniris, secteur Laboratoire d'Histopathologie Animale (LHA) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et 31 décembre 2023. Ces prélèvements histologiques avaient été envoyées par de nombreuses cliniques vétérinaires françaises et par le Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Nantes (CHUV Oniris).

Dans cette étude ne pouvait être incluse que la première occurrence d'un carcinome mammaire invasif affectant une chatte femelle (les récives tumorales et les carcinomes mammaires de chats mâles ont été exclus).

##### *a) Critères histologiques de sélection*

Une première relecture des lames visait à ne sélectionner que les carcinomes mammaires invasifs. Ainsi, les carcinomes in situ ont été exclus, après avoir été confirmés comme tels par immunohistochimie anti-p63 (méthode décrite plus loin).

De plus, les cas ayant l'aspect de récive locale ou de métastase ganglionnaire ont fait l'objet d'une recherche d'antériorité dans la base de données du laboratoire. Les cas pour lesquels le carcinome mammaire primitif n'a pas pu être retrouvé ont également été exclus.

##### *b) Recueil des informations cliniques*

Un questionnaire a été diffusé auprès des vétérinaires praticiens afin de vérifier l'exactitude des renseignements transmis sur la fiche de demande d'analyse histopathologique, et de préciser certaines informations manquantes. Une partie de ce questionnaire concernait le devenir post-opératoire des chattes. Ce questionnaire est visible en Annexe 2.

La diffusion a d'abord concerné les vétérinaires avec un contact par mail puis par téléphone, de février à avril 2024. Les propriétaires des chattes dont nous n'avions pas de réponse par le vétérinaire ou dont le suivi était insuffisant ont ensuite été contactés par mail ou par courrier postal de juin à août 2024 (Annexe 3).

Dans ce questionnaire étaient demandées les informations suivantes : date de naissance de la chatte, statut hormonal (entière / stérilisée), historiques de contraception, de gestations, de maladies intercurrentes, présence de précédentes lésions mammaires, mamelle(s) concernée(s) par le carcinome mammaire, bilan d'extension réalisé, type de chirurgie effectuée. La partie survie portait sur le traitement adjuvant éventuellement mis en place, la progression éventuelle de la tumeur mammaire (récidive, métastases) et la durée de survie des chattes ainsi que la date du dernier contact.

### *c) Critères épidémiolo-cliniques de sélection*

Un carcinome affectant un chat mâle a entraîné son exclusion de la cohorte.

Les chattes présentant des antécédents de lésions mammaires ont été incluses dans l'étude à condition que la nature de la lésion soit précisée (par analyse histopathologique) et qu'il ne s'agisse pas d'une tumeur maligne. Cela a donc concerné les chattes ayant été atteintes d'une hyperplasie mammaire, d'une mammite ou d'un kyste galactophore mammaire (le cas d'une chatte ayant un antécédent d'adénome mammaire ne s'est pas présenté).

En cas d'antécédent de tumeur mammaire, le carcinome primitif était systématiquement recherché dans la base de données du LHA. Ainsi, les quelques chattes chez lesquelles il a été possible de retrouver une analyse histopathologique antérieure révélant un carcinome mammaire invasif ont été incluses, en incluant ce premier carcinome mammaire diagnostiqué avant 2021 dans l'étude, et non sa récurrence diagnostiquée entre 2021 et 2023.

Si la nature de la lésion mammaire antérieure n'était pas spécifiée, seules les chattes présentant une très faible probabilité d'un carcinome mammaire antérieur étaient retenues. Il s'agissait de chattes dont la lésion mammaire touchait une autre mamelle que celle atteinte par le carcinome analysé et ayant développé cette lésion mammaire avant l'âge de 6 ans. Cette sélection permet de minimiser l'inclusion de cas avec des antécédents de carcinome mammaire, qui surviennent majoritairement chez des chattes âgées de plus de 6 ans, sachant qu'avant cet âge, la probabilité de lésions hyperplasiques mammaires est très élevée.

Les chattes présentant ou ayant présenté une tumeur maligne autre que mammaire sont incluses dans l'étude comparative, mais exclues de l'étude de survie afin de ne pas biaiser les probabilités de survie, car les deux tumeurs malignes (mammaire et autre que mammaire) ont pu participer à la mortalité. Cela a concerné concrètement des chattes avec un carcinome sudoripare cutané, un carcinome endométrial, un fibrosarcome sous-cutané et un carcinome nasal.

Les deux chattes qui ont été soumises à une chimiothérapie à la suite de leur mammectomie sont exclues de l'étude de suivi.

Finalement, les cas pour lesquels aucune réponse n'a été obtenue de la part du vétérinaire ou du propriétaire, ainsi que ceux dont le suivi était incomplet (inférieur à 2 ans post-mammectomie), ont été exclus de l'étude de suivi. Un suivi complet se définit par l'obtention d'une

date de décès de la chatte ou une survie supérieure à deux ans après exérèse du carcinome mammaire.

## 2. Constitution de la cohorte historique

Cette cohorte est composée de 350 chattes ayant eu un diagnostic de carcinome mammaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2009 au LHA d'Oniris ou au LAPV d'Amboise. Elles proviennent de cliniques privées ainsi que du CHUV. Le suivi clinique a été initié par Mélanie POHU (Pohu et al., 2011) puis complété par Clotilde de BRITO et Frédérique NGUYEN.

Les critères d'inclusion et exclusion sont similaires à ceux de la cohorte récente.

## 3. Résumé des critères d'inclusion et d'exclusion

Les chattes sélectionnées pour constituer les cohortes historique et récente présentaient un carcinome mammaire invasif comme unique tumeur maligne primitive, diagnostiqué par le LHA ou le LAPV Amboise entre 2004 et 2009 et par le LHA entre 2018 et 2023. Celles incluses dans l'étude de survie ont été exclusivement traitées par chirurgie, et leurs données cliniques étaient disponibles sur une période d'au moins deux ans après l'intervention mammaire (sauf en cas de décès avant cette échéance).

Tout manquement à un ou plusieurs de ces critères entraînait l'exclusion systématique du cas. Pour l'étude comparative, sont donc exclus :

- Les chats mâles
- Les chattes ayant présenté une tumeur mammaire antérieure au carcinome analysé, et dont le résultat histopathologique n'est pas connu
- Les chattes présentant un carcinome mammaire *in situ* non infiltrant (défini par immunohistochimie avec mise en évidence de la protéine p63 ; méthode décrite plus loin)

Concernant l'étude de survie, les chattes non retenues sont celles :

- Présentant ou ayant présenté une autre tumeur maligne que le carcinome mammaire
- Ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie d'exérèse
- Dont le suivi post-diagnostic de carcinome mammaire est incomplet (a priori vivante, dont les dernières nouvelles n'atteignent pas 2 ans post diagnostic)

## B. Enrichissement de la base de données

La base de données est la base initiale créée par Mélanie POHU (Pohu et al., 2011). Il s'agit d'un tableur élaboré sur le logiciel *Microsoft Excel* version 2016 (Redmond, WA : Microsoft Corporation, 2016) comprenant des colonnes à entrées codifiées et en anglais pour faciliter la communication scientifique. Un extrait de cette base de données est présenté en Annexe 4.

## 1. Données épidémiocliniques relatives aux chattes

Les données épidémiocliniques recueillies comprennent :

- La date de naissance des chattes
- Leur âge et leur poids au moment du diagnostic du carcinome mammaire
- La race ou le groupe racial
- L'historique reproducteur :
  - état entier ou stérilisé au moment du diagnostic et en fin d'étude, et date de l'ovariectomie pour les femelles stérilisées
  - nombre de portées antérieures
  - antécédents de contraception orale
- Les antécédents médicaux :
  - présence éventuelle de lésions mammaires antérieures au diagnostic
  - maladies concomitantes au moment du diagnostic ou apparues ultérieurement
- La date et la cause du décès, avec indication de la relation avec le carcinome ; ou la date des dernières nouvelles si la chatte n'était pas décédée

## 2. Données relatives aux carcinomes et leur prise en charge

Les informations cliniques renseignées pour chaque carcinome mammaire sont :

- La date du diagnostic histologique du carcinome
- Le caractère unique ou multicentrique du carcinome mammaire
- La localisation du carcinome :
  - par mamelle : M1, M2, M3, M4, ou atteinte multiple
  - selon la région mammaire : thoracique, abdominale, ou thoraco-abdominale
  - la latéralité du carcinome : chaîne mammaire droite, gauche ou les deux
- Le type de chirurgie d'exérèse réalisée : nodulectomie, mastectomie, exérèse de demi-chaîne mammaire ou de chaîne entière, et unilatérale ou bilatérale
- Le résultat du bilan d'extension à distance, réalisé par radiographie thoracique et/ou échographie abdominale et/ou tomodensitométrie pour les cas plus récents :
  - MX : imagerie non réalisée
  - M0 : absence de métastase à distance
  - M1 : présence de métastases à distance détectées par imagerie médicale

Les données nécessitant l'observation de lames histologiques au microscope, à savoir les informations concernant le type histologique, le stade, le grade et les autres caractéristiques histopathologiques, seront présentées plus loin.

### 3. Données relatives à la progression de la maladie

La progression clinique du carcinome mammaire pendant le suivi de 2 ans a été évaluée selon les critères suivants :

- **Récidive « vraie » (R ; *recurrence*)** : Apparition d'une nouvelle tumeur au niveau du site chirurgical d'exérèse du carcinome mammaire inclus dans l'étude. Les dates de survenue, le délai de récurrence, et l'éventuelle prise en charge chirurgicale de la récurrence sont notés.
- **Nouvelle tumeur mammaire (O ; *other mammary tumor*)** : Apparition d'une tumeur mammaire sur un site différent du site d'exérèse du carcinome mammaire inclus dans l'étude. Les informations sur la date d'apparition et l'éventuelle chirurgie sont relevées.
- **Progression locale (LP ; *local progression*)** : inclut les récurrences vraies et/ou les nouvelles tumeurs mammaires.
- **Métastases ganglionnaires (N ; *nodal metastasis*)** : apparition et date de survenue des métastases ganglionnaires, si présentes.
- **Progression locorégionale (RON)** : correspond à une récurrence vraie, une nouvelle tumeur mammaire, et/ou une métastase ganglionnaire.
- **Métastases à distance (M ; *distant metastasis*)** : détection de métastases à distance, et leur localisation spécifique si détectées.
- **Intervalle sans progression (DFI ; *disease-free interval*)** : période sans progression locale et sans métastases ganglionnaires ou à distance, calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'à l'apparition de l'événement le plus précoce.

Le délai d'apparition d'un événement est calculé en jours à partir de la date du diagnostic histopathologique du carcinome mammaire jusqu'à l'apparition de l'événement concerné, comme une nouvelle lésion mammaire ou une métastase. En l'absence d'événement, ce délai correspond à la durée écoulée entre le diagnostic et la date du dernier contact ou du décès de l'animal. Pour les progressions locales et locorégionales, le délai est fixé à partir de la découverte de la lésion détectée la plus précocement.

Pour permettre les analyses de survie, à savoir la réalisation des tests du Log-rank et la création des courbes de Kaplan-Meier, une censure des événements post-chirurgicaux a été mise en place. Elle inclut la récurrence vraie (R), l'apparition d'une nouvelle tumeur mammaire (O), la progression locale (R et/ou O), les métastases ganglionnaires (N), la progression locorégionale (R, O et/ou N), les métastases à distance (M), ainsi que l'intervalle sans progression (absence de R, O, N et M). Cette censure est effectuée comme suit :

- « 0 » : cas censuré, l'évènement n'a pas eu lieu ou n'a pas été détecté,
- « 1 » : cas non censuré, l'évènement a eu lieu de manière certaine.



#### 4. Données relatives au devenir des chattes

Diverses informations concernant le dernier contact avec l'animal sont enregistrées. Ce dernier contact peut correspondre à la date de décès, au dernier rendez-vous chez le vétérinaire, ou au dernier échange avec le propriétaire. Si la chatte est encore vivante à ce moment, ce dernier contact doit toujours être d'au moins 2 ans (730 jours) après le diagnostic histologique du carcinome mammaire. À partir de ces informations, les données suivantes sont collectées :

- **La date du dernier contact** : que ce soit le dernier rendez-vous vétérinaire, un contact téléphonique ou par courriel, ou la date du décès.
- **Le statut de l'animal** : vivant ou décédé, noté à 1 an et 2 ans après le diagnostic, ainsi qu'à la fin de l'étude.
- **La cause du décès** : précisée pour savoir si elle est liée ou non à l'évolution du carcinome mammaire, ainsi que la modalité du décès (euthanasie, mort naturelle, ou inconnue).
- **La survie globale (OS ; *overall survival*)** : durée en jours entre le diagnostic et le décès de l'animal, toutes causes confondues.
- **La survie spécifique (SS ; *specific survival*)** : durée en jours entre le diagnostic et le décès causé spécifiquement par le carcinome mammaire.

De manière analogue à l'étude de la progression du cancer, une censure est appliquée pour les durées de survie globale et spécifique. Si le décès n'a pas eu lieu (ou s'il n'est pas attribuable au carcinome mammaire pour la durée de survie spécifique), on attribue la valeur de censure « 0 », ce qui signifie que l'événement n'a pas eu lieu. En revanche, si la chatte est décédée durant la période de suivi clinique (et que le décès est lié au carcinome mammaire pour la durée de survie spécifique), on attribue la valeur de censure « 1 », indiquant que l'événement a eu lieu.

### C. Méthodes et données histopathologiques

#### 1. Préparation des lames histopathologiques

Les pièces d'exérèse tumorale ont été fixées dans du formol à 10 % avant d'être incluses dans des blocs de paraffine. Des coupes de 3  $\mu\text{m}$  d'épaisseur ont ensuite été réalisées et colorées par la coloration Hémalum-Eosine-Safran (HES), conformément aux protocoles de routine du Laboratoire d'Histopathologie Animale (LHA). Toutes les lames ont fait l'objet d'une relecture par la docteure vétérinaire anatomopathologiste Frédérique Nguyen.

## 2. Méthodes immunohistochimiques

Le principe de l'immunohistochimie est d'utiliser des anticorps ciblant des protéines spécifiques sur des coupes histologiques afin de les révéler. Cette technique permet une observation plus aisée de certaines caractéristiques des carcinomes en fonction des protéines détectées.

Le laboratoire utilise l'immunohistochimie indirecte, qui peut être réalisée en deux ou trois étapes. Dans les protocoles à deux étapes, un premier anticorps spécifique de la protéine cible se fixe directement sur celle-ci, tandis qu'un second anticorps, dirigé contre le premier, est couplé à un système de révélation. Dans les protocoles à trois étapes, un troisième anticorps est utilisé pour se lier à l'anticorps secondaire, permettant une amplification du signal positif.

Dans cette étude, des coupes sériées de 3 µm d'épaisseur ont été déposées sur des lames *Superfrost Plus*<sup>®</sup>, et les protocoles immunohistochimiques ont été effectués à l'aide d'un automate *Ventana Medical Systems (VMS)*, modèle *Benchmark XT*. Deux systèmes de révélations ont été nécessaires :

- Plus anciennement, le système **Iview DAB IHC**, employé pour la mise en évidence de p63 et de la pancytokératine dans la cohorte historique. Il utilise des anticorps secondaires biotinylés qui se combinent avec l'avidine et la peroxydase. Grâce à ce complexe biotine–avidine–peroxydase, le substrat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est catalysé et le co-substrat chromogène, la DAB (3,3'-diaminobenzidine), est précipité, ce qui permet de faire apparaître le marquage.
- Plus récemment, le système **Optiview DAB IHC**, utilisé pour mettre en évidence LMO2 dans la cohorte historique et p63, la pancytokératine et LMO2 dans la cohorte récente. Il fonctionne en utilisant des anticorps secondaires associés à une hydroxyquinone, puis un anticorps tertiaire anti-hydroxyquinone associé à la peroxydase.

### a) Détermination de la nature invasive ou *in situ* : protéine p63

En cas de doute lors de l'examen des lames colorées à l'HES, l'immunohistochimie spécifique de la protéine p63 a été utilisée pour déterminer si le carcinome mammaire était *in situ* ou invasif. La protéine p63, exprimée dans le noyau des cellules myoépithéliales mammaires, permet de visualiser la présence ou l'absence d'une assise continue de ces cellules. Si cette assise est complète, le carcinome est considéré comme *in situ*.

Le protocole immunohistochimique employé est détaillé dans le Tableau III.

### b) Recherche de métastases ganglionnaires : pancytokératine

Une immunohistochimie anti-pancytokératine a été réalisée pour tous les cas où le nœud lymphatique drainant la mamelle était considéré comme « douteux », c'est-à-dire qu'il ne montrait pas de métastase ou d'embolo visible sur les lames colorées à l'HES. Cette technique (Tableau III), qui utilise des anticorps dirigés contre une large gamme de cytokératines (normalement absentes des nœuds lymphatiques sains), permet de détecter des cellules épithéliales au sein de ces nœuds

lymphatiques, révélant ainsi parfois la présence de micrométastases non détectées sur les coupes HES.

Les résultats obtenus permettent l'attribution du stade ganglionnaire dit pathologique, comme présenté ci-après :

- pN0 : stade ganglionnaire pathologique négatif, absence de métastase ou de cellules tumorales isolées après IHC anti-pancytokératine
- pN1 : stade ganglionnaire pathologique positif, présence de cellules tumorales isolées, d'une micrométastase (diamètre de 200 µm à 2 mm) ou d'une macrométastase (supérieure à 2 mm ; mais quasi-systématiquement visible en HES)

### c) Visualisation d'invasion lymphovasculaire : LMO2

Le marqueur immunohistochimique LMO2 (*LIM domain only 2*) a été utilisé pour améliorer la détection des embolus lymphatiques lorsque l'invasion lymphovasculaire était difficile à identifier sur les coupes histologiques (principalement les situations où les vaisseaux lymphatiques étaient collabés ou obstrués par des cellules carcinomateuses). Ce marqueur, principalement hématopoïétique, est également un marqueur des cellules endothéliales lymphatiques chez les chats. La méthode utilisée afin de mettre en évidence LMO2 est résumée dans le Tableau III.

Tableau III : Méthodes immunohistochimiques utilisées pour confirmer le stade histologique des carcinomes mammaires

	<b>Anticorps primaire</b> (type, référence, dilution, temps d'incubation)	<b>Démasquage antigénique</b>	<b>Système de révélation</b>
<b>p63</b>	Monoclonal de souris, IgG2a, clone BC4A4, Abcam ab735, dilution 1/50, 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), VMS, 30 minutes	<b>Iview DAB IHC (VMS)</b> Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinyllé, Dako E0433 7,7 µg/mL (1/100)
<b>Pancytokératine</b>	Monoclonal de souris, IgG1k, clones AE1/ AE3, Dako M3515, dilution 1/100, 44 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 8 minutes et enzyme protéase-1 (VMS), 8 minutes	
<b>LMO2</b>	Monoclonal de lapin, IgG (clone SP51, Spring, M351), dilution 1/150, 1 heure et 32 minutes	Chaleur en milieu basique CC1, VMS, 48 minutes	<b>Optiview DAB IHC (VMS)</b> Mélange de 3 polyclonaux caprins anti-IgG murines, anti IgM murines et anti-Ig de lapin

VMS : Ventana Medical Systems

### 3. Lecture des lames et caractéristiques histologiques

Pour rappel, chaque lame est lue par le même anatomopathologiste, à savoir la docteure vétérinaire Frédérique NGUYEN.

#### a) *Stade TNM d'après l'OMS et stade histologique*

La **taille tumorale pathologique (pT ; *pathological tumor size*)**, exprimée en millimètres, a été déterminée à partir des coupes histologiques en mesurant le plus grand diamètre du carcinome. Lorsque la tumeur était trop volumineuse pour tenir sur une seule lame, la mesure a été réalisée macroscopiquement par le préparateur avant recoupe. Dans certains cas de la cohorte historique, la taille n'a cependant pas pu être déterminée avec précision. La taille des carcinomes a ensuite été classée en catégories selon les différents systèmes d'évaluation du stade, avec des seuils courants de 10 et 20 mm.

Le **stade ganglionnaire pathologique (pN ; *nodal metastasis*)** évalue la présence ou l'absence de métastases dans le nœud lymphatique de drainage du carcinome. Ce statut a été déterminé par un examen microscopique de lame HES complété au besoin d'un immunomarquage pour la pancytokératine (méthode détaillée précédemment) et a été réparti en 3 catégories :

- pNX : nœud lymphatique de drainage non analysé (non prélevé, non transmis ou introuvable dans le pot de formol arrivé au laboratoire)
- pN0 : absence de métastase ganglionnaire en HES et confirmée par IHC
- pN1 : présence de métastase ganglionnaire (cellules isolées, micro- ou macrométastase)

La présence ou non d'une **invasion lymphovasculaire (LVI ; *lymphovascular invasion*)** correspond à la présence ou l'absence d'embolies dans les vaisseaux lymphatiques ou les veinules. Un marquage immunohistochimique pour LMO2 a pu être nécessaire afin d'aider la visualisation.

Le **stade du carcinome mammaire selon l'OMS** (Owen, 1980) était le premier stade renseigné dans cette étude (Tableau IV). Comme décrit dans l'étude bibliographique, celui-ci repose sur la taille tumorale, correspondant dans cette étude à la taille pathologique (pT), le stade ganglionnaire, correspondant dans cette étude au stade pathologique (pN) et les métastases à distance (M).

Tableau IV : Stade des carcinomes mammaires selon l'OMS, d'après Owen (1980)

	Taille pathologique (pT)	Stade ganglionnaire (pN)	Métastase à distance (M)
<b>Stade I</b>	pT1	pN0 ou pNX	M0 ou MX
<b>Stade II</b>	pT2		
<b>Stade III</b>	pT1 ou pT2	pN1	
	pT3	tout pN	
<b>Stade IV</b>	tout pT	tout pN	M1

Taille tumorale pathologique (pT) : < 20 mm (pT1) ; 20 à 30 mm (pT2) ; > 30 mm (pT3)

Stade ganglionnaire pathologique (pN) : inconnu (pNX), négatif (pN0), positif (pN1)

Métastases à distance (M) : inconnues (MX), absentes (M0), présentes (M1)

Un deuxième système a été utilisé dans cette étude (Tableau V). Il s'agit du **stade histologique** (Chocteau et al., 2019) qui, pour mémoire, inclut la présence d'invasion lymphovasculaire (LVI) en plus de la taille tumorale pathologique (pT), du stade ganglionnaire pathologique (pN) et des métastases à distance (M).

Tableau V : Stade histologique adapté aux carcinomes mammaires félines, d'après Chocteau et al. (2019)

	Taille pathologique (pT)	Invasion lymphovasculaire (LVI)	Stade ganglionnaire (pN)	Métastases à distance (M)
<b>Stade I</b>	pT ≤ 20 mm	Absence de LVI	pN0 ou pNX	M0 ou MX
<b>Stade II</b>	pT > 20 mm			
<b>Stade III</b>	<b>IIIA</b> pT ≤ 20 mm	LVI et/ou pN1		
	<b>IIIB</b> pT > 20 mm			
<b>Stade IV</b>	tout pT	tout LVI	tout pN	M1

Stade ganglionnaire pathologique (pN) : inconnu (pNX), négatif (pN0), positif (pN1)

Métastases à distance (M) : inconnues (MX), absentes (M0), présentes (M1)

### b) Type histologique

Les carcinomes mammaires de cette étude ont été sous-typés selon la classification internationale révisée en 2019 (Zappulli, 2019). Certains carcinomes présentaient plus d'un type d'architecture histologique. Dans ces cas, c'est le type architectural représentant la plus grande surface relative de la tumeur qui déterminait le sous-type. Ainsi, les types histologiques de carcinomes mammaires, tous simples (sans composante myoépithéliale), ont été subdivisés en peu de sous-types pour faciliter les analyses statistiques :

- « tubulopapillaire », incluant tubuleux, papillaire, tubulopapillaire, micropapillaire et cribriforme
- « solide », dont solide, adénosquameux, épidermoïde et anaplasique
- mucineux.

### c) Grade histologique

Les grades renseignés dans la base de données ont été le **grade de Elston & Ellis (GEE)** (Elston & Ellis, 1991) et le **grade modifié pour les mitoses (MMEE)** (Dagher, Abadie, et al., 2019; Mills et al., 2015). Ces grades reposent sur l'évaluation histologique de la formation de tubes (T), du pléomorphisme nucléaire (NP) et du nombre de figures de mitoses par unité de surface standardisée (M). Les seuils du décompte mitotique pour le grade MMEE sont ceux décrits par Dagher et al en raison des différences de diamètre de champ microscopique par rapport à Mills et al. Le système de points attribués à chaque critère est présenté en Tableau VI.

Tableau VI : Nombre de points attribués pour chaque critère du grade de Elston & Ellis et modifié

	Grade EE <sup>a</sup>	Grade MMEE <sup>b</sup>	Score
<b>Formation de tubes (T)</b> (pourcentage de surface tumorale comportant des lumières)	Élevée : > 75 %		1 point
	Modérée : entre 10 % et 75 %		2 points
	Faible ou absente : < 10 %		3 points
<b>Pléomorphisme nucléaire (NP)</b>	Aucun : noyaux petits et réguliers		1 point
	Modérée : noyaux modérément irréguliers		2 points
	Élevé : noyaux volumineux et irréguliers		3 points
<b>Décompte mitotique (M)</b> (nombre de figures de mitoses en 2,37 mm <sup>2</sup> )	< 10 mitoses	< 33 mitoses	1 point
	10 à 19 mitoses	34 à 66 mitoses	2 points
	≥ 20 mitoses	≥ 67 mitoses	3 points

<sup>a</sup> Grade de Elston et Ellis, (Elston & Ellis, 1991)

<sup>b</sup> Grade modifié pour les mitoses (Mitotic-Modified Elston & Ellis), (Dagher, Abadie, et al., 2019)

L'addition des points obtenus (dont le total varie de 3 à 9 points) a ensuite permis de classer les carcinomes en trois grades :

- Grade I : faible malignité (scores de 3 à 5 points)
- Grade II : malignité intermédiaire (scores de 6 ou 7 points)
- Grade III : forte malignité (scores de 8 ou 9 points)

### d) Autres données histopathologiques

D'autres données histopathologiques, basées sur l'observation des lames HES, ont été enregistrées :

- La présence ou non d'une infiltration dermique,
- L'ulcération cutanée éventuelle,
- La présence ou non d'une infiltration musculaire,
- La différenciation épidermoïde,

- L'inflammation péritumorale, notée de 0 (absente) à 5 (sévère) puis regroupée en ou « absente à légère » (scores de 0 à 2) et « modérée à sévère » (scores de 3 à 5),
- L'existence ou non de nécrose centrale,
- Le caractère complet ou incomplet de l'exérèse, sachant que les exérèses dites « incomplètes » incluent les cas où les marges réelles ne peuvent pas être déterminées en raison d'une inclusion partielle de l'échantillon.

## D. Méthodes statistiques

Les tests et analyses statistiques ont été effectués en utilisant le logiciel *MedCalc Statistical Software* version 14 (Ostende, Belgique : MedCalc Software, 2014). Les tableaux et graphiques (secteurs, histogrammes et box-plot) qui illustrent les résultats ont été élaborés à l'aide du logiciel *Microsoft Excel* version 2016 (Redmond, WA : Microsoft Corporation, 2016).

Différents tests statistiques ont été ainsi effectués en fonction des variables examinées. Pour tous les tests statistiques, un seuil de valeur de  $p < 0,05$  est utilisé dans cette thèse.

### 1. Tests de dépendance

Le test du Chi-deux ( $\chi^2$ ) permet de déterminer si deux variables qualitatives sont indépendantes ou associées. Il utilise un tableau de contingence pour comparer les fréquences observées aux fréquences attendues en cas d'indépendance des variables.

L'ANOVA (Analyse de la Variance) est un test qui évalue les différences significatives entre plusieurs groupes pour une variable continue. Il compare les moyennes des groupes en prenant en compte les variabilités internes.

Concrètement, une comparaison entre les deux cohortes (historique et récente) a été systématiquement menée concernant les différentes données décrites précédemment.

### 2. Courbes de Kaplan-Meier et test du Log-Rank

Les courbes de Kaplan-Meier sont utilisées pour estimer et visualiser la probabilité de survie d'un groupe au fil du temps, en prenant en compte les événements tels que les décès ou les progressions, ainsi que les censures (événement incertain ou non survenu). Elles fournissent une représentation graphique de la survie cumulative à différents moments.

Le test du log-rank, quant à lui, est employé pour comparer les probabilités de survenue d'un événement (récidive, nouvelle tumeur, métastase, décès, décès lié au cancer) de deux groupes d'individus. Ce test évalue la divergence entre les fonctions de survie en calculant une p-value ; si cette p-value est inférieure à un seuil prédéfini ( $< 0,05$  dans cette étude), on conclut que les différences entre les groupes sont statistiquement significatives.

### 3. Régression de Cox à risques proportionnels et *Hazard ratio*

Ce test statistique est utilisé pour analyser l'effet d'une variable sur le temps avant qu'un événement d'intérêt ne se produise, soit, dans notre étude, le décès, lié au cancer ou non, ou la progression du cancer (récidive, métastase). Ce modèle prend également en compte le fait que certains événements peuvent ne pas être survenus à la fin de l'étude (données censurées). Le principe clé de la régression de Cox à risques proportionnels est que l'effet de la variable sur le risque de survenue de l'événement est estimé constant dans le temps.

Le résultat principal de cette analyse est un coefficient de régression, transformé en rapport de risque (ou *hazard ratio*). Ce dernier quantifie l'augmentation ou la diminution du risque de survenue de l'événement en fonction de la variable étudiée. Ainsi, si le *hazard ratio* (HR) est égal à 1, cela signifie qu'il n'y a pas de différence entre les groupes en termes de risque d'événement ; si le HR est supérieur à 1, le groupe étudié présente un risque plus élevé de voir survenir l'événement par rapport au groupe de référence tandis que si le HR est inférieur à 1, ce risque est réduit.

Cette méthode permet donc de déterminer si une variable (ou plusieurs variables dans le cas d'analyses multivariées) a (ont) un effet significatif sur la probabilité d'occurrence de l'événement étudié.



## II. Résultats

Les résultats de ce travail de thèse sont présentés en 7 parties, nommées de A à G.

La première partie des résultats (A) explique la constitution des cohortes d'étude, qui comptabilisent un total de 463 chattes dans l'étude comparative des caractéristiques des chattes et de leurs carcinomes mammaires, et 421 chattes dans l'étude de suivi. Chaque comparaison sépare les carcinomes d'une cohorte dite « historique » (2004–2009) et d'une cohorte « récente » (2021–2023).

Les trois parties suivantes constituent le début de l'étude comparative, qui s'articule comme suit :

- une partie (B) présente d'abord une comparaison des caractéristiques épidémiologique des chattes de la cohorte historique et de la cohorte récente,
- la partie suivante (C) est dédiée à l'évolution en  $\pm 15$  ans des caractéristiques cliniques des carcinomes mammaires étudiés,
- et vient ensuite une partie (D) visant à comparer les caractéristiques histopathologiques des carcinomes mammaires entre les deux cohortes.

L'étude de suivi est quant à elle séparée en 2 parties. A noter que chaque partie est construite de la même manière : elle commence par une description de chaque paramètre dans une cohorte dite « totale », constituée de la somme des cohortes historique et récente, puis détaille ensuite ce paramètre étudié dans chaque cohorte afin d'en comparer l'éventuelle évolution. Cette étude de suivi est ainsi constituée :

- dans un premier temps d'une partie (E) sur l'histoire naturelle des carcinomes, à savoir la progression de la maladie (récidive locale, nouvelle tumeur mammaire, métastase),
- puis d'une partie (F) sur la durée de survie associée, séparée en survie globale et survie spécifique des chattes.

Pour finir, une dernière partie (G) concerne les facteurs pronostiques connus des carcinomes mammaires félines d'après la littérature. L'objectif est ici de montrer si la cohorte récente 2021–2023 comporte assez de chattes et d'évènements pour que les facteurs pronostiques connus restent significativement associés au devenir post-opératoire des chattes.

## A. Constitution des cohortes d'étude

### 1. Étude comparative

La **cohorte historique** se compose de **350 carcinomes mammaires invasifs** diagnostiqués chez des chattes entre 2004 et 2009, avec un suivi complet sur deux ans post-mammectomie.

La **cohorte récente** se compose quant à elle de **213 cas** diagnostiqués de 2021 à 2023, avec ou sans suivi complet des animaux. Les précisions concernant la cohorte récente sont détaillées dans le texte qui suit et présentées en Figure 3.

Les critères de sélection et d'exclusion décrits dans la section Matériels et Méthodes ont été appliqués. Initialement pour constituer la cohorte récente, nous disposions de 246 carcinomes mammaires félins, tous diagnostiqués au Laboratoire d'Histopathologie Animale d'Oniris entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et le 31 décembre 2023.

Un seul carcinome provenait d'un chat mâle (motif d'exclusion).

Onze carcinomes mammaires de chattes se sont révélés *in situ* après immunomarquage p63 et ont été exclus pour ce motif.

A ce stade, la cohorte récente comportait encore  $246 - 1 - 11 = 234$  chattes.

29 chattes ont présenté des lésions mammaires antérieures au diagnostic d'après les commémoratifs transmis par les vétérinaires ou propriétaires ou d'après l'aspect du carcinome plutôt évocateur de récurrence locale ou métastase ganglionnaire. La recherche d'analyse antérieure a permis d'inclure une chatte ayant présenté un fibroadénome deux ans avant le diagnostic de son carcinome et deux chattes avec un historique de lésions mammaires respectivement aux âges de 2 et 6 ans, et localisées sur une autre mamelle que le carcinome inclus dans l'étude, donc fort probablement non carcinomateuses. De plus, cinq chattes ayant déjà eu des carcinomes mammaires diagnostiqués en 2018, 2019 et 2021 ont été incluses en incluant ces carcinomes primitifs dans la base de données (et non leur récurrence diagnostiquée entre 2021 et 2023).

Pour les 21 derniers cas, l'absence d'analyse histopathologique des lésions mammaires antérieures et leur apparition après l'âge de 6 ans entraînent une probabilité trop élevée que ces lésions aient été carcinomateuses, ce qui justifie leur exclusion.

Au final, la **cohorte récente** comporte  $234 - 29 + 1 + 2 + 5 = 213$  chattes (Figure 3).

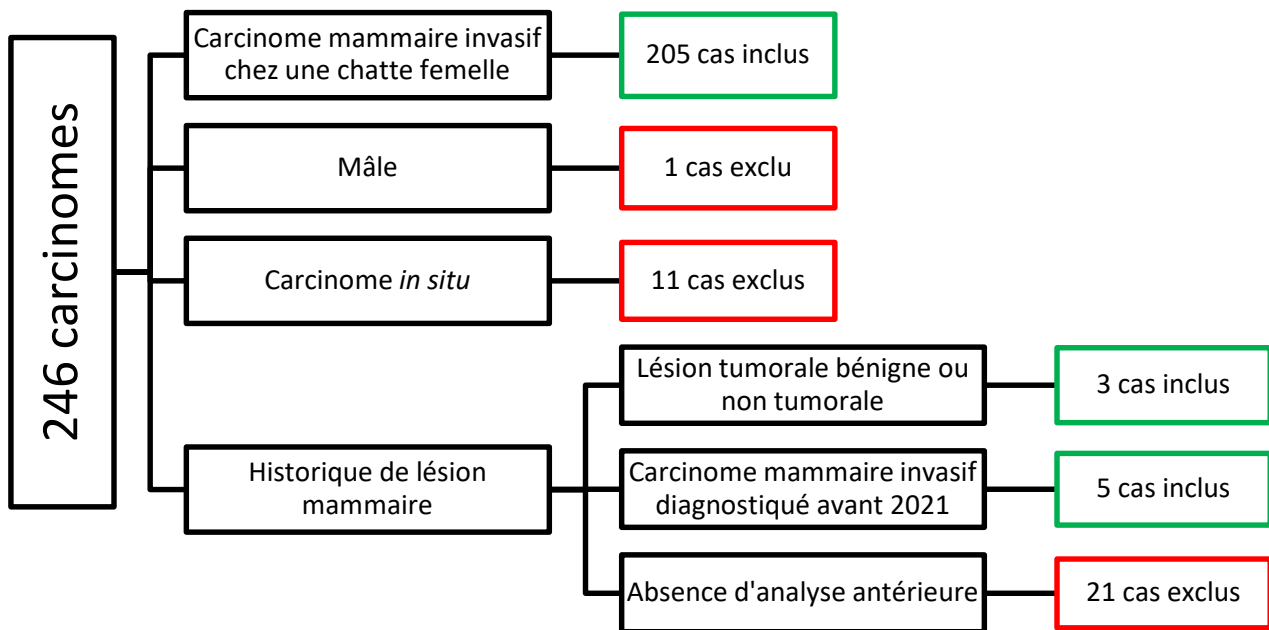


Figure 3 : Diagramme d'inclusion des 213 cas de la cohorte récente pour l'étude comparative des caractéristiques des carcinomes mammaires félins

## 2. Étude de survie

La **cohorte historique** se compose de **350 chattes avec suivi post-opératoire sur deux ans**.

La **cohorte récente** se compose quant à elle de **71 cas** dont le suivi est complet, parmi les 213 sélectionnés dans l'étude comparative. Les détails concernant les motifs d'inclusion ou d'exclusion de la cohorte récente sont ceux décrits dans la partie Matériels et Méthodes. Ils sont rappelés dans le texte qui suit et résumés dans la Figure 4.

Parmi les 213 cas précédemment inclus dans l'étude comparative, 115 questionnaires ont fait l'objet d'un retour de la part du vétérinaire et/ou du propriétaire. Deux chattes ayant reçu une chimiothérapie à la suite du diagnostic de leur carcinome mammaire et une chatte présentant un carcinome sudoripare simultanément à son carcinome mammaire sont exclues afin de ne pas biaiser l'étude de survie.

53 chattes étaient toujours vivantes selon les questionnaires mais le suivi était inférieur à deux ans pour 41 d'entre elles et donc responsable de leur exclusion.

Pour finir, 59 chattes ont été déclarées comme décédées et viennent s'ajouter aux 12 chattes vivantes en fin de suivi dont la survie dépasse deux ans post-mammectomie.

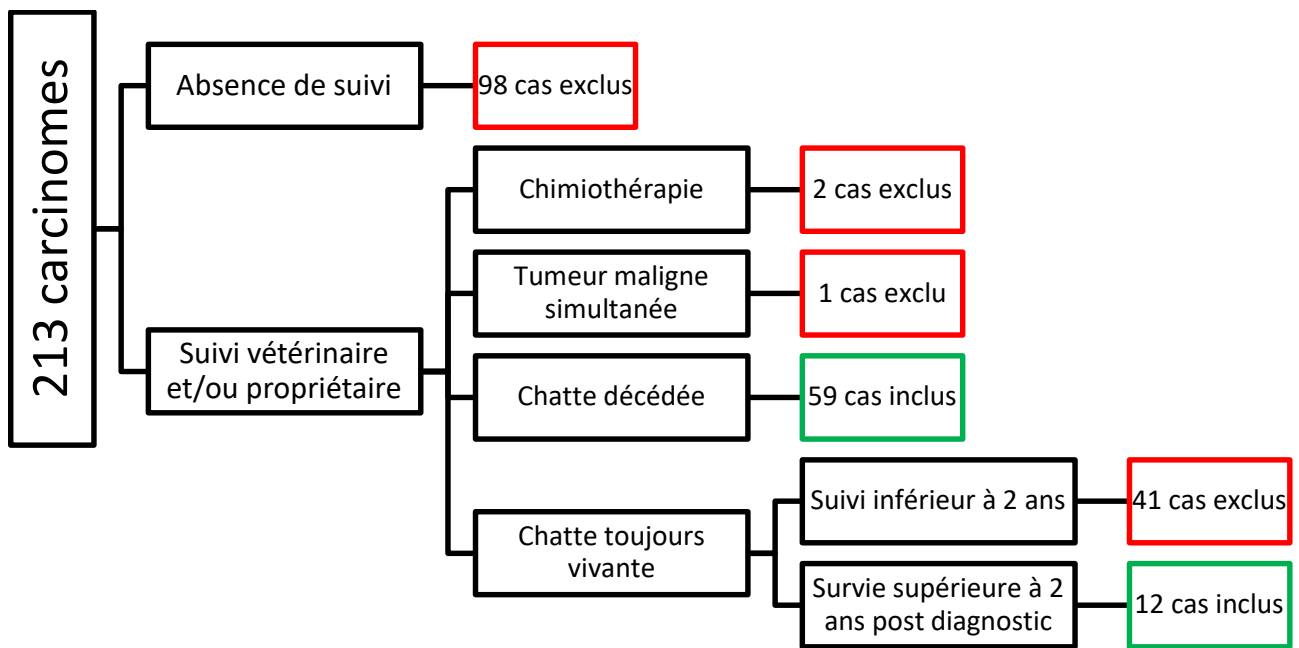


Figure 4 : Diagramme d'inclusion des 71 chattes de la cohorte récente pour l'étude de survie après diagnostic de carcinome mammaire

## Résumé de la constitution des cohortes d'étude

- Pour l'**étude comparative** des caractéristiques des carcinomes mammaires félines, la **cohorte historique** est constituée de **350 cas** et la **cohorte récente** de **213 cas** de carcinomes mammaires invasifs félines diagnostiqués entre 2004 et 2009 pour la cohorte historique et entre 2018 et 2023 pour la cohorte récente (très majoritairement entre 2021 et 2023, sauf 5 cas chez lesquels le carcinome diagnostiqué sur la période 2021–23 était une récurrence d'un carcinome analysé entre 2018 et 2021).
- Pour l'**étude de survie**, seules **71 chattes** respectent les critères d'inclusion pour la **cohorte récente**. Comme la période d'inclusion est récente (2021–2023), la proportion de chattes qui ont dû être exclues car encore vivantes mais avec suivi incomplet (inférieur à 2 ans post-mammectomie) est élevée : 41/213 chattes soit 19%. Les **350 chattes** de la **cohorte historique** bénéficiaient d'un suivi de 2 ans minimum et sont incluses.
- Dans la cohorte récente, le taux de réponse des vétérinaires et/ou propriétaires à l'enquête de suivi est de 54% (115/213 chattes).

## B. Évolution des caractéristiques épidémiologiques en quinze ans des chattes atteintes de carcinome mammaire

Dans cette partie, les 350 chattes de la cohorte historique (2004–2009) sont comparées aux 213 chattes de la cohorte récente (2021–2023) concernant leur âge au diagnostic, leur race, leur état stérilisé ou entier et leur âge à l’ovariectomie, leur historique reproducteur et leurs antécédents de lésions mammaires.

### 1. Âge des chattes au diagnostic

L’âge des chattes au diagnostic du carcinome mammaire est connu pour 335 chattes des 350 de la cohorte historique (soit 96 %) et 208 des 213 chattes de la cohorte récente (soit 98 %). L’intervalle reste large, il varie de 4 à 21,3 ans pour la cohorte historique et de 2,1 à 18,2 ans pour les chattes ayant été diagnostiquées récemment. L’âge médian des chattes au diagnostic du carcinome mammaire est proche dans les deux cohortes, de 11,1 ans dans la cohorte historique et 11,2 ans dans la cohorte récente (Figure 5).

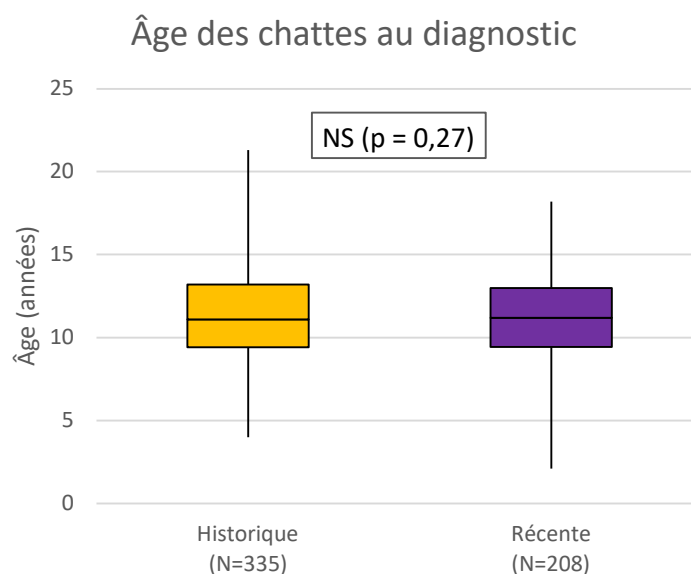


Figure 5 : Absence de différence significative d’âge des chattes au diagnostic de carcinome mammaire entre les cohortes historique et récente

On n’observe pas de différence d’âge significative entre les deux cohortes ( $p = 0,27$ ). L’âge moyen des chattes au diagnostic reste autour de 11 ans ( $11,3 \pm 2,7$  ans dans la cohorte historique et  $11,0 \pm 3,0$  ans dans la cohorte récente).

## 2. Race des chattes

Parmi les 213 chattes de la cohorte récente, seules 10 (soit 4,7 %) sont de race pure ou croisée avec une race pure connue, contre 45 (soit 12,9 %) des 350 chattes de la cohorte historique. Cette diminution de la proportion de chattes de race pure est statistiquement significative ( $p = 0,0026$ ) (Figure 6).

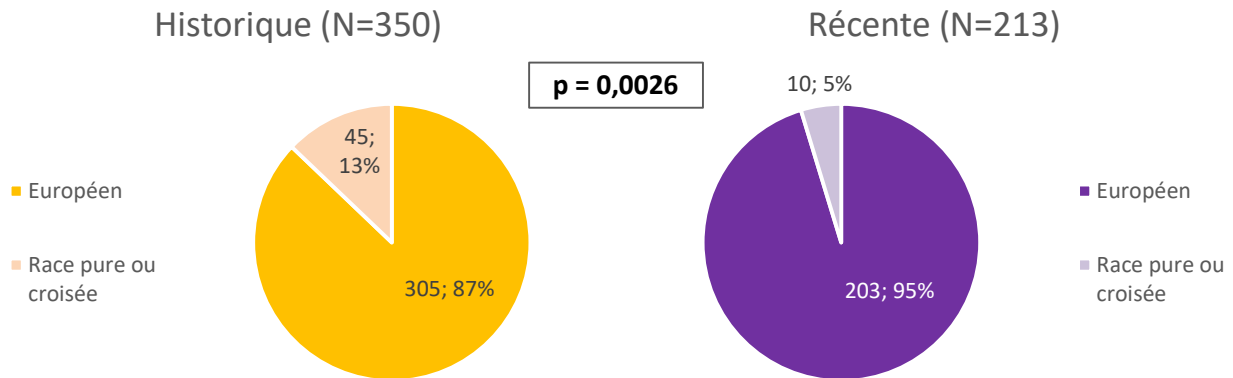


Figure 6 : Diminution de la part de chattes de race pure ou croisée dans la cohorte récente

Les chattes Siamoises représentent toujours près de la moitié des chattes de race pure (17 sur 34 dans la cohorte historique, 4 sur 10 dans la cohorte récente). La race Persane est encore également la deuxième race la plus concernée. Des cas ont été historiquement diagnostiqués chez quelques chattes de race Chartreuse, Sacrée de Birmanie, Bombay, British Short Hair, Norvégienne et Orientale tandis que des cas récents concernent une chatte Maine Coon et une chatte de race Abyssin (Figure 7).

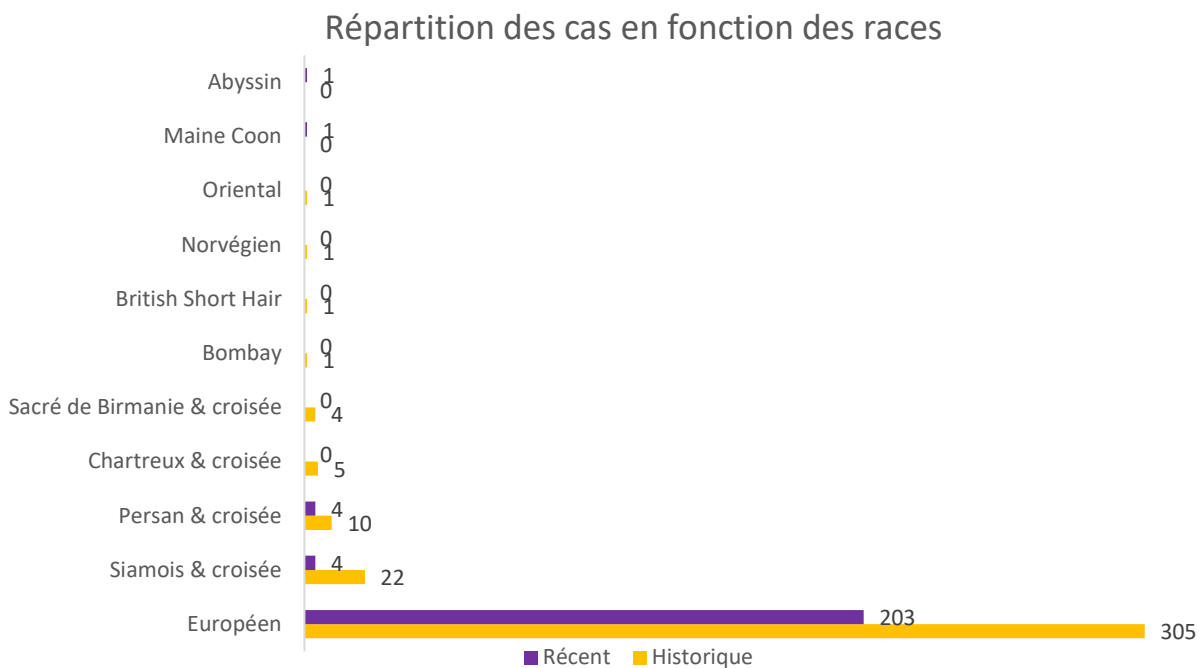


Figure 7 : Races des chattes ayant présenté un carcinome mammaire dans les cohortes historique et récente

### 3. Statut sexuel des chattes

Parmi les 350 chattes de la cohorte historique, 167 étaient déjà stérilisées avant le diagnostic du carcinome mammaire, soit près de la moitié des chattes (48 %). Dans la cohorte récente, cette proportion s'élève à 160 chattes sur 213 soit 75 % (Figure 8). On observe donc un net changement dans la population d'étude avec une multiplication par 1,52 de la part de chattes stérilisées ( $P < 0,0001$ ).

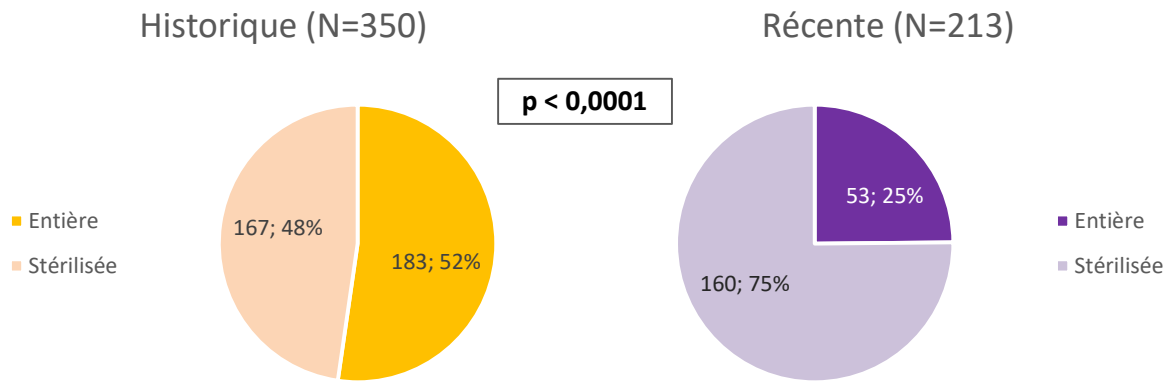


Figure 8 : Augmentation de la part de femelles stérilisées avant le diagnostic de la tumeur dans la cohorte récente

Parmi les chattes entières, certaines sont stérilisées en même temps qu'est pratiquée la mammectomie. Cette proportion n'a pas significativement évolué en 15 ans ( $p = 0,68$ ) et représente un tiers des cas (33 % dans la cohorte historique, 36 % dans la cohorte récente) (Figure 9).

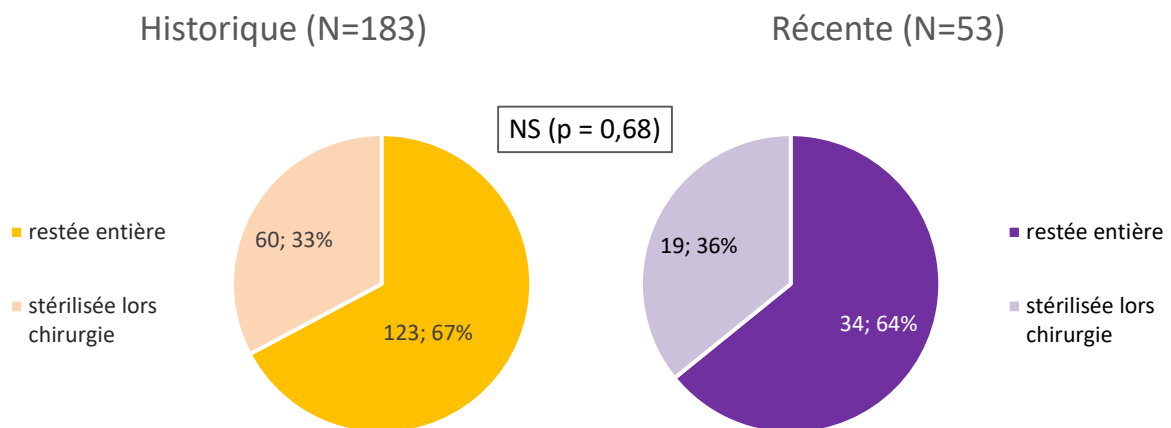


Figure 9 : Absence de différence significative entre la cohorte historique et récente concernant la proportion de chattes entières stérilisées en même temps que l'exérèse du carcinome

L'âge de stérilisation des chattes stérilisées avant le diagnostic était connu pour 88/167 soit 53 % des chattes de la cohorte historique et 67/160 soit 42 % des chattes de la cohorte récente. Il n'a cependant pas significativement évolué (Figure 10) et se situe en moyenne à 6 ans ( $6,4 \pm 3,5$  ans dans la cohorte historique et  $5,8 \pm 3,0$  ans dans la cohorte récente).

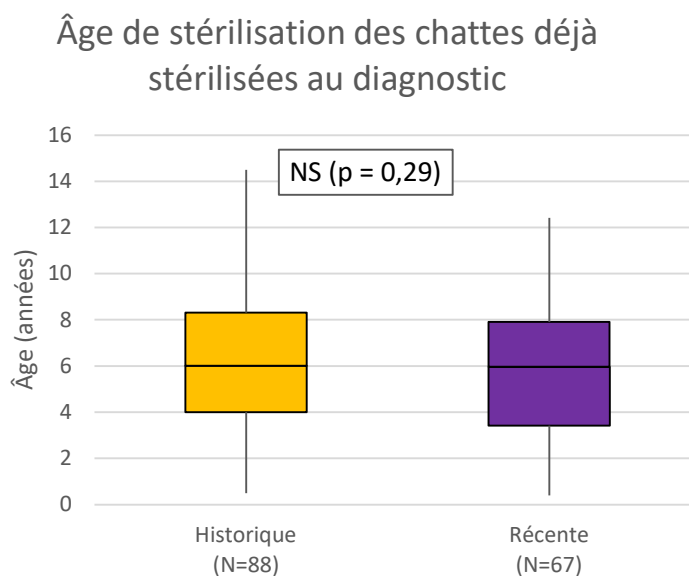


Figure 10 : Âge de stérilisation des chattes déjà stérilisées avant diagnostic de leur carcinome mammaire

Plus de 80 % des chattes stérilisées le sont après l'âge de 5 ans (Tableau VII) mais il est important de préciser que lorsque l'âge n'était pas connu, la chatte était placée par défaut dans la catégorie « stérilisation après 5 ans ».

Tableau VII : Âge de stérilisation selon un seuil à 5 ans des chattes déjà stérilisées au diagnostic

	Cohorte historique (N=167)	Cohorte récente (N=160)	p-value
< 5 ans	33 (19,8 %)	26 (16,3 %)	NS
≥ 5 ans	134 (80,2 %)	134 (83,7 %)	

NS : Différence Non Significative

#### 4. Historique reproducteur des chattes

##### a) Exposition aux contraceptifs oraux

Le Tableau VIII présente les informations concernant la prise de pilule contraceptive chez les chattes des deux cohortes. Pour les chattes dont on connaît l'historique grâce au vétérinaire et/ou au propriétaire, l'exposition aux contraceptifs oraux est significativement moins fréquente dans la cohorte récente avec une diminution de 82 % (141/173 dans la cohorte historique) à 56 % (50/90 dans la cohorte récente) (Figure 11).



Tableau VIII : Diminution de l'exposition des chattes à la contraception orale dans la cohorte récente

	Cohorte historique (N=350)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>Pas d'exposition à la contraception</b>	32 (9,1 %)	40 (18,8 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Exposition à la contraception orale</b>	141 (40,3 %)	50 (23,5 %)	
<b>Donnée inconnue</b>	177 (50,6 %)	123 (57,7 %)	

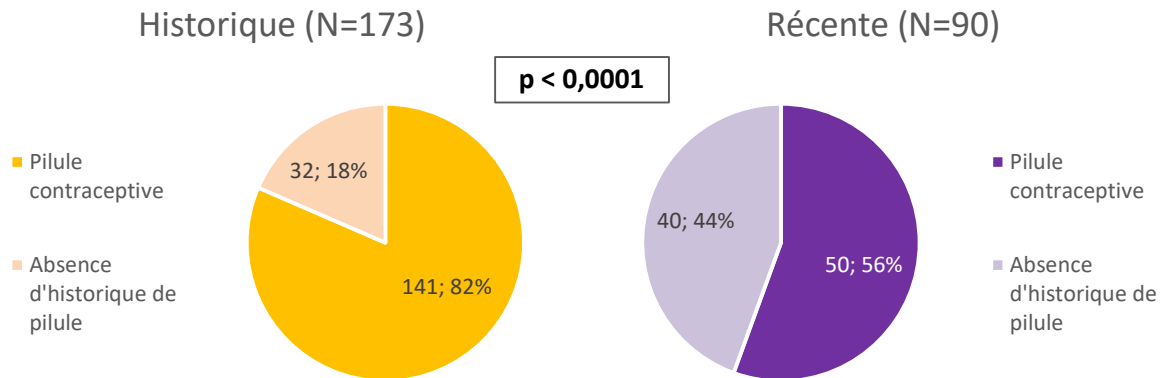


Figure 11 : Diminution significative de l'exposition aux contraceptifs oraux chez les chattes diagnostiquées d'un carcinome mammaire dans la cohorte récente

Cette réduction d'administration de pilule contraceptive est significative dans la population de femelles entières ( $p = 0,0078$ ), en revanche on ne note pas d'évolution significative dans la population de femelles stérilisées (Figure 12).

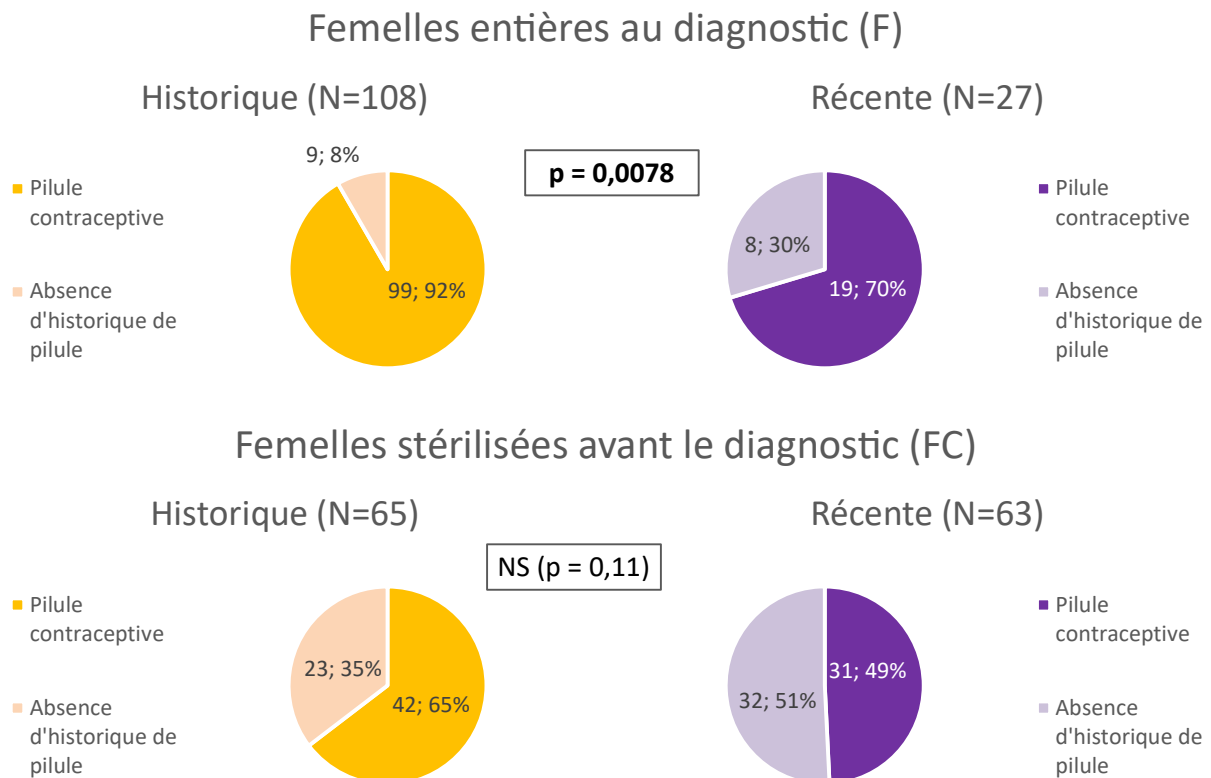


Figure 12 : Réduction de l'exposition aux contraceptifs oraux chez les femelles entières mais absence d'évolution significative chez les femelles stérilisées

## b) Gestations

Concernant la parité des chattes, il n'y a pas d'évolution significative : environ la moitié des chattes de chaque cohorte sont nullipares : 32/73 soit 44 % des chattes de la cohorte historique et 35/64 soit 55 % des chattes de la cohorte récente (Figure 13). Les chattes multipares ont eu 20 portées au maximum pour une chatte de la cohorte historique et 4 gestations maximum pour la cohorte récente.

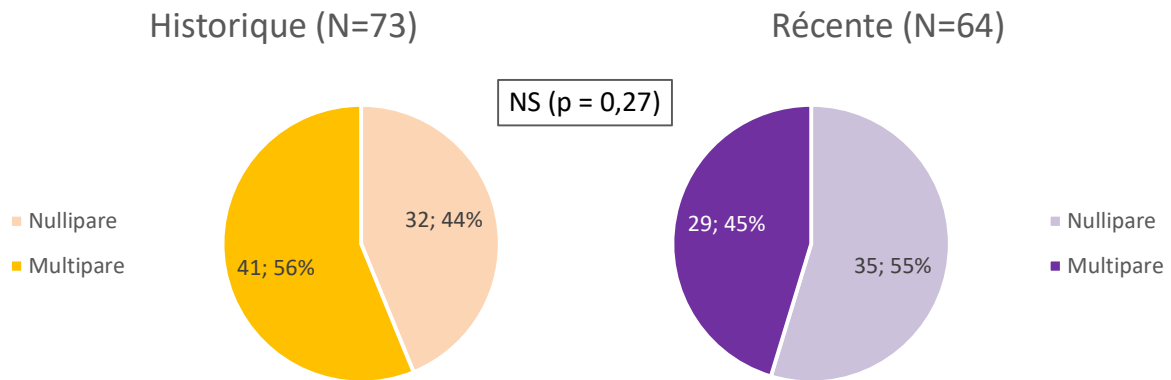


Figure 13 : Absence d'évolution significative concernant l'historique de gestations

## 5. Lésions mammaires préexistantes

Quelle que soit la cohorte, une minorité de chattes (environ 10 %) avaient présenté des lésions mammaires tumorales bénignes ou non tumorales avant le diagnostic de leur carcinome mammaire (Figure 14). 35 chattes de la cohorte historique et 2 de la cohorte récente avaient un antécédent de lésion mammaire tumorale bénigne, telles que des fibroadénomes et des adénomes mammaires. Par ailleurs, 2 chattes de la cohorte historique et 6 chattes de la cohorte récente avaient développé des lésions non tumorales, incluant des kystes galactophores, des mammites et des hyperplasies mammaires.

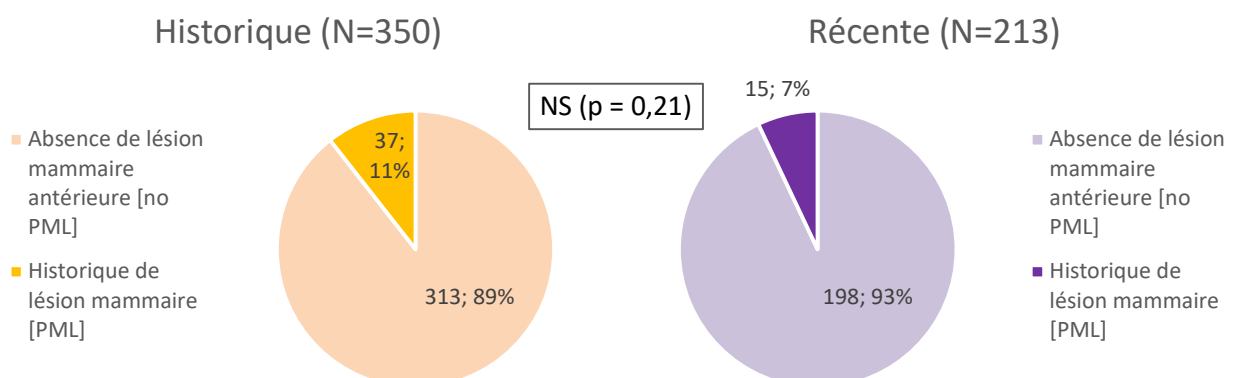


Figure 14 : Absence de différence significative d'antécédents de lésion mammaire tumorale bénigne ou non tumorale entre les deux cohortes

## Résumé de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques

- L'âge des chattes au diagnostic du carcinome mammaire se situe toujours aux alentours de 11 ans.
- Plus de 90 % des chattes atteintes sont de race Européenne. La proportion de chattes de races pures a diminué de presque deux tiers, mais les chattes Siamoises représentent toujours la moitié de ces chattes de race.
- Il y a trois quarts des chattes qui sont des femelles stérilisées dans la cohorte récente, alors que les chattes entières représentaient la moitié des chattes de la cohorte historique. L'âge de stérilisation de ces chattes reste cependant de 6 ans en moyenne.
- La prise de pilule contraceptive a significativement diminué dans la cohorte récente, et cette réduction d'exposition concerne surtout les femelles entières. En effet, 70% des chattes non stérilisées ont un historique d'exposition aux contraceptifs oraux avant le diagnostic de leur carcinome mammaire entre 2021 et 2023 alors que cette proportion s'élevait à 92% dans la cohorte historique.
- Aucune différence concernant le nombre de gestations et les antériorités de lésions mammaires n'est significative entre les deux cohortes.

## C. Évolution des caractéristiques cliniques des carcinomes en quinze ans

Dans cette partie, les 350 chattes de la cohorte historique (2004–2009) sont comparées aux 213 chattes de la cohorte récente (2021–2023) concernant la multicentricité du carcinome mammaire, sa localisation dans la (les) chaîne(s) mammaire(s), le type de chirurgie d'exérèse mammaire mis en œuvre et le bilan d'extension du carcinome réalisé juste avant la mammectomie.

### 1. Multicentricité

La proportion de carcinomes multiples a presque doublé en 15 ans, passant de 15 % (51/350) à 27 % (57/213) ( $p = 0,0006$ ). La grande majorité des carcinomes mammaires félines reste cependant unique : 85 % des cas de la cohorte historique (299/350) et 73 % des cas de la cohorte récente (156/213) (Figure 15).

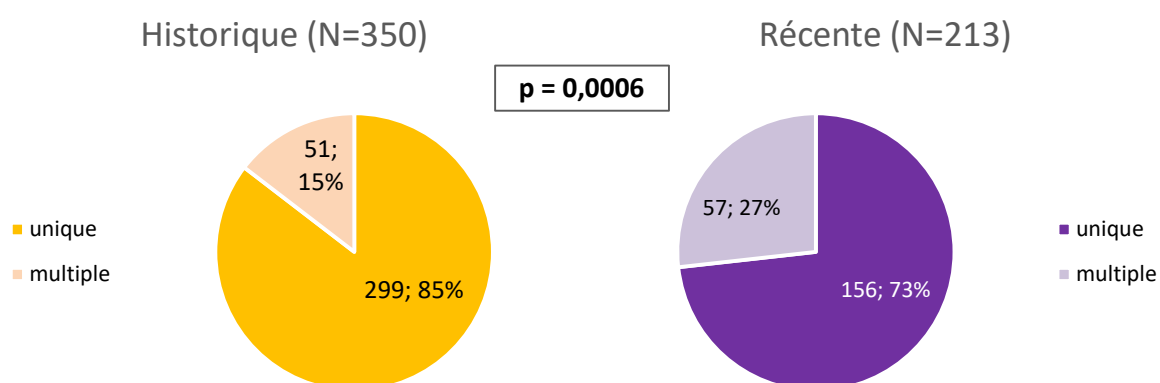


Figure 15 : Doublement de la part de carcinomes multiples dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique

Cette augmentation de la part de carcinomes multiples ne semble pas liée au statut sexuel des chattes au moment de l'intervention, elle reste multipliée par deux que la femelle soit entière ou déjà stérilisée (Figure 16 et Figure 17).

## Multiplicité du carcinome en fonction du statut sexuel

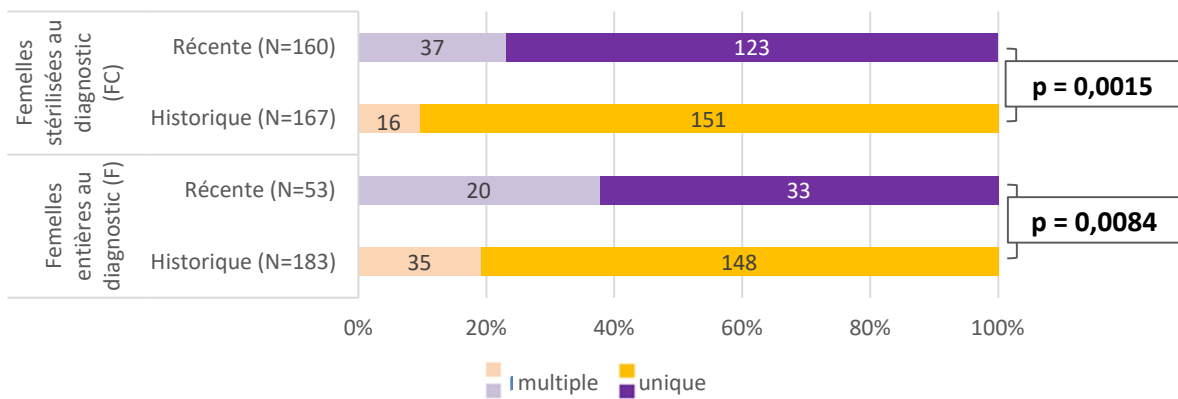


Figure 16 : Augmentation de la part de carcinomes multiples que ce soit parmi les femelles entières ou stérilisées

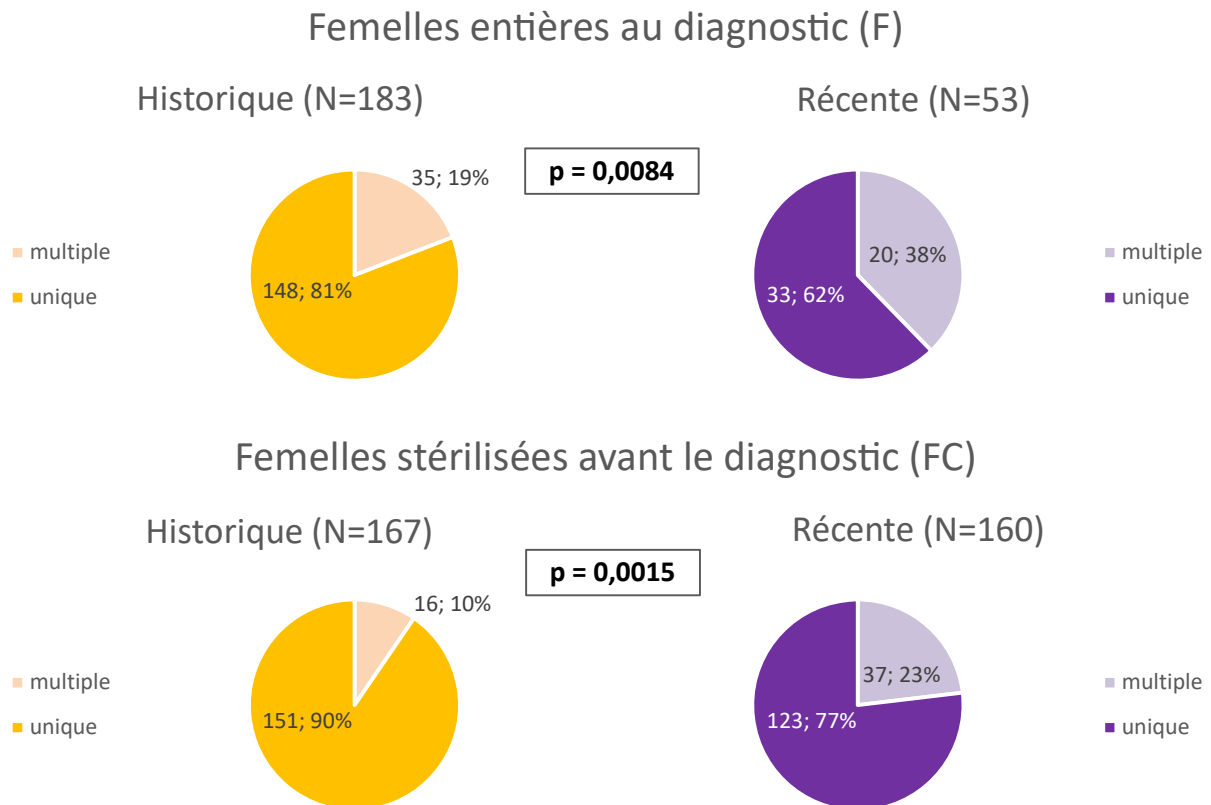


Figure 17 : Doublement de la part de carcinomes multiples dans la cohorte récente peu importe le statut sexuel des chattes au diagnostic

Il est pertinent de préciser pour la suite que lorsque le carcinome s'est développé en plusieurs sites, seul le plus grand diamètre a été pris en compte pour la taille tumorale.

## 2. Localisation

Les données concernant la localisation sont regroupées dans le Tableau IX. Elles sont présentées selon la ou les mamelles atteintes, l'orientation et la latéralisation.

On ne note pas d'évolution significative en quinze ans concernant la localisation des carcinomes mammaires. La moitié environ des carcinomes sont abdominaux (56–57 %) et touchent indifféremment M3 ou M4 (environ 25 % des carcinomes pour chacune de ces mamelles).

Tableau IX : Localisation des carcinomes mammaires par mamelle, région et côté atteint

		Cohorte historique (N=321)	Cohorte récente (N=206)	p-value
<b>Localisation par mamelle</b>	M1	50 (15,6 %)	28 (13,6 %)	NS
	M2	61 (19,0 %)	41 (19,9 %)	
	M3	87 (27,1 %)	55 (26,7 %)	
	M4	86 (26,8 %)	21 (24,8 %)	
	Multiples	37 (11,5 %)	31 (15,0 %)	
		Cohorte historique (N=318)	Cohorte récente (N=210)	p-value
<b>Localisation abdominale ou thoracique</b>	Abdominale	179 (56,3 %)	120 (57,1 %)	NS
	Thoracique	115 (36,2 %)	73 (34,8 %)	
	Multiple	24 (7,5 %)	17 (8,1 %)	
		Cohorte historique (N=327)	Cohorte récente (N=206)	p-value
<b>Localisation par côté</b>	Droite	155 (47,4 %)	101 (49,0 %)	NS
	Gauche	154 (47,1 %)	95 (46,1 %)	
	Multiple	18 (5,5 %)	10 (4,9 %)	

NS : Différence Non Significative

De même, la latéralisation n'a pas significativement évolué entre les deux cohortes : la chaîne droite est autant atteinte que la chaîne gauche. Une minorité de chattes (environ 5 %) présentent des carcinomes bilatéraux. Parmi les carcinomes multiples, il y a une diminution significative de carcinomes multiples bilatéraux ( $p < 0,05$ ) : 17/47 pour la cohorte historique et seulement 10/57 pour la cohorte récente (Figure 18).

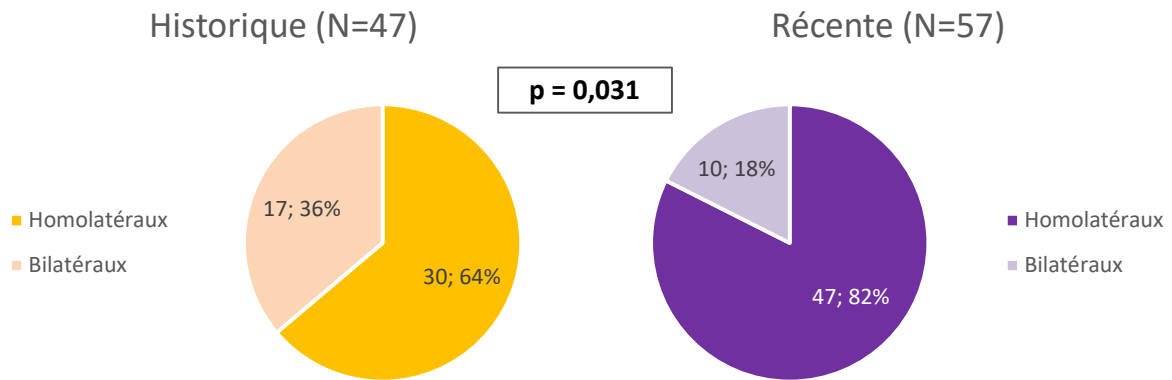


Figure 18 : Diminution de la proportion de carcinomes multiples bilatéraux en 15 ans

### 3. Prise en charge chirurgicale

Les techniques chirurgicales utilisées sont les mêmes dans les deux cohortes. On observe cependant que les chattes de la cohorte récente ont subi préférentiellement des chirurgies dites conservatrices : la proportion de mammectomies locales a doublé, passant de 21 % (75/350 dans la cohorte historique) à 41 % (87/213 dans la cohorte récente).

Les chirurgiens ont eu moins recours aux chirurgies plus délabrantes : l'exérèse de demi-chaine (mammectomie régionale M1-M2 ou M3-M4) diminue de 18 % (63/350 dans la cohorte historique) à 13 % (27/213 dans la cohorte récente) et l'exérèse de chaîne complète (mammectomie unilatérale ou bilatérale complète) passe de 53 % (186/350 dans la cohorte historique) à 38 % (81/213 dans la cohorte récente) (Figure 19). L'exérèse bilatérale des chaînes mammaires a d'ailleurs concerné 9 chattes de la cohorte historique mais aucune chatte de la cohorte récente n'a subi ce type de chirurgie en vue de l'exérèse tumorale.

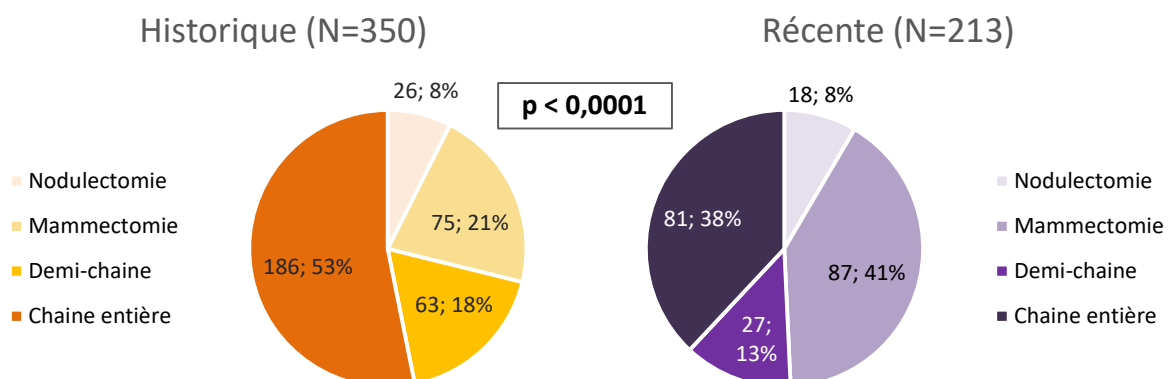


Figure 19 : Répartition du type de chirurgie d'exérèse tumorale selon la cohorte

Quand on s'intéresse plus précisément au type de chirurgie effectué en divisant les cohortes selon la taille de leur carcinome, on observe que pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm, les vétérinaires de la cohorte récente ont privilégié les chirurgies les moins délabrantes (mammectomie locale plutôt que mammectomie régionale ou radicale). Cependant, la taille du carcinome ne semble pas être un critère du choix de la technique chirurgicale au moment du diagnostic car on n'observe pas de différence significative de type de mammectomie entre tumeurs de moins ou de plus de 20 mm de diamètre, ni dans la cohorte historique ni dans la récente (Figure 20).

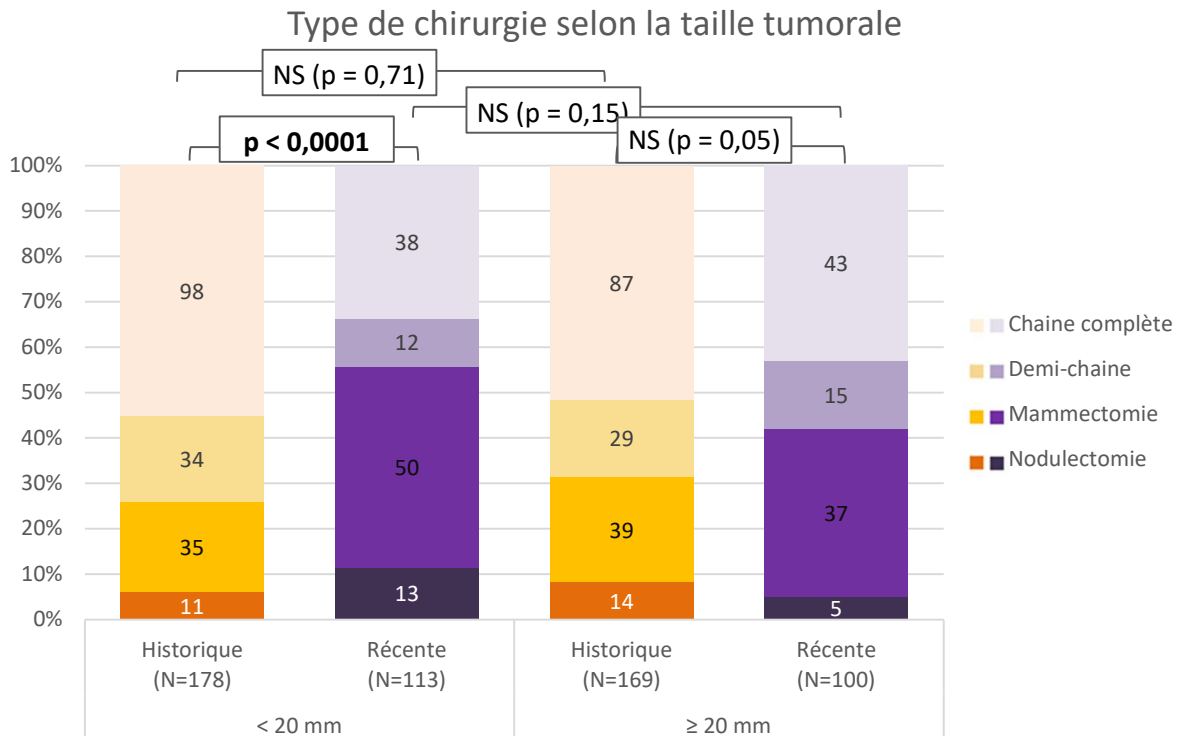


Figure 20 : Type de chirurgie en fonction de la taille du carcinome

La localisation du carcinome semble être un critère de choix pour la chirurgie (Figure 21) : en effet, les vétérinaires ont réalisé plus de chirurgies larges lorsque le carcinome était abdominal et plus de chirurgies limitées (nodulectomie, mammectomie locale simple) lorsque le carcinome était thoracique.

Les vétérinaires ont tout de même été moins interventionnistes dans la période récente que ceux de la période historique : la part de chirurgies conservatrices (mammectomie locale et nodulectomie) est toujours plus importante dans la cohorte récente, quelle que soit la localisation du carcinome mammaire.



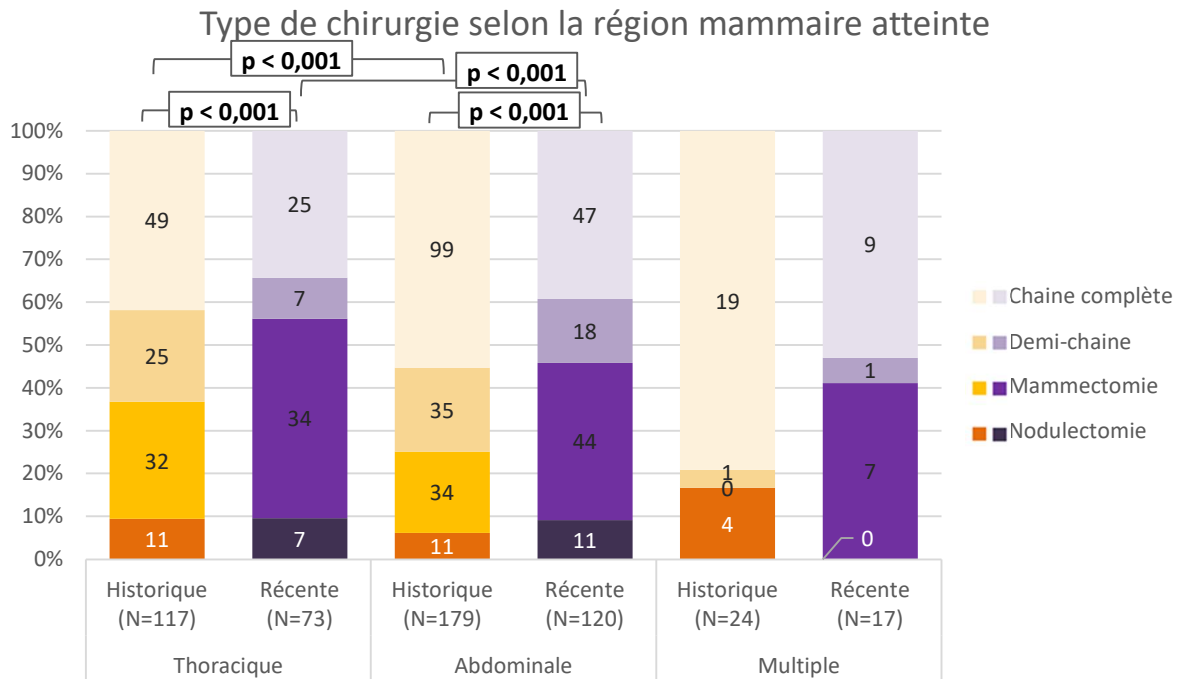


Figure 21 : Type de chirurgie selon la localisation régionale du carcinome

La multiplicité du carcinome ne semble pas être un critère du choix du type de chirurgie réalisée par les vétérinaires. En effet, il n’y a pas de différence significative que ce soit au sein de la cohorte historique comme de la récente concernant le type de chirurgie appliqué à un carcinome mammaire unique ou multicentrique. Cependant, pour les carcinomes uniques, la proportion de chattes ayant subi une mammectomie simple a doublé, de 23 % des chirurgies réalisées dans la cohorte historique à 44 % dans la cohorte récente (Figure 22).

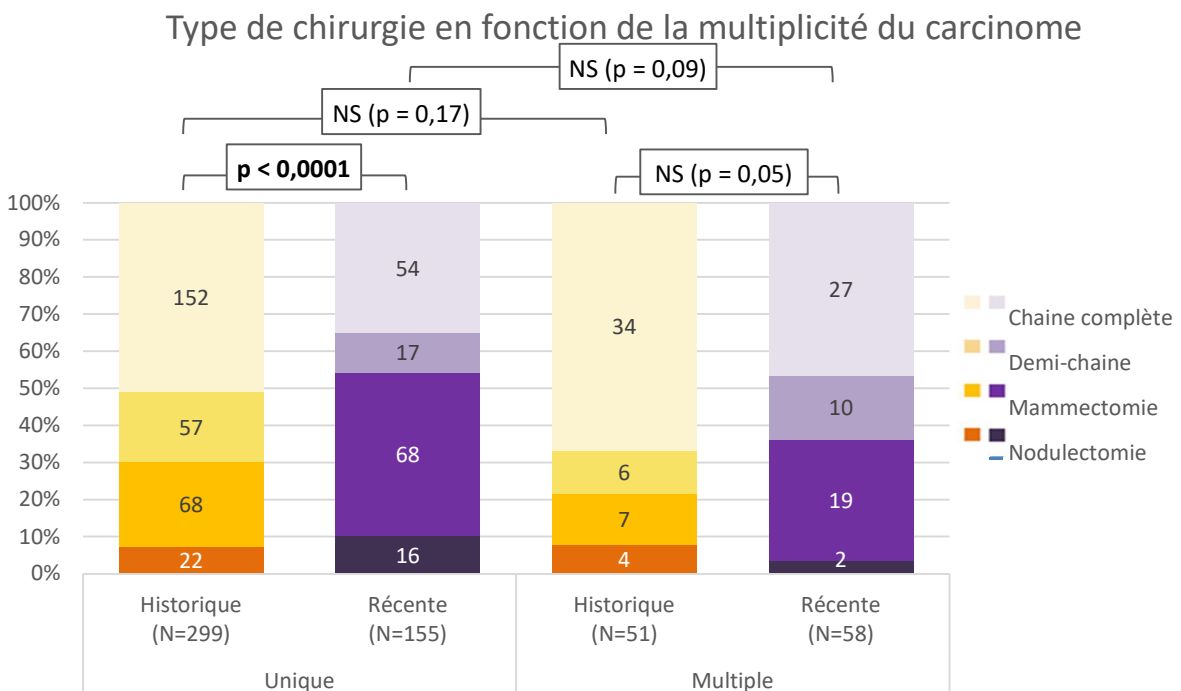


Figure 22 : Type de chirurgie réalisée selon la multiplicité du carcinome

#### 4. Bilan d'extension à distance

Concernant le bilan d'extension à distance, il est toujours réalisé dans légèrement plus d'un tiers des cas : 38,6 % des chattes de la cohorte historique et 33,3 % de celles de la cohorte récente (Figure 23). Il consiste dans la grande majorité des cas en la réalisation de radiographies thoraciques et n'est que très rarement complété par une échographie abdominale ; et anecdotiquement en la réalisation d'un scanner. Le bilan d'extension est positif dans une minorité de cas, respectivement 8/350 et 2/213 pour les cohortes historique (2 %) et récente (1 %) (Tableau X), ce qui peut s'expliquer par le fait que peu d'animaux atteints de métastases à distance sont opérés de leur tumeur mammaire en raison du pronostic défavorable et des risques anesthésiques associés.

Tableau X : Absence de différence significative concernant le bilan d'extension à distance entre les deux cohortes

	Cohorte historique (N=350)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>M1 : Positif</b>	8 (2,3 %)	2 (0,9 %)	NS
<b>M0 : Négatif</b>	127 (36,3 %)	69 (32,4 %)	
<b>MX : Non réalisé</b>	215 (61,4 %)	142 (66,7 %)	

NS : Différence Non Significative

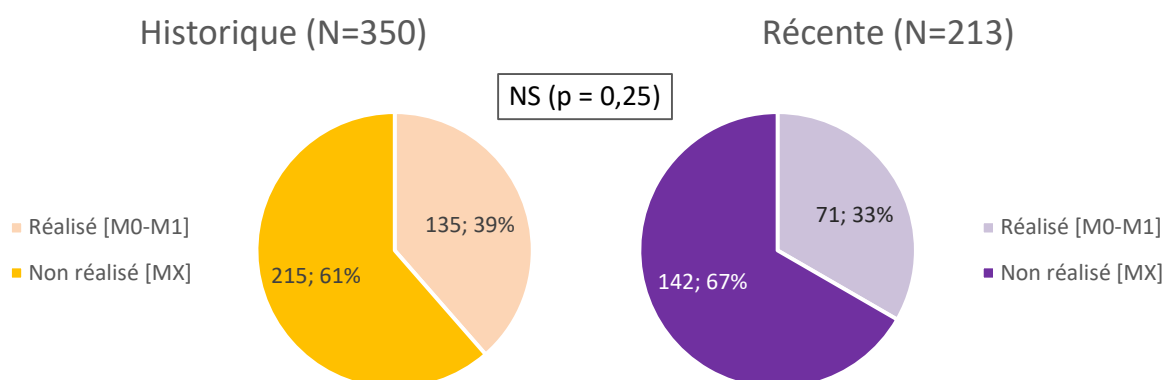


Figure 23 : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la réalisation du bilan d'extension à distance

## Résumé de l'évolution des caractéristiques cliniques

- La proportion de carcinomes multiples a doublé en 15 ans, ceux-ci représentent un tiers des diagnostics de la cohorte récente et l'augmentation n'est pas liée à l'augmentation de la proportion de femelles stérilisées.
- La localisation des carcinomes mammaires, tant en termes de latéralisation que de position anatomique, est similaire dans les deux cohortes. Les mamelles abdominales M3 et M4 sont les plus touchées, appartenant indifféremment à la chaîne mammaire droite ou gauche. On peut toutefois noter une diminution des carcinomes multiples bilatéraux dans la cohorte récente (où les carcinomes multiples ipsilatéraux sont plus fréquents).
- Les vétérinaires s'orientent dorénavant plutôt vers des chirurgies moins délabrantes, avec une nette augmentation de la réalisation de mammectomies locales et une franche diminution des exérèses complètes de chaîne mammaire, avec même une absence de mammectomie radicale bilatérale réalisée dans la cohorte récente. Cette tendance aux chirurgies moins larges est surtout visible pour les carcinomes de taille inférieure à 2 cm et ceux localisés en région thoracique.
- Le bilan d'extension à distance est toujours réalisé dans environ un tiers des cas au moment du diagnostic.

## D. Évolution des caractéristiques histopathologiques en quinze ans

Dans cette partie, les 350 chattes de la cohorte historique (2004–2009) sont comparées aux 213 chattes de la cohorte récente (2021–2023) concernant la taille tumorale pathologique, l'invasion lymphovasculaire, le stade ganglionnaire pathologique, le stade, le type et le grade histologiques, et les paramètres histopathologiques mineurs que sont l'infiltration dermique, l'ulcération cutanée, l'infiltration musculaire, la présence ou non de différenciation épidermoïde ou de nécrose centrale, et l'inflammation associée au carcinome mammaire.

### 1. Taille tumorale pathologique

La taille tumorale pathologique moyenne est de  $18 \pm 7$  mm pour les cas de la cohorte historique et de  $21 \pm 12$  mm pour ceux de la cohorte récente ( $p < 0,01$ ). La taille tumorale varie entre 3 et 48 mm avec une médiane de 17 mm dans la cohorte historique. L'amplitude est plus grande dans la cohorte récente et va de 4 à 80 mm avec une taille médiane de 19 mm (Figure 24).

À noter que la taille tumorale précise n'est connue que dans 294 des 350 cas de la cohorte historique (soit 84 %), tandis qu'elle est déterminée dans tous les cas de la cohorte récente. En effet, historiquement, la taille tumorale était mesurée sur coupe histologique uniquement. Or les tumeurs de plus de 28 mm ne tiennent généralement pas en entier sur la lame d'histologie et donc leur taille précise reste inconnue. Dans la cohorte récente, ces tumeurs de grande taille ont été mesurées avant coupe en cassettes histologiques et inclusion en paraffine.

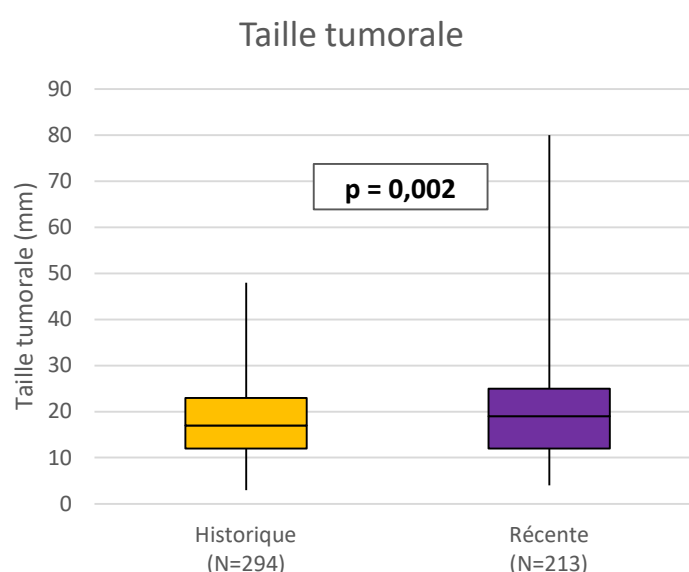


Figure 24 : Comparaison de la taille tumorale entre les cohortes historique et récente

Effectivement, quand on regroupe les tumeurs selon un seuil de 20 mm, on ne note pas de différence significative entre les deux cohortes : la moitié des carcinomes se situent en dessous de ce seuil, l'autre moitié au-dessus (Tableau XI).

Tableau XI : Absence de différence significative de taille pathologique des carcinomes selon un seuil de 20 mm

	Cohorte historique (N=347)	Cohorte récente (N=213)	p-value
pT < 20 mm	178 (51,3 %)	113 (53,1 %)	NS
pT ≥ 20 mm	169 (48,7 %)	100 (46,9 %)	

pT : Taille pathologique ; NS : Différence Non Significative

## 2. Invasion lymphovasculaire

On constate que la moitié des carcinomes mammaires sont encore accompagnés d'invasion lymphovasculaire, caractérisée par la présence de cellules tumorales intravasées dans un vaisseau lymphatique ou veineux (Figure 25). 50 % des cas de la cohorte historique (174/350) et 52 % des cas de la cohorte récente (111/213) sont accompagnés d'invasion lymphovasculaire.

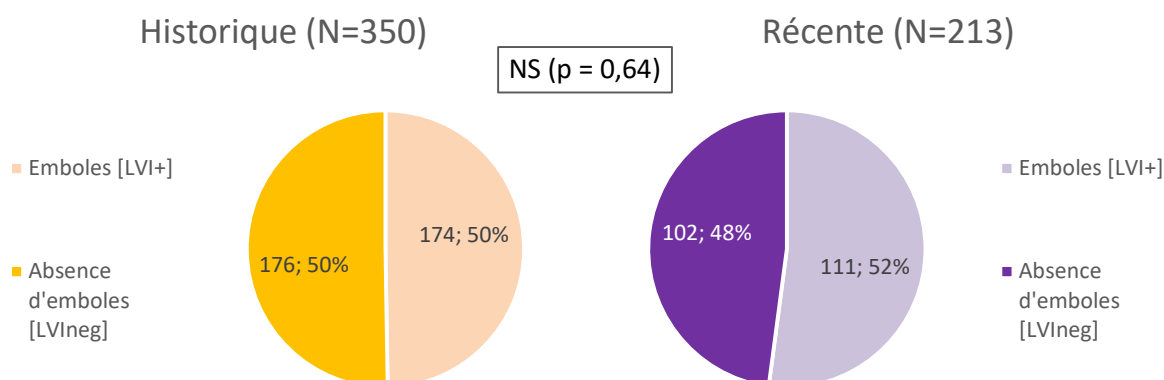


Figure 25 : Absence d'évolution de la proportion de carcinomes avec invasion lymphovasculaire en 15 ans

## 3. Stade ganglionnaire pathologique

Le bilan d'extension régionale a été réalisé dans les mêmes proportions de cas entre les deux périodes : 39 % des cas de la cohorte historique (132/341) et 36 % de la cohorte récente (76/213). Le nœud lymphatique axillaire est prélevé dans une minorité des cas par rapport au nœud lymphatique inguinal superficiel ; le détail des données est présenté dans le Tableau XII.

Tableau XII : Nœud lymphatique (NL) prélevé dans le bilan d'extension régionale

	Cohorte historique (N=341)	Cohorte récente (N=213)	p-value
NL axillaire	34 (10,0 %)	10 (4,7 %)	NS
NL inguinal	98 (28,7 %)	66 (31,0 %)	
Non prélevé	209 (61,3 %)	137 (64,3 %)	

NS : Différence Non Significative

Dans la cohorte historique, les vétérinaires ont enlevé un nœud lymphatique régional dans environ un tiers des, quelle que soit la localisation du carcinome mammaire. Dans la cohorte récente, on note que les nœuds lymphatiques ont été significativement plus souvent enlevés lorsque le carcinome était abdominal (Figure 26). En effet, la part de stade ganglionnaire réalisé s'élève à 55 % (92/161) dans le cas d'un carcinome mammaire abdominal (en M3–M4) tandis qu'elle reste aux alentours de 30 % en cas de localisation thoracique (20/73) ou à la fois thoracique et abdominale (5/16).

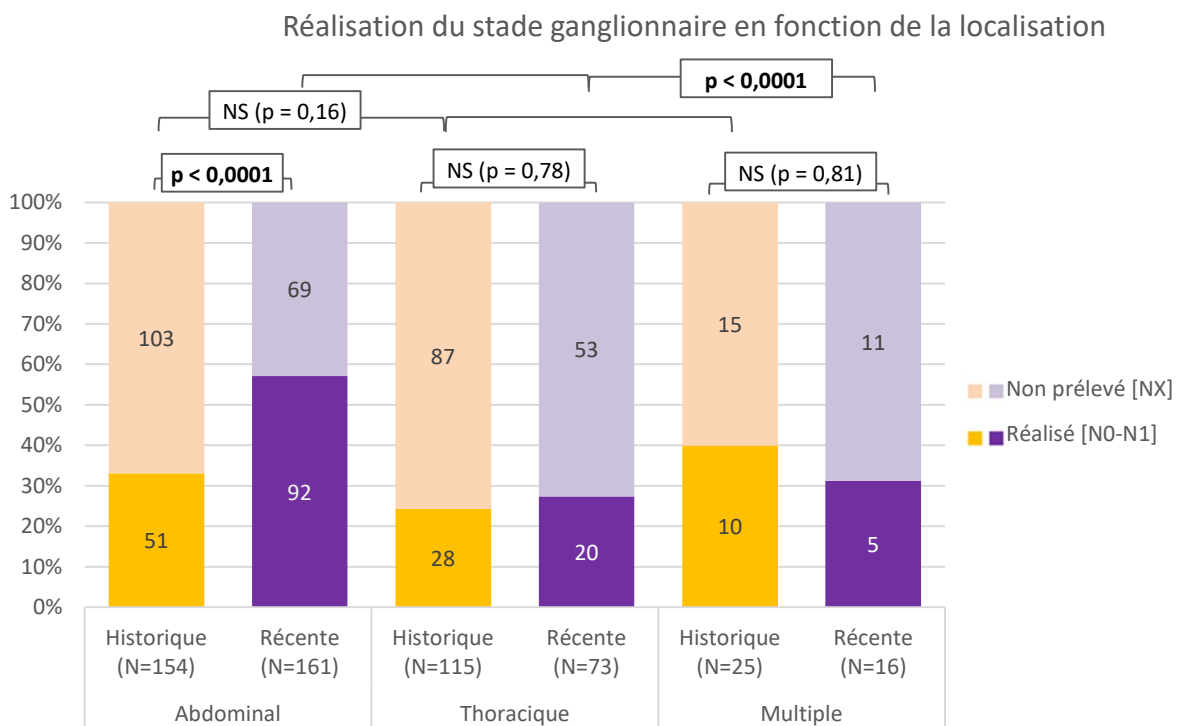


Figure 26 : Réalisation ou non du stade ganglionnaire selon la localisation régionale du carcinome

Malgré le fait que la proportion de nœuds lymphatiques prélevés totaux reste identique entre les deux périodes, les nœuds lymphatiques régionaux sont significativement moins souvent métastatiques ( $p < 0,05$ ) dans la cohorte récente que dans la cohorte historique (Figure 27 et Figure 28). 29 % des chattes de la cohorte historique avaient un stade ganglionnaire pathologique positif, contre 22 % des chattes de la cohorte récente (Figure 27) ; et parmi les nœuds lymphatiques

régionaux soumis à analyse histopathologique, 79 % étaient métastatiques dans la cohorte historique, contre 61 % dans la cohorte récente (Figure 28).

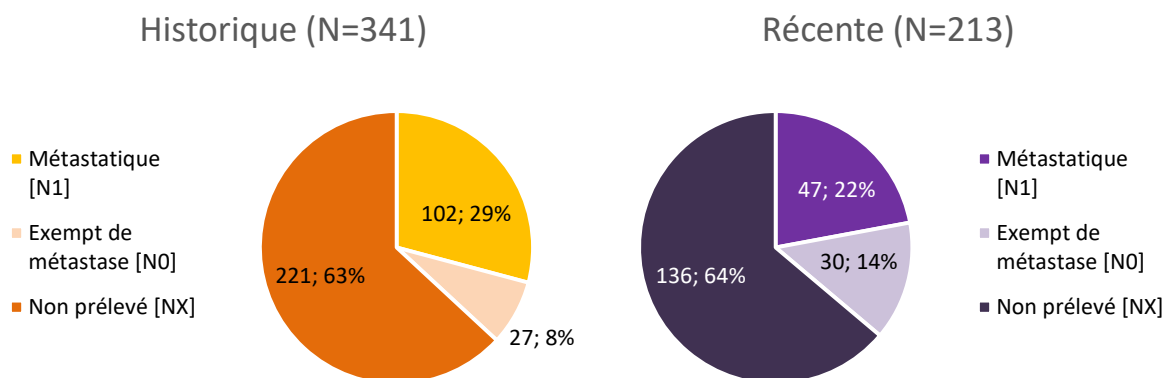


Figure 27 : Comparaison du stade ganglionnaire pathologique au diagnostic entre la cohorte historique et la cohorte récente

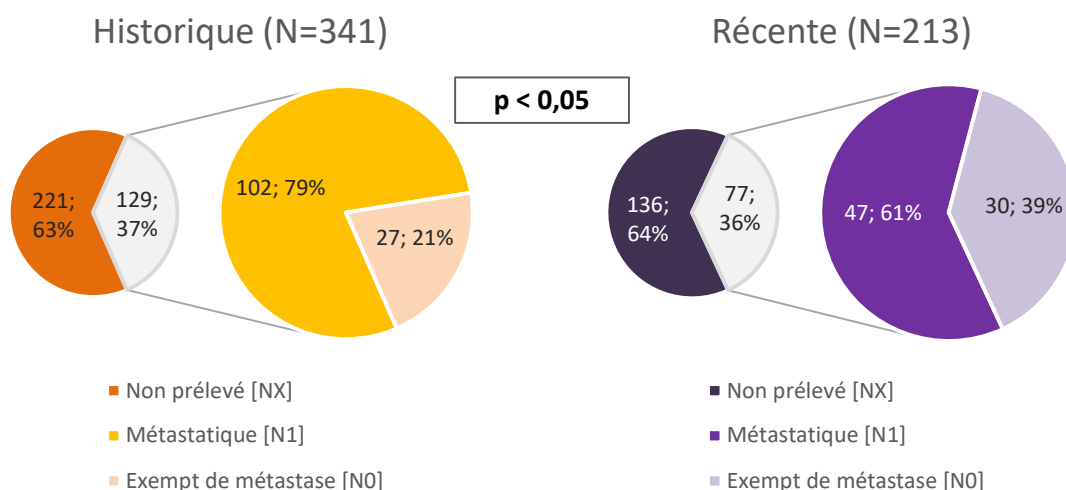


Figure 28 : Augmentation de la part de stades ganglionnaires négatifs dans la cohorte récente

#### 4. Stade histologique

On n'observe pas d'évolution significative concernant le stade histologique, que ce soit celui de l'OMS (Tableau XIII) ou celui adapté aux carcinomes mammaires félines (Tableau XIV). Les stades IV (avec métastases à distance) sont extrêmement peu représentés (moins de 3 % des cas) par rapport aux stades I à III.

Le stade le plus fréquent des carcinomes mammaires étudiés, dans les deux cohortes, est un stade I (environ 40 % des cas pour le stade I défini selon l'OMS et environ 30 % des cas pour le stade histologique I).

Tableau XIII : Absence d'évolution significative concernant le stade selon l'OMS entre les deux périodes

		Cohorte historique (N=349)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>Stade selon l'OMS</b>	Stade I	137 (39,3 %)	96 (45,1 %)	NS
	Stade II	75 (21,5 %)	49 (23,0 %)	
	Stade III	129 (37,0 %)	66 (31,0 %)	
	Stade IV	8 (2,3 %)	2 (0,9 %)	

NS : Différence Non Significative

Tableau XIV : Absence d'évolution significative concernant le stade histologique adapté aux carcinomes mammaires félines

		Cohorte historique (N=348)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>Stade histologique adapté aux carcinomes félines</b>	Stade I	103 (29,6 %)	70 (32,9 %)	NS
	Stade II	56 (16,1 %)	27 (12,7 %)	
	Stade III A	83 (23,9 %)	61 (28,6 %)	
	Stade III B	98 (28,2 %)	53 (24,9 %)	
	Stade IV	8 (2,3 %)	2 (0,9 %)	

NS : Différence Non Significative

## 5. Type histologique

La diversité des types histologiques des carcinomes mammaires est présentée dans la Figure 29. Entre les deux périodes étudiées, la classification des carcinomes mammaires (canins et) félines a légèrement évolué. Notamment, la dénomination histologique de carcinome « cribriforme » est désormais désuète, les carcinomes de ce type sont maintenant classés soit en « tubulopapillaire » soit en « solide » selon leur architecture prédominante.

De ce fait, alors que les carcinomes mammaires cribriformes représentaient la moitié des cas de la cohorte historique (175/350), dans la cohorte récente ce sont les sous-types histologiques de carcinomes mammaires solide (70/213, 47 %), tubulopapillaire (30/213, 14 %) et mucineux (38/213, 18 %) qui prédominent.

Trois sous-types de carcinomes mammaires sont particulièrement rares, que ce soit dans la cohorte historique ou la cohorte récente : les carcinomes adénosquameux, épidermoïdes et anaplasiques.



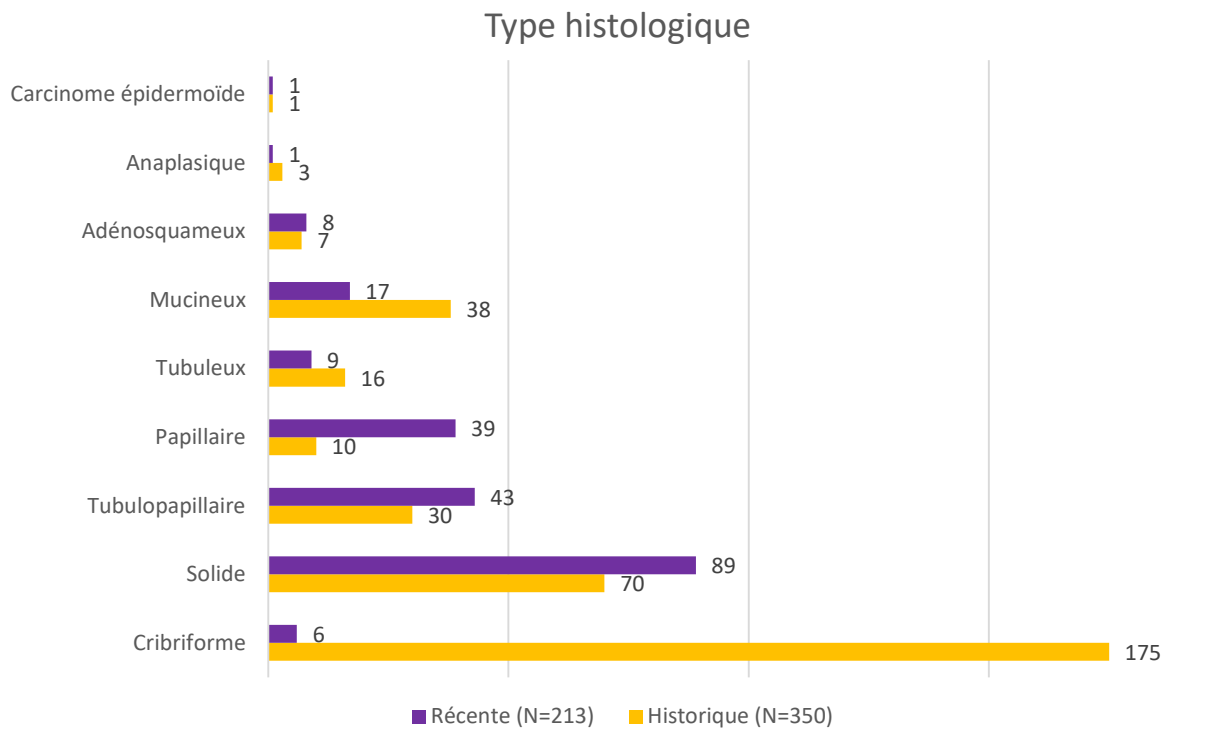


Figure 29 : Répartition des types histologiques de carcinomes mammaires selon la cohorte

## 6. Grade histologique

La gradation histologique repose sur la formation de tubes, le pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique par unité de surface standardisée (2,37 mm<sup>2</sup>, équivalent à 10 champs au grossissement 400 si le diamètre de champ du microscope est de 0,55 mm).

La formation de tubes dans les carcinomes mammaires de la cohorte récente est significativement plus importante (carcinomes mieux différenciés), avec un doublement de la part de carcinomes avec 1 point de formation de tubes, soit la présence de tubes dans plus des trois-quarts de la surface tumorale (32 % dans la cohorte récente contre 15 % dans la cohorte historique ;  $p = 0,0001$ ) (Tableau XV).

Le pléomorphisme nucléaire est quant à lui significativement plus sévère dans la cohorte récente que dans la cohorte historique : les carcinomes avec un score de pléomorphisme nucléaire 3 points représentaient 49 % des cas de la cohorte historique 82 % des cas de la cohorte récente (Tableau XV).

L'activité mitotique est également significativement différente entre les deux cohortes, en moyenne de  $54 \pm 32$  figures de mitose en 2,37 mm<sup>2</sup> dans la cohorte historique (intervalle 5–165, médiane de 45 mitoses en 10 champs) contre  $38 \pm 28$  figures de mitose en 2,37 mm<sup>2</sup> dans la cohorte récente (intervalle 2–143, médiane de 32 mitoses en 10 champs) (Figure 30).

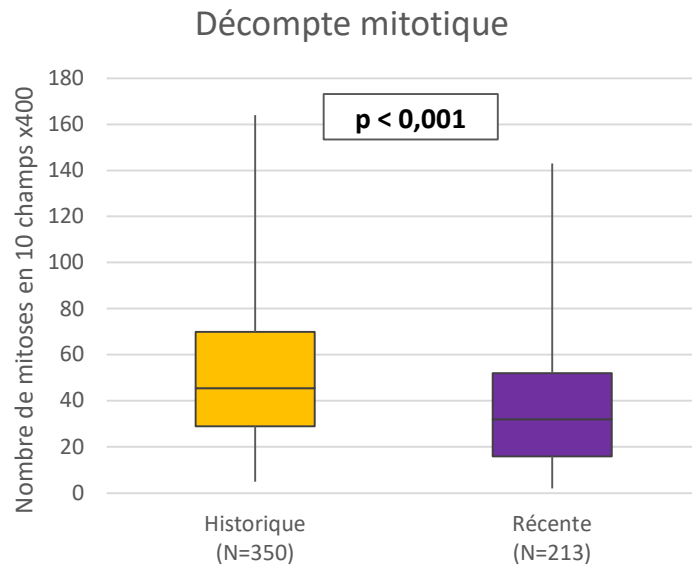


Figure 30 : Diminution de l'activité mitotique entre les deux cohortes

La part de carcinomes scorés à 1 point d'activité mitotique selon le grade de Elston et Ellis a été multipliée par 6 entre les 2 cohortes, et ceux-ci représentent maintenant 12 % des cas contre 2 % dans la cohorte historique (Tableau XV). Cette différence reste significative ( $p < 0,001$ ) lorsque l'on sépare en fonction du statut sexuel au diagnostic et ne semble donc pas liée à celui-ci (Figure 31).

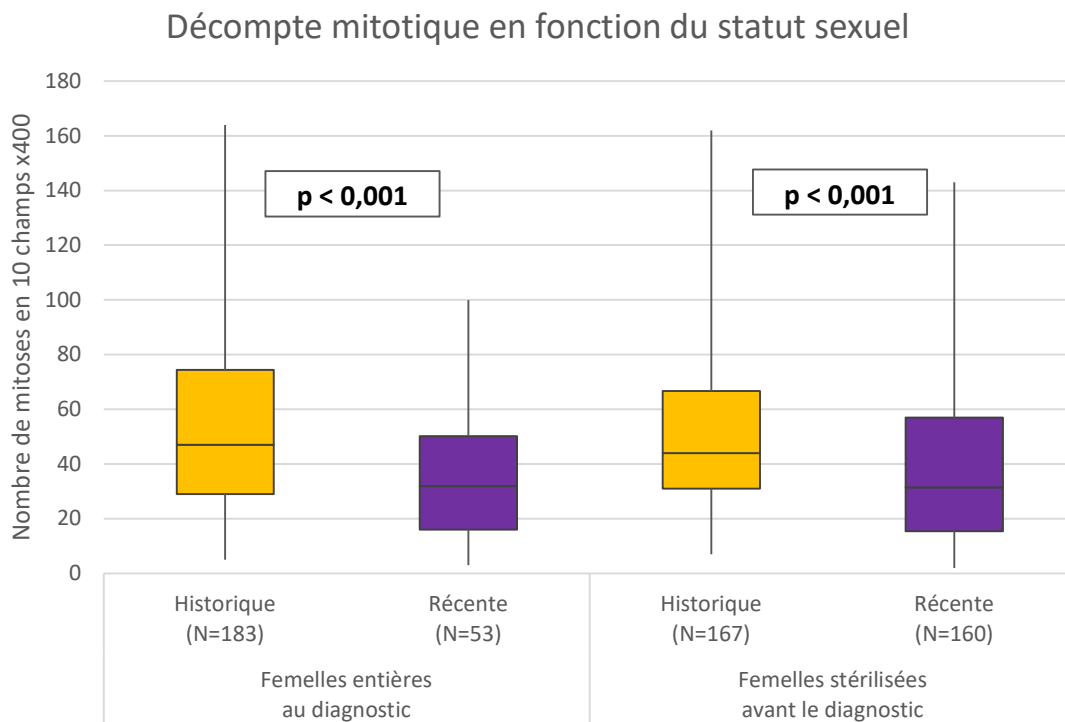


Figure 31 : Absence d'influence du statut sexuel sur la diminution de l'activité mitotique en 15 ans

Ainsi, la part de carcinomes mammaires de grade I selon Elston et Ellis est significativement plus importante dans la cohorte récente et a quadruplé en 15 ans, passant de 3 % des cas à 12 % (Tableau XV et Figure 32).

Tableau XV : Grade histologique selon Elston & Ellis dans chaque cohorte

		Cohorte historique (N=350)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>Formation de tubes</b>	1 point	52 (14,9 %)	69 (32,4 %)	<b>0,0001</b>
	2 points	232 (66,3 %)	113 (49,4 %)	
	3 points	66 (18,9 %)	31 (14,6 %)	
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	1 point	6 (1,7 %)	1 (0,5 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
	2 points	173 (49,4 %)	38 (17,8 %)	
	3 points	171 (48,9 %)	174 (81,7 %)	
<b>Décompte mitotique (Elston &amp; Ellis)</b>	1 point	6 (1,7 %)	25 (11,7 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
	2 points	22 (6,3 %)	38 (17,8 %)	
	3 points	322 (92,0 %)	150 (70,4 %)	
<b>Grade selon Elston &amp; Ellis</b>	Grade I	10 (2,9 %)	26 (12,2 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
	Grade II	174 (49,7 %)	78 (36,6 %)	
	Grade III	166 (47,4 %)	109 (51,2 %)	

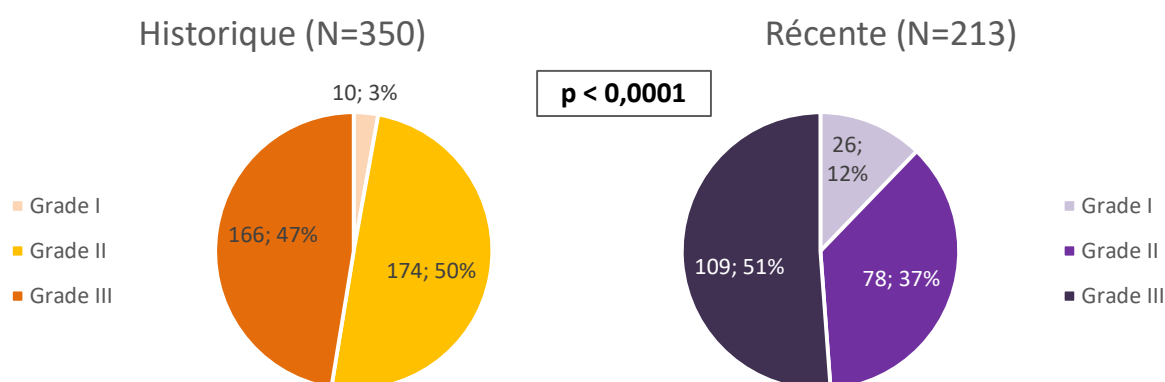


Figure 32 : Augmentation significative dans la cohorte récente de la part de carcinomes de grade I selon le grade de Elston & Ellis

A noter cependant que c'est parmi les femelles stérilisées que cette augmentation de carcinomes de grade I est statistiquement significative (Figure 33), il n'y a pas eu d'évolution significative concernant la répartition des grades selon Elston & Ellis dans la sous-population de femelles entières.

### Grade de Elston & Ellis en fonction du statut sexuel

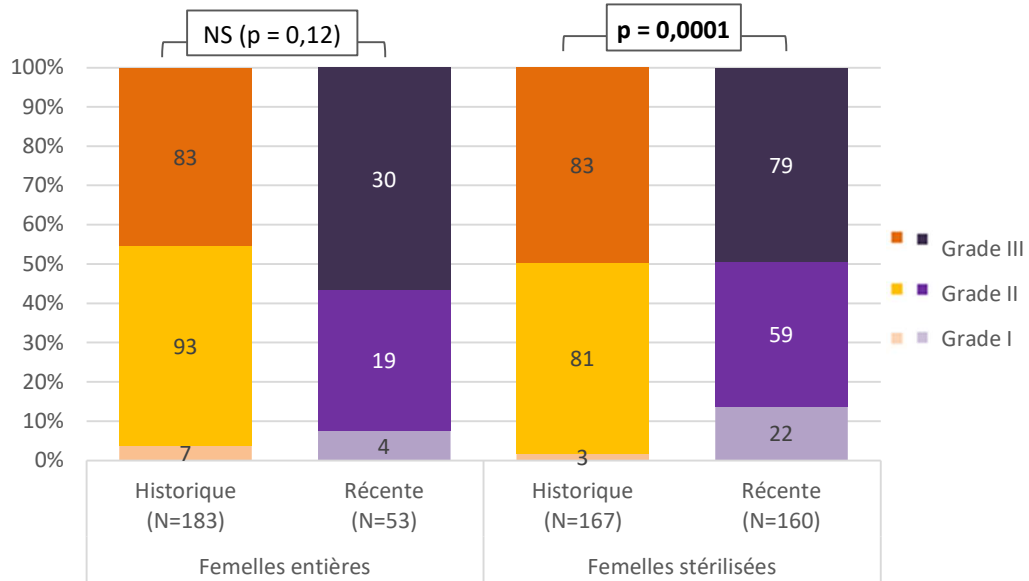


Figure 33 : Augmentation en 15 ans de la part de carcinomes de grade I selon Elston & Ellis chez les femelles stérilisées mais absence d'évolution de cette répartition chez les femelles entières

Concernant le grade modifié pour les mitoses, c'est la part de carcinomes mammaires de grade III qui a presque doublé entre les deux cohortes, passant de 11 % des cas de 2004–2009 à 19 % des cas de 2021–2023 (Tableau XVI et Figure 34).

Tableau XVI : Grade histologique selon Elston et Ellis modifié pour les mitoses (Mitotic Modified Elston and Ellis [MMEE])

		Cohorte historique (N=350)	Cohorte récente (N=213)	p-value
<b>Grade MMEE</b>	Grade I	119 (34,0 %)	67 (31,6 %)	<b>0,038</b>
	Grade II	192 (54,9 %)	105 (49,5 %)	
	Grade III	39 (11,1 %)	40 (18,9 %)	

MMEE : Mitotic Modified Elston & Ellis

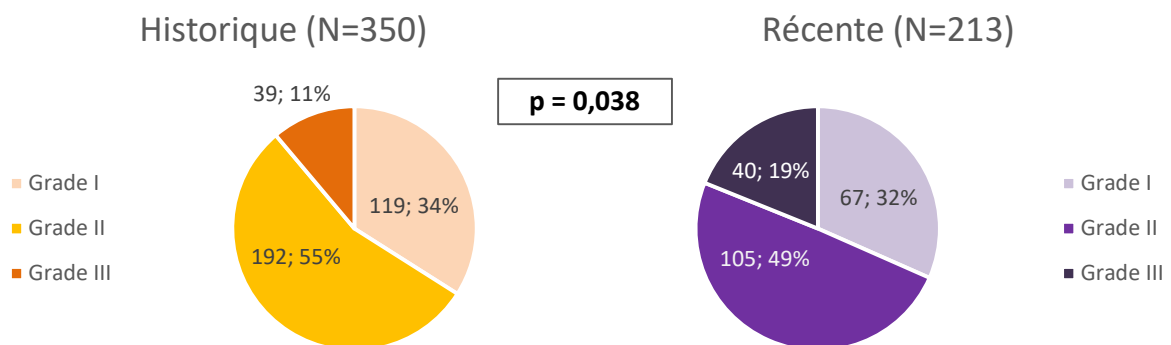


Figure 34 : Augmentation significative de la part de carcinomes de grade III selon le grade modifié pour les mitoses (MMEE)

De même que pour le grade de Elston & Ellis, ce changement de répartition des grades est dû aux femelles stérilisées (plus fréquentes dans la cohorte récente), chez lesquelles la part de carcinomes de grade III selon le grade modifié pour les mitoses a significativement augmenté au détriment des carcinomes de grade II (Figure 35).

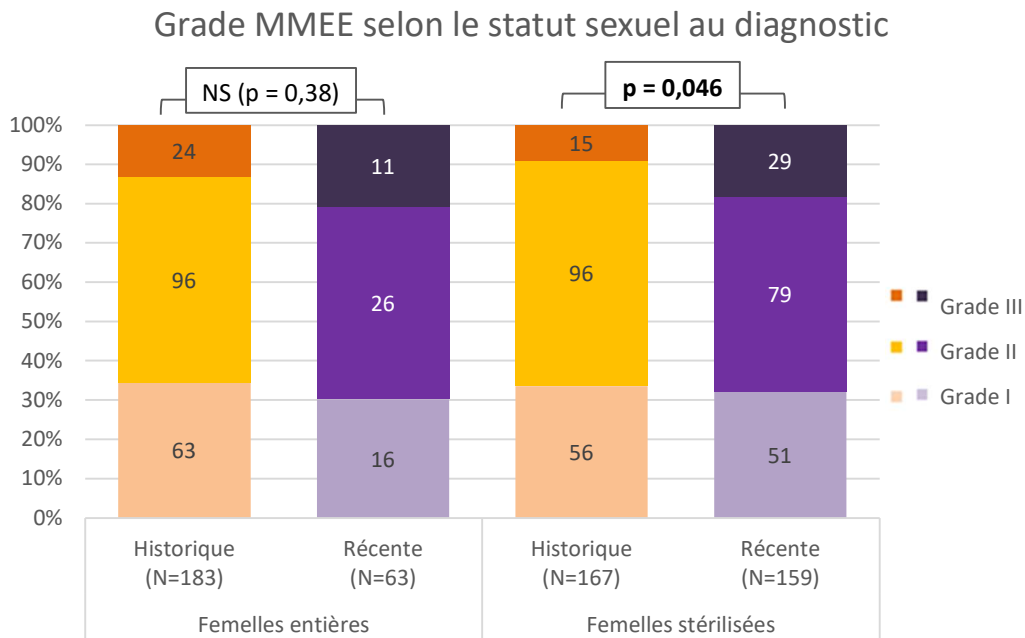


Figure 35 : Augmentation de la part de carcinomes de grade III au détriment du II selon le grade modifié pour les mitoses dans la sous-population de femelles stérilisées

## 7. Statut des marges

L'exérèse complète (en marges saines) des carcinomes est significativement plus fréquente dans la cohorte récente que dans la cohorte historique (Figure 36). Les trois quarts (75 %) des carcinomes retirés entre 2021 et 2023 présentaient des marges saines tandis que cela ne concernait que la moitié (49 %) de ceux de la cohorte historique.

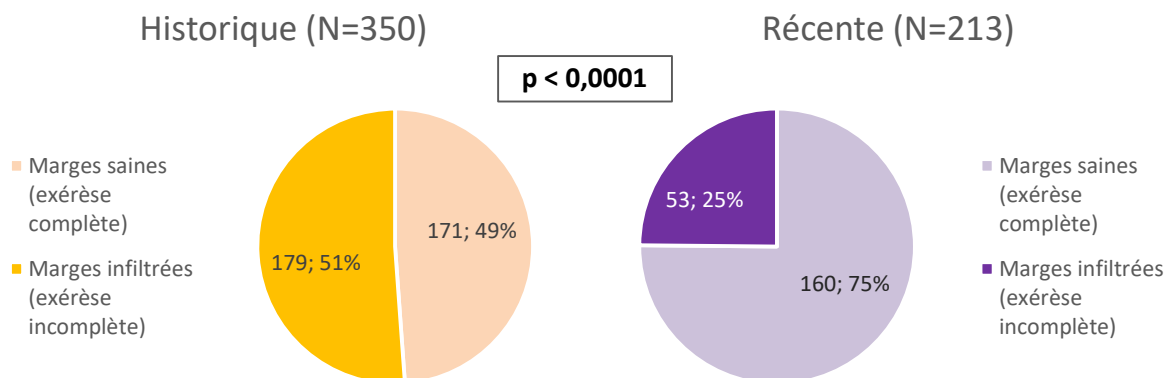


Figure 36 : Augmentation significative de la part de carcinomes avec exérèse complète

Cette augmentation significative de la proportion d'exérèse en marges saines ( $p < 0,0001$ ) contraste avec la diminution des mammectomies radicales dans la cohorte récente. Lorsque l'on s'intéresse à l'état des marges d'exérèse en fonction du type de chirurgie, on constate que c'est pour les mammectomies locales, régionales et radicales que cette proportion de marges saines est significativement supérieure, en revanche il n'y a pas de différence entre les deux cohortes concernant le statut des marges en cas de nodulectomie (Tableau XVII et Figure 37).

Tableau XVII : Statut des marges en fonction de la chirurgie d'ablation tumorale réalisée

	Cohorte historique (N=350)		Cohorte récente (N=213)		p-value
	Marges infiltrées	Marges saines	Marges infiltrées	Marges saines	
<b>Nodulectomie</b>	10 (38,5 %)	16 (61,5 %)	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)	NS
<b>Mammectomie</b>	36 (48,0 %)	39 (52,0 %)	16 (18,4 %)	71 (81,6 %)	<b>0,0001</b>
<b>Demi-chaîne</b>	34 (54,0 %)	29 (46,0 %)	6 (22,2 %)	21 (77,8 %)	<b>0,011</b>
<b>Chaîne complète</b>	99 (53,2 %)	87 (46,8 %)	24 (29,6 %)	57 (70,4 %)	<b>0,0006</b>

NS : Différence Non Significative

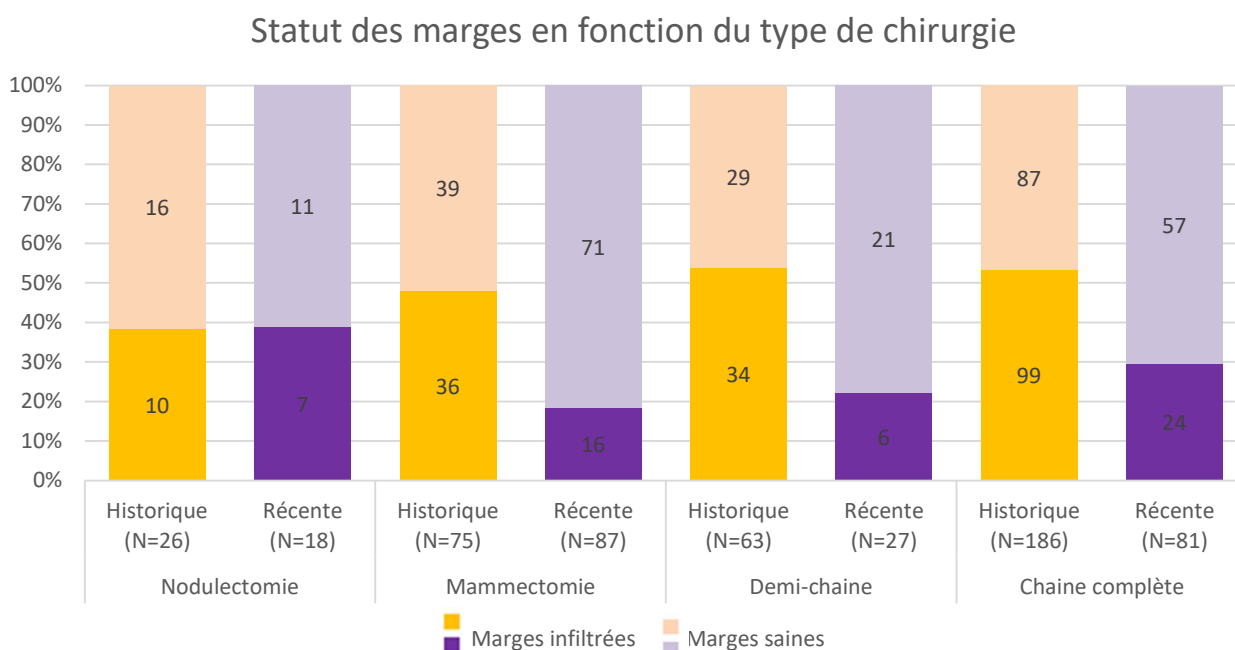


Figure 37 : Diminution significative de la part d'exérèses incomplètes lors de mammectomies locales, régionales et radicales mais absence de différence significative concernant la nodulectomie

## 8. Caractéristiques histologiques mineures

### a) Infiltration dermique

Un peu plus de 60 % des carcinomes mammaires infiltrent le derme, il n'y a pas eu d'évolution significative en 15 ans (Figure 38).

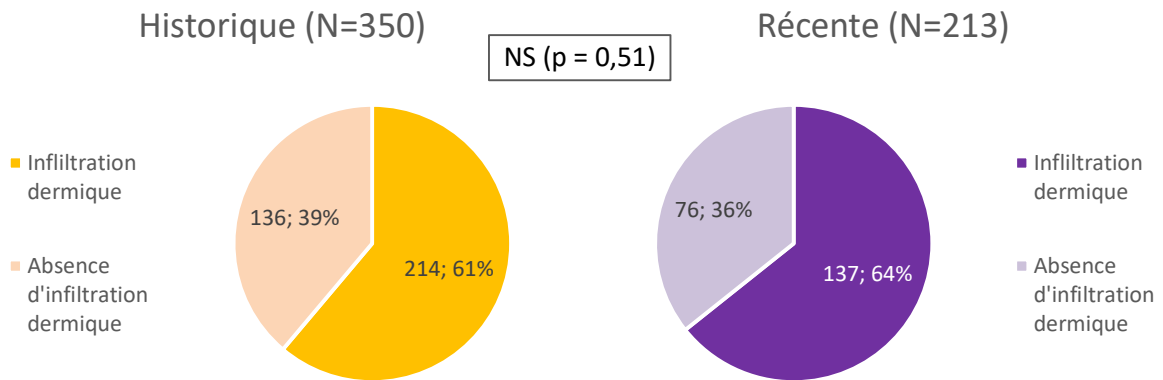


Figure 38 : Absence de différence significative sur l'infiltration du derme par le carcinome

### b) Ulcération cutanée

Une ulcération cutanée en regard du carcinome mammaire est présente dans un quart des cas quelle que soit la période (Figure 39).

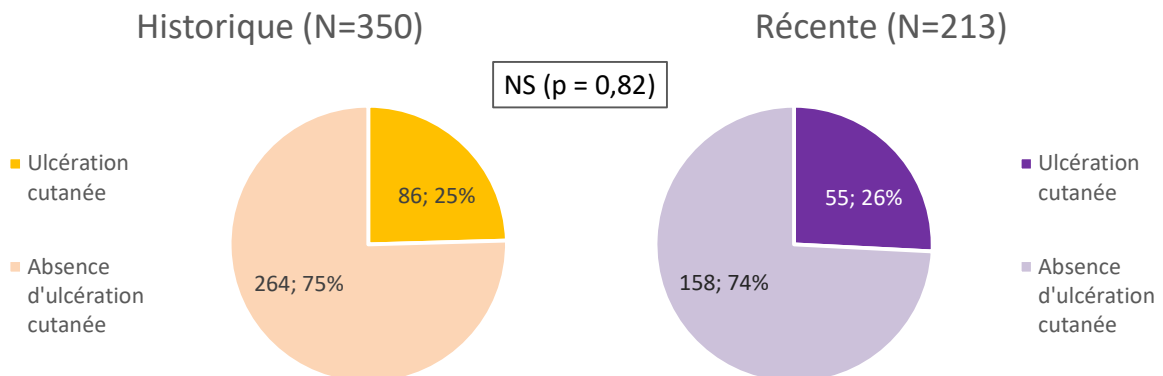


Figure 39 : Absence de différence significative concernant l'ulcération cutanée

### c) Infiltration musculaire

Environ deux tiers (59–66 %) des carcinomes mammaires infiltrent le muscle profond dans les deux cohortes (Figure 40).

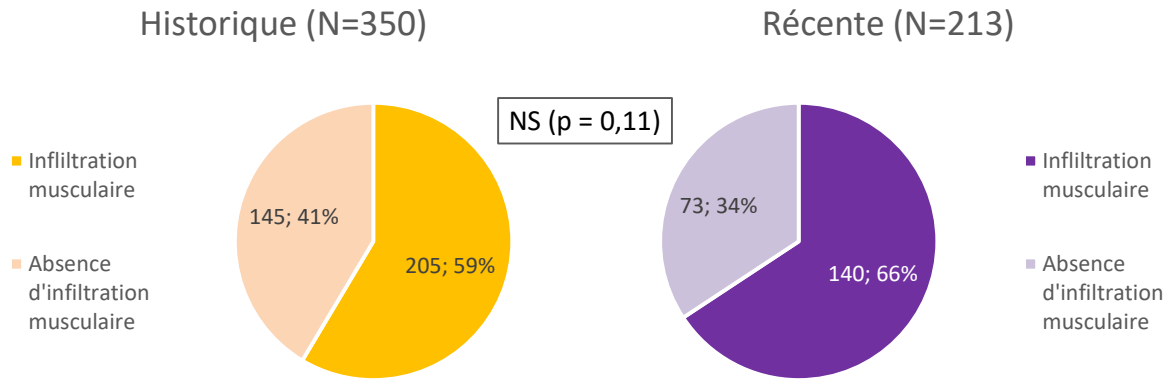


Figure 40 : Absence de différence significative concernant l'infiltration du muscle

### d) Différenciation épidermoïde

On observe significativement plus souvent de la différenciation épidermoïde dans les carcinomes diagnostiqués récemment que dans la cohorte historique (Figure 41). Cette différence n'est pas corrélée au statut sexuel des chattes car elle reste significative que les femelles soient stérilisées ou entières au moment du diagnostic (Figure 42).

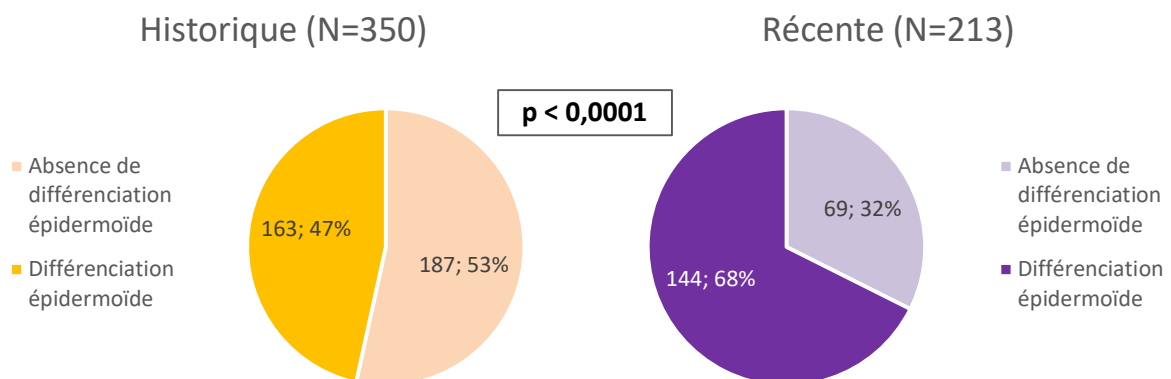


Figure 41 : Augmentation significative de la fréquence de différenciation épidermoïde dans les carcinomes diagnostiqués entre 2021 et 2023



## Différenciation épidermoïde en fonction du statut sexuel

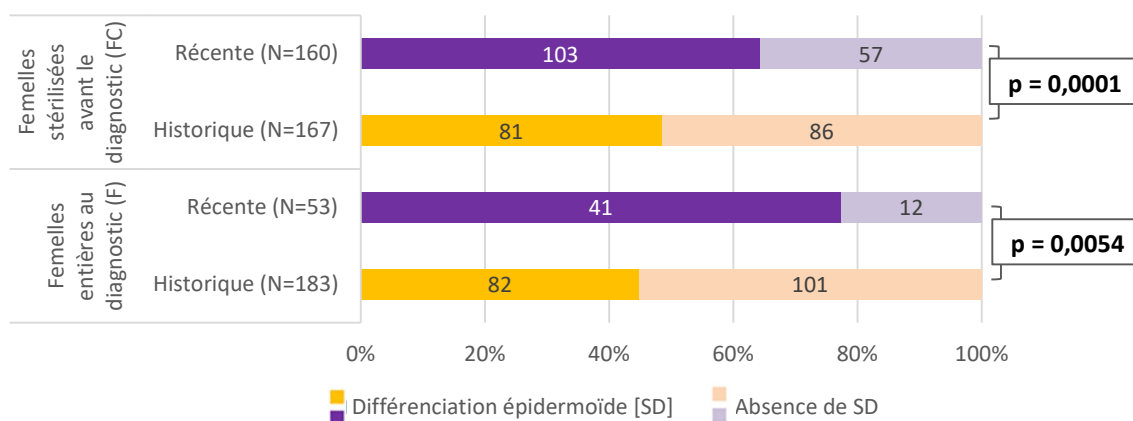


Figure 42 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'augmentation de la part de carcinomes avec différenciation épidermoïde

### e) Nécrose centrale

De la nécrose centrale accompagne près de 9 carcinomes sur 10 quelle que soit la cohorte (Figure 43).

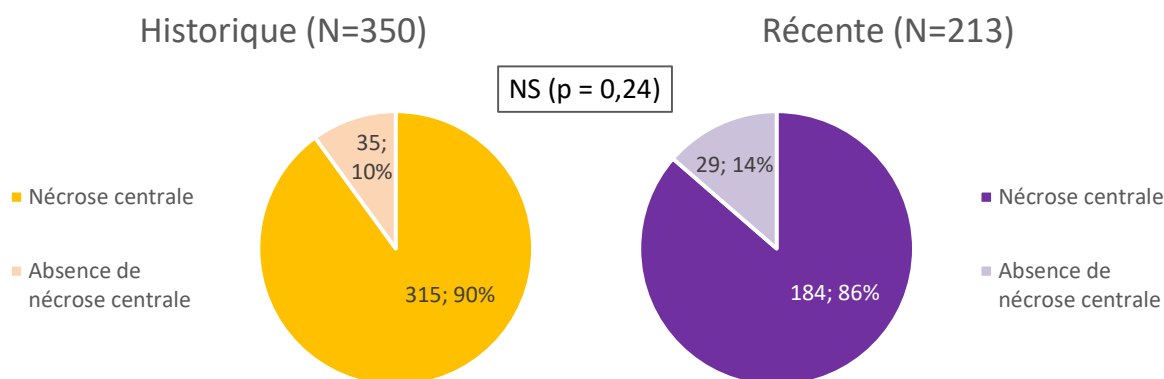


Figure 43 : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la présence de nécrose centrale

### f) Inflammation associée à la tumeur

Le détail concernant l'inflammation est présenté en Figure 44 et Figure 45, mais pour plus de lisibilité, on regroupe par la suite l'inflammation en deux catégories, absente à légère (scorée de 0 à 2) et modérée à sévère (de 3 à 5). Ainsi, l'inflammation qui accompagne les carcinomes de la cohorte récente est significativement plus marquée que celle de la cohorte historique (Figure 46).

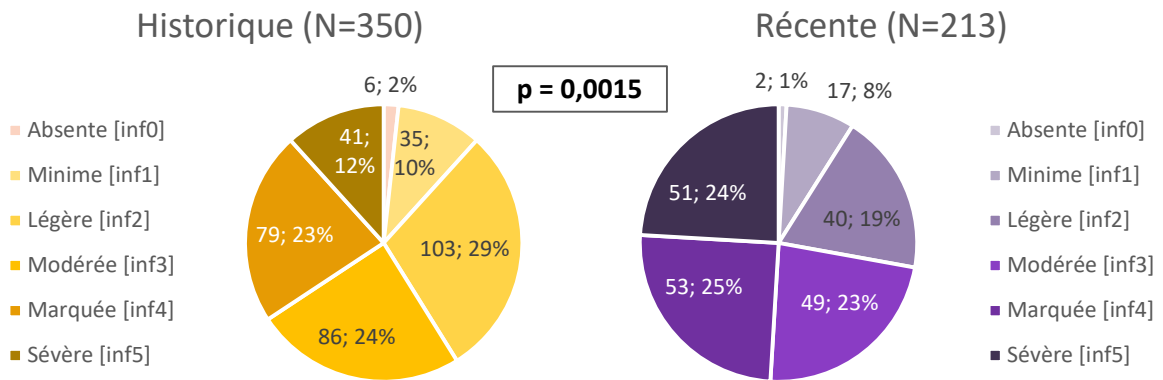


Figure 44 : Comparaison entre les deux cohortes de l'inflammation [inf] associée au carcinome, scorée de 0 (absente) à 5 (sévère)

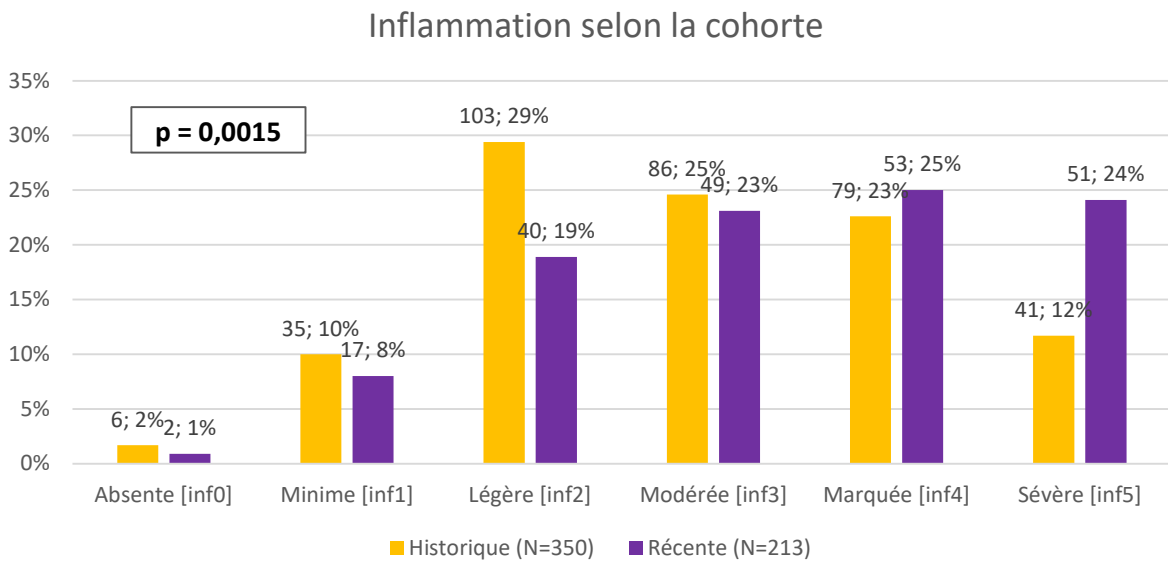


Figure 45 : Diminution de la part de carcinomes avec inflammation légère et augmentation de la part de ceux accompagnés d'une inflammation sévère en 15 ans

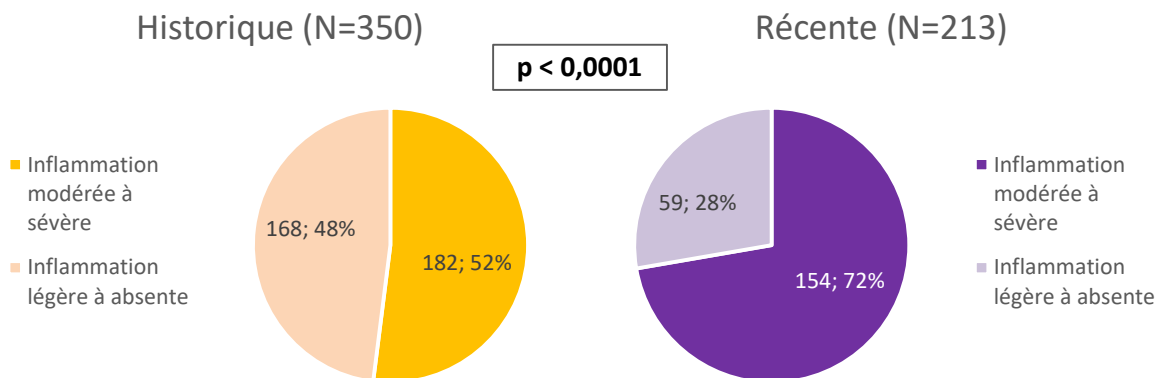


Figure 46 : Augmentation de l'inflammation associée au carcinome dans la cohorte récente

Pour autant, l'inflammation n'est pas significativement liée au statut sexuel, elle est effectivement significativement plus marquée dans la cohorte récente que la chatte soit stérilisée ou non au diagnostic (Figure 47).

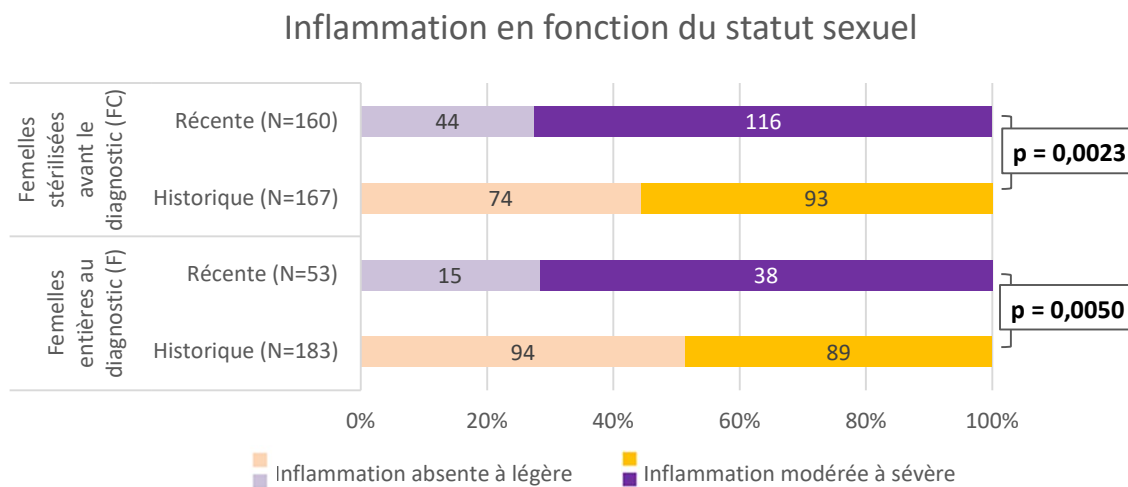


Figure 47 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'augmentation de l'inflammation accompagnant le carcinome mammaire entre les deux cohortes

## Résumé de l'évolution des caractéristiques histologiques

- La taille pathologique des carcinomes semble avoir augmenté dans la cohorte récente. Toutefois, les carcinomes de plus de 20 mm sont désormais mieux mesurés avant la recoupe pour inclusion en bloc de paraffine, et la taille tumorale médiane reste aux alentours de 2 cm.
- Bien que les nœuds lymphatiques de drainage soient prélevés en proportion similaire dans les deux cohortes, ils sont moins souvent métastatiques dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique.
- La répartition des carcinomes selon le stade de l'OMS et le stade histologique est restée inchangée au cours des quinze dernières années : les carcinomes mammaires de chattes n'ont pas été diagnostiqués plus précocement récemment.
- En raison de l'évolution de la classification histologique des carcinomes mammaires canins et félins publiée en 2019 entre les deux périodes étudiées, il n'est pas possible d'analyser d'éventuelle évolution des types histologiques rencontrés : le type histologique le plus fréquent de la cohorte historique (carcinomes cribiformes), a disparu de la classification actuellement en vigueur au profit de types tubuleux, papillaires, tubulopapillaires ou solides.
- La répartition des carcinomes selon le grade histologique a changé, avec une augmentation de la part de carcinomes de grade I selon la classification d'Elston & Ellis dans la cohorte récente. Cependant, c'est la proportion de carcinomes de grade III qui a augmenté selon le grade MMEE (Elston et Ellis modifié pour les mitoses). Ces évolutions sont significatives uniquement chez les femelles stérilisées dans les deux systèmes de gradation.
- Concernant les caractéristiques histologiques mineures, seule l'inflammation associée aux carcinomes mammaires est significativement plus souvent sévère dans la cohorte récente. Il n'y a pas de changement en termes d'infiltration dermique ou musculaire, d'ulcération cutanée et de différenciation épidermoïde.
- On peut noter tout de même que, bien que les chirurgies aient été moins radicales dans cette cohorte récente, les marges d'exérèse sont moins souvent infiltrées que ce n'était le cas dans la cohorte historique.

## E. Évolution de l'histoire naturelle des carcinomes

Cette partie consiste à décrire la progression tumorale à la suite de l'exérèse du carcinome mammaire primitif, à savoir l'apparition d'une récidive locale, d'une nouvelle tumeur mammaire et de métastases ganglionnaires ou à distance au cours des deux ans de suivi minimum.

Pour rappel, les résultats sont présentés en commençant par des données générales sur la cohorte totale, constituée de l'ensemble des chattes de la cohorte historique ainsi que de la récente avec suivi clinique disponible (350 chattes dans la cohorte historique, 71 dans la cohorte récente, total de 421 chattes). Dans un second temps vient la comparaison entre les deux cohortes qui a pour objectif de mettre en évidence une éventuelle évolution.

### 1. Récidive locale

Une récidive est définie dans notre étude par la réapparition d'une tumeur soit sur la cicatrice d'exérèse, soit précisément à l'emplacement du carcinome initial.

121 chattes soit 29 % de la cohorte totale ont été concernées par une récidive locale. La durée médiane d'apparition de cette récidive est de 1455 jours soit près de 4 ans. Le risque de récidive est de 27 % à 1 an et 39 % à 2 ans (Figure 48).

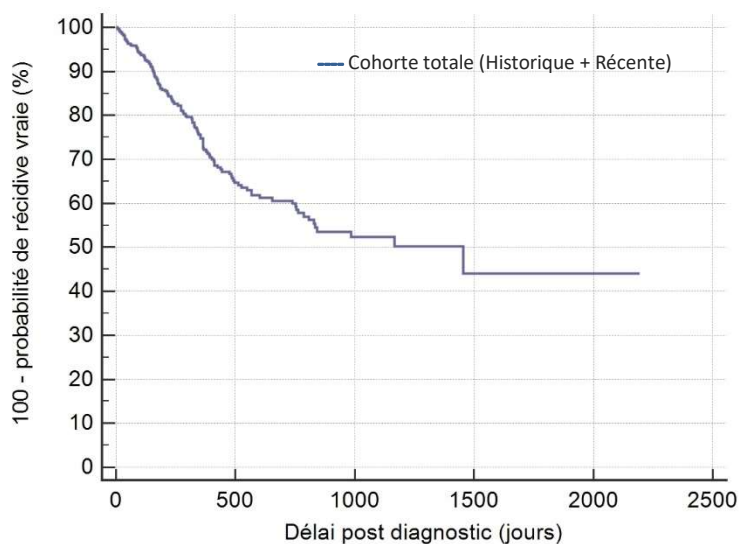


Figure 48 : Probabilité de récidive vraie

Quand on s'intéresse à la comparaison des deux cohortes, on ne note pas de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la probabilité de développer une récidive (Figure 49). 99 chattes sur 350 de la cohorte historique ont ainsi été concernées par une récidive locale ; et 22 sur 71 dans la cohorte récente.

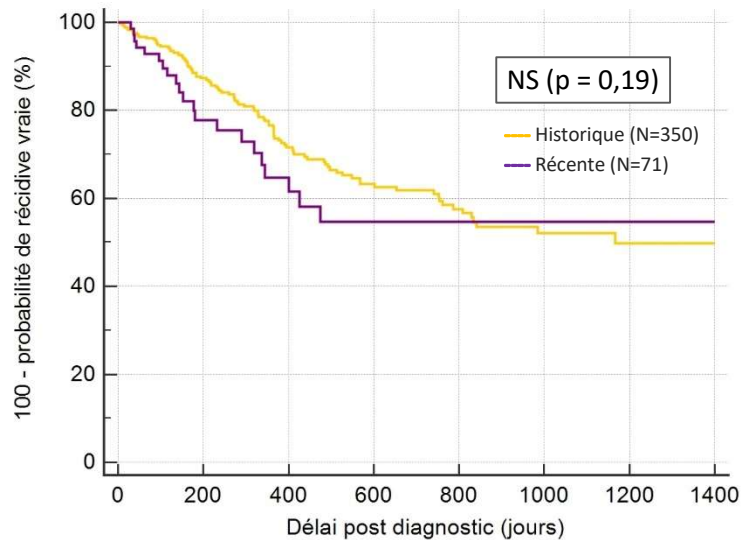


Figure 49 : Absence de différence significative sur le risque de récurrence vraie entre les deux cohortes

## 2. Progression locale

La progression locale regroupe les chattes ayant eu une récurrence locale ainsi que celles ayant eu une autre tumeur mammaire, c'est-à-dire sur une autre mamelle que celle du carcinome inclus dans l'étude.

La moitié des chattes (soit 213 sur 421) ont présenté une progression locale. La durée médiane avant récurrence ou développement d'une autre tumeur mammaire est de 480 jours soit 15 mois et demi. Le risque de progression locale est de 42 % à 1 an et 59 % à 2 ans post-mammectomie (Figure 50).

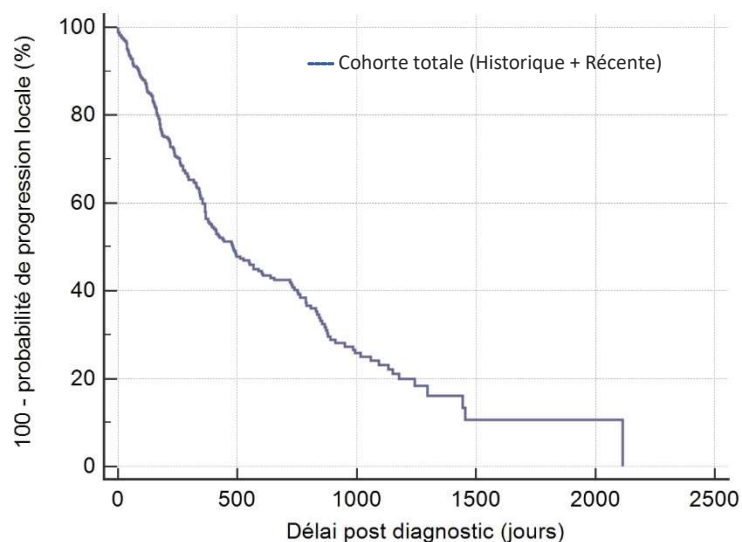


Figure 50 : Probabilité de progression locale

Respectivement 177 chattes sur 350 de la cohorte historique et 36 sur 71 pour la récente ont été affectées par une progression locale. Ici encore, il n'y a pas d'évolution significative entre les deux cohortes (Figure 51). Par exemple, la durée médiane avant le développement d'une nouvelle tumeur mammaire ou d'une récurrence est de 492 jours pour la cohorte historique et 400 jours pour la cohorte récente, soit un peu plus d'un an.

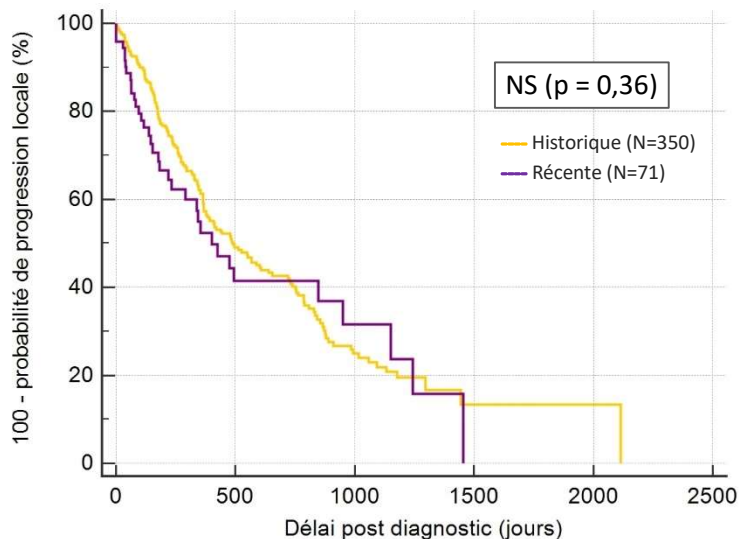


Figure 51 : Absence d'évolution en 15 ans concernant la progression locale des carcinomes mammaires

### 3. Métastases à distance

Ne sont comptabilisées ici que les chattes ayant présenté des métastases à distance après la chirurgie, les chattes qui avaient déjà un bilan d'extension à distance positif au moment de leur diagnostic sont donc exclues de cette analyse. Les métastases à distance sont révélées dans la grande majorité des cas par des radiographies thoraciques (métastases pulmonaires, pleurales et/ou au niveau du ganglion sternal) mais quelques chattes ont également présenté des métastases abdominales ou cutanées.

Des métastases à distance ont été détectées chez 84 chattes de l'étude de suivi, soit une chatte sur cinq. La durée médiane de développement de ces métastases à distance est de 2026 jours soit 5 ans et demi. La probabilité de généralisation métastatique des carcinomes mammaires félines étudiés est ainsi de 19 % à 1 an et 26 % à 2 ans (Figure 52).

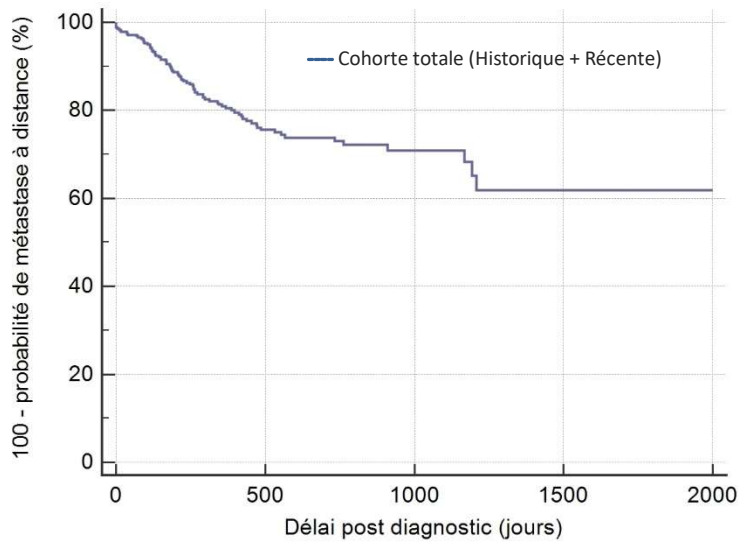


Figure 52 : Risque de métastases à distance après exérèse du carcinome mammaire primitif

Encore une fois, aucune différence significative entre la cohorte historique et la cohorte récente n'est constatée (Figure 53). 76 chattes sur 350 de la cohorte historique ont présenté des métastases à distance après la chirurgie, et 8 sur 71 de la cohorte récente ; le risque à 1 an étant de  $20 \pm 2 \%$  et  $15 \pm 5 \%$  respectivement.

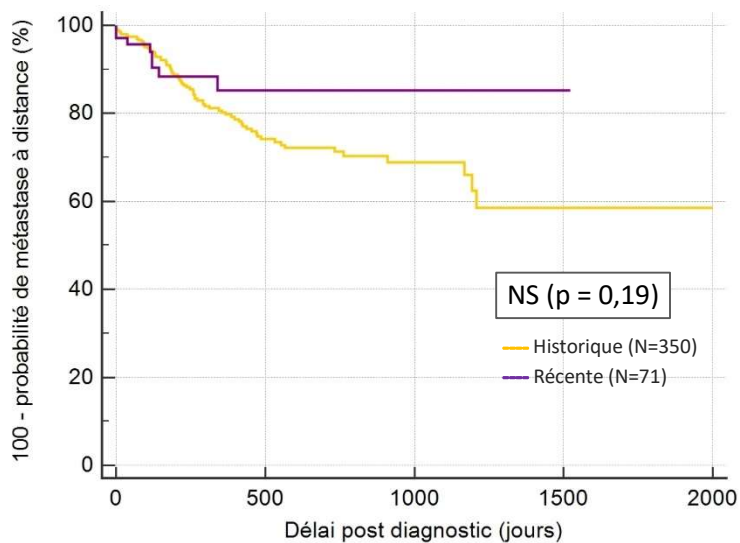


Figure 53 : Absence de différence significative sur le risque de métastases à distance entre les deux cohortes



#### 4. Intervalle sans progression

L'intervalle sans progression est défini comme le délai avant que le cancer ne progresse, que cela soit une récurrence, l'apparition d'une nouvelle tumeur ou d'une métastase ganglionnaire ou à distance.

Une progression cancéreuse a été observée chez 61 % des chattes des deux cohortes malgré l'exérèse de leur carcinome initial. La durée médiane avant l'apparition d'une progression est de 366 jours soit 1 an. Le risque de progression du cancer est de 50 % à 1 an et 67 % à 2 ans (Figure 54).

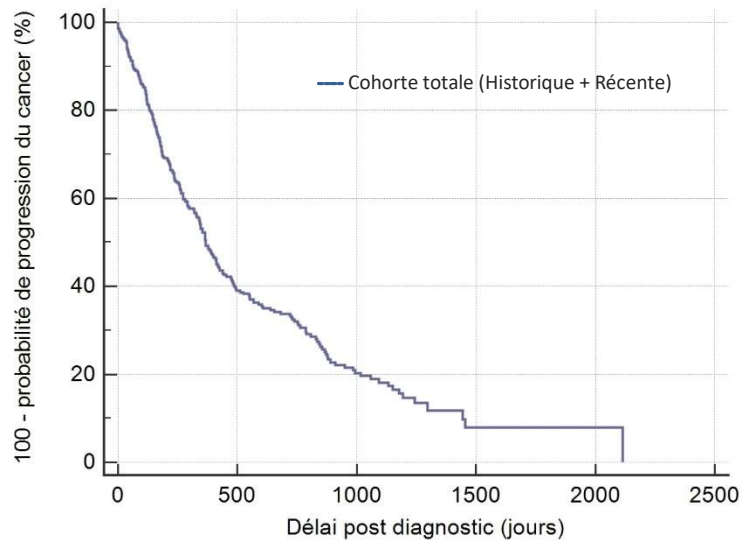


Figure 54 : Intervalle sans progression

Il n'y a eu aucune évolution significative en 15 ans concernant le délai de progression cancéreuse (Figure 55). 219 chattes sur les 350 de la cohorte historique, et 40 sur les 71 de la cohorte récente, soit environ 60 % des chattes ont été concernées par cet évènement. La probabilité de progression cancéreuse à 2 ans est ainsi identique dans les deux cohortes, de 68 %.

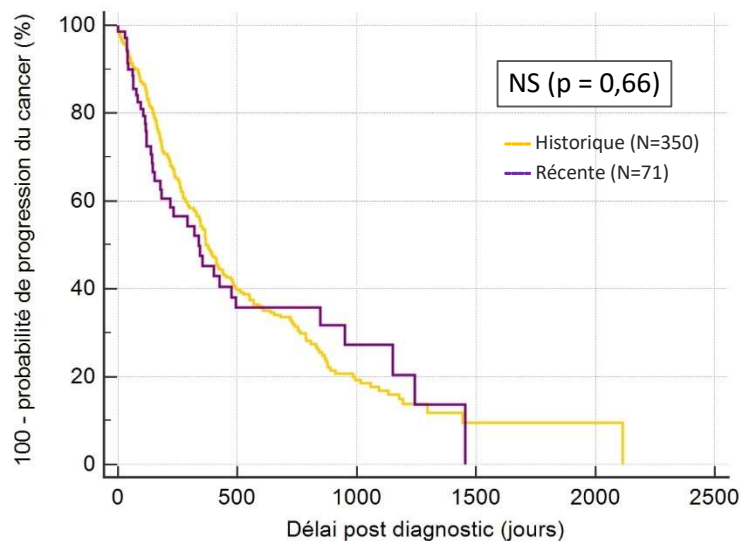
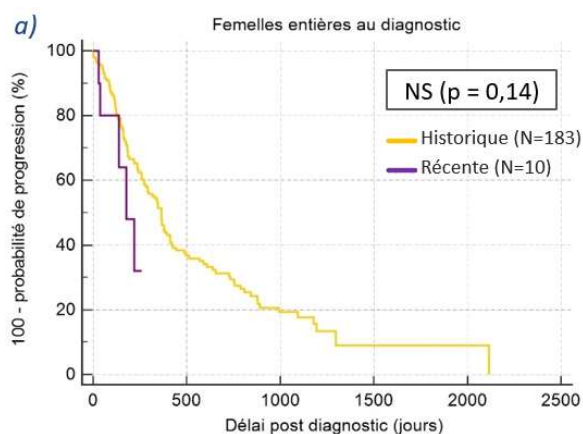


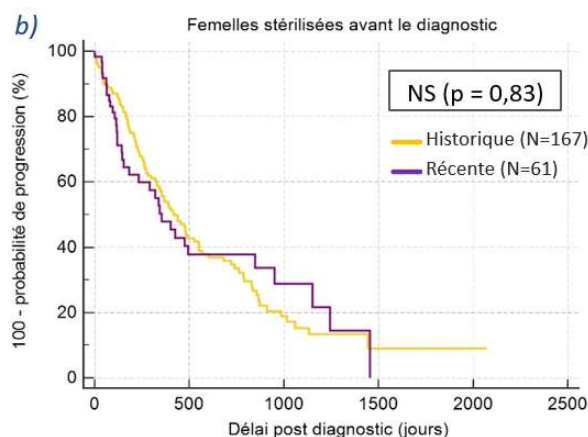
Figure 55 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes concernant l'intervalle sans progression

Pour rappel, les résultats de l'étude comparative montraient des différences significatives entre les cohortes historique et récente concernant certaines caractéristiques des chattes ou des carcinomes. Dans les analyses suivantes, nous avons cherché à vérifier si ces caractéristiques ayant évolué entre les deux cohortes ont présenté une interaction avec l'intervalle sans progression. Pour cela, nous avons réalisé de nouveaux tests de Log-Rank et tracé des courbes de Kaplan-Meier, par sous-groupes.

Le premier paramètre étudié est le statut sexuel au diagnostic. La cohorte historique était constituée pour moitié de chattes entières tandis que cette proportion ne s'élève plus qu'à un quart des chattes dans la cohorte récente. Il n'y a pas d'évolution significative concernant la probabilité de progression cancéreuse en 15 ans, que cela soit chez les femelles entières (Figure 56a) ou chez les femelles stérilisées (Figure 56b).



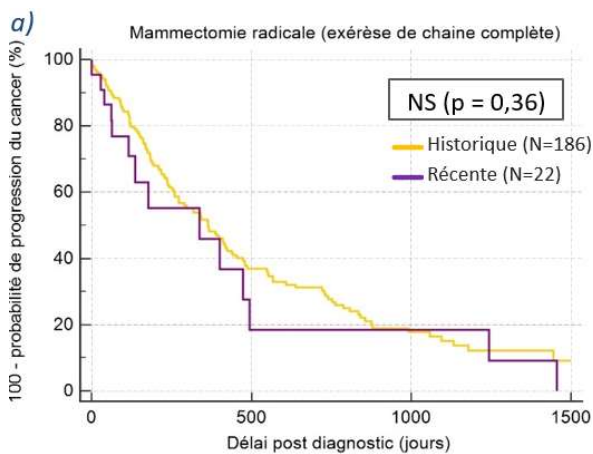
a) Femelles entières : Absence de différence significative entre les deux sous-cohortes concernant la progression du cancer



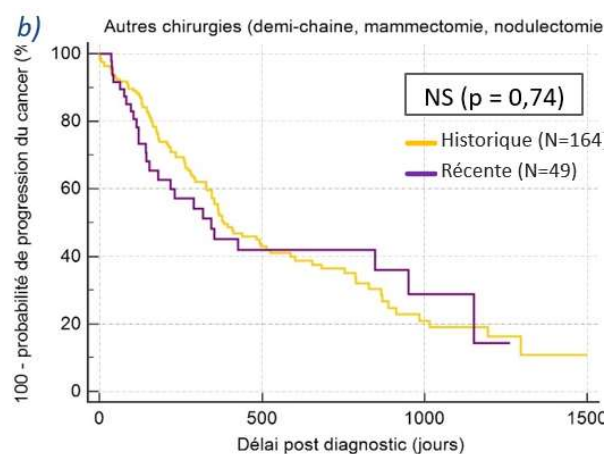
b) Femelles stérilisées : Absence d'évolution significative de la progression du cancer entre les deux sous-cohortes

Figure 56 : Comparaison de l'intervalle sans progression des deux cohortes selon le statut sexuel des chattes

Nous nous sommes ensuite demandé si le type de chirurgie pouvait avoir eu une influence sur le développement de récurrences, nouvelles tumeurs mammaires et métastases. Toutefois, que la mammectomie ait été radicale (Figure 63a) ou non (Figure 63b), il n'y a pas de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant le risque de progression cancéreuse.



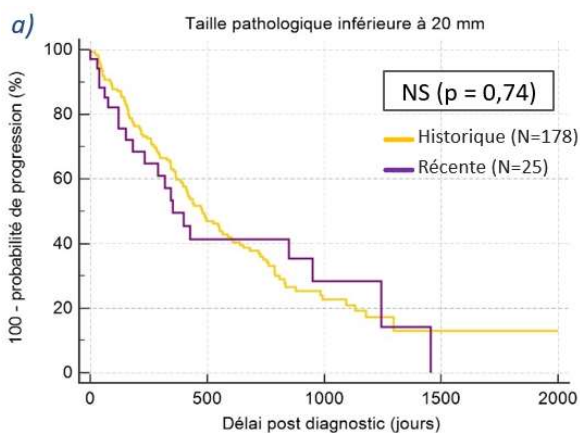
a) Chattes traitées par mammectomie radicale : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la progression cancéreuse



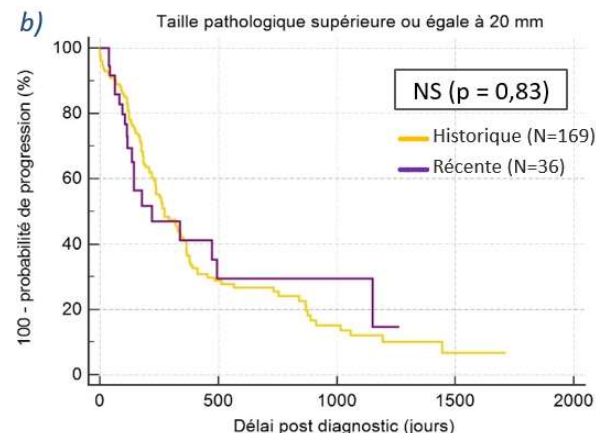
b) Mammectomie non radicale : Absence d'évolution en 15 ans de l'intervalle sans progression

Figure 57 : Comparaison entre les cohortes historiques et récente de l'intervalle sans progression en fonction du type de chirurgie

La taille du carcinome selon un seuil de 2 cm n'est plus un facteur confondant pour l'intervalle sans progression. Il n'y a pas d'évolution significative concernant la probabilité de progression cancéreuse en 15 ans, que cela soit chez les chattes ayant présenté une tumeur de moins de 2 cm (Figure 58a) ou plus de 2 cm (Figure 58b).



a) Carcinomes de taille inférieure à 20 mm : Absence de différence significative concernant la progression du cancer entre les deux sous-cohortes historique et récentes

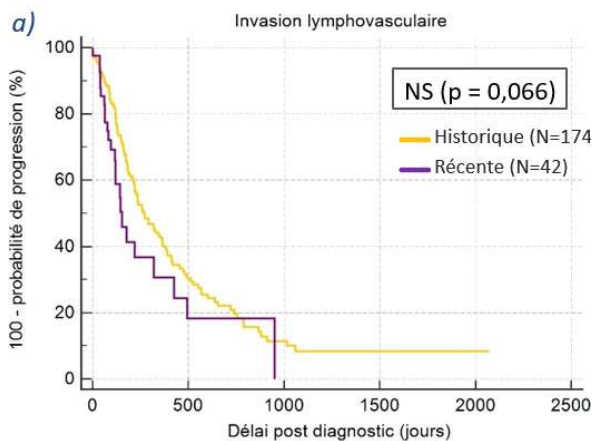


b) Carcinomes de taille supérieure à 20 mm : Absence d'évolution significative de la progression du cancer parmi les sous-cohortes historique et récente

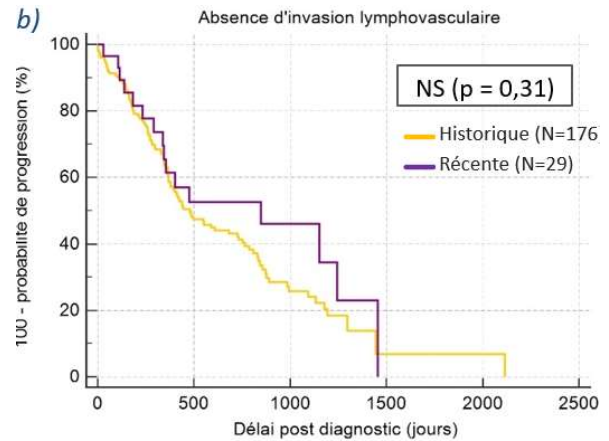
Figure 58 : Comparaison de l'intervalle sans progression des cohortes selon la taille du carcinome

L'invasion lymphovasculaire (plus rare dans la cohorte récente que dans la cohorte historique) n'a pas été un facteur confondant significatif concernant l'intervalle sans progression dans les sous-cohortes historique et récente. La probabilité de développer une progression cancéreuse à 1 an est ainsi, pour chaque sous-cohorte historique et récente, de 59 % et 69 % pour

les carcinomes accompagnés d'invasion lymphovasculaire (Figure 59a) et de 19 % pour ceux qui ne présentaient pas d'invasion lymphovasculaire (Figure 59b).



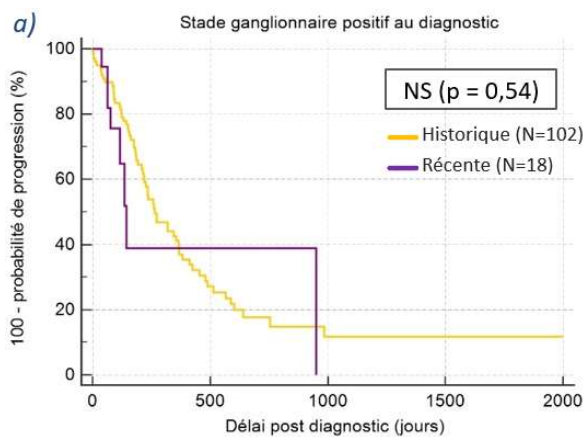
*a) Carcinomes avec invasion lymphovasculaire : Absence de différence significative concernant la progression du cancer entre les deux sous-cohortes historique et récente*



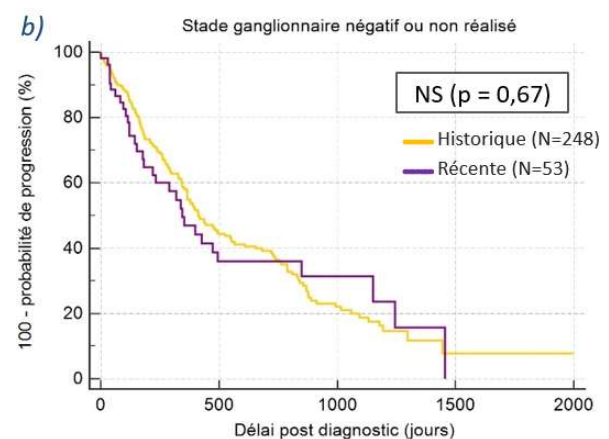
*b) Carcinomes sans invasion lymphovasculaire : Absence d'évolution significative de la progression du cancer entre les sous-cohortes historique et récente*

*Figure 59 : Intervalle sans progression cancéreuse dans les cohortes historique et récente en fonction de la présence d'invasion lymphovasculaire*

Le prochain paramètre étudié est le stade ganglionnaire pathologique (qui était un peu plus souvent négatif dans la cohorte récente). Une première sous-cohorte, avec un stade ganglionnaire positif, ne fait pas apparaître d'évolution significative en 15 ans de l'intervalle sans progression (Figure 60a). La deuxième sous-cohorte, regroupant les stades ganglionnaires négatifs et non réalisés, ne montre également aucune différence significative entre les cohortes historique et récente (Figure 60b).



*a) Carcinomes avec métastase ganglionnaire régionale : Absence de différence significative concernant la progression du cancer entre les deux sous-cohortes historique et récente*



*b) Stade ganglionnaire négatif ou inconnu : Absence d'évolution significative de progression du cancer entre les sous-cohortes historique et récente*

*Figure 60 : Comparaison de l'intervalle sans progression historique et récent selon le stade ganglionnaire au diagnostic*

Si on divise les cohortes historiques et récentes en fonction du stade histologique, on peut noter une réduction significative de l'intervalle sans progression des chattes de la sous-cohorte récente avec un carcinome de stade III par rapport à celles de la sous-cohorte historique (Figure 61b) ; tandis que cette évolution n'est pas observée pour les carcinomes de stades I et II (Figure 61a). Ainsi, pour les carcinomes de stades histologiques IIIA et IIIB, la durée médiane avant l'observation d'une progression cancéreuse est de 328 jours pour la sous-cohorte historique mais est divisée par deux et seulement de 144 jours pour la récente. Le risque de progression du cancer passe de 54 % historiquement à 70 % récemment à 1 an post-mammectomie, et de 76 % à 82 % à 2 ans.

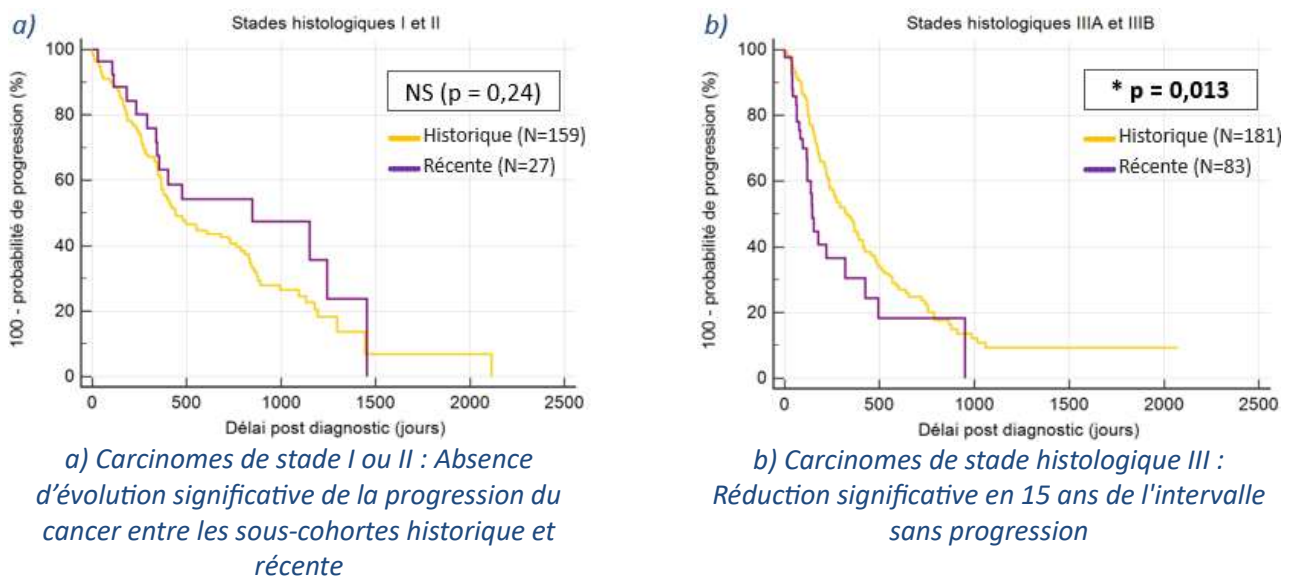
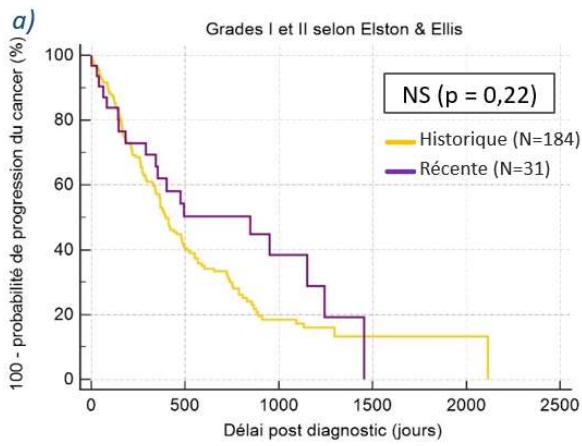
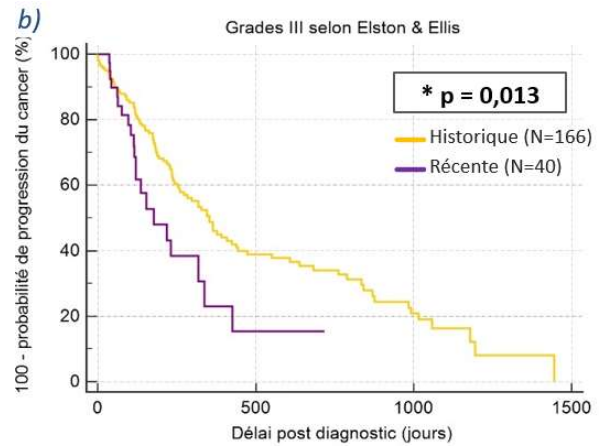


Figure 61 : Comparaison de l'intervalle sans progression entre les cohortes historique et récente en fonction du stade histologique

La comparaison entre cohortes historique et récente parmi les chattes diagnostiquées d'un carcinome de grade I ou II, ne montre pas d'évolution significative de l'intervalle sans progression en 15 ans (Figure 62a). En revanche, le diagnostic d'un carcinome de grade III selon Elston & Ellis est significativement associé à une probabilité de progression cancéreuse plus élevée dans la cohorte récente que dans la cohorte historique (Figure 62b) : le risque de progression du cancer à 1 an passe de 54 % dans la cohorte historique à 77 % dans la cohorte récente et de 66 % à 91 % à 2 ans post-mammectomie. De manière similaire, la durée médiane avant progression n'est plus que de 177 jours dans la cohorte récente alors qu'elle était de 353 jours historiquement.



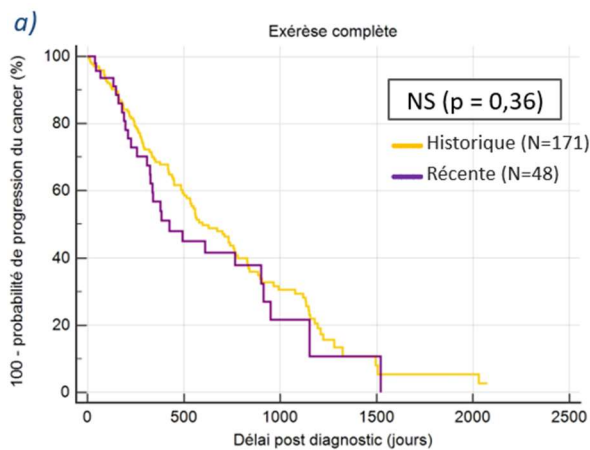
a) Carcinomes de grade I ou II : Absence d'évolution significative de la progression cancéreuse en 15 ans



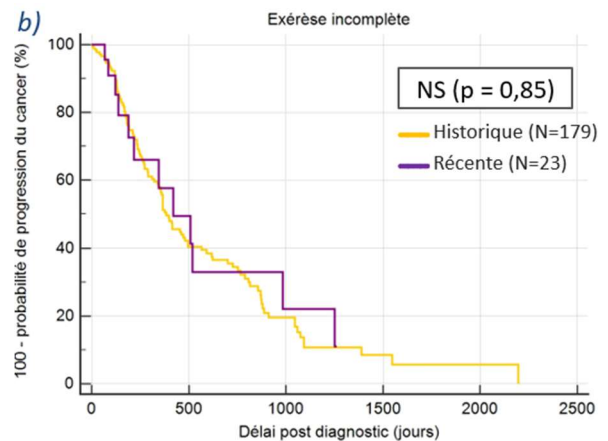
b) Carcinomes de grade III selon Elston & Ellis : Réduction significative en 15 ans de l'intervalle sans progression dans la cohorte récente

Figure 62 : Comparaison de l'intervalle sans progression entre les cohortes historique et récente en fonction du grade de Elston & Ellis

Pour finir, nous nous sommes demandé si le statut des marges d'exérèse (plus souvent sain dans la cohorte récente) pouvait avoir interféré avec l'intervalle sans progression entre les deux cohortes. Mais, que l'exérèse ait été complète (Figure 63a) ou non (Figure 63b), aucune différence significative entre les cohortes historique et récente concernant le risque de progression cancéreuse n'est observée.



a) Marges d'exérèse saines : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la progression cancéreuse



b) Marges d'exérèse infiltrées : Absence d'évolution en 15 ans de l'intervalle sans progression

Figure 63 : Comparaison entre les cohortes historiques et récente de l'intervalle sans progression en fonction du statut des marges

## Résumé de l'évolution de la progression du cancer

- L'analyse de l'histoire naturelle du cancer ne montre pas de franche évolution de la progression cancéreuse post diagnostic entre les deux cohortes, à savoir le risque de récurrence locale, le développement d'autres tumeurs mammaires ou de métastases régionales ou à distance.
- Cependant, une analyse plus fine par sous-groupes permet de mettre en évidence que dans la cohorte récente, les carcinomes soit de stades plus avancés (IIIA–IIIB) soit de grade plus élevé (III) ont été associés à un intervalle sans progression plus court que ce n'était le cas dans la cohorte historique : la cohorte récente tend à sur-représenter des carcinomes mammaires graves qui progressent rapidement.
- Par ailleurs, l'absence de différence significative d'intervalle sans progression entre la cohorte historique et la cohorte récente permet d'analyser la progression cancéreuse sur une population plus large de 421 chattes, ce qui améliore la robustesse du modèle statistique, et favorise notamment la mise en évidence des paramètres significativement associés à la progression des carcinomes mammaires.

## F. Évolution de la survie des chattes

### 1. Survie globale

L'immense majorité de chattes sont décédées à la fin de l'étude : 372 chattes (sur 421) soit 88 %. La durée médiane de survie est relativement courte, de 326 jours soit 10 mois et demi. La probabilité de survie globale est de 45 % à 1 an et 24 % à 2 ans post-mammectomie (Figure 64).

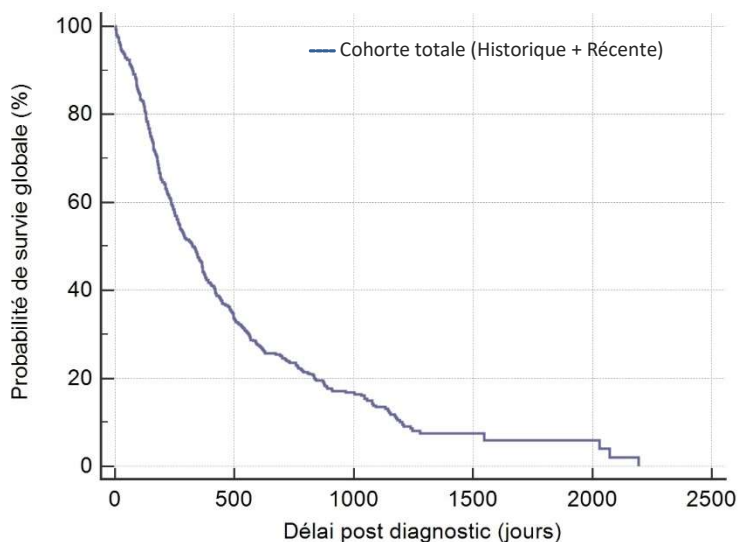


Figure 64 : Probabilité de survie globale

La survie post diagnostic des chattes n'a pas évolué de manière significative entre les deux cohortes (Figure 65) : 313 chattes sur 350 (soit 89 %) de la cohorte historique et 59 sur 71 (soit 83 %) de la cohorte récente sont décédées pendant la durée du suivi. La durée médiane de survie globale post-diagnostic est toujours de moins d'un an : 342 jours post-diagnostic pour la cohorte historique et 259 jours pour la cohorte récente.

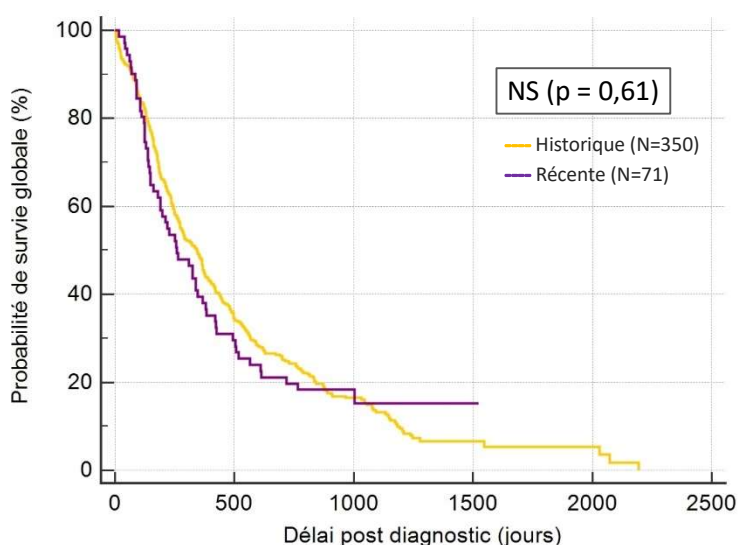
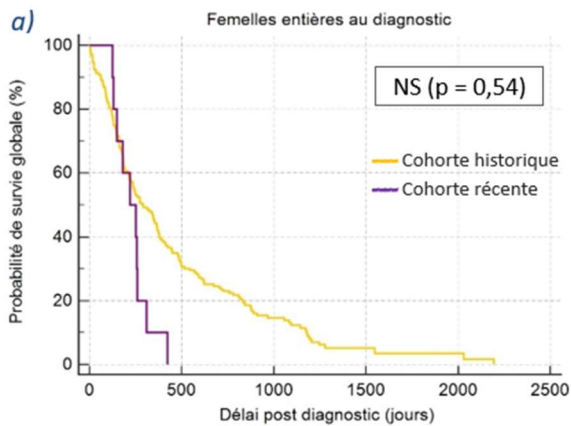


Figure 65 : Absence d'évolution de la survie globale entre les deux cohortes

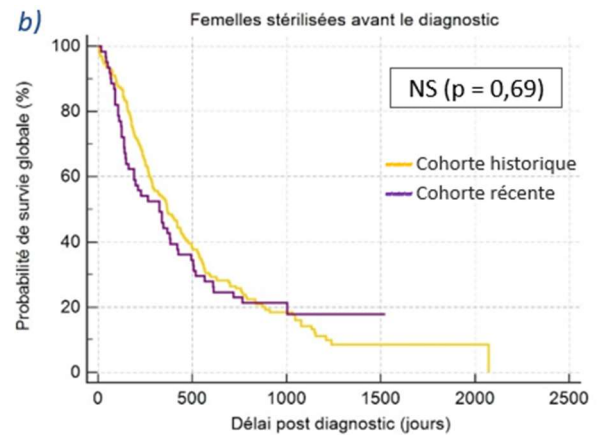


De manière analogue à ce qui a été réalisé pour l'étude de l'évolution de l'intervalle sans progression, le texte et les figures suivantes présentent la comparaison de la survie globale dans chaque sous-cohorte reposant sur des critères épidémiocliniques ou histologiques pouvant être confondants (significativement différents entre les deux cohortes et susceptibles d'être associés aux probabilités de survie globale).

La survie globale n'a pas évolué de manière significative entre les populations historique et récente, que ce soit chez les femelles entières au diagnostic (Figure 66a) ou chez les femelles déjà stérilisées avant leur chirurgie d'exérèse du carcinome (Figure 66b).



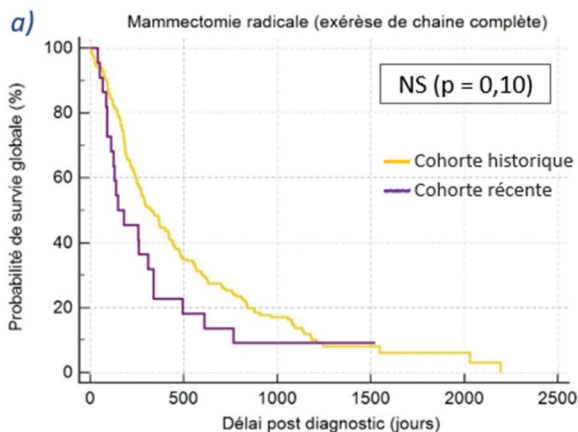
a) Femelles entières : Absence d'évolution significative en 15 ans de la survie globale des chattes



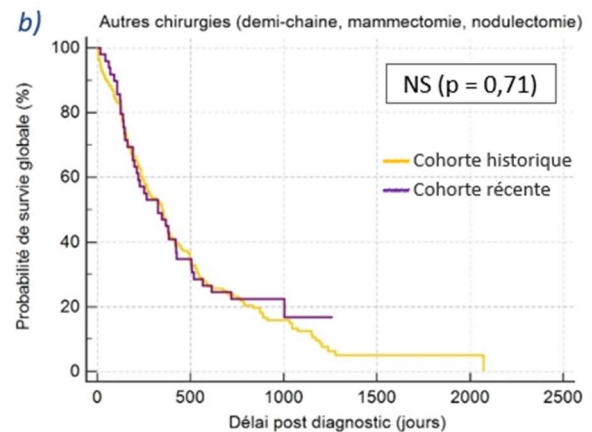
b) Femelles stérilisées : Absence de différence de survie globale entre les sous-cohortes historique et récente

Figure 66 : Absence d'influence du statut sexuel sur l'évolution de la probabilité de survie en 15 ans

L'étude de la survie globale entre les deux cohortes séparées selon le type de chirurgie ne montre pas de différence significative, que la chirurgie réalisée ait été une mastectomie radicale (Figure 73a) ou un autre type d'exérèse (Figure 73b).



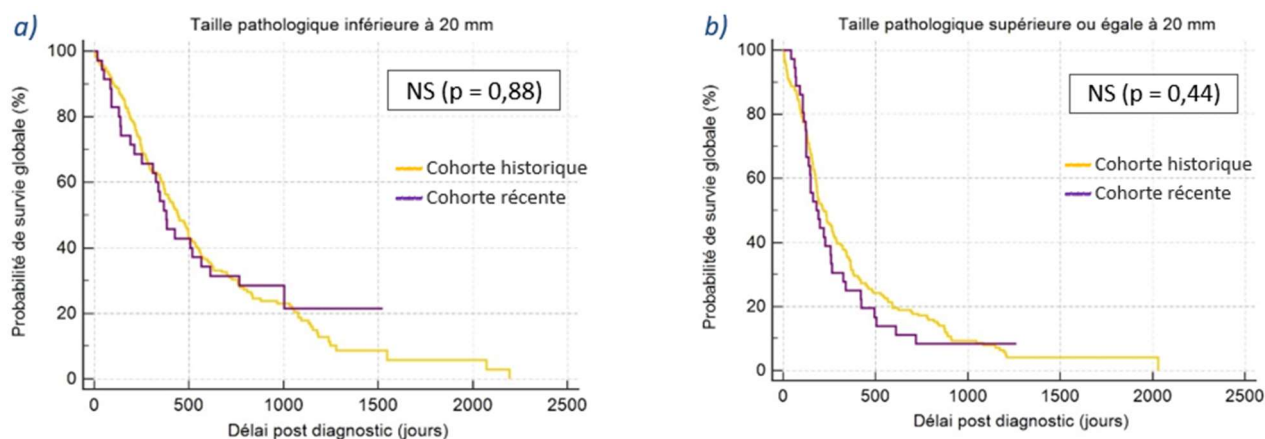
a) Mastectomie radicale : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la survie globale des chattes



b) Mastectomies non radicales : Absence d'évolution en 15 ans de la survie globale des chattes

Figure 67 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes sur la survie globale que l'exérèse chirurgicale ait été radicale ou non

La survie globale, que cela soit chez les chattes dont le carcinome mammaire est de taille inférieure à 20 mm (Figure 68a) ou supérieure à 20 mm (Figure 68b), ne présente aucune différence significative entre les cohortes historique et récente.

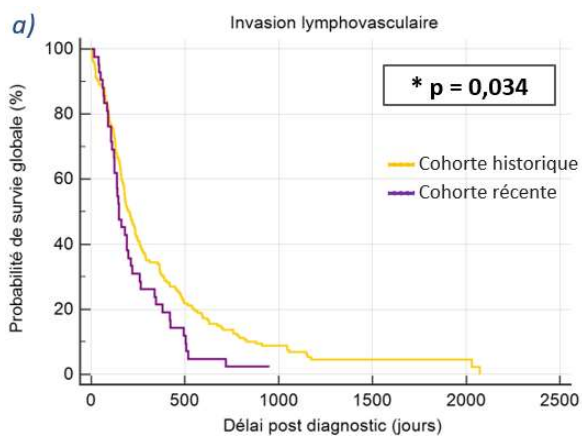


a) Carcinomes de taille inférieure à 2 cm : Absence d'évolution entre les cohortes historique et récente concernant la survie globale

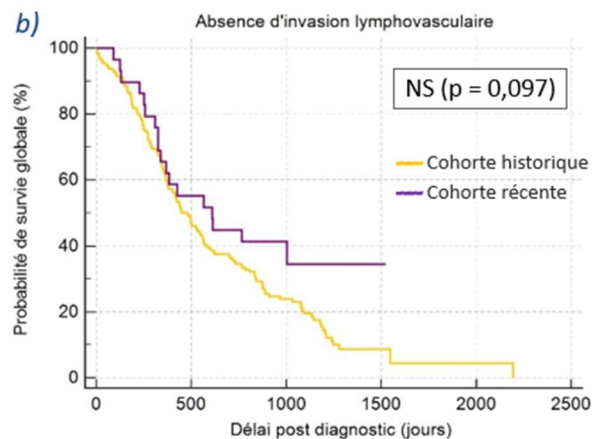
b) Carcinomes supérieurs à 2 cm : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la survie globale

Figure 68 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes concernant la survie globale en fonction de la taille tumorale

Parmi les chattes victimes d'invasion lymphovasculaire, la survie globale s'est dégradée de manière significative en 15 ans (Figure 69a). Des embolies lymphovasculaires étaient ainsi présents chez 42 chattes parmi les 213 de la cohorte récente (20 %), et chez 174 parmi les 350 de la cohorte historique (50 %). Respectivement 41/71 (58 %) et 166/350 (47 %) chattes de chaque sous cohorte avec invasion lymphovasculaire sont décédées à la fin de l'étude. La durée médiane de survie globale a diminué de 198 jours (6 mois et demi) à 148 jours (4,9 mois) en 15 ans pour ces chattes avec invasion lymphovasculaire. La probabilité de décès à 1 an est passée de 68 % dans la cohorte historique à 79 % dans la cohorte récente, et la probabilité de décès à 2 ans quant à elle de 86 % à 98 %. En revanche, la comparaison des sous-cohortes historique et récente ne montre pas de différence significative concernant la survie globale si les carcinomes n'étaient pas accompagnés d'invasion lymphovasculaire (Figure 69b).



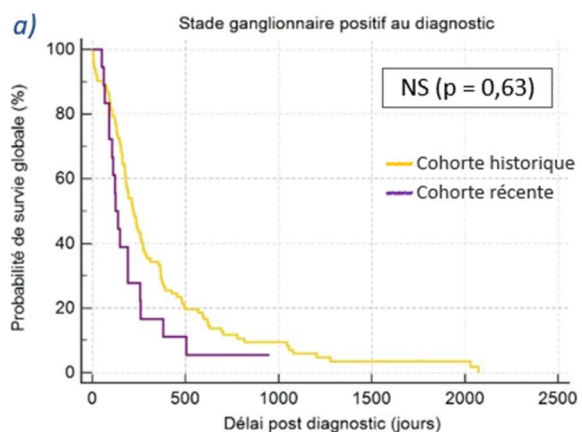
a) Carcinomes avec invasion lymphovasculaire : Dégradation significative de la survie globale de la cohorte récente



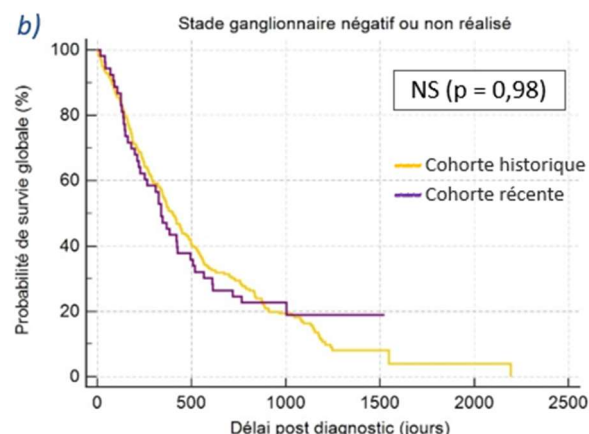
b) Carcinomes sans invasion lymphovasculaire : Absence de différence entre les deux cohortes concernant la survie globale

Figure 69 : Comparaison de la survie globale entre les cohortes historique et récente en fonction de l'observation ou non d'invasion lymphovasculaire

La survie globale n'est pas significativement différente entre les cohortes historique et récente, que le nœud lymphatique régional soit métastatique au diagnostic (Figure 70a) ou que le stade ganglionnaire soit inconnu ou négatif (Figure 70b).



a) Carcinomes avec métastase ganglionnaire : Absence d'évolution en 15 ans de la survie globale des chattes

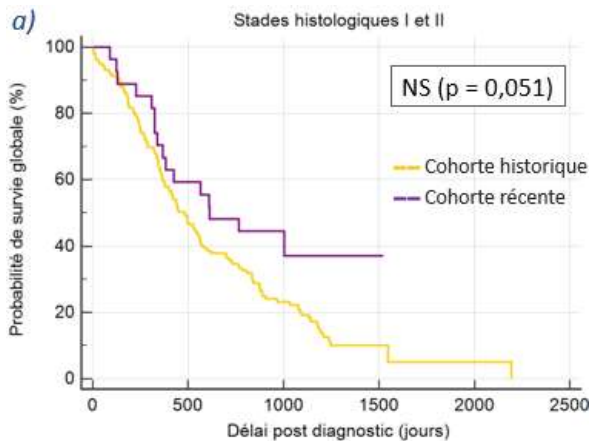


b) de stade ganglionnaire négatif ou inconnu : Absence de différence de survie globale entre les deux cohortes

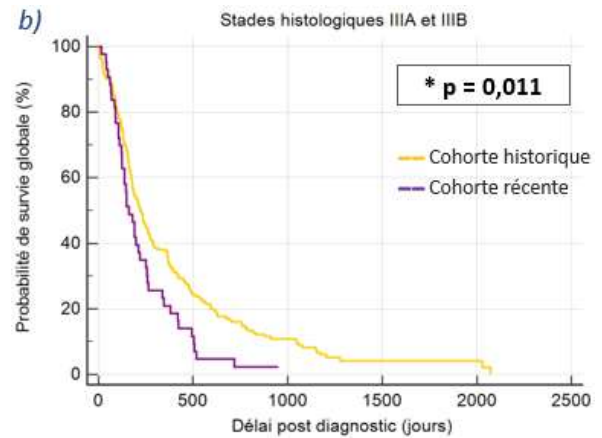
Figure 70 : Comparaison entre les deux cohortes sur la survie globale selon le stade ganglionnaire

La survie associée au diagnostic de carcinomes de stades histologiques I et II ne s'est ni améliorée ni dégradée en quinze ans (Figure 71a), contrairement à celle associée aux carcinomes de stades IIIA et IIIB pour qui la survie globale est significativement moins bonne dans la sous-cohorte récente (Figure 71b). Le délai médian avant le décès est ainsi raccourci pour les chattes diagnostiquées d'un carcinome de stade III récemment : 161 jours (5,3 mois), par rapport aux 221 jours (7,2 mois) médians pour celles de la cohorte historique. La probabilité de survie n'est plus

que de 21 % à 1 an (comparée aux 36 % de la cohorte historique) et de 2 % à 2 ans (contre 16 % historiquement).



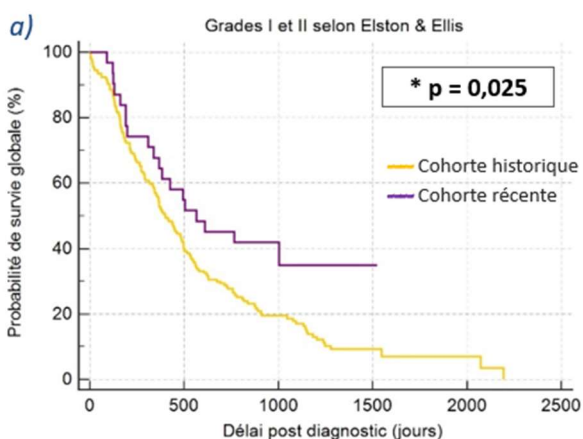
a) Carcinomes de stades I et II : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la survie globale



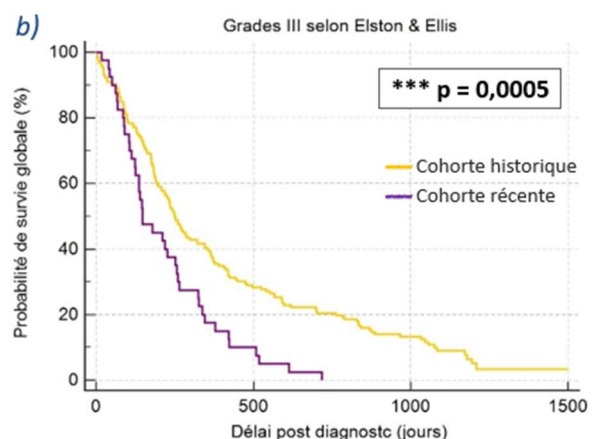
b) Carcinomes de stades histologiques IIIA et IIIB : Dégradation de la survie globale dans la cohorte récente

Figure 71 : Evolution de la survie globale en 15 ans selon le stade histologique des carcinomes mammaires

Si on sépare chaque population historique et récente en sous-cohortes dépendant du grade de Elston & Ellis, on observe une évolution significative de la survie globale dans chaque sous-cohorte ainsi créée. Pour les carcinomes de bas grade ou de grade intermédiaire (grades I et II), la survie globale s'est significativement améliorée en quinze ans (Figure 72a). La durée médiane de survie a augmenté : 398 jours (13 mois) historiquement et 566 jours (18,5 mois) récemment. La probabilité de survie à 1 an est plus élevée dans la cohorte récente, 67 % (contre 54 % dans la cohorte historique), et la probabilité de survie globale à 2 ans passe de 28 % dans la cohorte historique à 45 % dans la cohorte récente.



a) Carcinomes de grade I ou II : Amélioration significative en 15 ans de la survie globale des chattes



b) Carcinomes de grade III selon Elston & Ellis : Détérioration de la survie globale des chattes de la cohorte récente

Figure 72 : Evolution significative en 15 ans de la survie globale selon le grade de Elston & Ellis

En revanche, pour ce qui est des carcinomes de haut grade (grade III), la survie globale s'est significativement détériorée dans la cohorte récente (Figure 72b). Le délai médian avant décès est réduit de plus de 3 mois : il passe de 252 jours (8,3 mois) pour les chattes de la cohorte historique à 148 jours (4,9 mois) pour celles de la cohorte récente. La probabilité de survie globale à 1 an chute de 38 % à 17 % entre les deux cohortes, et à 2 ans elle est nulle dans la cohorte récente alors qu'elle était de 20% dans la cohorte historique.

Le statut des marges, qu'elles soient saines (Figure 73a) ou infiltrées (Figure 73b), n'est significativement pas associé à une évolution de la survie globale entre les deux cohortes.

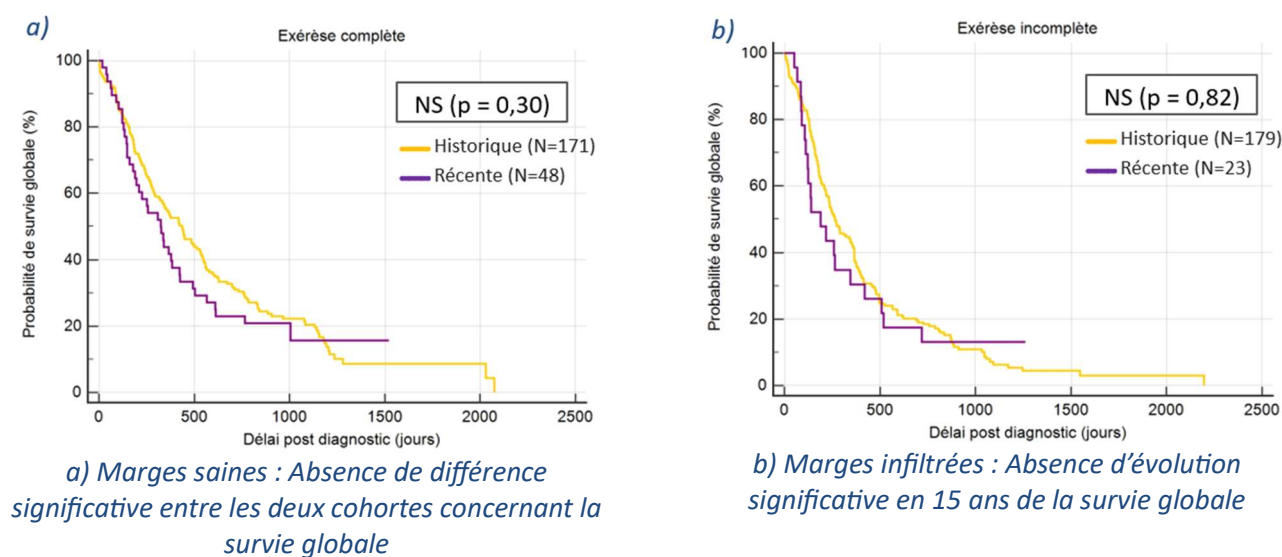


Figure 73 : Absence d'évolution significative entre les deux cohortes sur la survie globale que les marges d'exérèses soient saines ou infiltrées

## 2. Survie spécifique

283 des 421 chattes sont décédées des suites de leur cancer d'après leur propriétaire ou le vétérinaire. Cela représente 67% des chattes de la cohorte totale. Le décès du fait du cancer mammaire représente 76% des causes de décès parmi les chattes décédées.

La durée médiane de survie spécifique est de 383 jours soit à peine plus d'un an. Le risque de décès lié à l'aggravation du cancer est de 48 % à 1 an et 66 % à 2 ans (Figure 74).

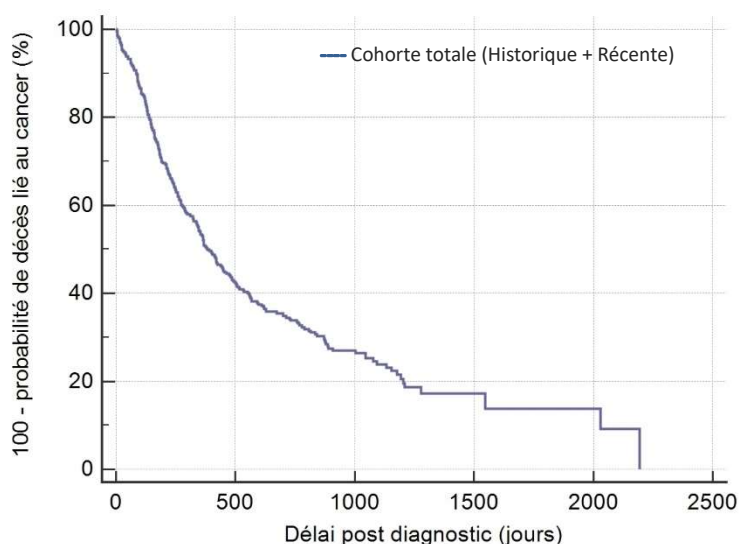


Figure 74 : Probabilité de survie spécifique des 421 chattes après diagnostic de carcinome mammaire

Parmi les 313 chattes décédées de la cohorte historique, les trois quarts (soit 234 individus ; 75 %) sont décédées des suites de leur cancer ; et cette proportion s'élève à 83 % (soit 49 sur 59 chattes décédées) dans la cohorte récente (Figure 75).

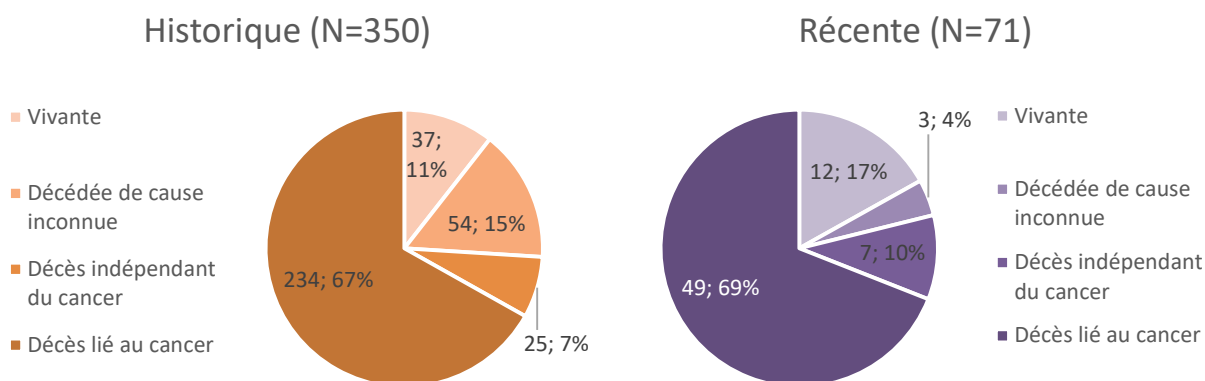


Figure 75 : Causes du décès des chattes de chaque cohorte

Comme pour la survie globale, la survie spécifique n'a pas évolué de manière significative entre la cohorte historique et la cohorte récente (Figure 76). Le risque à 1 an de décès lié au cancer est toujours très élevé : 59 % dans la cohorte récente et 46 % dans la cohorte historique ; avec une durée médiane de survie avant que la progression du cancer n'entraîne la mort de 8 à 13 mois, respectivement 264 et 416 jours.

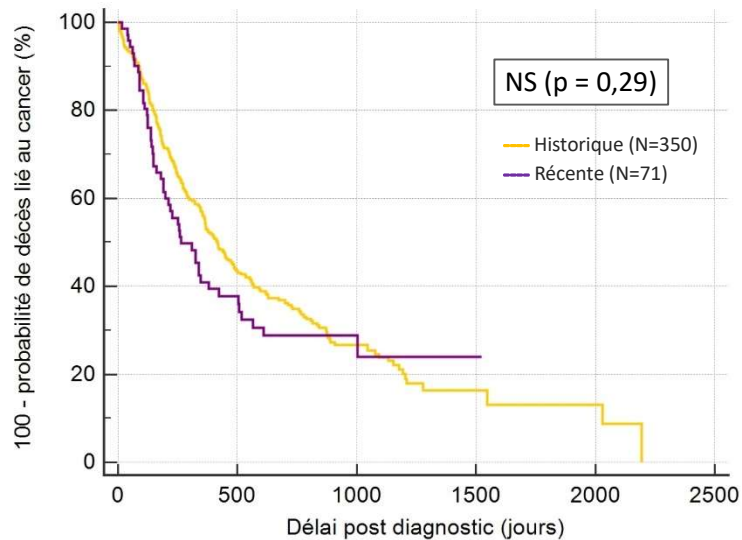
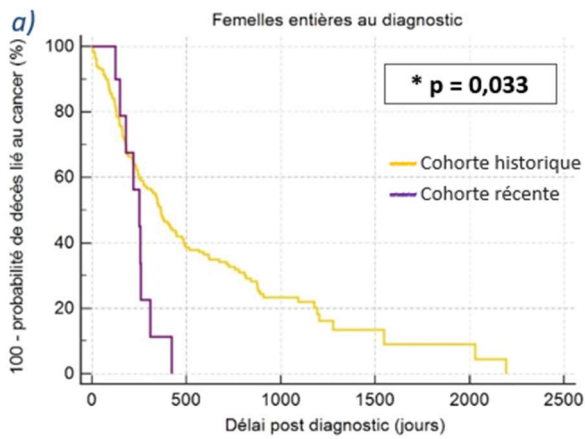


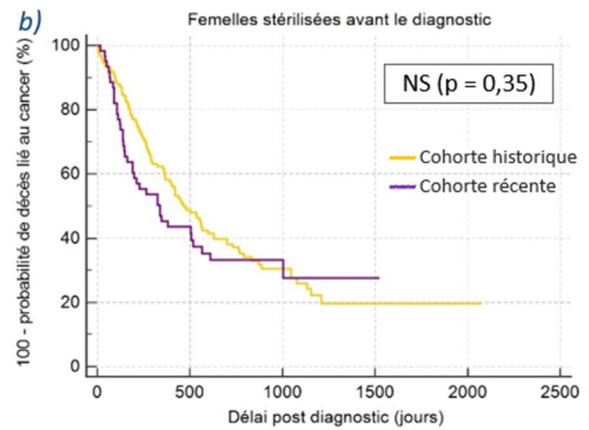
Figure 76 : Absence d'évolution concernant la survie spécifique entre la cohorte récente et la cohorte historique

De manière analogue à ce qui a été fait pour l'intervalle sans progression et la survie globale, la suite s'intéresse à la comparaison de la survie spécifique entre les cohortes historique et récente en établissant plusieurs sous-cohortes en fonction de différentes caractéristiques des chattes et des carcinomes qui diffèrent par leur fréquence entre les deux cohortes et sont susceptibles d'influencer les probabilités de survie spécifique.

L'analyse selon le statut sexuel des chattes montre une dégradation de la survie spécifique en 15 ans chez les chattes entières au moment du diagnostic (Figure 77a). La sous-cohorte récente de femelles entières ne présente que 10 chattes, toutes décédées, dont 9 en raison de l'aggravation du cancer. La durée médiane de survie spécifique n'est que de 252 jours, soit 8 mois, dans la sous-population récente contre les 365 jours, soit 1 an, dans la cohorte historique. Les probabilités de décès lié à l'aggravation du cancer montent drastiquement : ce risque est de 50 % historiquement et 89 % récemment à 1 an, et sont à 2 ans de 100 % récemment contre 67 % historiquement. Néanmoins, l'étude des sous-cohortes de femelles stérilisées avant le diagnostic ne met pas en évidence de changement significatif concernant la probabilité de survie spécifique (Figure 77b). Ainsi, le risque de décès lié au cancer pour les femelles ovariectomisées se situe toujours aux alentours de 65 % à 2 ans (62 % dans la sous-cohorte historique et 67 % dans la récente).



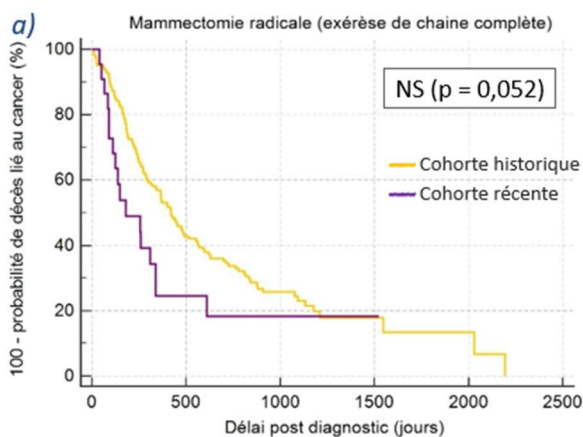
a) Femelles entières : Dégradation de la survie spécifique de la cohorte récente comparée à l'historique



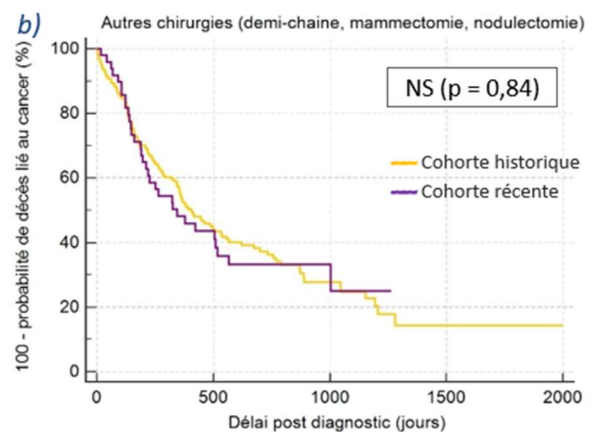
b) Femelles stérilisées : Absence d'évolution significative de la survie spécifique en 15 ans

Figure 77 : Comparaison de la survie spécifique entre les cohortes historique et récente selon le statut sexuel au moment du diagnostic

On n'observe pas d'évolution significative de la survie spécifique en quinze ans, que les chattes aient été traitées par mammectomie radicale (Figure 78a) ou qu'elles aient subi un autre type de chirurgie d'exérèse de leur tumeur mammaire (Figure 78b).



a) Mammectomie radicale : Absence de différence significative entre la cohorte historique et récente concernant la survie spécifique des chattes

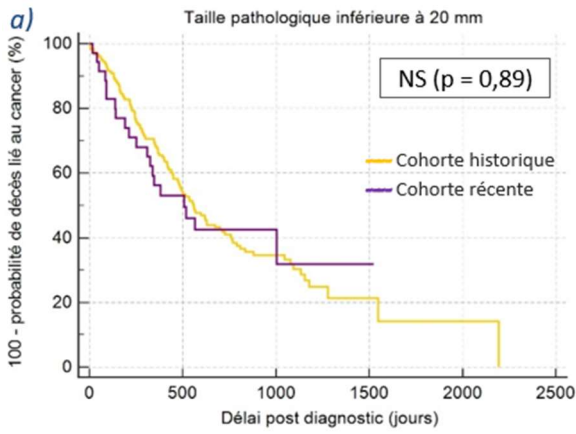


b) Mammectomie non radicale : Absence d'évolution significative en 15 ans de la survie spécifique des chattes

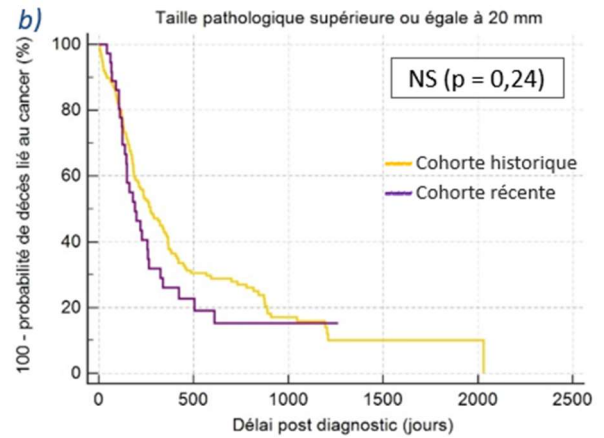
Figure 78 : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la survie spécifique en fonction du type de chirurgie

Aucune différence significative entre les cohortes historique et récente concernant le risque de décès lié au cancer n'est observée, ni pour les carcinomes mesurant moins de 2 cm au moment de l'exérèse (Figure 79a), ni pour ceux dépassant 2 cm de diamètre (Figure 79b).





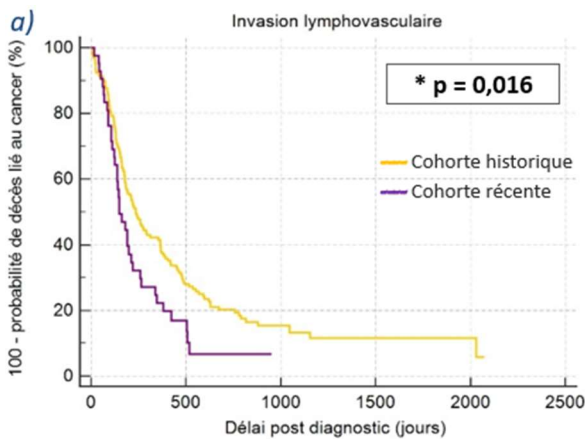
*a) Carcinome inférieur à 20 mm de diamètre : Absence de différence significative entre les deux cohortes concernant la survie spécifique*



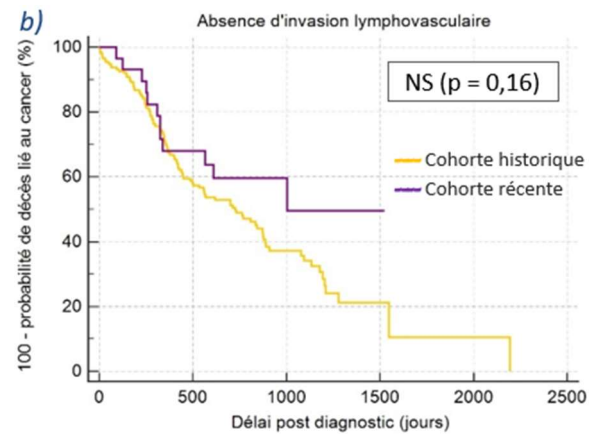
*b) Carcinomes supérieurs à 20 mm de diamètre : Absence d'évolution significative en 15 ans de la survie spécifique*

*Figure 79 : Absence d'évolution en 15 ans concernant la survie spécifique quelle que la taille pathologique soit inférieure ou supérieure à 2 cm*

La survie spécifique associée à la présence d'invasion lymphovasculaire s'est significativement dégradée dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique (Figure 80a). Le risque de décès lié au cancer s'élève à 78 % à 1 an et 93 % à 2 ans dans la sous-cohorte récente, contre 61 % à 1 an et 80 % à 2 ans historiquement. La durée médiane de cette survie spécifique est par conséquent réduite de 236 jours historiquement (presque 8 mois) à 148 jours récemment (moins de 5 mois). En revanche, il n'y a pas d'évolution significative en quinze ans de la survie spécifique pour les chattes ne présentant pas d'invasion lymphovasculaire (Figure 80b).



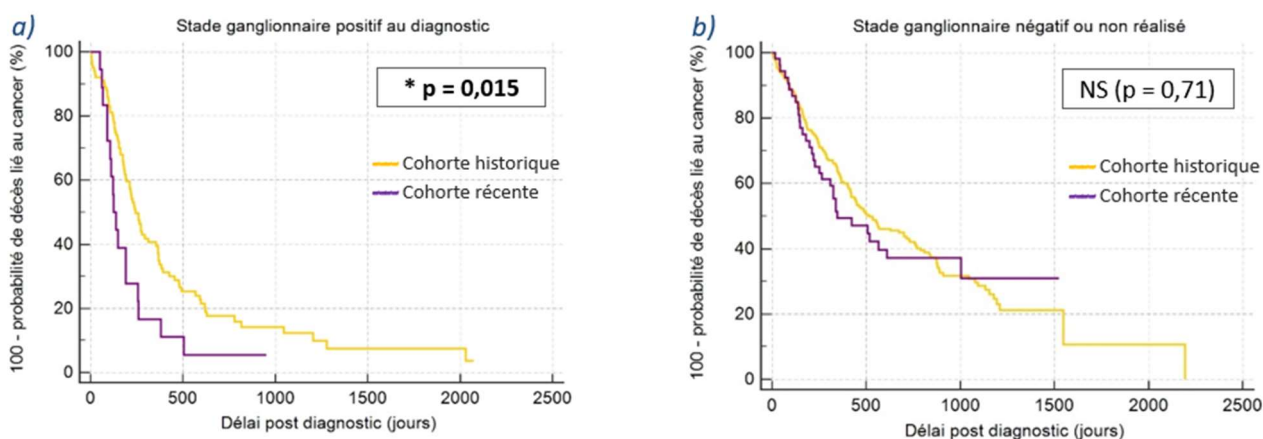
*a) Carcinome avec invasion lymphovasculaire : Dégradation de la survie spécifique des chattes de la cohorte récente*



*b) Carciomes exempts d'invasion lymphovasculaire : Absence d'évolution significative de la survie spécifique des chattes*

*Figure 80 : Comparaison de la survie spécifique entre les deux cohortes en fonction de l'existence d'invasion lymphovasculaire au diagnostic ou non*

Chez les chattes diagnostiquées d'une métastase ganglionnaire simultanément à leur carcinome mammaire, la survie spécifique est significativement moins bonne récemment (Figure 81a). La probabilité de survie spécifique à 1 an est de 17 % et 6 % à 2 ans dans la cohorte récente, alors qu'elle s'élevait à 37 % à 1 an et 18 % à 2 ans dans la cohorte historique. Le délai médian de décès lié au cancer est raccourci de moitié : il passe de 8 mois (244 jours) historiquement à seulement 4 mois (123 jours) récemment. Ceci n'est pour autant pas observé pour les chattes avec un stade ganglionnaire non réalisé ou négatif, chez lesquelles il n'y a pas de différence significative de survie spécifique entre les sous-cohortes historique et récente (Figure 81b)

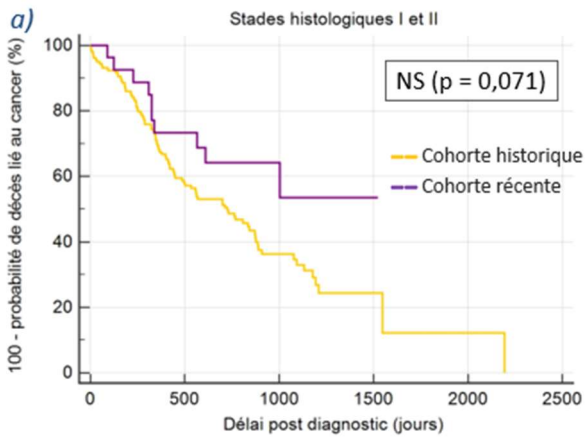


a) *Stade ganglionnaire positif : Détérioration de la survie spécifique des chattes de la cohorte récente par rapport à la cohorte historique*

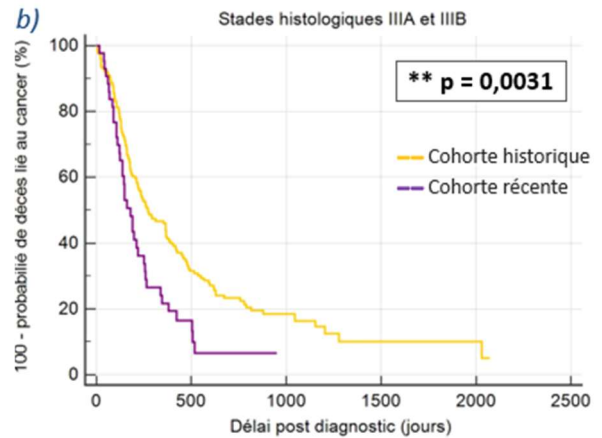
b) *Stade ganglionnaire inconnu ou négatif : Absence de différence significative de survie spécifique entre les deux cohortes*

Figure 81 : Comparaison entre la cohorte historique et récente de la survie spécifique en fonction du stade ganglionnaire

Les chattes ayant présenté un carcinome mammaire de stade histologique I ou II n'ont pas vu leur survie spécifique modifiée significativement en quinze ans (Figure 82a) tandis que, de même que pour la survie globale, la survie spécifique est dégradée pour les chattes de la sous-cohorte récente avec un carcinome de stade histologique IIIA ou IIIB (Figure 82b). La durée médiane avant le décès lié au cancer était de 272 jours (8,9 mois) historiquement et n'est plus que de 179 jours (5,9 mois) dans la sous-cohorte récente. La probabilité de survie spécifique de la cohorte historique est de 44 % à 1 an et 23 % à 2 ans, et n'est plus que de 22 % à 1 an et 7 % à 2 ans pour la sous-cohorte récente.



a) Carcinomes aux stades histologiques I et II : Absence d'évolution significative en 15 ans de la survie spécifique

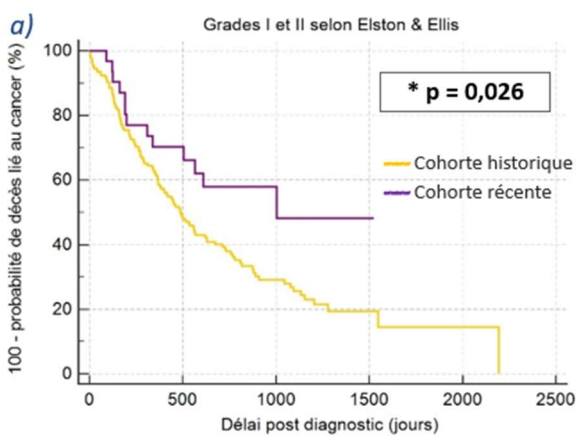


b) Carcinomes aux stades histologiques IIIA et IIIB : Dégradation de la survie spécifique dans la cohorte récente

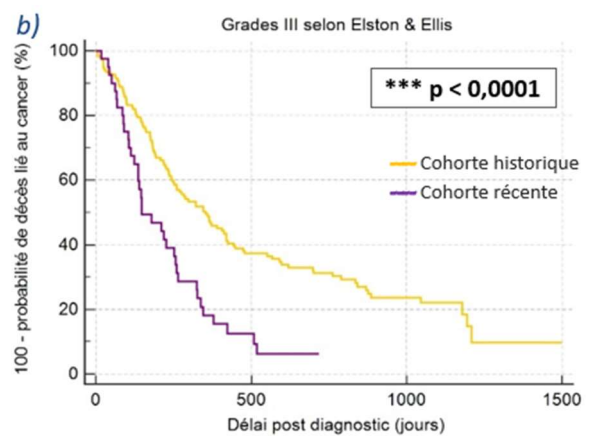
Figure 82 : Comparaison de la survie spécifique des deux cohortes pour les stades histologiques I-II et IIIA-IIIB

Les observations concernant l'évolution de la survie globale en fonction du grade de Elston & Ellis sont également valables pour la survie spécifique. Les chattes diagnostiquées d'un carcinome de bas grade ou de grade intermédiaire (grades I et II) ont vu leur survie spécifique significativement améliorée en quinze ans (Figure 83a), avec un allongement de la durée médiane de survie spécifique de près de 17 mois, soit un doublement de cette durée qui passe de 486 jours (15,9 mois) historiquement à 1004 jours (32,9 mois) récemment. Les probabilités de décès lié au cancer diminuent de 40 % à 1 an et 61 % à 2 ans historiquement à 30 % à 1 an et 42 % à 2 ans récemment.

La survie spécifique associée quant à elle au diagnostic de carcinomes de haut grade (grade III) s'est significativement dégradée (Figure 83b). La durée médiane de survie spécifique est ainsi raccourcie de 354 jours, soit presque 1 an, pour les chattes de la cohorte historique à 148 jours, soit à peine 5 mois, pour celles de la cohorte récente. La probabilité de décès lié à l'aggravation du cancer passe, à 1 an, de 53 % historiquement à 82 % récemment, et de 69 % à 94 % à 2 ans.



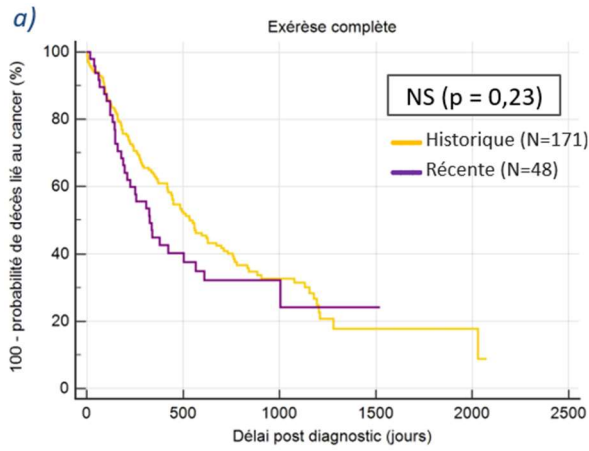
a) Carcinomes de grades I et II : Amélioration significative en 15 ans de la survie spécifique



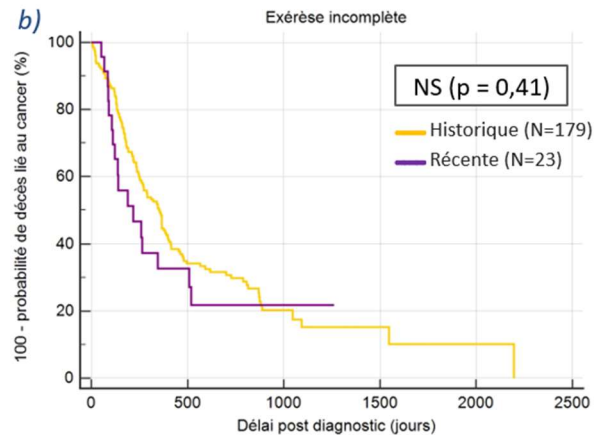
b) Carcinomes de grade III selon Elston & Ellis : Dégradation significative de la survie spécifique

Figure 83 : Evolution significative en 15 ans de la survie spécifique de sous-cohortes différenciées par le grade de Elston & Ellis

Finalement, le statut des marges n'est pas associé à un changement de la survie spécifique des chattes, celle-ci est identique entre les deux cohortes que les marges soient saines (Figure 84a) ou non (Figure 84b).



a) Marges saines : Absence de différence significative en 15 ans de survie spécifique des chattes



b) Marges infiltrées : Absence d'évolution significative de la survie spécifique des chattes entre la cohorte historique et récente

Figure 84 : Absence de différence significative entre les cohortes historique et récente concernant la survie spécifique en fonction du statut des marges

## Résumé de l'évolution de la survie post diagnostic

- La comparaison de la survie globale et spécifique des chattes entre la cohorte récente et la cohorte historique ne montre ni amélioration ni dégradation significative. Cela permet, comme pour l'étude de l'histoire naturelle du cancer, de combiner les deux cohortes pour actualiser les analyses de survie sur un échantillon plus large de chattes.
- Toutefois, une analyse plus détaillée par sous-groupes en fonction de certains critères potentiellement pronostiques révèle une dégradation de la survie globale associée au diagnostic de carcinomes mammaires accompagnés d'invasion lymphovasculaire ou de stade histologique avancé dans la cohorte récente comparée à la cohorte historique.
- De même, la survie spécifique est significativement réduite dans la population récente de femelles entières au moment du diagnostic comparées aux chattes entières de la cohorte historique, ainsi que chez les chattes ayant une métastase ganglionnaire retirée simultanément à leur tumeur mammaire, ou celles diagnostiquées d'un carcinome de stade histologique avancé (IIIA–IIIB).
- Concernant le grade histologique d'Elston & Ellis, la survie globale et la survie spécifique sont significativement améliorées pour les chattes ayant présenté un carcinome de grade I ou II dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique, en revanche les probabilités de survie se détériorent dans les cas de carcinomes mammaires de grade III diagnostiqués entre 2021 et 2023 comparés à ceux diagnostiqués entre 2004 et 2009. Là encore, ce résultat indique que la cohorte récente tend à sur-représenter des carcinomes mammaires de grade III particulièrement agressifs.

## G. Evolution des facteurs pronostiques des carcinomes mammaires félines

Dans la cohorte historique, les facteurs significativement associés au devenir des chattes en termes de survie globale ou spécifique sont la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire pathologique, les métastases à distance au diagnostic, le stade du carcinome selon l'OMS, l'invasion lymphovasculaire, le stade histologique, le grade histologique selon Elston et Ellis, l'infiltration dermique, l'ulcération cutanée, le statut des marges et l'inflammation associée au carcinome (Tableau XX).

Cette partie des résultats vise à étudier si ces facteurs pronostiques restent valables dans notre cohorte récente ou si leur valeur pronostique a évolué.

Le Tableau XX résume les p-values obtenues lors de l'étude statistique de l'intérêt pronostique de chaque facteur. Les rapports de risque de chacune des deux cohortes et leurs intervalles de confiance pour chaque facteur sont détaillés dans le Tableau XXI.

A noter que le statut sexuel et l'âge à l'ovariectomie ne sont pas présentés dans ce travail. Ils n'ont plus de valeur pronostique (p-value non significative) dans la cohorte récente, ceci est probablement dû à une nette diminution de la part de femelles entières dans celle-ci.

De plus, la valeur pronostique de la présence de métastases à distance n'a pu être évaluée car une seule chatte de la cohorte récente présentait un bilan d'extension positif au diagnostic.

### 1. Valeur pronostique de la taille tumorale pathologique : significative dans les deux cohortes

#### a) *Survie globale*

Une taille pathologique strictement supérieure à 20 mm est significativement associée à une réduction de la survie globale des chattes dans la cohorte historique ( $p < 0,0001$ , HR = 1,6) comme dans la cohorte récente ( $p = 0,012$ , HR = 2) (Figure 85).

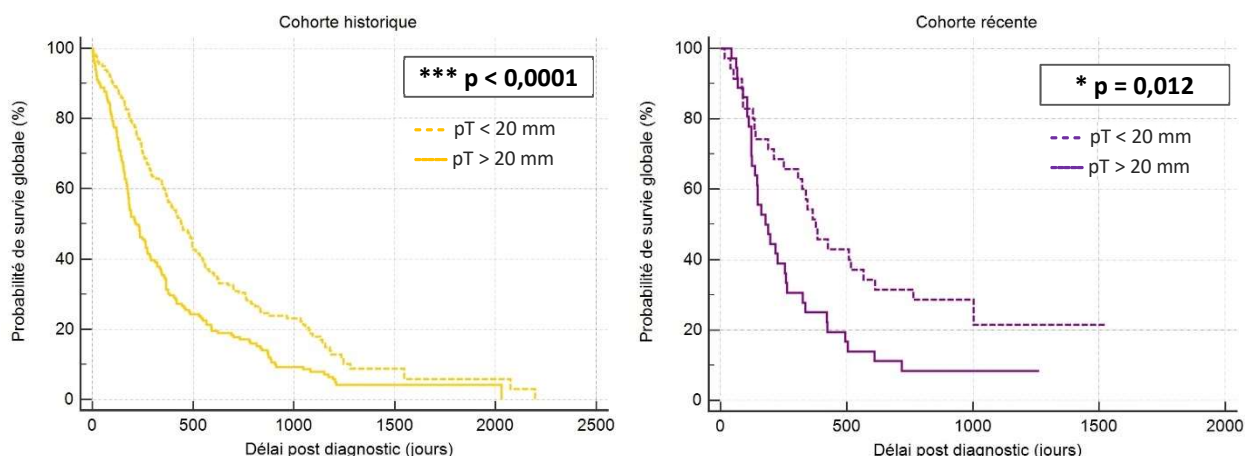


Figure 85 : Survie globale significativement inférieure lors d'un carcinome de taille pathologique supérieure à 20 mm dans la cohorte historique (à gauche) et récente (à droite)

L'intérêt pronostique de la taille pathologique du carcinome est ainsi conservé dans la cohorte récente (Figure 86). La comparaison des *hazard ratio* entre la cohorte historique et la cohorte récente ne met pas en évidence de différence significative concernant cette valeur pronostique (Tableau XXI).

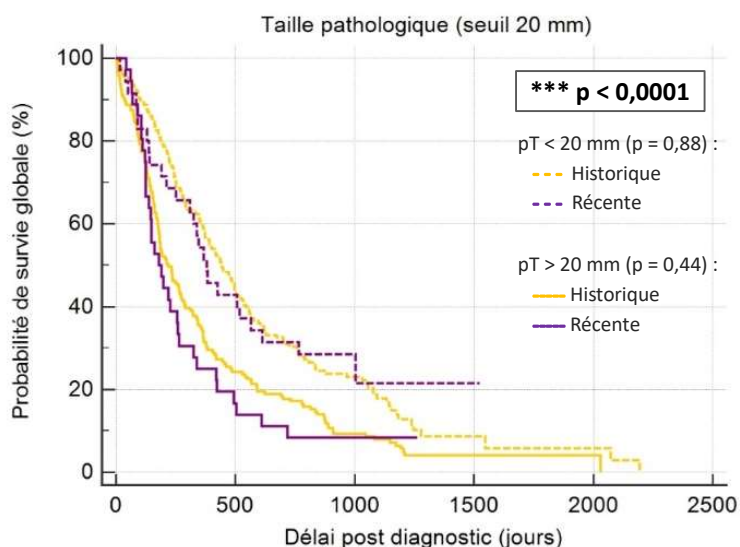


Figure 86 : Conservation de l'intérêt pronostique de la taille pathologique sur la survie globale

### b) Survie spécifique

La taille tumorale pathologique au diagnostic influence également significativement la survie spécifique dans la cohorte récente (Figure 87 et Tableau XXI) comme dans la cohorte historique ( $p < 0,0001$ ).

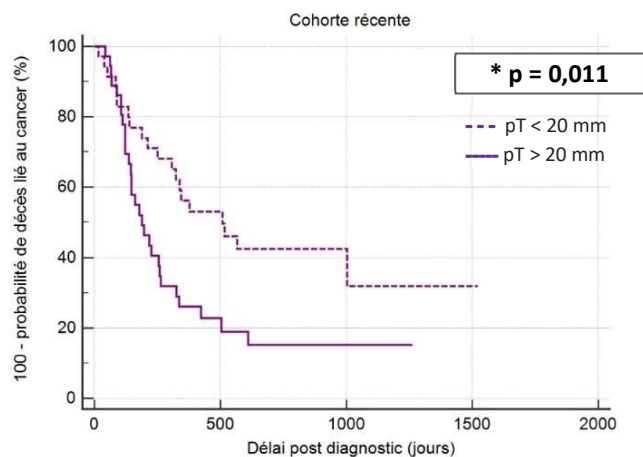


Figure 87 : Différence significative de survie spécifique associée à la taille pathologique dans la cohorte récente

De même que pour la survie globale, la taille pathologique reste ainsi un facteur pronostique dans notre étude, même si sa valeur n'a pas significativement évolué en quinze ans (Figure 88).

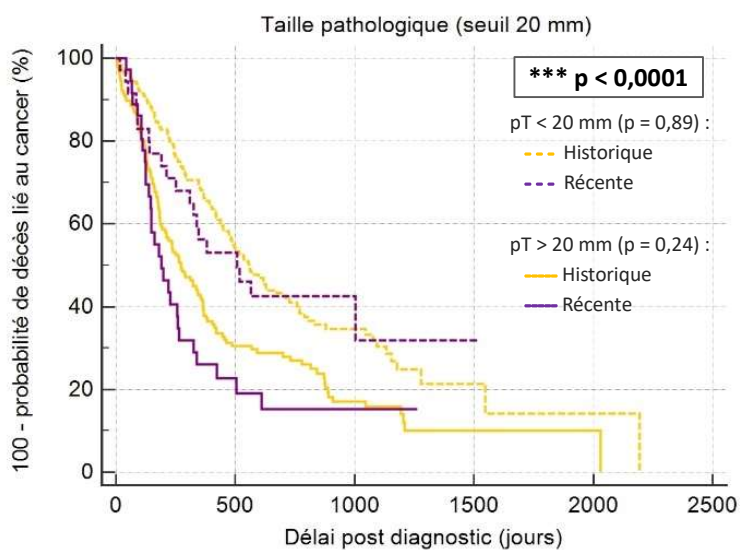


Figure 88 : Conservation de l'intérêt pronostique de la taille tumorale au seuil de 20 mm sur la survie spécifique dans la cohorte récente



## 2. Valeur pronostique du stade ganglionnaire : conservée dans la cohorte récente

### a) *Survie globale*

La présence de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic [pN1], est associée à une réduction de la survie globale dans la cohorte historique ( $p = 0,0001$ , HR = 1,6), et est toujours un facteur pronostique significativement péjoratif dans la cohorte récente (Figure 89 et Tableau XXI).

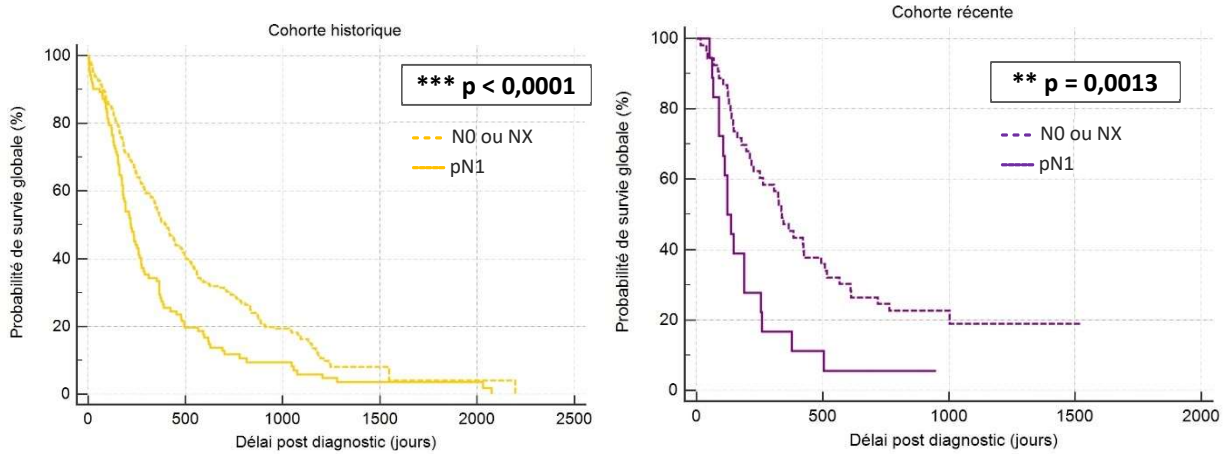


Figure 89 : Valeur pronostique significative du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale dans la cohorte historique (à gauche) et récente (à droite)

La valeur pronostique du stade ganglionnaire, bien que maintenue dans la cohorte récente, ne s'est pour autant pas significativement modifiée par rapport à la cohorte historique (Figure 90 et Tableau XXI).

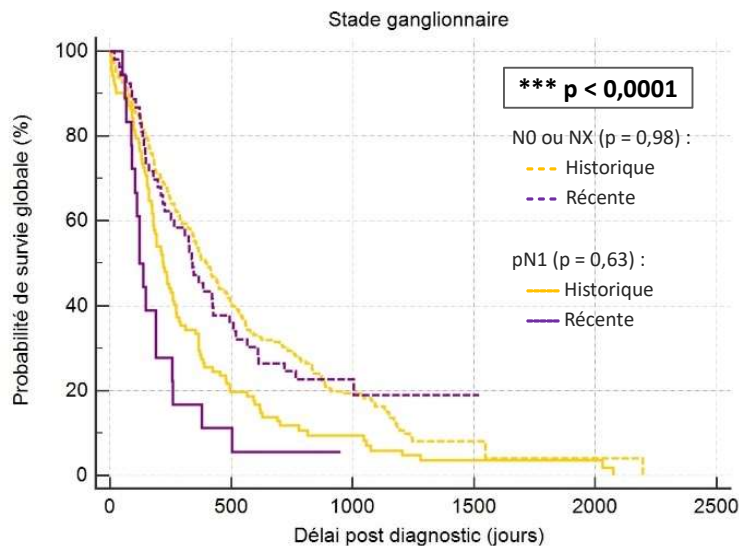


Figure 90 : Maintien de la valeur pronostique du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale entre les deux cohortes

### b) *Survie spécifique*

Les observations faites pour la survie globale sont également valables pour la survie spécifique. Celle-ci est ainsi encore significativement dégradée dans le cas d'un stade ganglionnaire positif (Figure 91), avec un risque de mortalité due au cancer multiplié par 3,2 par rapport aux cas sans métastase ganglionnaire (Tableau XXI).

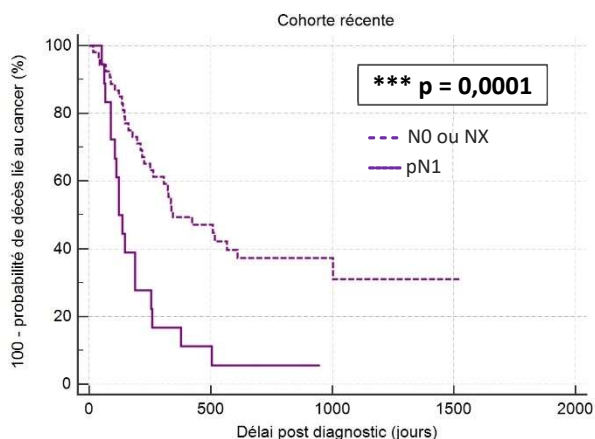


Figure 91 : *Survie spécifique significativement associée au stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte récente*

Une augmentation de la valeur pronostique du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique est observée, avec une dégradation significative de la survie spécifique associée à la présence de métastase ganglionnaire dans la cohorte récente (Figure 92).

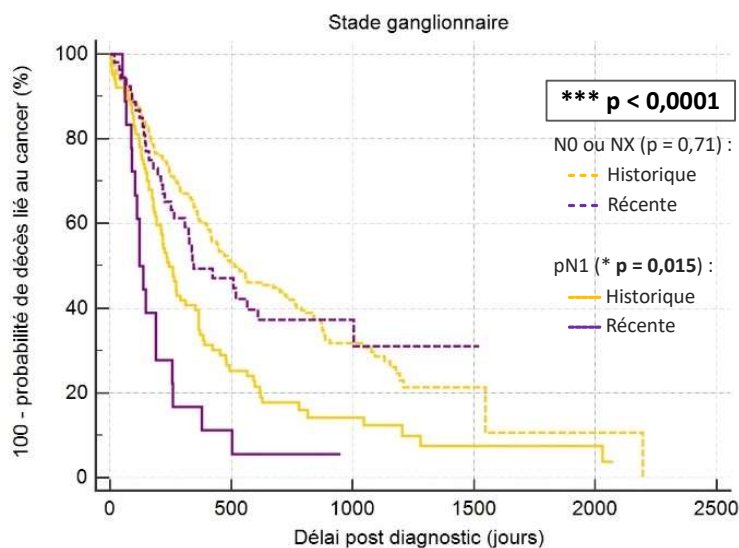


Figure 92 : *Comparaison de la valeur pronostique du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique entre les deux cohortes*

### 3. Valeur pronostique de la présence d'invasion lymphovasculaire : maintenue dans la cohorte récente

#### a) *Survie globale*

La présence d'invasion lymphovasculaire continue d'être fortement associée à une survie globale réduite (Figure 93).

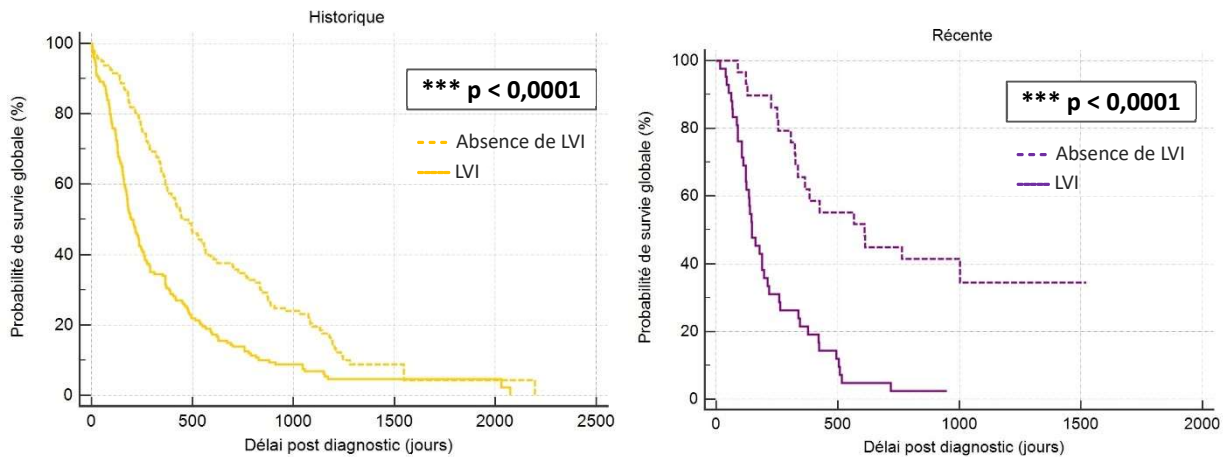


Figure 93 : *Survie globale détériorée dans le cas d'invasion lymphovasculaire [LVI] dans la cohorte historique (à gauche) comme dans la récente (à droite)*

La présence d'invasion lymphovasculaire entraîne une diminution de la survie globale plus importante dans la cohorte récente que dans la cohorte historique, ce qui suggère une amélioration de la valeur pronostique de celle-ci dans la nouvelle cohorte (Figure 94).

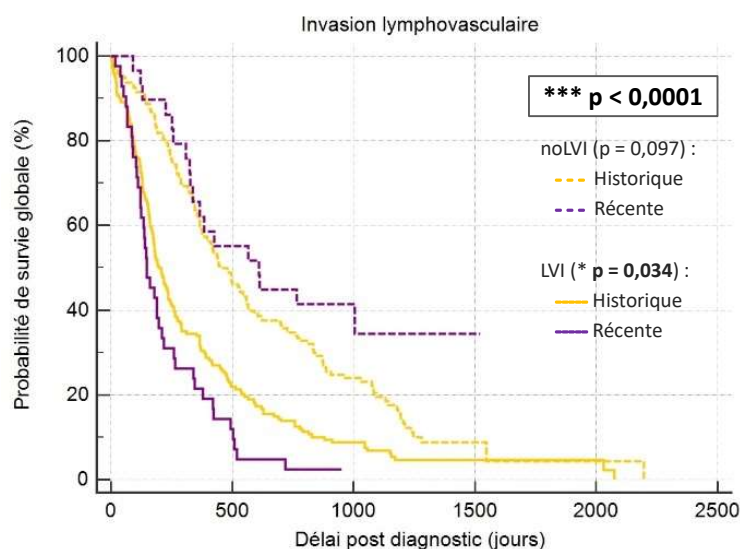


Figure 94 : *Comparaison de l'intérêt pronostique sur la survie globale de la présence d'invasion lymphovasculaire [LVI] entre les deux cohortes*

En effet, lorsque des embolies lymphatiques sont présents, les risques de mortalité sont multipliés par 1,9 dans la cohorte historique et 4,2 dans le cas de la cohorte récente par rapport aux cas sans invasion lymphovasculaire (Tableau XXI).

*b) Survie spécifique*

Les commentaires concernant l'intérêt et l'augmentation de la valeur pronostique de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale sont également vrais pour ce qui est de la survie spécifique (Figure 95, Figure 96 et Tableau XXI).

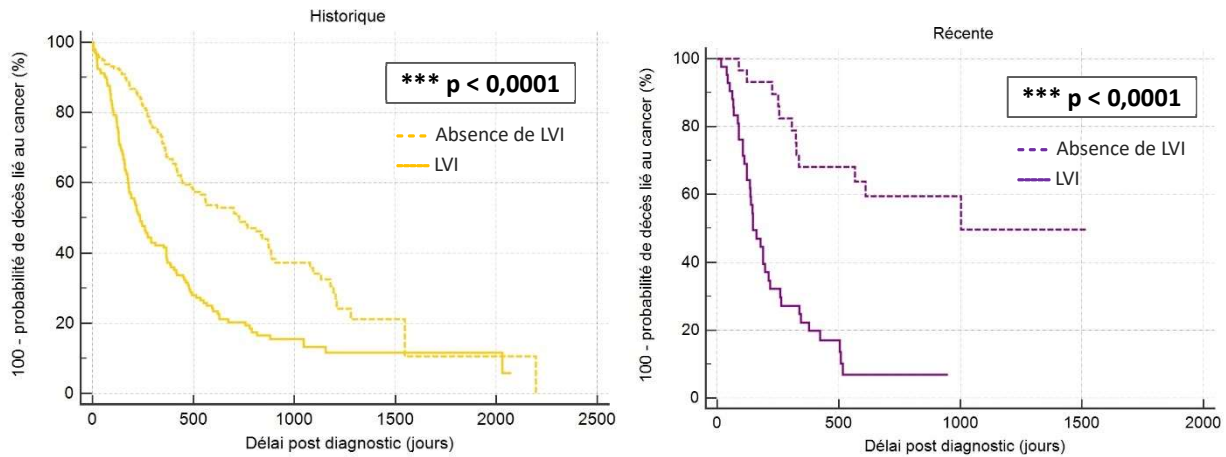


Figure 95 : Survie spécifique significativement associée à l'invasion lymphovasculaire [LVI] dans la cohorte historique (à gauche) ainsi que la récente (à droite)

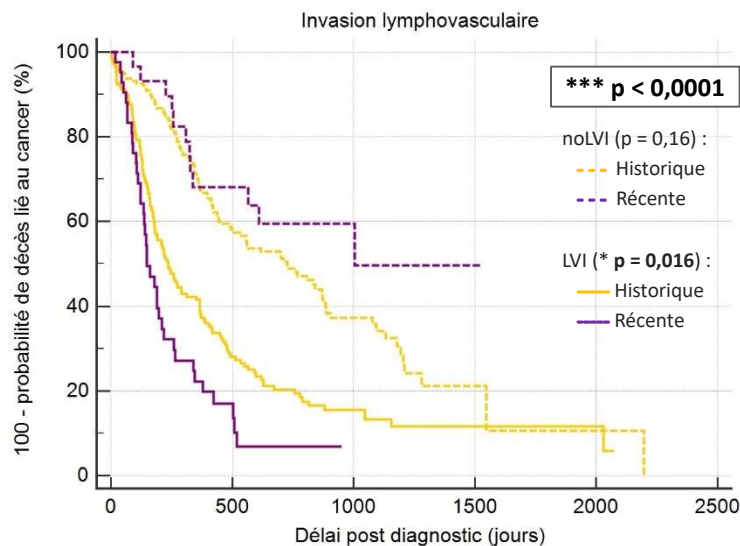


Figure 96 : Comparaison de la valeur pronostique de la présence d'invasion lymphovasculaire [LVI] sur la survie spécifique entre les deux cohortes

#### 4. Valeur pronostique du stade histologique : augmentée dans la cohorte récente

##### a) *Survie globale*

Le stade histologique est significativement associé à la survie globale, que cela soit dans la cohorte historique ou dans la récente (Figure 97 et Tableau XVIII).

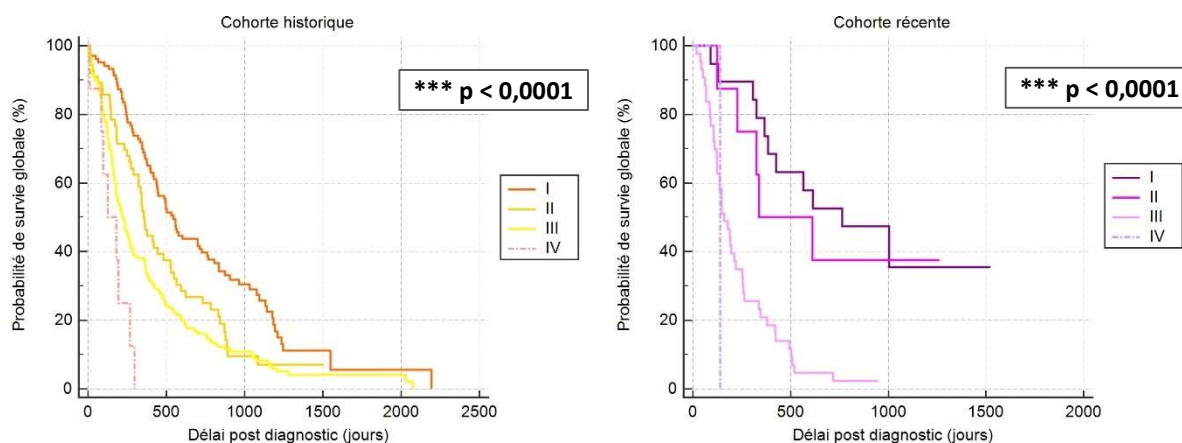


Figure 97 : Influence du stade histologique sur la survie globale dans la cohorte historique (à gauche) et dans la cohorte récente (à droite)

Tableau XVIII : Survie globale en fonction du stade histologique dans chaque cohorte (régression de Cox)

	Cohorte historique		Cohorte récente	
	Risque relatif [IC 95 %]	p-value	Risque relatif [IC 95 %]	p-value
<b>Stade I</b>	Référence HR = 1,0 p-value du modèle < 0,0001		Référence HR = 1,0 p-value du modèle < 0,0001	
<b>Stade II</b>	<b>1,5</b> [1,1 – 2,2]	<b>0,018</b>	1,3 [0,4 – 3,6]	NS (0,67)
<b>Stade III</b>	<b>2,1</b> [1,6 – 2,7]	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>5,0</b> [2,5 – 10,1]	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Stade IV</b>	<b>5,2</b> [2,5 – 10,9]	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>9,1</b> [1,1 – 74,1]	<b>0,039</b>

NS : Différence Non Significative ; IC : Intervalle de Confiance ; HR : Hazard Ratio

La valeur pronostique du stade histologique concernant la survie globale est significativement meilleure dans la cohorte récente (Figure 99). Effectivement, un carcinome de stade histologique peu avancé est associé à une meilleure survie, celle-ci étant 4,5 fois meilleure que pour les carcinomes de stades III dans la cohorte récente, alors que le *hazard ratio* n'était que de 1,7 dans la cohorte historique (Tableau XXI).

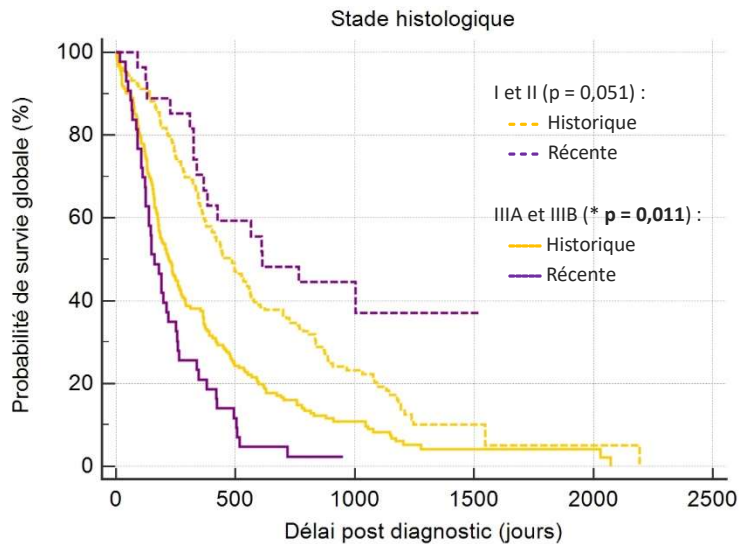


Figure 98 : Amélioration de la valeur pronostique du stade histologique sur la survie globale dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique

A noter que le stade selon l'OMS présente également une valeur pronostique mais n'est pas illustré sous forme de figure pour alléger ce manuscrit (Tableau XX). Le choix a été fait de présenter le stade histologique car son intérêt pronostique n'avait pas été évalué dans la cohorte historique étant donné sa création récente.

### b) Survie spécifique

De manière analogue à ce qui a été dit pour la survie globale, la survie spécifique est d'autant plus détériorée que le stade histologique est avancé, et cela est encore plus le cas dans la cohorte récente (Figure 99 et Figure 100).

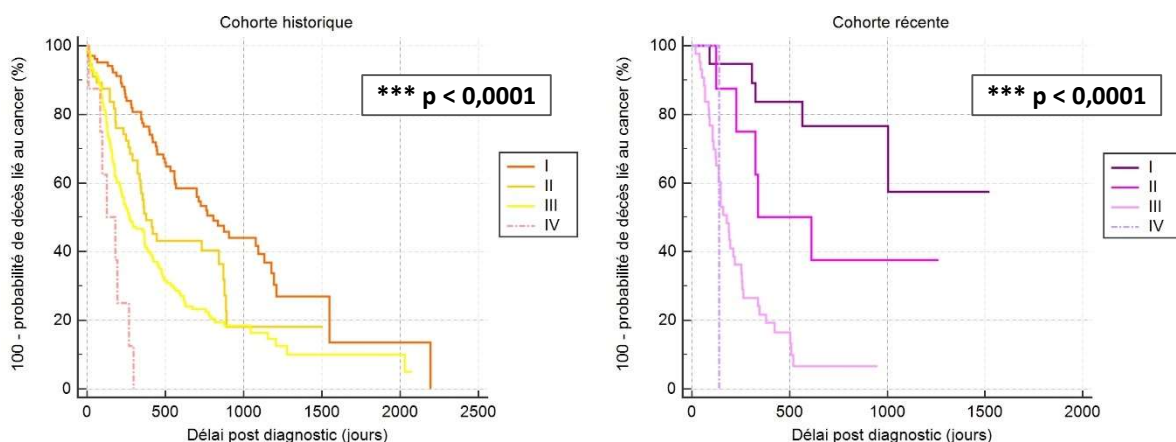


Figure 99 : Intérêt pronostique du stade histologique pour la survie spécifique dans la cohorte historique (à gauche) autant que dans la cohorte récente (à droite)

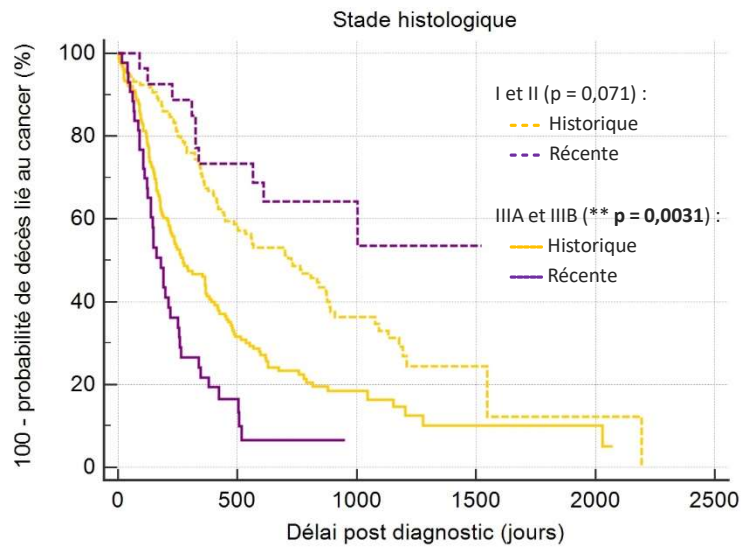


Figure 100 : Augmentation de l'intérêt pronostique du stade histologique sur la survie spécifique entre les deux cohortes

## 5. Valeur pronostique du grade histologique : meilleure dans la cohorte récente

### a) Survie globale

Le grade de Elston & Ellis continue de présenter un fort intérêt pronostique sur la survie globale dans la cohorte récente comme dans l'historique (Figure 101 et Tableau XIX).

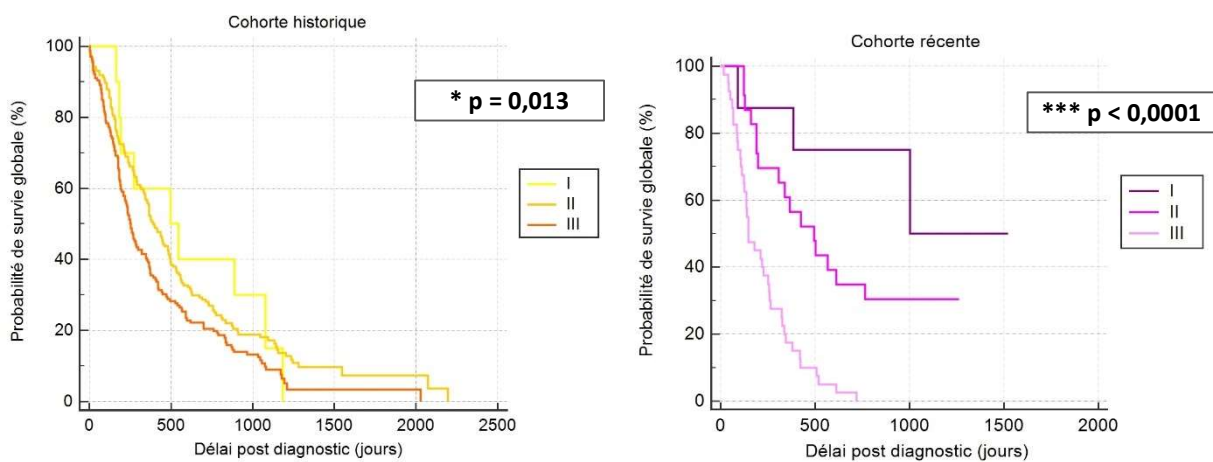


Figure 101 : Influence du grade de Elston & Ellis sur la survie globale tant dans la cohorte historique (à gauche) que dans la cohorte récente (à droite)

Tableau XIX : Survie globale en fonction du grade de Elston & Ellis dans chaque cohorte (régression de Cox)

	Cohorte historique		Cohorte récente	
	Risque relatif [IC 95 %]	p-value	Risque relatif [IC 95 %]	p-value
<b>Grade I</b>	Référence HR = 1,0 p-value du modèle = 0,013		Référence HR = 1,0 p-value du modèle < 0,0001	
<b>Grade II</b>	1,1 [0,6 – 2,2]	NS (0,74)	2,7 [0,8 – 9,2]	NS (0,12)
<b>Grade III</b>	1,6 [0,8 – 3,0]	NS (0,2)	<b>9,7 [2,9 – 32,6]</b>	<b>0,0003</b>

NS : Différence Non Significative ; IC : Intervalle de Confiance ; HR : Hazard Ratio

Il est important de noter que cette valeur pronostique est même meilleure dans la cohorte récente puisqu'un grade plus élevé (III) est associé à 4,4 fois plus de mortalité tandis que le *hazard ratio* n'était que de 1,4 dans la cohorte historique (Figure 102 et Tableau XXI).

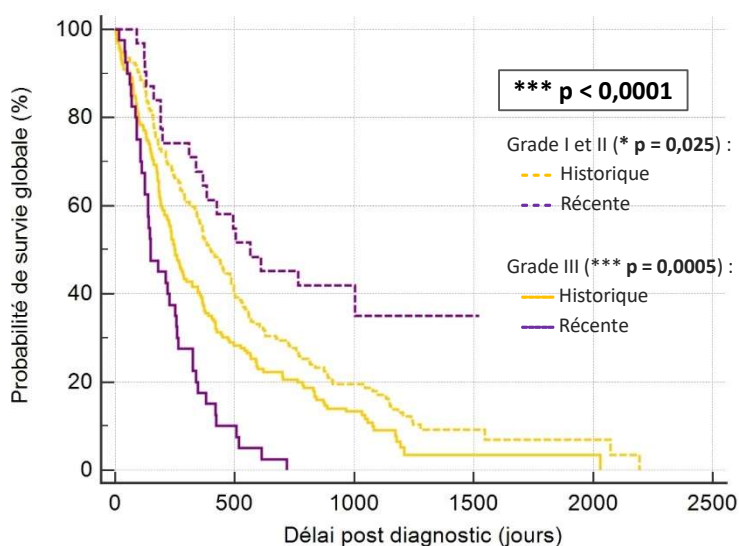


Figure 102 : Augmentation de la valeur pronostique du grade de Elston & Ellis dans la cohorte récente pour la survie globale

### b) Survie spécifique

Un grade de Elston & Ellis élevé diminue la probabilité de survie spécifique dans la cohorte récente, ce qui n'était pas significativement le cas dans la cohorte historique (Figure 103). Ainsi, le grade fait maintenant partie des facteurs pronostiques significativement associés aux probabilités de survie spécifique.



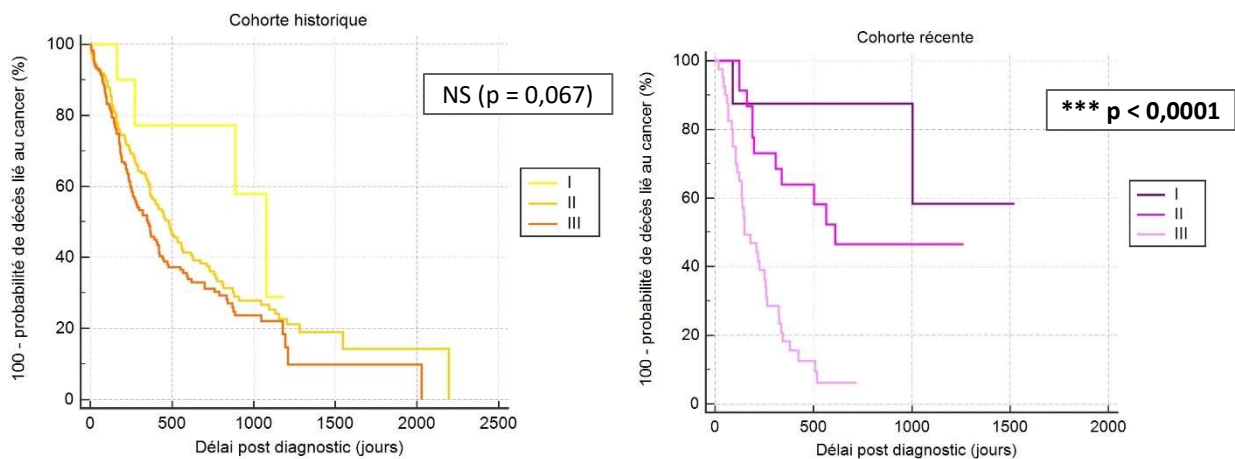


Figure 103 : Survie spécifique influencée par le grade de Elston & Ellis dans la cohorte récente (à droite) mais pas dans la cohorte historique (à gauche)

## 6. Valeur pronostique de l'inflammation : perdue dans la cohorte récente

La présence d'inflammation péri-tumorale était significativement associée à une moins bonne survie globale ( $p = 0,0071$ ) et spécifique ( $p = 0,004$ ) dans la cohorte historique. Dans la cohorte récente en revanche, l'inflammation associée au carcinome n'est plus significativement pronostique, avec des *hazard ratios* proches de 1 (Figure 104, Figure 105 et Tableau XXI).

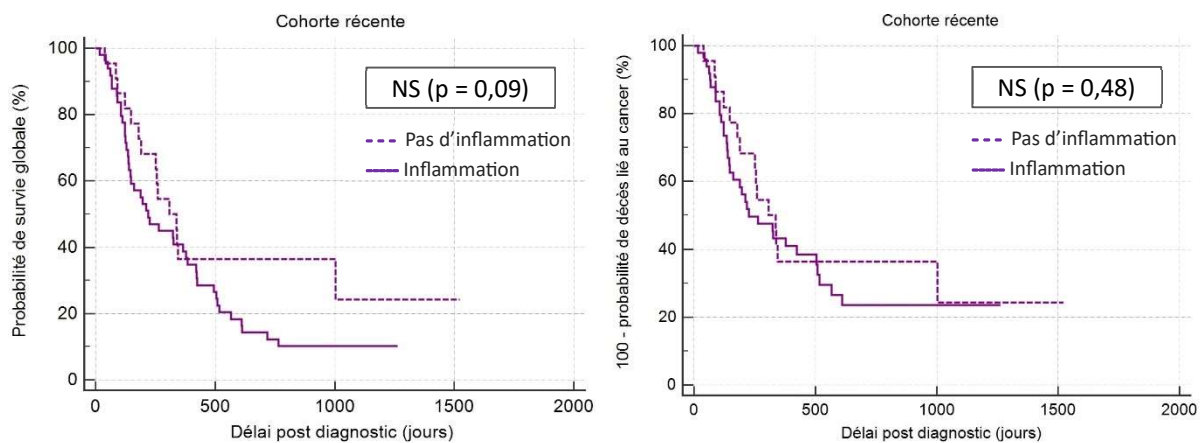


Figure 104 : Absence d'influence significative de l'inflammation sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite) dans la cohorte récente

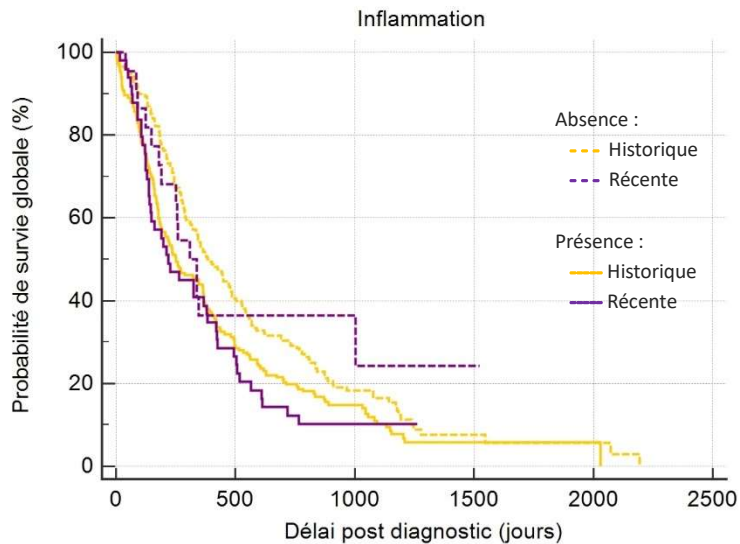


Figure 105 : Perte de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie globale dans la cohorte récente

## 7. Valeur pronostique de l'ulcération cutanée : existante dans les deux cohortes

### a) Survie globale

La présence d'ulcération cutanée continue d'être significativement associée à une diminution de la survie globale (Figure 106).

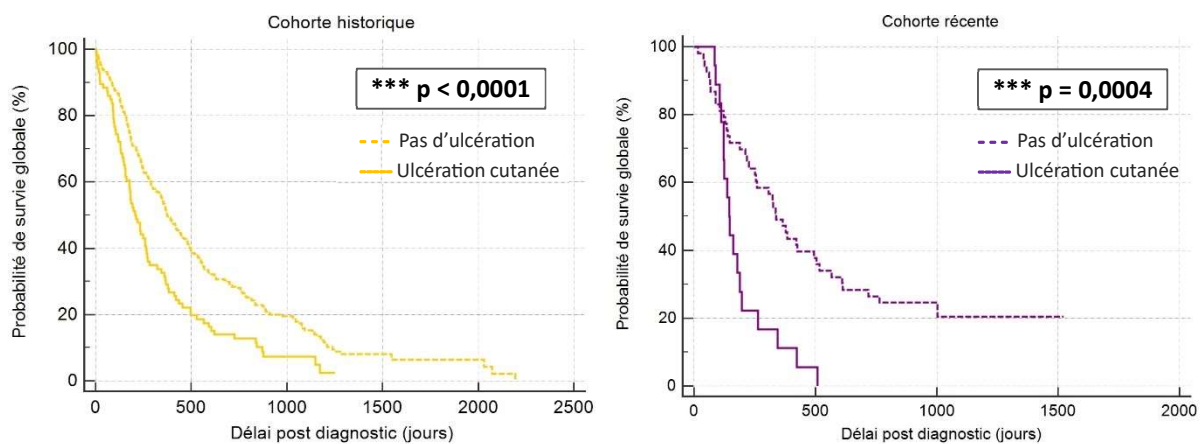


Figure 106 : Dégradation de la survie globale en présence d'ulcération cutanée dans la cohorte historique (à gauche) comme dans la récente (à droite)

La présence d'ulcération cutanée est plus discriminante dans la cohorte récente, augmentant sa valeur pronostique sur la survie globale. Les risques de mortalité toutes causes confondues sont ainsi multipliés par 1,7 dans la cohorte historique et par 3,1 dans la cohorte récente pour les carcinomes mammaires ulcérés (Figure 107).

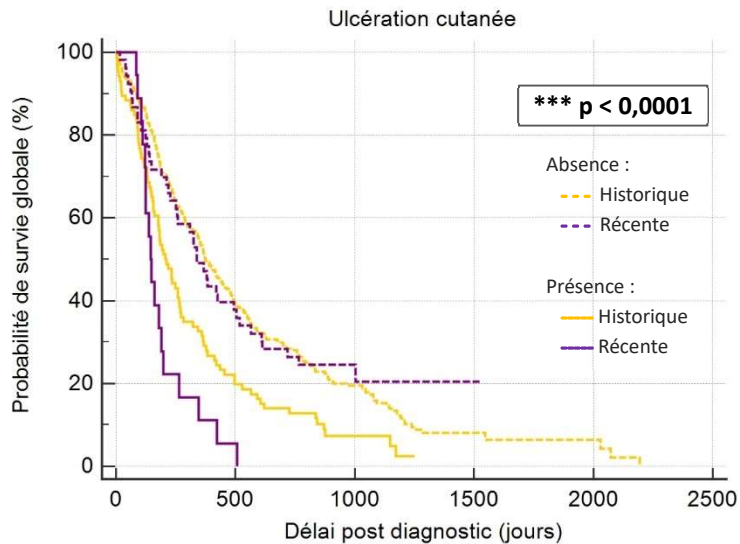


Figure 107 : Valeur pronostique de l'ulcération cutanée sur la survie globale d'autant plus forte dans la cohorte récente que dans la cohorte historique

*b) Survie spécifique*

La survie spécifique est également liée à la présence d'ulcération cutanée. En effet, le risque de décès lié au cancer est multiplié par 1,5 dans la cohorte historique et par 2,8 dans la cohorte récente lorsqu'une ulcération cutanée est associée au carcinome diagnostiqué (Figure 108 et Tableau XXI).

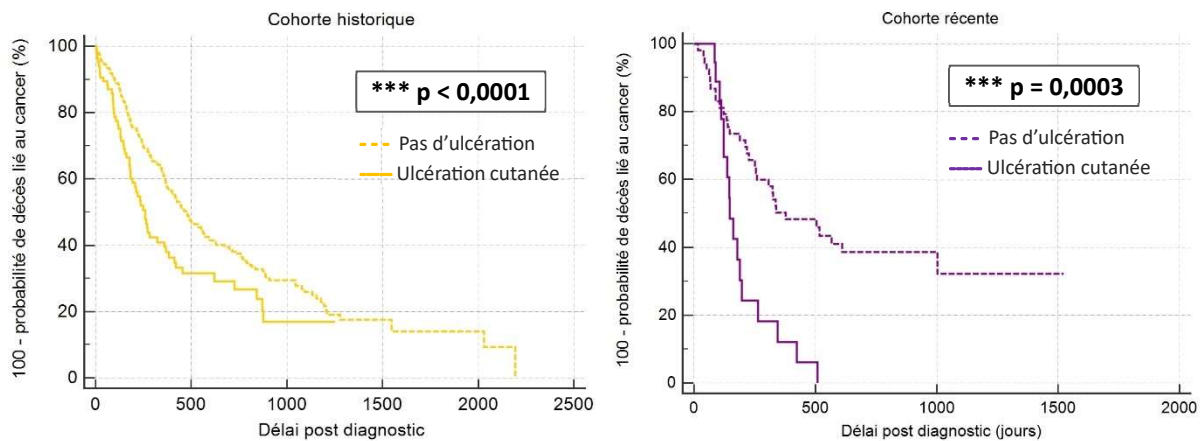


Figure 108 : Intérêt pronostique de la présence d'ulcération cutanée conservé dans la cohorte récente (à droite) par rapport à l'historique (à gauche)

## 8. Valeur pronostique de l'infiltration dermique : persistante dans la cohorte récente

Un carcinome mammaire infiltrant le derme au diagnostic est significativement associé avec une diminution de la survie globale comme de la survie spécifique, et que cela soit dans la cohorte historique comme dans la récente (Tableau XX et Figure 109).

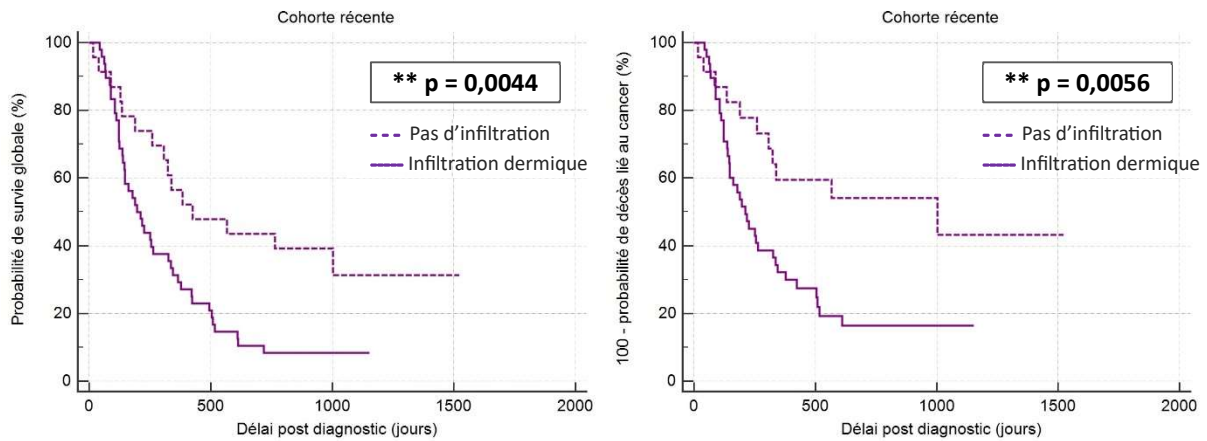


Figure 109 : Influence significative de l'infiltration dermique dans la cohorte récente sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite)

Pour ce qui est de la valeur pronostique de l'infiltration dermique, bien que conservée, elle n'a pour autant pas évolué significativement (Figure 110). En effet, les risques de mortalité globale sont quasiment doublés en présence d'infiltration du derme par le carcinome, dans les deux cohortes (Tableau XXI).

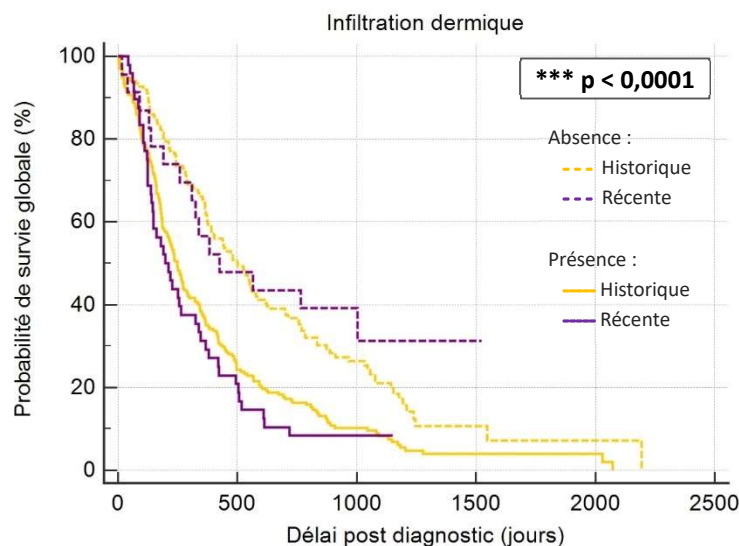


Figure 110 : Conservation de la valeur pronostique de l'infiltration dermique sur la survie globale

## 9. Valeur pronostique du statut des marges : disparue dans la cohorte récente

L'état sain ou infiltré des marges d'exérèse du carcinome était significativement associé à la survie globale ( $p = 0,0008$ ) et la survie spécifique ( $p = 0,0104$ ) dans la cohorte historique mais ce n'est plus le cas dans la cohorte récente (Figure 111).

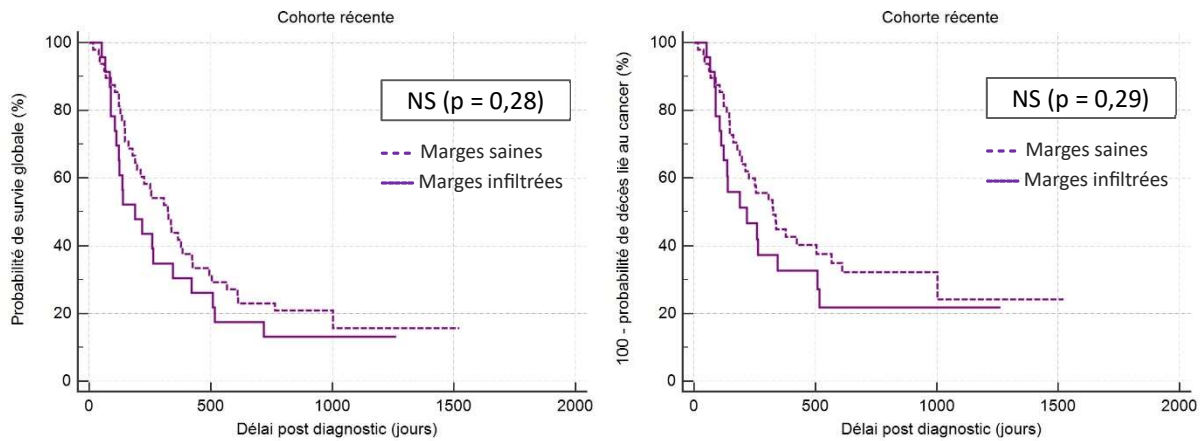


Figure 111 : Absence d'influence significative du statut des marges sur la survie globale (à gauche) et sur la survie spécifique (à droite) dans la cohorte récente

Si les probabilités de survies globale et spécifique en cas d'exérèse incomplète sont diminuées de 30 % par rapport à celles associées à une exérèse complète dans la cohorte historique, les rapports de risque dans la cohorte récente ne sont pas significatifs car proches de 1 (Tableau XXI). La Figure 112 illustre cette perte de valeur pronostique du statut des marges sur la survie globale.

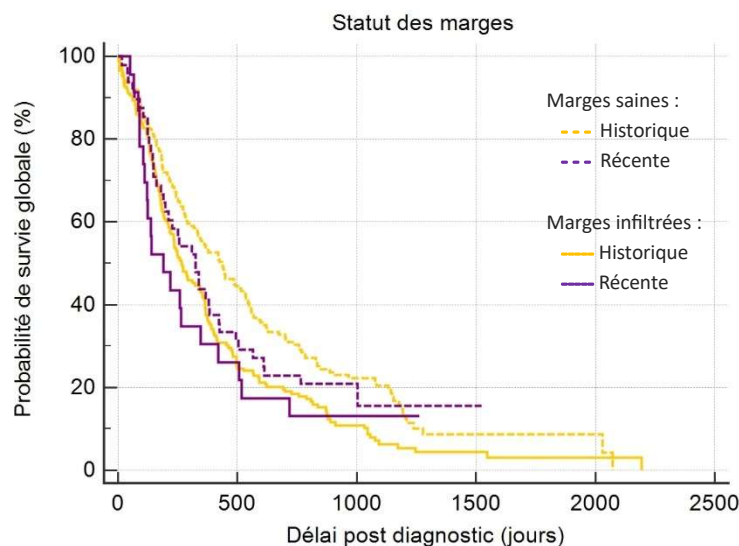


Figure 112 : Disparition de la valeur pronostique du statut des marges sur la survie globale dans la cohorte récente

Tableau XX : p-values associées à chaque facteur pronostique historiquement identifié

	Survie globale		Survie spécifique	
	Historique	Récente	Historique	Récente
<b>Métastases à distance</b>	***	Invalidé	***	Invalidé
<b>Taille (seuil 20 mm)</b>	***	*	***	*
<b>Stade ganglionnaire</b>	***	**	***	***
<b>Invasion lymphovasculaire</b>	***	***	***	***
<b>Stade OMS</b>	***	***	***	***
<b>Stade histologique</b>	***	***	***	***
<b>Grade de Elston &amp; Ellis</b>	*	***	NS	***
<b>Inflammation</b>	**	NS	**	NS
<b>Statut des marges</b>	***	NS	*	NS
<b>Ulcération cutanée</b>	***	***	**	***
<b>Infiltration dermique</b>	***	**	***	**

Légende : NS : Non Significative ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$

Tableau XXI : Hazard ratio avec intervalle de confiance à 95 % pour chaque facteur étudié

	Survie globale		Survie spécifique	
	Historique	Récente	Historique	Récente
<b>Taille &lt; 20 mm</b> Par rapport à taille > 20 mm	0,61 [0,49 – 0,76]	0,49 [0,29 – 0,85]	0,67 [0,44 – 0,74]	0,44 [0,24 – 0,83]
<b>Stade ganglionnaire positif</b> Par rapport à négatif ou inconnu	1,6 [1,2 – 2,1]	2,6 [1,2 – 5,6]	1,8 [1,3 – 2,5]	3,2 [1,3 – 7,5]
<b>Invasion lymphovasculaire</b> Par rapport à absence	1,9 [1,5 – 2,4]	4,2 [2,4 – 7,3]	2,1 [1,7 – 2,8]	5,2 [2,8 – 9,7]
<b>Stades histologiques IIIA &amp; B</b> Par rapport à stades I et II	1,7 [1,4 – 2,2]	4,5 [2,6 – 7,8]	1,9 [1,5 – 2,5]	6,0 [3,2 – 11,1]
<b>Grade de Elston &amp; Ellis III</b> Par rapport à grades I et II	1,4 [1,1 – 1,7]	4,4 [2,5 – 7,6]	1,3 [1,0 – 1,6]	5,2 [2,8 – 9,8]
<b>Inflammation</b> Par rapport à absence	1,4 [1,1 – 1,7]	1,7 [1,0 – 2,8]	1,5 [1,1 – 1,9]	NS (1,2) [0,7 – 2,2]
<b>Marges saines</b> Par rapport à marges infiltrées	0,69 [0,55 – 0,86]	NS (0,75) [0,42 – 1,32]	0,72 [0,56 – 0,93]	NS (0,73) [0,39 – 1,37]
<b>Ulcération cutanée</b> Par rapport à absence	1,7 [1,2 – 2,2]	3,1 [1,4 – 6,8]	1,5 [1,1 – 2,2]	2,8 [1,3 – 5,9]
<b>Infiltration dermique</b> Par rapport à absence	1,7 [1,4 – 2,2]	2,6 [1,6 – 4,4]	1,9 [1,5 – 2,5]	2,5 [1,4 – 4,3]

NS : Résultat Non Significatif

## Résumé de l'évolution des facteurs pronostiques

- Une taille tumorale pathologique supérieure à 20 mm, un stade ganglionnaire positif au diagnostic, ainsi que la présence d'invasion lymphovasculaire, d'ulcération cutanée et d'infiltration dermique sont toujours significativement associés à une réduction des probabilités de survie globale et spécifique.
- La valeur pronostique du stade histologique et du grade selon Elston & Ellis s'est renforcée dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique. En effet, le hazard ratio comparant la survie associée aux carcinomes de stades avancés ou de grade élevé par rapport aux stades peu avancés I-II et grades bas ou intermédiaire I-II, est nettement supérieur dans la cohorte récente. Cela indique non seulement un risque de mortalité accru pour ces chattes diagnostiquées d'un carcinome de stade avancé ou grade élevé, mais aussi une meilleure survie (globale et spécifique) pour celles ayant présenté une tumeur mammaire de stade ou de grade I ou II dans cette nouvelle population.
- En revanche, le statut des marges et la présence d'inflammation associée au carcinome ne sont plus des facteurs pronostiques significatifs dans la cohorte récente.
- De même, le statut reproductif des chattes en fin d'étude et l'âge à l'ovariectomie ne sont plus significativement associés à la survie, probablement en raison de la forte diminution du nombre de femelles non stérilisées en quinze ans.
- La dégradation du pronostic associé à un bilan d'extension à distance positif n'a pas pu être déterminée, car seule une chatte de la cohorte récente est décédée en présence et du fait de métastases pulmonaires.

### III. Discussion

La discussion sera articulée autour de deux axes principaux. Le premier axe sera consacré à la discussion des méthodes utilisées dans cette étude, tandis que le second s'orientera vers la confrontation des résultats obtenus avec les données de la littérature.

#### Discussion des méthodes utilisées

Un premier point pertinent à souligner est que la lecture des lames histologiques a été parfaitement homogène dans ce travail. En effet, tous les carcinomes étudiés ont été revus par la même vétérinaire anatomopathologiste, Frédérique NGUYEN, qui exerce au Laboratoire d'Histopathologie Animale d'Oniris, en 2010-2011 pour la cohorte historique et en 2023-2024 pour la cohorte récente. Les méthodes histopathologiques employées ont été identiques pour les deux cohortes (exclusion des carcinomes mammaires in situ après leur confirmation par immunohistochimie anti-p63, mêmes critères histopathologiques mesurés, confirmation des stades ganglionnaires négatifs sur coupe HES par une immunohistochimie anti-kératines).

Un deuxième point à rappeler concerne la révision de la classification histologique des carcinomes mammaires canins et félins (Zappulli, 2019), qui rend impossible la comparaison des types histologiques des carcinomes entre les deux cohortes (2004–2009 et 2021–2023). Toutefois, les types histologiques les plus fréquemment rencontrés, à savoir solide, tubulopapillaire et mucineux, sont les mêmes que ceux décrits habituellement (Lana, 2007).

Une des principales limites de cette thèse concerne le suivi post-diagnostic des chattes de la cohorte récente. Les critères d'inclusion, exigeant un suivi minimal de deux ans pour les chattes encore en vie, tendent à sur-représenter des chattes rapidement décédées, et à exclure des chattes encore vivantes mais avec moins de deux ans de suivi (pour les cas diagnostiqués fin 2022 et en 2023), donc à sélectionner les cas les plus graves. Cela signifie que les chattes décédées rapidement après un diagnostic de carcinome ont été plus facilement incluses, car la clôture des réponses a eu lieu fin août 2024, et donc parfois moins de deux ans après le diagnostic par exemple pour celles ayant eu un carcinome en 2023. Les chattes encore en vie avec un suivi inférieur à deux ans ont été exclues, ce qui élimine d'office les chattes diagnostiquées en 2023 mais toujours en vie au moment de la clôture, tandis que seules celles décédées rapidement cette année-là ont été incluses. De plus, de nombreuses chattes ont été considérées en "perte de suivi" car la date du dernier contact en vie, bien que récente, n'atteignait pas le seuil minimal de deux ans. Certaines d'entre elles n'ont pas eu de nouveau rendez-vous chez leur vétérinaire simplement parce qu'elles n'étaient pas malades ou parce que les visites vaccinales ne sont programmées qu'annuellement. Le manque de recul est donc une limite importante de cette étude de suivi (incluant 71 chattes), en raison de l'écart temporel globalement réduit entre le diagnostic et la clôture du suivi. En revanche, ce suivi avec peu de recul



n'a pas eu d'influence dans l'étude comparative incluant les 213 chattes ayant eu pour seule tumeur maligne un carcinome mammaire invasif diagnostiqué entre 2021 et 2023 et traitées par chirurgie seule.

Ce choix de critère d'inclusion, bien que sélectionnant les cas graves, est tout de même pertinent car il permet de baser nos analyses statistiques sur des chattes dont l'évolution sur deux ans est bien connue. Cela évite d'inclure des animaux en les considérant comme vivants alors que leur suivi ne couvre que quelques mois, garantissant ainsi une fiabilité des données de progression cancéreuse, de survie et de mortalité sur les deux ans post diagnostic.

Ce biais de sélection des cas graves peut ainsi expliquer les dégradations de survie dans la cohorte récente comparée à la cohorte historique, observées chez les femelles entières, celles ayant une invasion lymphovasculaire, un stade ganglionnaire positif et/ou un carcinome de stade avancé ou de grade élevé, de même que la réduction de l'intervalle sans progression observée après diagnostic de carcinomes mammaires de stades plus avancés ou de grade III.

Un autre point important à souligner est que les analyses de survie et de progression du cancer fournissent des résultats fiables grâce à l'utilisation de tests statistiques robustes tels que le test du Log-rank et la régression de Cox à risques proportionnels. Ces méthodes sont reconnues pour leur robustesse, même lorsqu'elles sont appliquées à des échantillons de taille relativement réduite. Ainsi, malgré un effectif constitué de seulement 71 cas pour la cohorte récente, la majorité des facteurs pronostiques décrits dans la cohorte historique sont conservés (Pohu et al., 2011) et sont similaires à ceux décrits dans la littérature (Zappulli et al., 2015). : la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm, le stade ganglionnaire pathologique, l'invasion lymphovasculaire, le stade histologique, le grade histologique, et la présence d'infiltration dermique ou d'ulcération cutanée, sont significativement associés aux probabilités de survie globale et de survie spécifique dans la cohorte récente comportant 71 chattes avec suivi (soit 5 fois moins de chattes que dans la cohorte historique).

Certaines variables cependant, telles que le bilan d'extension à distance, l'inflammation associée au carcinome, et le statut des marges, ont tout de même perdu leur valeur pronostique dans la cohorte récente comparée à la cohorte historique, en raison de la taille restreinte de l'échantillon. De la même façon, le statut sexuel des chattes en fin d'étude n'est plus significativement pronostique, bien que la proportion de chattes entières ayant été stérilisées au moment de l'exérèse de leur carcinome mammaire soit conservée (33 % des chattes entières de la cohorte historique, 36 % des chattes de la cohorte récente).

D'autres variables, comme le grade histologique selon Elston & Ellis et le stade histologique, ont au contraire vu leur valeur pronostique améliorée dans la cohorte récente comparée à la cohorte historique. Pour mémoire, toutes les lames ont été relues par Frédérique NGUYEN, donc l'explication n'est pas *a priori* liée à une modification de la façon de lire les lames entre les deux périodes. Concernant le stade histologique, la façon d'objectiver la taille tumorale d'une part, et le stade ganglionnaire d'autre part, s'est améliorée au cours des quinze dernières années dans le laboratoire (secteur LHA de LabOniris). Pour la taille tumorale, l'habitude a été prise de systématiquement

mesurer le plus grand diamètre tumoral, au moment de la recoupe macroscopique avant inclusion en paraffine, et d'inclure sur lames le plus grand diamètre de la tumeur, même si cela nécessitait parfois de l'inclure en deux ou quatre blocs histologiques. Aussi, les plus grands carcinomes mammaires ont été précisément mesurés en millimètres dans la cohorte récente, alors que dans la cohorte historique ils étaient parfois non mesurables entièrement (et juste inclus dans la catégorie pT > 20 mm). Pour le stade ganglionnaire pathologique, l'habitude a été prise de faire le plus de coupes possibles des ganglions régionaux, rendant ainsi l'observation meilleure et améliorant ainsi le classement en stade négatif (pN0) ou positif (pN1). En revanche pour la détermination du grade histologique selon Elston et Ellis, il n'y a pas eu d'évolution significative de sa mesure en 15 ans, aussi nous n'avons pas d'explication particulière au fait que la valeur pronostique du grade est bien meilleure dans la cohorte récente que dans la cohorte historique. On note toutefois que la proportion de carcinomes mammaires de grade I est significativement plus élevée dans la cohorte récente (12 % des cas) que dans la cohorte historique (3 % des cas), ce qui a pu faciliter la mise en évidence d'une différence statistiquement significative de survie globale et spécifique associée aux carcinomes de bas grade (I) comparés aux carcinomes de grade intermédiaire (II) ou élevé (III).

L'étude de la survie globale et de la mortalité due au cancer présentent également des limites, même si celles-ci ne sont pas spécifiques à cette thèse. La survie globale prend en compte tous les décès, quelle qu'en soit la cause. Si elle offre une vue d'ensemble, elle ne distingue pas les décès liés à la pathologie étudiée, des décès dus à d'autres causes (accidents, comorbidités, vieillissement). Cela peut biaiser les résultats, d'autant plus dans les populations âgées ou avec des affections concomitantes, où la cause principale de décès pourrait ne pas être le cancer. Ainsi, la survie globale n'estime pas toujours précisément la gravité de la maladie. La survie spécifique, en revanche, se concentre uniquement sur les décès causés par la progression cancéreuse. Bien qu'elle soit plus précise pour évaluer l'impact direct de la tumeur mammaire, elle repose sur les dires du propriétaire et/ou du vétérinaire. Cette méthode d'évaluation demeure subjective, surtout lorsque l'information est rapportée par le propriétaire. Il peut en effet être difficile de déterminer avec certitude si la progression du carcinome mammaire a directement conduit au décès, surtout lorsque les chattes souffrent de plusieurs affections.

## Discussion des résultats obtenus

L'âge des chattes au diagnostic de leur carcinome mammaire n'a pas significativement évolué entre nos deux cohortes, il se situe toujours en moyenne à 11 ans et est compris en 2 et 21 ans, ce qui est conforme aux données de la littérature (Graf et al., 2016; Pickard Price et al., 2023).

La faible proportion de chattes de race, déjà limitée dans la cohorte historique, ne permet pas d'évaluer une éventuelle prédisposition raciale à un type de carcinome mammaire. Bien que les chattes siamoises semblent bien représentées dans notre étude (4 des 10 chattes de race), elles constituent la troisième race la plus courante en France, selon le baromètre de l'ICAD (Identification des Carnivores Domestiques), derrière le Maine Coon et le Persan (ICAD, 2023b). Ce baromètre

indique également que la proportion de chattes de race pure ou croisée dans la population d'animaux identifiés s'élève à 14 % (ICAD, 2023a). Ce chiffre n'est que de 5 % dans notre étude, mais il est probable que la donnée de l'ICAD surestime la part de chattes de race, car ces animaux sont plus souvent identifiés en raison de leur valeur.

La proportion de chattes entières par rapport aux chattes stérilisées a été divisée par deux dans la cohorte récente, passant de la moitié (48%) des chattes de la cohorte historique à seulement un quart (25%) de la population d'étude récente. Ce changement notable reflète très probablement les tendances actuelles en matière de stérilisation. Effectivement, la stérilisation des chattes a considérablement progressé au fil des années, passant de 60 % de femelles ovariectomisées en 2003 à 85 % en 2020 selon la FACCO, Fédération des fabricants d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers (FACCO, 2023). En revanche, l'âge de stérilisation des chattes n'a pas significativement évolué entre les deux cohortes ( $6,4 \pm 3,5$  ans dans la cohorte historique et  $5,8 \pm 3,0$  ans dans la cohorte récente) ; et très peu de chattes sont stérilisées avant l'âge de 6 mois, en accord avec le fait qu'une stérilisation précoce des chattes réduit les risques de tumeurs mammaires (Overley et al., 2005).

En parallèle du fait que la stérilisation des chattes a augmenté en fréquence, l'exposition aux contraceptifs oraux a diminué dans la cohorte 2021–2023 comparée à la cohorte 2004–2009. Cette diminution de l'administration de pilules contraceptives est surtout observée chez les chattes entières. Au cours des quinze dernières années, on note ainsi une baisse de la proportion de femelles entières, et parmi celles-ci, un recours moins fréquent la prise de pilule contraceptive. Il est possible que les propriétaires qui utilisaient auparavant la pilule se soient tournés vers la stérilisation chirurgicale, plus fiable, moins toxique et définitive. De plus, l'accès aux pilules contraceptives pourrait être devenu plus difficile en raison d'une réduction de la vente libre, et de l'augmentation de leur coût. Parallèlement, une médiatisation des effets potentiellement favorisant de la pilule sur l'apparition de tumeurs mammaires, comparable à celle des effets des progestatifs oraux sur le cancer du sein chez les femmes (Kanadys et al., 2021), pourrait également avoir influencé cette tendance.

Cette étude met en évidence une augmentation significative de la proportion de carcinomes mammaires multiples, tant chez les chattes entières que stérilisées, dans la cohorte récente (27% des cas, contre 15% dans la cohorte historique). La littérature ne comporte pas explicitement de donnée similaire : environ 50% des tumeurs mammaires seraient multiples, mais cela prend en compte à la fois des tumeurs bénignes et malignes (Lana, 2007). On pourrait supposer que dans la cohorte historique, les carcinomes uniques étaient plus fréquemment retirés et envoyés pour analyse histopathologique, tandis qu'une partie des carcinomes multiples n'avaient pas été opérés en raison du caractère plus invasif de la chirurgie ou n'avaient pas été analysés, leur nature maligne étant présumée. De plus, en ce qui concerne la localisation de ces carcinomes multiples, ceux situés dans une même mamelle semblent avoir été plus fréquemment retirés que ceux touchant plusieurs mamelles simultanément, probablement parce qu'ils étaient plus faciles à enlever. Ainsi, il est possible que les vétérinaires de cette cohorte récente aient effectué davantage d'interventions et d'analyses histopathologiques sur ces carcinomes multiples, grâce à une vulgarisation accrue de la nécessité d'analyser toutes les lésions mammaires de l'animal, ou à la demande des propriétaires.

Cependant, E. Collange avait démontré une corrélation positive entre la durée d'exposition aux hormones ovariennes et la multicentricité des carcinomes mammaires invasifs félines, c'est-à-dire que plus la durée d'exposition hormonale est longue (= plus la chatte est stérilisée tard), plus l'apparition de carcinomes multicentriques est favorisée (Collange et al., 2022). Cette semble en contradiction avec nos résultats, car la fréquence des carcinomes multiples a augmenté alors qu'aucune différence notable dans l'âge de l'ovariectomie n'a été mise en évidence en quinze ans.

A noter que malgré l'augmentation de carcinomes multiples, la survie ne s'est pas significativement dégradée pour autant alors que S. Larboulette associait négativement survie et nombre de tumeurs (Larboulette et al., 2003).

Dans la cohorte historique comme dans la récente, les carcinomes diagnostiqués touchaient plus fréquemment les mamelles abdominales (56–57 % des cas), sans latéralisation préférentielle. Bien que certaines études soient contradictoires (Anderson & Jarrett, 1966; Hayden & Nielsen, 1971; Weijer & Hart, 1983), les plus récentes s'accordent sur une atteinte prédominante des mamelles abdominales par rapport aux mamelles thoraciques (G. Cassali et al., 2020; De Campos et al., 2016).

Dans la cohorte récente, les chirurgies radicales ont été nettement moins pratiquées (41 % des interventions) que dans la cohorte historique (53 % des interventions), au profit de mammectomies locales. Les avancées dans le traitement du cancer du sein chez la femme, qui privilégient les approches conservatives telles que la nodulectomie avec de larges marges d'exérèse, pourraient avoir influencé les vétérinaires. Cependant, ces recommandations ne sont pas applicables chez la chatte, où l'exérèse complète de la chaîne mammaire reste le traitement de choix pour les carcinomes mammaires (Cassali et al., 2020; Frénel & Nguyen, 2023).

Le statut des marges, qui montre une augmentation significative des exérèses complètes dans la cohorte récente (75 % des cas, contre 49 % dans la cohorte historique), est un résultat positif, indiquant que les recommandations concernant l'ablation tumorale complète ont été bien intégrées (G. Cassali et al., 2020). Ainsi, malgré la diminution des chirurgies radicales, les vétérinaires ont réalisé des chirurgies plus conservatrices tout en obtenant des marges significativement moins souvent infiltrées.

On observe une augmentation significative de la taille des carcinomes dans la cohorte récente, mais cette hausse est artificielle, car les carcinomes de grande taille sont mieux mesurés, alors que dans la cohorte historique, leur taille n'était le plus souvent pas précisément mesurable lorsqu'ils dépassaient les dimensions de la lame de microscope. La taille des carcinomes mammaires varie dans un large intervalle (de 4 à 80 mm dans la cohorte récente), en accord avec les données de la littérature (Amorim et al., 2006; Goldschmidt et al., 2016). Il est important de noter que ce critère n'est pas forcément satisfaisant, car il ne prend pas en compte la différence de volume tumoral entre une tumeur sphérique et une tumeur, fréquente chez la chatte, qui s'étend en longueur sans s'épaissir ni s'approfondir, à partir des canaux galactophores.

Cela dit, en considérant un seuil de taille tumorale pathologique de 20 mm, qui correspond approximativement à la taille tumorale médiane des deux cohortes, on ne note pas d'évolution significative de la taille tumorale en quinze ans : les carcinomes de plus petite taille,  $pT \leq 20$  mm,

représentent 51 % des cas de 2004–2009 et 53 % des cas de 2021–2023. Ce résultat suggère que les carcinomes chez les chattes continuent d’être diagnostiqués aussi tardivement, probablement en raison d’une détection encore tardive par les propriétaires, souvent lors de l’apparition de complications secondaires comme des infections ou une ulcération cutanée, en particulier chez les chattes à poils longs. On remarque en effet que la fréquence d’ulcération cutanée n’a pas évolué en quinze ans, appuyant cette hypothèse : 25 % des carcinomes de la cohorte historique et 26 % de ceux de la cohorte récente étaient ulcérés en surface. Cette ulcération accompagne toujours un quart des carcinomes mammaires de chattes, conformément aux descriptions de la littérature (Johnston et al., 2001).

L’évaluation histologique du stade ganglionnaire reste réalisée dans un tiers des cas globalement (37 % des carcinomes de la cohorte historique, 36 % dans la cohorte récente). Cependant, cette exérèse de nœud lymphatique est significativement plus fréquente dans la cohorte récente que dans la cohorte historique lorsque le carcinome est localisé au niveau des mamelles abdominales : si le carcinome était en M3–M4, le nœud lymphatique inguinal superficiel a été retiré et analysé dans 57 % des cas (92/161) de 2021–2023, contre seulement 33 % des cas (51/154) de 2004–2009. L’ablation du(des) nœud(s) lymphatique(s) inguinal(aux) superficiel(s) est en effet plus aisée comparée au(x) nœud(s) lymphatique(s) axillaire(s). De plus, l’intérêt du retrait du ganglion de drainage simultanément à l’exérèse du carcinome mammaire a probablement été davantage mis en avant grâce aux consensus établis récemment (Cassali et al., 2018 & 2020). Néanmoins, ce stade ganglionnaire est positif, c'est-à-dire métastatique, dans un peu moins de cas dans la cohorte récente : 61 % contre 79 % historiquement, mais ces chiffres restent proches des 75 % de ganglions régionaux métastatiques au diagnostic décrits par Weijer *et al.* (Weijer & Hart, 1983).

L’analyse de la répartition des carcinomes selon le grade de Elston & Ellis montre une augmentation significative de la proportion de carcinomes de grade I dans la cohorte récente, reflétant la diminution de l’activité mitotique et l’augmentation de la formation de tubes, malgré la hausse du pléomorphisme nucléaire au cours des quinze dernières années. Cependant, malgré cette diminution du nombre de figures mitotiques, lorsque ces carcinomes sont classés selon le grade MMEE (Elston et Ellis modifié pour les mitoses), c’est la proportion de carcinomes de grade élevé (III) qui double presque dans la cohorte récente (19 % des cas) par rapport à la cohorte historique (11 % des cas). Ces évolutions sont significatives dans la population de femelles stérilisées (nette augmentation des carcinomes de grade MMEE III) qui, ayant été multipliée par 1,5 entre les deux cohortes, impacte les analyses à l’échelle globale. Pour autant, cette thèse étant innovante en oncologie vétérinaire, il n’existe pas dans la littérature d’études rapportant une telle évolution du grade histologique des carcinomes mammaires de chattes avec le temps.

L’inflammation associée aux carcinomes diagnostiqués dans la cohorte récente est significativement plus sévère que dans la cohorte historique. E. Collange avait mis en évidence une corrélation positive entre la durée de privation hormonale et la présence d’inflammation péritumorale : plus les chattes étaient stérilisées tôt, plus l’inflammation associée aux carcinomes mammaires était importante (Collange et al., 2022). Cependant, l’âge des chattes à l’ovariectomie n’a pas diminué dans la cohorte récente, et les chattes ne sont pas plus âgées au moment du diagnostic de leur carcinome, ce qui n’indique pas de changement notable dans la durée d’exposition

aux hormones ovariennes entre les deux cohortes. De plus, cette augmentation de l'inflammation associée aux carcinomes mammaires est significative aussi bien chez les chattes entières que chez les chattes stérilisées.

La comparaison de l'histoire naturelle du cancer après l'exérèse du carcinome ne révèle pas d'évolution significative en quinze ans. Un tiers des chattes présentent une récurrence locale de leur carcinome au cours du suivi, avec un risque de récurrence à deux ans avoisinant les 40 %. Ce risque de récurrence reste inchangé malgré l'augmentation des mammectomies locales et nodulectomies dans la cohorte récente, interventions rapportées comme associées à une plus grande proportion de récurrences, comparée aux mammectomies radicales (Lana, 2007; MacEwen et al., 1984), mais le risque constant de récurrence locale pourrait être lié à la réduction simultanée des exérèses avec marges infiltrées, ayant pu contribuer à allonger la durée de rémission (Weijer & Hart, 1983).

Plus précisément, l'analyse de l'intervalle sans progression cancéreuse montre une réduction de celui-ci dans la cohorte récente lors du diagnostic de carcinomes de stade avancé ou de grade élevé, un phénomène en partie explicable par le biais de sélection des cas graves dans notre étude comme expliqué précédemment. Toutefois, la durée médiane de rémission, bien que diminuant de 11 mois à 6 mois dans notre étude comparative, est plus longue que les 4 mois décrits par Seixas *et al.* pour les carcinomes mammaires félines de grade III (Seixas et al., 2011).

Concernant la survie post-diagnostic des chattes, aucune différence significative n'a été observée entre la cohorte récente et la cohorte historique. La survie globale médiane reste aux alentours de 10 mois et demi (11,2 mois dans la cohorte historique, 8,5 mois dans la cohorte récente), et la survie spécifique médiane est d'environ 12 mois et demi (13 mois dans la cohorte historique, 8 mois dans la cohorte récente). Dans la littérature la plus ancienne, les probabilités de survie des chattes après diagnostic de carcinome mammaire traité par chirurgie seule étaient bien moindres : Hayes *et al.* rapportent une survie généralement inférieure à 6 mois (H. M. Hayes et al., 1981), tandis que MacEwen *et al.* indiquent que la survie ne dépasse que rarement 10 mois (MacEwen et al., 1984). Ito *et al.* rapportent une survie globale médiane de 8 mois dans les années 1990 (Ito et al., 1996). En revanche plus récemment, Mills *et al.* rapportent une survie globale médiane des chattes de 14 mois et demi (Mills et al., 2015). Il est ainsi possible que la sur-représentation de cas graves dans la cohorte récente étudiée ait masqué une éventuelle amélioration de la survie post-mammectomie des chattes entre les deux périodes.

On peut également souligner que, dans notre étude, le type de chirurgie (diminution d'exérèses radicales au profit de mammectomies locales et nodulectomies dans la cohorte récente) n'a pas significativement influencé la survie des chattes, ce qui concorde avec les observations d'autres auteurs (Ito et al., 1996; MacEwen et al., 1984).

L'intérêt pronostique de la taille tumorale pathologique, conservé dans notre cohorte récente, est décrit par plusieurs auteurs, avec une durée médiane de survie globale comprise entre 12 et 54 mois lors du diagnostic d'un carcinome de taille inférieure à 20 mm mais réduite entre 4 et 24 mois lorsque celui-ci dépasse ce seuil de taille (MacEwen et al., 1984; Seixas et al., 2011; Weijer & Hart, 1983).

La présence d'invasion lymphovasculaire ou d'une métastase ganglionnaire, ainsi que le diagnostic d'un carcinome de stade histologique avancé (IIIA et IIIB), sont des facteurs pronostiques péjoratifs en termes de survie globale ainsi que de survie spécifique. La valeur pronostique du stade s'est améliorée dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique avec une augmentation des *hazard ratios* associés (en survie spécifique par exemple, les stades IIIA–IIIB comparés aux stades I–II ont un *hazard ratio* HR = 6,0 dans la cohorte récente contre HR = 1,9 dans la cohorte historique). Bien qu'il n'existe pas d'étude s'intéressant spécifiquement à l'évolution de la valeur pronostique des stades histologiques de carcinomes mammaires félines, leur intérêt en tant que facteurs pronostiques avait déjà été mis en évidence (Chocteau et al., 2019; Seixas et al., 2011; Tanabe et al., 2002).

Pour finir, l'amélioration de la survie (tant globale que spécifique) des chattes associée au diagnostic d'un carcinome de bas grade (I et II) ajoutée à la dégradation de la survie pour les carcinomes de haut grade (III) résultent en une amélioration de la valeur pronostique du grade de Elston & Ellis dans la cohorte récente par rapport à la cohorte historique (par exemple pour la survie spécifique, comparés aux grades I–II ayant un *hazard ratio* de référence (HR = 1,0), les carcinomes de grade III multiplient le risque de décès lié au cancer par 5 (HR = 5,2) dans la période 2021–2023 contre une augmentation du risque de 30 % (HR = 1,3) dans la période 2004–2009). De même que pour les facteurs pronostiques précédemment discutés, plusieurs auteurs ont déjà évalué l'intérêt pronostique du grade de Elston & Ellis, mais aucun ne s'est intéressé à l'évolution de sa valeur au cours du temps. Effectivement, Ito *et al.* et Castagnaro *et al.* décrivent une durée médiane de survie globale associée aux grades I et II allant de 18 à 36 mois avec une probabilité de survie à 1 an comprise entre 60 et 100 %, valeurs proches de celles de notre étude. Selon ces mêmes auteurs, les carcinomes de grade III sont associés à une durée médiane de survie de 6 mois (diminution de 8 à 5 mois dans notre étude) et un risque de mortalité à 1 an de 100 % (62 % historiquement à 83 % récemment dans notre étude) (Castagnaro et al., 1998; Ito et al., 1996).

# Conclusion

Les tumeurs mammaires chez les chattes restent parmi les tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées, la grande majorité étant des carcinomes, lesquels sont associés à un pronostic sombre. Plusieurs études récentes ont permis d'obtenir des données globales sur l'épidémiologie de ces tumeurs, ainsi que l'identification de facteurs pronostiques. En médecine humaine, un rapport épidémiologique à l'échelle mondiale sur les cancers du sein est publié chaque année, ce qui permet de prédire l'incidence et la mortalité associée à ces tumeurs et de suivre leur évolution dans le temps. Cependant, en oncologie vétérinaire, il n'existe pas d'équivalent à ce type de rapport.

Ce travail de thèse contribue à combler ce manque en analysant l'évolution récente des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histopathologiques des carcinomes mammaires félines, ainsi que la survie des animaux atteints. Pour cela, cette étude se base sur la comparaison de deux cohortes distinctes : une cohorte ancienne (2004–2009) et une cohorte plus récente (2021–2023), toutes deux répondant aux mêmes critères de recrutement, d'inclusion et d'exclusion des cas.

L'étude montre une diminution notable de la proportion de chattes entières par rapport aux chattes stérilisées, reflétant les tendances actuelles concernant la stérilisation (en augmentation), ce qui influence certaines caractéristiques des carcinomes mammaires. Cependant, il est à noter que la taille des tumeurs au diagnostic n'a pas diminué, ce qui suggère que celles-ci ne sont pas dépistées plus précocement par les propriétaires et vétérinaires.

Un autre résultat important concerne l'évolution des pratiques chirurgicales. Bien que les recommandations chirurgicales actuelles préconisent toujours l'exérèse complète de la chaîne mammaire, une propension vers la réalisation de mammectomies conservatrices est notée dans cette étude. Malgré cela, la proportion de marges d'exérèse infiltrées a diminué, ce qui pourrait suggérer une amélioration de la qualité des interventions. De plus, bien que la proportion de nœuds lymphatiques régionaux retirés reste constante, ceux-ci sont moins souvent métastatiques dans la cohorte récente.

L'analyse de l'histoire naturelle du carcinome, à savoir la progression du cancer, et de la survie des chattes, n'a pas révélé d'évolution significative au cours de ces quinze dernières années. En combinant les deux cohortes, il a été possible d'obtenir une analyse plus précise de la survie grâce à un plus grand nombre de cas. Les facteurs pronostiques déjà décrits dans la cohorte historique et dans la littérature restent pertinents dans cette nouvelle population, et leur valeur s'est même renforcée en ce qui concerne le grade histologique et le stade tumoral.

Les données issues de cette étude permettront de fournir aux propriétaires des informations actualisées et plus précises sur les probabilités de survie de leurs animaux après l'exérèse d'un carcinome mammaire. En outre, cette nouvelle cohorte constitue une base solide pour l'étude future de nouveaux paramètres immunohistochimiques potentiellement pronostiques, en s'inscrivant dans la continuité des études menées jusqu'à présent sur la cohorte plus ancienne. Ces futures recherches pourraient affiner notre compréhension des carcinomes mammaires félines et leur prise en charge, à l'image de ce qui est réalisé en cancérologie humaine concernant le cancer du sein chez la femme.



# Bibliographie

- Amorim, F. V., Souza, H. J. M., Ferreira, A. M. R., & Fonseca, A. B. M. (2006). Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(6), 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.04.004>
- Anderson, L. J., & Jarrett, W. F. H. (1966). Mammary Neoplasia in the Dog and Cat—II : Clinico-Pathological Aspects of Mammary Tumours in the Dog and Cat. *Journal of Small Animal Practice*, 7(11), 697-701. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1966.tb04395.x>
- Avallone, G., Rasotto, R., Chambers, J. K., Miller, A. D., Behling-Kelly, E., Monti, P., Berlato, D., Valenti, P., & Roccabianca, P. (2021). Review of Histological Grading Systems in Veterinary Medicine. *Veterinary Pathology*, 58(5), 809-828. <https://doi.org/10.1177/0300985821999831>
- Barbagianni, M. S., & Gouletsou, P. G. (2023). Modern Imaging Techniques in the Study and Disease Diagnosis of the Mammary Glands of Animals. *Veterinary Sciences*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020083>
- Borrego, J. F., Cartagena, J. C., & Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam) : A retrospective study of 23 cases (2002–2007) \*. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), 213-221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x>
- Bulman-Fleming, J. C., Turner, T. R., & Rosenberg, M. P. (2010). Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(4), 262-268. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.007>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Cassali, G. D., Campos, C. B. D., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Lavallo, G. E., Damasceno, K. A., Di Nardi, A. B., Cogliati, B., Costa, F. V. A. D., Sobral, R., Di Santis, G. W., Fernandes, C. G., Ferreira, E., Salgado, B. S., Vieira-Filho, C. H. D. C., Silva, D. N., Martins-Filho, E. F., Teixeira, S. V., Nunes, F. C., & Nakagaki, K. Y. R. (2018). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 55(2), e135084. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084>
- Cassali, G., Jark, P., Gamba, C., Damasceno, K., Estrela-Lima, A., Nardi, A., Ferreira, E., Horta, R., Firmo, B., Sueiro, F., Rodrigues, L., & Nakagaki, K. (2020). Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors—2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 13(3), 555-574. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>
- Castagnaro, M., Casalone, C., Bozzetta, E., De Maria, R., Biolatti, B., & Caramelli, M. (1998). Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 119(3), 263-275. [https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(98\)80049-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(98)80049-2)
- Chocteau, F., Boulay, M.-M., Besnard, F., Valeau, G., Loussouarn, D., & Nguyen, F. (2019). Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 2 : Feline Mammary Carcinomas. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 387. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00387>

Chocteau, F., Mordelet, V., Dagher, E., Loussouarn, D., Abadie, J., & Nguyen, F. (2021). One-year conditional survival of dogs and cats with invasive mammary carcinomas : A concept inspired from human breast cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(1), 140-151. <https://doi.org/10.1111/vco.12655>

Collange, E., Nguyen, F., Classe, J.-M., & Bruyas, J.-F. (2022). *Effets de l'ovariectomie sur le devenir des chattes atteintes de carcinome mammaire invasif*. Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation.

Cunha, S. C. S., Corgozinho, K. B., Souza, H. J. M., Silva, K. V. G. C., & Ferreira, A. M. R. (2015). Adjuvant chemotherapy with mitoxantrone for cats with mammary carcinomas treated with radical mastectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(12), 1000-1004. <https://doi.org/10.1177/1098612X14567159>

Cunha, S., Corgozinho, K., Justen, H., Silva, K., Leite, J., & Ferreira, A. M. (2016). Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain Mastectomy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 44(1), 8. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.80900>

Dagher, E., Abadie, J., Loussouarn, D., Campone, M., & Nguyen, F. (2019). Feline Invasive Mammary Carcinomas : Prognostic Value of Histological Grading. *Veterinary Pathology*, 56(5), 660-670. <https://doi.org/10.1177/0300985819846870>

Dagher, E., Royer, V., Buchet, P., Abadie, J., Loussouarn, D., Campone, M., & Nguyen, F. (2019). Androgen receptor and FOXA1 coexpression define a "luminal-AR" subtype of feline mammary carcinomas, spontaneous models of breast cancer. *BMC Cancer*, 19(1), 1267. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6483-6>

De Campos, C. B., Damasceno, K. A., Gamba, C. O., Ribeiro, A. M., Machado, C. J., Lavallo, G. E., & Cassali, G. D. (2016). Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(12), 1003-1012. <https://doi.org/10.1177/1098612X15610367>

De Campos, C. B., Nunes, F. C., Lavallo, G. E., & Cassali, G. D. (2014). Use of surgery and carboplatin in feline malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging. *In Vivo (Athens, Greece)*, 28(5), 863-866.

Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., Hibbard, H. H., & Klauber, M. R. (1968). Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(2), 307-318.

Edge, S. B. & American Joint Committee on Cancer (Éds.). (2010). *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. Springer.

Egenvall, A., Bonnett, B. N., Häggström, J., Ström Holst, B., Möller, L., & Nødtvedt, A. (2010). Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(12), 948-959. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.08.008>

Egenvall, A., Nødtvedt, A., Häggström, J., Ström Holst, B., Möller, L., & Bonnett, B. N. (2009). Mortality of Life-Insured Swedish Cats during 1999–2006 : Age, Breed, Sex, and Diagnosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1175-1183. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0396.x>

Elston, C. w., & Ellis, I. o. (1991). pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer : Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>

FACCO. (2023). *Rapport annuel 2023*. <https://www.facco.fr/wp-content/uploads/2023/05/RAPPORT-ACTIVITE-FACCO-2023-WEB.pdf>

Frénel, J., & Nguyen, F. (2023). Mammary carcinoma : Comparative oncology between small animals and humans—New therapeutic tools. *Reproduction in Domestic Animals*, 58(S2), 102-108. <https://doi.org/10.1111/rda.14408>

Gemignani, F., Mayhew, P. D., Giuffrida, M. A., Palaigos, J., Runge, J. J., Holt, D. E., Robertson, N. A., Seguin, B., Walker, M., Singh, A., Liptak, J. M., Romanelli, G., Martano, M., Boston, S. E., Lux, C., Busetto, R., Culp, W. T. N., Skorupski, K. A., & Burton, J. H. (2018). Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma : 107 cases (1991–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(11), 1393-1402. <https://doi.org/10.2460/javma.252.11.1393>

Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., & Legendre, A. M. (2010). Early detection, aggressive therapy : Optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(3), 214-224. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.01.004>

Goldschmidt, M. H., Peña, L., & Zappulli, V. (2016). *Tumors of the Mammary Gland*. 723-765. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch17>

Govoni, V. M., Da Silva, T. C., Guerra, J. M., Pereira, I. V. A., Queiroga, F. L., & Cogliati, B. (2021). Genetic variants of BRCA1 and BRCA2 genes in cats with mammary gland carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 404-408. <https://doi.org/10.1111/vco.12685>

Graf, R., Grüntzig, K., Boo, G., Hässig, M., Axhausen, K. W., Fabrikant, S., Welle, M., Meier, D., Guscelli, F., Folkers, G., Otto, V., & Pospischil, A. (2016). Swiss Feline Cancer Registry 1965–2008 : The Influence of Sex, Breed and Age on Tumour Types and Tumour Locations. *Journal of Comparative Pathology*, 154(2-3), 195-210. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.01.008>

Hayden, D. W., Barnes, D. M., & Johnson, K. H. (1989). Morphologic Changes in the Mammary Gland of Megestrol Acetate-treated and Untreated Cats : A Retrospective Study. *Veterinary Pathology*, 26(2), 104-113. <https://doi.org/10.1177/030098588902600202>

Hayden, D. W., & Nielsen, S. W. (1971). Feline mammary tumours. *The Journal of Small Animal Practice*, 12(12), 687-698. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1971.tb06197.x>

Hayes, A. A., & Mooney, S. (1985). Feline mammary tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 15(3), 513-520. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(85\)50054-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(85)50054-6)

Hayes, H. M., Milne, K. L., & Mandell, C. P. (1981). Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *The Veterinary Record*, 108(22), 476-479. <https://doi.org/10.1136/vr.108.22.476>

Hernandez, F. J., Fernandez, B. B., Chertack, M., & Gage, P. A. (1975). Feline mammary carcinoma and progestogens. *Feline Practice*, 5(5), 45-48.

ICAD. (2023a). *POPULATION DES CHIENS & CHATS Population au 31/12/2023*. <https://www.i-cad.fr/uploads/INFOGRAPHIE5.population.2023.pdf>

ICAD. (2023b). *POPULATION DES CHIENS & CHATS Races et noms les plus représentés au 31 décembre 2023*. <https://www.i-cad.fr/uploads/INFOGRAPHIE6.population.race-nom.2023.pdf>

Igase, M., Nemoto, Y., Itamoto, K., Tani, K., Nakaichi, M., Sakurai, M., Sakai, Y., Noguchi, S., Kato, M., Tsukui, T., & Mizuno, T. (2020). A pilot clinical study of the therapeutic antibody against canine PD-1 for advanced spontaneous cancers in dogs. *Scientific Reports*, *10*(1), 18311. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75533-4>

Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1996). Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *The Journal of Veterinary Medical Science*, *58*(8), 723-726. <https://doi.org/10.1292/jvms.58.723>

Johnston, S., Root Kustritz, M., & Olson, P. (2001). Chap 34 « Disorders of the Mammary Gland of the Queen ». In *Canine and Feline Theriogenology* (Saunders, p. 474-485). <https://vetbooks.ir/canine-and-feline-theriogenology/>

Kanadys, W., Barańska, A., Malm, M., Błaszczuk, A., Polz-Dacewicz, M., Janiszewska, M., & Jędrych, M. (2021). Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(9), 4638. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094638>

Kessler, M., Kuehnel, S., Kurz, J., & Wimmer, N. (2014). Mammary carcinoma in the cat—Clinical findings and treatment in 34 patients. *Kleintierpraxis*, *59*, 245-251. <https://doi.org/10.2377/0023-2076-59-252>

Kitchell, B., Larue, & Rooks. (1999). Mammary tumors (dogs and cats). In *Veterinary cancer therapy handbook : Chemotherapy, radiation therapy, and surgical oncology for the practicing veterinarian* (p. 61-64). AAHA.

Lana, S. (2007). Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (p. 619-636). <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50029-0>

Larboulette, S., Wyers, M., & Fieni, F. (2003). *Les tumeurs mammaires félines : Étude bibliographique et enquête personnelle*. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.

Lemoine, H., Nguyen, F., & Fanuel-Barret, D. (2010). *Fréquence des lésions félines tumorales et non tumorales par appareil et par organe : Étude rétrospective à partir d'un laboratoire d'histopathologie vétérinaire de 2000 à 2007*. Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes Atlantique.

MacEwen, E. G., Hayes, A. A., Harvey, H. J., Patnaik, A. K., Mooney, S., & Passe, S. (1984). Prognostic factors for feline mammary tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *185*(2), 201-204.

Maekawa, N., Konnai, S., Takagi, S., Kagawa, Y., Okagawa, T., Nishimori, A., Ikebuchi, R., Izumi, Y., Deguchi, T., Nakajima, C., Kato, Y., Yamamoto, K., Uemura, H., Suzuki, Y., Murata, S., & Ohashi, K. (2017). A canine chimeric monoclonal antibody targeting PD-L1 and its clinical efficacy in canine oral

malignant melanoma or undifferentiated sarcoma. *Scientific Reports*, 7(1), 8951. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09444-2>

*Mammary Tumors—Feline*. (s. d.). VSSO. Consulté 15 septembre 2024, à l'adresse <https://vssso.org/mammary-tumors-feline>

Maniscalco, L., Iussich, S., de Las Mulas, J. M., Millán, Y., Biolatti, B., Sasaki, N., Nakagawa, T., & De Maria, R. (2012). Activation of AKT in feline mammary carcinoma : A new prognostic factor for feline mammary tumours. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 191(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.016>

Maniscalco, L., Millán, Y., Iussich, S., Denina, M., Sánchez-Céspedes, R., Gattino, F., Biolatti, B., Sasaki, N., Nakagawa, T., Di Renzo, M. F., de las Mulas, J. M., & De Maria, R. (2013). Activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) in triple negative feline mammary carcinomas. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-80>

Manuali, E., Forte, C., Vichi, G., Genovese, D. A., Mancini, D., De Leo, A. A. P., Cavicchioli, L., Pierucci, P., & Zappulli, V. (2020). Tumours in European Shorthair cats : A retrospective study of 680 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(12), 1095-1102. <https://doi.org/10.1177/1098612X20905035>

McAloose, D., Munson, L., & Naydan, D. K. (2007). Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. *Veterinary Pathology*, 44(3), 320-326. <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-320>

McNeill, C. j., Sorenmo, K. u., Shofer, F. s., Gibeon, L., Durham, A. c., Barber, L. g., Baez, J. l., & Overley, B. (2009). Evaluation of Adjuvant Doxorubicin-Based Chemotherapy for the Treatment of Feline Mammary Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 123-129. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x>

Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Niccolini, M., Vannozzi, I., & Poli, A. (2005). Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in Veterinary Science*, 79(3), 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.02.002>

Mills, S. W., Musil, K. M., Davies, J. L., Hendrick, S., Duncan, C., Jackson, M. L., Kidney, B., Philibert, H., Wobeser, B. K., & Simko, E. (2015). Prognostic Value of Histologic Grading for Feline Mammary Carcinoma : A Retrospective Survival Analysis. *Veterinary Pathology*, 52(2), 238-249. <https://doi.org/10.1177/0300985814543198>

Misdorp, W. (2002). Tumors of the Mammary Gland. In *Tumors in Domestic Animals* (p. 575-606). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470376928.ch12>

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmen, E., & Lipscomb, T. P. (1999). *Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat*. Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology.

Misdorp, W., Romijn, A., & Hart, A. A. (1991). Feline mammary tumors : A case-control study of hormonal factors. *Anticancer Research*, 11(5), 1793-1797.

- Morris, J. (2013). Mammary Tumours in the Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483237>
- Nascimento, C., Urbano, A. C., Gameiro, A., Ferreira, J., Correia, J., & Ferreira, F. (2020). Serum PD-1/PD-L1 Levels, Tumor Expression and PD-L1 Somatic Mutations in HER2-Positive and Triple Negative Normal-Like Feline Mammary Carcinoma Subtypes. *Cancers*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/cancers12061386>
- Novosad, C. A., Bergman, P. J., O'Brien, M. G., McKnight, J. A., Charney, S. C., Selting, K. A., Graham, J. C., Correa, S. S., Rosenberg, M. P., & Gieger, T. L. (2006). Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma : 67 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(2), 110-120. <https://doi.org/10.5326/0420110>
- Overgaard, M., Nielsen, H. M., & Overgaard, J. (2007). Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiotherapy and Oncology*, 82(3), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.02.001>
- Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Sherer, D., & Sorenmo, K. U. (2005). Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 560-563. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[560:aboafm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[560:aboafm]2.0.co;2)
- Owen, L. N. (1980). *TNM classification of tumours in domestic animals* (1st ed). World Health Organization.
- Patnaik, A. K., Liu, S. K., Hurvitz, A. I., & McClelland, A. J. (1975). Nonhematopoietic neoplasms in cats. *Journal of the National Cancer Institute*, 54(4), 855-860.
- Pernaut, C., Lopez, F., & Ciruelos, E. (2018). Standard Neoadjuvant Treatment in Early/Locally Advanced Breast Cancer. *Breast Care*, 13(4), 244-249. <https://doi.org/10.1159/000491759>
- Pickard Price, P., Stell, A., O'Neill, D., Church, D., & Brodbelt, D. (2023). Epidemiology and risk factors for mammary tumours in female cats. *Journal of Small Animal Practice*, 64(5), 313-320. <https://doi.org/10.1111/jsap.13598>
- Pohu, M., Ibisch, C., Nguyen, F., & Fieni, F. (2011). *Données actualisées du pronostic spontané des carcinomes mammaires félines : Enquête rétrospective (289 cas)*. Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes Atlantique.
- Preziosi, R., Sarli, G., Benazzi, C., Mandrioli, L., & Marcato, P. S. (2002). Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Research in Veterinary Science*, 73(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(02\)00042-5](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(02)00042-5)
- Rutteman, G. R., Withrow, S. J., & MacEwen, E. G. (2001). Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (3rd edition, p. 467-473).
- Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M. A., Bento, M. J., & Lopes, C. (2011). Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas : A clinicopathological and survival analysis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 187(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.030>

- Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- Skorupski, K. A., Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Miller, C. A., & Sørenmo, K. U. (2005). Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 52-55. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19<52:ccomci>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<52:ccomci>2.0.co;2)
- Soares, M., Marques, C., Catarino, J., Batista, M. R., Catita, J., & Faísca, P. (2021). *REGISTO ONCOLÓGICO NACIONAL EM GATOS EM 2019 : ESTUDO RETROSPECTIVO*.
- Soares, M., Ribeiro, R., Carvalho, S., Peleteiro, M., Correia, J., & Ferreira, F. (2016). Ki-67 as a Prognostic Factor in Feline Mammary Carcinoma : What Is the Optimal Cutoff Value? *Veterinary Pathology*, 53(1), 37-43. <https://doi.org/10.1177/0300985815588606>
- Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013). *Tumors of the Mammary Gland*.
- Sorenmo, K., Worley, D., & Zappulli, V. (2019). *Tumors of the Mammary Gland* (p. 604-625). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00028-1>
- Sun, W., Wu, Y., Ma, F., Fan, J., & Qiao, Y. (2023). Efficacy of PARP Inhibitor, Platinum, and Immunotherapy in BRCA-Mutated HER2-Negative Breast Cancer Patients : A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jcm12041588>
- Tanabe, S., Nakadai, T., Furuoka, H., Oomachi, T., Kobayashi, Y., Omata, Y., Koyama, T., Hondo, E., Uzuka, Y., Sarashina, T., Ducusin, R. J. T., Shida, T., & Dorf, M. E. (2002). Expression of mRNA of chemokine receptor CXCR4 in feline mammary adenocarcinoma. *The Veterinary Record*, 151(24), 729-733.
- Teshome, M., & Hunt, K. K. (2014). Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 23(3), 505-523. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.006>
- Togni, M., Masuda, E. K., Kommers, G. D., Figuera, R. A., & Irigoyen, L. F. (2013). Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(3), 353-358. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000300013>
- Tomlinson, M. J., Barteaux, L., Ferns, L. E., & Angelopoulos, E. (1984). Feline Mammary Carcinoma : A Retrospective Evaluation of 17 Cases. *The Canadian Veterinary Journal*, 25(12), 435-439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1790684/>
- Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A., & Mutinelli, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy : Incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 5, 39. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-39>
- Weijer, K., & Hart, A. A. (1983). Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 70(4), 709-716.
- Weijer, K., Head, K. W., Misdorp, W., & Hampe, J. F. (1972). Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology : Some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 49(6), 1697-1704. <https://doi.org/10.1093/jnci/49.6.1697>

Zappulli, V. (2019). *Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals : Mammary tumors*. Davis-Thompson DVM Foundation.

Zappulli, V., Caliarì, D., Rasotto, R., Ferro, S., Castagnaro, M., & Goldschmidt, M. (2013). Proposed Classification of the Feline “Complex” Mammary Tumors as Ductal and Intraductal Papillary Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, 50(6), 1070-1077. <https://doi.org/10.1177/0300985813488894>

Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, M. H., & Kiupel, M. (2015). Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas : A Review of the Literature. *Veterinary Pathology*, 52(1), 46-60. <https://doi.org/10.1177/0300985814528221>

Zhelavskiy, M., & Dmytriv, O. (2023). Mammary tumors of the dog and the cat : Modern approaches to classification and diagnosis (review). *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 25, 39-44. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10907>



# Annexes

Annexe 1 : Classification modifiée des tumeurs mammaires félines, d'après Cassali et al., 2020

## **1. Non-neoplastic benign lesions**

- 1.1 Ductal hyperplasia
- 1.2 Lobular Hyperplasia
- 1.3 Adenosis
- 1.4 Fibroadenomatous change (fibroepithelial hyperplasia)
- 1.5 Duct ectasia

## **1.6 Columnar cell lesions**

- 1.6.1 Columnar cell alteration
- 1.6.2 Columnar cell hyperplasia

## **2. Benign tumors**

- 2.1 Adenoma
- 2.2 Adenomyoepithelioma
- 2.3 Myoepithelioma
- 2.4 Basaloid adenoma
- 2.5 Fibroadenoma
- 2.6 Benign mixed tumor
- 2.7 Ductal papiloma
- 2.8 Phyllodes tumor

## **3. Malignant tumors**

### **3.1 Carcinomas**

- 3.1.1 *in situ* Carcinomas
  - 3.1.1.1 Ductal *in situ* Carcinoma
  - 3.1.1.2 Lobular *in situ* Carcinoma
- 3.1.2 Tubulopapillary carcinoma
- 3.1.3 Cribriform carcinoma
- 3.1.4 Solid carcinoma
- 3.1.5 Carcinoma in a mixed tumor
- 3.1.6 Papillary carcinoma
- 3.1.7 Tubular carcinoma
- 3.1.8 **Special type carcinomas**
  - 3.1.8.1 Micropapillary carcinoma
  - 3.1.8.2 Pleomorphic lobular carcinoma
  - 3.1.8.3 Secretory carcinoma
  - 3.1.8.4 Mucinous carcinoma
  - 3.1.8.5 Lipid-rich carcinoma
  - 3.1.8.6 Glycogen-rich carcinoma
  - 3.1.8.7 Squamous cell carcinoma
  - 3.1.8.8 Spindle-cell carcinoma
  - 3.1.8.9 Carcinoma with sebaceous differentiation

### **3.2 Myoepithelial neoplasias**

- 3.2.1 Malignant adenomyoepithelioma
- 3.2.2 Malignant myoepithelioma

### **3.3 Sarcomas**

- 3.3.1 Fibrosarcoma
- 3.3.2 Osteosarcoma
- 3.3.3 Carcinosarcoma
- 3.3.4 Sarcoma in mixed tumor

### **3.3.5 Other sarcomas**

- 3.3.5.1 Condrosarcoma
- 3.3.5.2 Liposarcoma
- 3.3.5.3 Hemangiosarcoma



## Annexe 2 : Questionnaire diffusé aux vétérinaires

<u>Numéro de dossier : 202x-xxxx</u>	
<p>Concernant la chatte x née le x ; appartenant à x.</p> <p><b>Animal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de naissance : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.</li> <li>• Race : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> <li>• Poids : ..... kg ; NEC : .../9 au diagnostic du carcinome.</li> <li>• La chatte est-elle stérilisée ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui : à quelle date : mois/année ; ou à quel âge : ..... ans</li> <li>• OU La chatte était stérilisée en X, pouvez-vous préciser quand a eu lieu la stérilisation ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui : à quelle date : mois/année ; ou à quel âge : ..... ans</li> <li>• OU La chatte n'était pas stérilisée en X, a-t-elle été stérilisée par la suite ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui : à quelle date : mois/année ; ou à quel âge : ..... ans</li> <li>• A-t-elle reçu une pilule contraceptive ?  <input type="checkbox"/> Je ne sais pas  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui</li> <li>• A-t-elle eu des portées ?  <input type="checkbox"/> Je ne sais pas  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui                      Si oui : combien ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> <li>• A votre connaissance, la chatte souffrait-elle de maladies intercurrentes ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui (précisez) : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> <li>• La chatte avait-elle eu des lésions mammaires avant le carcinome diagnostiqué en x ?  <input type="checkbox"/> Non, absence de lésion mammaire auparavant  <input type="checkbox"/> Oui                      Si oui :                      - A quelle date ? Mois/année                      - La lésion antérieure avait-t-elle été analysée ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui, précisez le résultat : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> </ul>	<p><b>Tumeur et intervention chirurgicale</b></p> <p>Concernant le carcinome mammaire diagnostiqué le x au niveau de la mamelle x :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle(s) mamelle(s) était(ent) atteinte(s) ?  <input type="checkbox"/> Droite <span style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Gauche</span>  <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> M5 <span style="margin-left: 50px;"><input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> M5</span></li> <li>• Pourriez-vous préciser quel était le côté atteint par la tumeur mammaire ?  <input type="checkbox"/> Droite <span style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Gauche</span></li> <li>• Combien y avait-il de tumeurs ?  <input type="checkbox"/> 1 seule  <input type="checkbox"/> Plusieurs</li> <li>• Quelle taille faisait la tumeur lors de la chirurgie ? ..... cm</li> <li>• Au moment du diagnostic, le bilan d'extension à distance :  <input type="checkbox"/> n'a pas été réalisé  <input type="checkbox"/> comportait des radiographies thoraciques  <input type="checkbox"/> comportait une échographie abdominale  <input type="checkbox"/> comportait un scanner corps entier</li> </ul> <p>Et le bilan d'extension à distance était :</p> <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Douteux <input type="checkbox"/> Présence de métastases à distance <li>• Quel était le type d'intervention réalisée ?  <input type="checkbox"/> Nodulectomie  <input type="checkbox"/> Exérèse de la mamelle x seule  <input type="checkbox"/> Exérèse d'une demi-chaîne mammaire  <input type="checkbox"/> Exérèse de la chaîne mammaire</li> <p><input type="checkbox"/> Retrait des ganglions régionaux : <input type="checkbox"/> axillaire ; <input type="checkbox"/> inguinal  <input type="checkbox"/> OVH simultanée</p>
<b>1</b>	<b>2</b>
<p><b>Devenir de l'animal après intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La chatte a-t-elle été traitée par chimiothérapie par la suite ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui</li> <li>• La chatte a-t-elle présenté une nouvelle tumeur mammaire à la suite de sa chirurgie ?  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui                      Si oui :                      - A quelle date ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.                      - Quelle(s) mamelle(s) était(ent) concernée(s) ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> <li>• La chatte a-t-elle présenté des métastases à distance ?  <input type="checkbox"/> Je ne sais pas  <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui                      Si oui :                      - À quelle date ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.                      - Où se situaient-elles ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</li> <li>• Quelle est la date des dernières nouvelles que vous avez eues de la chatte ? Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.</li> <li>• La chatte était-elle toujours en vie ?  <input type="checkbox"/> Je ne sais pas  <input type="checkbox"/> Oui  <input type="checkbox"/> Non</li> <li>• Si la chatte est décédée :                      - Quand cela s'est-il produit ? Mois/année                      - Comment est-elle décédée ?  <input type="checkbox"/> Euthanasie  <input type="checkbox"/> Mort naturelle  <input type="checkbox"/> Autre, précisez : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.                      - Diriez-vous que la cause de sa mort était :  <input type="checkbox"/> liée à l'aggravation du cancer mammaire  <input type="checkbox"/> indépendante de la tumeur mammaire, précisez : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.  <input type="checkbox"/> cause inconnue</li> </ul>	<p><b>Commentaire libre</b></p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p>
<b>3</b>	<b>4</b>

Concernant votre chatte **Nom**,

a-t-elle été opérée (stérilisée) ?

- Non  
 Oui

Si oui, pourriez-vous préciser à quelle date ou à quel âge ?

- Non, je ne me rappelle plus  
 Oui : .....

a-t-elle eu des portées ?

- Non  
 Oui

Si oui, pourriez-vous préciser combien ? .....

a-t-elle reçu une pilule contraceptive ?

- Non  
 Oui

combien pesait-elle ?

- Je ne sais pas  
 ..... kg

en **mois/année**, s'agissait-il de sa première tumeur mammaire ?

- Oui, c'était sa première tumeur mammaire  
 Non, elle en avait déjà eu en ..... (*précisez l'année*)

a-t-elle reçu une chimiothérapie à la suite de sa tumeur mammaire ?

- Non  
 Oui

a-t-elle présenté une nouvelle tumeur mammaire suite à sa chirurgie ?

- Non  
 Oui, au niveau de la cicatrice en ...../..... (*mois/année*)  
 Oui, au niveau d'une autre mamelle en ...../..... (*mois/année*)

Votre chatte est-elle toujours en vie ?

- Oui  
 Non

Si elle est décédée quand cela s'est-il produit ? ...../..... (*mois/année*)

Diriez-vous que la cause de la mort était

- liée à l'aggravation du cancer mammaire  
 indépendante de la tumeur mammaire, *précisez* : .....

De quelle(s) autre(s) maladie(s) souffre ou souffrait votre chatte ?

**Merci du temps que vous avez consacré à remplir ce questionnaire !**

Annexe 4 : Extrait de la base de données

Histo ID	Cohort	F-FC at surgery	F-FC end	OVXdate	OVX-Dag	OVXAge	OVXAge5	OVX4categ	OVX7categ	Weight	Litters number	Litters3categ	Birth date	Breed	Breed 3categories	Breed 2categories	Date diagnosis	Perio de diag	Age at diagnosis (yrs)	Age cat	Contraception	Previous mammary lesions TYPES	Previous mammary lesions CATEGOR	Other diseases	Other dis. Category	Number of carcinomas	Carci noma size VET	CT Scat leg	Tm m	T3 categories	T2 categories	T seul10mm
a0805303	Historical(350)	F	F	0	0	noOVX	noOVX	A	A	unknown	unknown	unknown	01/06/2000	European	European	European	26/04/2008	2008 Amb	7,9	2.0 to 11.0	yes	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	10	T1	8	0 to 9	0 to 19	1-10mm
a0814869	Historical(350)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	unknown	unknown	01/06/1997	European	European	European	29/11/2008	2008 Amb	11,5	11.1 to 22	unknown	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T1	9	0 to 9	0 to 19	1-10mm	
a0805355	Historical(350)	F	FC	05/06/2008	36	12,85	OVXafterSyr	F	F	3,2	unknown	unknown	01/08/1995	European	European	European	30/04/2008	2008 Amb	12,8	11.1 to 22	unknown	no prev mammary lesion	no PML	cataracts	yes	single	4	T1	8	0 to 9	0 to 19	1-10mm
2018-0889	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	unknown	unknown	01/06/2004	European	European	European	22/02/2018	2018	13,7	11.1 to 22	unknown	no prev mammary lesion	no PML	hyperthyroidism	yes	multiple	30	T2	25	20 or more	20 or more	11 or more	
2019-3493	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	unknown	unknown	01/06/2006	European	European	European	24/07/2019	2019	13,2	11.1 to 22	unknown	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T1	6	0 to 9	0 to 19	1-10mm	
2019-5416	Recent(71)	FC	FC	01/01/2013	2507	4,00	OVXbeforeSyr	E	E	6,24	unknown	unknown	01/01/2009	European	European	European	13/11/2019	2019	10,9	2.0 to 11.0	unknown	no prev mammary lesion	no PML	Ipoma 2021	yes	single	unknown	T1	8	0 to 9	0 to 19	1-10mm
2021-0115	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	5	unknown	unknown	01/01/2016	European	European	European	13/01/2021	2021	5,0	2.0 to 11.0	no	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	10	T1	10	10 to 19	0 to 19	1-10mm
2021-0398	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	5,6	3	multiparous	01/01/2008	European	European	European	27/01/2021	2021	13,1	11.1 to 22	yes	no prev mammary lesion	no PML	renal failure	yes	single	55	T2	24	20 or more	20 or more	11 or more
2021-0450	Recent(71)	FC	FC	01/06/2019	606	6,4164384	OVXafterSyr	E	E	4,4	0	multiparous	01/01/2013	European	European	European	27/01/2021	2021	8,1	2.0 to 11.0	no	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T2	24	20 or more	20 or more	11 or more
2021-0556	Recent(71)	FC	FC	01/06/2018	979	5,42	OVXafterSyr	E	E	4,3	2	multiparous	01/01/2013	European	European	European	04/02/2021	2021	8,1	2.0 to 11.0	no	no prev mammary lesion	no PML	heart failure	yes	single	4	T1	7	0 to 9	0 to 19	1-10mm
2021-1064	Recent(71)	FC	FC	15/06/2010	3909	3,2931507	OVXbeforeSyr	E	E	4	0	unknown	01/03/2007	European	European	European	26/02/2021	2021	14,0	11.1 to 22	no	no prev mammary lesion	no PML	coryza	yes	single	unknown	T2	21	20 or more	20 or more	11 or more
2021-1105	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	3,4	0	multiparous	26/01/2017	European	European	European	26/02/2021	2021	4,1	2.0 to 11.0	no	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T1	9	0 to 9	0 to 19	1-10mm
2021-1665	Recent(71)	FC	FC	fév-18	1148	3,09	OVXbeforeSyr	E	E	5,5	1	multiparous	01/01/2015	European	European	European	25/03/2021	2021	6,2	2.0 to 11.0	no	no prev mammary lesion	no PML	no	no	multiple	unknown	T1	16	10 to 19	0 to 19	11 or more
2021-1669	Recent(71)	FC	FC	01/06/2010	3941	0,41	OVXbeforeSyr	BCD	B	3,5	0	multiparous	01/01/2010	European	European	European	16/03/2021	2021	11,2	11.1 to 22	no	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T1	10	10 to 19	0 to 19	1-10mm
2021-2281	Recent(71)	FC	FC	01/06/2015	2142	6,17	OVXafterSyr	E	E	6	0	multiparous	01/04/2009	European	European	European	12/04/2021	2021	12,0	11.1 to 22	yes	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	unknown	T2	20	20 or more	20 or more	11 or more
2021-2605	Recent(71)	FC	FC	unknown	unknown	unknown	OVXafterSyr	E	unknown	unknown	unknown	unknown	01/06/2008	European	European	European	03/05/2021	2021	12,9	11.1 to 22	unknown	no prev mammary lesion	no PML	no	no	single	10	T1	10	10 to 19	0 to 19	1-10mm

Histo ID	Location MG	Lymph node	Location Abd/Th	Side	N3categ	Date LN metastasis	N2categ	M3categ	M2categ	WHO stage with pT	WHO stage with pT 3categ	Histo stage 5categ	Histo stage 12 3A-3B-4	Histo stage 1-2 3-4	Type of surgery 5categ	Type of surgery 4categ	Chemotherapy	Local Progression	Date local progression	LP days	LP censure	Other MT	Recurrence 1	Recurrence and surgery	LP and surgery 5 categ	LP and surgery 3 categ
a0805303	M4	unsampled	abdominal	right	unsampled	unknown	N0uNX	M0	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage IA	Stage IA	Stage II	half of the chain	half of the chain	no	Recurrence	22/05/2010	754	1	no other MT	recurrence	rec unsampled	rec unsampled	Unremoved LP
a0814869	M4	unsampled	abdominal	right	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage I	Stage IA	Stage I	mastectomy	mastectomy	no	Other mammary tumor	09/11/2009	345	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT w surgery	LP w surgery
a0805355	M4	unsampled	abdominal	left	unsampled	unknown	N0uNX	M0	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage I	Stage IA	Stage I	half of the chain	half of the chain	no	Recurrence & OMT	13/06/2009	409	1	other MT	recurrence	rec w surgery	rec w surgery	LP w surgery
2018-0889	multiple	unsampled	both thoracic and abdominal	both sides	unsampled	unknown	N0uNX	M0	M0-MX	felstage 2	felstage 1-2	Stage II	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	Other mammary tumor	19/04/2021	1152	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT w surgery	LP w surgery
2019-3493	M4	unsampled	abdominal	right	metastasis	26/02/2022	N1	MX	M0-MX	felstage 3	felstage 3	Stage IA	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	Other mammary tumor	26/02/2022	950	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT w surgery	LP w surgery
2019-5416	M2	inginal	thoracic	right	N0	none	N0uNX	M0	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage I	Stage IA	Stage I	whole chain	whole chain	no	Recurrence	07/11/2023	1455	1	no other MT	recurrence	rec w surgery	rec w surgery	LP w surgery
2021-0115	M1	unsampled	thoracic	left	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage IA	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	Recurrence	15/06/2021	153	1	no other MT	recurrence	rec unsampled	rec unsampled	Unremoved LP
2021-0398	M2	unsampled	thoracic	right	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 2	felstage 1-2	Stage IB	Stage IB	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	None	15/01/2023	718	0	no other MT	no recurrence	no recurrence	no LP	no LP
2021-0450	M2	unsampled	thoracic	right	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 2	felstage 1-2	Stage II	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	None	12/07/2024	1262	0	no other MT	no recurrence	no recurrence	no LP	no LP
2021-0556	M2	inginal	thoracic	right	N0	none	N0uNX	M0	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage I	Stage IA	Stage I	whole chain	whole chain	no	Other mammary tumor	01/07/2024	1243	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT unremoved	Unremoved LP
2021-1064	M4	inginal	abdominal	left	metastasis	26/02/2021	N1	MX	M0-MX	felstage 3	felstage 3	Stage IB	Stage IB	Stage II	lumpectomy	lumpectomy	no	None	15/07/2022	504	0	no other MT	no recurrence	no recurrence	no LP	no LP
2021-1105	multiple	unsampled	abdominal	both sides	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage IA	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	None	15/03/2021	17	0	no other MT	no recurrence	no recurrence	no LP	no LP
2021-1665	M1	unsampled	thoracic	right	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage IA	Stage IA	Stage II	mastectomy	mastectomy	no	Recurrence & OMT	25/05/2022	426	1	other MT	recurrence	rec w surgery	rec w surgery	LP w surgery
2021-1669	unsampled	unsampled	left	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage I	Stage IA	Stage I	mastectomy	mastectomy	no	None	15/12/2023	1004	0	no other MT	no recurrence	no recurrence	no LP	no LP	
2021-2281	M1	axillary	thoracic	left	metastasis	12/04/2021	N1	M0	M0-MX	felstage 3	felstage 3	Stage IA	Stage IA	Stage II	whole chain	whole chain	no	Other mammary tumor	15/06/2021	64	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT unremoved	Unremoved LP
2021-2605	M2	inginal	thoracic	right	unsampled	unknown	N0uNX	MX	M0-MX	felstage 1	felstage 1-2	Stage IA	Stage IA	Stage II	whole chain	whole chain	no	Other mammary tumor	03/05/2021	0	1	other MT	no recurrence	no recurrence	OMT unremoved	Unremoved LP

Histo ID	TTR Time to recurrence (days)	TTR censure	Distant metastasis 4 categ	Distant metastasis 2 categ	Date distant metastasis	TTM Time to distant metastasis days	TTM censure	Progression RIM	RIM days	RIM censure	Progression RNM types only post surgery	Progression (R, N or M) yes-no only post surgery	RNM post surgery days	RNM post surgery censure	RNM post surgery days	RNM post surgery censure	Progression RNM types any time	Progr RNM any time 3categ	RNM any time days	RNM any time censure	RNM anytime days	RNM anytime censure
a0805303	754	1	unknown	No or unknown	N/A	757	0	progression	754	1	R	yes	754	1	754	1	R1N0M0	yes	754	1	754	1
a0814869	502	0	metastasis-proven	Meta-proven or susp	15/03/2010	471	1	progression	471	1	M	yes	471	1	345	1	R0N0M1	yes	471	1	471	1
a0805355	409	1	none	No or unknown	N/A	1135	0	progression	409	1	R	yes	409	1	409	1	R1N0M0	yes	409	1	409	1
2018-0889	1152	0	unknown	No or unknown	N/A	1152	0	unknown	1152	0	no RNM post surgery	none	1152	0	1152	0	R0N0M0	no RNM	1152	0	1152	0
2019-3493	950	0	unknown	No or unknown	N/A	950	0	unknown	950	0	N	yes	950	1	950	1	R0N1M0	yes	950	1	950	1
2019-5416	1455	1	none	No or unknown	N/A	1522	0	progression	1455	1	R	yes	1455	1	1455	1	R1N0M0	yes	1455	1	1455	1
2021-0115	153	1	unknown	No or unknown	N/A	518	0	progression	153	1	R	yes	153	1	153	1	R1N0M0	yes	153	1	153	1
2021-0398	718	0	unknown	No or unknown	N/A	718	0	unknown	718	0	no RNM post surgery	none	718	0	718	0	R0N0M0	no RNM	718	0	718	0
2021-0450	1262	0	unknown	No or unknown	N/A	1262	0	unknown	1262	0	no RNM post surgery	none	1262	0	1262	0	R0N0M0	no RNM	1262	0	1262	0
2021-0556	1251	0	unknown	No or unknown	N/A	1251	0	unknown	1251	0	no RNM post surgery	none	1251	0	1243	0	R0N0M0	no RNM	1251	0	1243	1
2021-1064	504	0	unknown	No or unknown	N/A	504	0	unknown	504	0	no RNM post surgery	none	504	0	504	0	R0N1M0	yes	0	1	0	1
2021-1105	17	0	unknown	No or unknown	N/A	17	0	unknown	17	0	no RNM post surgery	none	17	0	17	0	R0N0M0	no RNM	17	0	17	0
2021-1665	426	1																				

Histo ID	Distant or nodal metastasis end	Date distant or nodal metastasis	TTNM days Time to distant or nodal metastasis	Metastasis sites	TTNM censure	Date of last contact	Status-1yr	1yr specific survival censure	1yr OS censure	Status 2yrs	2yrs specific survival censure	2yrs OS censure	Status end	Specific survival censoring End of study	OS censure End of study	Date of death	Cause of death	Cause of death 2	Survival after diagnosis (days)	Survival after diagnosis (years)	DFS censure	DFS days	Mode of death
a0805303	unknown	N/A	757	N/A	0	25/05/2010	alive	0	0	alive	0	0	dead	1	1	25/05/2010	cancer-related	CRD untreated LP	757		1	754	euthanasia
a0814869	yes	15/03/2010	471	lungs	1	15/04/2010	alive	0	0	dead	1	1	dead	1	1	15/04/2010	cancer-related	CRD M1 proven	502		1	345	euthanasia
a0805355	no	N/A	1135	N/A	0	09/06/2011	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	1135		1	409	alive
2018-0889	unknown	N/A	1152	N/A	0	19/04/2021	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	1152	3,2			alive
2019-3493	yes	28/02/2022	950	lymph node	1	28/02/2022	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	950	2,6			alive
2019-5416	no	N/A	1522	N/A	0	13/01/2024	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	1522	4,2			alive
2021-0115	unknown	N/A	518	N/A	0	15/06/2022	alive	0	0	dead	1	1	dead	1	1	15/06/2022	cancer-related	CRD untreated LP	518	1,4			unknown
2021-0398	unknown	N/A	718	N/A	0	15/01/2023	alive	0	0	dead	0	1	dead	0	1	15/01/2023	unrelated to cancer	unrelated to cancer	718	2,0			unknown
2021-0450	unknown	N/A	1262	N/A	0	12/07/2024	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	1262	3,5			alive
2021-0556	unknown	N/A	1251	N/A	0	09/07/2024	alive	0	0	alive	0	0	alive	0	0	alive	alive	alive	1251	3,4			alive
2021-1064	yes	26/02/2021	0	lymph node	1	15/07/2022	alive	0	0	dead	1	1	dead	1	1	15/07/2022	cancer-related	CRD cancer cachexia	504	1,4			unknown
2021-1105	unknown	N/A	17	N/A	0	15/03/2021	dead	1	1	dead	1	1	dead	1	1	15/03/2021	cancer-related	CRD cancer cachexia	17	0,0			unknown
2021-1665	unknown	N/A	508	N/A	0	15/08/2022	alive	0	0	dead	1	1	dead	1	1	15/08/2022	cancer-related	CRD untreated LP	508	1,4			euthanasia
2021-1669	unknown	N/A	1004	N/A	0	15/12/2023	alive	0	0	alive	0	0	dead	1	1	15/12/2023	cancer-related	CRD cancer cachexia	1004	2,8			unknown
2021-2281	yes	12/04/2021	0	lymph node	1	18/06/2021	dead	1	1	dead	1	1	dead	1	1	18/06/2021	cancer-related	CRD untreated LP	67	0,2			unknown
2021-2605	yes	07/04/2022	339	lungs	1	07/04/2022	dead	1	1	dead	1	1	dead	1	1	07/04/2022	cancer-related	CRD M1 proven	339	0,9			euthanasia

Histo ID	Histological type	Histological type 4 categ	GEE T	GEE NP	GEE M	Grade : points	Elston & Ellis grade	GEE Zcate g	Mitotic index in 10 fields	MME E	MME points	MME grade	Squamous differentiation	LVI after LMO2	Dermal infiltration	Cutaneous ulceration	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	Inflammation	TLSouLA	Inflammation pT 6categ	TLS 3categ	TLS 2categ	Inflammation pT 04vs5	Inflammation on pT 02vs34vs5
a0805303	cribriform	cribriform	1	2	3	6	II	GEE12	125		6	II	no SD	LVI+	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	no inflammation	0-TLS	inf1	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
a0814869	cribriform	cribriform	2	2	3	7	II	GEE12	97		7	II	no SD	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	no necrosis	no inflammation	0-TLS	inf2	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
a0805355	cribriform	cribriform	2	3	3	8	III	GEE3	34		6	II	no SD	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	no inflammation	0-TLS	inf2	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
2018-0889	tubulopapillary	tubulopapillary	2	2	2	6	II	GEE12	12	1	5	I	no SD	LVIveg	dermal infiltration	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf3	TLS+	TLS+	inf04	inf34
2019-3493	tubulopapillary	tubulopapillary	1	3	1	5	I	GEE12	4	1	5	I	no SD	LVI+	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	no necrosis	no inflammation	0-TLS	inf1	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
2019-5416	tubulopapillary	tubulopapillary	1	2	1	4	I	GEE12	2	1	4	I	no SD	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	no muscle inf	Complete excision	no necrosis	no inflammation	0-TLS	inf1	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
2021-0115	tubulopapillary	tubulopapillary	2	3	3	8	III	GEE3	29	1	6	II	Squamous differentiation	LVI+	dermal infiltration	no cut ulcer	no muscle inf	incomplete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf5	TLS+	TLS+	inf5	inf5
2021-0398	solid	solid	3	3	3	9	III	GEE3	88	3	9	III	Squamous differentiation	LVI+	dermal infiltration	no cut ulcer	Muscle infiltration	incomplete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf3	LymphAggr	0-TLS	inf04	inf34
2021-0450	tubulopapillary	tubulopapillary	1	3	3	7	II	GEE12	26	1	5	I	Squamous differentiation	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	incomplete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf5	TLS+	TLS+	inf5	inf5
2021-0556	papillary	tubulopapillary	1	3	1	5	I	GEE12	8	1	5	I	Squamous differentiation	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	no muscle inf	incomplete excision	no necrosis	inflammation	0-TLS	inf3	0-TLS	0-TLS	inf04	inf34
2021-1064	papillary	tubulopapillary	1	3	2	6	II	GEE12	16	1	5	I	Squamous differentiation	LVI+	dermal infiltration	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf4	LymphAggr	0-TLS	inf04	inf34
2021-1105	papillary	tubulopapillary	2	3	3	8	III	GEE3	30	1	6	II	Squamous differentiation	LVI+	no dermal inf	no cut ulcer	no muscle inf	Complete excision	no necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf3	LymphAggr	0-TLS	inf04	inf34
2021-1665	adenosquamous	solid	2	3	3	8	III	GEE3	48	2	7	II	Squamous differentiation	LVI+	dermal infiltration	cutaneous ulceration	no muscle inf	incomplete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf4	TLS+	TLS+	inf04	inf34
2021-1669	papillary	tubulopapillary	1	2	2	5	I	GEE12	11	1	4	I	Squamous differentiation	LVIveg	no dermal inf	no cut ulcer	no muscle inf	Complete excision	Central necrosis	no inflammation	0-TLS	inf2	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02
2021-2281	solid	solid	2	3	3	8	III	GEE3	28	1	6	II	Squamous differentiation	LVI+	dermal infiltration	no cut ulcer	no muscle inf	incomplete excision	Central necrosis	inflammation	TLSouLA+	inf4	LymphAggr	0-TLS	inf04	inf34
2021-2605	papillary	tubulopapillary	1	3	2	6	II	GEE12	12	1	5	I	Squamous differentiation	LVI+	no dermal inf	no cut ulcer	Muscle infiltration	Complete excision	Central necrosis	no inflammation	0-TLS	inf2	0-TLS	0-TLS	inf04	inf02

**Marine RICHARD**

**ÉVOLUTION DES CARACTÉRISTIQUES DES CARCINOMES MAMMAIRES  
INVASIFS FÉLINS ET LEUR SURVIE ASSOCIÉE ENTRE 2004 ET 2023**

EVOLUTION OF THE CHARACTERISTICS OF FELINE INVASIVE MAMMARY  
CARCINOMAS AND THEIR ASSOCIATED SURVIVAL BETWEEN 2004 AND 2023

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire** : Nantes, le 21/10/2024

**RÉSUMÉ**

Étant donné qu'aucune étude précédente n'a examiné l'évolution des caractéristiques des carcinomes mammaires chez les chattes au fil du temps, cette thèse constitue une avancée innovante en oncologie vétérinaire.

Cette étude expérimentale a d'abord consisté à collecter les données épidémiologiques, cliniques et histologiques de toutes les chattes diagnostiquées entre 2021 et 2023 avec un carcinome mammaire invasif à LabOniris (secteur histopathologie animale). Ensuite, une enquête de suivi a été réalisée auprès des vétérinaires et propriétaires pour évaluer les risques de progression du cancer, ainsi que les probabilités de survie globale et spécifique. Enfin, cette cohorte récente, constituée de 213 chattes dont 71 avec suivi complet, a pu être comparée à une cohorte historique de 350 chattes diagnostiquées d'un carcinome mammaire invasif dans le même laboratoire entre 2004 et 2010.

Les principales différences entre la cohorte historique et la cohorte récente incluent une proportion plus élevée de chattes stérilisées et un statut des marges plus fréquemment négatif (marges saines) dans la cohorte récente. Cependant, le pronostic des chattes, toutes traitées par chirurgie seule (sans chimiothérapie), n'a pas montré d'amélioration significative en quinze ans.

Les résultats obtenus ouvrent la voie à de nouvelles études pronostiques et pathogéniques sur les carcinomes mammaires félines, reconnus comme d'excellents modèles animaux pour les formes agressives de cancers du sein chez l'humain.

**MOTS CLÉS :**

- CARCINOME MAMMAIRE
- CHATTE
- SURVIE
- MORTALITÉ
- ÉPIDÉMIOLOGIE
- HISTOPATHOLOGIE
- FACTEUR PRONOSTIQUE
- ÉTUDE COMPARATIVE
- ÉTUDE RETROSPECTIVE

**DATE DE SOUTENANCE** : 21 octobre 2024

