

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE - ONIRIS

ANNEE 2020

**VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION
INTRATUMORALE, PERITUMORALE ET DES
STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES DANS LES
CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FELINS**

THESE
pour le
diplôme d'Etat de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 29 octobre 2020
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Mathilde Marie Katia PLE

Née le 08/03/1996 à Evreux (27)

JURY

Président : Monsieur Jean-Marc CLASSE, Professeur à la Faculté de Médecine de
Nantes

Membres :

Rapporteur : Madame Frédérique NGUYEN, Maître de conférences à ONIRIS

Assesseur : Monsieur Jean-François BRUYAS, Professeur à ONIRIS



UNIVERSITÉ DE NANTES



École Nationale
Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE - ONIRIS

ANNEE 2020

**VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION
INTRATUMORALE, PERITUMORALE ET DES
STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES DANS LES
CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FELINS**

THESE
pour le
diplôme d'Etat de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 29 octobre 2020
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Mathilde Marie Katia PLE

Née le 08/03/1996 à Evreux (27)

JURY

Président : Monsieur Jean-Marc CLASSE, Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres :

Rapporteur : Madame Frédérique NGUYEN, Maître de conférences à ONIRIS

Assesseur : Monsieur Jean-François BRUYAS, Professeur à ONIRIS



ENSEIGNANTS-CHERCHEURS ET ENSEIGNANTS D'ONIRIS



Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Hervé POULIQUEN - adjoint : Emmanuel JAFFRES		
Nutrition et endocrinologie	Patrick NGuyen* (Pr)	
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude Desfontis (Pr) Yassine Mallem (Pr) Antoine Rostang (MCC)	Martine Kammerer (Pr) Hervé Pouliquen* (Pr)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie Bach (Pr) Lionel Martignat (Pr)	Julie Herve (MC) Grégoire Mignot (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme Abadie* (MC) Laetitia Jaillardon* (MC)	Marie-Anne Colle* (Pr) Frédérique Nguyen* (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François Meurens (Pr) Jean-Louis Pellerin* (Pr)	Emmanuelle Moreau (MC HDR) Hervé Sebbag (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément Cataneo (MC) Laurent Le Thuaut (MC) Thierry Serot (Pr)	Joëlle Grua (MC) Carole Prost (Pr) Florence Texier (MC)
Microbiotech	Géraldine Boue (MC) Emmanuel Jaffres (MC) Raouf Tareb (MCC) Bénédicte Sorin (IE)	Nabila Haddad (MC) Mathilde Mosser (MC) Hervé Prevost (Pr)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Alain CHAUVIN - adjoint : Raphaël GUATTEO		
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel Cappelier* (Pr) Michel Federighi (Pr) Catherine Magras* (Pr) Fanny Renois -Meurens (MC)	Eric Dromigny (MC HDR) Bruno Le Bizec (Pr) Marie-France Pilet(Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien Assie* (MC) Isabelle Breyton (MC) Alain Douart* (MC) Mily Leblanc Maridor (MC) Anne Relun (MCC)	Catherine Belloc* (Pr) Christophe Chartier* (Pr) Raphaël Guatteo* (Pr)
Parasitologie, aquaculture, Faune sauvage	Albert Agoulon (MC) Suzanne Bastian (MC) Ségolène Calvez (MC) Alain Chauvin* (Pr) Nadine Ravinet (MC)	Alain Chauvin* (Pr) Nadine Ravinet (MC)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole Peroz (MC)	Nathalie Ruvoen* (Pr)
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie Bareille* (Pr) François Beaudou* (Pr) Christine Fourichon* (Pr HDR) Aurélien Madouasse (MC)	Henri Dumon* (Pr) Nora Navarro-Gonzalez (MCC) Lucile Martin (Pr)

Département DSC Sciences Cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – adjoint : Olivier GAUTHIER		
Anatomie comparée	Eric Betti (MC) Claude Guintard (MC)	Claire Douart (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric Aguado (MC HDR) Eric Goyenvallé (MC HDR) Caroline Tessier* (MC)	Olivier Gauthier (Pr) Béatrice Lijour (MC) Gwénola Touzot-Jourde* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick Bourdeau* (Pr)	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora Bouhsina (MCC) Anne Courouce * (Pr) Amandine Drut* (MC) Catherine Ibisch (MC) Odile Senecat (MC)	Nicolas Chouin (MC) Jack-Yves Deschamps (Pr) Marion Fusellier-Tesson (MC) Françoise Roux* (Pr)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil Bencharif (MC HDR) Jean-François Bruyas* (Pr)	Lamia Briand (MC HDR) Francis Fieni* (Pr)
Département GPA Génie des Procédés Alimentaires		
Responsable : Olivier ROUAUD - adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN		
Lionel Boillereaux (Pr) Marie De Lamballerie (Pr) Francine Fayolle (Pr) Vanessa Jury (MC) Alain Lebail (Pr) Jean-Yves Monteau (MC HDR) Laurence Pottier (MC) Cyril Toublanc (MC)	Sébastien Curet Ploquin (MC) Dominique Della Valle (MC HDR) Michel Havet (Pr) Emilie Korbel (MCC) Catherine Loisel (MC) Olivier Rouaud (Pr) Eve-anne Norwood (MCC)	
Département MSC Management, Statistiques et Communication		
Responsable : Michel SEMENOU - adjoint Pascal BARILLOT		
Mathématiques, statistiques, Informatique	Véronique Cariou (MC) El Mostafa Qannari (Pr) Chantal Thorin (Pr AG.)	Philippe Courcoux (MC) Michel Semenou (MC) Evelyne Vigneau (Pr)
Economie, gestion	Pascal Barillot(MC) Florence Beaugrand (MC) Sonia EL Mahjoub (MC) Samira Rousseliere (MC)	Ibrahima Barry (MCC) Sibylle Duchaine (MC) Jean-Marc Ferrandi (Pr)
Langues et communication	Marc Bridou (PLPa) David Guyler (ens. cont.) Shaun Meehan (ens. cont.)	Franck Insignares (IE) Linda Morris (PCEA)
<p>BTS : Laurence Freret (PCEA) Christophe Caron (PLPA), Pascale Fleury (PCEA), Virginie Magin (Ens. Cont.), Françoise Brichet (IAE), Pr émérite : Poncelet</p> <p>Guide de lecture des tableaux :</p> <p>Pr : Professeur, Pr. AG : Professeur agrégé. MC : maître de Conférences, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, IE : Ingénieur d'Etudes ; IAE : Ingénieur de l'Agriculture et de l'Environnement ; ens. cont.: enseignant contractuel; HDR : Habilité à Diriger des Recherches</p> <p>* Vétérinaire spécialiste d'une spécialité européenne, américaine ou française</p>		

La reproduction d'extraits est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée comme suit :

PLE M. (2020). Valeur pronostique de l'inflammation intratumorale, péritumorale et des structures lymphoïdes tertiaires dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes- Atlantique, 341 pages.

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

A Monsieur Jean-Marc CLASSE,

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes,

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

Hommages respectueux.

A Madame Frédérique NGUYEN,

Maître de conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à ONIRIS,

Pour m'avoir encadrée depuis mon arrivée à l'école, de maître de stage à maître de thèse. Pour ce sujet de thèse particulièrement intéressant et vos explications très fluides. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de l'écriture de ce manuscrit.

Sincères remerciements.

A Monsieur Jean-François BRUYAS,

Professeur en Biotechnologie et Pathologie de la Reproduction à Oniris,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse, pour votre disponibilité et votre gentillesse,

Sincères remerciements.

A ma famille,

A ma Maman, à notre inégalable complicité.

Merci pour ces belles valeurs que tu m'as transmises. Pour tes conseils, ta présence et ton amour au quotidien. Tu as toute mon admiration et ma reconnaissance éternelle.

A Stéphane, le meilleur papa de coeur de tout l'univers.

Tu es la personne la plus gentille et généreuse que je connaisse. Merci pour ton amour, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A ma Dadou. Tu es un modèle à suivre pour toutes ces femmes qui, comme toi, ont réussi à vaincre cette maladie, et pour toutes celles qui se battent encore. Pour tous ces doux instants partagés toutes les deux, pour ton optimisme et ta belle vision de la vie.

A mon Papi, pour ta générosité et ton sens de l'humour incomparable, pour tes délicieux steaks tartares et tes spritz. Merci de m'avoir transmis ce côté « bon-vivant ».

A Nico et Séverine, pour ces petites soirées que j'adore passer avec vous, pour votre gentillesse et votre joie de vivre.

A Grégory et Delphine, pour tous ces bons moments passés ensemble et en particulier l'été dernier, merci de m'avoir fait découvrir votre belle région.

A Antoine, mon petit frère déjà plus grand que moi, pour ton esprit volontaire et tenace, continue à ne rien lâcher.

A tous **mes petits cousins et cousines,** qui me mettent du baume au coeur à chaque fois que je les vois.

A Coco, la meilleure marraine que l'on puisse avoir. J'espère que l'on pourra se refaire un week-end ensemble prochainement.

A Vincent, que je connais depuis peu mais que j'apprécie déjà énormément. Merci pour la bonne humeur que tu dégages au quotidien.

A **Lorène**, mon humaine préférée. Pour ton mélange de folie et de sagesse. Pour toutes les per(p)ipéties qu'on a vécu ensemble, pour ces heures de vocaux échangés. Merci d'être une amie en or.

A tous les copains de prépa qui m'ont accompagnée pendant ces deux longues années. Une pensée particulière pour **Thibaut**, sans qui je ne serais probablement pas là aujourd'hui.

Aux copines du Groupe de Soutien et l'Amour :

A **Laura**, pour ta belle nature et ton amitié sincère. Bon courage pour cette année bien occupée mais riche de connaissances, je sais que tu vas y arriver !

A **Ellie**, pour ton précieux soutien depuis le début. Pour tous ces petits repas et thés partagés ensemble. Et ce n'est que le début.

A **Charlotte**, pour ton authenticité, pour toutes ces soirées, apéros et discussions qui j'espère perdureront encore longtemps.

A **Chloé**, notre Barbie nationale. Pour ton enthousiasme contagieux, tes superbes goûts musicaux et ton grain de folie.

A **Océane**, pour tous les merveilleux souvenirs et fou rires que l'on a partagés.

A **Lisa**, merci pour ta philosophie de vie et la sérénité que tu dégages.

A mon groupe de clinique de cette (courte) année,

A **Sidonie**, merci pour ta belle amitié, nos années de collocation, nos randonnées mémorables, nos discussions interminables avant de dormir, nos soirées endiablées. Merci pour tous ces moments passés ensemble et ceux à venir. J'ai hâte de venir te voir dans ta montagne !

A **Gégé**, merci de m'avoir fait rire au quotidien. Très heureuse de savoir qu'on va pouvoir passer encore pleins de chouettes moments ensemble.

A **Julien**, pour tes jeux de mots mémorables, ton esprit vif et brillant. C'est toujours un plaisir d'échanger avec toi. Tu feras un super chirurgien.

A **Sandra**, une très jolie découverte de cette année. Merci pour ta bienveillance, ton calme et ta gentillesse.

Je réitère mon invitation pour un prochain repas clinique de Noël tous ensemble !

A **Albane**, merci pour ces cinq belles années passées à tes côtés. A tout ce qu'on a partagé ensemble, la Corse, les week-end campagne, jeux de société et cueillette de champignons, l'Ile aux moines dernièrement. Je te souhaite que du bonheur pour la suite.

A **Léa**, un rayon de soleil pleine d'humour et de belles valeurs, à notre amour commun pour les sushis (à quand les prochains?). Bon courage pour cette année à Atlantia, ils ont de la chance de t'avoir !

A **Pelpel** (la plus belle), pour ta joie de vivre au quotidien, tu sais profiter de chaque instant avec simplicité et sincérité. J'espère te revoir très vite.

A **Marion**, à tout ce qu'on a vécu ensemble, à notre année colloc, aux nuits communes « post pipis de chats », Quiberon, Budapest... Merci pour cette dernière semaine passée toutes les deux à Nantes qui m'a fait énormément plaisir (malgré les galères administratives!).

Aux copains Erasmus qui ont partagé mon voyage en Finlande, en particulier **Antoine**, **Victor**, et la « No one team » **Eleonore** et **Inge** ! A toutes les belles rencontres que j'ai pu faire là bas.

A tous les copains **DAP** et du **Collectif**, pour la folle ambiance qui émane de ce groupe, pour toutes ces années passées à vos côtés. J'espère qu'on continuera encore à ramener la coupe à la maison tous ensemble.

Au petit groupe du BH, **Housty**, **Ronan**, **Rompi**, **Seb**, **Rapha**, **David** : merci d'avoir égayé les mardis soirs de ces derniers mois !

A **Clarisse**, à cette belle retrouvaille. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi autour d'une bière ou d'un perrier, à Montpellier, à Saint-Malo, à Nantes ou à Paris. A tous nos délires passés et futurs. A toutes nos confidences. Viens vite passer un week-end chez moi !

A **Anne-Lou**, à tous les souvenirs de lycée que j'ai avec toi. Merci pour ce petit verre dernièrement, au plaisir de te revoir très prochainement !

A l'équipe de la Clinique Vétérinaire des Ocres : **Leïla**, **Cindy**, **Julie** et **Anaïs**, merci pour votre pédagogie et votre patience, je n'aurais pas pu rêver meilleur premier remplacement.

A **Khaleesi**, qui au moment où j'écris ces lignes vérifie que je ne l'oublie pas avec un regard et des ronronnements insistants. Merci d'être là pour moi (quand tu le décides).

A **Dorian**,

Un grand merci pour cette année passée à tes côtés, riche en simplicité, complicité et évidence.

Pour le bonheur et la stabilité que tu m'apportes. Pour avoir rythmé le confinement par ta bonne humeur constante.

Et tout simplement pour la magnifique personne que tu es.

A tout ce qu'il nous reste à découvrir ensemble...

(P.S : Merci d'avoir sauvé la bibliographie de cette thèse avec ta patience légendaire)

Tables des matières

Remerciements.....	7
Tables des matières	13
Liste des tableaux	25
Liste des illustrations.....	34
Liste des abréviations	41
CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS.....	45
INTRODUCTION.....	47
I. Similitudes entre les cancers du sein chez la Femme et les carcinomes mammaires félines.....	47
A. Données épidémiologiques, facteurs de risques et de pronostic	47
B. Diversité et hétérogénéité des tumeurs mammaires chez la Femme et chez la Chatte	50
C. Implications thérapeutiques	56
II. L'inflammation dans les cancers du sein.....	61
A. Le système immunitaire dans les cancers du sein	61
1. Les lymphocytes T.....	61
2. Les lymphocytes B.....	62
3. Les cellules NK (Natural Killer).....	63
4. Les macrophages.....	63
5. Les cellules dendritiques.....	64
6. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.....	64
7. Les cellules myéloïdes suppressives.....	65
B. Infiltration lymphocytaire intratumorale et péri tumorale dans les cancers du sein.....	66
C. Les structures lymphoïdes tertiaires dans les cancers du sein.....	77
III. L'inflammation dans les carcinomes mammaires félines.....	81
PARTIE EXPERIMENTALE.....	83
INTRODUCTION.....	84
MATERIELS ET METHODES	85
I. Matériels	85
A. Origine de la cohorte féline.....	85
B. Critères d'inclusion	86

C. Critères d'exclusion	86
II. Suivi clinique des chattes	87
A. Données épidémio-cliniques concernant les chattes	87
B. Données cliniques concernant les carcinomes mammaires	87
C. Suivi clinique des chattes : récurrences, métastases, progression des carcinomes.....	88
D. Suivi clinique des chattes : cause de la mort, survie globale, survie spécifique	89
III. Méthodes histopathologiques	89
A. Confection des lames histopathologiques.....	89
B. Stade histologique des carcinomes : pT, pN, LVI, stade TNM.....	90
1. Taille tumorale pathologique.....	90
2. Stade ganglionnaire pathologique	90
3. Invasión lymphovasculaire (LVI).....	90
4. Stade histologique TNM d'après l'OMS pour les carcinomes mammaires félines	90
5. Stade histologique TNM d'après l'AJCC pour les carcinomes mammaires félines	91
C. Type histologique des carcinomes	92
D. Grade histologique des carcinomes.....	93
1. Critères : formation de tubes, pléomorphisme nucléaire, index mitotique.....	93
2. Grade histologique selon Elston et Ellis.....	93
E. Inflammation associée aux carcinomes mammaires invasifs félines : inflammation pérítumorale, intratumorale et structures lymphoïdes tertiaires	94
F. Autres données histopathologiques.....	95
IV. Méthodes immunohistochimiques	95
A. Généralités	95
B. Marqueurs immunohistochimiques utilisés pour le stade histologique des carcinomes.....	97
1. P63 : nature invasive ou in situ des carcinomes mammaires	97
2. Pancytokératine : aide à la recherche de métastases ganglionnaires.....	97
3. LMO2 : aide à la recherche d'invasión lymphovasculaire.....	97
C. Marqueurs immunohistochimiques utilisés pour le phénotypage des carcinomes mammaires	98
1. Récepteur alpha aux oestrogènes ER	100

2.	Récepteur à la progestérone PR.....	100
3.	Marqueur de prolifération Ki-67	100
4.	HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2).....	101
5.	Cytokératines basales CK5/6 et CK14	101
6.	EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).....	101
D.	Immunophénotypes des carcinomes mammaires invasifs	102
1.	Selon Nielsen et al. (2004)	102
2.	Selon Blows et al. (2010)	103
E.	Autres protéines détectées par immunohistochimie.....	104
V.	Méthodes statistiques	105
A.	Logiciels et tests statistiques utilisés	105
B.	Valeurs pronostiques des paramètres clinico-pathologiques.....	105
1.	Analyses de survie univariées	105
2.	Analyses de survie multivariées.....	106
RESULTATS	107	
PREMIERE PARTIE :	109	
DESCRIPTION DE LA COHORTE D'ETUDE.....	109	
I.	Description épidémio-clinique de la cohorte féline	109
II.	Description clinique des carcinomes mammaires félines invasifs ...	112
III.	Description histopathologique des carcinomes mammaires invasifs félines	114
IV.	Description immunohistochimique des carcinomes mammaires invasifs félines	118
DEUXIEME PARTIE :	123	
INTENSITE DE L'INFLAMMATION ASSOCIEE AUX CARCINOMES MAMMAIRES FELINS	123	
I.	Inflammation péri tumorale dans les carcinomes mammaires félines	123
A.	Localisation et quantification de l'inflammation péri tumorale.....	123
B.	Fréquence de l'inflammation péri tumorale	124
II.	Inflammation intratumorale dans les carcinomes mammaires félines	125
A.	Localisation et quantification de l'inflammation intratumorale.....	125
B.	Intensité de l'inflammation intratumorale.....	126
C.	Seuil pronostic	127

III. Structures lymphoïdes tertiaires dans les carcinomes mammaires félines127

A. Localisation et quantification des structures lymphoïdes tertiaires127

B. Fréquence des structures lymphoïdes tertiaires128

IV. Relations entre les paramètres de l'inflammation130

A. Dans la cohorte totale130

B. Dans la cohorte luminale.....131

C. Dans la cohorte triple-négative132

TROISIEME PARTIE :.....135

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TOTALE.....135

I. Données épidémiocliniques135

A. Inflammation péri tumorale135

B. Inflammation intratumorale136

C. Structures lymphoïdes tertiaires136

II. Données histopathologiques137

A. Inflammation péri tumorale137

1. Taille tumorale pathologique, stade ganglionnaire, stade histologique.....138

2. Type histologique140

3. Grade histologique141

4. Différenciation épidermoïde.....142

5. Infiltration dermique.....142

6. Invasion lymphovasculaire.....143

B. Inflammation intratumorale143

1. Taille tumorale pathologique et stade histologique.....144

2. Invasion lymphovasculaire.....145

C. Structures lymphoïdes tertiaires.....146

1. Taille tumorale pathologique.....146

2. Type histologique147

3. Pléomorphisme nucléolaire.....147

4. Différenciation épidermoïde.....148

5. Infiltration dermique.....148

6. Invasion lymphovasculaire.....148

III. Données immunohistochimiques	149
A. Inflammation péri tumorale	149
1. Expression du récepteur à la progestérone PR	149
2. Expression du marqueur basal EGFR	149
B. Inflammation intratumorale	150
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	152
1. Expression du récepteur à la progestérone PR.....	152
2. Cytokératine basale CK14.....	153

QUATRIEME PARTIE : ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE LUMINALE156

I. Données épidémiocliniques	156
A. Inflammation péri tumorale	156
B. Inflammation intratumorale	156
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	156
II. Données histopathologiques	157
A. Inflammation péri tumorale	157
1. Taille tumorale pathologique, stade ganglionnaire, stade histologique.....	158
2. Grade histologique	159
3. Infiltration dermique.....	160
4. Invasion lymphovasculaire.....	160
B. Inflammation intratumorale	161
1. Taille tumorale pathologique et stade histologique.....	161
2. Différenciation épidermoïde.....	162
3. Infiltration dermique.....	163
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	163
1. Taille tumorale pathologique.....	163
2. Grade histologique	164
3. Infiltration dermique.....	165
III. Données immunohistochimiques	165
A. Inflammation péri tumorale	165
1. Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....	166
2. Expression du récepteur à la progestérone PR.....	167

B. Inflammation intratumorale	167
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	167
1. Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....	168
2. Expression du récepteur à la progestérone PR.....	168
3. Cytokératines basales CK14.....	169

CINQUIEME PARTIE :.....172

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TRIPLE-NEGATIVE.....172

I. Données épidémiocliniques172

A. Inflammation péri tumorale	172
B. Inflammation intratumorale	173
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	173

II. Données histopathologiques173

A. Inflammation péri tumorale	173
1. Taille tumorale pathologique.....	174
2. Type histologique	174
3. Grade histologique	175
4. Différenciation épidermoïde.....	176
5. Invasion lymphovasculaire.....	176
B. Inflammation intratumorale	176
1. Taille tumorale pathologique.....	177
2. Invasion lymphovasculaire.....	178
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	178
1. Type histologique	178
2. Différenciation épidermoïde.....	179
3. Invasion lymphovasculaire.....	179

III. Données immunohistochimiques179

A. Inflammation péri tumorale	179
B. Inflammation intratumorale	180
C. Structures lymphoïdes tertiaires.....	181

SIXIEME PARTIE :188

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TOTALE.....188

I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes.....188

A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée.....189

1. Taille tumorale pathologique.....189
2. Stade ganglionnaire pathologique.....190
3. Métastases à distance au diagnostic.....191
4. Invasión lymphovasculaire.....192
5. Infiltration dermique.....193
6. Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....194
7. Expression du récepteur à la progestérone PR.....195
8. Inflammation péri-tumorale sévère.....196
9. Structures lymphoïdes tertiaires.....197

B. Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyses multivariées.....198

1. Modèle multivarié avec l'inflammation péri-tumorale sévère.....199
2. Modèle multivarié avec les TLS.....199

II. Survie globale.....200

A. Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée.....201

1. Stérilisation des chattes.....201
2. Taille tumorale pathologique.....202
3. Stade ganglionnaire pathologique.....203
4. Métastases à distance au diagnostic.....204
5. Grade histologique.....205
6. Invasión lymphovasculaire.....206
7. Ulcération cutanée.....207
8. Infiltration dermique.....208
9. Statut des marges.....209
10. Expression du récepteur à la progestérone PR.....210
11. Expression du marqueur basal EGFR.....211
12. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère.....212
13. Inflammation intratumorale.....213
14. Structures lymphoïdes tertiaires.....214

B. Estimations de la survie globale des chattes par analyses multivariées.....215

1. Modèle comprenant l'inflammation péritumorale215
2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale216
3. Modèle comprenant les TLS217

III. Survie spécifique218

A. Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée.....219

1. Stérilisation des chattes220
2. Taille tumorale pathologique.....220
3. Stade ganglionnaire pathologique222
4. Métastases à distance au diagnostic223
5. Invasión lymphovasculaire.....224
6. Ulcération cutanée.....225
7. Infiltration dermique.....226
8. Statut des marges.....227
9. Expression du récepteur à la progestérone PR228
10. Inflammation péritumorale modérée à sévère229
11. Inflammation intratumorale.....230
12. Structures lymphoïdes tertiaires231

B. Estimations de la survie spécifique des chattes par analyses de survie multivariées232

1. Modèle comprenant l'inflammation péritumorale232
2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale233
3. Modèle comprenant les TLS234

SEPTIEME PARTIE :238

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE LUMINALE238

I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux238

A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée.....239

1. Taille tumorale pathologique.....239
2. Stade ganglionnaire pathologique240
3. Métastases à distance au diagnostic241
4. Invasión lymphovasculaire.....242
5. Infiltration dermique.....243
6. Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....244

7.	Expression du récepteur à la progestérone PR	245
8.	Inflammation péri tumorale sévère.....	246
9.	Inflammation intratumorale.....	247
B.	Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes luminaires par analyses multivariées	248
1.	Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale sévère	249
2.	Modèle comprenant l'inflammation intratumorale	249
II.	Survie globale	250
A.	Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée	251
1.	Stérilisation des chattes	252
2.	Taille tumorale pathologique.....	252
3.	Stade ganglionnaire pathologique	254
4.	Grade histologique	255
5.	Invasion lymphovasculaire.....	256
6.	Ulcération cutanée.....	257
7.	Infiltration dermique.....	258
8.	Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....	259
9.	Expression du récepteur à la progestérone PR	260
10.	Inflammation péri tumorale modérée à sévère	261
11.	Structures lymphoïdes tertiaires	262
B.	Estimations de la survie globale par analyses multivariées	263
1.	Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale	263
2.	Modèle comprenant les TLS	263
III.	Survie spécifique	264
A.	Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée.....	265
1.	Stérilisation des chattes	266
2.	Taille tumorale pathologique.....	267
3.	Stade ganglionnaire pathologique	268
4.	Grade histologique	269
5.	Invasion lymphovasculaire.....	270
6.	Ulcération cutanée.....	271
7.	Infiltration dermique.....	272
8.	Expression du récepteur aux oestrogènes ER.....	273
9.	Expression du récepteur à la progestérone PR	274
10.	Inflammation péri tumorale modérée à sévère	275

11. Structures lymphoïdes tertiaires	276
B. Estimations de la survie spécifique par analyses multivariées.....	277
1. Modèle comprenant l'inflammation péri-tumorale	277
2. Modèle comprenant les TLS	278
HUITIEME PARTIE :.....	281
VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TRIPLE-NEGATIVE.....	281
I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes triple-négatifs	281
A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée.....	282
1. Métastases à distance au diagnostic	282
2. Invasión lymphovasculaire.....	283
3. Stade ganglionnaire pathologique	284
4. Expression de la cytokératine basales CK14.....	285
5. Structures lymphoïdes tertiaires	286
B. Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse multivariée.....	287
II. Survie globale	288
A. Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée	289
1. Stérilisation des chattes	290
2. Taille tumorale pathologique.....	291
3. Stade ganglionnaire pathologique	292
4. Métastases à distance au diagnostic	293
5. Invasión lymphovasculaire.....	294
6. Ulcération cutanée.....	295
7. Infiltration dermique.....	296
8. Statut des marges.....	297
9. Structures lymphoïdes tertiaires	298
B. Estimation de la survie globale par analyse multivariée	299
III. Survie spécifique	300
A. Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée.....	300
1. Stérilisation des chattes	301
2. Taille tumorale pathologique.....	301
3. Stade ganglionnaire pathologique	303

4.	Métastases à distance au diagnostic	304
5.	Invasion lymphovasculaire.....	305
6.	Ulcération cutanée.....	306
7.	Infiltration dermique.....	307
8.	Expression du marqueur basal EGFR	308
9.	Inflammation péri tumorale modérée à sévère	309
10.	Inflammation intratumorale.....	310
11.	Structures lymphoïdes tertiaires	311
B.	Estimation de la survie spécifique par analyses multivariées	312
1.	Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale	312
2.	Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale	312
3.	Modèle comprenant les TLS	313
DISCUSSION		321
I. Intensité et fréquence de l'inflammation dans les carcinomes mammaires invasifs.....		321
A.	Inflammation péri tumorale	321
B.	Inflammation intratumorale	322
C.	Structures lymphoïdes tertiaires.....	323
II. Associations entre l'inflammation et les paramètres clinico- pathologiques des carcinomes mammaires		323
III. Valeur pronostique de l'inflammation dans les carcinomes mammaires invasifs.....		325
CONCLUSION.....		327
Sitographie		328
Bibliographie		329

Liste des tableaux

Tableau I - Version simplifiée de la classification TNM des cancers du sein selon l'AJCC	51
Tableau II - Stade clinique des cancers du sein selon la classification TNM	52
Tableau III - Résumé des études portant sur la valeur prédictive des TIL en termes de réponse aux traitements de chimiothérapie et sur la valeur pronostique des TIL	70
Tableau IV - Stade histologique des carcinomes mammaires félines adapté d'après l'OMS	91
Tableau V - Stade AJCC après adaptation aux carcinomes mammaires félines	92
Tableau VI - Critères du grading d'Elston et Ellis	93
Tableau VII - Grading histologique selon Elston et Ellis.....	94
Tableau VIII - Méthodes immunohistochimiques employées pour préciser le stade histologique.....	98
Tableau IX - Réactifs et protocoles d'immunohistochimie mis en œuvre pour l'immunophénotypage des carcinomes mammaires et des métastases ganglionnaires	99
Tableau X - Description épidémiologique des chattes (variables continues)	109
Tableau XI - Description épidémiologique des chattes (variables discontinues).....	110
Tableau XII - Description clinique des carcinomes mammaires invasifs félines (variable discontinues).....	112
Tableau XIII - Taille tumorale pathologique des carcinomes mammaires invasifs félines (valeurs continues).....	114
Tableau XIV - Description histopathologique des carcinomes mammaires invasifs félines (variables discontinues).....	114
Tableau XV - Stade histologique TNM des carcinomes mammaires invasifs félines d'après l'OMS et l'AJCC ..	116
Tableau XVI - Index mitotique des carcinomes mammaires invasifs félines (valeurs continues)	116
Tableau XVII - Grade histologique selon Elston et Ellis des carcinomes mammaires invasifs félines.....	117
Tableau XVIII - Index ER, PR, Ki-67, CK5/6, CK14 et EGFR des carcinomes mammaires invasifs félines.....	118
Tableau XIX - Description immunohistochimique des carcinomes mammaires félines (variables discontinues)	119
Tableau XX - Immunophénotypes des carcinomes mammaires invasifs félines.....	121
Tableau XXI - Attribution d'un nombre de points en fonction de l'intensité de l'inflammation péri-tumorale	123
Tableau XXII - Intensité de l'inflammation péri-tumorale dans les différentes cohortes	125
Tableau XXIII - Inflammation péri-tumorale sévère dans les différentes cohortes	125
Tableau XXIV - Pourcentage d'infiltration intratumorale dans les différentes cohortes	126
Tableau XXV - Fréquence de l'inflammation intratumorale dans les différentes cohortes	126
Tableau XXVI - Présence des TLS dans les différentes cohortes.....	128
Tableau XXVII - Association entre inflammation péri-tumorale et présence de TLS en cohorte totale	130
Tableau XXVIII - Association entre inflammation péri-tumorale et intratumorale en cohorte totale	130
Tableau XXIX - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte totale.....	131
Tableau XXX - Association entre inflammation péri-tumorale et présence de TLS en cohorte luminale	131
Tableau XXXI - Association entre inflammation péri-tumorale et intratumorale en cohorte luminale.....	131
Tableau XXXII - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte luminale ..	132
Tableau XXXIII - Association entre inflammation péri-tumorale et présence de TLS en cohorte triple-négative	132
Tableau XXXIV - Association entre inflammation péri-tumorale et intratumorale en cohorte triple-négative.....	133
Tableau XXXV - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte triple-négative	133
Tableau XXXVI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte totale.....	135
Tableau XXXVII - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le type de chirurgie réalisé dans la cohorte totale.....	136

Tableau XXXVIII - Association positive entre les TLS et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte totale.....	137
Tableau XXXIX - Association entre les TLS et le moment de la stérilisation dans la cohorte totale	137
Tableau XL - Association entre l'inflammation péri tumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories dans la cohorte totale.....	139
Tableau XLI - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et le stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte totale.....	139
Tableau XLII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte totale.....	140
Tableau XLIII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte totale.....	140
Tableau XLIV - Association entre l'inflammation péri tumorale et le type histologique dans la cohorte totale...	140
Tableau XLV - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et le grade histologique dans la cohorte totale.....	141
Tableau XLVI - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et le degré de différenciation dans la cohorte totale.....	141
Tableau XLVII - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte totale.....	142
Tableau XLVIII - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte totale.....	142
Tableau XLIX - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte totale.....	142
Tableau L - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale.....	143
Tableau LI - Association entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories dans la cohorte totale.....	144
Tableau LII - Association entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte totale.....	145
Tableau LIII - Association entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte totale.....	145
Tableau LIV - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale.....	146
Tableau LV - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte totale.....	147
Tableau LVI - Association entre les TLS et le type histologique dans la cohorte totale.....	147
Tableau LVII - Association positive entre les TLS et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte totale.....	147
Tableau LVIII - Association positive entre les TLS et la différenciation épidermoïde dans la cohorte totale.....	148
Tableau LIX - Association positive entre les TLS et l'infiltration dermique dans la cohorte totale.....	148
Tableau LX - Association positive entre les TLS et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale	148
Tableau LXI - Association négative entre l'inflammation péri tumorale et la positivité pour le récepteur PR au seuil de 10% dans la cohorte totale.....	149
Tableau LXII - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et la positivité au seuil de 60% pour le marqueur basal EGFR dans la cohorte totale.....	150
Tableau LXIII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour le récepteur ER au seuil de 0% dans la cohorte totale	151
Tableau LXIV - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour le récepteur ER au seuil de 1% dans la cohorte totale	151
Tableau LXV - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte totale.....	152
Tableau LXVI - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte totale.....	152

Tableau LXXVII - Bilan des associations entre l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans la cohorte totale	155
Tableau LXXVIII - Association entre les TLS et le moment de la stérilisation des chattes dans la cohorte luminale.....	157
Tableau LXXIX - Association entre les TLS et la latéralité de la chaîne mammaire atteinte dans la cohorte luminale.....	157
Tableau LXX - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale.....	158
Tableau LXXI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte luminale.....	159
Tableau LXXII - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte luminale.....	159
Tableau LXXIII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le grade histologique dans la cohorte luminale.....	159
Tableau LXXIV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte luminale.....	160
Tableau LXXV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte luminale.....	160
Tableau LXXVI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte luminale.....	161
Tableau LXXVII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale	161
Tableau LXXVIII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte luminale	162
Tableau LXXIX - Association positive entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte luminale	162
Tableau LXXX - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte luminale.....	162
Tableau LXXXI - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte luminale.....	163
Tableau LXXXII - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale.....	164
Tableau LXXXIII - Association positive entre les TLS et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte luminale.....	164
Tableau LXXXIV - Association positive entre les TLS et le grade histologique dans la cohorte luminale ...	165
Tableau LXXXV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour ER au seuil de 10% dans la cohorte luminale.....	166
Tableau LXXXVI - Association négative entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte luminale	167
Tableau LXXXVII - Association négative entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte luminale	167
Tableau LXXXVIII - Association positive entre les TLS et la positivité pour ER au seuil de 10% dans la cohorte luminale.....	168
Tableau LXXXIX - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte luminale.....	168
Tableau XC - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte luminale.....	168
Tableau XCI - Bilan des associations entre l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines luminaux	171
Tableau XCII - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le type de chirurgie réalisée dans la cohorte triple-négative	172
Tableau XCIII - Association positive entre les TLS et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte triple- négative	173
Tableau XCIV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories des carcinomes triple-négatifs.....	174

Tableau XCV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10 mm dans la cohorte triple-négative.....	174
Tableau XCVI - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le type histologique des carcinomes triple-négative	175
Tableau XCVII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le grade histologique dans la cohorte triple-négative	175
Tableau XCVIII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte triple-négative.....	175
Tableau XCIX - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte triple-négative	176
Tableau C - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative	176
Tableau CI - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories des carcinomes triple-négatifs.....	177
Tableau CII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative	178
Tableau CIII - Association entre les TLS et le type histologique dans la cohorte triple-négative	178
Tableau CIV - Association positive entre les TLS et la différenciation épidermoïde dans la cohorte triple-négative	179
Tableau CV - Association positive entre les TLS et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative	179
Tableau CVI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour EGFR au seuil de 60% dans la cohorte triple-négative.....	180
Tableau CVII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour ER dans la cohorte triple-négative	181
Tableau CVIII - Bilan des associations entre l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines triple-négatifs.....	184
Tableau CIX - Associations entre l'inflammation péri-tumorale et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes	185
Tableau CX - Associations entre l'inflammation intratumorale et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes	185
Tableau CXI - Associations entre les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes	186
Tableau CXII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	189
Tableau CXIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale	190
Tableau CXIV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	191
Tableau CXV - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	192
Tableau CXVI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	193
Tableau CXVII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	194
Tableau CXVIII - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	195
Tableau CXIX - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	196
Tableau CXX - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale sévère sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	197
Tableau CXXI - Influence défavorable des TLS sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale.....	198
Tableau CXXII - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri-tumorale dans la cohorte totale	199

Tableau CXXIII - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale.....	200
Tableau CXXIV - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	201
Tableau CXXV - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	202
Tableau CXXVI - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale	202
Tableau CXXVII - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	203
Tableau CXXVIII - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	204
Tableau CXXIX - Influence défavorable du grade histologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	205
Tableau CXXX - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	206
Tableau CXXXI - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	207
Tableau CXXXII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	208
Tableau CXXXIII - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	209
Tableau CXXXIV - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	210
Tableau CXXXV - Influence défavorable de la positivité pour EGFR au seuil de 60% sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale	211
Tableau CXXXVI -Influence défavorable de l'inflammation péri tumorale modérée à sévère sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale	212
Tableau CXXXVII -Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale.....	213
Tableau CXXXVIII - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale ...	214
Tableau CXXXIX - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte totale.....	216
Tableau CXL - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte totale	217
Tableau CXLI - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale	218
Tableau CXLII - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	220
Tableau CXLIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	221
Tableau CXLIV - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	221
Tableau CXLV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	222
Tableau CXLVI - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	223
Tableau CXLVII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	224
Tableau CXLVIII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	225
Tableau CXLIX - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	226

Tableau CL - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	227
Tableau CLI - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	228
Tableau CLII - Influence défavorable de l'inflammation péritumorale modérée à sévère sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	229
Tableau CLIII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale.....	230
Tableau CLIV - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale..	231
Tableau CLV - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péritumorale dans la cohorte totale	232
Tableau CLVI - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte totale	233
Tableau CLVII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale	234
Tableau CLVIII - Influence de l'inflammation péritumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte totale	236
Tableau CLIX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	239
Tableau CLX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	240
Tableau CLXI - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	241
Tableau CLXII - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	242
Tableau CLXIII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	243
Tableau CLXIV - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	244
Tableau CLXV - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale.....	245
Tableau CLXVI - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale.....	246
Tableau CLXVII - Influence défavorable de l'inflammation péritumorale sévère sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale.....	247
Tableau CLXVIII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale	248
Tableau CLXIX - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation péritumorale dans la cohorte luminale	249
Tableau CLXX - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte luminale.....	250
Tableau CLXXI - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	252
Tableau CLXXII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	253
Tableau CLXXIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale	253
Tableau CLXXIV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale	254
Tableau CLXXV - Influence défavorable du grade histologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	255
Tableau CLXXVI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	256
Tableau CLXXVII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	257

Tableau CLXXVIII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	258
Tableau CLXXIX - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale	259
Tableau CLXXX - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale	260
Tableau CLXXXI - Influence défavorable de l'inflammation péri tumorale sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale.....	261
Tableau CLXXXII - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale	262
Tableau CLXXXIII - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte luminale.....	263
Tableau CLXXXIV - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte luminale.....	264
Tableau CLXXXV - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	266
Tableau CLXXXVI - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale	267
Tableau CLXXXVII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	267
Tableau CLXXXVIII - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale	268
Tableau CLXXXIX - Influence défavorable du grade histologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	269
Tableau CXC - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	270
Tableau CXCI - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	271
Tableau CXCVI - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	272
Tableau CXCVII - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale	273
Tableau CXCVIII - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale	274
Tableau CXCV - Influence défavorable de l'inflammation péri tumorale modérée à sévère sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	275
Tableau CXCVI - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale.....	276
Tableau CXCVII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte luminale	277
Tableau CXCVIII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte luminale	278
Tableau CXCVIX - Influence de l'inflammation péri tumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte luminale.....	280
Tableau CC - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative.....	282
Tableau CCI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative.....	283
Tableau CCII - Influence défavorable du stade ganglionnaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte triple-négative	284
Tableau CCIII - Influence défavorable de la positivité pour CK14 au seuil de 15% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative.....	285
Tableau CCIV - Influence défavorable des TLS sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative.....	286

Tableau CCV - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative	288
Tableau CCVI - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	290
Tableau CCVII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	291
Tableau CCVIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative.....	291
Tableau CCIX - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	292
Tableau CCX - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	293
Tableau CCXI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative.....	294
Tableau CCXII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	295
Tableau CCXIII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	296
Tableau CCXIV - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	297
Tableau CCXV - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative	298
Tableau CCXVI - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative.....	299
Tableau CCXVII - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	301
Tableau CCXVIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	302
Tableau CCXIX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	302
Tableau CCXX - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	303
Tableau CCXXI - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	304
Tableau CCXXII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	305
Tableau CCXXIII - Influence favorable de l'absence d'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	306
Tableau CCXXIV - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative.....	307
Tableau CCXXV - Influence défavorable de la positivité pour EGFR au seuil de 60% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative.....	308
Tableau CCXXVI - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	309
Tableau CCXXVII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative	310
Tableau CCXXVIII - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative.....	311
Tableau CCXXIX - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri-tumorale dans la cohorte triple-négative.....	312
Tableau CCXXX - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte triple-négative.....	313
Tableau CCXXXI - Estimation du risque de décès lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative	314

Tableau CCXXXII - Influence de l'inflammation péritumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte triple-négative.....	316
Tableau CCXXXIII - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur l'intervalle sans progression dans les différentes cohortes.....	317
Tableau CCXXXIV - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie globale dans les différentes cohortes	318
Tableau CCXXXV - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie spécifique dans les différentes cohortes.....	319

Liste des illustrations

Figure 1 - Classification immunophénotypique selon le Consensus de St Gallen (2013).....	55
Figure 2 - Algorithme décisionnel de traitement des cancers du sein précoces (stade I à III) d'après Senkus et al.....	57
Figure 3 - Choix de traitement adjuvant systémique en fonction des types immunohistochimiques de cancer du sein d'après Senkus et al.....	58
Figure 4 - Interactions entre le microenvironnement immunitaire et les cellules tumorales dans le cancer du sein, d'après Dushyanthen et al.	65
Figure 5 - Exemple de carcinome sur coupe colorée H&E (x5) avec 10% de TIL directement au contact des cellules tumorales (flèche noire) et 80% de TIL dans le stroma tumoral (flèche rouge), d'après Adams et al. (2014).....	66
Figure 6 - TIL (Tumour Infiltrating Lymphocytes) sur coupes colorées H&E pour quantification. (x10) Exemples de cancer du sein primitif triple-négatif avec peu de TIL (A) et riche en TIL (B), d'après Adams et al. (2015).....	67
Figure 7 - Approche standardisée pour l'évaluation des TIL dans les cancers du sein, d'après Salgado et al. (2015).....	68
Figure 8 - Estimation du pourcentage représenté par les TIL sur coupes colorées H&E, d'après Salgado et al. (2015).....	69
Figure 9 - Courbes de Kaplan-Meier illustrant la valeur pronostique des TIL du stroma au sein des carcinomes triple-négatifs en termes d'intervalle sans récurrence à distance (A) et de survie globale (B) avec regroupement par palier des TIL (0-1%, 2-10%, 11-40%, 41-80%), d'après Adams et al. (2014)	72
Figure 10 - Comparaison de l'intervalle sans progression (A) et de la survie globale (C) des carcinomes triple-négatifs selon la quantité de TIL présente au seuil de 50%, d'après Pruneri et al. (2016)	73
Figure 11 - Arbre décisionnel des thérapies secondaires en fonction du degré d'infiltration de TIL et de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, d'après Dushyanthen et al.....	76
Figure 12 - Recrutement des cellules immunitaires par les chémokines au sein des TLS, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]	78
Figure 13 - Différenciation et maturation des cellules immunitaires au sein des TLS, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]	78
Figure 14 - Migration des cellules immunitaires effectrices vers le tissu tumoral et les organes lymphoïdes tertiaires, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]	79
Figure 15 - Comparaison de l'intervalle sans progression et de la survie globale selon la quantité de HEV (High Endothelial Venules) chez 146 patientes atteintes d'un cancer du sein primitif, d'après Martinet et al (2011).....	80
Figure 16 - Présence des différentes localisations de TLS par rapport aux marges tumorales invasives sur coupes colorées H&E, d'après Sofopoulos et al.	80
Figure 17 - Classification immunophénotypique selon Nielsen et al. (2004).....	103
Figure 18 - Classification immunophénotypique selon Blows et al. (2010).....	104
Figure 19 - Intensité de l'inflammation péri-tumorale visible sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran	124
Figure 20 - Intensité de l'inflammation intratumorale visible sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran	126
Figure 21 - Exemple d'agrégat lymphoïde et de TLS visibles sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran	127
Figure 22 - Fréquence de l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et des TLS dans les cohortes totale, luminale et triple-négative	129
Figure 23 - Associations mutuelles entre l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les TLS dans les cohortes totale, luminale et triple-négative.....	134
Figure 24 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale.....	138
Figure 25 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale.....	144
Figure 26 - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale.....	146

Figure 27 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'index EGFR dans la cohorte totale.	150
Figure 28 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'index ER dans la cohorte totale	151
Figure 29 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte totale	153
Figure 30 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte luminale.....	158
Figure 31 - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique dans la cohorte luminale	164
Figure 32 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'index ER dans la cohorte luminale.	166
Figure 33 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte luminale	169
Figure 34 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique des carcinomes triple-négatifs.....	177
Figure 35 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'index EGFR dans la cohorte triple-négative.....	180
Figure 36 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'index ER dans la cohorte triple-négative.....	181
Figure 37 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte triple-négative.....	182
Figure 38 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier).....	188
Figure 39 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	190
Figure 40 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	191
Figure 41 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	192
Figure 42 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier).....	193
Figure 43 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)	194
Figure 44 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier).....	195
Figure 45 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)	196
Figure 46 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier).....	197
Figure 47 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)	198
Figure 48 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier)	200
Figure 49 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier).....	202
Figure 50 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	203
Figure 51 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	204
Figure 52 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	205
Figure 53 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier).....	206
Figure 54 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)	207
Figure 55 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier).....	208

Figure 56 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	209
Figure 57 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'exérèse des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier).....	210
Figure 58 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier).....	211
Figure 59 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour EGFR (courbe de Kaplan-Meier).....	212
Figure 60 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier).....	213
Figure 61 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier).....	214
Figure 62 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier).....	215
Figure 63 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier).....	219
Figure 64 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier).....	220
Figure 65 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	221
Figure 66 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	222
Figure 67 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	223
Figure 68 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier).....	224
Figure 69 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier).....	225
Figure 70 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	226
Figure 71 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier).....	227
Figure 72 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier).....	228
Figure 73 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier).....	229
Figure 74 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier).....	230
Figure 75 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier).....	231
Figure 76 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier).....	238
Figure 77 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	240
Figure -78 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	241
Figure 79 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	242
Figure 80 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier).....	243
Figure 81 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	244
Figure 82 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier).....	245

Figure 83 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier).....	246
Figure 84 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péritumorale (courbe de Kaplan-Meier)	247
Figure 85 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)	248
Figure 86 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier).....	251
Figure 87 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier).....	252
Figure 88 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	253
Figure 89 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	254
Figure 90 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier)	255
Figure 91 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)	256
Figure 92 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier).....	257
Figure 93 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	258
Figure 94 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier)	259
Figure 95 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier).....	260
Figure 96 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péritumorale (courbe de Kaplan-Meier)	261
Figure 97 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier).....	262
Figure 98 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier).....	265
Figure 99 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier).....	266
Figure 100 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	267
Figure 101 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	268
Figure 102 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier)	269
Figure 103 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)	270
Figure 104 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier).....	271
Figure 105 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	272
Figure 106 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier).....	273
Figure 107 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier).....	274
Figure 108 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péritumorale (courbe de Kaplan-Meier)	275
Figure 109 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier).....	276

Figure 110 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier).....	281
Figure 111 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	283
Figure 112 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier).....	284
Figure 113 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire (courbe de Kaplan-Meier).....	285
Figure 114 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la positivité pour CK14 (courbe de Kaplan-Meier).....	286
Figure 115 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier).....	287
Figure 116 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier).....	289
Figure 117 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)	290
Figure 118 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)	291
Figure 119 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	292
Figure 120 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	293
Figure 121 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier).....	294
Figure 122 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)	295
Figure 123 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)	296
Figure 124 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du statut des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier).....	297
Figure 125 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)	298
Figure 126 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier).....	300
Figure 127 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)	301
Figure 128 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier).....	302
Figure 129 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)	303
Figure 130 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier).....	304
Figure 131 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)	305
Figure 132 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier).....	306
Figure 133 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier).....	307
Figure 134 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la positivité pour EGFR (courbe de Kaplan-Meier)	308
Figure 135 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)	309
Figure 136 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)	310

Figure 137 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)311

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante de l'Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

ANOVA : *One-way analysis of variance*

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

CAK : *Cytokine Activated Killer*

CAR : *Chimeric antigen receptor*, Récepteur antigénique chimérique

CCL2, CCL 19,... : *CC Motif Chemokine Ligand 2, 19, ...*

CCR4 : *CC Motif Chemokine Receptor 4*

CD : Clusters de Différenciation

CDF : Cellules Dendritiques Folliculaires

CEA : *Carcinoembryonic Antigen*

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire

CK14 : Cytokératine basale 14

CK5/6 : Cytokératines basales 5 et 6

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX2 : Cyclooxygénase-2

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4*

CXCL13 : *C-X-C Motif Chemokine Ligand 13*

DAB : 3,3'-diaminobenzidine

DOI : enzyme dioxygénase 2-3 indoleamine

EGF : *Epidermal Growth Factor*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor 1*

ER : *Estrogen Receptor*, récepteur *alpha* aux œstrogènes

ERBB2 : gène HER2

FGF : *Fibroblast Growth Factor*

FoxA1 : *Forkhead box protein A1*

FoxP3 : *Forkhead box protein P3*

G-CSF : *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*

GEE NP : Pléomorphisme Nucléaire dans le système de grading d'Elston et Ellis HER2 : *Human Epidermal growth factor Receptor type II*

HER2 : *Human Epidermal growth factor Receptor type 2*

HES : Hémalun Eosine Safran

hTERT : *human Telomerase Reverse Transcriptase*

H₂O₂ : Peroxyde d'oxygène

HR : *Hazard Ratio*

IC (95%) : Intervalle de Confiance à 95%

IFN- γ : Interféron Gamma

Ig : Immunoglobuline

IGFBP-2 : *Insulin-like growth factor-binding protein 2*

IL-7, IL-2, ... : Interleukine 7, 2, ...

Ki-67 : Marqueur de prolifération Ki-67

LAK : *Lymphokine Activated Killer*

LAPV : Laboratoire d'Anatomie Pathologique Vétérinaire d'Amboise

LHA : Laboratoire d'Histopathologie Animale

LMO2 : *LIM domain Only 2*

LPBC : *Lymphocyte-Predominant Breast Cancer*

LVI : Invasion Lymphovasculaire

M : Mamelle ou Métastases à distance

MAK : *Macrophage Activated Killer*

M-CSF : *Macrophage colony-stimulating factor*

MDSC : Cellules Myéloïdes Suppressives

MUM1 : *Multiple Myeloma Oncogene 1*, Oncogène-1 du Myélome Multiple

NK : *Natural Killers*

NS : Non Significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : *Overall Survival*, Survie globale

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

pCR : *pathologic Complete Response*

PD-1 : *Programmed cell Death 1*

PD-L1 et PD-L2 : *Programmed Death-Ligand 1 or 2*

PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*

pN : Stade ganglionnaire pathologique

pN_{itc} : *isolated tumor cells* dans le ganglion

PR : *Progesterone Receptor*, Récepteur à la Progestérone

PT : péritumoral/péritumoraux

pT : Taille tumorale pathologique

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

SOX 2 : *SRY-related high mobility group-box 2*

SS : *Specific Survival*, Survie spécifique

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TAN : *Tumor Associated Neutrophils*

TGF- β : *Transforming Growth Factor beta*

TIL : *Lymphocytes Infiltrating Tumors*, Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs

TLS : *Tertiary Lymphoid Structures*, Structures Lymphoïdes Tertiaires

TN : Triple-négatif

TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TNM : *Tumor, Node, Metastasis*

Tregs : Lymphocytes T régulateurs

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

WTA : *Wilms tumor gene*

CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS

Cette thèse a été effectuée au sein de l'ex-unité de recherche AMaROC (Cancers Animaux, Modèles pour la Recherche en Oncologie Comparée) à l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique (ONIRIS). Désormais partiellement rattachée à l'équipe 8 du CRCINA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers, Inserm U1232), l'ex-unité AMaROC a étudié depuis 2010 deux cohortes rétrospectives de 350 chiennes et de 350 chattes ayant toutes présenté un carcinome mammaire invasif et dont on connaissait l'évolution sur une période de deux ans après la chirurgie d'exérèse du carcinome. Les travaux de recherche d'AMaROC portent sur la cancérologie comparée entre le cancer du sein chez la Femme et les carcinomes mammaires félines et canins, avec pour objectif de démontrer l'utilité de ces espèces dans des essais précliniques pour des nouvelles thérapies en oncologie humaine.

De nombreuses études par des étudiants vétérinaires en thèse de doctorat d'exercice ont ainsi été menées ces dernières années sur les carcinomes mammaires félines :

- Elaboration de la base de données de 350 chattes : Mélanie Pohnu, 2011 [1],
- Influence de l'historique reproducteur sur le pronostic : Thibault Ségonzac, 2013,
- Comparaison pronostique entre carcinomes mammaires félines *in situ* et invasifs : Marie-Mélanie Boulay, 2014 [2],
- Valeur pronostique de l'invasion lymphovasculaire : Fanny Besnard, 2014 [3],
- Métastases ganglionnaires des carcinomes mammaires félines: Germain Valeau, 2014,
- Valeur pronostique de l'expression de c-Kit : Mathilde Dubreuil, 2016 [4],
- Valeur pronostique de l'expression de COX-2 : Lola Chaumieau, 2016 [5],
- Valeur pronostique de l'expression du récepteur aux androgènes (AR) : Violette Royer, 2016 [6],
- Valeur pronostique de l'expression des cytokératines basales : Flavie Hobé, 2016 [7],
- Valeur pronostique de l'expression de FOXA1 : Paul Buchet, 2016 [8],
- Valeur pronostique de l'expression d'EGFR : Héloïse Baucher, 2017 [9],
- Valeur pronostique des lymphocytes T régulateurs FOXP3-positifs : Laura Simbault, 2017 [10],
- Création d'un index pronostique : Laureen Mouneyrac, 2018 [11],
- Survie conditionnelle à un an : Valentin Mordelet, 2018 [12],
- Valeur pronostique de l'expression de Sox2 : Yohan Truchot, 2018 [13],
- Valeur pronostique de l'expression d'ALDH1A1 : Léa Gawronski, 2018 [14],
- Valeur pronostique de l'expression de GATA3 : Manon Rolée, 2019 [15],
- Valeur pronostique des plasmocytes et lymphocytes B exprimant MUM1 : Rachel Le Méhauté, 2019 [16].

Dans une première partie bibliographique, les similitudes entre le cancer du sein chez la Femme et le carcinome mammaire chez la Chatte seront présentées, ainsi que les connaissances à ce jour concernant l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les structures lymphoïdes tertiaires dans les cancers du sein.

Les structures lymphoïdes tertiaires n'ont jusque là jamais été étudiées chez le Chat en oncologie vétérinaire. De même, peu d'études s'intéressent à l'inflammation péri-tumorale et intratumorale dans l'espèce féline. La Chatte apparaissant cependant comme un modèle intéressant dans l'étude du cancer du sein en médecine humaine, il est apparu utile de l'étudier dans une optique d'oncologie comparée.

Notre étude expérimentale vise donc dans un premier temps à estimer la fréquence d'expression des différents critères d'inflammation dans une cohorte rétrospective de 350 carcinomes mammaires invasifs félines ainsi que dans une sous-cohorte composée des carcinomes mammaires luminaux (positifs pour ER et/ou PR) et dans une sous-cohorte composée des carcinomes mammaires triple-négatifs (négatifs pour ER, PR et HER2). L'intérêt est de comparer cette fréquence à celle présente dans les cancers du sein chez la Femme.

Des associations entre les critères d'inflammation dans les carcinomes mammaires félines et les autres caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes ont ensuite été recherchées, afin de déterminer si les mêmes implications biologiques sont observées dans les carcinomes mammaires de chattes et les cancers du sein des femmes.

L'étude réalisée a enfin pour objectif d'établir la valeur pronostique de l'inflammation péri-tumorale, de l'inflammation intratumorale et des structures lymphoïdes tertiaires dans les carcinomes mammaires invasifs félines, c'est-à-dire déterminer si les carcinomes présentant ces critères sont associés à un devenir plus favorable des chattes par rapport aux carcinomes ne les présentant pas, comme cela est décrit dans les cancers du sein humains.

INTRODUCTION

Le premier objectif de cette partie introductive est de présenter les généralités concernant les cancers du sein chez la Femme, en particulier les similitudes qu'ils présentent avec les carcinomes mammaires félines, et ainsi montrer en quoi l'espèce féline est un bon modèle d'étude de certains cancers du sein. Un second objectif sera de décrire le contexte actuel concernant l'inflammation péritumorale, l'inflammation intratumorale et les structures lymphoïdes tertiaires dans les cancers du sein chez la Femme et chez la Chatte.

I. Similitudes entre les cancers du sein chez la Femme et les carcinomes mammaires félines

A. Données épidémiologiques, facteurs de risques et de pronostic

D'après l'Institut National du cancer [17], le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la Femme (32% des cancers), suivi par le cancer du côlon-rectum (11%) et le cancer du poumon (6%). On estime qu'une femme sur 8 sera touchée au cours de sa vie par un cancer du sein [18]. Ce cancer touche aussi les hommes mais de façon minoritaire puisque ceux-ci représentent moins de 1% des patients avec un cancer du sein [Site 6]. A l'échelle mondiale, on estime à environ 14 millions le nombre de nouveaux cas en 2012 et à 8,2 millions le nombre de décès [19]. En 2018, en France métropolitaine, on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers dont 58 459 de nouveaux cas de cancer du sein. De plus, on estime à 67 800 le nombre de décès par cancer chez les femmes dont 12 146 de cancer du sein. Le taux d'incidence du cancer du sein a augmenté de 1,1% par an entre 1990 et 2018 et de 0,6% par an sur une période plus récente (2010–2018). Le taux de mortalité suit une évolution inverse du taux d'incidence avec une diminution moyenne de 1,3% par an entre 1990 et 2018, et de 1,6% par an sur la période récente 2010–2018 [Site 6].

Les tumeurs mammaires représentent quant à elles le troisième type de tumeur féline le plus fréquent après les lymphomes et selon certaines études les tumeurs cutanées [20] ou les fibrosarcomes [21]. Selon les pays dans lesquels les études ont été menées, les tumeurs mammaires félines représentent 16% (Italie) [22] à 40% (Suède) [23] des tumeurs félines. Dans 80 à 96% des cas, ces tumeurs mammaires sont malignes [24]. Les tumeurs mammaires félines affectent également les mâles mais ils ne représentent que 1 à 5% des cas de carcinomes mammaires félines [25] [26].

La plupart des décès sont dus à une récurrence du cancer ou à l'apparition de métastases chez les femmes comme chez les chattes [27]. Au moment du diagnostic, environ 60% des cancers du sein de la Femme sont localisés au tissu mammaire, 31% ont déjà métastasé aux ganglions lymphatiques de drainage (plus de 25% également chez les chattes [20]) et 6% présentent des métastases à distance (pour les 3% restants le bilan d'extension n'est pas déterminé) [28]. Par ailleurs, 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein développeraient des métastases au cours de leur vie [29]. Les cancers du sein métastasent préférentiellement au niveau des poumons et des os, moins fréquemment au niveau du foie ou de l'encéphale [30]. De même, les carcinomes mammaires félines sont localement invasifs et présentent un fort potentiel métastatique par voie lymphatique ou veineuse vers la cavité thoracique et principalement les poumons [31].

Certains facteurs de risques généraux semblent intervenir : par exemple, les femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein présentent 2 à 3 fois plus de risques d'en développer elles-mêmes. Des prédispositions génétiques interviennent également, suite à des mutations germinales de certains gènes (dont *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*) entraînant un risque plus important de développer un cancer du sein. Par ailleurs, lors d'exposition prolongée à des œstrogènes endogènes (lors de puberté précoce, de ménopause ou de première grossesse tardive) et à des hormones exogènes lors de contraception, le risque de développer un cancer du sein est plus important. Le système immunitaire ayant tendance à s'affaiblir avec le vieillissement, l'accumulation des risques au cours de la vie entraîne une augmentation des cancers du sein avec l'âge des femmes. Ainsi près de 80% des cancers du sein sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans [Site 6]. Il a également été montré que la consommation d'alcool et de tabac, l'absence d'activité physique et le surpoids augmentent les risques de développer un cancer du sein. [Site 5]

Les tumeurs mammaires félines touchent également les femelles âgées avec une moyenne d'âge autour de 10 à 12 ans [32] [33]. Par ailleurs l'exposition prolongée à des oestrogènes, avec par exemple la prise d'un traitement contraceptif pour bloquer les chaleurs sur une longue période, augmente le risque de tumeur mammaire comme chez la Femme. De même, les femelles entières sont plus fréquemment touchées par rapport aux femelles stérilisées et, si l'ovariectomie est réalisée avant l'âge de 6 mois, les risques sont réduits de 91% (86% si elle est réalisée avant un an) par rapport aux femelles entières [34]. Certaines races de chats comme le Siamois ou l'Oriental semblent développer plus fréquemment des tumeurs mammaires à de jeunes âges, ce qui suggère une prédisposition génétique [23] [32]. Cependant, la race Européenne est plus fréquemment affectée car elle est très représentée dans la population féline. Chez le Chat, l'obésité ne semble pas être un facteur de risque de carcinome mammaire à la différence des femmes ou des chiennes [35] [20].

Par rapport à d'autres cancers, le pronostic du cancer du sein reste plutôt favorable. En effet, 87% des femmes chez lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué entre 2005 et 2010 étaient encore en vie 5 ans après le diagnostic.[36]. Cependant, les taux de survie varient beaucoup en fonction des pays, avec plus de 80% de survie à 5 ans dans les pays développés contre moins de 40% dans les pays à faibles revenus. Le manque d'informations à propos du dépistage et le manque de moyens diagnostiques et thérapeutiques expliquent probablement ces différences [Site 4]. Chez les chattes, la durée de survie post-diagnostic tous stades compris est bien plus faible, à savoir entre 6 et 12 mois en moyenne [37].

Il a été montré que certains facteurs épidémiologiques et histologiques influencent ce pronostic chez les chattes et chez les femmes :

- l'âge au moment du diagnostic : il a été montré que les femmes âgées de moins de 35 ans au diagnostic présentent un pronostic plus sombre [38] et selon quelques études la survie semble également plus faible pour les chattes âgées bien qu'on manque de données sur le sujet [37].
- l'origine ethnique : des études, principalement nord-américaines, ont montré que le taux de survie des femmes caucasiennes est supérieur à celui des femmes afro-américaines et hispaniques. Bien que divers facteurs tels que l'alimentation ou l'accès aux soins puissent expliquer cette disparité, un ajustement selon le stade la maladie est pris en compte dans ces études qui confirment une survie moindre pour les femmes afro-américaines.

- la taille tumorale : elle représente un facteur pronostique très important dans les deux espèces. En effet, lorsque la tumeur mesure moins d'un cm, seule 10 à 20% des femmes présentent un stade ganglionnaire positif. De même, chez la Femme la survie globale à 5 ans post-diagnostic diminue avec l'augmentation de la taille tumorale : elle est de 99% si la tumeur mesure moins de 1 cm et passe à 86% lorsqu'elle mesure entre 3 et 5 cm. Chez les chattes, la durée de survie associée aux tumeurs de plus de 2 cm est de 12 mois alors qu'elle est estimée à 54 mois pour les chattes avec une tumeur de moins de 2 cm [35].
- la présence et la localisation de métastases : il s'agit du facteur pronostique le plus important en terme de survie globale et d'intervalle sans progression du cancer chez les chattes comme chez les femmes. On observe une récurrence du cancer du sein chez 70% des patientes dont le stade ganglionnaire est positif (métastase ganglionnaire) au moment du diagnostic alors que seules 20 à 30% des femmes avec un stade ganglionnaire négatif vont présenter une récurrence. Le taux de survie à 5 ans post-diagnostic diminue en fonction du nombre de ganglions touchés au moment du diagnostic. En effet, il est de 83% si le stade ganglionnaire était négatif et chute à 73% lorsqu'un à trois ganglions étaient positifs, à 46% lorsque 4 à 12 ganglions étaient touchés et il est de seulement 28% pour les patientes dont plus de 12 ganglions étaient atteints [39]. De même, la présence de métastases à distance est un facteur de mauvais pronostic en terme de survie globale et survie spécifique dans les deux espèces [40]. Il est donc fortement conseillé chez les chattes de réaliser une échographie abdominale et des radiographies thoraciques pour évaluer le statut métastatique à distance.
- le type histologique : les carcinomes tubuleux purs ou médullaires purs sont plus favorables chez la Femme et les carcinomes tubulopapillaires et complexes sont associés à des durées de survie globale plus importantes chez les chattes par rapport aux carcinomes solides [37].
- le grade histologique : dans les deux espèces, plus le grade histologique est élevé et plus le taux de survie est faible. Il s'agit également d'un bon indicateur de sensibilité aux traitements antimitotiques chez la Femme [41] [42] [43].
- l'invasion vasculaire péri-tumorale : le taux de récurrence est de 38% pour les femmes dont le cancer du sein présente une invasion lymphovasculaire alors qu'il est de 22% lorsqu'il n'y en a pas [39] [44] [42]. Chez les chattes, l'invasion lymphovasculaire est également associée à un mauvais pronostic en terme de survies globale et spécifique [43].

Dans une étude de Weijer et Hart menée en 1983 [45], les caractéristiques tumorales connues pour avoir un rôle pronostique dans les cancers du sein humains ont été étudiées chez 202 chattes traitées chirurgicalement par mastectomie. Des associations entre 35 de ces caractéristiques et la survie globale des chattes ainsi qu'avec la progression tumorale ont été recherchées. Par analyse multivariée, sept facteurs se sont révélés être indépendants et significativement associés à la survie des chattes : leur âge au diagnostic, le diamètre de la tumeur primitive, le stade ganglionnaire, l'index mitotique, la présence d'une nécrose tumorale et le caractère complet de l'exérèse chirurgicale.

B. Diversité et hétérogénéité des tumeurs mammaires chez la Femme et chez la Chatte

La désignation « cancer du sein » chez la Femme désigne en réalité une grande diversité de cancers qui peuvent être divisés en quatre principaux groupes histologiques [46] :

- les carcinomes mammaires dont les carcinomes lobulaires, canaux et de types spéciaux (tubuleux, cribriformes, mucineux, médullaires, apocrines, micropapillaires invasifs et métaplasiques) ;
- les myoépithéliomes malins ;
- les sarcomes ;
- les lymphomes.

Le terme de « cancer du sein » est néanmoins plus souvent utilisé pour désigner le carcinome mammaire invasif, cancer du sein le plus fréquent (80-95%) chez la Femme [47] dont les cellules prolifèrent dans le tissu mammaire en traversant la membrane basale et en pénétrant dans le stroma conjonctif. Il faut distinguer les carcinomes mammaires *in situ*, cancers non invasifs où les cellules cancéreuses mammaires sont confinées dans les canaux ou les lobules préexistants du sein, des carcinomes dits invasifs qui sont associés à des risques métastatiques à distance et à une mortalité supérieure aux carcinomes *in situ*. Néanmoins, les carcinomes *in situ* peuvent être les précurseurs des carcinomes invasifs et ne sont donc pas à négliger [48]. Chez les chattes, 80-90% des tumeurs mammaires sont des carcinomes et il a été estimé que parmi ces carcinomes 86% sont invasifs contre 14% de carcinomes *in situ* [2] [24]. Les autres types de tumeurs mammaires chez les chattes sont généralement des fibroadénomes mammaires ou plus rarement des sarcomes [21].

Chez la Femme comme chez la Chatte la réalisation d'un examen anatomopathologique, effectué sur biopsie, est indispensable au diagnostic de carcinome mammaire et permet également de préciser le type histologique [49]. En effet, chez la Femme, on distingue des carcinomes mammaires :

- canaux *in situ* (DCIS pour *Ductal Carcinoma In Situ*), représentant 85 à 90% des cancers du sein *in situ* [Site 3]
- lobulaires *in situ* (LCIS pour *Lobular Carcinoma In Situ*), représentant 10 à 15% des cancers du sein *in situ* [Site 3]
- canaux invasifs (IDC pour *Invasive Ductal Carcinoma*), représentant 70% des carcinomes mammaires invasifs
- lobulaires invasifs (ILC pour *Invasive Lobular Carcinoma*), qui représentent environ 10% des cancers du sein invasifs [50]
- divers carcinomes de type spécial : tubuleux (1 à 2%), cribriformes, mucineux (environ 2%), médullaires (1 à 5%), apocrines, micropapillaires invasifs et métaplasiques ainsi que des carcinomes mammaires de sous-type rare.

Chez les chattes, les types histologiques les plus fréquents sont les carcinomes tubulopapillaires, solides, cribriformes et mucineux [51] [20].

Dans toute la suite de cette étude nous nous limiterons aux seuls carcinomes mammaires invasifs.

Les cancers du sein peuvent être classés selon leur stade clinique qui correspond au stade TNM et qui indique le degré d'avancement de la maladie cancéreuse dans l'organisme selon les critères suivants [Site 2] :

- la taille du carcinome mesurée au diagnostic : taille clinique notée T mesurée par les médecins oncologues ou taille pathologique notée pT mesurée par le pathologiste ;
- la présence ou non de métastases ganglionnaires donnant un stade ganglionnaire clinique noté N ou pathologique noté pN ;
- la présence ou non de métastases à distance, notée M et obtenue par imagerie médicale.

La classification internationale des stades du cancer du sein est définie chez la femme par l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) et est présentée dans le **tableau I**.

Tableau I - Version simplifiée de la classification TNM des cancers du sein selon l'AJCC

Tumeur primitive (T)	TX : tumeur primitive non évaluable T0 : tumeur primitive non détectée Tis : Carcinome <i>in situ</i> T1 : tumeur < 20mm T2 : 20 mm < tumeur < 50mm T3 : > 50mm T4 : extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau quelle que soit la taille de la tumeur
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	NX : ganglions régionaux non évaluables N0 : absence de métastase ganglionnaire N1 : métastase(s) dans des ganglions axillaires ipsilatéraux mobilisables de niveau I ou II N2 : métastase(s) dans des ganglions axillaires fixés de niveau I ou II ou dans un ganglion mammaire interne ipsilatéral N3 : métastase(s) dans des ganglions infraclaviculaires ipsilatéraux (niveau III), ou à la fois dans un ganglion mammaire interne ipsilatéral et dans des ganglions axillaires ipsilatéraux de niveau I ou II, ou dans un ganglion supraclaviculaire ipsilatéral
Métastases à distance (M)	M0 : absence clinique et radiographique de métastase à distance M1 : présence de métastase à distance

En fonction de ces critères, il est possible de déterminer le stade clinique de la maladie selon le **tableau II**. Ce stade a un impact sur le pronostic de la maladie et sur les possibilités de thérapeutiques à mettre en place [Site 2].

Tableau II - Stade clinique des cancers du sein selon la classification TNM

Stade 0		Tis, N0, M0
Stade I	IA	T1, N0, M0
	IB	T0 ou T1, N1mi, M0
Stade II	IIA	T0 ou T1, N1, M0
		T2, N0, M0
	IIB	T2, N1, M0
		T3, N0, M0
Stade III	IIIA	T0 à T2, N2, M0
		T3, N1 ou N2, M0
	IIIB	T4, N0 à N2, M0
	IIIC	Tout T, N3, M0
Stade IV		Tout T, tout N, M1

Les cancers du sein des femmes peuvent également être définis selon le grade histologique [52]. Le grading d'Elston et Ellis repose sur 3 critères morphologiques : le pourcentage de formation des tubes par rapport à la surface du carcinome sur coupe histologique, le degré de pléomorphisme nucléaire des cellules carcinomateuses, et l'index mitotique en dix champs microscopiques à fort grossissement. Chaque critère se voit attribuer un score de 1 à 3 points. Les trois scores sont ensuite additionnés pour donner un score total compris entre 3 et 9 points, permettant ainsi d'établir trois grades histologiques distincts pour les carcinomes mammaires invasifs, des plus différenciés et moins prolifératifs (grade I) aux plus agressifs (grade III), avec le grade II comme indicateur de malignité histologique intermédiaire. Ce système de grading apporte une information pronostique, étant donné que les carcinomes mammaires invasifs de grade I sont associés à une meilleure chance de survie des patientes que les carcinomes de grades II et III. [41]

Pour les chattes, une adaptation de ce système de grading a été réalisé par Castagnaro et *al.* selon les trois mêmes critères histopathologiques dont deux influencent d'ailleurs significativement la survie des chattes par analyse univariée : l'index mitotique et le pléomorphisme nucléaire [31]. Un autre système de grading a été réalisé par Mills et *al.* [53] qui intègre la forme nucléaire au lieu du pléomorphisme nucléaire, ainsi que l'invasion lymphovasculaire. D'après leur étude, les chattes qui présentent un carcinome de grade I ont une durée moyenne de survie de 31 mois alors que les carcinomes de grade II sont associés à une survie de 14 mois (8 mois pour les grades III) [43].

Les publications de Sorlie, Perou et *al.* [54] [55] ont permis d'établir une classification des carcinomes mammaires invasifs humains en fonction de leurs profils d'expression génique, en mesurant les ARN messagers issus d'un peu plus de 8000 gènes. Ainsi, cinq sous-types moléculaires ont pu être mis en évidence :

- les cancers du sein **Luminaux A** : ils présentent la plus forte expression du gène *ESR1* codant pour ER, ainsi qu'une forte expression de *GATA3* (*GATA binding protein 3*), *FOXA1* (*forkhead box protein A1*), *TFF3* (*trefoil factor 3*), *XBP-1* (*X-box binding protein 1*).
- Les cancers du sein de type « **HER2 positif** » : ils présentent une très forte expression du gène *ERBB2* qui code pour HER2 (récepteur de type 2 au facteur de croissance épidermique humain) et ils surexpriment *GRB7* (*Growth factor receptor-bound protein 7*) qui fait partie du complexe amplificateur d'*ERBB2*.
- Les cancers du sein « **Basal-like** » qui expriment fortement des ARN messagers codant pour des cytokératines basales (kératine 5, kératine 17), la laminine, mais aussi pour *FABP7* (*fatty acid binding protein 7*).
- Les cancers du sein **Luminaux B et C** : ils expriment également les gènes spécifiques du type Luminal mais en quantité plus faible. Le sous-type C semble présenter également l'expression de gènes caractéristiques des sous-types «basal-like» et «HER2 positif».
- Les cancers du sein « **Normal breast-like** » exprimaient de nombreux gènes connus pour être aussi exprimés dans les adipocytes et d'autres types de cellules non épithéliales.

Ces profils sont utilisés depuis à des fins prédictives (adaptation du traitement en fonction du sous-type moléculaire) et pronostiques puisqu'il a été montré que les types «basal-like» et «HER2 positif» montrent un temps de survie plus court que les types luminaux, en particulier le sous-type luminal A qui présente un pronostic très favorable (sous thérapie hormonale).

Deux ans plus tard, une autre étude menée par Sorlie et *al* [56] a confirmé ces résultats et montré l'importance du gène *BRCA1* (*breast cancer 1*) dans la prédisposition au carcinome invasif de sous-type «basal-like». Les cancers du sein associés à ce gène seraient souvent fortement prolifératifs, présenteraient plus fréquemment des mutations du gène *TP53* codant pour la protéine suppressive de tumeur p53 et n'exprimeraient que très peu les gènes *ESR1* (codant pour ER) et *ERBB2* (codant pour HER2). Ces mutations de *TP53* sont principalement observées dans les cancers du sein de types «HER2 positif» et «basal-like» [57].

Les recherches portant sur les profils d'expression génique sont rarement applicables en routine diagnostique car très coûteuses. En pratique, il est plus simple d'utiliser des techniques d'immunohistochimie (visualisation *in situ* des protéines sur lame histologique) afin de classer les cancers du sein en différents « immunophénotypes ». Les protéines qui sont recherchées sont :

- le récepteur alpha aux oestrogènes ER
- le récepteur à la progestérone PR
- le récepteur de type 2 au facteur de croissance épidermique humain HER2
- le récepteur de type 1 au facteur de croissance épidermique EGFR
- les cytokératines basales 5 et 6 (CK 5/6).

Nielsen et *al.* (2004) [58] considèrent également nécessaire d'utiliser le marqueur de prolifération Ki-67 pour subdiviser les cancers du sein luminaux en A (faiblement prolifératifs) et B (fortement prolifératifs). Ki-67 est désormais considéré comme un marqueur pronostique important dans la survie des patientes atteintes de carcinomes luminaux [59]. Il existe cependant une disparité notable des seuils de positivité employés pour chaque récepteur hormonal (ER, PR) et pour l'index de prolifération Ki-67 [60].

De nombreuses études montrent que les carcinomes mammaires des chattes expriment ces mêmes marqueurs immunohistochimiques [61] [62]. Il a été démontré que la moitié des carcinomes mammaires félines expriment les récepteurs aux oestrogènes ER et à la progestérone PR alors que chez les femmes 70% à 80% des carcinomes mammaires expriment le récepteur aux oestrogènes ER [63] [64] [65]. Toutefois, la présence de ces récepteurs hormonaux dans les carcinomes mammaires est associée à un bon pronostic chez la Femme comme chez la Chatte. En effet, la survie spécifique à 5 ans après diagnostic d'un carcinome ER+ chez des femmes est de 74% alors qu'elle est de 66% pour les femmes avec un carcinome ER- [38]. La présence de ces récepteurs hormonaux est également associée à une meilleure réponse thérapeutique au tamoxifène (traitement hormonal adjuvant) : 5 ans après le diagnostic, le risque de récurrence était diminué de 47% et la mortalité de 26% chez les femmes avec une tumeur ER+ alors qu'aucun bénéfice n'a été observé chez les femmes avec un cancer ER- [39].

Ainsi, les principaux immunophénotypes de cancers du sein décrits sont :

- Les cancers du sein **luminaux**, positifs pour ER et/ou PR. D'après Cheang et *al.* (2009) [66], ils peuvent être classés en luminaux A et B selon leur index de prolifération Ki-67 (bas pour les luminaux A et élevé pour les luminaux B). Les carcinomes luminaux A représenteraient 50 à 60% des cancers du sein chez la Femme, contre 10 à 20% pour le sous-type luminal B [67]. Les cancers du sein luminaux peuvent aussi être subdivisés d'après la surexpression de HER2 (absente dans le sous-type luminal A, présente dans le sous-type dit luminal B-HER2 enrichi) [68]. Blows et *al.*[69] classent les carcinomes luminaux en deux sous-types «1» et «2» en fonction de l'expression de HER2 puis en «1-» et «2-» s'ils n'expriment pas CK5/6 ou EGFR et en «1+» et «2+» s'ils sont positifs pour ces marqueurs basaux.
- Les cancers du sein dits « **HER2 surexprimé** » avec un score de 3+ pour HER2 en immunohistochimie, ou de 2+ pour HER2 avec amplification génique mise en évidence par hybridation *in situ* [70] [58]. Ils représentent 15 à 20% des cancers du sein chez la Femme [67].
- Les cancers du sein **triple-négatifs** qui sont négatifs pour ER, PR et HER2. Les études de Nielsen et *al.* (2004) [58] et Blows et *al.* (2010) [69] distinguent des carcinomes «basal-like» ou «core basal» positifs pour EGFR et/ou CK5/6, des carcinomes dits «non basal-like» ou quintuple-négatifs, négatifs pour EGFR et CK5/6.

Plus récemment, en 2013, la conférence Internationale de St Gallen sur le cancer du sein a permis de définir une nouvelle classification immunohistochimique des carcinomes mammaires [71] (**Figure 1**).

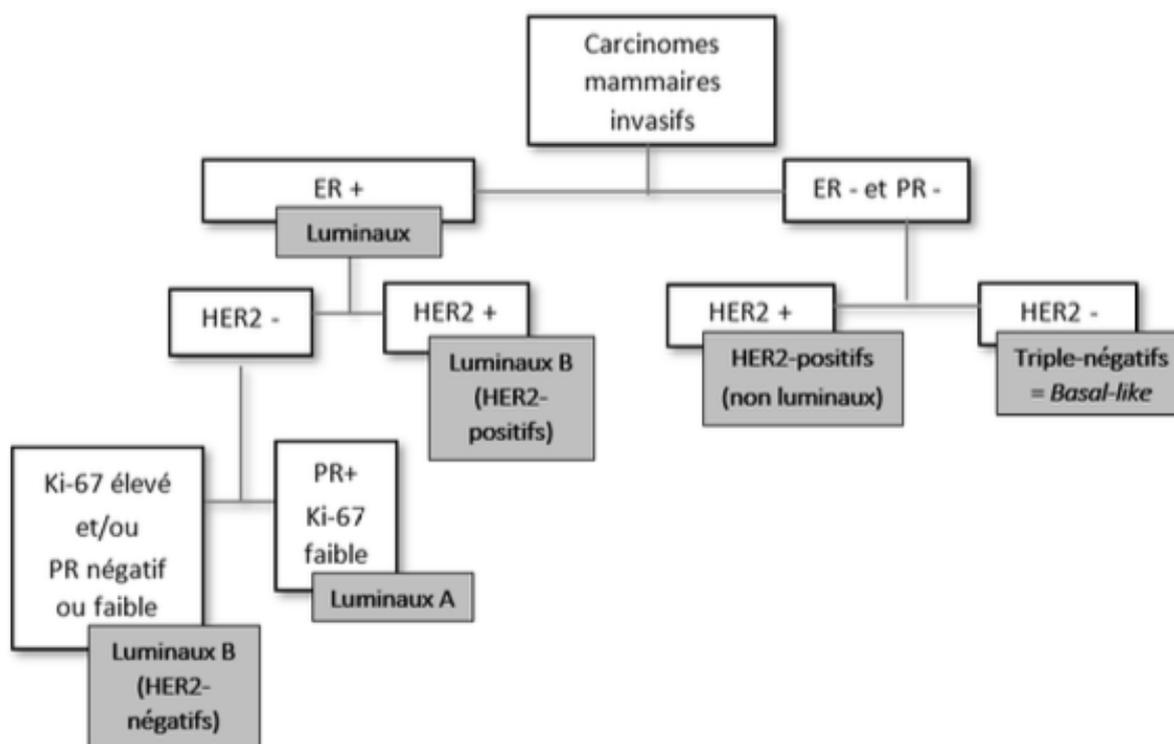


Figure 1 - Classification immunophénotypique selon le Consensus de St Gallen (2013)

Ces immunophénotypes décrits chez la Femme sont transposables chez la Chatte [72] [73] [63]. L'étude de Soares et *al.* [74] utilise d'ailleurs les différents sous-types décrits par la classification internationale de St Gallen.

Si le carcinome luminal de type A est le plus fréquent chez la Femme, il ne représente que 15% des carcinomes mammaires félines. Ce sous-type est caractérisé toutefois dans les deux espèces par une taille tumorale plus petite, une différenciation importante, une faible invasion et un bas grade histologique avec pour corollaire un meilleur pronostic. Selon Soares et *al.* [74], ce type luminal est associé à la durée de survie globale la plus longue chez les chattes avec une moyenne de 947 jours. Quant aux carcinomes luminaux de type B, ils sont plus agressifs dans les deux espèces. Environ 29% des chattes présentent le type luminal B HER2- et 20% le type luminal B HER2+. La durée de survie globale associée est plus importante (625 jours) pour les carcinomes luminaux négatifs pour HER2 par rapport aux carcinomes HER2+ (568 jours) [62] [72].

Bien que de nombreuses études considèrent les carcinomes triple-négatifs comme type le plus fréquent chez les chattes, l'étude de Soares et *al.* démontre le contraire avec seulement 17% de carcinomes triple-négatif «basal-like» et 13% de «non basal-like». Chez la Femme, environ 80% des cancers triple-négatifs sont de type «basal-like». Dans les deux espèces, les carcinomes triple-négatifs sont associés à une taille tumorale plus importante. Chez les chattes, le sous-type «basal-like» est associé à un moins bon pronostic (survie globale de 369 jours) par rapport aux carcinomes «non basal-like» (survie globale de 725 jours). Chez la Femme, ils sont également associés à un très mauvais pronostic dû notamment à un risque plus élevé de métastases à distance [63]. D'après Blows *et al.* [69], 50% des patientes avec un carcinome triple-négatif vont présenter une récurrence et 37% décèdent dans les 5 ans post-diagnostic.

Bien que le pourcentage de chattes présentant un carcinome mammaire surexprimant HER2 soit très variable du fait des différents protocoles immunohistochemiques anti-HER2 utilisés, il semblerait d'après l'étude de Soares et *al.* qu'il soit d'environ 7% [61] [74]. Dans les deux espèces, ces carcinomes sont associés à un mauvais pronostic en terme de récurrence et de mortalité. Chez la Femme, il a également été démontré que les carcinomes surexprimant HER2 sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique au méthotrexate et au tamoxifène mais à une meilleure sensibilité aux traitements à base de doxorubicine. Le développement de traitements spécifiques anti-HER2 (anticorps monoclonaux comme le trastuzumab) a toutefois permis d'améliorer leur pronostic [38] [39].

D'autres marqueurs immunohistochemiques comme les facteurs de transcription *GATA3* (*GATA binding protein 3*) [15] et *FOXA1* (*Forkhead Box A1*) [8], ou le récepteur aux androgènes AR [75] semblent également intéressants pour préciser les sous-types de cancers du sein, mais aussi pour permettre une meilleure adaptation de la thérapie anticancéreuse, notamment dans les cas de cancer du sein triple-négatif [57] [76].

C. Implications thérapeutiques

En fonction des patientes et du stade du cancer du sein, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées. Senkus et *al.* (2015) [68] ont proposé un algorithme pour les cancers du sein de stade I à III (non métastatiques) présenté dans la **figure 2**.

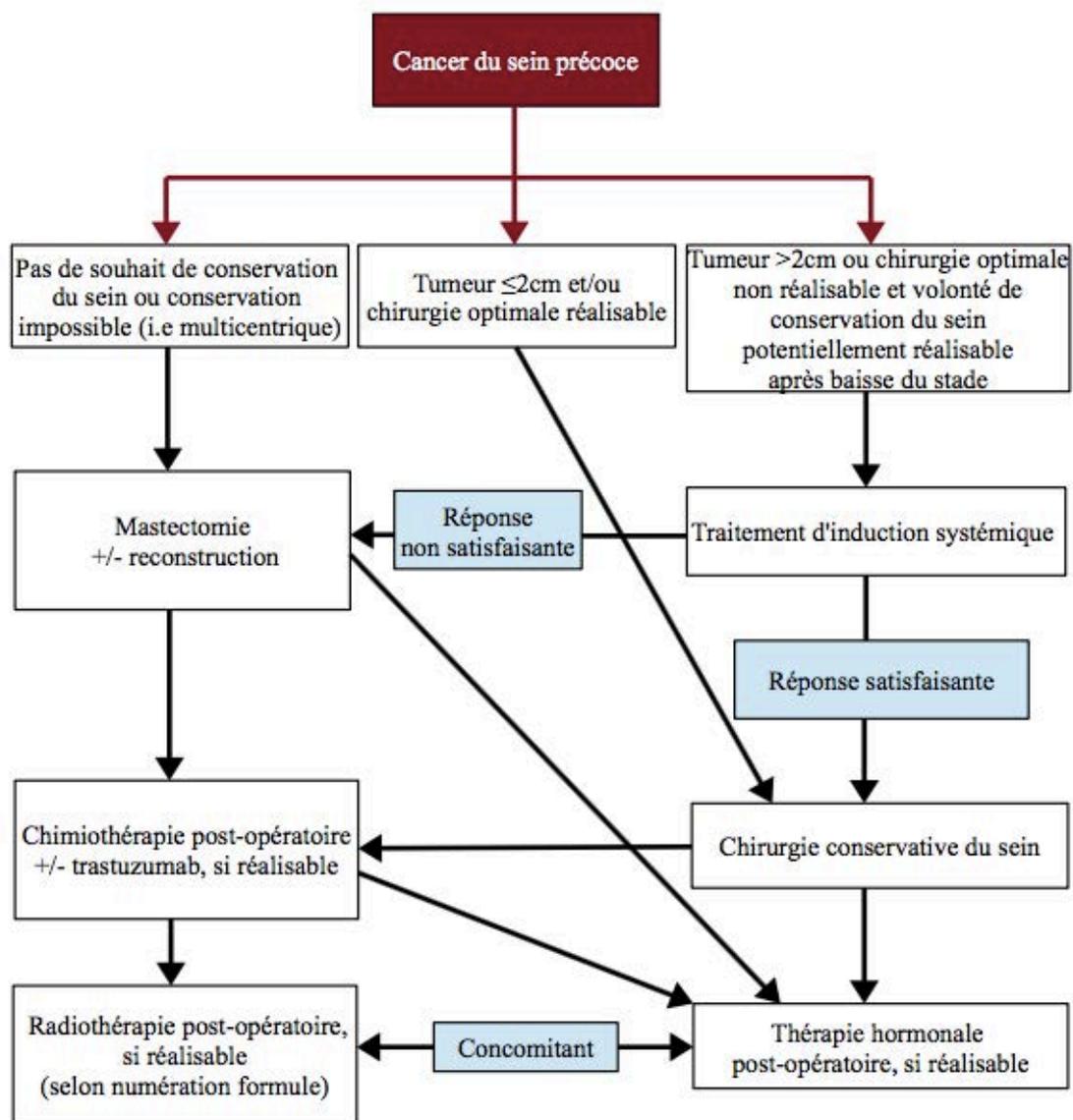


Figure 2 - Algorithme décisionnel de traitement des cancers du sein précoces (stade I à III) d'après Senkus et al.

Le trastuzumab est un traitement adjuvant contre les cancers du sein HER2+. Il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique de HER2 qui agit par cytotoxicité en inhibant les signaux de transduction induisant ainsi un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules carcinomateuses exprimant HER2 ainsi qu'une inhibition de l'angiogenèse et un défaut de réparation de l'ADN. Le lapatinib est également utilisé et permet d'inhiber l'activité tyrosine kinase intracellulaire de HER2 et d'EGFR [77]. De nombreuses molécules sont utilisées en chimiothérapie et sont associées entre elles ou non : anthracyclines dont doxorubicine, taxane dont paclitaxel et docetaxel, cyclophosphamide, épirubicine, fluorouracil, etc.

Les recommandations européennes publiées par Senkus et al. [68] présentent également les différents traitements des cancers du sein primitifs à considérer en fonction de leur sous-type immunohistochimique (Figure 3).

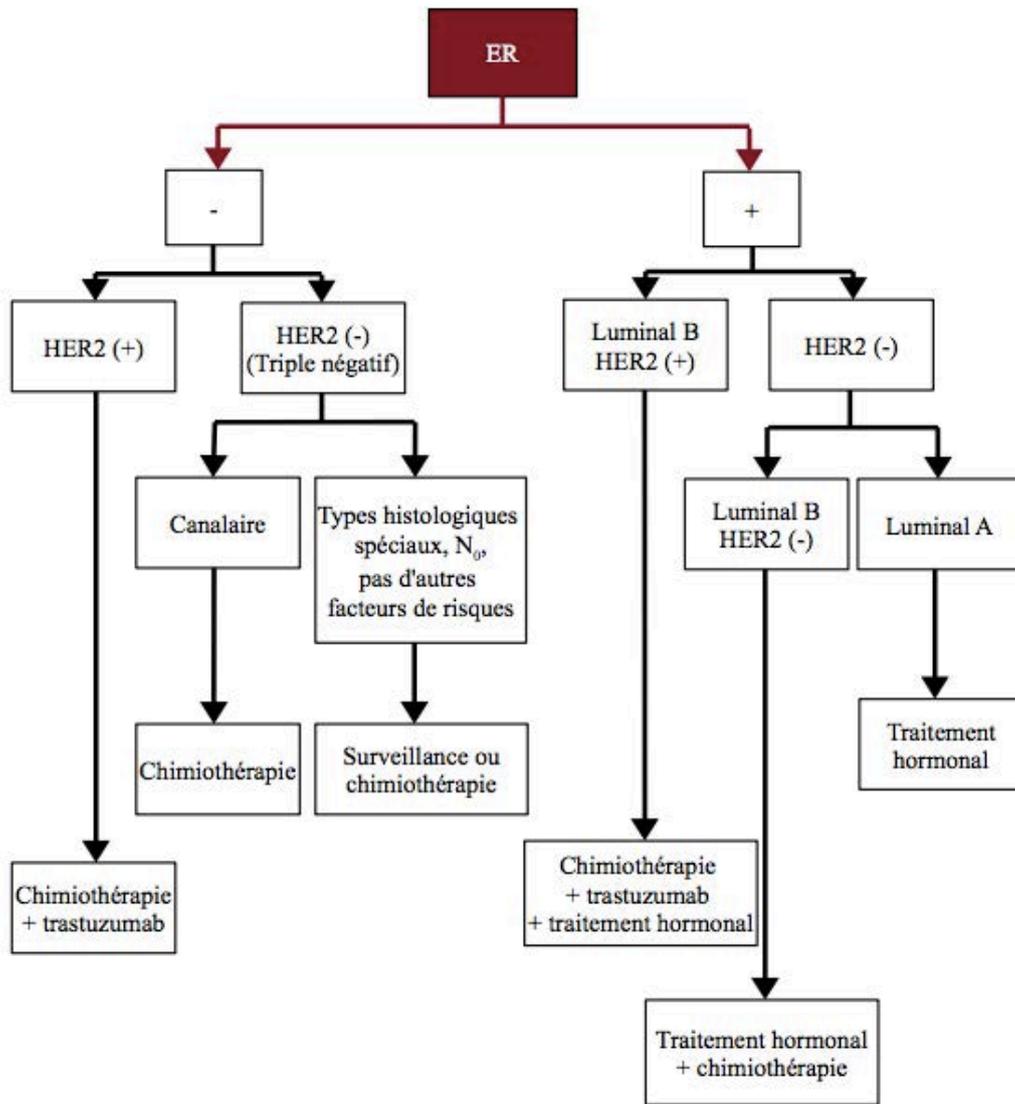


Figure 3 - Choix de traitement adjuvant systémique en fonction des types immunohistochimiques de cancer du sein d'après Senkus et al.

D'après le consensus de St Gallen [71], on retrouve les mêmes associations de traitements en fonction du sous-type tumoral :

- Les cancers luminaux de type A, de bon pronostic et sensibles au traitement hormonal, peuvent être traités par hormonothérapie seule selon le stade du cancer [78] [79] [80] [81].
- Les cancers luminaux de type B sont associés quant à eux à un niveau élevé de prolifération et peuvent être traités par association d'une chimiothérapie et d'une hormonothérapie. Pour les cancers de sous-type B-HER2+, une thérapie ciblée anti-HER2 sera également ajoutée [82].
- Les carcinomes surexprimant HER2 sont associés à un mauvais pronostic et sont à risque de progression rapide. Ils peuvent être traités par une association entre chimiothérapie et thérapie ciblée anti-HER2 [83] [84] [85].
- Concernant les cancers triple-négatifs, aucun traitement spécifique n'a pour l'instant été trouvé et une chimiothérapie est recommandée [86] [87]. Des recherches sont en cours afin de trouver des traitements spécifiques de chaque sous-type moléculaire de cancer du sein triple-négatif [88].

Malgré cette diversité de traitements, en plus de l'absence de traitement spécifique des tumeurs triple-négatives on observe l'apparition de résistances aux traitements hormonaux des carcinomes luminaux ainsi qu'une résistance aux traitements spécifiques des carcinomes surexprimant HER2 [89]. Ainsi, de nombreuses recherches concernant des thérapies ciblées sont menées, comme par exemple avec les inhibiteurs du récepteur aux androgènes [6] [90] [91] [92] [93].

D'autres recherches de thérapies innovantes sont également en cours et concernent l'immunothérapie [94]. En effet, de plus en plus d'études montrent que les modifications génétiques des cellules cancéreuses induisent l'expression de cibles immunogènes reconnaissables par le système immunitaire [95] [96] [97]. Des traitements immunomodulateurs seraient en effet très intéressants pour cibler les tumeurs triple-négatives et HER2+, plus immunogènes et de moins bon pronostic que les cancers du sein luminaux [98] [89].

L'immunothérapie peut faire appel à l'utilisation d'anticorps spécifiques. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques dirigés contre des néo-antigènes tumoraux permettent une reconnaissance accrue des cellules tumorales par les cellules effectrices de l'immunité et le blocage de la prolifération néoplasique [99]. Cette stratégie vise à renforcer la réponse immunitaire spécifique et induit une mémoire immunitaire afin de prévenir les récives [100]. Dans une étude de Park et *al.* en 2008, il semble intéressant de cibler IGFBP-2 (*Insulin-like growth factor-binding protein 2*) dans le traitement du cancer du sein, soit par immunisation contre IGFBP-2 (vaccination), soit par transfert de lymphocytes T compétents ciblant IGFBP-2 (dans des modèles murins de cancers du sein) [101].

Les antigènes MUC1 (mucine-1, aussi appelée EMA, *epithelial membrane antigen*) sont surexprimés dans plus de 70% des cancers du sein et pourraient également être utilisés comme cible de traitement par immunothérapie, en particulier dans les stades précoces de cancer [97]. De même, les vaccins ciblant HER2 permettraient d'augmenter la durée de rémission des patientes [102] [103]. D'autres antigènes tumoraux comme le CEA (*carcinoembryonic antigen*), hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) ou WTA (*Wilms tumor gene*) sont reconnus spécifiquement par les lymphocytes T et constituent donc des cibles potentielles dans l'élaboration de nouveaux vaccins anticancéreux [104]. Des stratégies basées sur l'administration de cellules de l'immunité à action cytotoxique ou inhibitrice des cellules tumorales sont actuellement toujours en cours d'essais cliniques [97].

De récentes études ont permis d'élaborer des anticorps bispécifiques, reconnaissant à la fois un épitope d'un antigène tumoral et un motif capable de stimuler les cellules effectrices de l'immunité (lymphocytes T et macrophages). L'emploi d'ertumaxomab, anticorps bispécifique ciblant le CD3 des lymphocytes T et HER2 en surface des cellules cancéreuses HER2+, a montré son efficacité en phases précliniques et pourrait être employé chez des patientes avec des cancers exprimant faiblement HER2, chez lesquelles l'emploi de trastuzumab seul est inefficace [105]. D'autres recherches portent sur un traitement inhibiteur de la DOI, enzyme dioxygénase 2-3 indoleamine inhibant et provoquant l'apoptose des lymphocytes T effecteurs, qui serait complémentaire de la chimiothérapie pour détruire les cellules cancéreuses [100]. L'administration de lymphocytes T exprimant des récepteurs chimériques, ciblant des antigènes tumoraux et possédant simultanément une fonction activatrice des lymphocytes T (notés T CAR) permettrait d'initier une réponse immunitaire contre les cellules tumorales [98].

Enfin, des études sont en cours concernant l'emploi d'anticorps agonistes de CD40 (molécule de co-stimulation des cellules présentatrices d'antigènes) qui permettraient d'induire l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules myéloïdes cytotoxiques et l'emploi d'anticorps agonistes 4-1BB (CD137) activant les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK (*Natural Killer*) [97].

Pour les chattes, le traitement des carcinomes mammaires repose presque uniquement sur l'exérèse chirurgicale [20] qui peut être diverse : la simple nodulectomie, la mastectomie unique ou régionale, l'exérèse unilatérale d'une chaîne mammaire ou l'exérèse bilatérale complète. Néanmoins, l'exérèse de la chaîne mammaire complète est conseillée pour obtenir des marges saines et est ainsi associée à un intervalle sans récurrence plus important. Il existe toutefois des traitements adjuvants tels que la chimiothérapie [35] ou encore l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 [106] bien qu'aucune efficacité significative n'ait été démontrée en termes de survie [107]. La radiothérapie n'est quasiment pas utilisée du fait de son coût et des difficultés techniques d'utilisation (anesthésie générale obligatoire, rareté des centres de radiothérapie vétérinaire sur le territoire national).

Ainsi, les chattes constituent un bon modèle d'étude du cancer du sein du fait des grandes similitudes épidémiologiques, histologiques et cliniques que leurs carcinomes mammaires présentent avec les cancers du sein humains. De plus, le Chat partage le même environnement et est donc soumis aux mêmes facteurs de risques que les femmes, à la différence des animaux de laboratoire. Les tumeurs mammaires félines se développent spontanément tout comme les cancers du sein humains alors que chez les rongeurs ils sont le plus souvent xénogreffés dans un contexte d'immunodépression [108]. La durée de vie étant plus courte chez les chattes, leurs carcinomes évoluent plus vite, ce qui permet d'obtenir rapidement des données exploitables à la suite d'essais cliniques [109] [110]. L'étude des chattes comme modèles de cancer du sein permet donc de mieux comprendre les mécanismes biologiques associés à ces cancers et de rechercher de nouvelles approches antitumorales chez la Femme. De plus, les propriétaires médicalisent de plus en plus leurs chats et les traitements anticancéreux actuellement utilisés en oncologie humaine pourraient se développer en médecine vétérinaire malgré les coûts plus élevés.

II. L'inflammation dans les cancers du sein

A. Le système immunitaire dans les cancers du sein

Le système immunitaire joue un rôle d'immunosurveillance dans la lutte anti-cancéreuse, notamment en reconnaissant les antigènes tumoraux à la surface des cellules néoplasiques et en les éliminant [111] [112] [113] [114]. Cependant, les tissus inflammatoires sont aussi le siège d'une multiplication cellulaire très importante avec production de facteurs de croissance et de cytokines, ce qui favorise la carcinogenèse [115] [116]. Les foyers inflammatoires chroniques constituent donc un terrain favorable à la prolifération et à la progression tumorale et peuvent prédisposer à l'apparition de certains types de lymphomes par exemple [117] [118]. Toutefois, aucun rôle de l'inflammation chronique dans la genèse des cancers du sein n'a été démontré pour l'instant.

Un faible nombre de cellules immunitaires se retrouve dans le tissu mammaire sain avec en particulier des lymphocytes T, des lymphocytes B, des macrophages et des cellules dendritiques [119]. Si le taux de lymphocytes T CD4+ et de macrophages reste relativement constant, celui des lymphocytes T CD8+ varie en fonction du cycle menstruel de la femme [120]. Lors de la transition en tissu cancéreux malin, la proportion de cellules myéloïdes, de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes B augmente [121]. Dans les premières phases d'installation du cancer, le système immunitaire peut reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses malignes (phase dite d'élimination dans l'immunosurveillance des cancers), avant qu'une phase d'équilibre se mette en place [112]. En effet, des clones malins exprimant faiblement les antigènes tumoraux à leur surface sont sélectionnés, se développent et échappent à l'élimination par le système immunitaire. Le relargage par des cellules immunitaires de facteurs de croissance comme EGF, VEGF ou TNF- β , et des enzymes comme les protéases macrophagiques permettent la néovascularisation et la prolifération locale ou à distance des cellules tumorales [117]. L'évolution vers la chronicité de l'inflammation intratumorale et péri-tumorale est donc souvent associée à la dissémination des cancers [118] [122].

1. Les lymphocytes T

Parmi les cellules inflammatoires intervenant dans l'immunité anti-tumorale, les lymphocytes T ont un rôle primordial. On distingue les lymphocytes T CD8+ et CD4+.

Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques détruisent les cellules tumorales après présentation des antigènes tumoraux par le CMH I (complexe majeur d'histocompatibilité de classe I). En effet, ils produisent des IFN γ (interférons-gamma) qui inhibent le cycle cellulaire et induisent l'apoptose des cellules tumorales tout en limitant l'angiogenèse associée aux cellules néoplasiques. Les IFN γ recrutent également les macrophages M1 à activité anti-tumorale [112]. Les lymphocytes CD8+ sont régulés par les lymphocytes T régulateurs et par des interleukines (IL-10 notamment), qui inhibent leur prolifération. Dans l'étude de Liu et *al* (2011) [123] sur plus de 1200 cancers du sein, il a été démontré qu'une plus grande quantité de lymphocytes T CD8+ était présente dans les carcinomes luminaux par rapport aux carcinomes HER2 positifs et triple négatifs.

Les lymphocytes CD4+, activés par les cellules présentatrices d'antigènes exprimant le CMH II, se différencient en divers types de lymphocytes T auxiliaires (Th1, Th2, Th3, Th17, Th9) permettant entre autres la maturation des lymphocytes B en plasmocytes et en lymphocytes B mémoires. En particulier, les lymphocytes Th1 sont induits par l'interleukine 12 et sécrètent des IFN γ et TNF α à action anti-tumorale. En effet, ils permettent l'activation des lymphocytes T CD8+ et l'orientation des macrophages vers le phénotype M1 anti-tumoral.

Les lymphocytes Th2 sont quant à eux induits par l'interleukine 4 et favorisent la prolifération cancéreuse avec sécrétion d'interleukines 5 et 13 qui orientent les macrophages vers un phénotype pro-tumoral tout en inhibant l'orientation des lymphocytes T auxiliaires vers le phénotype Th1 [124]. Ainsi, ce mécanisme maintient l'inhibition de l'immunité anti-tumorale. Dans la majorité des tumeurs mammaires avec une inflammation, on observe la présence concomitante des lymphocytes Th1 et Th2 avec toutefois une majorité de Th2 [125].

Les lymphocytes Th17, aussi appelés folliculaires, sécrètent des interleukines 17 et 22 [126] et ont une action ambivalente sur l'activité tumorale. En effet, l'interleukine 17 possède une activité anti-tumorale via la sécrétion d'IFN γ et le recrutement de lymphocytes T CD8+, de cellules NK, de lymphocytes Th1 et de cellules dendritiques [127] mais elle est aussi parfois associée à des progressions cancéreuses [124]. En effet, l'IL-17 peut induire la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et par les fibroblastes du stroma tumoral. Cette interleukine induit également l'IL-6 qui active le facteur de transcription STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) impliqué dans l'expression de facteurs angiogéniques et facteurs de croissance pour les cellules tumorales [127]. Certains lymphocytes Th17 présents dans les cancers du sein expriment le marqueur FOXP3 et sont en mesure d'acquérir le phénotype de lymphocytes T régulateurs sous l'influence du microenvironnement tumoral, contribuant ainsi à la dépression de l'immunité anti-tumorale [128].

Les cellules cancéreuses présentent à terme une altération de leur expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité et peuvent inhiber l'activité des cellules présentatrices d'antigènes. Par ailleurs, elles stimulent le développement et la survie des lymphocytes T régulateurs [129], des cellules myéloïdes suppressives, et induisent la sécrétion de cytokines répressives de la prolifération cellulaire. Les lymphocytes T régulateurs répriment l'activité des lymphocytes T effecteurs et des cellules NK (*Natural Killer*), actrices de l'immunité anti-tumorale [122] [130].

2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B, après activation, produisent des anticorps dirigés contre les cellules tumorales comme par exemple l'oncogène HER2 qui peut être surexprimé dans les cancers du sein. La sécrétion de granzyme B associée à la perforine confère également à certains lymphocytes B une action tumoricide directe. Les lymphocytes B permettent aussi la différenciation des lymphocytes T auxiliaires naïfs et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques activés. Ils attirent les cellules dendritiques et, comme elles, ont un rôle de cellule présentatrice d'antigènes pour les lymphocytes T CD4+ et CD8+ [131].

Certaines études montrent toutefois que les cellules cancéreuses peuvent induire des lymphocytes B régulateurs à activité immunosuppressive. Leur sécrétion de TGF- β stimule l'activité des cellules myéloïdes suppressives, permettant la différenciation de lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T régulateurs. Les lymphocytes B régulateurs exercent également une activité répressive de l'immunité en exprimant le ligand PD-L1 (*programmed cell death ligand-1*), qui, après fixation sur leur récepteur spécifique PD-1 (*programmed cell death-1*) exprimé par les cellules T effectrices, conduit à l'apoptose de ces dernières [131].

3. Les cellules NK (Natural Killer)

Les cellules NK représentent en général moins de 5% des cellules inflammatoires associées aux carcinomes mammaires et constituent la première ligne de défense dans la lutte antitumorale [132]. Elles possèdent une activité cytotoxique directe et ciblent aussi les cellules néoplasiques non immunogènes dont celles n'exprimant pas de molécule du CMH. Par la sécrétion d'IFN γ , les cellules NK activent les lymphocytes T CD8+ et permettent la maturation des cellules dendritiques.

Les cellules néoplasiques sont cependant capables d'échapper aux cellules NK par différents mécanismes tels que le recrutement de lymphocytes T régulateurs [133]. De plus, les cellules NK présentes dans les cancers du sein peuvent exercer une action pro-angiogénique par la sécrétion de VEGF et ont en général une faible cytotoxicité limitant ainsi l'immunité anti-tumorale [134].

D'autres cellules dites Natural Killer T (NKT), peu décrites dans les cancers du sein, expriment le récepteur TCR spécifique des lymphocytes T et reconnaissent des molécules du CMH différentes. Selon le type de TCR on distingue les cellules NKT de type I à action anti-tumorale et les NKT de type II [135]. Ces dernières sont responsables d'une inhibition de l'immunosurveillance et de la réponse immunitaire anti-tumorale [124].

4. Les macrophages

Les macrophages sont présents physiologiquement dans le tissu mammaire des femmes et interviennent dans sa morphogenèse durant la puberté et la grossesse ainsi que dans son involution post-partum [122]. Les macrophages sont fréquemment associés à la présence d'inflammation péri-tumorale [136]. On distingue deux principaux types de macrophages associés aux tumeurs : les macrophages de polarisation M1 à activité pro-inflammatoire anti-tumorale, et les macrophages de polarisation M2 qui sont au contraire à activité pro-tumorale.

Parmi les macrophages présents dans les carcinomes mammaires humains, les M1 sont généralement minoritaires [137]. Ces derniers sont des cellules présentatrices d'antigènes qui sécrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 12 ou 23 conduisant notamment à l'activation des lymphocytes Th1 [138]. Les macrophages M1 ont également une action tumoricide directe via la sécrétion de réactifs intermédiaires oxygénés ou azotés (monoxyde d'azote) et de TNF α . La production de radicaux libres oxygénés au sein des sites d'inflammation constitue toutefois un milieu favorable à la progression tumorale [122].

Les macrophages M2 sont généralement prédominants par rapport aux M1. Ils inhibent les lymphocytes Th1 et stimulent en revanche les lymphocytes Th2 impliqués dans l'immunosuppression. Les M2 sécrètent diverses cytokines, des facteurs de croissance (PDGF, EGF, TGF- β , TGF- α) et des facteurs angiogéniques (VEGF, FGF) qui permettent la prolifération néoplasique et l'angiogenèse. Certaines enzymes protéolytiques comme les métalloprotéinases matricielles diminuent l'adhésion cellulaire, ce qui favorise la dissémination des cellules tumorales et par conséquent l'apparition de métastases [137] [138]. Enfin, la sécrétion d'interleukine 6 par les M2 péri-tumoraux permet d'activer le STAT 3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) impliqué dans la chimiorésistance de certaines cellules cancéreuses, leur conférant ainsi une résistance à la mort cellulaire [139]. Les cellules néoplasiques peuvent elles-mêmes orienter la polarisation des monocytes tumoraux vers le type M2 via certains facteurs de croissance et cytokines (M-CSF, TGF- β , IL 6 et IL10) [130]. Ainsi, les tumeurs et les macrophages polarisés M2 auto-entretiennent la croissance tumorale.

5. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques appartiennent à l'immunité innée et ont un rôle fondamental dans le déclenchement de la réponse immunitaire spécifique. Elles interviennent aussi dans l'acquisition de la tolérance immunitaire aux antigènes du soi en éliminant les lymphocytes T auto-réactifs. Ces cellules capturent les antigènes puis, après maturation dans les tissus, les présentent aux lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires ce qui conduit à l'activation de l'immunité cellulaire ou humorale et à sa régulation [124]. Cependant, les cellules cancéreuses parviennent à recruter des cellules dendritiques immatures dans leur micro-environnement et peuvent altérer leur maturation et les convertir en macrophages [140] [141].

Les cellules dendritiques ont également une action pro-tumorale en orientant les lymphocytes T CD4+ vers le phénotype Th2 via la sécrétion d'IL 4 et IL 13 aussi bien dans le tissu tumoral que dans les noeuds lymphatiques [125] [142]. Des cellules dendritiques particulières dites plasmocytoïdes sont retrouvées dans les cancers du sein où elles sécrètent peu d'IFN γ , limitant ainsi l'activité des autres cellules dendritiques. Par ailleurs, ces cellules dendritiques plasmocytoïdes induisent la sécrétion par les lymphocytes T CD4+ naïfs d'IL-10 à action immunosuppressive [140].

6. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles

Par analogie avec les macrophages, on distingue deux types de polynucléaires neutrophiles associés aux tumeurs : les TAN (*Tumor-Associated Neutrophils*) de type 1 à activité anti-tumorale et les TAN 2 qui sont pro-tumoraux [143]. Les TAN 1 recrutent et activent les cellules immunitaires au sein des tumeurs et peuvent avoir une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales via la sécrétion de protéases ou de dérivés oxygénés. En exprimant à leur surface le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines, ils ont également une activité cytotoxique cellulaire anticorps-dépendante (ADCC).

Les cellules tumorales, via la sécrétion de cytokines telles que le G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), l'interleukine 1, l'interleukine 6 ou le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), induisent l'orientation des neutrophiles recrutés vers le phénotype 2 pro-tumoral. Les TAN 2 favorisent en effet la croissance tumorale et inhibe l'immunité anti-tumorale via des mécanismes similaires à ceux des macrophages M2 [144]. D'après la méta-analyse de Wei et *al.* [145], un fort rapport entre granulocytes neutrophiles et lymphocytes sanguins au moment du diagnostic est associé à un moins bon pronostic avec un risque plus élevé de progression du carcinome et une durée de vie plus courte des patientes.

Les polynucléaires éosinophiles ont également à la fois une action cytotoxique directe anti-tumorale et une activité immunosuppressive favorisant la progression tumorale [146].

7. Les cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives dites MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) regroupent un ensemble de cellules hétérogènes à leur stade immature : macrophages, granulocytes et cellules dendritiques [147]. Ces cellules inhibent l'action et la prolifération des lymphocytes T effecteurs CD4+ et CD8+ via la production de dérivés nitrés et oxygénés, et par la séquestration d'arginine. Les MDSC répriment également les cellules NK et recrutent des lymphocytes T régulateurs via la production de TGFβ et d'IL-10 [148]. La production de cytokines CSF, d'interleukine 6β, de TGFβ, de MMIF (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*) favoriseraient l'infiltration des tumeurs par les MDSC. Au cœur des métastases osseuses, les MDSC sont capables de se différencier en ostéoclastes et d'accroître ainsi l'ostéolyse favorable à la croissance métastatique.

Les mécanismes cellulaires anti-tumoraux et pro-tumoraux sont résumés dans la **figure 4**.

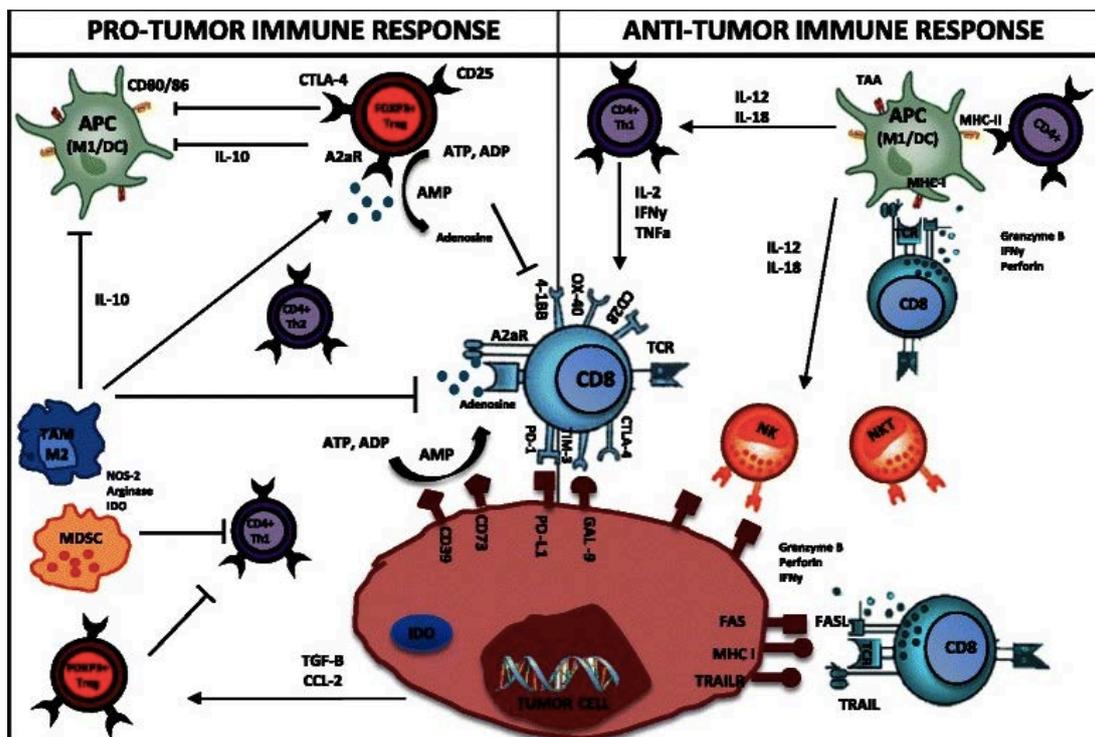


Figure 4 - Interactions entre le microenvironnement immunitaire et les cellules tumorales dans le cancer du sein, d'après Dushyanthen *et al.*

La réponse immunitaire anti-tumorale (à droite) fait intervenir les lymphocytes T CD4+ Th1, la production d'interféron gamma, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, des cellules dendritiques, cellules NK et NKT. Dans un environnement pro-tumoral (à gauche), les lymphocytes T CD4+ sont rendus énergiques par des signaux inhibiteurs (CTLA-4, TIM-3, PD-1) ou d'interleukine 10. Les cellules immunitaires à effet pro-tumoral incluent les lymphocytes T régulateurs, lymphocytes T CD4+ Th2, macrophages polarisés M2, et cellules myéloïdes suppressives. Les cellules tumorales produisent diverses molécules immunosuppressives comme l'adénosine (inhibant les lymphocytes T), le TGF- β et la chimiokine CCL2 (stimulant les lymphocytes T régulateurs, macrophages M2 et MDSC). Les cellules tumorales peuvent également réprimer leur expression des molécules du CMH, dans la phase d'échappement au système immunitaire.

B. Infiltration lymphocytaire intratumorale et péri-tumorale dans les cancers du sein

De nombreuses recherches se sont intéressées aux cellules inflammatoires infiltrant le tissu intratumoral et péri-tumoral avec pour objectif à terme de développer des traitements basés sur l'immunothérapie [149] [150].

Les TIL (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*) font partie des infiltrats de cellules immunitaires fréquemment observés dans les cancers du sein [151] avec en moyenne 80% des carcinomes qui en présentent [152] [153]. Bien que la plupart des études les regroupe ensemble, on peut distinguer une majorité de TIL situés dans le stroma tumoral et une plus faible proportion de TIL intratumoraux directement au contact des cellules tumorales [154] (**Figure 5**). L'étude de Della Mora *et al.* [155] différencie les TIL intratumoraux des TIL péri-tumoraux. Les cellules immunitaires présentes dans les infiltrats inflammatoires sont en grande majorité des lymphocytes T (75%) [129], des lymphocytes B (15%), et plus rarement des monocytes, des cellules NK (*Natural Killer*) [156], des mastocytes ou des granulocytes (éosinophiles, neutrophiles, basophiles) [157] [158]. On observe une plus forte infiltration cellulaire de lymphocytes T, lymphocytes B, et macrophages en périphérie qu'en localisation intratumorale. De plus, l'infiltration intratumorale par les lymphocytes T et B est plus importante dans les tumeurs de grande taille (plus de 2cm) que dans celles de petite taille. Or, l'inverse est observé pour l'infiltration péri-tumorale avec davantage de lymphocytes dans les tumeurs de petite taille. En revanche, les macrophages sont plus abondants en région péri-tumorale dans les tumeurs de grande taille et en région intratumorale dans les tumeurs de petite taille [159].

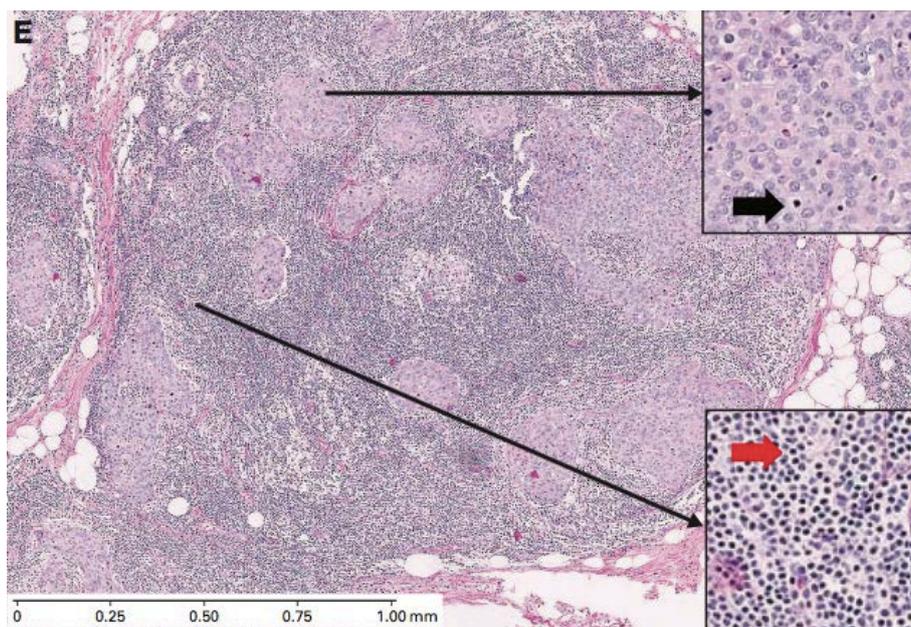


Figure 5 - Exemple de carcinome sur coupe colorée H&E (x5) avec 10% de TIL directement au contact des cellules tumorales (flèche noire) et 80% de TIL dans le stroma tumoral (flèche rouge), d'après Adams *et al.* (2014)

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier les lymphocytes : coloration histologique à l'hématoxyline et à l'éosine, immunohistochimie ou transcriptomique. Le marquage immunohistochimique peut faire appel soit à des marqueurs communs aux différents lymphocytes, soit à des marqueurs spécifiques des sous-populations lymphocytaires. Le marquage par des anticorps anti-CD3 identifie tous les lymphocytes T sans distinction. Un marquage des récepteurs CD4 ou CD8 est utilisé pour distinguer les sous-populations auxiliaires et cytotoxiques. Les lymphocytes T régulateurs sont identifiés par des anticorps anti-FOXP3 et l'emploi d'anticorps anti-CD20 permet de marquer les lymphocytes B [152].

Malgré cette hétérogénéité dans la composition cellulaire des TIL et la diversité des méthodes pouvant être utilisées, il semble qu'une simple quantification effectuée sur coupe colorée à l'hématoxyline et à l'éosine (**Figure 6**) fournit un résultat hautement reproductible et identique à travers les différentes études s'intéressant à la valeur pronostique des TIL [153].

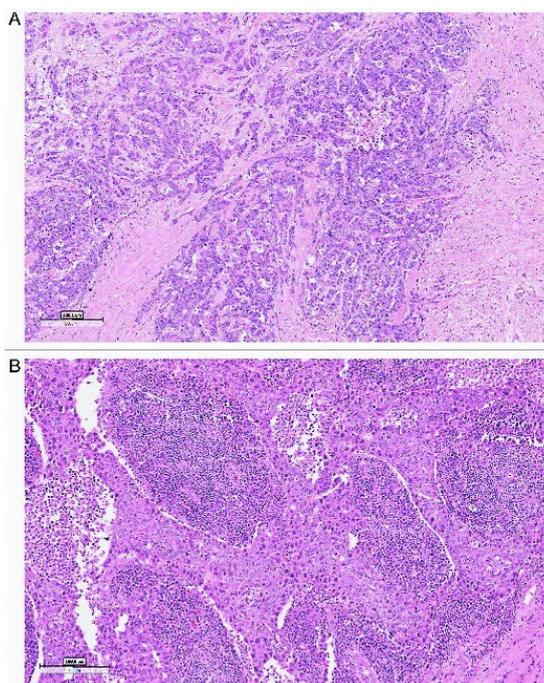
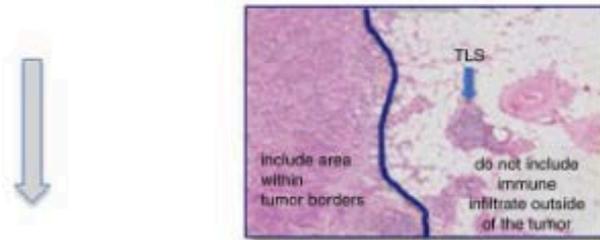


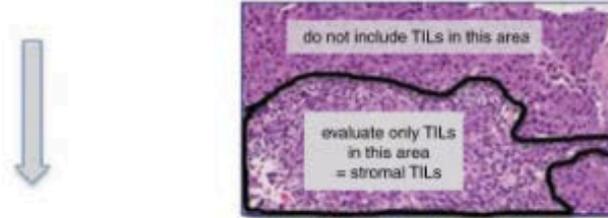
Figure 6 - TIL (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*) sur coupes colorées H&E pour quantification. (x10) Exemples de cancer du sein primitif triple-négatif avec peu de TIL (A) et riche en TIL (B), d'après Adams et al. (2015)

Différents systèmes ont été utilisés pour quantifier les TIL comme le grading semi-quantitatif (score 1/2/3 en fonction de l'intensité ou expression «faible», «modérée», «sévère»), absence versus présence de TIL, pourcentage d'infiltration stromale ou seuil de positivité basé sur la valeur médiane du nombre de lymphocytes ou encore en nombre continu ou par paliers de lymphocytes [160]. Salgado et al. ont proposé en 2015 [161], d'après la technique utilisée par Denkert et al. en 2010 [162], une méthode standardisée d'évaluation de la population inflammatoire dans les cancers du sein : les TIL du stroma correspondent à l'aire occupée par les cellules inflammatoires sur la surface totale du stroma intratumoral (**Figure 7**). Les coupes des carcinomes doivent comporter une zone incluant la bordure invasive tout en excluant le tissu périphérique. Les zones de nécrose, de fibrose, de cicatrice de biopsie ou les zones d'écrasement sont exclues. Cette méthode semi-quantitative permet d'identifier les carcinomes LPBC (*Lymphocyte-Predominant Breast Cancer*) pour lesquels la surface occupée par les lymphocytes dans le stroma dépasse 50 à 60% (**Figure 8**). Les TIL strictement intratumoraux au contact des cellules tumorales sont aussi comptabilisés bien que les études ne montrent pas de différence si on les considère séparément ou avec les TIL du stroma.

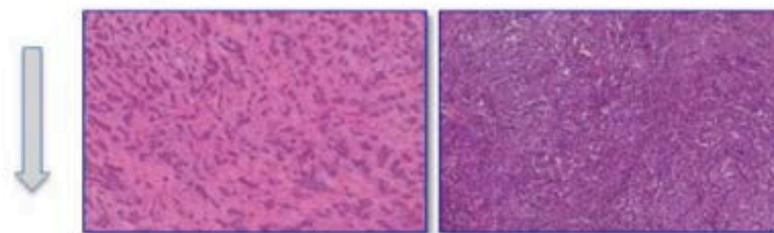
Step 1: Select tumor area



Step 2: Define stromal area



Step 3: Scan at low magnification



Step 4: Determine type of inflammatory infiltrate

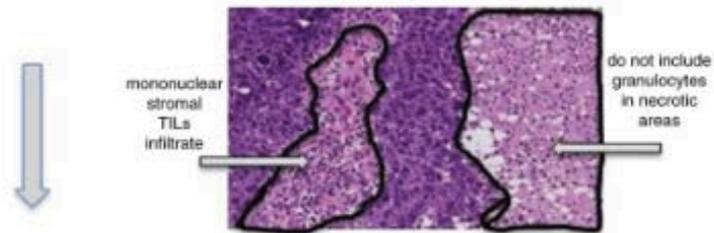


Figure 7 - Approche standardisée pour l'évaluation des TIL dans les cancers du sein, d'après Salgado et al. (2015)

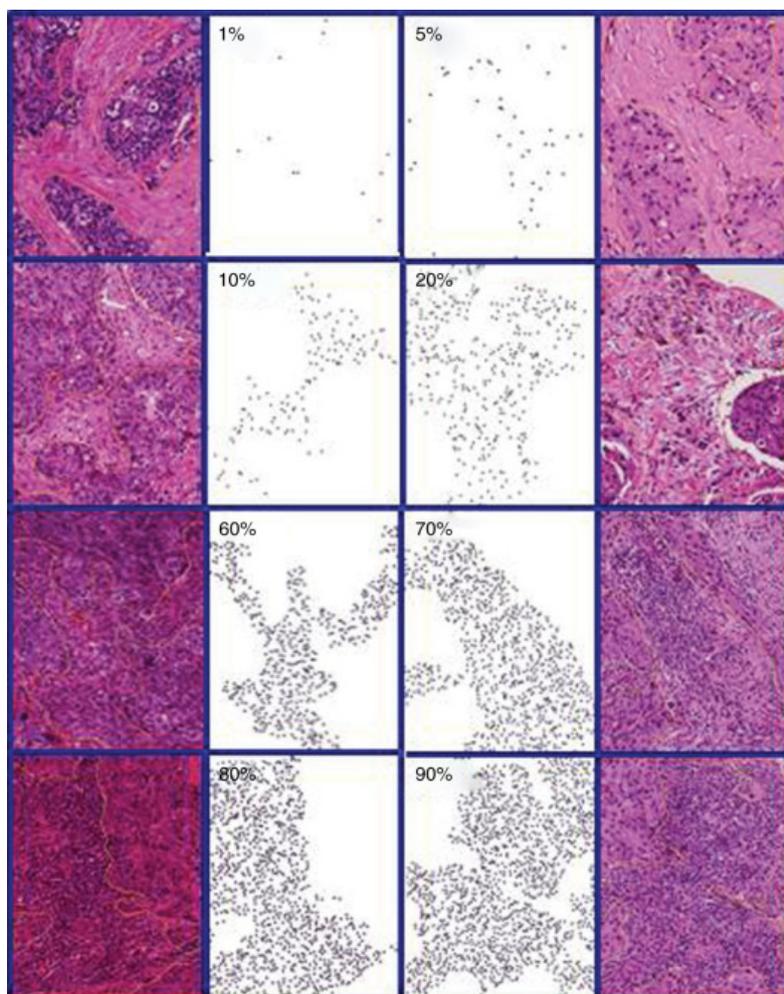


Figure 8 - Estimation du pourcentage représenté par les TIL sur coupes colorées H&E, d'après Salgado et al. (2015)

Il semblerait que 5% à 11% des cancers du sein tous types confondus soient à prédominance lymphocytaire [152] [153]. Ces carcinomes LPBC (*Lymphocyte Predominant Breast Cancer*) sont préférentiellement négatifs pour l'expression des récepteurs hormonaux ER et PR [160] [163] [164] et davantage positifs pour le marqueur HER2 [83] [163]. Les carcinomes surexprimant HER2 présentent en moyenne 15 à 20% de TIL dans leur stroma et environ 10% des carcinomes surexprimant HER2 sont des LPBC au seuil de 50% [165] [166]. Une quantité plus faible de TIL est associée aux carcinomes HER2-positif/ER-positif par rapport aux carcinomes HER2-positif/ER-négatif, ce qui suggère une importante influence de l'expression de ER [167]. 10 à 20% des tumeurs triples-négatives et 3 à 15% des tumeurs lumorales expriment plus de 50% de TIL [164].

L'étude de Della Mora et al. démontre l'existence d'une association positive significative entre les TIL intratumoraux et péri-tumoraux [155]. Toutefois, les TIL ne semblent pas présenter de lien avec les autres caractères clinico-pathologiques des carcinomes [97].

L'étude de Denkert *et al* en 2010 [162] est l'une des premières à s'être intéressée à la valeur pronostique et prédictive des infiltrats inflammatoires : il semble que plus la quantité de TIL intratumoraux augmente au sein des carcinomes surexprimant HER2 et plus la réponse thérapeutique au trastuzumab est importante. Loi *et al.* en 2014 [168] démontrent le même résultat avec une diminution du risque de récurrence lors de traitement au trastuzumab dans ce type de carcinomes HER2+ riches en TIL. Il a aussi été montré que l'augmentation des TIL du stroma des tumeurs surexprimant HER2 est associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie à base d'anthracyclines [169].

De multiples études ont montré qu'une forte infiltration lymphocytaire présente dans tous les types de carcinomes mammaires était associée à une meilleure réponse à différentes chimiothérapies utilisées (**Tableau III**) [154] [162] [163] [165] [166] [169] [170] [171] [172] [173] [174] [175] [176] [177].

Tableau III - Résumé des études portant sur la valeur prédictive des TIL en termes de réponse aux traitements de chimiothérapie et sur la valeur pronostique des TIL

Type de carcinomes	Chimiothérapie adjuvante	Association entre TIL et réponse au traitement ?	Valeur pronostique des TIL ?	Référence
56 carcinomes de divers types	Anthracycline/taxane ou epirubicine, cyclophosphamide et capecitabine	Oui	ND (Non démontrée)	Ladoire S. <i>et al.</i> (2008)
73 carcinomes de divers types	Anthracycline/taxane	Oui	ND	Hornychova H. <i>et al.</i> (2008)
659 carcinomes ER+/PR+	Anthracycline/taxane/cyclophosphamide	Oui	ND	Denkert C. <i>et al.</i> (2010)
266 carcinomes ER-/PR-		Oui	ND	
1334 carcinomes de divers types	Cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil	ND	Positive	Mahmoud <i>et al.</i> (2011)
911 carcinomes ER+		ND	ND	
485 carcinomes ER-		ND	ND	
169 carcinomes HER2+		ND	Positive	
1106 carcinomes HER2-		ND	Positive	
268 carcinomes ER-	Fluorouracil.epirubicine/cyclophosphamide ou docetaxel/epirubicin	Oui	Positive	West <i>et al.</i> (2011)
3403 carcinomes de divers types	Non précisée	ND	ND	Liu S. <i>et al.</i> (2012)
927 carcinomes ER-		ND	Positive	
2456 carcinomes ER+		ND	ND	
216 carcinomes HER2+		ND	ND	
535 carcinomes TN		ND	Positive	

180 carcinomes de divers types	Anthracycline/ cyclophosphamide ou cyclophosphamide/ epirubicine/5-fluorouracil	Oui	ND	Ono M. <i>et al.</i> (2012)
82 carcinomes TN		Oui	ND	
42 carcinomes ER-/ PR-/HER2+		ND	ND	
46 carcinomes ER+/ PR+/HER2-		ND	ND	
845 carcinomes de divers types	Anthracycline avec ou sans taxane	Oui	ND	Ignatiadis M. <i>et al.</i> (2012)
116 carcinomes HER2+		Oui	ND	
68 carcinomes de divers types	Anthracycline et/ou taxane	Oui	ND	Yamaguchi R. <i>et al.</i> (2012)
180 carcinomes de divers types	Paclitaxel puis fluorouracil/ epirubicine/ cyclophosphamide	Oui	ND	Oda N. <i>et al.</i> (2012)
313 carcinomes HER2-	Anthracycline/taxane	Oui	ND	Issa-Nummer Y. <i>et al.</i> (2013)
2009 carcinomes de divers types	Doxorubicine puis cyclophosphamide/ methotrexate/fluorouracil	ND	ND	Loi S. <i>et al.</i> (2013)
1079 carcinomes ER-/ HER2-		ND	ND	
297 carcinomes HER2+		ND	ND	
256 carcinomes TN		ND	Positive	
153 carcinomes de divers types	Anthracycline et/ou taxane	Oui	ND	Seo A. <i>et al.</i> (2013)
38 carcinomes TN		Oui	ND	
175 carcinomes de divers types	Anthracycline et/ou taxane	Oui	Positive	Lee H. <i>et al.</i> (2013)
12439 carcinomes de divers types	Cyclophosphamide/ methotrexate/fluorouracil ou epirubicine/fluorouracil	ND	ND	Ali H. <i>et al.</i> (2014)
3591 carcinomes ER-		ND	Positive	
8775 carcinomes ER+		ND	ND	
772 carcinomes ER+/ HER2+		ND	Positive	
934 carcinomes de divers types	Docetaxel ou vinorelbine puis fluorouracil/ epirubicine/ cyclophosphamide	ND	ND	Loi S. <i>et al.</i> (2014)
591 carcinomes ER+/ HER2-		ND	ND	
209 carcinomes HER2+		ND	ND	
134 carcinomes TN		ND	Positive	
278 carcinomes TN	Anthracycline avec ou sans taxane	Oui	Positive	Dieci M. <i>et al.</i> (2014)

47 carcinomes TN	Panitumumab puis anthracycline/taxane	Oui	Positive	Nabholtz J. <i>et al.</i> (2014)
481 carcinomes TN	Doxorubicine puis cyclophosphamide/taxol/docetaxel	ND	Positive	Adams S. <i>et al.</i> (2014)
580 carcinomes de divers types	Anthracycline/taxane avec ou sans carboplatine	Oui	ND	Denkert C. <i>et al.</i> (2015)
314 carcinomes TN		Oui	ND	
266 carcinomes HER2+		Oui	ND	
897 carcinomes TN	Non précisé	ND	Positive	Pruneri <i>et al.</i> (2016)

De plus, de nombreuses études montrent que les TIL sont associés à un meilleur pronostic en termes de survie globale et d'intervalle sans progression dans les carcinomes triple-négatifs [163] [176]. De même, les études de Loi *et al.* [83] [168] ont montré qu'une augmentation de 10% de l'infiltration lymphocytaire intratumorale et stromale dans les cancers triple-négatifs réduisait de respectivement 17% et 15% le risque de récurrence, et de 27% et 17% le risque de décès, sans lien avec le traitement utilisé. D'autres études menées par Adams *et al.* en 2014 [178] et 2015 [153] démontrent le bon pronostic associé aux TIL des carcinomes triple-négatifs avec, pour une augmentation de 10% des TIL, une diminution du risque de récurrence de 18% et une diminution de 19% du risque de décès (**Figure 9**). Les TIL apparaissent dans ces études comme un facteur de bon pronostic indépendant par analyse multivariée.

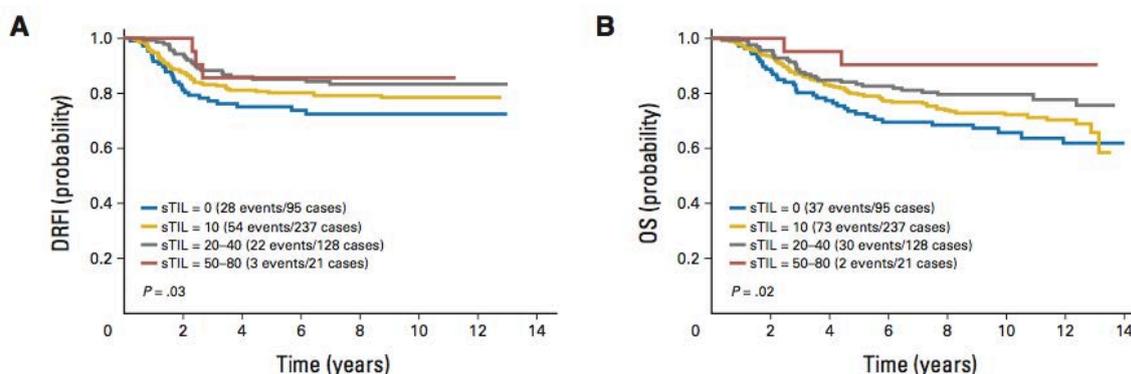


Figure 9 - Courbes de Kaplan-Meier illustrant la valeur pronostique des TIL du stroma au sein des carcinomes triple-négatifs en termes d'intervalle sans récurrence à distance (A) et de survie globale (B) avec regroupement par palier des TIL (0-1%, 2-10%, 11-40%, 41-80%), d'après Adams *et al.* (2014)

Pruneri *et al.* [179] ont également mené une étude en 2016 sur 897 cancers du sein triple-négatifs. En moyenne, les carcinomes triple-négatifs présentaient 20% de TIL dans leur stroma et 22% des tumeurs étaient des LPBC (plus de 50% de TIL). Leurs analyses de survie univariées ont montré que pour une augmentation de 10% de TIL, les risques de récurrence étaient diminués de 13% et ceux de décès de 21%. Par analyse multivariée, les TIL améliorent la survie globale des patientes et ce indépendamment de leur âge, de la présence ou non de métastases ganglionnaires, de la taille tumorale, du grade histologique de leur carcinome, de l'invasion lymphovasculaire et de l'expression de Ki-67. En effet, comme on peut le voir dans la **figure 10**, les probabilités de survie sans progression et de survie globale à 10 ans post-diagnostic associés aux carcinomes riches en TIL (LPBC en bleu) sont respectivement de 71% et 96% et sont plus élevés que celles des carcinomes qui expriment peu de TIL (courbe verte).

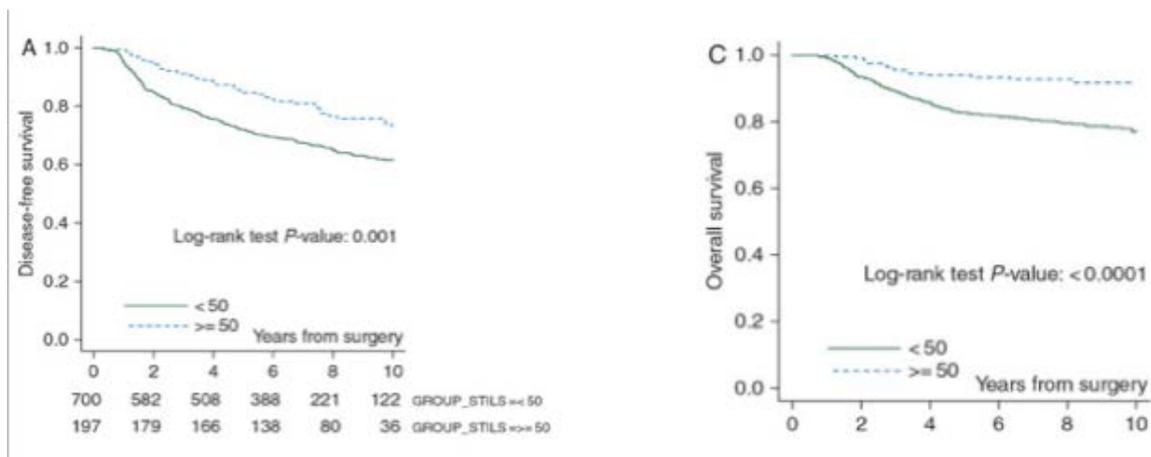


Figure 10 - Comparaison de l'intervalle sans progression (A) et de la survie globale (C) des carcinomes triple-négatifs selon la quantité de TIL présente au seuil de 50%, d'après Pruneri et al. (2016)

Certains auteurs se sont aussi intéressés à l'influence des TIL sur la survie spécifique. En effet, dans l'étude de Mahmoud et al. [180] ainsi que dans celle d'Ali et al [181], les TIL améliorent le pronostic des patientes en terme de survie spécifique. Liu et al. en 2012 [182] et en 2014 [183] ont aussi montré que les TIL des carcinomes triple-négatifs étaient associés à un risque moins important de décès lié au cancer.

En ce qui concerne les carcinomes luminaux, la plupart des études montrent qu'à la différence des tumeurs triple-négatives ou des tumeurs surexprimant HER2, la présence de TIL dans ces carcinomes n'influence pas significativement la survie des patientes [180] [182]. D'après Denkert et al. (2018) [184] les carcinomes luminaux HER2-négatifs qui présentent des TIL sont même associés à une moins bonne survie globale (HR=1,10), ce qui suggère un comportement biologique différent de l'infiltrat inflammatoire dans ce type de cancer. En revanche, quelques études ont montré que la présence de TIL dans les carcinomes luminaux était associée à une meilleure réponse aux traitements adjuvants par chimiothérapie [185].

Il apparaît que la quantité, la composition et la localisation des TIL varient en fonction des sous-types de carcinomes [186]. De plus, les différentes populations de lymphocytes infiltrant les tumeurs n'ont pas toutes le même rôle et les mêmes implications pronostiques [120]. Dans les carcinomes mammaires luminaux, les cellules Natural Killer, les lymphocytes B et les plasmocytes jouent un rôle antitumoral important [187] [188]. En revanche, certains lymphocytes T régulateurs dits gamma-delta sont plus fréquents dans les cancers du sein par rapport à d'autres cancers [189] et sont associés dans les carcinomes luminaux à un stade histologique avancé, à la présence de métastases ganglionnaires et à une expression importante de FOXP3 [190]. Ces lymphocytes constituent un facteur pronostique négatif dans les carcinomes luminaux.

Des études ont donc été menées sur les différentes sous-populations lymphocytaires regroupées sous le terme de TIL. Il semblerait que les carcinomes mammaires présentent plus de lymphocytes T CD4+ par rapport aux CD8+ [156]. L'étude de Kim *et al.* [191] a montré que les lymphocytes T CD4+ et CD8+ étaient davantage présents en périphérie tumorale qu'en région intratumorale. Les carcinomes riches en lymphocytes CD4+ sont préférentiellement triple-négatifs [175]. D'après Stanton *et al.* [152], les tumeurs triple-négatives et celles surexprimant HER2 présentent une plus forte infiltration par des lymphocytes CD8+ par rapport aux carcinomes luminaux. Les lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2 sont quant à eux plus fréquemment localisés au sein des tumeurs [125] et sont plutôt observés dans les tumeurs mammaires ER-négatives [192] où ils constituent un facteur de bon pronostic [193].

Les cellules NK sont plus abondantes en région intratumorale qu'en périphérie [194] et sont significativement associées à un stade tumoral avancé et à un grade histologique élevé [195].

Les macrophages se situent davantage en périphérie tumorale qu'au sein du stroma et sont associés positivement avec le degré de vascularisation [196]. D'après une étude de Jézéquel *et al.* [197], les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif plus riche en macrophages M1 ont des durées de survie globale significativement plus longues que les patientes avec des carcinomes triple-négatifs riches en macrophages M2. D'autres études montrent qu'un nombre total élevé de macrophages tumoraux est associé à des durées de vie plus courtes en fonction de leur localisation intratumorale [136] ou en périphérie [198]. De même, le risque d'apparition de métastases est plus important lors de forte infiltration macrophagique [199].

Les lymphocytes B sont souvent associés à la présence de cellules dendritiques et sont présents dès les stades précoces de carcinomes mammaires [200]. Ils sont également plus fréquents dans les tumeurs ER-négatives [192], PR-négatives ou triple-négatives [160] que luminaux. Bien que les lymphocytes T aient beaucoup été étudiés, la lignée B dans l'infiltration inflammatoire du cancer du sein reste encore peu connue. En fonction des études les résultats concernant la valeur pronostique et prédictive des lymphocytes B sont contradictoires [16] [193]. D'après Yeong *et al.* (2017) [201] dans une étude sur 164 cancers du sein triple-négatifs, l'infiltration de lymphocytes B est significativement associée à la densité intratumorale en lymphocytes T régulateurs.

Les lymphocytes T régulateurs, identifiés par leur expression du facteur de transcription FOXP3, sont comme les lymphocytes T CD4+ et CD8+ situés préférentiellement en périphérie des tumeurs [202] [203] [204] et plus fréquents au sein des carcinomes ER-négatifs [205] que luminaux. Gobert *et al.* ont montré que les lymphocytes T régulateurs situés en périphérie des carcinomes étaient activés à la différence de ceux observés en localisation intratumorale [206]. Cependant certaines études montrent que l'infiltration par les lymphocytes T régulateurs est plus importante en région intratumorale avant traitement par chimiothérapie et qu'elle devient majoritairement péricentrique une fois la chimiothérapie réalisée [191] [203]. Les lymphocytes T régulateurs sont associés à des grades histologiques plus élevés et à des stades ganglionnaires fréquemment positifs [205]. De très nombreuses recherches ont démontré le mauvais pronostic associé à ces lymphocytes T régulateurs en termes d'intervalle sans progression tumorale et de survie globale des patientes, tous types de carcinomes confondus [207] [205] [208]. Plus précisément, le rapport entre lymphocytes T régulateurs et lymphocytes T cytotoxiques possède une forte valeur pronostique en terme de survie spécifique pour les patientes avec un carcinome mammaire surexprimant HER2 [183]. Les lymphocytes T régulateurs inhibent les traitements par immunothérapie, ainsi les carcinomes qui en sont dépourvus présentent un meilleur pronostic et une meilleure réponse à l'immunothérapie [209] [210].

Des études envisagent de traiter les cancers du sein par altération de la fonction de ces lymphocytes T régulateurs ou par inhibition de leur migration au sein des tumeurs. En effet, certains traitements permettent de cibler le marqueur membranaire CD25 des lymphocytes T régulateurs et ainsi conduire à leur apoptose [97] [211]. De même, un ciblage de la protéine FOXP3 exprimée par les lymphocytes T régulateurs permettrait d'altérer leur fonction. Toutefois, certains lymphocytes effecteurs associés à un bon pronostic expriment aussi cette protéine et l'utilisation d'agents anti-FOXP3 pourrait alors être contre-productive. De plus, un dysfonctionnement total des lymphocytes T régulateurs pourrait prédisposer à l'apparition de phénomènes auto-immuns [211].

Les cellules tumorales sont susceptibles d'exprimer les protéines PD-L1 et PD-L2 (*Programmed death-ligand 1 or 2*) qui se fixent sur le récepteur PD-1 (*Programmed cell death 1*) présent à la surface de l'ensemble des lymphocytes T activés (lymphocytes T CD4+, CD8+, lymphocytes T régulateurs), des lymphocytes B et des cellules Natural Killer [153]. La présence des protéines PD-L1 est significativement associée à une augmentation de la quantité des TIL [212]. Cette liaison ligand-récepteur conduit à l'inhibition de la prolifération des cellules immunitaires, à l'inhibition de la production de cytokines et de leur fonction cytolytique [97]. L'expression du ligand PD-L1 est détectée chez 20 à 30% des patientes avec un carcinome mammaires, et plus fréquemment chez celles avec un carcinome triple-négatif [89] [97]. D'après Muenst et *al.* [213], la présence de PD-L1 est significativement associée à un mauvais pronostic dans les cancers du sein. De même, l'étude de Buisseret et *al.* montre que la densité des infiltrats inflammatoires et l'expression de PD-L1 sont liées à des caractéristiques tumorales plus agressives [214]. L'axe PD-1/PD-L1 correspond donc à un point de contrôle très important du système immunitaire [129] et une thérapie ciblée permettrait d'obtenir une génération de lymphocytes T plus efficaces dans la réponse immunitaire antitumorale [215] [216]. Depuis quelques années des chercheurs envisagent le blocage de cette voie inhibitrice de la réponse immunitaire en ciblant le marqueur membranaire PD-1 ainsi que les ligands PDL-1 et PDL-2 [95], ce qui a montré son efficacité dans divers types de tumeurs en termes de survie globale [217] [218]. L'emploi de pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-1), d'atézolizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1) ou d'avelumab (anticorps monoclonal humain anti-PD-L1) dans le cancer du sein triple-négatif font cependant toujours l'objet de recherches [97].

Un autre marqueur membranaire exprimé par les lymphocytes T activés, CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), inhibe les cellules T effectrices et constitue aussi une cible dans la lutte antitumorale. L'emploi d'inhibiteurs de CTLA-4 comme les anticorps monoclonaux tremelimumab et ipilimumab (anticorps humains) sont en cours de développement [97]. Une association entre agents ciblant les voies inhibitrices des lymphocytes T effecteurs et l'administration d'anticorps anti-HER2 (trastuzumab) semble améliorer l'immunité antitumorale dans les modèles murins, ce qui offre un avenir prometteur pour les traitements des cancers du sein surexprimant HER2 [95].

Ainsi, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, CD4+, Th1, les cellules NK, les macrophages M1 et les cellules dendritiques ont une action protectrice vis à vis de la croissance tumorale [219]. A l'inverse, les lymphocytes T régulateurs FOXP3+, les lymphocytes Th2, les macrophages M2 et les cellules myéloïdes suppressives favorisent la progression cancéreuse. En conséquence, les cellules tumorales peuvent devenir capables d'éliminer les TIL par le biais de multiples mécanismes directs ou indirects.

L'étude du degré d'infiltration de TIL et la réponse des patientes à la chimiothérapie néoadjuvante pourrait guider les décisions thérapeutiques de seconde intention [220] (**Figure 11**). Les patientes répondant complètement à la chimiothérapie néoadjuvante et dont les carcinomes présentent un fort degré de TIL ont le meilleur pronostic et ne nécessiteraient pas d'autre intervention. Les patientes dont le carcinome présente beaucoup de TIL mais dont aucune réponse au traitement n'est observée ainsi que les patientes avec des niveaux faibles de TIL au diagnostic mais élevés après chimiothérapie peuvent bénéficier d'une immunothérapie telle que le blockage de l'axe PD-1/PD-L1. En revanche, les patientes dont le carcinome présente peu de TIL avant et après la chimiothérapie néoadjuvante nécessitent des traitements supplémentaires telles que des stratégies de vaccination afin d'induire une réponse immunitaire. Certaines études envisagent le transfert autologue de cellules T génétiquement modifiées et cultivées *in vitro* comme les TIL, les cellules LAK (*Lymphokine Activated Killer*), les cellules CAK (*Cytokine Activated Killer*) et les cellules MAK (*Macrophage Activated Killer*) dans la lutte contre le cancer du sein [221] [222] [223].

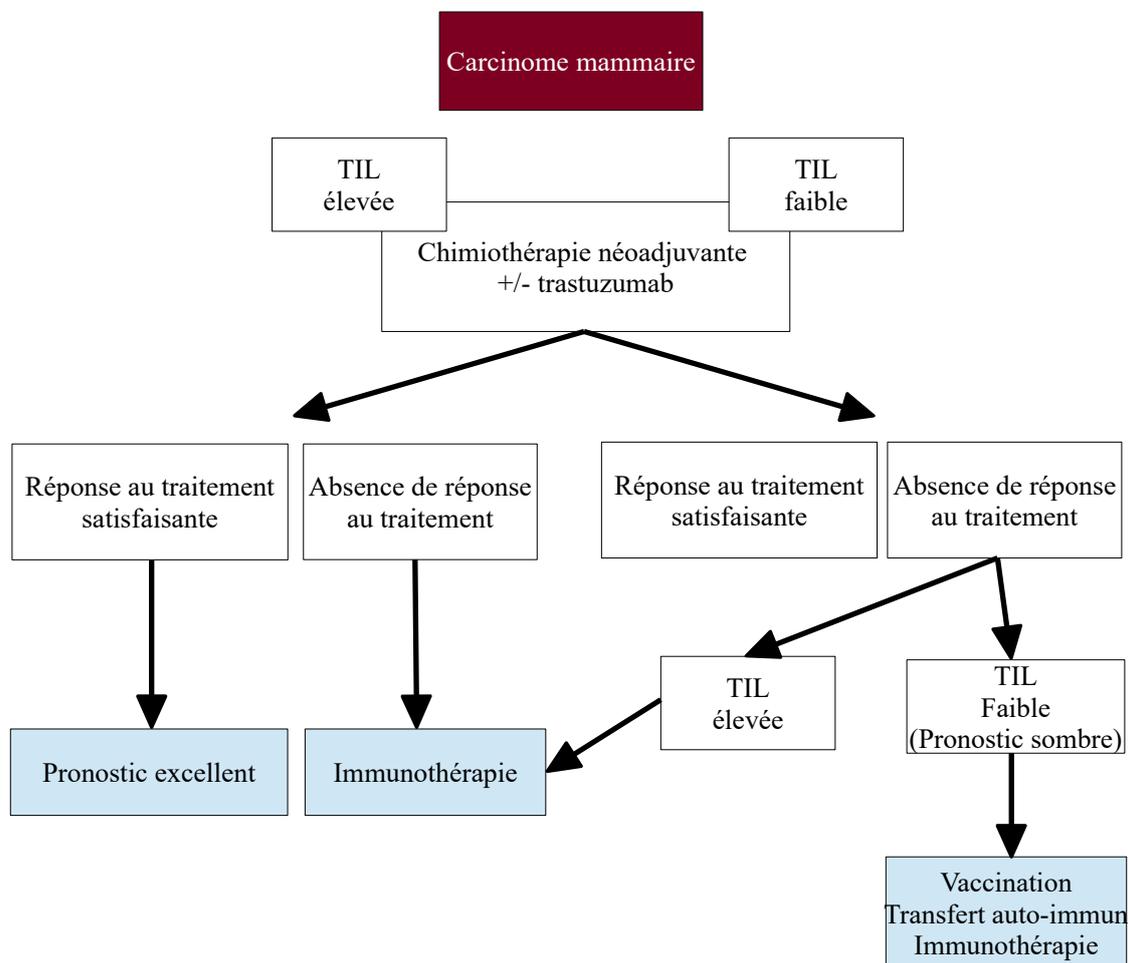


Figure 11 - Arbre décisionnel des thérapies secondaires en fonction du degré d'infiltration de TIL et de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, d'après Dushyanthen et al.

C. Les structures lymphoïdes tertiaires dans les cancers du sein

Les lymphocytes s'organisent parfois en agrégats ou follicules lymphoïdes péri-tumoraux ectopiques qualifiés de structures lymphoïdes tertiaires (TLS pour *Tertiary Lymphoid Structures*), détectables dans les tissus tumoraux par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine d'après la méthode de Salgado *et al.* [161]. On retrouve également ces structures dans les rejets de greffe [224] [225] et dans les tissus infectieux ou inflammatoires chroniques [226]. Dans les tissus tumoraux, les TLS peuvent être observées au sein de tumeurs primaires comme métastatiques [227].

Les TLS sont constituées d'un centre germinatif composé de lymphocytes B en prolifération et de cellules dendritiques folliculaires, entouré par des lymphocytes T CD4+ et CD8+ ainsi que par un réseau de cellules dendritiques matures [141]. Des veinules à endothélium épais (HEV pour *High Endothelial Venules*) sont également présentes à l'intérieur ou en périphérie des agrégats lymphoïdes. Des chémokines (CCL19, CCL21, CXCL13) sont également détectées et ont un rôle dans le recrutement des cellules dendritiques matures, des lymphocytes B et T naïfs, des lymphocytes T à mémoire centrale et de quelques lymphocytes T régulateurs [227]. Des chémokines non lymphoïdes peuvent également recruter des cellules immunitaires dans les TLS (**Figure 12**).

Les lymphocytes T se différencient alors en cellules effectrices et en lymphocytes T mémoires. Dans les centres germinatifs, les lymphocytes B se différencient en lymphocytes B mémoires et en plasmocytes (**Figure 13**).

Ces cellules migrent alors vers les cellules tumorales ou vers les organes lymphoïdes secondaires afin de favoriser une réponse immunitaire systémique (**Figure 14**). Ces structures lymphoïdes tertiaires possèdent toutes les caractéristiques structurales et fonctionnelles d'un follicule lymphoïde à centre germinatif et sont associées à une réponse immunitaire adaptative [228]. Les organes lymphoïdes secondaires sont généralement les sites de réponse immunitaire adaptative qui interviennent dans la lutte antitumorale mais les TLS représentent un domaine de recrutement et de maturation lymphocytaire directement localisées en périphérie des tissus cancéreux. Ainsi, les TLS semblent être des structures hautement dynamiques pouvant s'adapter rapidement au contexte physiopathologique du micro-environnement des tumeurs.

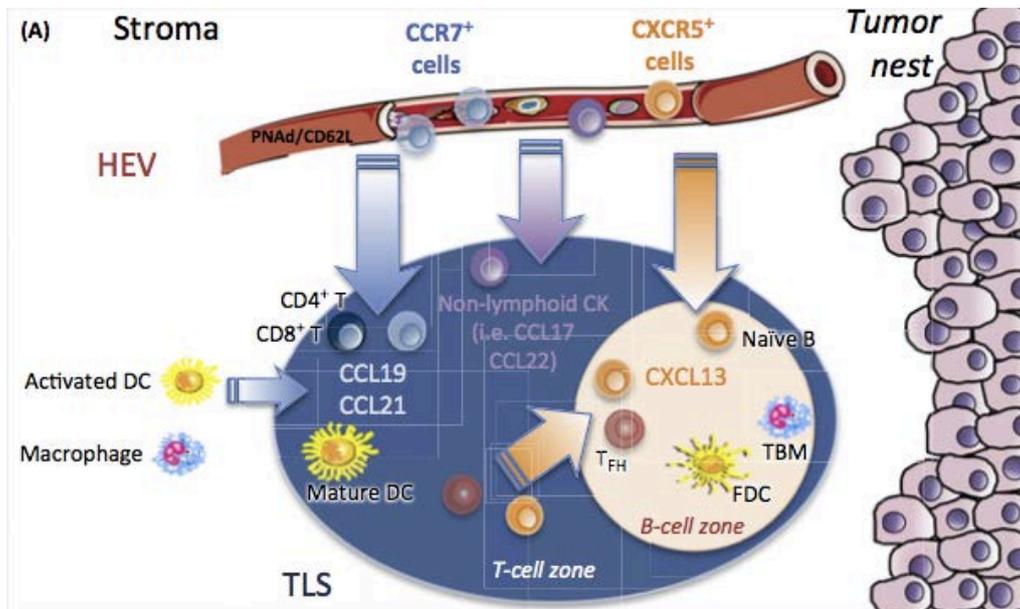


Figure 12 - Recrutement des cellules immunitaires par les chimiokines au sein des TLS, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]

Le recrutement de cellules immunitaires vers les TLS implique les chimiokines CCL19 et CCL21 pour recruter des cellules immunitaires exprimant le récepteur CCR7, et la chimiokine CXCL13 pour recruter des cellules immunitaires exprimant le récepteur CXCR5.

FDC cellule dendritique folliculaire ; HEV veinule à endothélium épais ; TBM macrophage ; T_{FH} lymphocyte T helper et TLS structure lymphoïde tertiaire.

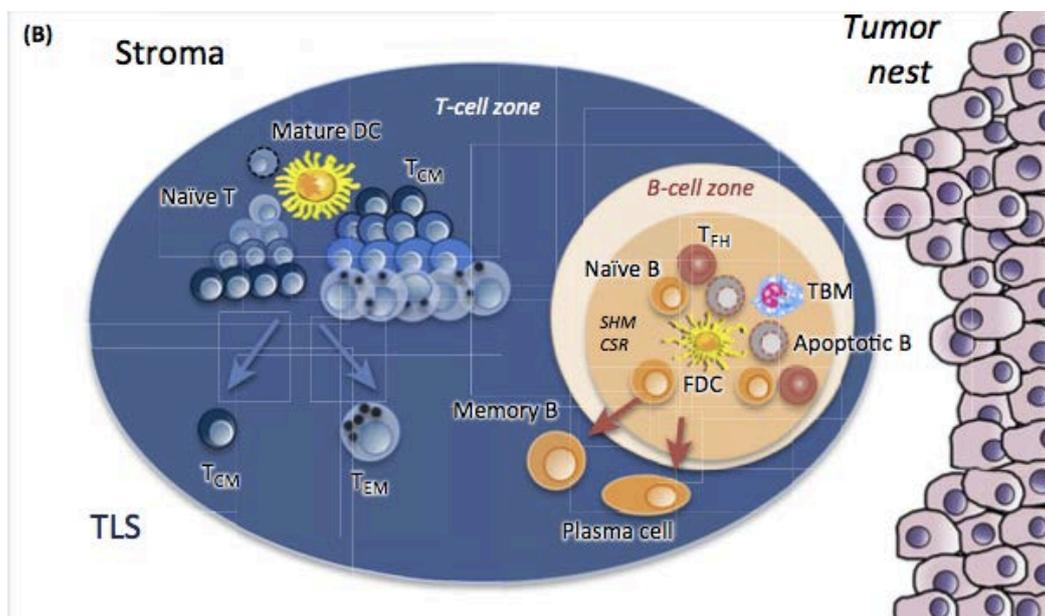


Figure 13 - Différenciation et maturation des cellules immunitaires au sein des TLS, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]

Les lymphocytes T naïfs prolifèrent, s'activent et se différencient en T effecteurs. En présence de T_{FH} et de cellules présentatrices d'antigènes présentant des complexes immuns, les lymphocytes B naïfs se différencient en lymphocytes B mémoires ou en plasmocytes.

CSR commutation de classe ; FDC cellule dendritique folliculaire ; SHM hypermutation somatique ; TBM macrophage ; T_{CM} lymphocyte T à mémoire centrale ; T_{EM} lymphocyte T mémoire effecteur ; T_{FH} lymphocyte T helper et TLS structure lymphoïde tertiaire.

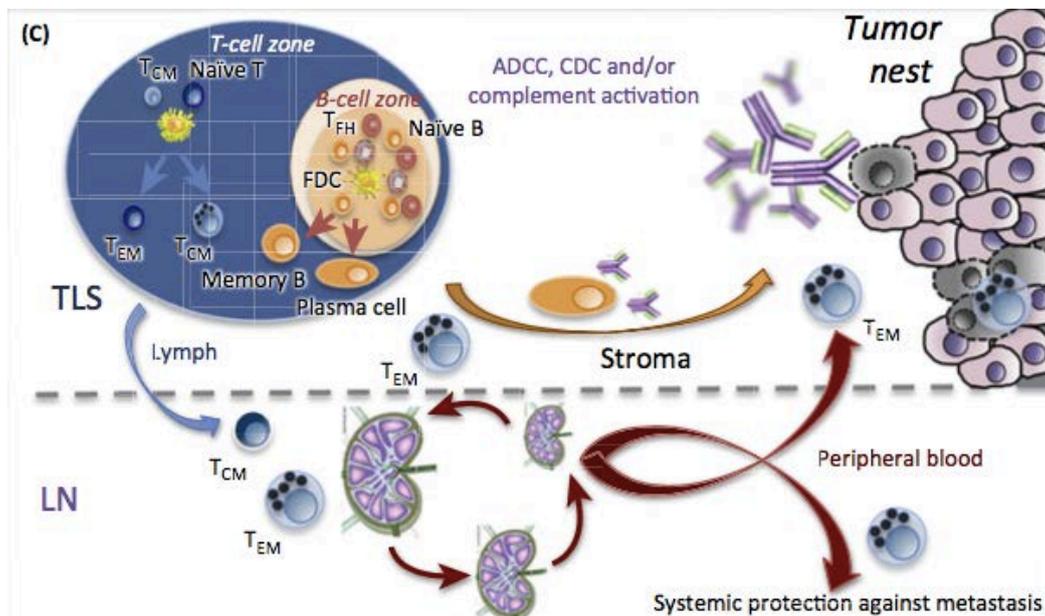


Figure 14 - Migration des cellules immunitaires effectrices vers le tissu tumoral et les organes lymphoïdes tertiaires, d'après Dieu-Nosjean et al. (2014) [228]

Les cellules immunitaires spécifiques de la tumeur qui ont été générés dans les TLS migrent vers la tumeur pour y exercer leurs fonctions effectrices. Les lymphocytes T mémoires gagnent les ganglions lymphatiques et promeuvent une réponse immunitaire systémique au site de la tumeur primitive et aux sites métastatiques.

ADCC cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ; CDC cytotoxicité dépendante du complément ; FDC cellule dendritique folliculaire ; LN noeud lymphatique ; TCM lymphocyte T à mémoire centrale ; TEM lymphocyte T mémoire effecteur ; TFH lymphocyte T helper et TLS structure lymphoïde tertiaire.

Les associations entre présence de TLS et les autres paramètres clinico-pathologiques tumoraux ou le devenir des patients ont d'abord été recherchées dans les mélanomes humains [229] et dans les cancers du poumons [230]. Il apparaît qu'une forte densité de cellules dendritiques matures au sein des TLS est associée à une importante infiltration de lymphocytes T activés et à des probabilités de survie significativement plus élevées [231]. Dans ces cancers ainsi que dans les carcinomes colorectaux, les TLS apparaissent comme un facteur indépendant de bon pronostic [232].

Plusieurs études ont montré que les TLS étaient significativement associées à un bon pronostic dans le cancer du sein [156] [233] [234] [235]. L'étude de Song et al. [236] a été menée en 2017 sur 108 patientes avec un carcinome triple-négatif traité à base d'anthracycline. Sont détectés ici les TIL (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*), les HEV (*High endothelial venules*) et les TLS avant et après le traitement. L'infiltration des TLS est quantifiée par grading semi-quantitatif : absence, légère, modérée, sévère ; l'absence ou la présence d'un centre germinatif est relevée ainsi que la présence de HEV à proximité. En parallèle, bien que cela ne puisse être réalisé en routine, Song et al. s'intéressent à la quantité d'ARNm CXCL13 exprimée dans les TLS. Leur étude montre une association positive significative entre la présence de TLS, les TIL, HEV et CXCL13 avant traitement. De plus, un stade de carcinome plus bas est significativement lié à une plus grande fréquence des TLS, des TIL, des HEV et une plus forte expression de CXCL13, qui présentent une valeur pronostique positive en termes de rémission complète des patientes.

Deux études menées par Martinet et *al.* en 2011 [233] et en 2013 [234] se sont intéressées aux HEV au sein des TLS. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la quantité d'HEV et la taille tumorale, le grade histologique, le type de carcinome ou le traitement mis en place. En revanche des associations significatives entre les HEV et la quantité de cellules dendritiques, de lymphocytes T et de lymphocytes B a été démontrée. De même, les HEV sont également liées à la présence de cellules indifférenciées comme les lymphocytes T naïfs et les lymphocytes T à mémoire centrale. Une corrélation entre quantité de HEV et de lymphocytes T régulateurs est par ailleurs également observée. Ces études mettent en évidence la valeur pronostique et prédictive positives des HEV en termes d'intervalle sans progression et de survie globale (**Figure 15**).

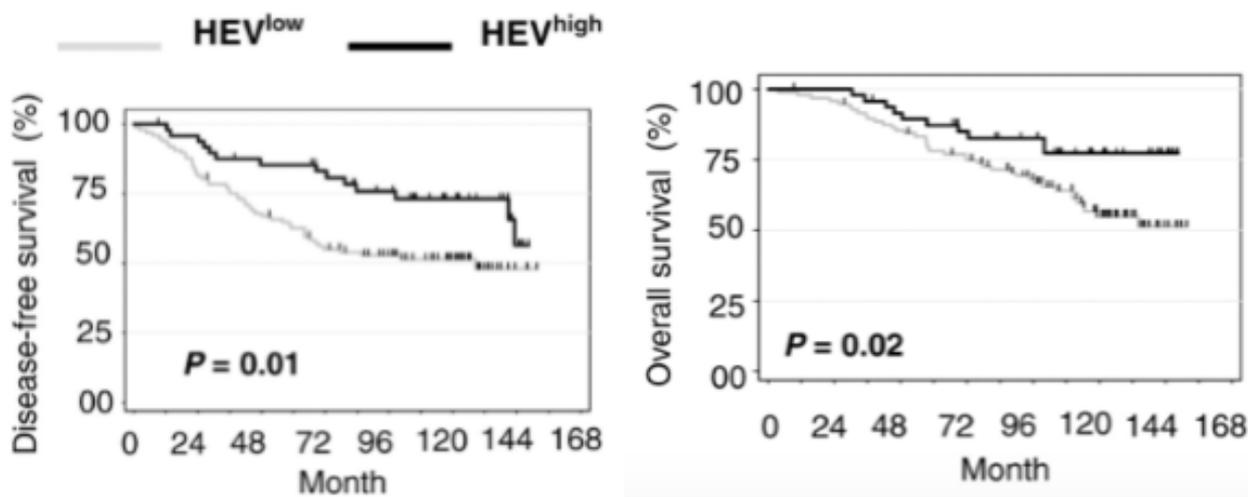


Figure 15 - Comparaison de l'intervalle sans progression et de la survie globale selon la quantité de HEV (*High Endothelial Venules*) chez 146 patientes atteintes d'un cancer du sein primitif, d'après Martinet et *al* (2011)

Les cancers du sein primitifs riches en veinules à endothélium épais (HEV high) sont associés à un meilleur pronostic que les cancers du sein pauvres en HEV en termes de survie sans progression (à gauche) et survie globale (à droite).

En revanche, dans d'autres études, les TLS ne semblent pas toujours associées à un bon pronostic. En 2019, Sofopoulos et *al.* [237] se sont intéressés aux TLS chez 167 patientes. Pour cela, ils ont distingué les TLS adjacents aux marges tumorales (notés aTLS) des TLS plus distants (notés dTLS) (**Figure 16**). Des aTLS et des dTLS sont présentes chez 89% et 31% des patientes respectivement. Par analyse univariée, il apparaît que la présence de TLS (aTLS+dTLS) ainsi que leur densité sont de mauvais pronostic en termes d'intervalle sans progression et de survie globale des patientes. Ces résultats se confirment par analyse multivariée indépendamment du type de carcinome et de la taille tumorale.

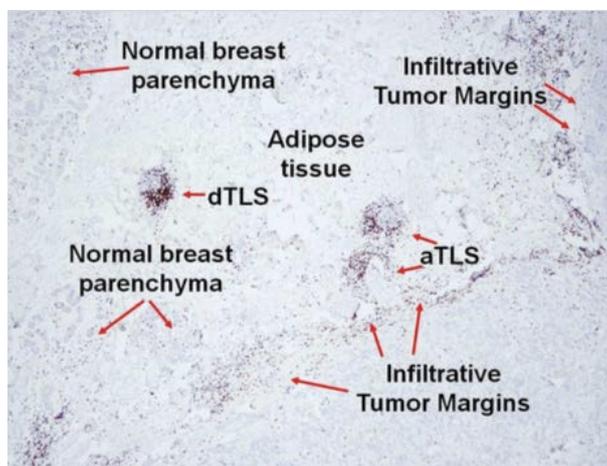


Figure 16 - Présence des différentes localisations de TLS par rapport aux marges tumorales invasives sur coupes colorées H&E, d'après Sofopoulos et *al.*

Ces études soulignent l'importance d'un micro-environnement immunitaire situé en périphérie des carcinomes. L'analyse de l'organisation et de la densité des TLS pourrait permettre d'identifier les patientes avec des risques de récurrence plus importants et guider les décisions thérapeutiques. En particulier, l'immunothérapie pourrait être intéressante avec l'administration de chémokines (CXCL13, CCL19, CCL21) dans le but d'induire des TLS [228].

Des études ont été menées afin de mieux comprendre l'intervention des cellules immunitaires et les interactions au sein des TLS qui sont réellement impliquées dans le pronostic. En effet, Jézéquel et *al.* [238] montrent que les TLS des cancers du sein triple-négatifs sont fortement infiltrés par des lymphocytes Th1 et des lymphocytes B matures à activité anti-tumorale importante. En revanche, il semblerait que les cellules dendritiques présentes à l'intérieur du tissu tumoral et dans les TLS soient associées à un mauvais pronostic [239].

De plus, les lymphocytes T régulateurs dont la valeur pronostique négative a été démontrée dans les cancers du sein [240] ont également été étudiés au sein des TLS par Gobert et *al.* [206]. Une augmentation de ces lymphocytes dans les TLS est associée à un grade histologique plus élevé et à une augmentation du risque de récurrence et de décès des patientes, en particulier dans les carcinomes ER-positifs. Ces résultats se conservent par analyse multivariée, indépendamment du grade histologique et de la taille tumorale. De plus, cette valeur pronostique a été montrée pour les lymphocytes T régulateurs présents dans les TLS mais pas pour ceux dont la localisation était intratumorale. Il serait donc intéressant d'étudier les différences entre les populations de lymphocytes T régulateurs en fonction de leur localisation. Ces résultats suggèrent que les lymphocytes T régulateurs auraient pour rôle de bloquer la réponse des cellules T effectrices au sein des TLS et non pas un rôle de recrutement. Il semblerait que les lymphocytes T régulateurs soient recrutés par CCR4 et CCL2 puis activés dans les TLS, ce qui ferait potentiellement de ces molécules des cibles intéressantes d'un point de vue thérapeutique. Ainsi, dans cette étude de Gobert et *al.* les TLS sont associées à un mauvais pronostic, ce qui peut s'expliquer par l'infiltration de lymphocytes T régulateurs utilisés pour détecter ces TLS. De même, l'étude de Joshi et *al.* [227] a montré que la réponse antitumorale était inhibée par les lymphocytes T régulateurs dans les TLS. Les cellules immunitaires deviennent alors incapables de contrer la tumeur et tendent même à contribuer à sa progression. Un fort taux de lymphocytes T régulateurs au sein des TLS permettrait donc à la tumeur d'échapper à la réponse immunitaire.

III. L'inflammation dans les carcinomes mammaires félines

Très peu d'études portent sur les réactions immunitaires au sein des carcinomes mammaires félines. Dans une étude de Weijer et Hart [45], il a été montré que la quantité d'infiltration lymphocytaire était significativement associée à une nécrose tumorale et à un moins bon pronostic chez les chattes avec un carcinome mammaire. Les données concernant les chiennes sont plus fréquentes. Dans cette espèce il a été montré qu'une infiltration lymphocytaire abondante était fréquemment observée dans les tumeurs mammaires malignes et qu'elle était significativement associée à la présence d'invasion lymphovasculaire et à un grade histologique élevé [241]. Des études considérant les chiennes et les chattes comme modèles pour l'immunothérapie sont toujours en cours. Comme en oncologie humaine, celle-ci repose sur l'induction et la stimulation d'une réponse immunitaire anti-tumorale ou sur l'inhibition de structures pro-tumorales. Des recherches ayant pour but de cibler les TIL sont également en cours [242].

PARTIE EXPERIMENTALE

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION PERITUMORALE, INTRATUMORALE ET DES STRUCTURES LYMPHOIDES TERTIAIRES DANS LES CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FELINS

INTRODUCTION

Les tumeurs mammaires sont le troisième type de tumeur le plus fréquent chez les chattes et touchent principalement les femelles âgées. Elles sont en grande majorité invasives et leur traitement repose classiquement sur l'exérèse chirurgicale [24].

En oncologie humaine, les pièces d'exérèse font systématiquement l'objet d'une analyse histopathologique ainsi que d'un marquage immunohistochimique permettant ainsi de définir le type histologique, le caractère invasif ou non de la tumeur et l'immunophénotype. Cette classification permet de proposer, en plus des traitements non spécifiques à savoir l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie ou la chimiothérapie adjuvante, des moyens de lutte spécifiques ciblant les divers marqueurs tumoraux exprimés. En effet, les récepteurs ER, PR et HER2 représentent des facteurs prédictifs importants (de la réponse à la thérapie hormonale et aux anti-HER2, respectivement).

Les carcinomes mammaires félines expriment les mêmes biomarqueurs que les cancers du sein humains bien que l'immunophénotypage ne soit pas réalisé en routine dans cette espèce. Les nombreuses similitudes entre carcinomes mammaires félines et cancers du sein font des chattes un bon modèle d'étude.

Des échecs thérapeutiques sont fréquemment observés dans les cancers du sein triple-négatifs et des résistances aux thérapies hormonales apparaissent dans les cancers luminaux. La compréhension des mécanismes biologiques tumoraux chez les chattes pourrait ainsi permettre d'envisager de nouvelles approches dans la lutte anti-tumorale contre les cancers du sein.

Chez la Femme, les différentes populations cellulaires qui interviennent dans la réponse immunitaire sont largement étudiées. Du tissu inflammatoire est très fréquemment présent au sein des tumeurs ainsi qu'en périphérie, pouvant également s'organiser en agrégats ectopiques péri-tumoraux qualifiés de structures lymphoïdes tertiaires (TLS). Une grande diversité de cellules immunitaires composent ce tissu inflammatoire avec, selon les populations cellulaires, des implications pro ou anti-tumorales. Une simple coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine est utilisée pour quantifier l'inflammation intratumorale et péri-tumorale ainsi que les TLS.

Le degré d'infiltration tumorale lymphocytaire est en passe de devenir un marqueur pronostique positif majeur ainsi qu'un facteur prédictif de la réponse à certains traitements dans les cancers du sein humains triple-négatifs et surexprimant HER2. En revanche, la valeur pronostique associée à la présence de TLS diffère selon les études. En oncologie vétérinaire, aucune étude ne s'est encore intéressée au degré d'infiltration inflammatoire au sein des tumeurs mammaires félines dans une cohorte de grande ampleur.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse portant sur le degré d'inflammation intratumorale et péri-tumorale ainsi que la présence de TLS dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Pour cela, une cohorte de 350 chattes dont 248 présentent un carcinome mammaire triple-négatif et 102 un carcinome luminal a été étudiée. Le premier objectif a été de quantifier l'infiltration intratumorale, péri-tumorale et les TLS au sein de la cohorte d'étude. Des associations entre l'inflammation présente chez les chattes et les autres caractéristiques de leurs carcinomes ont également été recherchées. Enfin, la valeur pronostique du degré d'inflammation intratumorale, péri-tumorale et des TLS a été investiguée.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude est une enquête rétrospective s'intéressant à des chattes ayant présenté un carcinome mammaire invasif, dont au moins un prélèvement est disponible sous forme de bloc de paraffine.

Le suivi des chattes sur deux ans a été réalisé par retour de questionnaires téléphoniques, courriels et courriers par Mélanie Pohnu en 2010-2011 dans le cadre de sa thèse d'exercice vétérinaire [1], puis en 2012 par Clotilde de Brito, attachée de recherche clinique. Ce travail a permis de constituer la base de données de l'unité de recherche AMaROC, complétée avec des données histopathologiques et immunohistochimiques à partir de 2012 par Frédérique Nguyen.

La base de données est rédigée en anglais afin de permettre l'échange d'informations entre chercheurs en France (unité AMaROC) et en Allemagne (Roche Diagnostic, Pentzberg). Toutes les données cliniques, histologiques et immunohistochimiques sont recueillies, rigoureusement codifiées et regroupées sous forme d'un tableau.

Cette partie est dédiée dans un premier temps aux matériels utilisés à savoir la cohorte de chattes étudiées ainsi qu'au suivi clinique associé, puis présente les méthodes histologiques et immunohistochimiques mises en oeuvre sur les prélèvements et enfin les tests statistiques employés.

I. Matériels

A. Origine de la cohorte féline

A partir de prélèvements envoyés par différentes cliniques privées françaises et par le Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique (Oniris), deux laboratoires d'anatomie pathologique vétérinaire ont permis de diagnostiquer les cas d'adénocarcinome mammaire de chatte retenus dans les cohortes d'étude :

- le Laboratoire d'Histopathologie Animale (LHA) de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique (Oniris)
- le Laboratoire d'Anatomie Pathologique Vétérinaire (LAPV) d'Amboise.

Au sein du LHA, les docteurs vétérinaires pathologistes Olivier Albaric et Sophie Labrut ont établi, entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2009, le diagnostic initial des carcinomes mammaires des chattes de l'étude.

Au sein du LAPV, le diagnostic initial a été posé entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2008.

B. Critères d'inclusion

Toute chatte ayant présenté un carcinome mammaire invasif diagnostiqué par l'un des deux laboratoires d'anatomie pathologique vétérinaire précédemment évoqué et aux périodes mentionnées a été intégré aux cohortes d'étude.

Les chattes incluses ont présenté pour seule tumeur maligne primitive un carcinome mammaire invasif traité par chirurgie seule et dont les données cliniques sont connues au minimum sur une période de deux ans suivant la chirurgie mammaire (pour les individus vivants en fin de suivi).

C. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- l'animal présente une autre tumeur maligne que le carcinome mammaire analysé avant ou au moment du diagnostic de ce dernier
- l'animal présente un carcinome mammaire *in situ* et non infiltrant (mise en évidence de la protéine p63 par immunohistochimie, méthode décrite plus loin)
- le devenir de l'animal est inconnu après le diagnostic du carcinome mammaire (défaut de suivi chez le vétérinaire traitant)
- l'animal a reçu un traitement par chimiothérapie adjuvante
- l'animal présente un carcinome mammaire dont un ou plusieurs marquages immunohistochimiques ont été invalidés du fait d'une sur- ou sous-fixation n'ayant pu mettre en évidence l'expression du récepteur alpha aux oestrogènes, du récepteur à la progestérone et/ou du marqueur de prolifération Ki-67
- l'analyse histopathologique révèle une carcinomatose sans tumeur primitive identifiable, un carcinosarcome ou plusieurs tumeurs mammaires de nature histologique différente sur le même prélèvement.

Ainsi, la base de données comprend 350 chattes atteintes de carcinome mammaire invasif dont l'immunophénotype est connu (selon l'expression d'ER, PR, Ki-67, HER2, CK5/6 et EGFR) ce qui permet de les classer en deux sous-catégories : les carcinomes luminaux (102/350 cas soit environ 29%) et les carcinomes triple-négatifs (248/350 cas soit environ 71%).

II. Suivi clinique des chattes

A. Données épidémio-cliniques concernant les chattes

Les données épidémio-cliniques comprennent :

- la date de naissance des chattes
- leur âge au diagnostic du carcinome mammaire (en années)
- leur race
- leur poids
- leurs éventuels antécédents de lésions mammaires antérieures au diagnostic du carcinome
- leur état entier ou stérilisé, au moment du diagnostic ainsi qu'en fin d'étude, avec la date de stérilisation chirurgicale le cas échéant
- le nombre de portées antérieures
- les antécédents de contraception orale
- leurs éventuels antécédents médicaux au moment du diagnostic ou ultérieurement
- la date et la cause de leur mort.

B. Données cliniques concernant les carcinomes mammaires

Pour chaque carcinome, ces données comprennent :

- la date du diagnostic histologique du carcinome, permettant de calculer les durées de survie
- la localisation du carcinome par mamelle (M1, M2, M3, M4, M5 ou atteinte multiple)
- la localisation du carcinome par région mammaire : thoracique, abdominale ou à la fois thoracique et abdominale
- sa latéralisation : chaîne mammaire droite, chaîne mammaire gauche ou les deux chaînes
- la date de l'intervention chirurgicale
- le type d'exérèse chirurgicale (nodulectomie, mastectomie, exérèse de demi-chaîne mammaire ou de chaîne entière, exérèse unilatérale ou bilatérale)
- le caractère unique ou multicentrique du carcinome mammaire invasif

- le résultat du bilan d'extension à distance :
 - MX : imagerie médicale non réalisée
 - M0 : radiographie et/ou échographie réalisées et absence de métastase à distance
 - M1 : mise en évidence de métastases à distance à la radiographie ou à l'échographie.

C. Suivi clinique des chattes : récurrences, métastases, progression des carcinomes

Pour rappel, un suivi de deux ans a été réalisé chez les chattes de l'étude. La progression clinique du carcinome mammaire est décrite par les critères suivants :

- une récurrence dite «vraie», à savoir l'apparition d'une nouvelle tumeur au niveau du site chirurgical d'exérèse. Si c'est le cas, la date d'apparition, le délai de récurrence et l'éventuelle nouvelle prise en charge chirurgicale sont notés dans la base de données.
- l'apparition d'une nouvelle tumeur mammaire sur un site différent du site d'exérèse chirurgicale. De même, les informations concernant la date d'apparition et l'éventuelle chirurgie sont relevées.
- l'apparition ou non d'une métastase ganglionnaire et sa date de survenue le cas échéant.
- l'apparition ou non d'une métastase à distance et sa date de survenue le cas échéant. Les sites de développement métastatique sont alors précisés.
- la progression locale du carcinome correspondant à une récurrence vraie et/ou une nouvelle tumeur mammaire, et sa date d'apparition. En cas de survenue des deux événements, le délai est calculé à partir du plus précoce.
- la progression locorégionale du carcinome correspondant à une récurrence vraie et/ou une nouvelle tumeur mammaire et/ou une métastase ganglionnaire, et de la même manière sa date de survenue.
- l'intervalle sans progression du carcinome à savoir sans progression locale et sans apparition de métastase ganglionnaire ou à distance. Le DFI (*disease-free interval*) est calculé à partir de la date d'apparition de l'évènement le plus précoce.

Le délai d'apparition d'un évènement est la durée en jours entre le diagnostic histopathologique du carcinome mammaire et l'apparition de l'évènement.

Si aucun évènement n'a lieu, ce délai est la durée en jours entre le diagnostic histopathologique du carcinome mammaire et la date de dernier contact ou de décès de l'animal.

Une censure des différents événements post-chirurgicaux a été effectuée pour permettre les analyses de survie. Elle concerne 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), l'intervalle sans progression (sans R ni O ni N ni M). Cette censure est nécessaire aux tests du log-rank et aux tracés des courbes de Kaplan-Meier :

- 1 : donnée non censurée, l'évènement a eu lieu avec certitude
- 0 : donnée censurée, l'évènement n'a pas eu lieu ou n'a pas été détecté.

D. Suivi clinique des chattes : cause de la mort, survie globale, survie spécifique

Le devenir des chattes est décrit avec :

- la date du dernier contact qu'il s'agisse du dernier rendez-vous chez le vétérinaire traitant ou du dernier contact par téléphone ou courriel (dans le cas d'un animal ayant survécu plus de 2 ans), ou de la date du décès de l'animal
- le statut vivant ou décédé de l'animal 1 an et 2 ans après le diagnostic ainsi qu'à la fin de l'étude
- la cause en cas de décès de l'animal, en particulier si elle est liée au carcinome mammaire, et la modalité de décès (euthanasie, mort naturelle ou inconnue)
- la survie globale (notée OS pour «*Overall Survival*») qui correspond au délai (en jours) entre le diagnostic et le décès de l'animal, censurée ainsi :
 - o 0 : donnée censurée, chatte vivante en fin de suivi
 - o 1 : donnée non censurée, chatte décédée toutes causes confondues
- la survie spécifique (notée SS pour «*cancer-Specific Survival*»), censurée ainsi :
 - o 0 : donnée censurée, chatte vivante en fin de suivi ou décédée de cause inconnue ou décédée de cause indépendante au carcinome
 - o 1 : donnée non censurée, chatte décédée du fait de l'évolution du carcinome mammaire invasif.

III. Méthodes histopathologiques

A. Confection des lames histopathologiques

Les pièces d'exérèse chirurgicale à analyser ont d'abord été fixées dans du formol à 10% puis incluses dans un bloc de paraffine. Des coupes de 3 µm d'épaisseur ont été réalisées puis colorées par l'Hémalun-Eosine-Safran (HES), selon les méthodes de routine du LHA. Toutes les lames ont été relues par les docteurs vétérinaires anatomopathologistes Frédérique Nguyen et/ou Jérôme Abadie, tous deux membres de l'ex-unité de recherche AMaROC.

B. Stade histologique des carcinomes : pT, pN, LVI, stade TNM

1. Taille tumorale pathologique

La taille pathologique du carcinome, notée pT et exprimée en mm, est mesurée sur coupe histologique.

Les carcinomes volumineux qui ne peuvent tenir intégralement sur deux lames sont répertoriés en 3 catégories : moins de 9 mm, entre 10 et 19 mm et plus de 20 mm, ou en 2 catégories au seuil de 20 mm.

2. Stade ganglionnaire pathologique

Lorsque le nœud lymphatique de drainage a été prélevé au moment de la chirurgie, les informations concernant son statut métastatique sont relevées. Le stade ganglionnaire pathologique (pN) est ainsi catégorisé :

- pN0 en l'absence de métastase ganglionnaire
- pN1 s'il y a métastase ganglionnaire quelle que soit sa taille (présence de cellules tumorales isolées, micro- ou macro-métastase)
- pNX si le nœud lymphatique de drainage n'était pas disponible pour analyse histopathologique.

3. Invasion lymphovasculaire (LVI)

L'existence ou non d'invasion lymphovasculaire est également relevée. Elle correspond à la présence ou non d'embolies lymphatiques ou veineux, précédant l'apparition de métastase ganglionnaire. Un marquage immunohistochimique pour LMO2, expliqué plus loin, a été réalisé au besoin dans les cas douteux pour confirmation de l'invasion lymphovasculaire.

4. Stade histologique TNM d'après l'OMS pour les carcinomes mammaires félines

Classiquement chez les chattes présentant un carcinome mammaire, le stade TNM (T pour la taille de la Tumeur primitive, N pour le statut métastatique ganglionnaire et M pour le statut métastatique à distance) est déterminé cliniquement.

Le premier système est dérivé de celui de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) utilisé en cancérologie mammaire féline et réactualisé par Owen en 1980 [Site 1] puis par Morris en 2013 [20]. Il a été adapté aux chattes de cette étude (**Tableau IV**) en tenant compte de la taille pathologique de la tumeur primitive (pT) au lieu de la taille clinique (T), et du stade ganglionnaire pathologique (pN) au lieu du stade ganglionnaire clinique (N). Il repose également sur le statut métastatique à distance (M) déterminé cliniquement par imagerie médicale.

Tableau IV - Stade histologique des carcinomes mammaires félines adapté d'après l'OMS

Stades félines adaptés d'après l'OMS	pT : Taille pathologique du carcinome primitif	pN : Stade ganglionnaire pathologique	M : Métastases à distance
Stade I	pT1	pN0 ou pNX	M0 ou MX
Stade II	pT2	pN0 ou pNX	M0 ou MX
Stade III	pT1 ou pT2 pT3	pN1 Tout pN	M0 ou MX M0 ou MX
Stade IV	Tout pT	Tout pN	M1
	pT1 : <20mm	pN0 : Absence	M0 : Absence
	pT2 : de 20 à 30mm	pNX : Inconnu	MX : Inconnu
	pT3 : >30mm	pN1 : Présence	M1 : Présence

5. Stade histologique TNM d'après l'AJCC pour les carcinomes mammaires félines

Le deuxième système de détermination du stade TNM s'inspire de la septième édition des stades histologiques de cancers du sein publiée en 2009 par l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) [Site 2]. Tandis que le stade du cancer du sein de la femme prend en compte tous les niveaux ganglionnaires drainant le sein, seul le nœud lymphatique axillaire ou inguinal superficiel est pris en compte pour la cohorte féline (**Tableau V**).

Tableau V - Stade AJCC après adaptation aux carcinomes mammaires félines

Stades AJCC adaptés à la chatte		pT : Taille pathologique du carcinome primitif	pN : Stade ganglionnaire pathologique	M : Métastases à distance
Stade 0		pTis : Carcinome <i>in situ</i>	pN0 ou pNX	M0 ou MX
Stade I	IA	pT1	pN0 ou pNX	M0 ou MX
	IB	pT1	pN1itc ou pN1mi	M0 ou MX
Stade II	IIA	pT1	pN1	M0 ou MX
		pT2	pN0 ou pNX	M0 ou MX
	IIB	pT2	pN1	M0 ou MX
		pT3	pN0 ou pNX	M0 ou MX
Stade III	IIIA	pT3	pN1	M0 ou MX
	IIIB	pT4	Tout pN	M0 ou MX
Stade IV		Tout pT	Tout pN	M1
		<p>pTis : Carcinome mammaire <i>in situ</i></p> <p>pT1 ≤ 2cm</p> <p>pT2 : 2 < T ≤ 5 cm</p> <p>pT3 > 5cm</p> <p>pT4 : ulcération cutanée quelle que soit la taille tumorale</p>	<p>pN0 : Absence de métastase ganglionnaire</p> <p>pN1itc : Cellules tumorales isolées, de moins de 200 cellules ou 200 micromètres de diamètre</p> <p>pN1mi : Micrométastase ganglionnaire (plus de 200 cellules ou entre 200 µm et 2 mm de diamètre)</p> <p>pN1 : macrométastase(s) de plus de 2 mm de diamètre</p> <p>pNX : stade inconnu</p>	<p>M0 : Absence de métastase à distance</p> <p>MX : Métastases à distance non recherchées</p> <p>M1 : Présence de métastases à distance</p>

C. Type histologique des carcinomes

Les informations concernant le type histologique des carcinomes ont été relevées chez les chattes à savoir s'il s'agit d'un carcinome tubuleux, papillaire ou tubulopapillaire, mucineux, cribriforme, solide, anaplasique, adénosquameux ou épidermoïde.

D. Grade histologique des carcinomes

1. Critères : formation de tubes, pléomorphisme nucléaire, index mitotique

Les critères utilisés (**Tableau VI**) pour permettre d'estimer le grade histologique du carcinome mammaire sont :

- la formation de tubes (T), qui évalue le degré de différenciation tissulaire de la tumeur. Moins il y a de tubes, plus la tumeur est indifférenciée.
- le pléomorphisme nucléaire (NP), qui repose sur l'aspect des noyaux des cellules tumorales. Moins ils sont uniformes et d'aspect classique, plus le score est important.
- l'index mitotique en 10 champs au grossissement 400 (M), qui est calculé en comptabilisant le nombre de mitoses en 10 champs au grossissement 400.

Tableau VI - Critères du grading d'Elston et Ellis

Critère du grading d'Elston et Ellis	Description	Points
Formation de tubes (pourcentage de surface tumorale comportant des lumières)	Elevée : > 75%	1 point
	Modérée : [10%-75%]	2 points
	Faible ou nulle : < 10%	3 points
Pléomorphisme nucléaire	Aucun : noyaux petits, réguliers	1 point
	Modéré : noyaux modérément irréguliers	2 points
	Elevé : noyaux volumineux, irréguliers	3 points
Index Mitotique (en 10 champs au grossissement 400)	[0-9] mitoses	1 point
	[10-19] mitoses	2 points
	≥20 mitoses	3 points

2. Grade histologique selon Elston et Ellis

Le système de grading utilisé est celui d'Elston et Ellis (**Tableau VII**) établi en 1991 [41] pour le cancer du sein humain et adapté aux carcinomes mammaires félines par Castagnaro et *al.* en 1998 [31]. Il consiste à faire la somme du nombre de points attribués à chaque critère. Ainsi, le nombre total varie de 3 à 9 points. Les carcinomes sont alors classés en trois grades I, II et III (parfois regroupés en I-II versus III ou I versus II-III pour les analyses statistiques).

Tableau VII - Grading histologique selon Elston et Ellis

Grade selon Elston et Ellis (somme des 3 scores)		
Grade I	Haute différenciation	3 à 5 points
	Faible malignité	
Grade II	Différenciation modérée	6 ou 7 points
	Malignité modérée	
Grade III	Faible différenciation	8 ou 9 points
	Forte malignité	

E. Inflammation associée aux carcinomes mammaires invasifs félines : inflammation péri-tumorale, intratumorale et structures lymphoïdes tertiaires

Pour chaque lame colorée par HES, l'inflammation péri-tumorale à savoir une inflammation lymphocytaire, plasmocytaire et/ou macrophagique entourant le carcinome, a été quantifiée à l'aide d'une notation entre 0 et 5 points selon son intensité :

- 0 point : absence d'inflammation
- 1 point : inflammation minime : présente sur moins de la moitié de la circonférence tumorale, cellules inflammatoires en couronne fine discontinue
- 2 points : légère inflammation : présente sur moins de la moitié de la circonférence tumorale, cellules inflammatoires en couronne épaisse discontinue
- 3 points : inflammation modérée : présente sur au moins la moitié de la circonférence tumorale, cellules inflammatoires en couronne fine discontinue
- 4 points : inflammation marquée : présente sur moins de la moitié de la circonférence tumorale, cellules inflammatoires en couronne épaisse quasi-continue
- 5 points : inflammation sévère : présente sur la quasi-totalité de la circonférence tumorale, cellules inflammatoires en couronne épaisse quasi-continue.

Plus généralement, on a considéré qu'il y avait une inflammation péri-tumorale pour les carcinomes présentant une note de 3 à 5 points et une absence d'inflammation péri-tumorale significative pour ceux avec une note de 0 à 2 points.

L'inflammation intratumorale a été évaluée au faible grossissement (x100 et x200) par calcul du pourcentage de stroma intratumoral présentant une forte inflammation lymphocytaire, plasmocytaire et/ou macrophagique («*Stromal TIL fraction*»).

La présence ou l'absence de structures lymphoïdes tertiaires et d'agrégats lymphoïdes a également été relevée quelle que soit leur localisation (péritumorale le plus fréquemment). Les structures lymphoïdes tertiaires (TLS pour *tertiary lymphoid structure*) sont des formations ectopiques de tissu lymphoïde présentant toutes les caractéristiques structurales d'un follicule lymphoïde activé. Les TLS comprennent donc un centre germinatif, alors que les agrégats lymphoïdes sont similaires à des follicules lymphoïdes non activés (sans centre germinatif). Dans cette étude on regroupe ensemble les TLS et les agrégats lymphoïdes dans une seule catégorie.

F. Autres données histopathologiques

Les autres informations relevées concernent :

- la présence ou non d'infiltration dermique
- la présence ou non d'ulcération cutanée
- la présence ou non d'infiltration musculaire
- la présence ou non de différenciation épidermoïde
- la présence ou non d'une nécrose centrale
- le statut des marges, c'est-à-dire le caractère complet ou non de l'exérèse, les cas dits «exérèse incomplète» incluant ceux où les marges réelles sont impossibles à déterminer en cas d'inclusion partielle de l'échantillon.

IV. Méthodes immunohistochimiques

A. Généralités

Pour l'étude immunohistochimique, des coupes sériées de 3µm d'épaisseur ont été déposées sur lames Superfrost plus® et un automate Ventana Medical Systems, modèle Benchmark XT a été utilisé.

Dans les protocoles d'immunohistochimie indirecte à deux étapes, un premier anticorps utilisé est spécifique de la protéine recherchée tandis qu'un deuxième anticorps (dirigé contre le premier) est couplé à un système de révélation. Dans un protocole d'immunohistochimie tertiaire, l'anticorps secondaire est couplé à un haptène (hydroxyquinone) reconnu par un troisième anticorps couplé au système de révélation.

Trois systèmes de révélation ont été employés :

- Système Iview DAB IHC (*Ventana Medical Systems*) : il emploie des anticorps secondaires biotinylés formant un complexe avec l'avidine et la peroxydase. Ce complexe permet le clivage du substrat H₂O₂ et la précipitation du co-substrat chromogène, la DAB (3,3'-diaminobenzidine), révélant le marquage. Ce système a permis de mettre en évidence ER, PR, Ki-67, EGFR et les cytokératines basales.
- Système Ultraview DAB IHC : il utilise des anticorps secondaires directement couplés à une peroxydase, clivant le substrat H₂O₂ en présence du co-substrat DAB. Cela a permis de mettre en évidence HER2.
- Système Optiview DAB IHC, système de révélation tertiaire : il repose sur l'emploi d'anticorps secondaires couplés à une hydroxyquinone puis d'un anticorps tertiaire anti-hydroxyquinone couplé à la peroxydase. Ce système a été utilisé pour la mise en évidence de LMO2.

Pour permettre une meilleure lisibilité des lames brunies par la 3,3'-diaminobenzidine (DAB), les lames sont contre-colorées en bleu durant quatre minutes par l'*Hematoxylin II* et éclaircies quatre minutes par la suite par le *Bluing Reagent* de *Ventana Medical Systems*.

Pour l'immunophénotypage des carcinomes, les marqueurs utilisés sont ceux utilisés en routine en pathologie humaine. La spécificité de la réaction immunohistochimique est contrôlée à chaque série de lames pour chaque anticorps à l'aide de :

- Contrôles négatifs obtenus en remplaçant l'anticorps primaire par du sérum non immun de souris ou de lapin (réactifs pré-dilués de *Ventana Medical Systems*)
- Contrôles positifs correspondant à :
 - du tissu mammaire sain adjacent à la tumeur pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone
 - des lymphocytes et de l'endothélium lymphatique pour LMO2
 - des couches basales de l'épiderme et des follicules pileux pour les cytokératines 5/6 et 14, le récepteur au facteur de croissance épidermique EGFR, p63 et l'index de prolifération Ki-67
 - quatre cytopins de liquide d'épanchement de femmes atteintes de carcinomatose d'origine mammaire pour HER2 (*Pathway HER2 4 in 1 Control slides Ventana®*), chaque cytopin représentant un score d'expression (0, 1+, 2+ et 3+) de HER2.

La quantification de tous les immunomarquages a été réalisée par Frédérique Nguyen, excepté pour HER2 qui a été scoré par le Docteur Delphine Loussouarn, médecin anatomo-pathologiste spécialiste du cancer du sein et chercheur associé d'AMaROC.

B. Marqueurs immunohistochimiques utilisés pour le stade histologique des carcinomes

1. P63 : nature invasive ou *in situ* des carcinomes mammaires

La recherche immunohistochimique de la protéine p63 (**Tableau VIII**) permet de déterminer la nature *in situ* ou invasive du carcinome en cas de doute à l'examen des lames colorées à l'HES. En effet, celle-ci est exprimée par le noyau des cellules myoépithéliales mammaires.

Un carcinome *in situ* est un carcinome bordé par une assise continue de cellules myoépithéliales, à la différence d'un carcinome considéré comme invasif dont l'assise de cellules myoépithéliales est absente ou incomplète (représentant moins de 50% de la circonférence de la tumeur).

2. Pancytokératine : aide à la recherche de métastases ganglionnaires

Dans notre étude, une immunohistochimie anti-pancytokératine (**Tableau VIII**) était réalisée sur tous les cas où le nœud lymphatique drainant la mamelle ne montrait pas d'embolie ou de métastase visible sur lame HES. Pour cela, les clones AE1/AE3 (anticorps monoclonaux dits "pancytokératine" car dirigés contre la majorité des cytokératines humaines) sont utilisés. Le clone AE1 reconnaît les cytokératines acides (de type I) 10, 13, 14, 15, 16 et 19 ; le clone AE3 reconnaît les cytokératines basiques (de type II) 1 à 8.

Ainsi, un résultat négatif déterminait un stade ganglionnaire «pN0». La présence de cellules tumorales isolées (moins de 200 cellules ou moins de 200 micromètres de diamètre) marquait un stade ganglionnaire «pN1c» (*isolated tumor cells*). La présence d'une micrométastase (de 200 micromètres à 2 mm de diamètre), quant à elle, permettait de déterminer un statut «Nmic» (micrométastase). Les macrométastases (pNmac) sont celles de plus de 200 micromètres de diamètre. Les stades ganglionnaires pN1c, pNmic et pNmac sont regroupés sous la désignation «pN1».

3. LMO2 : aide à la recherche d'invasion lymphovasculaire

Sur coupe histologique classique, lorsque les vaisseaux lymphatiques sont collabés et/ou obstrués par les cellules carcinomateuses, la détection d'une invasion lymphovasculaire est difficile à identifier. Afin d'éviter une sous-estimation des embolies dans ces vaisseaux, cette étude a eu recours au marqueur LMO2 (*LIM domain only 2*), marqueur hématopoïétique et marqueur des cellules endothéliales lymphatiques chez les chats.

Le protocole immunohistochimique permettant la mise en évidence de LMO2 est résumé dans le **tableau VIII**.

Tableau VIII - Méthodes immunohistochimiques employées pour préciser le stade histologique

Antigène	Anticorps primaire (type, référence, dilution, temps d'incubation)	Démasquage antigénique	Système de révélation
P63	Monoclonal de souris, IgG2a, clone BC4A4, Abcam ab735 dilution 1/50, 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), VMS, 30 minutes	Iview DAB IHC (VMS) Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 µg/mL (1/100)
Pancytokératine	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	Iview DAB IHC (VMS) Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 µg/mL (1/100)
LMO2	Monoclonal de lapin, IgG (clone SP51, Spring, M351) Dilution 1/150 1 heure et 32 minutes	Chaleur en milieu basique CC1, VMS, 48 minutes	Système Optiview DAB IHC (VMS) Mélange de 3 polyclonaux caprins anti-IgG murines, anti IgM murines et anti-Ig de lapin

VMS : *Ventana Medical Systems*

C. Marqueurs immunohistochimiques utilisés pour le phénotypage des carcinomes mammaires

Chaque carcinome a été décliné en lames sériées pour immunophénotypage à l'aide de marqueurs utilisés en pathologie humaine. Il repose sur l'expression du récepteur α aux œstrogènes (ER, *Estrogen Receptor α*), du récepteur à la progestérone (PR, *Progesterone Receptor*), de l'index de prolifération Ki-67, du récepteur au facteur de croissance épidermique humain de type 2 (HER2), des cytokératines basales 5 et 6, et 14 et du facteur de croissance épidermique de type 1 (EGFR) (**Tableau IX**).

Tableau IX - Réactifs et protocoles d'immunohistochimie mis en œuvre pour l'immunophénotypage des carcinomes mammaires et des métastases ganglionnaires

Antigènes	Anticorps primaire (type, référence, concentration, temps d'incubation)	Démasquage antigénique	Système de révélation
ERα Récepteur α aux œstrogènes	Monoclonal de souris, IgG2a, clone C3AA, Tebu Bio Santa Cruz sc787, 4 μ g/mL (1/50), 44 minutes	Aucun	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 μ g/mL (1/100)
PR Récepteur à la progestérone	Monoclonal de souris, IgG2a, clone 10A9, Interchim K42546M, concentration non précisée (1/50), 1h40	Chaleur en milieu CC1 (basique), 1 heure	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 μ g/mL (1/100)
HER-2 Récepteur au facteur de croissance épidermique humain 2	Monoclonal de lapin, clone 4B5, Ventana Medical Systems 790-2991, 6 μ g/mL, 8 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 30 minutes	Ultraview DAB IHC
Ki-67	Monoclonal de souris, IgG1k, clone MIB-1, Dako M7240, 1 μ g/mL (1/50), 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 1 heure	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 μ g/mL (1/100)
EGFR, domaine intracellulaire	Monoclonal de lapin, clone 5B7, Ventana Medical Systems 790-4347, 0,4 μ g/mL, 1h20	Chaleur en milieu CC1 (basique), 1 heure	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de lapin biotinylé, Dako E0432, 11 μ g/mL (1/100)
CK14	Monoclonal de souris, IgG3, clone LL002, Tebu Bio Santa Cruz, sc58724, 1 μ g/mL (1/100), 44 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 1 heure	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7 μ g/mL (1/100)

CK5/6	Monoclonal de souris, IgG1k, clone D5/16B14, Dako M7237, 1µg/mL (1/50), 16 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 30 minutes	Iview DAB IHC, Secondaire polyclonal de chèvre anti-Ig de souris biotinylé, Dako E0433, 7,7µg/mL (1/100)
--------------	--	---	---

1. Récepteur alpha aux oestrogènes ER

L'expression d'ER α a été quantifiée à l'aide de clichés photographiques représentatifs des différentes parties du carcinome pris au grossissement 400 à l'aide d'un système de prise d'images NIKON®. Ces clichés sont traités par un logiciel d'analyse d'images, ImageJ® (*Image Processing and Analysis in JAVA*, version 1.47, National Institute of Health, USA). Ce logiciel permet une énumération des cellules néoplasiques ER-positives (pointées en rouge) et des cellules néoplasiques ER-négatives (pointées en vert). Les résultats sont ensuite exportés par capture d'écran.

L'index ER correspond au pourcentage de cellules néoplasiques positives parmi au moins 500 cellules. Les éventuelles cellules myoépithéliales, stromales et endothéliales ER-positives sont exclues de l'analyse.

2. Récepteur à la progestérone PR

L'index PR est obtenu de la même manière que l'index ER. Il représente le pourcentage de cellules néoplasiques positives parmi au moins 500 cellules.

3. Marqueur de prolifération Ki-67

L'index de prolifération Ki-67 est calculé dans des régions du carcinome montrant l'intensité de marquage la plus élevée et présentant une activité proliférative significative. Cet index représente le pourcentage de cellules néoplasiques positives pour Ki-67 (en cycle cellulaire) parmi au moins 500 cellules. Un seuil de 20% a été utilisé pour distinguer les carcinomes luminaux faiblement prolifératifs des carcinomes fortement prolifératifs alors que le seuil de 42% a été utilisé pour les analyses pronostiques.

4. HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2)

Le récepteur transmembranaire du facteur de croissance épidermique humain HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) s'est vu attribué un score combinant l'étendue et l'intensité du marquage immunohistochimique d'après les recommandations internationales relatives aux cancers du sein de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) [243] :

- score 0 : absence de marquage, ou marquage membranaire incomplet, difficilement perceptible, dans $\leq 10\%$ des cellules tumorales
- score 1+ : marquage membranaire incomplet, difficilement perceptible, dans $> 10\%$ des cellules tumorales
- score 2+ : marquage membranaire incomplet et/ou faible/modéré dans $> 10\%$ des cellules tumorales ; ou marquage membranaire circonférentiel et complet, intense, mais dans $\leq 10\%$ des cellules tumorales
- score 3+ : marquage membranaire circonférentiel et complet, intense, dans $> 10\%$ des cellules tumorales

Un carcinome mammaire est considéré positif lorsque le score immunohistochimique est de 3+.

5. Cytokératines basales CK5/6 et CK14

Les cytokératines basales 5/6 et 14 sont des protéines cytoplasmiques spécifiques des tissus épithéliaux. Leur index correspond au pourcentage de cellules tumorales immunomarquées sur l'ensemble de la surface du carcinome en coupe histologique. Les seuils de positivité ont été fixés à 1% pour CK5/6 et à 15% pour CK14, afin de distinguer les carcinomes dits positifs ou négatifs.

6. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Le récepteur EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor type 1*), produit du gène HER1, est une protéine transmembranaire appartenant à la même famille que HER2. C'est un marqueur basal complémentaire de CK 5/6 et CK14.

L'index EGFR tient compte de l'expression membranaire d'EGFR et correspond au pourcentage de cellules immunomarquées, quelle que soit l'intensité de ce marquage. Deux seuils de positivité à 10% et à 60% ont été fixés.

D. Immunophénotypes des carcinomes mammaires invasifs

Les marquages immunohistochimiques décrits précédemment ont permis la détermination de la positivité ou négativité pour ER et PR, l'index de prolifération Ki-67, et la positivité éventuelle pour CK5/6, CK14 et EGFR des carcinomes. Les immunophénotypes des carcinomes ont ainsi pu être déterminés par deux méthodes, selon Nielsen et *al.* (2004) [58] et selon Blows et *al.* (2010) [69].

1. Selon Nielsen et al. (2004)

La classification de Nielsen et *al.* des carcinomes mammaires invasifs en médecine humaine, résumée dans la **figure 17**, est établie ainsi :

Selon le niveau d'expression de HER2, les carcinomes sont divisés en :

- Négatifs pour HER2 : score de 0, 1+, 2+
- Surexprimant HER2 : score de 3+

Les carcinomes négatifs pour HER2 sont alors scindés en carcinomes :

- Triple-négatifs : négatifs pour ER et PR au seuil de 10%
- Luminaux : positifs pour ER et/ou PR au seuil de 10%

Selon l'index de prolifération Ki-67, les carcinomes luminaux sont de :

- type Luminal-A : index Ki-67 faible (< 20%)
- type Luminal-B : index Ki-67 élevé (\geq 20%).

Les carcinomes triple-négatifs sont classés en fonction de l'expression de marqueurs basaux :

- Non *basal-like* : négatifs pour EGFR et CK5/6
- *Basal-like* : positifs pour EGFR et/ou CK5/6.

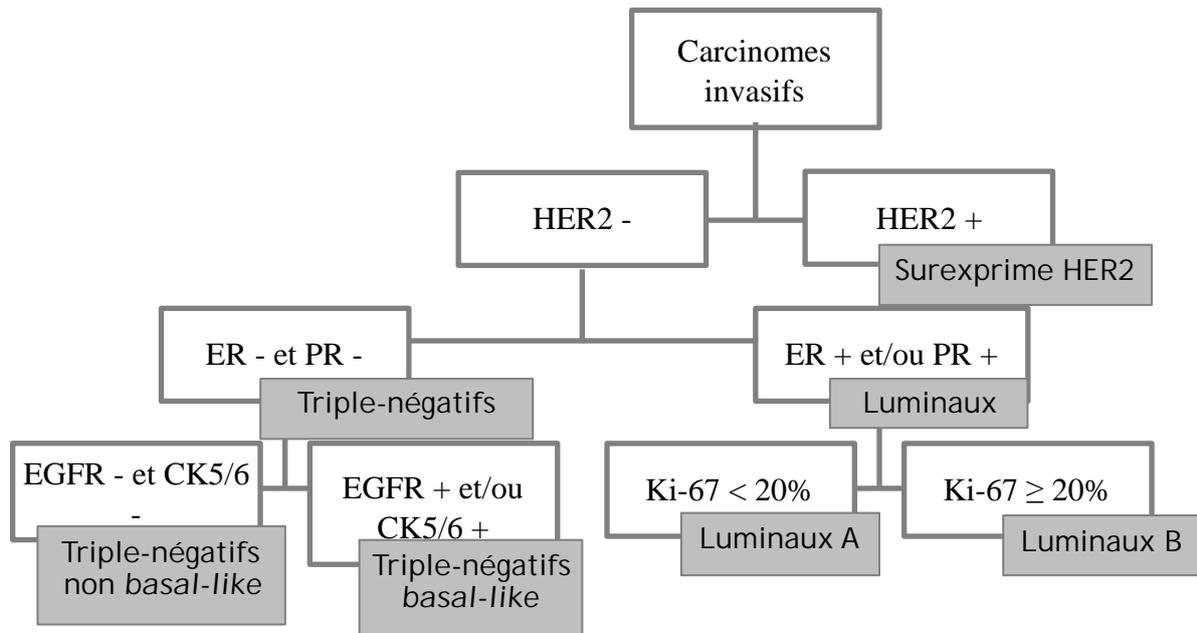


Figure 17 - Classification immunophénotypique selon Nielsen et al. (2004)

2. Selon Blows et al. (2010)

La classification de Blows, à la différence de celle de Nielsen, n'utilise pas l'index de prolifération Ki-67 (Figure 18).

Selon l'expression d'ER et de PR, les carcinomes sont dits :

- Luminaux : positifs pour ER et/ou PR au seuil de 10%
- Non-luminaux : négatifs pour ER et PR au seuil de 10%

L'expression de HER2 permet ensuite de définir les carcinomes :

- Luminaux de type 1 et non luminaux triple-négatifs : négatifs pour HER2
- Luminaux de type 2 et non luminaux HER2+ : positifs pour HER2.

Chacun des 4 sous-groupes définis ci-dessus est séparé en :

- Basal positif : positif pour CK5/6 et/ou EGFR aux seuils de 10%
- Basal négatif : négatif pour CK5/6 et EGFR aux seuils de 10%

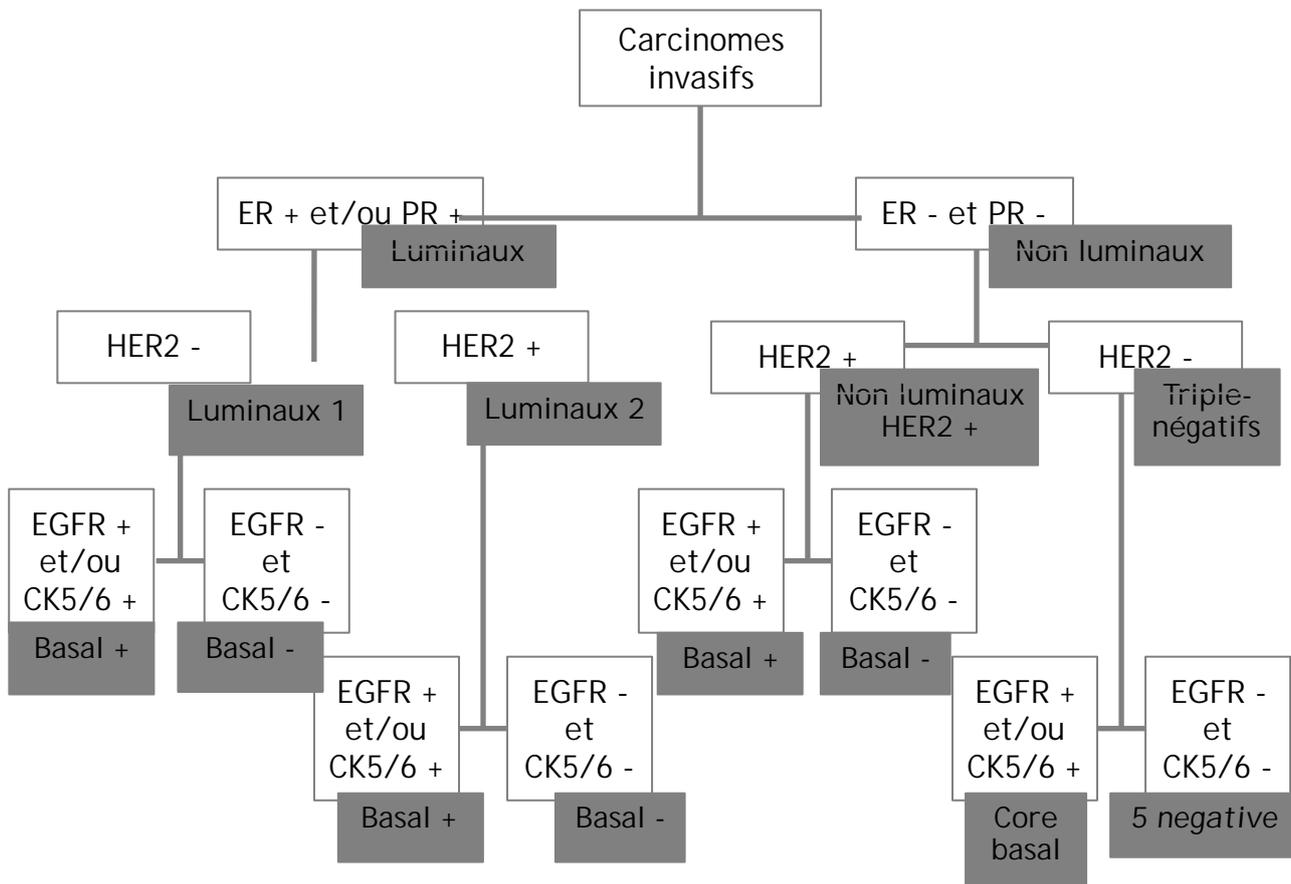


Figure 18 - Classification immunophénotypique selon Blows et al. (2010)

On peut ainsi faire le rapprochement entre les phénotypes «core basal» et «5-negative» (quintuple-négatif) de Blows et al. (2010) et respectivement les phénotypes «triple négatif basal-like» et «triple-négatif non basal-like» de Nielsen et al. (2004).

E. Autres protéines détectées par immunohistochimie

Lors d'études précédentes portant sur une partie représentative de cette cohorte et présentées comme thèses de doctorat d'exercice vétérinaire, d'autres protéines ont également été recherchées par immunohistochimie : le récepteur aux androgènes AR [6], le facteur de transcription FoxA1 (*Forkhead box protein A1*) [8], la cyclooxygénase-2 (COX2) [5], le récepteur de facteur de croissance c-kit [4], l'enzyme ALDH1A1 [14], le récepteur au facteur de croissance épidermique de type 1 (EGFR) [9], les facteurs de transcription FoxP3 (*Forkhead box protein P3*) [10], GATA3 [15] et SOX2 (*SRY-related high mobility group-box 2*) [13].

V. Méthodes statistiques

A. Logiciels et tests statistiques utilisés

La base de données a été structurée et complétée à l'aide du logiciel *Excel 2016* de *Microsoft Office*.

Les tests et analyses statistiques ont été réalisés grâce au logiciel *Medcalc statistical software version 12 et 13* (BVBA, Mariakerke Belgique).

L'indépendance des variables discontinues (qualitatives nominales) a été testée par le test Khi-deux alors que les variables continues (quantitatives) ont été testées par une analyse de la variance (ANOVA, *Analysis of Variance*).

B. Valeurs pronostiques des paramètres clinico-pathologiques

Les tests décrits sont étudiés dans la cohorte totale puis dans les sous cohortes lumineuse et triple-négative.

1. Analyses de survie univariées

Dans un premier temps, une analyse univariée est utilisée afin de connaître l'influence des paramètres clinico-pathologiques sur le devenir des chattes. L'analyse univariée de la valeur pronostique des critères n'excédant pas 2 catégories a ainsi pu être réalisée par un test du log-rank et permet de faire le lien entre cette variable et le risque de survenue d'un événement. Dans cette étude, l'évènement considéré correspond au décès toutes causes confondues (survie globale), au décès de l'animal lié au carcinome mammaire (survie spécifique), ou à la progression du carcinome.

Pour chaque analyse, étaient obtenus :

- la P-value (p) ; le paramètre est significativement associé au risque de survenue de l'évènement étudié si $p < 0.05$
- le risque relatif (HR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC – 95%), le facteur est associé à un risque diminué ($HR < 1$) ou accru ($HR > 1$) de survenue d'un évènement
- une estimation du délai médian de survenue de l'évènement étudié pour chacun des deux sous-effectifs
- la probabilité de survenue de l'évènement à tout moment pour chacun des deux sous-effectifs.

Les différents paramètres du devenir des chattes (survie globale, survie spécifique, intervalle sans progression post-chirurgicale) ont pu être estimés par la méthode de Kaplan-Meier, qui permet de tracer une courbe de probabilité de survenue d'un évènement en fonction du temps. Il est alors possible de comparer visuellement la probabilité de survenue d'un évènement entre deux groupes en fonction du temps depuis le diagnostic de carcinome mammaire.

Pour des variables quantitatives continues ou qualitatives de plus de deux catégories, des régressions Cox à risques proportionnels (modèles de Cox) ont été réalisées. Pour des variables discontinues comprenant de deux à six catégories, des courbes de Kaplan-Meier sont obtenues en complément du modèle de Cox.

2. Analyses de survie multivariées

Dans un second temps, les paramètres significatifs par analyse univariée sont soumis à une analyse multivariée avec le modèle de Cox. Ce modèle permet de déterminer la valeur pronostique de plusieurs covariables.

RESULTATS

Les résultats présentés sont divisés en huit parties.

Dans un premier temps, la cohorte totale sera présentée avec une description épidémioclinique des chattes de l'étude et une description clinique, histopathologique et immunohistochimique de leurs carcinomes mammaires, en comparant les types luminaux et triple-négatifs.

La deuxième partie se consacre à l'étude de l'inflammation péri tumorale, de l'inflammation intratumorale et des structures lymphoïdes tertiaires au sein des carcinomes mammaires félines de la cohorte totale et des sous-cohortes luminale et triple-négative.

Des associations entre les paramètres d'inflammation étudiés et les caractéristiques des carcinomes sont recherchées au sein de la cohorte totale dans une troisième partie, au sein de la cohorte luminale dans une quatrième partie et au sein de la cohorte triple-négative dans une cinquième partie.

Enfin, la valeur pronostique (en termes d'intervalle sans progression, de survie globale et de survie spécifique) des critères d'inflammation étudiés est recherchée dans la cohorte totale dans une sixième partie, dans la cohorte luminale dans une septième partie et dans la cohorte triple-négative dans une huitième partie.

PREMIERE PARTIE :

DESCRIPTION DE LA COHORTE D'ETUDE

L'étude repose sur une cohorte de 350 chattes ayant présenté un carcinome mammaire invasif dont 102 présentent un carcinome mammaire luminal et 248 un carcinome mammaire triple-négatif.

I. Description épidémiologique-clinique de la cohorte féline

Les caractéristiques épidémiologiques-cliniques de la cohorte sont présentées dans le **tableau X** pour les variables continues et dans le **tableau XI** pour les variables discontinues.

La dernière colonne intitulée « P » précise la p-value lorsqu'une différence significative entre les sous-cohortes luminale et triple-négative existe. Dans le cas contraire, on note « NS » pour « Non Significatif ».

Tableau X - Description épidémiologique des chattes (variables continues)

Caractéristique épidémiologique-clinique	Nombre (%) de cas renseignés	Moyenne ± écart type	Intervalle (minimum-maximum)	Médiane	P (*)
Age au diagnostic	335 (96%)	11,3 ± 2,7 ans	4 - 21,3 ans	11,1 ans	NS
Poids	68 (19%)	4,4 ± 1,6 kg	2,0 - 12,0 kgs	4,0 kg	NS
Portées	73 (21%)	1,5 ± 2,9 portées	0 - 20 portées	1,0 portée	NS

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

Le diagnostic de carcinome mammaire invasif se fait à l'âge moyen de 11,3 ± 2,7 ans (médiane de 11,1 ans). Le poids et le nombre de portées est connu pour seulement 20% des chattes. Le poids moyen au diagnostic est de 4,4 ± 1,6 kg (médiane de 4 kg) et plus de la moitié des chattes ont eu une portée.

Il n'y a pas de différence significative entre les sous-cohortes luminale et triple-négative concernant l'âge des chattes au diagnostic, leur poids ou encore le nombre de portées antérieures.

Tableau XI - Description épidémiologique des chattes (variables discontinues)

Caractéristique épidémiologique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte lumineuse (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)	
Age au diagnostic	2 - 11 ans	160 (46%)	43 (42%)	117 (47%)	NS	
	11 - 22 ans	175 (50%)	51 (50%)	124 (50%)		
	Inconnu	15 (5%)	8 (8%)	7 (3%)		
Race	Européenne	305 (87%)	89 (87%)	216 (87%)	NS	
	Races pures et croisées	45 (13%)	13 (13%)	32 (13%)		
Parité	Nullipares	32 (9%)	4 (4%)	28 (11%)	0,0385	
	Multipares	41 (12%)	9 (9%)	32 (13%)		
	Inconnu	277 (79%)	89 (87%)	188 (76%)		
Ovariectomie (OVX)	Au diagnostic	Femelles entières	183 (52%)	61 (60%)	122 (49%)	NS
		Femelles stérilisées	167 (48%)	41 (40%)	126 (51%)	
	En fin d'étude	Femelles entières	123 (35%)	40 (39%)	83 (33%)	NS
		Femelles stérilisées	227 (65%)	62 (61%)	165 (67%)	
	Au seuil de 5 ans	Femelles entières	123 (35%)	40 (39%)	83 (33%)	NS
		OVX avant 5 ans	33 (9%)	7 (7%)	26 (11%)	
		OVX après 5 ans	194 (56%)	55 (54%)	139 (56%)	
	Age à l'ovariectomie	Age inconnu	81 (23%)	21 (21%)	60 (24%)	NS
		Femelle entière	123 (35%)	40 (39%)	83 (33%)	
		< 6 mois	4 (1%)	0 (0%)	4 (2%)	
		6 mois - 1 an	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
		1 - 2 ans	10 (3%)	2 (2%)	8 (3%)	
au diagnostic		48 (13%)	16 (16%)	32 (13%)		
entre 2 ans et le diagnostic		83 (24%)	22 (21%)	61 (25%)		

Caractéristique épidémiologique-clinique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte lumineuse (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Contraception chimique	Oui	141 (40%)	46 (45%)	95 (38%)	NS
	Non	32 (9%)	8 (8%)	24 (10%)	
	Inconnue	177 (51%)	48 (47%)	129 (52%)	
Lésions mammaires antérieures au carcinome	Oui	37 (11%)	12 (12%)	25 (10%)	NS
	Non	313 (89%)	90 (88%)	223 (90%)	
Cause du décès	Vivantes	37 (11%)	12 (12%)	25 (10%)	NS
	Liée au cancer	234 (67%)	67 (65%)	167 (67%)	
	Non liée au cancer	25 (7%)	6 (6%)	19 (8%)	
	Inconnue	54 (15%)	17 (17%)	37 (15%)	
Mode de décès	Vivantes	37 (11%)	12 (12%)	25 (10%)	NS
	Mort naturelle	43 (12%)	16 (16%)	27 (11%)	
	Euthanasie	178 (51%)	46 (45%)	132 (53%)	
	Inconnu	92 (26%)	28 (27%)	64 (26%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte lumineuse et cohorte triple-négative

On constate qu'une chatte sur deux (50%) était âgée de plus de 11 ans au moment du diagnostic et que la race Européenne est très majoritairement représentée (87% des chattes) par rapport aux races pures ou croisées (13%).

Au moment du diagnostic, environ une chatte sur deux (48%) était stérilisée chirurgicalement et environ deux chattes sur trois l'étaient à la fin de l'étude (65%).

De plus, une proportion importante de chattes (40%) avait reçu une contraception chimique. Peu de chattes (11%) présentaient des lésions mammaires antérieures au carcinome (hyperplasies fibro-épithéliales ou adénomes mammaires).

A l'issue de l'étude peu de chattes étaient vivantes (11%), la grande majorité d'entre elles étant décédée de leur cancer (67 %). Un propriétaire sur deux (51%) a eu recours à l'euthanasie.

La parité est l'unique critère présentant une différence significative ($p=0,0385$) entre les cohortes lumineuse et triple-négative. En effet, les chattes ayant déjà eu au moins une portée sont plus à risque de carcinome mammaire luminal que de carcinome triple-négatif, les résultats étant peu fiables au vu de la grande proportion (79%) de chattes aux antécédents de parité inconnus.

II. Description clinique des carcinomes mammaires félines invasifs

Les caractéristiques cliniques des carcinomes mammaires invasifs félines sont résumées dans le tableau XII.

Tableau XII - Description clinique des carcinomes mammaires invasifs félines (variable discontinues)

Caractéristique clinique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte lumineuse (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Multicentricité	Carcinome unique	299 (85%)	83 (81%)	216 (87%)	NS
	Carcinome multicentrique	51 (15%)	19 (19%)	32 (13%)	
Localisation au niveau des mamelles	M1	50 (14%)	15 (15%)	35 (14%)	NS
	M2	61 (17%)	17 (17%)	44 (18%)	
	M3	87 (25%)	21 (20%)	66 (27%)	
	M4	86 (25%)	25 (24%)	61 (24%)	
	Multiples	37 (11%)	14 (14%)	23 (9%)	
	Inconnue	29 (8%)	10 (10%)	19 (8%)	
Localisation régionale	Thoracique (M1-M2)	115 (33%)	33 (32%)	82 (33%)	NS
	Abdominale (M3-M4)	179 (51%)	50 (49%)	129 (52%)	
	Thoracique et abdominale	24 (7%)	8 (8%)	16 (7%)	
	Inconnue	32 (9%)	11 (11%)	21 (8%)	
Latéralité	Droite	155 (44%)	43 (42%)	112 (45%)	NS
	Gauche	154 (44%)	51 (50%)	103 (42%)	
	Bilatérale	18 (5%)	5 (5%)	13 (5%)	
	Inconnue	23 (7%)	3 (3%)	20 (8%)	
Type de chirurgie d'exérèse mammaire	Nodulesctomie	26 (7%)	10 (10%)	16 (7%)	NS
	Mastectomie unique	71 (20%)	16 (15%)	55 (22%)	
	Exérèse d'une demi-chaine mammaire	63 (18%)	14 (14%)	49 (20%)	

Caractéristique clinique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte lumineuse (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
	Exérèse d'une chaîne mammaire entière	177 (51%)	58 (57%)	119 (48%)	
	Exérèse des deux chaînes mammaires	9 (3%)	3 (3%)	6 (2%)	
	Inconnu	4 (1%)	1 (1%)	3 (1%)	
Noeud lymphatique prélevé	Axillaire	34 (10%)	12 (11%)	22 (9%)	NS
	Inguinal	98 (28%)	28 (27%)	70 (28%)	
	Inconnu	9 (2%)	2 (2%)	7 (3%)	
	Pas de prélèvement	209 (60%)	60 (60%)	149 (60%)	
Métastases à distance	Absence (M0)	127 (36%)	34 (33%)	93 (38%)	NS
	Inconnues (MX)	215 (62%)	66 (65%)	149 (60%)	
	Présence (M1)	8 (2%)	2 (2%)	6 (2%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte lumineuse et cohorte triple-négative

Les carcinomes mammaires invasifs de la cohorte sont en grande majorité (85% des cas) des carcinomes uniques. Les carcinomes multicentriques atteignent fréquemment (37 cas sur 51 soit 73%) plusieurs glandes mammaires simultanément. La région abdominale (mamelles M3 et M4) est plus souvent atteinte (51% des cas) que la région thoracique (mamelles M1 et M2). Il est rare (7% des cas) que la région thoracique et abdominale soient touchées simultanément.

La chirurgie la plus réalisée était l'exérèse de la chaîne mammaire entière atteinte (51% des cas), suivie de la mastectomie unique (20% des cas) et de l'exérèse de la demi-chaîne mammaire (18%). La nodulectomie était réalisée dans 7% des cas et l'exérèse des deux chaînes mammaires dans 3% des cas. Dans 60% des cas, le noeud lymphatique régional associé à la tumeur n'a pas été prélevé au cours de la chirurgie.

La recherche de métastases à distance par imagerie médicale n'a été réalisée que dans 38% des cas. Parmi ces cas, seulement 8 présentaient des métastases à distance.

Aucun paramètre clinique ne présente de différence significative entre cohorte lumineuse et cohorte triple-négative (**Tableau XII**).

III. Description histopathologique des carcinomes mammaires invasifs félines

Les caractéristiques histologiques des carcinomes mammaires invasifs félines sont présentées dans le **tableau XIII** pour la taille tumorale pathologique (valeurs continues) et dans le **tableau XIV** pour les autres paramètres.

Tableau XIII - Taille tumorale pathologique des carcinomes mammaires invasifs félines (valeurs continues)

Caractéristique histopathologique	Nombre de cas renseignés (%)	Moyenne ± écart type	Intervalle (minimum - maximum)	Médiane	P (*)
Taille tumorale pathologique	294 (84%)	18,0 ± 7,5 mm	3 - 48 mm	17 mm	NS

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

Tableau XIV - Description histopathologique des carcinomes mammaires invasifs félines (variables discontinues)

Caractéristique histopathologique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)	
Taille tumorale pathologique en mm	1 seuil	< 20 mm	178 (51%)	56 (55%)	122 (49%)	NS
		≥ 20 mm	169 (48%)	45 (44%)	124 (50%)	
		Inconnue	3 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	
	2 seuils	< 10 mm	43 (12%)	13 (13%)	30 (12%)	NS
		10 - 19 mm	135 (39%)	43 (42%)	92 (37%)	
		≥ 20 mm	169 (48%)	45 (44%)	124 (50%)	
		Inconnue	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	
Type histologique	Cribriforme	175 (50%)	54 (53%)	121 (49%)	NS	
	Mucineux	38 (11%)	5 (5%)	33 (13%)		
	Solide	81 (23%)	29 (28%)	52 (21%)		
	Tubulopapillaire	56 (16%)	14 (14%)	42 (17%)		
Infiltration dermique	Oui	214 (61%)	59 (58%)	155 (63%)	NS	
	Non	136 (39%)	43 (42%)	93 (37%)		
Ulcération cutanée	Oui	80 (23%)	20 (20%)	60 (24%)	NS	
	Non	270 (77%)	82 (80%)	188 (76%)		
Infiltration musculaire	Oui	205 (59%)	58 (57%)	147 (59%)	NS	
	Non	145 (41%)	44 (43%)	101 (41%)		

Caractéristique histopathologique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Nécrose centrale	Oui	315 (90%)	91 (90%)	224 (90%)	NS
	Non	35 (10%)	11 (10%)	24 (10%)	
Invasion lymphovasculaire	Oui	174 (50%)	48 (47%)	126 (51%)	NS
	Non	176 (50%)	54 (53%)	122 (49%)	
Différenciation épidermoïde	Oui	163 (47%)	59 (58%)	104 (42%)	0,0095
	Non	187 (53%)	43 (42%)	144 (58%)	
Stade ganglionnaire pathologique	pN1	102 (29%)	32 (31%)	70 (28%)	NS
	pN0	27 (8%)	8 (8%)	19 (8%)	
	pNX	221 (63%)	62 (61%)	159 (64%)	
Statut des marges	Exérèse complète	171 (49%)	53 (52%)	118 (48%)	NS
	Exérèse incomplète	179 (51%)	49 (48%)	130 (52%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

La taille tumorale pathologique a pu être mesurée sur coupe histologique la plupart du temps (84% des cas) et elle était en moyenne de $18 \pm 7,5$ mm (médiane de 17 mm), sans différence significative entre les deux sous-cohorte luminale et triple-négative. Presque la moitié des carcinomes (48%) mesurent plus de 20 mm.

Le type histologique le plus représenté est le type cribriforme (50% des cas) suivi des carcinomes solides (23%), tubulopapillaires (16%) et mucineux (11%).

Une infiltration dermique et musculaire sont présentes dans plus d'un cas sur deux (61% et 59% respectivement).

Une nécrose centrale est observée dans une grande majorité des lésions (90%) alors qu'une ulcération cutanée n'est observée que dans 23% des cas.

Une invasion lymphovasculaire est observée dans un carcinome sur deux (50% des cas).

Pour la moitié des cas (49%), l'exérèse des marges était complète.

Puisque le noeud lymphatique régional associé à la tumeur n'avait pas été prélevé dans 60% des cas, le stade ganglionnaire pathologique n'a pu être recherché que dans 129 cas. Le ganglion lymphatique contient des cellules tumorales métastatiques dans une grande majorité de ces cas (102/129 soit 79%).

La présence d'une différenciation épidermoïde est également fréquente au sein de la cohorte totale (présence dans 47% des cas et absence dans 53%) alors que la répartition entre les deux sous-cohortes est significativement différente (**p=0,0095**) : les carcinomes lumineux présentent plus fréquemment (58% des cas) une différenciation épidermoïde que les carcinomes triple-négatifs et sont donc plutôt à tendance métaplasique.

Le stade histologique est présenté dans le **tableau XV** selon la classification de l'OMS et selon la classification AJCC.

Tableau XV - Stade histologique TNM des carcinomes mammaires invasifs félines d'après l'OMS et l'AJCC

Stade histologique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte lumineuse (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
stade TNM d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)	Stade OMS I	137 (39%)	39 (38%)	98 (40%)	NS
	Stade OMS II	72 (21%)	20 (20%)	52 (21%)	
	Stade OMS III	127 (36%)	40 (39%)	87 (35%)	
	Stade OMS IV	8 (2%)	2 (2%)	6 (2%)	
	Inconnu (**)	6 (2%)	1 (1%)	5 (2%)	
Stade TNM d'après l'AJCC (American Joint Committee on Cancer)	Stade AJCC I	127 (36%)	38 (37%)	86 (35%)	NS
	Stade AJCC II	134 (38%)	42 (41%)	92 (37%)	
	Stade AJCC III	81 (23%)	19 (19%)	62 (25%)	
	Stade AJCC IV	8 (2%)	2 (2%)	6 (2%)	
	Inconnu (**)	3 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte lumineuse et cohorte triple-négative

(**) : stade non précisé du fait d'une taille tumorale non mesurable avec précision

Selon la classification de l'OMS, le stade I regroupe 137 chattes (soit 39%), le stade II regroupe 72 chattes (soit 21%), le stade III regroupe 127 chattes (soit 36%) et enfin le stade IV regroupe 8 chattes (soit 2%), sans différence significative entre les cohortes lumineuse et triple-négative.

Selon la classification AJCC, le stade I regroupe 127 chattes (soit 36%), le stade II regroupe 134 chattes (soit 38%), le stade III regroupe 81 chattes (soit 23%) et le stade IV regroupe 8 chattes (soit 2%), sans différence significative entre les cohortes lumineuse et triple-négative.

L'index mitotique (valeur continue) est présenté dans le **tableau XVI**. Le **tableau XVII** présente le grade histologique selon Elston et Ellis attribué aux carcinomes mammaires invasifs félines étudiés.

Tableau XVI - Index mitotique des carcinomes mammaires invasifs félines (valeurs continues)

Index mitotique	Nombre de cas renseignés (%)	Moyenne ± écart type	Intervalle (minimum - maximum)	Médiane	P (*)
Nombre de mitoses en 10 champs x400	350 (100%)	53,8 ± 31,6 mitoses	5 - 164 mitoses	45,5 mitoses	< 0,001

(*) : comparaison entre cohorte lumineuse et cohorte triple-négative

Le nombre moyen de mitoses en dix champs au grossissement 400 est de 54 ± 32 avec une médiane de 45,5. Une différence significative est présente entre les deux sous-cohortes luminale et triple-négative ($p < 0,001$) : les carcinomes triple-négatifs présentent plus de mitoses (59 ± 34 en moyenne) que les carcinomes luminaux (42 ± 22 en moyenne).

Tableau XVII - Grade histologique selon Elston et Ellis des carcinomes mammaires invasifs félines

Détermination du grade histologique		Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Formation de tubes	1 point	52 (15%)	11 (11%)	41 (17%)	NS
	2 points	232 (66%)	70 (69%)	162 (65%)	
	3 points	66 (19%)	21 (20%)	45 (18%)	
Pléomorphisme nucléaire	1 point	6 (2%)	1 (1%)	5 (2%)	0,0285
	2 points	173 (49%)	42 (41%)	131 (53%)	
	3 points	171 (49%)	59 (58%)	112 (45%)	
Index mitotique	1 point	6 (2%)	4 (4%)	2 (1%)	NS
	2 points	22 (6%)	7 (7%)	15 (6%)	
	3 points	322 (92%)	91 (89%)	231 (93%)	
Nombre de points accordés selon le grade d'Elston et Ellis	4 points	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0,0098
	5 points	8 (2%)	3 (3%)	5 (2%)	
	6 points	41 (12%)	9 (9%)	32 (13%)	
	7 points	133 (38%)	28 (27%)	105 (42%)	
	8 points	124 (35%)	51 (50%)	73 (29%)	
	9 points	42 (12%)	10 (10%)	32 (13%)	
Grade selon Elston et Ellis	Grade I	10 (3%)	4 (4%)	6 (2%)	0,0054
	Grade II	174 (50%)	37 (36%)	137 (55%)	
	Grade III	166 (47%)	61 (60%)	105 (43%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

D'après la classification d'Elston et Ellis, les grades histologiques II et III sont prépondérants dans la cohorte (50% pour le grade II et 47% pour le grade III).

La sous cohorte triple-négative présente significativement plus de carcinomes de grade II (55%) que le phénotype luminal (36%). A l'inverse, le phénotype luminal comprend plus de carcinomes de grade III (60% contre 43%). Cela s'explique par une différence significative du nombre de points attribués pour le pléomorphisme nucléaire entre les deux sous cohortes.

IV. Description immunohistochimique des carcinomes mammaires invasifs félines

Les marqueurs immunohistochimiques étudiés sont présentés dans le **tableau XVIII** pour les variables continues et dans le **tableau XIX** pour les variables discontinues.

Tableau XVIII - Index ER, PR, Ki-67, CK5/6, CK14 et EGFR des carcinomes mammaires invasifs félines

Marqueurs immunohistochimiques	Nombre (%) de cas renseignés	Moyenne \pm écart type	Intervalle (minimum-maximum)	Médiane	P (*)
Index ER	350 (100%)	8,8 \pm 11,9 %	0 - 74,2 %	4,9 %	< 0,001
Index PR	350 (100%)	1,9 \pm 8,4 %	0 - 87,8 %	0 %	< 0,001
Index Ki-67	350 (100%)	47,1 \pm 14,5 %	12,8 - 92,2 %	46,3 %	< 0,001
Index CK5/6	350 (100%)	10,7 \pm 18,1 %	0 - 90 %	3 %	NS
Index CK14	350 (100%)	39,5 \pm 28,7 %	0 - 100 %	30 %	NS
Index EGFR	350 (100%)	50,9 \pm 27,6 %	0 - 95 %	60 %	NS

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

Les carcinomes mammaires félines expriment ER avec un index moyen de 8,8 \pm 11,9% et PR avec un index moyen de 1,9 \pm 8,4%. Au moins la moitié des carcinomes mammaires félines exprime faiblement ER (médiane de 4,9%) ou n'exprime pas du tout PR (médiane de 0%).

Les carcinomes luminaux étant définis par des index ER \geq 10% et/ou PR \geq 10% et les carcinomes triple-négatifs par des index ER<10% et PR<10%, une différence significative est logiquement observée entre les deux sous-cohortes.

Dans la cohorte luminale, l'index ER moyen est de 22,0 \pm 14,7% (médiane de 17,1%) et l'index PR moyen de 5,8 \pm 14,9% (médiane de 0%). Les carcinomes triple-négatifs de chattes expriment faiblement ER (index moyen de 3,4 \pm 3,1%, médiane de 2,8%) et très faiblement PR (index moyen de 0,3 \pm 1,1%, médiane de 0%).

L'index de prolifération Ki-67 moyen est de 47 \pm 15% (médiane de 46%) dans la cohorte globale et est significativement plus bas dans les carcinomes luminaux (moyenne de 43 \pm 15%, médiane de 43%) que dans les carcinomes triple-négatifs (moyenne de 49 \pm 14%, médiane de 48%).

Dans la cohorte totale, l'index CK5/6 moyen est de 10,7 \pm 18,1% (médiane de 3,0%), l'index CK14 moyen est de 39,5 \pm 28,7% (médiane de 30%) et l'index EGFR moyen est de 50,9 \pm 27,6% (médiane de 60%). L'expression de ces marqueurs basaux ne diffère pas significativement entre les carcinomes luminaux et les carcinomes triple-négatifs.

Tableau XIX - Description immunohistochimique des carcinomes mammaires félines (variables discontinues)

Marqueurs immunohistochimiques		Catégories	Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
ER	Seuil de 0	ER = 0%	65 (19%)	2 (2%)	63 (25%)	< 0,0001
		ER > 0%	285 (81%)	100 (98%)	185 (75%)	
	Seuil de 1%	< 1%	80 (23%)	3 (3%)	77 (31%)	< 0,0001
		≥ 1%	270 (77%)	99 (97%)	171 (69%)	
	Seuil de 10%	< 10%	258 (74%)	10 (10%)	248 (100%)	< 0,0001
		≥ 10%	92 (26%)	92 (90%)	0 (0%)	
PR	Seuil de 0	PR = 0%	294 (84%)	74 (73%)	220 (89%)	0,0003
		PR > 0%	56 (16%)	28 (27%)	28 (11%)	
	Seuil de 10%	< 10%	334 (95%)	86 (84%)	248 (100%)	< 0,0001
		≥ 10%	16 (5%)	16 (16%)	0 (0%)	
Ki-67	Seuil de 20%	< 20%	12 (3%)	8 (8%)	4 (2%)	0,0097
		≥ 20%	338 (97%)	94 (92%)	244 (98%)	
	Seuil de 42%	< 42%	130 (37%)	49 (48%)	81 (33%)	0,0098
		≥ 42%	220 (63%)	53 (52%)	167 (67%)	
HER2	Score 0		204 (58%)	61 (60%)	143 (58%)	NS
	Score 1+		116 (33%)	32 (31%)	84 (34%)	
	Score 2+		30 (9%)	9 (9%)	21 (8%)	
CK5/6	Seuil de 1%	< 1%	128 (37%)	35 (34%)	93 (38%)	NS
		≥ 1%	222 (63%)	67 (66%)	155 (62%)	
CK 14	Seuil de 15%	< 15%	77 (22%)	26 (25%)	51 (21%)	NS
		≥ 15%	273 (78%)	76 (75%)	197 (79%)	
EGFR	Seuil de 10%	< 10%	42 (12%)	7 (7%)	35 (14%)	NS
		≥ 10%	308 (88%)	95 (93%)	213 (86%)	
	Seuil de 60%	< 60%	192 (55%)	52 (51%)	140 (56%)	NS
		≥ 60%	158 (45%)	50 (49%)	108 (44%)	

NS : non significatif

(*) : comparaison entre cohorte luminale et cohorte triple-négative

Une grande partie des carcinomes mammaires de la cohorte totale (74%) exprime faiblement ER (seuil < 10%) et 19% des carcinomes mammaires sont totalement exempts d'expression d'ER. De même, la majorité des carcinomes étudiés (84%) n'expriment pas PR. 5% des cas sont positifs pour PR au seuil de 10%.

L'index de prolifération Ki-67 est élevé dans la plupart des carcinomes mammaires félines étudiés : il est positif au seuil de 20% dans 97% des cas, et positif au seuil de 42% dans 63% des cas.

HER2 est très faiblement exprimé dans les carcinomes mammaires félines étudiés : l'absence d'expression de HER2 ou une expression dans moins de 10% des cellules tumorales (score 0) concerne en effet 58% soit plus de la moitié des carcinomes félines. Aucun carcinome mammaire de la cohorte féline n'était positif pour HER2, c'est-à-dire avec un score immunohistochimique de 3+.

La plupart des carcinomes mammaires félines expriment les cytokératines basales CK5/6 et CK14 : 63% des cas sont positifs pour l'expression de CK5/6 au seuil de 1% et 78% des cas sont positifs pour l'expression de CK14 au seuil de 15%.

Ils expriment également fréquemment EGFR : 88% des carcinomes félines sont positifs pour l'expression d'EGFR au seuil de 10% et 45% le sont au seuil de 60%.

En dehors de l'expression d'ER, de PR et de l'index de prolifération Ki-67 décrite précédemment, aucune autre différence significative entre les carcinomes luminaux et triple- négatifs n'est notée.

A partir de ces informations, les 350 chattes de la cohorte ont pu être réparties en deux sous-cohortes selon le type immunohistochimique de leur carcinome mammaire (**Tableau XX**). 248 chattes présentent un carcinome mammaire triple-négatif (71%) et 102 un carcinome luminal (29%).

Selon les critères de Nielsen et *al.* (2004) [58], parmi les carcinomes triple-négatifs, la majorité sont « basal-like » (226/248, 91%) c'est à dire positifs pour EGFR et/ou CK5/6 aux seuils de 10%, et 9% sont « non basal-like ».

Les critères de Blows et *al.* (2010) [69] sont identiques mais la dénomination est différente : les carcinomes basal-like sont dits «core basal » et les carcinomes non basal-like sont dits «5-négative» (quintuple-négatifs, car n'exprimant pas ER, PR, HER2, EGFR et CK5/6).

Parmi les carcinomes luminaux, les carcinomes luminaux B (ER+ et/ou PR+, Ki-67 \geq 20%) selon Nielsen et *al.* (2004) prédominent (94/102, 92%) et représentent 27% de la cohorte totale. Selon les critères de Blows et *al.* (2010), le type luminal basal (ER+ et/ou PR+, HER2-, EGFR+ et/ou CK5/6+) est majoritairement représenté (95% des carcinomes luminaux et 28% de la cohorte totale).

Tableau XX - Immunophénotypes des carcinomes mammaires invasifs félines

Classification			Effectif dans la cohorte totale (pourcentage) N = 350	Total
Selon Nielsen et al. (2004)	Luminaux	Luminal A	8 (2%)	102 (29%)
		Luminal B	94 (27%)	
	Triple-négatifs	Basal-like	226 (65%)	248 (71%)
		Non basal-like	22 (6%)	
Selon Blows et al. (2010)	Luminaux	Basal	97 (28%)	102 (29%)
		Non basal	5 (1%)	
	Triple-négatifs	Core basal	226 (65%)	248 (71%)
		5-négative	22 (6%)	

Bilan de la partie I - Description de la cohorte d'étude

Comparaison entre carcinomes luminaux (102 cas) et carcinomes triple-négatifs (248 cas)

L'âge moyen au diagnostic de carcinome mammaire invasif est de 11,3 ans et la race Européenne est largement représentée. Au moment du diagnostic il y avait autant de femelles stérilisées que de femelles non stérilisées et deux tiers des chattes étaient stérilisées à la fin de l'étude. 40% des chattes avaient déjà reçu une contraception chimique. Des lésions mammaires antérieures au diagnostic étaient présentes dans 11% des cas (principalement des hyperplasies fibro-épithéliales).

Les chattes avaient déjà eu en moyenne 1,5 portées avant le diagnostic et les chattes multipares étaient significativement plus à risque de présenter un carcinome luminal qu'un carcinome triple-négatif. Cependant, dans 79% des cas l'information sur la parité n'était pas connue.

67% des chattes sont décédées de leur cancer et les propriétaires ont eu recours dans un cas sur deux à l'euthanasie.

Les carcinomes mammaires invasifs félines sont plus souvent unicentriques que multicentriques et touchent plutôt la région mammaire abdominale que thoracique sans atteindre préférentiellement le côté droit ou gauche. Dans un cas sur deux, l'exérèse de la chaîne mammaire entière a été réalisée. Un bilan d'extension a été réalisé dans 38% des cas et 8 cas présentaient des métastases à distance au diagnostic. Aucune différence significative n'est notée entre cohorte luminale et cohorte triple-négative pour ces paramètres cliniques.

La taille pathologique moyenne des carcinomes mammaires invasifs est de 18 ± 8 mm. Dans un cas sur deux, le type histologique est cribriforme. Une infiltration dermique est présente dans plus d'un cas sur deux de même qu'une infiltration musculaire et une invasion lymphovasculaire, alors qu'une ulcération cutanée n'était présente que dans 23% des cas. Dans la quasi-totalité des cas, une nécrose centrale était observée. Pour ces critères, il n'y a aucune différence significative entre cohorte luminale et triple-négative. Une différenciation épidermoïde était observée dans environ un cas sur deux au sein de la cohorte totale, avec une fréquence significativement plus importante dans les carcinomes luminaux (58%) que triple-négatifs (42%).

Dans 37% des cas le stade ganglionnaire était connu et parmi ces cas, 79% présentaient une métastase ganglionnaire.

Les carcinomes mammaires de chattes présentent une activité mitotique importante, en moyenne 54 ± 32 mitoses en 10 champs x400 et le phénotype triple-négatif est plus mitotique que le phénotype luminal.

Enfin, les grades II et III selon Eston et Ellis sont les plus représentés avec un grade II significativement plus fréquent (55%) au sein des carcinomes triple-négatifs et inversement un grade III plus fréquent (60%) dans les carcinomes luminaux, s'expliquant par une différence de pléomorphisme nucléaire. Les carcinomes luminaux étant définis par des index $ER \geq 10\%$ et/ou $PR \geq 10\%$ et les carcinomes triple-négatifs par des index $ER < 10\%$ et $PR < 10\%$, une différence significative est logiquement observée entre ces cohortes en ce qui concerne l'expression de ER et PR. L'index de prolifération Ki-67 est plus élevé dans les carcinomes triple-négatifs ($49 \pm 14\%$ en moyenne) que luminaux ($43 \pm 15\%$).

DEUXIEME PARTIE :

INTENSITE DE L'INFLAMMATION ASSOCIEE AUX CARCINOMES MAMMAIRES FELINS

Dans cette partie, l'inflammation péri tumorale, l'inflammation intratumorale et les structures lymphoïdes tertiaires sont présentées successivement.

I. Inflammation péri tumorale dans les carcinomes mammaires félines

A. Localisation et quantification de l'inflammation péri tumorale

L'inflammation péri tumorale correspond à la présence de lymphocytes, plasmocytes et/ou macrophages à la périphérie immédiate d'un carcinome mammaire félin invasif. Les lames histologiques ont été relues par le Dr. Frédérique Nguyen qui a attribué, pour chaque carcinome, une note entre 0 et 5 points en fonction de l'intensité de l'inflammation (**Tableau XXI**). Pour les carcinomes dont la note est comprise entre 0 et 2, l'inflammation est considérée comme absente à légère (**Figure 19A**). Elle est considérée comme modérée (**Figure 19B**) à sévère (**Figure 19C**) pour les carcinomes dont la note est comprise entre 3 et 5. Dans la suite de l'étude on considérera qu'il y a une inflammation péri tumorale significative lorsqu'elle est modérée à sévère.

Tableau XXI - Attribution d'un nombre de points en fonction de l'intensité de l'inflammation péri tumorale

Note attribuée	intensité	répartition autour du carcinome
0 point	absente	absence
1 point	minime	moins d'une demi circonférence
2 points	légère	moins d'une demi circonférence
3 points	modérée	au moins une demi circonférence
4 points	marquée	quasi-circonférentiel
5 points	sévère	circonférentiel

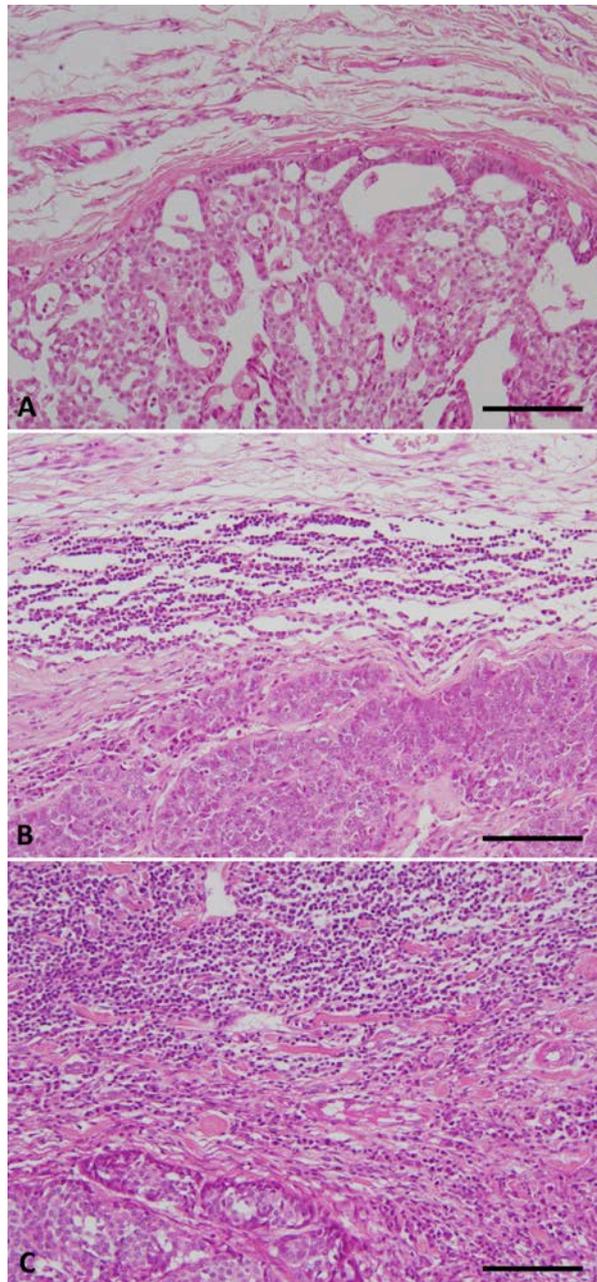


Figure 19 - Intensité de l'inflammation péri tumorale visible sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran

- (A) Exemple de carcinome mammaire félin ayant un score 0 pour l'inflammation péri tumorale (absente)
- (B) Exemple de carcinome mammaire félin ayant un score 3 pour l'inflammation péri tumorale (modérée)
- (C) Exemple de carcinome mammaire félin ayant un score 5 pour l'inflammation péri tumorale (sévère)

Coloration HES, grossissement original x200, barres = 100 micromètres

B. Fréquence de l'inflammation péri tumorale

Dans plus de la moitié des carcinomes mammaires invasifs félines (206/350 soit 59%), l'inflammation péri tumorale est modérée à sévère. Aucune différence significative n'a été observée entre les cohortes luminale et triple-négative (**Tableau XXII**).

Tableau XXII - Intensité de l'inflammation péri-tumorale dans les différentes cohortes

Intensité de l'inflammation péri-tumorale	Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
absente à légère	144 (41%)	42 (41%)	102 (41%)	NS
modérée à sévère	206 (59%)	60 (59%)	146 (59%)	

Dans la suite de l'étude, nous serons également amenés à comparer les carcinomes présentant une inflammation péri-tumorale absente à marquée et les carcinomes avec une inflammation péri-tumorale sévère (dont la note est estimée à 5 points). Dans 41 cas sur 350 (12%), l'inflammation péri-tumorale est considérée comme sévère. Aucune différence significative n'est observée entre les cohortes luminale et triple-négative (**Tableau XXIII**).

Tableau XXIII - Inflammation péri-tumorale sévère dans les différentes cohortes

Intensité de l'inflammation péri-tumorale	Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
absente à marquée : 0 à 4 points	309 (88%)	90 (88%)	219 (88%)	NS
sévère : 5 points	41 (12%)	12 (12%)	29 (12%)	

II. Inflammation intratumorale dans les carcinomes mammaires félines

A. Localisation et quantification de l'inflammation intratumorale

L'inflammation intratumorale correspond à la surface occupée par les cellules inflammatoires mononuclées (lymphocytes, plasmocytes et macrophages ; polynucléaires exclus) par rapport à la surface totale du stroma intratumoral. Sont exclues de l'analyse toutes les zones d'écrasement, de nécrose, de fibrose centrale.

Une moyenne de plusieurs champs microscopiques couvrant la majorité de la section tumorale est calculée pour chaque tumeur. Ainsi, on désigne par « *stromal TIL fraction* » un pourcentage moyen semi-quantitatif pour chaque carcinome mammaire [161]. Une forte proportion des carcinomes mammaires félines étudiés est très pauvre en TIL intratumoraux (**Figure 20A**), alors que de rares carcinomes mammaires de chattes présentent plus de 50% de leur surface de stroma intratumoral occupée par des cellules inflammatoires mononuclées (**Figure 20B**).

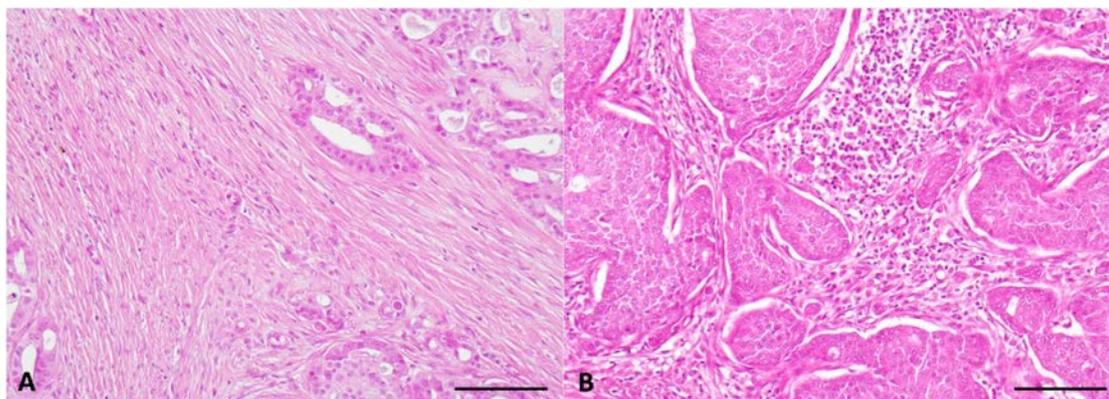


Figure 20 - Intensité de l'inflammation intratumorale visible sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran

(A) Exemple de carcinome mammaire félin sans inflammation intratumorale notable

(B) Exemple de carcinome mammaire félin dont l'inflammation intratumorale occupe plus de la moitié de la surface de stroma intratumoral

Coloration HES, grossissement original x200, barres = 100 micromètres

B. Intensité de l'inflammation intratumorale

Dans la cohorte totale, en moyenne 10% du stroma intratumoral est occupé par des lymphocytes, plasmocytes et macrophages. L'infiltration lymphohistiocytaire intratumorale est significativement plus intense dans les carcinomes luminaux que dans les carcinomes triple-négatifs (moyennes respectives de $15 \pm 20\%$ et $8 \pm 12\%$) (**Tableau XXIV**).

Tableau XXIV - Pourcentage d'infiltration intratumorale dans les différentes cohortes

Stromal TIL fraction	Cohorte totale (N=350)	Cohorte luminale (N=102)	Cohorte triple-négative (N=248)
Moyenne \pm écart type	10 \pm 15,2 %	14,7 \pm 20,4 %	8,1 \pm 11,9 %
Intervalle (min. - max.)	0 - 90 %	0 - 90 %	0 - 60 %
Médiane	5 %	5 %	5 %
Comparaison entre cohorte luminale et triple-négative : P < 0,001			

Un peu plus d'un tiers des carcinomes (137/350, 39%) sont totalement exempts d'inflammation intratumorale, sans différence significative entre carcinomes luminaux et triple-négatifs (**Tableau XXV**).

Tableau XXV - Fréquence de l'inflammation intratumorale dans les différentes cohortes

Intensité de l'inflammation intratumorale	Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Absence	137 (39%)	33 (32%)	104 (42%)	NS
Présence (stromal TIL fraction > 0)	213 (61%)	69 (68%)	144 (58%)	

C. Seuil pronostic

Les seuils de positivité pour l'inflammation intratumorale ont été établis à l'aide de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) et confirmés en réalisant des analyses de survie univariées (test du Log-rank ou modèle de Cox). Ainsi, la positivité pour la « *stromal TIL fraction* » est définie au seuil de >0.

Dans 213 cas soit 61% de la cohorte totale, une inflammation intratumorale est présente (**Tableau XXV**).

III. Structures lymphoïdes tertiaires dans les carcinomes mammaires félines

A. Localisation et quantification des structures lymphoïdes tertiaires

Les structures lymphoïdes tertiaires (TLS pour *Tertiary Lymphoid Structure*) présentant un centre germinatif sur coupe histologique (**Figure 21A**), et les agrégats lymphoïdes, sans centre germinatif identifiable (**Figure 21B**), sont localisés en très grande majorité en région péri-tumorale.

L'absence ou la présence de TLS et/ou d'agrégats lymphoïdes a été notée pour chaque carcinome. Dans la suite de ce manuscrit toutefois, les agrégats lymphoïdes et les TLS ne seront pas présentés à part, mais dans une même catégorie, dite TLS, regroupant des agrégats lymphoïdes ou des structures lymphoïdes tertiaires.

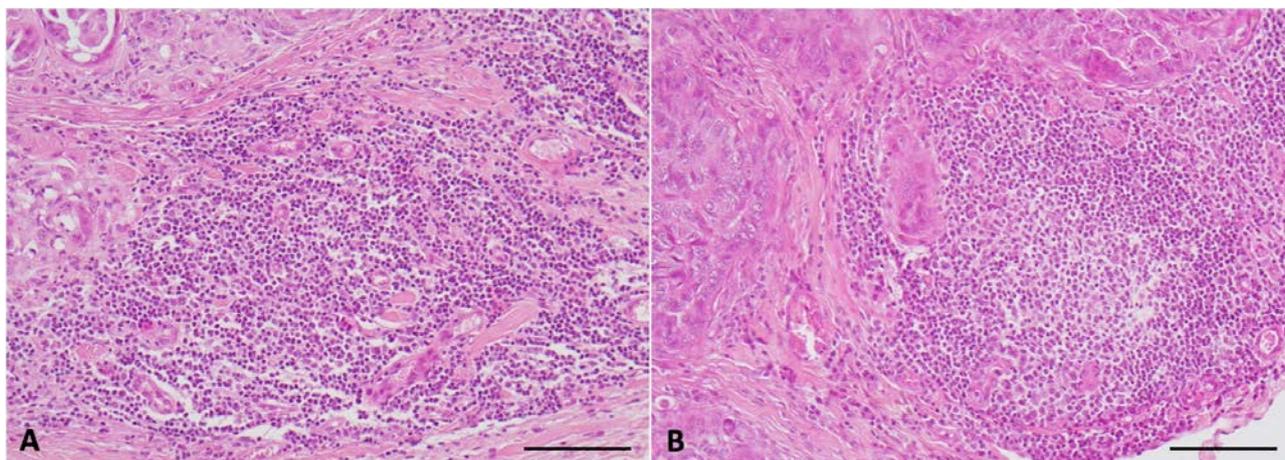


Figure 21 - Exemple d'agrégat lymphoïde et de TLS visibles sur coupes histologiques colorées par l'Hémalun Eosine Safran

- (A) Agrégat lymphoïde accompagnant un carcinome mammaire félin : amas nodulaire de lymphocytes, plasmocytes et macrophages, en l'absence de centre germinatif visible
- (B) Structure lymphoïde tertiaire : agrégat lymphoïde comportant un centre germinatif (et des veinules à endothélium épais)

Coloration HES, grossissement original x200, barres = 100 micromètres

B. Fréquence des structures lymphoïdes tertiaires

Des structures lymphoïdes tertiaires et/ou agrégats lymphoïdes sont présents dans un peu moins de la moitié des carcinomes mammaires invasifs félines (159/350 soit 45%). Aucune différence significative n'a été observée entre les cohortes luminale et triple-négative (**Tableau XXVI**).

Tableau XXVI - Présence des TLS dans les différentes cohortes

Présence / Absence de TLS et/ou agrégats lymphoïdes	Cohorte totale (N = 350)	Cohorte luminale (N = 102)	Cohorte triple-négative (N = 248)	P (*)
Absence de TLS	191 (55%)	62 (61%)	129 (52%)	NS
Présence de TLS et/ou agrégats lymphoïdes	159 (45%)	40 (39%)	119 (48%)	

Bilan concernant la fréquence d'inflammation intra- et péri-tumorale et des TLS par cohorte

La plupart des carcinomes mammaires de chattes (59%) sont entourés d'inflammation péri-tumorale modérée à sévère (**Figure 22**, barres 1 et 2), sans différence significative entre carcinomes luminaux et triple-négatifs.

Des structures lymphoïdes tertiaires et/ou agrégats lymphoïdes sont présents dans un peu moins de la moitié des carcinomes mammaires félines (45%) (**Figure 22**, barres 3 et 4), en localisation presque toujours péri-tumorale. Ils ne sont pas plus ni moins fréquents dans les carcinomes luminaux que dans les carcinomes triple-négatifs.

L'inflammation intratumorale est plus fréquente que l'inflammation péri-tumorale mais avec un seuil de positivité très bas (>0, présente) : 61% des carcinomes en contenaient (**Figure 22**, barres 5 et 6). Le pourcentage de stroma occupé par les TIL était supérieur dans les carcinomes luminaux que triple-négatifs.

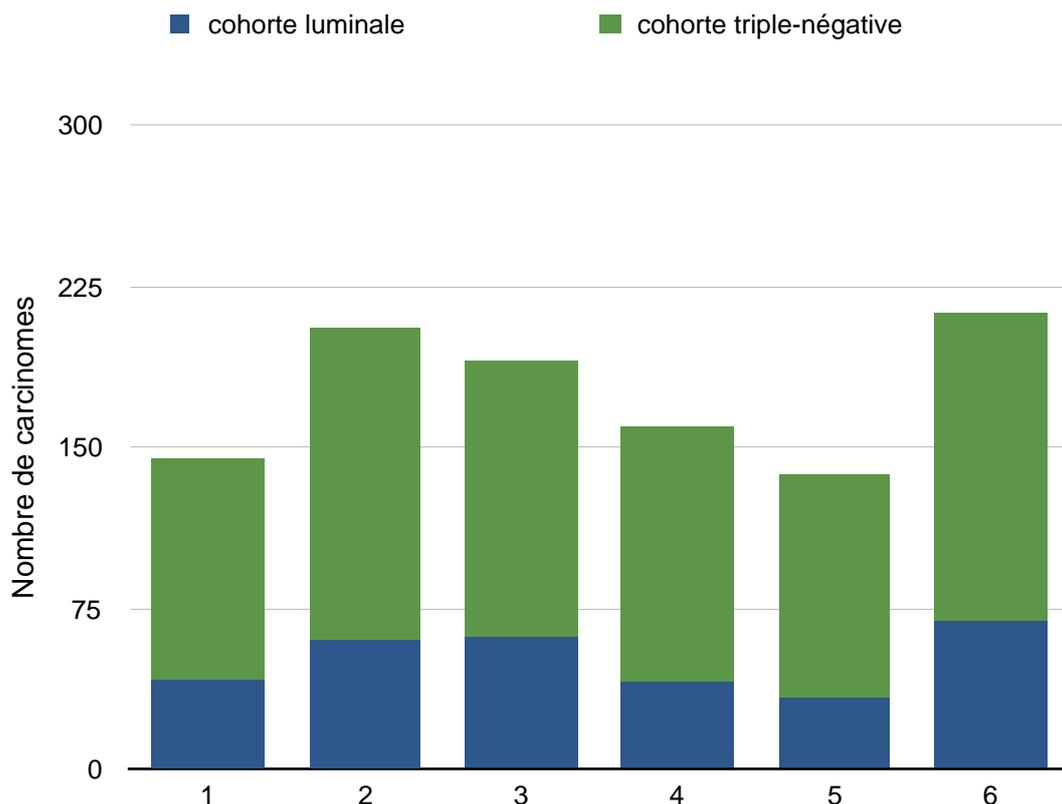


Figure 22 - Fréquence de l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et des TLS dans les cohortes totale, lumineuse et triple-négative

Avec :

- 1 Absence d'inflammation péri-tumorale
- 2 Présence d'inflammation péri-tumorale
- 3 Absence de TLS
- 4 Présence de TLS
- 5 Absence d'inflammation intratumorale
- 6 Présence d'inflammation intratumorale

IV. Relations entre les paramètres de l'inflammation

A. Dans la cohorte totale

Les carcinomes qui présentent une inflammation péritumorale significative (modérée à sévère) sont plus fréquemment associés à la présence de TLS que les carcinomes sans inflammation péritumorale qui sont dépourvus de TLS dans 86% des cas (124/144) (**Tableau XXVII**).

Tableau XXVII - Association entre inflammation péritumorale et présence de TLS en cohorte totale

	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
Absence de TLS	124 (86%)	67 (33%)	191 (55%)
Présence de TLS	20 (14%)	139 (67%)	159 (45%)
Total	144 (41,1%)	206 (58,9%)	350
P	< 0, 0001		

Parmi les carcinomes qui présentent une inflammation péritumorale significative, 77% (158/206) présentent également une inflammation intratumorale. A l'inverse, 62% (89/144) des carcinomes sans inflammation péritumorale ne présentent pas non plus d'inflammation intratumorale. En cohorte totale, une association positive significative est donc observée entre la présence d'une inflammation péritumorale et intratumorale (**Tableau XXVIII**).

Tableau XXVIII - Association entre inflammation péritumorale et intratumorale en cohorte totale

	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
Absence d'inflammation intratumorale	89 (62%)	48 (23%)	137 (39%)
Inflammation intratumorale présente	55 (38%)	158 (77%)	213 (61%)
Total	144 (41,1%)	206 (58,9%)	350
P	< 0, 0001		

Les carcinomes qui présentent une inflammation intratumorale sont plus fréquemment associés à la présence de TLS que les carcinomes sans inflammation intratumorale qui sont dépourvus de TLS dans 68% des cas (124/144) (**Tableau XXIX**).

Tableau XXIX - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte totale

	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Absence de TLS	93 (68%)	98 (46%)	191 (55%)
Présence de TLS	44 (32%)	115 (54%)	159 (45%)
Total	137 (39%)	213 (61%)	350
P	< 0, 0001		

B. Dans la cohorte luminale

Les carcinomes luminaux qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont plus fréquemment associés à la présence de TLS, contrairement aux carcinomes luminaux sans inflammation péri tumorale qui sont dépourvus de TLS dans 93% des cas (39/42) (**Tableau XXX**).

Tableau XXX - Association entre inflammation péri tumorale et présence de TLS en cohorte luminale

	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Absence de TLS	39 (93%)	23 (38%)	62 (61%)
Présence de TLS	3 (7%)	37 (62%)	40 (39%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102
P	< 0, 0001		

Les carcinomes luminaux présentant de l'inflammation péri tumorale sont plus fréquemment associés à de l'inflammation intratumorale (47/60 soit 78%) par rapport à ceux sans inflammation péri tumorale, qui sont également dépourvus d'inflammation intratumorale dans 48% des cas (20/42) (**Tableau XXXI**).

Tableau XXXI - Association entre inflammation péri tumorale et intratumorale en cohorte luminale

	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Absence d'inflammation intratumorale	20 (48%)	13 (22%)	33 (32%)
Inflammation intratumorale présente	22 (52%)	47 (78%)	69 (68%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102
P	0,011		

Il ne semble pas y avoir d'association significative entre la présence d'inflammation intratumorale et les TLS dans la cohorte luminale, contrairement à la cohorte totale (**Tableau XXXII**). Le faible nombre de carcinomes luminaux pourrait expliquer cette absence de différence significative.

Tableau XXXII - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte luminale

	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale présente	Total
Absence de TLS	22 (67%)	40 (58%)	62 (61%)
Présence de TLS	11 (33%)	29 (42%)	40 (39%)
Total	33 (32%)	69 (68%)	102
P	NS		

C. Dans la cohorte triple-négative

Les carcinomes triple-négatifs présentant de l'inflammation péri tumorale modérée à sévère sont plus fréquemment associés à la présence de TLS (102/146 soit 70%) que ceux sans inflammation péri tumorale, qui sont exempts de TLS dans 83% des cas (85/102) (**Tableau XXXIII**).

Tableau XXXIII - Association entre inflammation péri tumorale et présence de TLS en cohorte triple-négative

	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Absence de TLS	85 (83%)	44 (30%)	129 (52%)
Présence de TLS	17 (17%)	102 (70%)	119 (48%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248
P	< 0,0001		

76% (111/146) des carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation péri tumorale présentent aussi une inflammation intratumorale. A l'inverse, les carcinomes sans inflammation péri tumorale significative ne présentent pas non plus d'inflammation intratumorale dans 68% des cas (69/102). Une association positive significative existe donc entre ces deux localisations d'inflammation associée au cancer (**Tableau XXXIV**).

Les carcinomes triple-négatifs qui présentent une inflammation intratumorale sont plus fréquemment associés à la présence de TLS (86/144 soit 60%) que les carcinomes sans inflammation intratumorale, qui ne présentent pas non plus de TLS dans 68% des cas (71/104) (**Tableau XXXV**).

Tableau XXXIV - Association entre inflammation péritumorale et intratumorale en cohorte triple-négative

	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
Absence d'inflammation intratumorale	69 (68%)	35 (24%)	104 (42%)
Inflammation intratumorale présente	33 (32%)	111 (76%)	144 (58%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248
P	< 0,0001		

Tableau XXXV - Association entre inflammation intratumorale et présence de TLS en cohorte triple-négative

	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Absence de TLS	71 (68%)	58 (40%)	129 (52%)
Présence de TLS	33 (32%)	86 (60%)	119 (48%)
Total	104 (42%)	144 (58%)	248
P	< 0,0001		

Bilan concernant les associations entre les différents critères d'inflammation dans les 3 cohortes d'étude

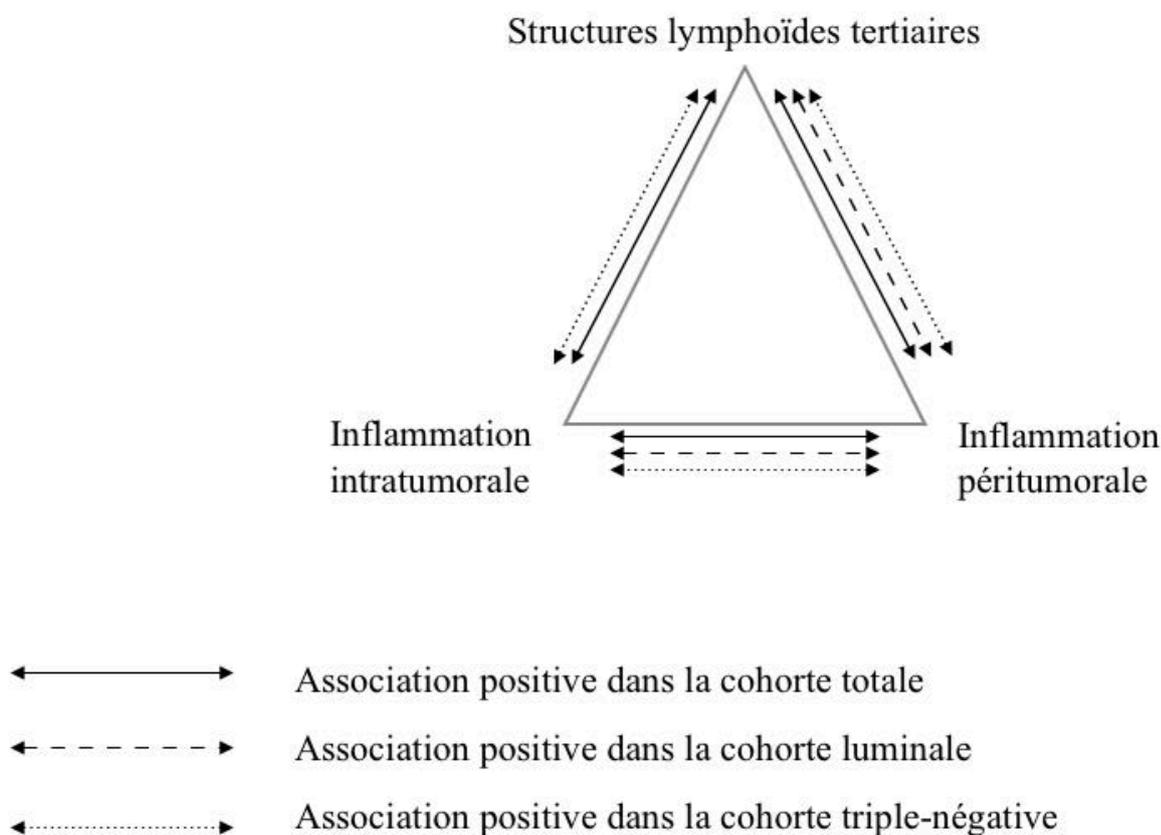


Figure 23 - Associations mutuelles entre l'inflammation péritumorale, intratumorale et les TLS dans les cohortes totale, lumineuse et triple-négative

A l'exception de l'association entre inflammation intratumorale et TLS absente en cohorte lumineuse, les 3 paramètres d'inflammation étudiés sont mutuellement associés positivement dans les cohortes totale, lumineuse et triple-négative.

TROISIEME PARTIE :

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TOTALE

Cette partie est consacrée à la recherche d'une association entre l'inflammation dans les carcinomes mammaires félines et les différents paramètres épidémiologiques ou cliniques des chattes de l'étude ainsi que les différents paramètres histologiques et immunohistochimiques des carcinomes. Dans chaque sous-partie, l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les structures lymphoïdes tertiaires seront successivement étudiées.

Ces associations sont étudiées dans la cohorte totale (partie III) mais seront également recherchées au sein des cohortes lumineuse (partie IV) et triple-négative (partie V).

I. Données épidémiocliniques

A. Inflammation péri-tumorale

Aucune association significative n'a été observée entre l'inflammation péri-tumorale et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur poids, leur âge au diagnostic, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires.

En revanche, une association significative ($p=0,0452$, test du Khi-deux) a été établie entre la présence d'une inflammation péri-tumorale et le caractère stérilisé ou non des chattes au diagnostic : les femelles stérilisées avant le diagnostic semblent présenter plus fréquemment une inflammation péri-tumorale (108 cas sur 206 soit 52%) alors que 59% (85/144) des femelles ne présentant pas d'inflammation péri-tumorale sont entières au diagnostic (**Tableau XXXVI**).

Tableau XXXVI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte totale

	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Chatte stérilisée	59 (41%)	108 (52%)	167 (47,7%)
Chatte entière	85 (59%)	98 (48%)	183 (52,3%)
Total	144 (41,1%)	206 (58,9%)	350

Concernant les données cliniques, aucune corrélation n'a été établie entre l'inflammation péri-tumorale et la localisation du carcinome, sa multicentricité et son caractère métastatique à distance.

Un lien significatif a toutefois été établi entre la présence d'inflammation péri tumorale et le type de chirurgie réalisé ($p=0,0456$, test du Khi-deux) : l'inflammation péri tumorale est plus fréquente autour des carcinomes de chattes ayant subi une exérèse de chaîne mammaire entière (109 cas sur 204 soit 54%) et lors de mastectomie (49 cas sur 204 soit 24%) (**Tableau XXXVII**).

Tableau XXXVII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le type de chirurgie réalisé dans la cohorte totale

Type d'exérèse réalisée	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Deux chaînes mammaires	5 (3%)	4 (2%)	9 (3%)
Chaîne mammaire entière	68 (48%)	109 (54%)	177 (51%)
Demi-chaîne mammaire	32 (23%)	31 (15%)	63 (18%)
Mastectomie	22 (15%)	49 (24%)	71 (20%)
Nodulesctomie	15 (11%)	11 (5%)	26 (8%)
Total	142 (41%)	204 (59%)	346

B. Inflammation intratumorale

Aucune association significative n'a été observée entre l'inflammation intratumorale et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur poids, leur âge au diagnostic, le caractère stérilisé ou non au diagnostic et en fin d'étude, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires. En ce qui concerne les données cliniques, aucun lien n'a été mis en évidence entre l'inflammation intratumorale et la localisation du carcinome, sa multicentricité, son caractère métastatique à distance et le type d'exérèse chirurgicale réalisée.

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucune association significative n'a été observée entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur âge, leur poids, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires.

Cependant, un lien a été mis en évidence entre la présence de TLS et le caractère stérilisé ou non des chattes au diagnostic ($p=0,0017$, test du Khi-deux) : les carcinomes avec présence de TLS touchent 57% (91/159) des chattes stérilisées alors que les femelles entières au diagnostic ne présentent pas de TLS dans 60% des cas (115/191) (**Tableau XXXVIII**).

Tableau XXXVIII - Association positive entre les TLS et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte totale

	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Chatte stérilisée	76 (40%)	91 (57%)	167 (47,7%)
Chatte entière	115 (60%)	68 (43%)	183 (52,3%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

Parmi les femelles stérilisées avant le diagnostic, 15 l'avaient été entre 6 mois et 2 ans et 152 l'avaient été entre 2 ans et le diagnostic de carcinome. Parmi les 183 chattes entières au diagnostic du carcinome, 123 sont restées entières et 60 ont bénéficié d'une ovariectomie au diagnostic. Il apparaît que les carcinomes avec TLS sont significativement ($p=0,0019$, test du Khi-deux) plus fréquents chez les femelles stérilisées tardivement, entre 2 ans et le diagnostic (**Tableau XXXIX**).

Tableau XXXIX - Association entre les TLS et le moment de la stérilisation dans la cohorte totale

Moment de l'ovariectomie	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Entre 6 mois et 2 ans	8 (4%)	7 (4%)	15 (4%)
Entre 2 ans et le diagnostic	68 (36%)	84 (53%)	152 (43%)
Au moment du diagnostic	44 (23%)	16 (10%)	60 (17%)
Femelle entière jusqu'à la fin de l'étude	71 (37%)	52 (33%)	123 (35%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

En ce qui concerne les données cliniques, aucun lien n'a été mis en évidence entre les TLS et la localisation du carcinome, sa multicentricité, son caractère métastatique à distance et le type d'exérèse chirurgicale réalisé.

II. Données histopathologiques

A. Inflammation péritumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la présence d'inflammation péritumorale et l'ulcération cutanée associée au carcinome, l'infiltration musculaire, le statut des marges (exérèse complète ou non du carcinome) et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence entre la présence d'inflammation péri tumorale et les données histopathologiques suivantes :

- La taille pathologique du carcinome ;
- Le stade ganglionnaire ;
- Le stade histologique ;
- Le type histologique ;
- Le grade histologique ;
- Une différenciation épidermoïde dans le carcinome ;
- L'infiltration dermique ;
- L'invasion lymphovasculaire.

1. Taille tumorale pathologique, stade ganglionnaire, stade histologique

Il apparaît que les carcinomes de plus grande taille sont plus fréquemment associés à la présence d'inflammation péri tumorale ($p=0,008$, test ANOVA) avec une taille moyenne de $19 \pm 6,7$ mm ($n=169$) pour les carcinomes avec inflammation péri tumorale modérée à sévère contre en moyenne $16,7 \pm 8,2$ mm ($n=125$) pour les carcinomes sans inflammation péri tumorale significative (**Figure 24**).

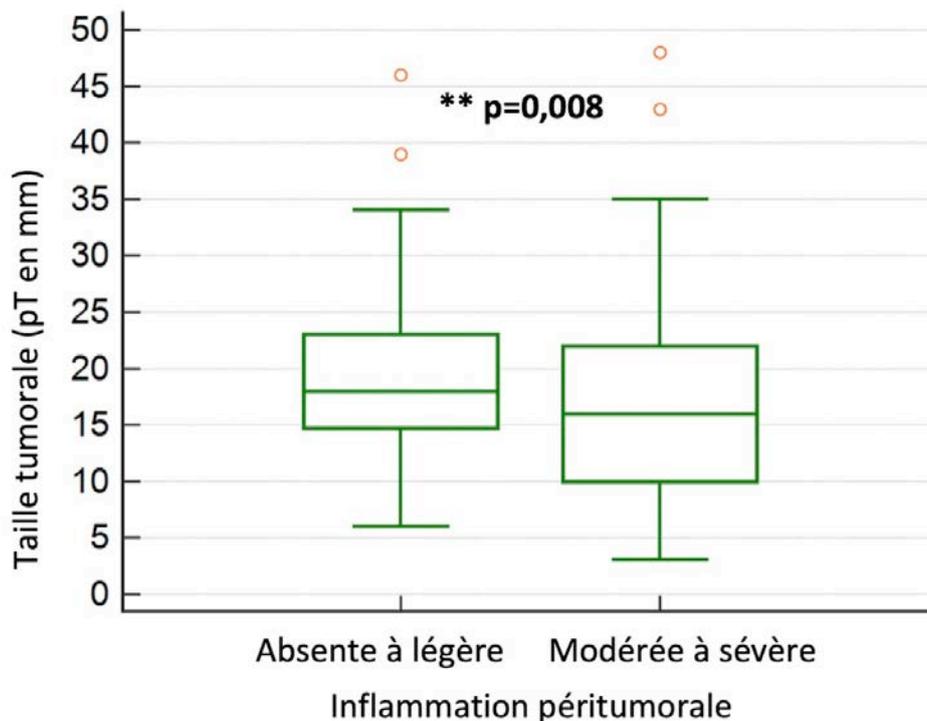


Figure 24 - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale

Si l'on divise la taille des carcinomes en 3 catégories (0-9 mm, 10-19mm et plus de 20mm), on retrouve cette association significative ($p=0,0025$, test du Khi-deux) : 93% (188/203) des carcinomes avec une inflammation péri tumorale mesurent plus de 10mm (**Tableau XL**).

Tableau XL - Association entre l'inflammation péri tumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories dans la cohorte totale

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
pT entre 0 et 9 mm	28 (20%)	15 (7%)	43 (12%)
pT entre 10 et 19 mm	55 (38%)	80 (40%)	135 (39%)
pT ≥ 20mm	61 (42%)	108 (53%)	169 (49%)
Total	144 (42%)	203 (58%)	347

Des métastases ganglionnaires sont significativement plus fréquentes lorsque les carcinomes présentent de l'inflammation péri tumorale ($p=0,0237$, test du Khi-deux) que si les carcinomes sont sans inflammation péri tumorale. Pour 78% (112/144) des carcinomes sans inflammation péri tumorale, soit il n'y avait pas de métastase ganglionnaire (7 cas) soit le noeud lymphatique n'avait pas été prélevé (105 cas) (**Tableau XLI**).

Tableau XLI - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et le stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte totale

Stade ganglionnaire pathologique	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
pN0 ou pNX	112 (78%)	136 (66%)	248 (71%)
pN1	32 (22%)	70 (34%)	102 (29%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

Le stade histologique étant fonction de la taille tumorale pathologique, du stade ganglionnaire pathologique et de la présence ou non de métastases à distance, les résultats précédents peuvent expliquer l'association significative entre l'inflammation péri tumorale et le stade histologique. En effet, les carcinomes présentant une inflammation péri tumorale sont significativement ($p=0,0273$, test du Khi-deux) diagnostiqués plus tardivement (stade III selon l'OMS) que les carcinomes ne présentant pas d'inflammation péri tumorale qui sont plutôt diagnostiqués au stade I (**Tableau XLII**). Ce résultat est également démontré avec la classification de l'AJCC ($p=0,0247$, test du Khi-deux) avec une prédominance de carcinomes de stade II lors d'inflammation péri tumorale et de stade I en l'absence d'inflammation péri tumorale significative (**Tableau XLIII**).

Tableau XLII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte totale

Stade histologique d'après l'OMS	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Stade I	69 (48%)	68 (34%)	137 (40%)
Stade II	29 (20%)	43 (21%)	72 (21%)
Stade III	41 (29%)	86 (43%)	127 (37%)
Stade IV	4 (3%)	4 (2%)	8 (2%)
Total	143 (42%)	201 (58%)	344

Tableau XLIII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte totale

Stade histologique d'après l'AJCC	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Stade I	64 (44%)	60 (30%)	124 (36%)
Stade II	50 (35%)	84 (41%)	134 (39%)
Stade III	26 (18%)	55 (27%)	81 (23%)
Stade IV	4 (3%)	4 (2%)	8 (2%)
Total	144 (42%)	203 (58%)	347

2. Type histologique

Une inflammation péri tumorale est significativement ($p=0,0031$, test du Khi-deux) plus fréquente autour des carcinomes de type mucineux, solide et tubulopapillaire alors que les carcinomes sans inflammation péri tumorale qui sont plus fréquemment de type cribriforme (89 cas sur 144 soit 62%) (**Tableau XLIV**).

Tableau XLIV - Association entre l'inflammation péri tumorale et le type histologique dans la cohorte totale

Type histologique	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Cribriforme	89 (62%)	86 (42%)	175 (50%)
Mucineux	13 (9%)	25 (12%)	38 (11%)
Solide	24 (17%)	57 (28%)	81 (23%)
Tubulopapillaire	18 (12%)	38 (18%)	56 (16%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

3. Grade histologique

Le nombre de carcinomes de grade I étant très faible, les carcinomes de grades I et II sont regroupés ensemble. Une association positive hautement significative est mise en évidence entre la sévérité du grade d'Elston et Ellis et la présence d'inflammation péritumorale ($p < 0,0001$, test du Khi-deux). En effet, 57% (118/206) des carcinomes présentant une inflammation péritumorale sont de grade histologique élevé (grade III) et 67% (96/144) des carcinomes sans inflammation péritumorale sont de grade faible (I ou II) (**Tableau XLV**).

Tableau XLV - Association positive entre l'inflammation péritumorale et le grade histologique dans la cohorte totale

Grade histologique selon Elston et Ellis	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
Grade I et II	96 (67%)	88 (43%)	184 (53%)
Grade III	48 (33%)	118 (57%)	166 (47%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

Le grade histologique étant dépendant de la formation de tubes, du pléomorphisme nucléaire et de l'index mitotique, le résultat précédent s'explique par l'association positive entre l'inflammation péritumorale et la formation de tubes ($p = 0,0395$, test du Khi-deux) ainsi qu'avec le pléomorphisme nucléaire ($p < 0,0001$, test du Khi-deux).

En effet, les carcinomes avec inflammation péritumorale sont plus fréquemment associés à une différenciation élevée que les carcinomes sans inflammation péritumorale : 23% (48/206) de ces carcinomes avec inflammation présentent un score de 3 points pour la formation de tubes (contre 12% des cas sans inflammation péritumorale significative) (**Tableau XLVI**).

Tableau XLVI - Association positive entre l'inflammation péritumorale et le degré de différenciation dans la cohorte totale

Formation de tubes	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
1 point	23 (16%)	29 (14%)	52 (15%)
2 points	103 (72%)	129 (63%)	232 (66%)
3 points	18 (12%)	48 (23%)	66 (19%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

De même, les carcinomes avec inflammation péritumorale sont plus fréquemment associés à un pléomorphisme nucléaire élevé que les carcinomes sans inflammation péritumorale qui ont dans 68% des cas un score de 1 ou 2 points (**Tableau XLVII**).

Tableau XLVII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte totale

Pléomorphisme nucléaire	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
1 et 2 points	98 (68%)	81 (39%)	179 (51%)
3 points	46 (32%)	125 (61%)	171 (49%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

4. Différenciation épidermoïde

Les carcinomes avec inflammation péri-tumorale présentent plus fréquemment ($p=0,0015$, test du Khi-deux) une différenciation épidermoïde à la différence des carcinomes sans inflammation péri-tumorale qui dans 64% des cas (92/144) n'ont pas (**Tableau XLVIII**).

Tableau XLVIII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte totale

Différenciation épidermoïde	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Non	92 (64%)	95 (46%)	187 (53%)
Oui	52 (36%)	111 (54%)	163 (47%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

5. Infiltration dermique

Les carcinomes avec inflammation péri-tumorale présentent plus fréquemment ($p=0,0012$, test du Khi-deux) une infiltration dermique (141/206 soit 68%). A l'inverse, les carcinomes sans inflammation péri-tumorale ne présentent d'infiltration dermique que dans 51% des cas (**Tableau XLIX**).

Tableau XLIX - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte totale

Infiltration dermique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Non	71 (49%)	65 (32%)	136 (39%)
Oui	73 (51%)	141 (68%)	214 (61%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

6. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes avec inflammation péri tumorale présentent plus fréquemment ($p < 0,0001$, test du Khi-deux) une invasion lymphovasculaire contrairement aux carcinomes sans inflammation péri tumorale qui n'en présentent pas dans 65% des cas (93/144) (**Tableau L**). L'invasion lymphovasculaire précédant l'apparition de métastase ganglionnaire, sa présence fréquente lors d'inflammation péri tumorale pourrait expliquer l'association positive avec le stade ganglionnaire.

Tableau L - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale

Invasion lymphovasculaire	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Non	93 (65%)	83 (40%)	176 (50%)
Oui	51 (35%)	123 (60%)	174 (50%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

B. Inflammation intratumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la présence d'inflammation intratumorale et le type histologique, le grade histologique, la présence de différenciation épidermoïde, l'ulcération cutanée associée au carcinome, l'infiltration dermique ou musculaire, le statut des marges (exérèse complète ou non du carcinome) et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence entre la présence d'inflammation intratumorale et la taille pathologique du carcinome, le stade histologique et l'invasion lymphovasculaire.

1. Taille tumorale pathologique et stade histologique

Les carcinomes de plus grande taille sont plus fréquemment associée à la présence d'inflammation intratumorale ($p=0,008$, test ANOVA) avec une taille moyenne de $19 \pm 7,1$ mm ($n=171$) par rapport aux carcinomes sans inflammation intratumorale qui mesurent en moyenne $16,7 \pm 7,7$ mm ($n=123$) (**Figure 25**).

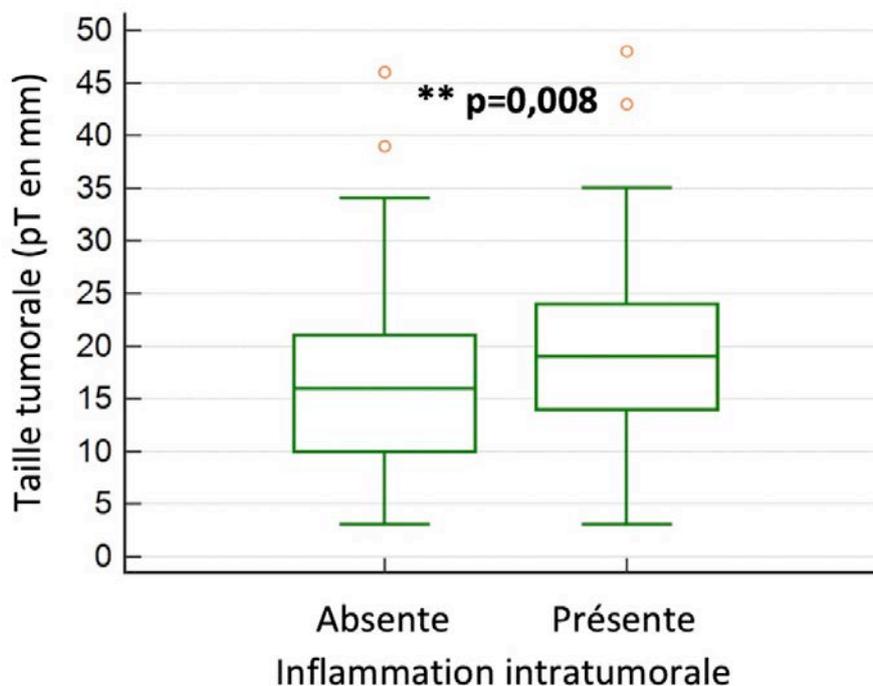


Figure 25 -Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale

Si l'on divise la taille des carcinomes en 3 catégories (0-9 mm, 10-19mm et plus de 20mm), on retrouve cette association significative ($p=0,0012$, test du Khi-deux) avec 56% (118/212) des carcinomes présentant une inflammation intratumorale qui mesurent au moins 20mm (**Tableau LI**).

Tableau LI - Association entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories dans la cohorte totale

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
pT entre 0 et 9 mm	25 (18%)	18 (8%)	43 (12%)
pT entre 10 et 19 mm	59 (44%)	76 (36%)	135 (39%)
pT \geq 20mm	51 (38%)	118 (56%)	169 (49%)
Total	135 (39%)	212 (61%)	347

Etant donné qu'aucune association significative n'a été objectivée entre inflammation intratumorale et stade ganglionnaire ou métastatique à distance, seule l'association entre inflammation intratumorale et taille tumorale pathologique permet d'expliquer l'association significative avec le stade histologique. Les carcinomes présentant une inflammation intratumorale sont significativement ($p=0,0047$, test du Khi-deux) diagnostiqués à un stade plus avancé (stade III d'après l'OMS) que les carcinomes ne présentant pas d'inflammation intratumorale qui sont diagnostiqués dans 51% des cas (69/135) au stade I (**Tableau LII**).

Tableau LII - Association entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte totale

Stade histologique d'après l'OMS	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Stade I	69 (51%)	68 (33%)	137 (40%)
Stade II	23 (17%)	49 (23%)	72 (21%)
Stade III	39 (29%)	88 (42%)	127 (37%)
Stade IV	4 (3%)	4 (2%)	8 (2%)
Total	135 (39%)	209 (61%)	344

On retrouve la même association significative ($p=0,0111$, test du Khi-deux) avec le stade selon l'AJCC à la différence que le stade II est plus fréquent lors d'inflammation intratumorale (43%) par rapport au stade III (26%) (**Tableau LIII**).

Tableau LIII - Association entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte totale

Stade histologique d'après l'AJCC	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Stade I	62 (46%)	62 (29%)	124 (36%)
Stade II	42 (31%)	92 (43%)	134 (39%)
Stade III	27 (20%)	54 (26%)	81 (23%)
Stade IV	4 (3%)	4 (2%)	8 (2%)
Total	135 (39%)	212 (61%)	347

2. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes avec inflammation intratumorale présentent plus fréquemment ($p=0,0003$, test du Khi-deux) une invasion lymphovasculaire que les carcinomes sans inflammation intratumorale qui n'en présentent pas dans 63% des cas (86/137) (**Tableau LIV**).

Tableau LIV - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale

Invasion lymphovasculaire	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
LVI-	86 (63%)	90 (42%)	176 (50%)
LVI+	51 (37%)	123 (58%)	174 (50%)
Total	137 (39%)	213 (61%)	350

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Une association significative a été mise en évidence entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires (TLS) et la taille pathologique du carcinome ainsi qu'avec le pléomorphisme nucléaire, sans pour autant qu'un lien avec le stade histologique ou le grade histologique ne soit démontré. Il apparaît également que les TLS sont liés au type histologique, à la différenciation épidermoïde, à l'invasion lymphovasculaire et à l'infiltration du derme. En revanche, aucune association n'a été établie entre TLS et ulcération cutanée, infiltration musculaire, statut des marges et nécrose centrale.

1. Taille tumorale pathologique

Les carcinomes de grande taille semblent plus fréquemment associés à la présence de TLS ($p=0,007$, test ANOVA) avec une taille moyenne de $19,3 \pm 7,2$ mm ($n=138$) par rapport aux carcinomes sans TLS qui mesurent en moyenne $16,9 \pm 7,6$ mm ($n=156$) (**Figure 26**).

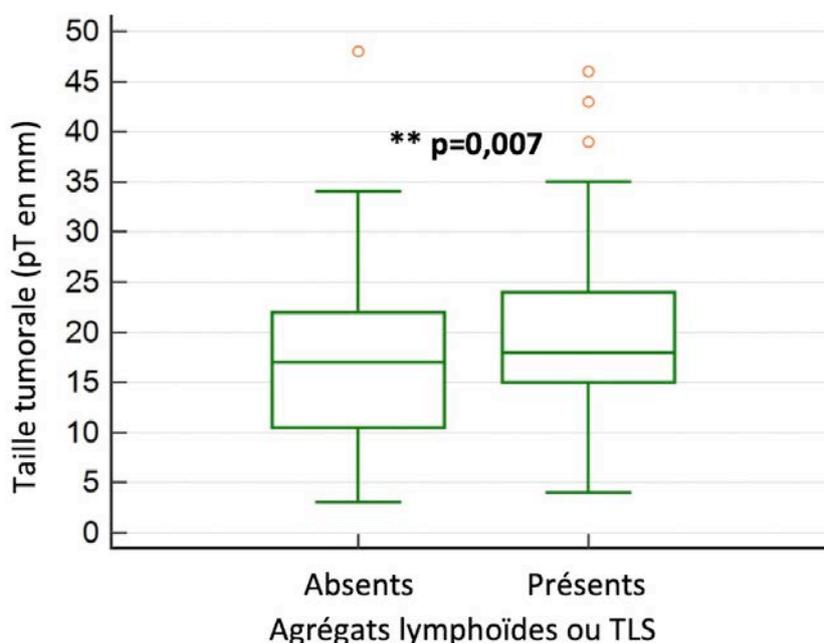


Figure 26 - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique dans la cohorte totale

Le même résultat est démontré au seuil de 10mm ($p=0,0044$, test du Khi-deux) avec 91% des carcinomes avec TLS qui mesurent plus de 10 mm (**Tableau LV**).

Tableau LV - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte totale

Taille tumorale pathologique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
pT entre 1 et 10 mm	39 (20%)	14 (9%)	53 (15%)
pT > 10mm	152 (80%)	144 (91%)	296 (85%)
Total	191 (55%)	158 (45%)	349

2. Type histologique

Les carcinomes sans TLS sont plus fréquemment ($p=0,0001$, test du Khi-deux) de type cribriforme que les carcinomes avec TLS qui sont préférentiellement de types mucineux, solide ou tubulopapillaire (**Tableau LVI**). En effet, 59% (113/191) des carcinomes sans TLS sont de type cribriforme et 61% (97/159) des carcinomes avec TLS sont de type mucineux, solide ou tubulopapillaire.

Tableau LVI - Association entre les TLS et le type histologique dans la cohorte totale

Type histologique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Cribriforme	113 (59%)	62 (38%)	175 (50%)
Mucineux	19 (10%)	19 (12%)	38 (11%)
Solide	42 (22%)	39 (25%)	81 (23%)
Tubulopapillaire	17 (9%)	39 (25%)	56 (16%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

3. Pléomorphisme nucléolaire

Le pléomorphisme nucléaire des carcinomes avec TLS est significativement ($p=0,0015$, test du Khi-deux) plus important (note de 3 points accordée dans 58% des cas) que celui des carcinomes sans TLS pour lesquels une note de 1 ou 2 points est attribuée au pléomorphisme nucléaire dans 59% des cas (**Tableau LVII**).

Tableau LVII - Association positive entre les TLS et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte totale

Pléomorphisme nucléaire	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
1 et 2 points	113 (59%)	66 (42%)	179 (51%)
3 points	78 (41%)	93 (58%)	171 (49%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

4. Différenciation épidermoïde

Les carcinomes avec TLS présentent plus fréquemment ($p=0,0074$, test du Khi-deux) une différenciation épidermoïde (113/191 soit 59%) que les carcinomes sans TLS qui dans 60% des cas (115/191) n'en présentent pas (**Tableau LVIII**).

Tableau LVIII - Association positive entre les TLS et la différenciation épidermoïde dans la cohorte totale

Différenciation épidermoïde	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Non	115 (60%)	72 (45%)	187 (53%)
Oui	76 (40%)	87 (55%)	163 (47%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

5. Infiltration dermique

Les carcinomes avec TLS présentent plus fréquemment ($p=0,0068$, test du Khi-deux) une infiltration dermique (110 cas sur 159 soit 69%). Par comparaison, les carcinomes sans TLS ne présentent d'infiltration dermique que dans 54% des cas (**Tableau LIX**).

Tableau LIX - Association positive entre les TLS et l'infiltration dermique dans la cohorte totale

Infiltration dermique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Non	87 (46%)	49 (31%)	136 (39%)
Oui	104 (54%)	110 (69%)	214 (61%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

6. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes avec TLS présentent plus fréquemment ($p=0,0039$, test du Khi-deux) une invasion lymphovasculaire (93/159 soit 58%) que les carcinomes sans TLS qui n'en présentent pas dans 58% des cas (110/191) (**Tableau LX**).

Tableau LX - Association positive entre les TLS et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte totale

Invasion lymphovasculaire	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
LVI-	110 (58%)	66 (42%)	176 (50%)
LVI+	81 (42%)	93 (58%)	174 (50%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

III. Données immunohistochimiques

A. Inflammation péritumorale

Aucun lien significatif n'a été observé entre la présence d'inflammation péritumorale et les paramètres immunohistochimiques suivants : le récepteur α aux œstrogènes ER, le marqueur de prolifération Ki-67, le récepteur HER2 et les cytokératines basales CK5/6 et CK14.

En revanche, des associations significatives ont été établies avec le récepteur à la progestérone PR et le marqueur basal EGFR.

1. Expression du récepteur à la progestérone PR

Une association négative significative est mise en évidence entre la présence d'inflammation péritumorale et l'expression du récepteur PR ($p < 0,001$, test ANOVA). En effet, les carcinomes avec inflammation péritumorale ont un index PR moyen de $0,8 \pm 3,9\%$ ($n=206$) alors que les carcinomes sans inflammation péritumorale présentent un index PR moyen de $3,5 \pm 12,1\%$ ($n=144$).

Ce résultat est également vérifié au seuil de positivité de 10% pour PR ($p=0,0021$, test du Khi-deux) (**Tableau LXI**).

Tableau LXI - Association négative entre l'inflammation péritumorale et la positivité pour le récepteur PR au seuil de 10% dans la cohorte totale

Récepteur à la progestérone PR	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
PR <10%	131 (91%)	203 (99%)	334 (95%)
PR \geq 10%	13 (9%)	3 (1%)	16 (5%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

2. Expression du marqueur basal EGFR

Les carcinomes présentant une inflammation péritumorale sont significativement ($p=0,041$, test ANOVA) plus positifs pour le marqueur basal EGFR. En effet, l'index EGFR moyen est de $53,4 \pm 27,5\%$ ($n=206$) lors d'inflammation péritumorale et de $47,3 \pm 27,5\%$ ($n=144$) sans inflammation péritumorale (**Figure 27**).

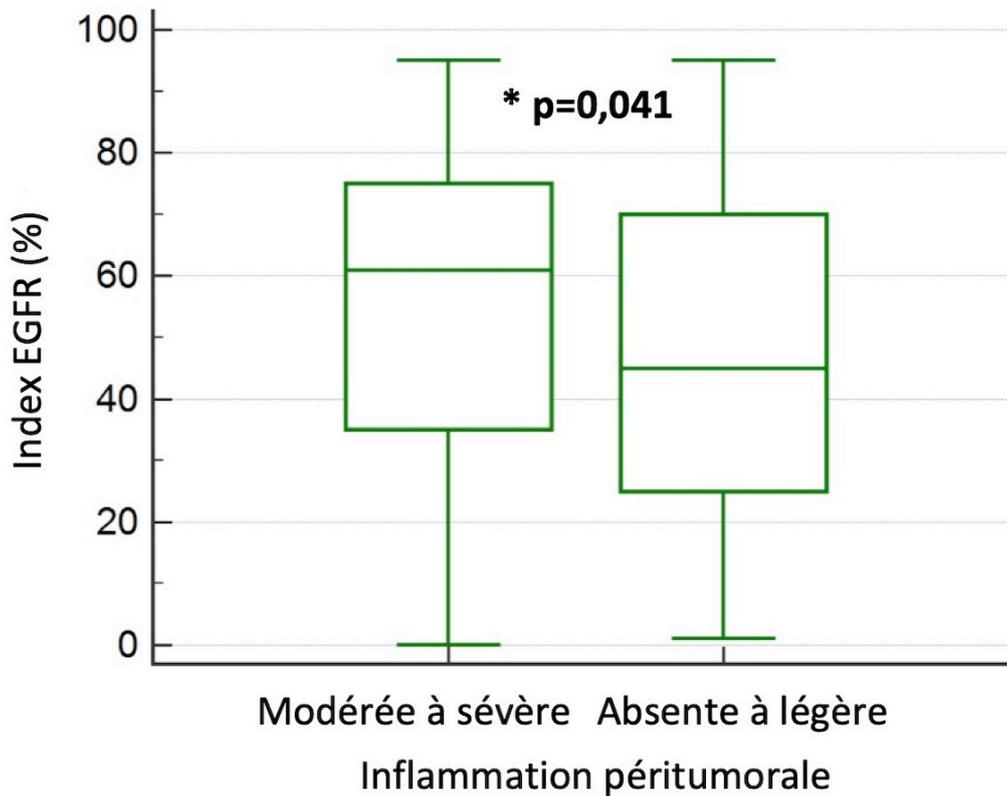


Figure 27 - Association positive entre l'inflammation péritumorale et l'index EGFR dans la cohorte totale

Ce résultat se retrouve au seuil de positivité de 60% pour le marqueur EGFR ($p=0,0218$, test du Khi-deux) (Tableau LXII).

Tableau LXII - Association positive entre l'inflammation péritumorale et la positivité au seuil de 60% pour le marqueur basal EGFR dans la cohorte totale

Marqueur basal EGFR	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
EGFR <60%	90 (63%)	102 (50%)	192 (55%)
EGFR ≥ 60%	54 (37%)	104 (50%)	158 (45%)
Total	144 (41%)	206 (59%)	350

B. Inflammation intratumorale

Aucun lien significatif n'a été observé entre la présence d'inflammation intratumorale et les paramètres immunohistochimiques à l'exception du récepteur α aux œstrogènes ER ($p=0,027$, test ANOVA). En effet, les carcinomes avec inflammation intratumorale ont un index ER moyen de $10 \pm 12,3\%$ ($n=213$) alors que pour les carcinomes sans inflammation intratumorale il est de $7 \pm 11\%$ ($n=137$) (Figure 28).

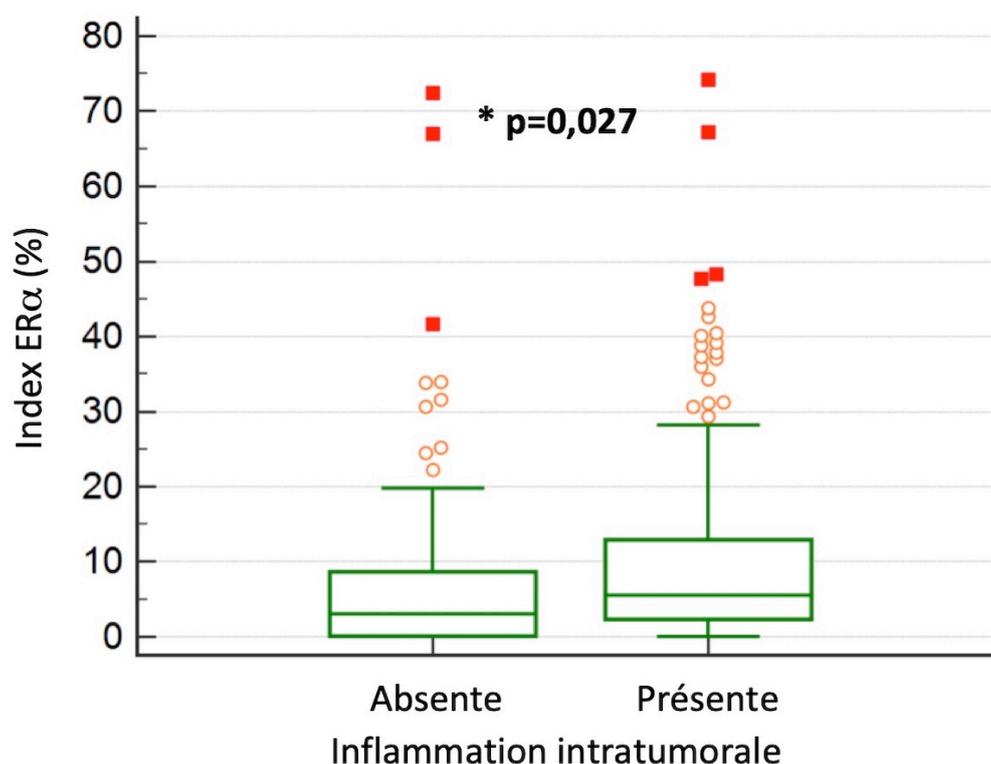


Figure 28 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'index ER dans la cohorte totale

Ce résultat est également vérifié au seuil de positivité de $>0\%$ et de $\geq 1\%$ pour le récepteur ER (respectivement $p=0,0107$ et $p=0,0166$, tests du Khi-deux) (Tableau LXIII et Tableau LXIV).

Tableau LXIII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour le récepteur ER au seuil de 0% dans la cohorte totale

Récepteur aux oestrogènes ER	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
ER = 0% (absence)	35 (26%)	30 (14%)	65 (19%)
ER > 0% (présence)	102 (74%)	183 (86%)	285 (81%)
Total	137 (39%)	213 (61%)	350

Tableau LXIV - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour le récepteur ER au seuil de 1% dans la cohorte totale

Récepteur aux oestrogènes ER	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
ER < 1%	41 (30%)	39 (18%)	80 (23%)
ER $\geq 1\%$	96 (70%)	174 (82%)	270 (77%)
Total	137 (39%)	213 (61%)	350

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucun lien significatif n'a été observé entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et les paramètres immunohistochimiques suivants :

- Le récepteur α aux œstrogènes ER ;
- Le marqueur de prolifération Ki-67 ;
- Le récepteur HER2 ;
- Les cytokératines basales CK5/6 ;
- Le marqueur basal EGFR.

En revanche, des associations significatives ont été établies avec le récepteur à la progestérone PR et les cytokératines basales CK14.

1. Expression du récepteur à la progestérone PR

Une association négative est démontrée ($p=0,001$, test ANOVA) entre la présence de TLS et l'expression du récepteur PR. Les carcinomes avec TLS ont en moyenne un index PR de $0,3 \pm 1,4$ % ($n=159$) alors que les carcinomes sans TLS ont un index PR moyen de $3,2 \pm 11,2$ % ($n=191$).

Ce résultat se vérifie aux seuils de positivité de $>0\%$ et de $\geq 10\%$ pour le récepteur PR (respectivement $p=0,0014$ et $p=0,0030$, tests du Khi-deux) (**Tableau LXV** et **Tableau LXVI**).

Tableau LXV - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte totale

Récepteur à la progestérone PR	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
PR = 0% (absence)	149 (78%)	145 (91%)	294 (84%)
PR > 0% (présence)	42 (22%)	14 (8%)	56 (16%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

Tableau LXVI - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte totale

Récepteur à la progestérone PR	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
PR <10%	176 (92%)	158 (99%)	334 (95%)
PR $\geq 10\%$	15 (8%)	1 (1%)	16 (5%)
Total	191 (55%)	159 (45%)	350

2. Cytokératine basale CK14

Une association positive est mise en évidence ($p=0,003$, test ANOVA) entre la présence de TLS et l'expression des cytokératines basales CK14. Les carcinomes avec TLS ont un index CK14 moyen de $44,5 \pm 29,6\%$ ($n=159$) alors que pour les carcinomes sans TLS il est de $35,3 \pm 27,3\%$ ($n=191$) (**Figure 29**).

La cytokératine CK14 étant un marqueur de cellules basales, son expression plus importante dans les carcinomes avec TLS pourrait s'expliquer par l'association positive précédemment démontrée entre les TLS et la différenciation épidermoïde.

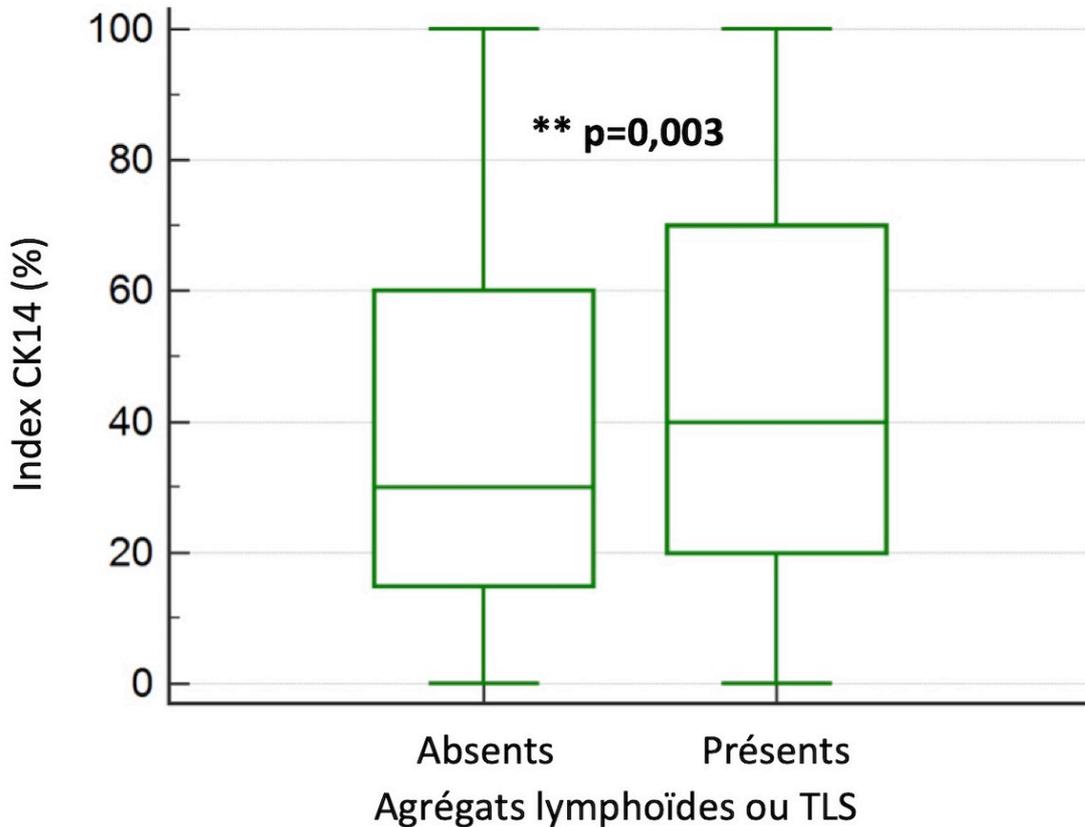


Figure 29 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte totale

Bilan de la partie III

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TOTALE

Bilan concernant l'inflammation péri tumorale :

- Les carcinomes mammaires félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère touchent plus fréquemment les femelles déjà **stérilisées avant la chirurgie**.
- Les carcinomes félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, avec **métastase ganglionnaire**, de **stade histologique avancé**, de type histologique **mucineux, solide ou tubulo-papillaire** et de **grade histologique élevé**. Ils présentent plus fréquemment une **différenciation épidermoïde**, une **infiltration dermique** et une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement **négatifs pour le récepteur à la progestérone PR** et **positifs pour le marqueur basal EGFR**.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- Les carcinomes félines avec une inflammation intratumorale sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, de **stade histologique avancé** et présentent plus fréquemment une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes félines qui présentent une inflammation intratumorale sont préférentiellement **positifs pour le récepteur aux oestrogènes ER**.

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- Les carcinomes mammaires félines qui présentent des TLS touchent plus fréquemment les femelles déjà **stérilisées avant la chirurgie** et en particulier celles dont l'ovariectomie a eu lieu tardivement, **entre 2 ans et le diagnostic**.
- Les carcinomes félines avec TLS sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, de type histologique **mucineux, solide ou tubulo-papillaire**, avec un **pléomorphisme nucléaire élevé**. Ils présentent plus fréquemment une **différenciation épidermoïde**, une **infiltration dermique** et une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes félines qui présentent des TLS sont préférentiellement **négatifs pour le récepteur à la progestérone PR** et **positifs pour la cytokératine basale CK14**.

Tableau LXVII - Bilan des associations entre l'inflammation péri tumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans la cohorte totale

Cohorte totale	Inflammation péri tumorale	Inflammation intratumorale	Structures lymphoïdes tertiaires
Femelles stérilisées avant la chirurgie	+		+
Femelles stérilisées entre 2 ans et le diagnostic			+
Carcinome de grande taille	+	+	+
Avec métastase ganglionnaire	+		
Stade histologique avancé	+	+	
Type histologique mucineux, solide ou tubulo-papillaire	+		+
Grade histologique élevé	+		
Différenciation épidermoïde	+		+
Infiltration dermique	+		+
Invasion lymphovasculaire	+	+	+
Pauvre en PR	+		+
Riche en ER		+	
Riche en EGFR	+		
Riche en CK14			+

QUATRIEME PARTIE : ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE LUMINALE

Cette partie a pour but de rechercher, dans la cohorte luminale (102 cas), des associations entre les critères d'inflammation et les paramètres épidémiocliniques des chattes de l'étude ainsi qu'avec les paramètres histologiques et immunohistochimiques des carcinomes. Les paramètres de l'inflammation étudiés sont l'inflammation péri tumorale, intratumorale et les structures lymphoïdes tertiaires.

I. Données épidémiocliniques

A. Inflammation péri tumorale

Dans la cohorte luminale, aucune association significative n'a été observée entre l'inflammation péri tumorale et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur poids, leur âge au diagnostic, le moment de la stérilisation, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires.

Concernant les données cliniques, aucun lien n'a été établi entre l'inflammation péri tumorale et la localisation du carcinome, sa multicentricité, son caractère métastatique à distance et le type d'exérèse chirurgicale réalisée.

B. Inflammation intratumorale

De même, aucune association entre la présence d'inflammation intratumorale dans les carcinomes luminaux et les données épidémiocliniques n'a été démontrée.

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Dans la cohorte luminale, aucune association significative n'a été observée entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur âge au diagnostic, leur poids, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires.

Cependant, un lien a été mis en évidence entre la présence de TLS et le moment de stérilisation des chattes de la cohorte luminale ($p=0,0385$, test du Khi-deux) : la moitié des carcinomes avec TLS touchent des chattes stérilisées entre 2 ans et le diagnostic. Les carcinomes sans TLS touchent plutôt les femelles entières, qu'elles aient ou non été stérilisées au moment du diagnostic du carcinome (**Tableau LXVIII**).

Tableau LXVIII - Association entre les TLS et le moment de la stérilisation des chattes dans la cohorte luminale

Moment de l'ovariectomie	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Entre 6 mois et 2 ans	2 (3%)	1 (2%)	3 (3%)
Entre 2 ans et le diagnostic	18 (29%)	20 (50%)	38 (37%)
Au moment du diagnostic	18 (29%)	3 (8%)	21 (21%)
Femelle entière jusqu'à la fin de l'étude	24 (39%)	16 (40%)	40 (39%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

Aucun lien n'a été mis en évidence entre les carcinomes avec TLS et les données cliniques à l'exception de la latéralité. En effet, les carcinomes avec TLS ont été plus fréquemment retrouvés du côté droit ($p=0,0372$, test du Khi-deux) (**Tableau LXIX**), mais cette association statistique n'a pas de sens biologique.

Tableau LXIX - Association entre les TLS et la latéralité de la chaîne mammaire atteinte dans la cohorte luminale

Chaîne mammaire atteinte	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Droite	21 (34%)	22 (59%)	5 (5%)
Gauche	38 (61%)	13 (35%)	51 (52%)
Bilatérale	3 (5%)	2 (1%)	43 (43%)
Total	62 (63%)	37 (37%)	99

II. Données histopathologiques

A. Inflammation péri tumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les carcinomes avec inflammation péri tumorale et le type histologique, l'ulcération cutanée, la différenciation épidermoïde, l'infiltration musculaire, le statut des marges et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence entre la présence d'inflammation péri tumorale et les données histopathologiques suivantes : la taille pathologique du carcinome, le stade ganglionnaire, le stade histologique, le grade histologique, l'infiltration dermique et l'invasion lymphovasculaire.

1. Taille tumorale pathologique, stade ganglionnaire, stade histologique

Il apparaît que les carcinomes luminaux avec une inflammation péri-tumorale sont plus grands ($p=0,010$, test ANOVA), avec une taille moyenne de $19,2 \pm 7$ mm ($n=52$) que les carcinomes luminaux sans inflammation péri-tumorale qui mesurent en moyenne $14,8 \pm 8,6$ mm ($n=35$) (Figure 30).

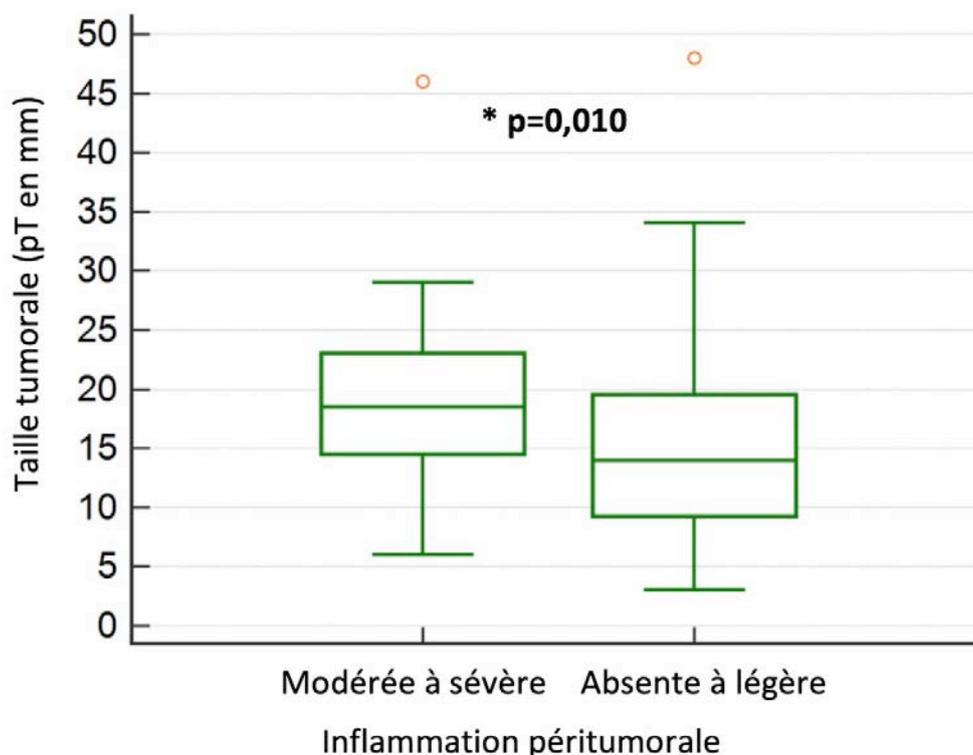


Figure 30 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique dans la cohorte luminale

On retrouve ce résultat si l'on divise la taille en deux catégories au seuil de 10 mm ($p=0,0034$, test du Khi-deux) : 93% (55/59) des carcinomes avec une inflammation péri-tumorale mesurent plus de 10mm (Tableau LXX).

Tableau LXX - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
pT entre 1 et 10 mm	13 (31%)	4 (7%)	17 (17%)
pT > 10mm	29 (69%)	55 (93%)	84 (83%)
Total	42 (42%)	59 (58%)	101

Des métastases ganglionnaires sont plus fréquentes lorsque les carcinomes présentent de l'inflammation péri-tumorale ($p=0,0207$, test du Khi-deux) mais du fait de la grande majorité des stades ganglionnaires inconnus, il est difficile de conclure formellement (Tableau LXXI).

Tableau LXXI - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le stade ganglionnaire pathologique dans la cohorte luminale

Stade ganglionnaire pathologique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
pNX = stade inconnu	32 (76%)	30 (51%)	62 (61%)
pN0 = absence de métastase	1 (2%)	7 (12%)	8 (8%)
pN1 = métastase	9 (22%)	23 (37%)	32 (31%)
Total	42 (41%)	59 (59%)	102

Les résultats précédents peuvent expliquer l'association significative entre l'inflammation péri-tumorale et le stade histologique. En effet, les carcinomes avec inflammation péri-tumorale sont significativement ($p=0,0372$, test du Khi-deux) diagnostiqués plus tardivement (stade II et III selon l'AJCC) que les carcinomes sans inflammation péri-tumorale, plutôt diagnostiqués au stade I (Tableau LXXII).

Tableau LXXII - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte luminale

Stade histologique d'après l'AJCC	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Stade I	21 (50%)	17 (29%)	38 (38%)
Stade II	13 (31%)	29 (49%)	42 (42%)
Stade III	6 (14%)	13 (22%)	19 (19%)
Stade IV	2 (5%)	0	2 (2%)
Total	42 (42%)	59 (58%)	101

2. Grade histologique

Une forte association positive est mise en évidence entre la sévérité du grade d'Elston et Ellis et la présence d'inflammation péri-tumorale ($p=0,0004$, test du Khi-deux) (Tableau LXXIII). En effet, 75% (45/60) des carcinomes présentant une inflammation péri-tumorale sont de grade III et 62% (26/42) des carcinomes sans inflammation péri-tumorale sont de grade faible ou modéré (I-II).

Tableau LXXIII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le grade histologique dans la cohorte luminale

Grade histologique selon Elston et Ellis	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Grade I et II	26 (62%)	15 (25%)	41 (40%)
Grade III	16 (38%)	45 (75%)	61 (60%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

Aucun lien n'a été mis en évidence avec la formation de tubes et l'index mitotique mais une association positive hautement significative avec le pléomorphisme nucléaire a été démontrée ($p < 0,0001$, test du Khi-deux) (Tableau LXXIV). Un seul cas présentait une note d'un point pour le pléomorphisme nucléaire et a donc été regroupé avec ceux qui ont une note de 2. 88% (47/60) des carcinomes luminaux avec inflammation péri-tumorale sont associés à un fort pléomorphisme nucléaire alors que les carcinomes sans inflammation péri-tumorale ont dans 71% des cas (30/42) un pléomorphisme nucléaire faible ou modéré.

Tableau LXXIV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte luminale

Pléomorphisme nucléaire	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
1 et 2 points	30 (71%)	13 (22%)	43 (42%)
3 points	12 (29%)	47 (88%)	59 (58%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

3. Infiltration dermique

Les carcinomes avec inflammation péri-tumorale sont plus fréquemment associés ($p = 0,0015$, test du Khi-deux) à la présence d'une infiltration dermique (Tableau LXXV). En effet, 72% (43/60) des carcinomes avec inflammation péri-tumorale présentent une infiltration dermique alors que ceux sans inflammation péri-tumorale n'en présentent pas dans 62% des cas (26/42).

Tableau LXXV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte luminale

Infiltration dermique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Non	26 (62%)	17 (28%)	43 (42%)
Oui	16 (48%)	43 (72%)	59 (58%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

4. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes avec inflammation péri-tumorale présentent plus fréquemment ($p = 0,0009$, test du Khi-deux) une invasion lymphovasculaire contrairement aux carcinomes sans inflammation péri-tumorale qui n'en présentent pas dans 74% des cas (31/42) (Tableau LXXVI). L'invasion lymphovasculaire précédant l'apparition de métastase ganglionnaire, sa présence fréquente lors d'inflammation péri-tumorale pourrait expliquer l'association positive avec le stade ganglionnaire.

Tableau LXXVI - Association positive entre l'inflammation péri tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte luminale

Invasion lymphovasculaire	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Non	31 (74%)	23 (38%)	54 (53%)
Oui	11 (26%)	37 (62%)	48 (47%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

B. Inflammation intratumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la présence d'inflammation intratumorale et le type histologique, le grade histologique, l'ulcération cutanée, l'infiltration musculaire, l'invasion lymphovasculaire, le statut des marges (exérèse complète ou non du carcinome) et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence entre la présence d'inflammation intratumorale et la taille pathologique du carcinome, le stade histologique, une différenciation épidermoïde et une infiltration dermique.

1. Taille tumorale pathologique et stade histologique

Il semble que les carcinomes lumaux avec inflammation intratumorale soient de plus grande taille ($p=0,0187$, test du Khi-deux) : 90% (62/69) des carcinomes avec inflammation intratumorale mesurent plus de 10mm (**Tableau LXXVII**). Par comparaison, 31% (10/32) des carcinomes sans inflammation intratumorale font moins de 10 mm alors que cette proportion est de 10% lors d'inflammation intratumorale.

Tableau LXXVII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
pT entre 1 et 10 mm	10 (31%)	7 (10%)	17 (17%)
pT > 10mm	22 (69%)	62 (90%)	84 (83%)
Total	32 (32%)	69 (68%)	101

Une association significative ($p=0,0216$, test du Khi-deux) entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'OMS a été établie tout comme avec le stade d'après l'AJCC ($p=0,0470$, test du Khi-deux), bien qu'aucun lien entre inflammation péri tumorale et présence de métastases ganglionnaires ou à distance n'ait été démontré.

Les carcinomes luminaux présentant une inflammation intratumorale sont diagnostiqués à des stades plus avancés (II et III d'après l'OMS, stade II d'après l'AJCC) que les carcinomes luminaux ne présentant pas d'inflammation intratumorale, qui sont diagnostiqués dans 59% des cas (19/32) au stade I d'après l'OMS et dans 53% des cas (17/32) au stade I de l'AJCC (**Tableau LXXVIII** et **Tableau LXXIX**).

Tableau LXXVIII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'OMS dans la cohorte luminale

Stade histologique d'après l'OMS	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Stade I	19 (59%)	20 (29%)	39 (39%)
Stade II	5 (16%)	15 (22%)	20 (20%)
Stade III	7 (22%)	33 (48%)	40 (40%)
Stade IV	1 (3%)	1 (1%)	2 (2%)
Total	32 (32%)	69 (68%)	101

Tableau LXXIX - Association positive entre l'inflammation intratumorale et le stade histologique d'après l'AJCC dans la cohorte luminale

Stade histologique d'après l'AJCC	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Stade I	17 (53%)	21 (30%)	38 (38%)
Stade II	8 (25%)	34 (49%)	42 (42%)
Stade III et IV	7 (22%)	14 (20%)	21 (20%)
Total	32 (32%)	69 (68%)	101

2. Différenciation épidermoïde

Les carcinomes luminaux avec inflammation intratumorale sont plus fréquemment associés ($p=0,0492$, test du Khi-deux) à une différenciation épidermoïde (45/69 soit 65%) et sont donc préférentiellement à tendance métaplasique par rapport aux carcinomes sans inflammation intratumorale qui n'en présentent pas dans 58% des cas (19/33) (**Tableau LXXX**).

Tableau LXXX - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte luminale

Différenciation épidermoïde	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Non	19 (58%)	24 (35%)	43 (42%)
Oui	14 (42%)	45 (65%)	59 (58%)
Total	33 (32%)	69 (68%)	102

3. Infiltration dermique

Les mêmes chiffres sont obtenus concernant l'association entre les carcinomes luminaux avec inflammation intratumorale et l'infiltration dermique ($p=0,0492$, test du Khi-deux) (**Tableau LXXXI**).

Tableau LXXXI - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'infiltration dermique dans la cohorte luminale

Infiltration dermique	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
Non	19 (58%)	24 (35%)	43 (42%)
Oui	14 (42%)	45 (65%)	59 (58%)
Total	33 (32%)	69 (68%)	102

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les carcinomes luminaux avec structures lymphoïdes tertiaires et le stade ganglionnaire, le stade histologique, le type histologique, l'ulcération cutanée, la différenciation épidermoïde, l'infiltration musculaire, l'invasion lymphovasculaire, le statut des marges (exérèse complète ou non du carcinome), la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence avec : la taille pathologique du carcinome, le grade histologique et l'infiltration dermique.

1. Taille tumorale pathologique

Les carcinomes luminaux avec TLS sont plus fréquemment ($p=0,024$, test ANOVA) de grande taille: ils mesurent en moyenne $19,6 \pm 7,7$ mm ($n=37$) par rapport aux carcinomes sans TLS qui mesurent en moyenne $15,8 \pm 7,8$ mm ($n=50$) (**Figure 31**).

Le même résultat est vérifié au seuil de 10 mm ($p=0,0264$, test du Khi-deux) avec 95% des carcinomes avec TLS qui mesurent plus de 10 mm (**Tableau LXXXII**).

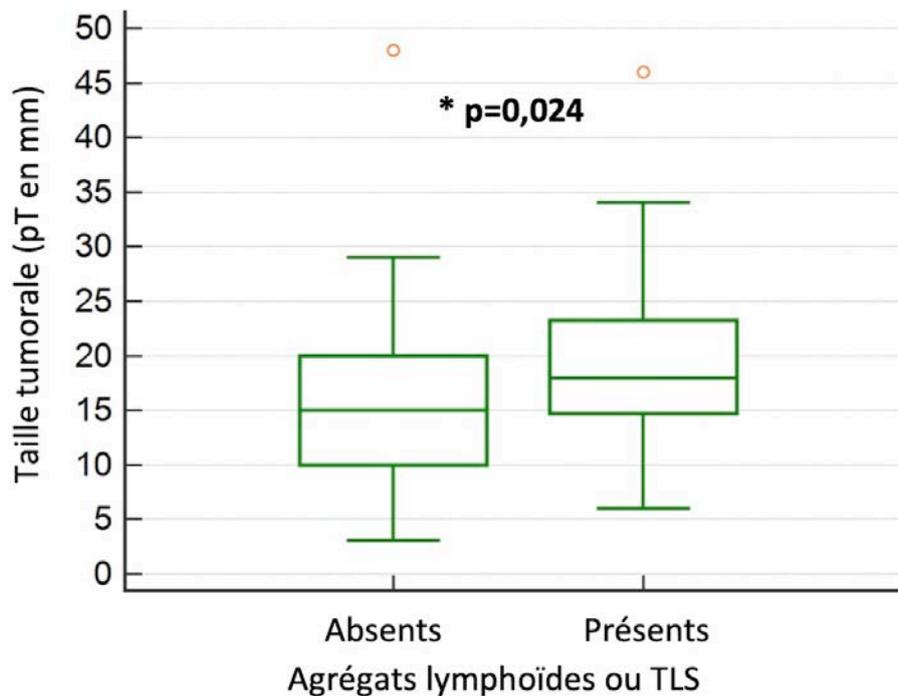


Figure 31 - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique dans la cohorte luminale

Tableau LXXXII - Association positive entre les TLS et la taille tumorale pathologique au seuil de 10mm dans la cohorte luminale

Taille tumorale pathologique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
pT entre 1 et 10 mm	15 (24%)	2 (5%)	17 (17%)
pT > 10mm	47 (76%)	37 (95%)	84 (83%)
Total	62 (61%)	39 (39%)	102

2. Grade histologique

Une association positive hautement significative est démontrée entre la présence de TLS entourant les carcinomes luminaux et le pléomorphisme nucléaire ($p < 0,0001$, test du Khi-deux), ce qui permettrait d'expliquer le lien entre les TLS et grade histologique ($p = 0,0017$, test du Khi-deux) (Tableau LXXXIII). En effet, le pléomorphisme nucléaire des carcinomes avec TLS est dans 85% des cas (34/40) sévère (associé à une note de 3 points) alors que 60% (37/62) des carcinomes sans TLS ont un pléomorphisme nucléaire faible à modéré.

Tableau LXXXIII - Association positive entre les TLS et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte luminale

Pléomorphisme nucléaire	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
1 et 2 points	37 (60%)	6 (15%)	43 (42%)
3 points	25 (40%)	34 (85%)	59 (58%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

Au vu du faible nombre de cas de grade I (4 cas), on regroupe ensemble les carcinomes de grade I et II. 80% (32/40) des carcinomes avec TLS sont de grade III alors que 53% (33/62) des carcinomes sans TLS sont de grade faible (I) ou intermédiaire (II) (**Tableau LXXXIV**).

Tableau LXXXIV - Association positive entre les TLS et le grade histologique dans la cohorte luminale

Grade histologique selon Elston et Ellis	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Grade I et II	33 (53%)	8 (20%)	41 (40%)
Grade III	29 (47%)	32 (80%)	61 (60%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

3. Infiltration dermique

Les carcinomes lumineux avec TLS présentent plus fréquemment ($p=0,0025$, test du Khi-deux) une infiltration dermique (31/40 soit 88%) que les carcinomes sans TLS qui sont exempts d'infiltration du derme dans 55% (34/62) des cas.

Infiltration dermique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Non	34 (55%)	9 (22%)	43 (42%)
Oui	28 (45%)	31 (88%)	59 (58%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

III. Données immunohistochimiques

A. Inflammation péri tumorale

Aucun lien significatif n'a été observé entre la présence d'inflammation péri tumorale et les paramètres immunohistochimiques suivants :

- Le marqueur de prolifération Ki-67 ;
- Le récepteur HER2 ;
- Les cytokératines basales CK5/6 et CK14 ;
- Le marqueur basal EGFR.

En revanche, des associations significatives ont été établies avec le récepteur α aux œstrogènes ER et le récepteur à la progestérone PR.

1. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

Une association positive significative est mise en évidence entre la présence d'inflammation péri-tumorale et l'expression du récepteur aux oestrogènes ER ($p=0,031$, test ANOVA). En effet, les carcinomes luminaux avec inflammation péri-tumorale ont un index ER moyen de $24,7 \pm 14,4\%$ ($n=60$) alors que pour les carcinomes luminaux sans inflammation péri-tumorale il est de $18,4 \pm 14,5\%$ ($n=42$) (**Figure 32**).

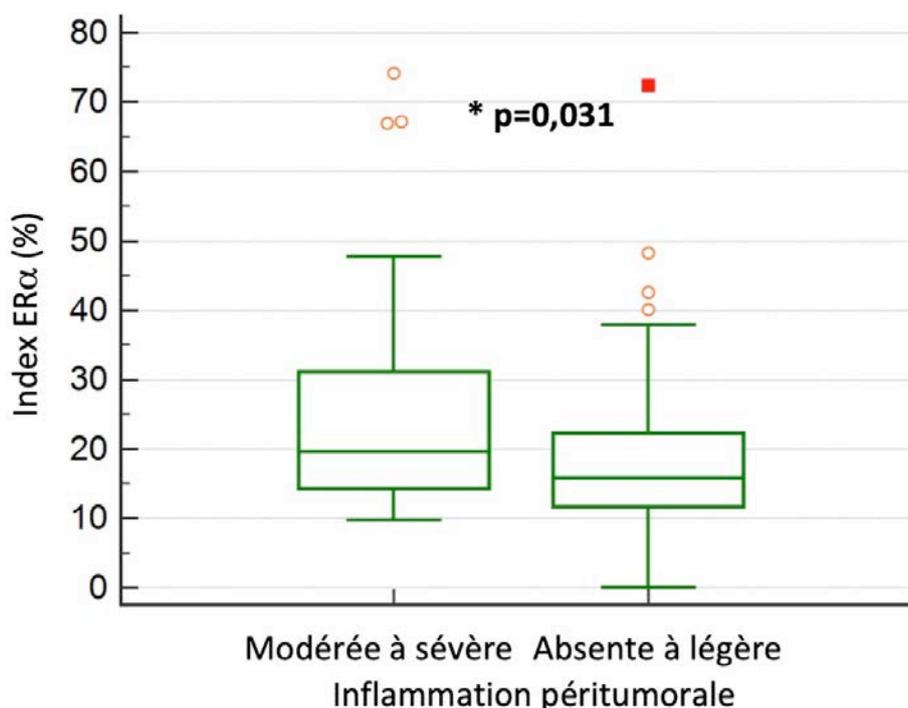


Figure 32 - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'index ER dans la cohorte luminale

Ce résultat se vérifie également au seuil de positivité de 10% pour ER ($p=0,0030$, test du Khi-deux): 98% des carcinomes luminaux avec inflammation péri-tumorale sont positifs pour ER au seuil de 10% contre 79% lors d'absence d'inflammation péri-tumorale (**Tableau LXXXV**). A l'inverse, 21% des carcinomes luminaux sans inflammation sont négatifs pour ER (ils sont ER-PR+), alors que seuls 2% des carcinomes luminaux avec inflammation sont ER-PR+.

Tableau LXXXV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour ER au seuil de 10% dans la cohorte luminale

Récepteur aux oestrogènes ER	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
<10%	9 (21%)	1 (2%)	10 (10%)
>10%	33 (79%)	59 (98%)	16 (5%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

2. Expression du récepteur à la progestérone PR

Une association négative significative est mise en évidence entre la présence d'inflammation péri-tumorale et l'expression du récepteur PR ($p=0,001$, test ANOVA). En effet, les carcinomes luminaux avec inflammation péri-tumorale ont un index PR moyen de $1,9 \pm 7\%$ ($n=60$) alors que pour les carcinomes sans inflammation péri-tumorale il est de $11,3 \pm 20,6\%$ ($n=42$).

Ce résultat est également vérifié aux seuils de positivité de $>0\%$ et de $\geq 10\%$ pour PR (respectivement $p=0,0071$ et $p=0,0011$, tests du Khi-deux) (Tableau LXXXVI et Tableau LXXXVII).

Tableau LXXXVI - Association négative entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte luminale

Récepteur à la progestérone PR	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
PR = 0% (absence)	24 (57%)	50 (83%)	74 (72%)
PR >0% (présence)	18 (43%)	10 (13%)	28 (28%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

Tableau LXXXVII - Association négative entre l'inflammation péri-tumorale et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte luminale

Récepteur à la progestérone PR	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
PR <10%	29 (70%)	57 (95%)	86 (84%)
PR $\geq 10\%$	13 (30%)	3 (5%)	16 (16%)
Total	42 (41%)	60 (59%)	102

B. Inflammation intratumorale

Aucun lien significatif n'a été observé entre l'inflammation intratumorale et les paramètres immunohistochimiques dans la cohorte luminale.

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Dans la cohorte luminale, aucun lien significatif n'a été observé entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et les paramètres immunohistochimiques suivants : le marqueur de prolifération Ki-67, le récepteur HER2, les cytokératines basales CK5/6 et le marqueur basal EGFR.

En revanche, des associations significatives ont été observées avec le récepteur α aux œstrogènes ER, le récepteur à la progestérone PR et la cytokératine basale CK14.

1. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

Une association positive significative est mise en évidence entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et l'expression du récepteur aux oestrogènes ER ($p=0,0196$, test du Khi-deux) (Tableau LXXXVIII). En effet, les carcinomes luminaux avec TLS sont tous positifs pour ER au seuil de 10%.

Tableau LXXXVIII - Association positive entre les TLS et la positivité pour ER au seuil de 10% dans la cohorte luminale

Récepteur aux oestrogènes ER	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
ER <10%	10 (16%)	0	10 (10%)
ER ≥10%	52 (84%)	40 (100%)	92 (90%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

2. Expression du récepteur à la progestérone PR

Une association négative est démontrée ($p=0,004$, test ANOVA) entre la présence de TLS et l'expression du récepteur PR. Les carcinomes luminaux avec TLS ont en moyenne un index PR de $0,5 \pm 2,3\%$ ($n=40$) alors que les carcinomes luminaux sans TLS ont un index PR moyen de $9,1 \pm 18,3\%$ ($n=62$). Ce résultat se vérifie aux seuils de positivité de $>0\%$ et de $\geq 10\%$ pour le récepteur PR (respectivement $p=0,0007$ et $p=0,0078$, tests du Khi-deux) (Tableau LXXXIX et Tableau XC).

Tableau LXXXIX - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 0% dans la cohorte luminale

Récepteur à la progestérone PR	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
PR = 0% (absence)	37 (60%)	37 (93%)	74 (72%)
PR >0% (présence)	25 (40%)	3 (7%)	28 (28%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

Tableau XC - Association négative entre les TLS et la positivité pour PR au seuil de 10% dans la cohorte luminale

Récepteur à la progestérone PR	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
PR <10%	47 (76%)	39 (98%)	86 (84%)
PR ≥10%	15 (24%)	1 (2%)	16 (16%)
Total	62 (61%)	40 (39%)	102

3. Cytokératines basales CK14

Une association positive est mise en évidence ($p=0,023$, test ANOVA) entre la présence de TLS et l'expression de la cytokératine basale CK14. Les carcinomes luminaux avec TLS ont un index CK14 moyen de $43,9 \pm 30\%$ ($n=40$) alors que pour les carcinomes luminaux sans TLS il est de $31,3 \pm 24,6\%$ ($n=62$) (Figure 33).

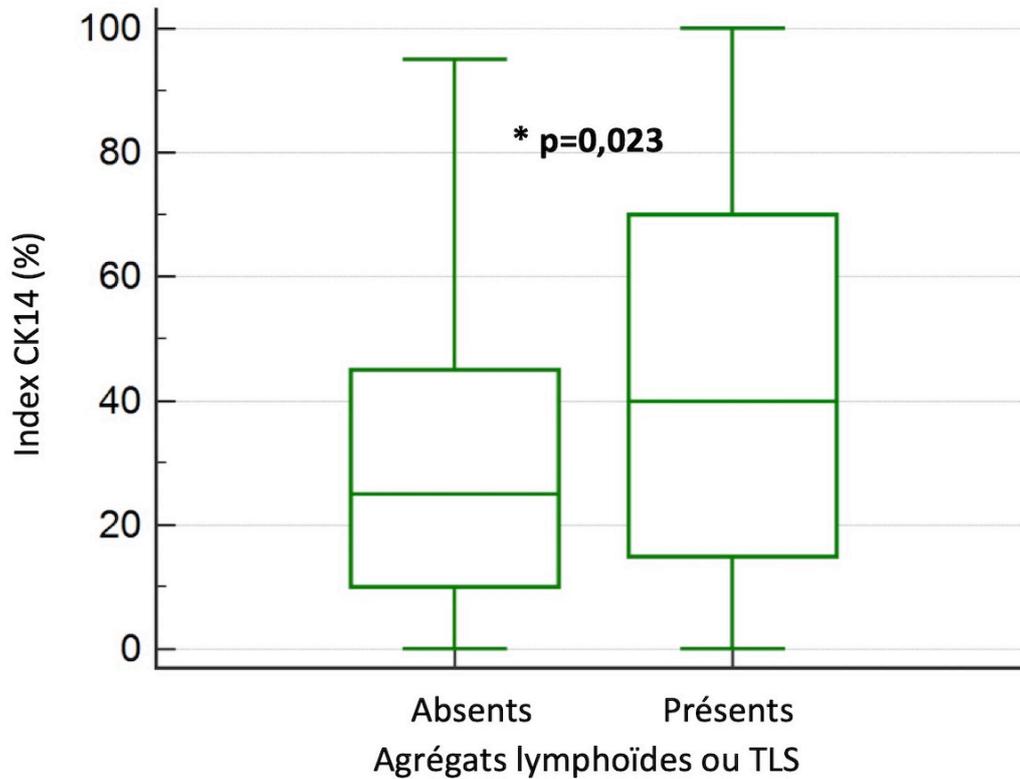


Figure 33 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte luminale

Bilan de la partie IV

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE LUMINALE

Bilan concernant l'inflammation péri tumorale :

- Les carcinomes luminaux félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, avec **métastase ganglionnaire**, de **stade histologique avancé** et de **grade histologique élevé**. Ils présentent plus fréquemment une **infiltration du derme** et une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes luminaux félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement **négatifs pour le récepteur PR** et **positifs pour le récepteur aux oestrogènes ER**.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- Les carcinomes luminaux félines avec une inflammation intratumorale sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, de **stade histologique avancé** et sont plus fréquemment associés à une **différenciation épidermoïde** et une **infiltration dermique**.

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- Les carcinomes luminaux félines qui présentent des TLS touchent plus fréquemment les femelles **stérilisées entre 2 ans et le diagnostic**.
- Les carcinomes luminaux félines avec TLS sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, de **grade histologique élevé** et sont plus fréquemment associés à la présence d'**infiltration dermique**.
- Les carcinomes luminaux félines qui présentent des TLS sont préférentiellement **négatifs pour le récepteur PR** et **positifs pour le récepteur aux oestrogènes ER** et la **cytokératine basale CK14**.

Tableau XCI - Bilan des associations entre l'inflammation péri tumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines luminaux

Cohorte luminale	Inflammation péri tumorale	Inflammation intratumorale	Structures lymphoïdes tertiaires
Femelles stérilisées entre 2 ans et le diagnostic			+
Carcinome de grande taille	+	+	+
Avec métastase ganglionnaire	+		
Stade histologique avancé	+	+	
Grade histologique élevé	+		+
Différenciation épidermoïde		+	
Infiltration dermique	+	+	+
Invasion lymphovasculaire	+		
Pauvre en PR	+		+
Riche en ER	+		+
Riche en CK14			+

CINQUIEME PARTIE :

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TRIPLE- NEGATIVE

Cette partie a pour objectif de décrire, dans la cohorte triple-négative (248 cas), des associations entre les critères d'inflammation et les paramètres épidémiocliniques des chattes de l'étude ainsi qu'avec les paramètres histologiques et immunohistochimiques des carcinomes.

I. Données épidémiocliniques

A. Inflammation péri tumorale

Aucune association significative n'a été observée entre l'inflammation péri tumorale des carcinomes triple-négatifs et les données épidémiologiques des chattes telles que leur race, leur poids, leur âge au diagnostic, le moment de la stérilisation, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires. Concernant les données cliniques, aucun lien n'a été établi entre l'inflammation péri tumorale et la localisation du carcinome, sa multicentricité, son caractère métastatique à distance.

En revanche, un lien avec le type d'exérèse chirurgicale réalisée a été mis en évidence : il apparaît que les carcinomes triple-négatifs avec inflammation péri tumorale ont plus fréquemment ($p=0,0485$, test du Khi-deux) été retirés par mastectomie (**Tableau XCII**).

Tableau XCII - Association entre l'inflammation péri tumorale et le type de chirurgie réalisée dans la cohorte triple-négative

Type d'exérèse réalisée	Absence d'inflammation péri tumorale	Inflammation péri tumorale	Total
Chaîne mammaire entière	50 (49%)	75 (51%)	125 (50%)
Demi-chaîne mammaire	27 (26%)	22 (15%)	49 (20%)
Mastectomie	17 (17%)	41 (28%)	16 (17%)
Nodulectomie	8 (8%)	8 (5%)	58 (23%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

B. Inflammation intratumorale

Aucune association entre la présence d'inflammation intratumorale dans les carcinomes triple-négatifs et les données épidémio-cliniques n'a été démontrée.

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucune association significative n'a été observée entre la présence de structures lymphoïdes tertiaires et les données épidémiologiques des chattes telles que la race, l'âge au diagnostic, le poids, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les antécédents de lésions mammaires. Aucun lien n'a été mis en évidence entre les TLS et les données cliniques des carcinomes triple-négatifs.

Cependant, il semblerait que les carcinomes triple-négatifs avec TLS touchent plus fréquemment ($p=0,0215$, test du Khi-deux) des femelles déjà stérilisées au moment du diagnostic par rapport aux carcinomes sans TLS qui touchent plutôt des femelles entières (**Tableau XCIII**).

Tableau XCIII - Association positive entre les TLS et le caractère stérilisé des chattes dans la cohorte triple-négative

	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Chatte stérilisée	56 (43%)	70 (59%)	126 (51%)
Chatte entière	73 (57%)	49 (41%)	122 (49%)
Total	129 (52%)	119 (48%)	248

II. Données histopathologiques

A. Inflammation péritumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'inflammation péritumorale des carcinomes triple-négatifs et le stade histologique, l'ulcération cutanée, l'infiltration musculaire, l'infiltration dermique, le statut des marges et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence entre la présence d'inflammation péritumorale et les données histopathologiques suivantes : la taille pathologique du carcinome, le type histologique, le grade histologique, une différenciation épidermoïde et une invasion lymphovasculaire.

1. Taille tumorale pathologique

Les carcinomes triple-négatifs avec une inflammation péri-tumorale sont plus grands ($p=0,0310$, test du Khi-deux) : 54% (78/144) des carcinomes avec inflammation péri-tumorale mesurent plus de 20 mm contre 45% en absence d'inflammation (**Tableau XCIV**). On retrouve également ce résultat au seuil de 10 mm ($p=0,0048$, test du Khi-deux) avec la quasi-totalité des carcinomes avec inflammation péri-tumorale (133/146, 91%) qui mesurent plus de 10 mm (**Tableau XCV**).

Il n'existe cependant pas de lien significatif entre la présence d'inflammation péri-tumorale et le stade histologique bien que celui-ci dépende en partie de la taille des carcinomes.

Tableau XCIV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories des carcinomes triple-négatifs

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
pT entre 0 et 9 mm	19 (19%)	11 (8%)	30 (12%)
pT entre 10 et 19 mm	37 (36%)	55 (38%)	92 (38%)
pT \geq 20mm	46 (45%)	78 (54%)	124 (50%)
Total	102 (42%)	144 (58%)	246

Tableau XCV - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la taille tumorale pathologique au seuil de 10 mm dans la cohorte triple-négative

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
pT entre 1 et 10 mm	23 (23%)	13 (9%)	36 (15%)
pT > 10mm	79 (77%)	133 (91%)	212 (85%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

2. Type histologique

Les carcinomes sans inflammation péri-tumorale sont plus fréquemment ($p=0,0238$, test du Khi-deux) de type cribriforme par rapport aux carcinomes avec inflammation qui sont préférentiellement être de types solide, mucineux ou tubulopapillaire (**Tableau XCVI**). En effet, 60% (61/102) des carcinomes triple-négatifs sans inflammation péri-tumorale sont de type cribriforme et 59% (86/146) des carcinomes avec inflammation sont de type mucineux, solide ou tubulopapillaire.

Tableau XCVI - Association entre l'inflammation péri-tumorale et le type histologique des carcinomes triple-négative

Type histologique	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Cribriforme	61 (60%)	60 (41%)	121 (49%)
Mucineux	12 (12%)	21 (14%)	33 (13%)
Solide	14 (14%)	38 (26%)	52 (21%)
Tubulopapillaire	15 (14%)	27 (18%)	42 (17%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

3. Grade histologique

Etant donné le faible nombre de carcinomes de grade I (6 cas), on regroupe ensemble les carcinomes de grades I et II. Une association positive est mise en évidence entre la sévérité du grade d'Elston et Ellis et la présence d'inflammation péri-tumorale ($p=0,0053$, test du Khi-deux) (**Tableau XCVII**). En effet, 50% (73/146) des carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation péri-tumorale sont de grade III et 69% (70/102) des carcinomes sans inflammation péri-tumorale sont de grade faible (I) ou intermédiaire (II).

Tableau XCVII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le grade histologique dans la cohorte triple-négative

Grade histologique selon Elston et Ellis	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Grade I et II	70 (69%)	73 (50%)	143 (58%)
Grade III	32 (31%)	73 (50%)	61 (60%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

Aucun lien n'a été mis en évidence avec la formation de tubes et l'index mitotique mais une association positive avec le pléomorphisme nucléaire a été démontrée ($p=0,0027$, test du Khi-deux) (**Tableau XCVIII**). 53% (78/146) des carcinomes avec inflammation péri-tumorale sont associés à un pléomorphisme nucléaire sévère alors que les carcinomes triple-négatifs sans inflammation péri-tumorale ont dans 67% des cas (68/102) un pléomorphisme nucléaire faible ou modéré.

Tableau XCVIII - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et le pléomorphisme nucléaire dans la cohorte triple-négative

Pléomorphisme nucléaire	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
1 et 2 points	68 (67%)	68 (47%)	136 (55%)
3 points	34 (33%)	78 (53%)	112 (45%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

4. Différenciation épidermoïde

Les carcinomes triple-négatifs avec une inflammation péri-tumorale présentent plus fréquemment ($p=0,0153$, test du Khi-deux) une différenciation épidermoïde contrairement aux carcinomes sans inflammation péri-tumorale qui n'en présentent pas dans 68% des cas (69/102) (**Tableau XCIX**).

Tableau XCIX - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et la différenciation épidermoïde dans la cohorte triple-négative

Différenciation épidermoïde	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
Non	69 (68%)	75 (51%)	144 (58%)
Oui	33 (32%)	71 (49%)	104 (42%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

5. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes triple-négatifs qui présentent une inflammation péri-tumorale sont plus fréquemment ($p=0,0035$, test du Khi-deux) associés à une invasion lymphovasculaire contrairement aux carcinomes sans inflammation péri-tumorale qui n'en présentent pas dans 61% des cas (62/102) (**Tableau C**).

Tableau C - Association positive entre l'inflammation péri-tumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence d'inflammation péri-tumorale	Inflammation péri-tumorale	Total
LVI-	62 (61%)	60 (41%)	122 (49%)
LVI+	40 (39%)	86 (59%)	126 (51%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

B. Inflammation intratumorale

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'inflammation intratumorale des carcinomes triple-négatifs et leur type histologique, leur stade histologique, leur grade histologique, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique ou musculaire, la différenciation épidermoïde, le statut des marges et la nécrose centrale.

Seules des associations significatives avec la taille pathologique du carcinome et la présence d'une invasion lymphovasculaire ont été mises en évidence.

1. Taille tumorale pathologique

Les carcinomes triple-négatifs avec de l'inflammation intratumorale sont de plus grande taille ($p=0,025$, test ANOVA), en moyenne $19,3 \pm 7$ mm ($n=113$), que les carcinomes sans inflammation intratumorale qui mesurent en moyenne $17,0 \pm 7,4$ mm ($n=94$) (**Figure 34**).

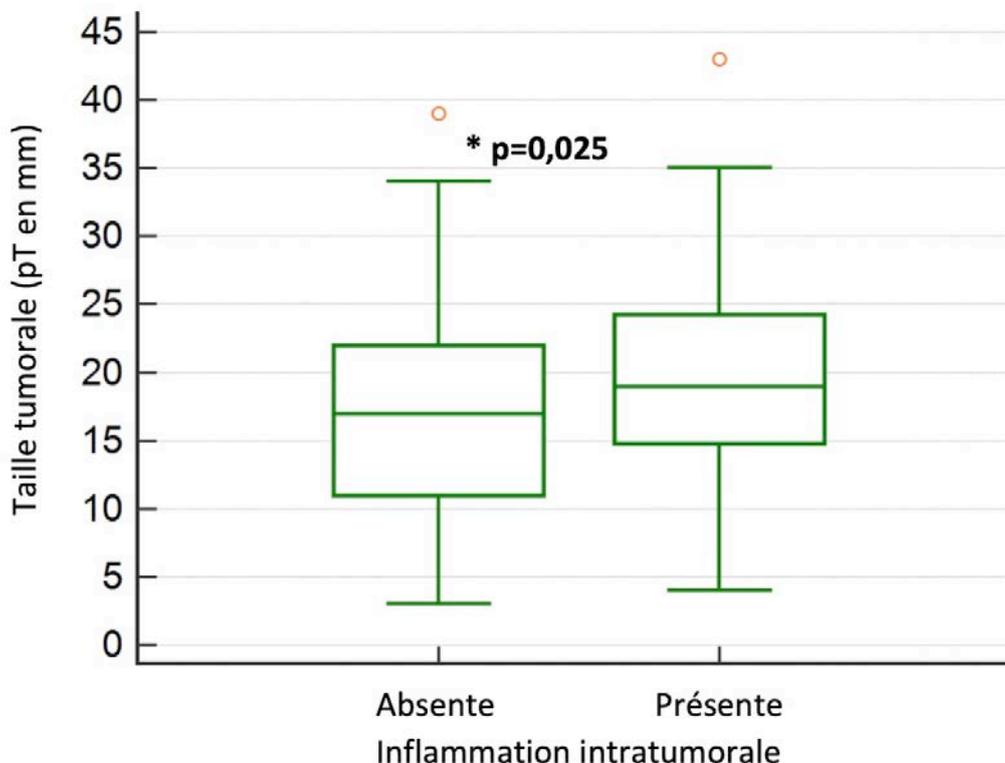


Figure 34 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique des carcinomes triple-négatifs

Si l'on divise la taille des carcinomes en 3 catégories (0-9 mm, 10-19mm et plus de 20mm), on retrouve cette association significative ($p=0,0094$, test du Khi-deux) avec 58% (83/143) des carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation intratumorale qui mesurent plus de 20 mm (**Tableau CI**).

Tableau CI - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la taille tumorale pathologique en 3 catégories des carcinomes triple-négatifs

Taille tumorale pathologique	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
pT entre 0 et 9 mm	18 (17%)	12 (8%)	30 (12%)
pT entre 10 et 19 mm	44 (43%)	48 (34%)	92 (38%)
pT \geq 20mm	41 (40%)	83 (58%)	124 (50%)
Total	103 (42%)	143 (58%)	246

2. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes triple-négatifs avec inflammation intratumorale sont plus fréquemment associés ($p=0,0015$, test du Khi-deux) à une invasion lymphovasculaire (86/144 soit 60%) par rapport aux carcinomes sans inflammation intratumorale qui n'en présentent pas dans 62% des cas (64/104) (Tableau CII).

Tableau CII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
LVI-	64 (62%)	58 (40%)	122 (49%)
LVI+	40 (38%)	86 (60%)	126 (51%)
Total	104 (42%)	144 (58%)	248

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les TLS des carcinomes triple-négatifs et la taille pathologique du carcinome, le stade ganglionnaire, le stade histologique, le grade histologique, l'ulcération cutanée, l'infiltration musculaire ou dermique, le statut des marges (exérèse complète ou non du carcinome) et la nécrose centrale.

En revanche, des associations significatives ont été mises en évidence avec le type histologique, la différenciation épidermoïde et l'invasion lymphovasculaire.

1. Type histologique

Les carcinomes triple-négatifs sans TLS sont plus fréquemment ($p=0,0015$, test du Khi-deux) de type cribriforme alors que ceux avec TLS sont préférentiellement de type tubulopapillaire (Tableau CIII). En effet, 59% (76/129) des carcinomes sans TLS sont de type cribriforme contre 38% (45/119) pour les carcinomes avec TLS. A l'inverse, 25% (30/119) des carcinomes avec TLS sont de type tubulopapillaire contre seulement 9% (12/129) pour les carcinomes sans TLS.

Tableau CIII - Association entre les TLS et le type histologique dans la cohorte triple-négative

Type histologique	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Cribriforme	76 (59%)	45 (38%)	121 (49%)
Mucineux	16 (13%)	17 (14%)	33 (13%)
Solide	25 (19%)	27 (23%)	52 (21%)
Tubulopapillaire	12 (9%)	30 (25%)	42 (17%)
Total	129 (52%)	119 (48%)	248

2. Différenciation épidermoïde

Les carcinomes triple-négatifs avec des TLS présentent plus fréquemment ($p=0,0134$, test du Khi-deux) une différenciation épidermoïde par rapport aux carcinomes sans TLS qui n'en présentent pas dans 66% des cas (85/129) (**Tableau CIV**).

Tableau CIV - Association positive entre les TLS et la différenciation épidermoïde dans la cohorte triple-négative

Différenciation épidermoïde	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
Non	85 (66%)	59 (50%)	144 (58%)
Oui	44 (34%)	60 (50%)	104 (42%)
Total	129 (52%)	119 (48%)	248

3. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes triple-négatifs avec des TLS sont plus fréquemment associés ($p=0,0215$, test du Khi-deux) à une invasion lymphovasculaire (59%) que les carcinomes sans TLS (43% de cas LVI+) (**Tableau CV**).

Tableau CV - Association positive entre les TLS et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence de TLS	Présence de TLS	Total
LVI-	73 (57%)	49 (41%)	122 (49%)
LVI+	56 (43%)	70 (59%)	126 (51%)
Total	129 (52%)	119 (48%)	248

III. Données immunohistochimiques

A. Inflammation péri-tumorale

Aucun lien n'a été établi entre l'inflammation péri-tumorale des carcinomes triple-négatifs et les autres marqueurs immunohistochimiques à l'exception du marqueur basal EGFR.

Les carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation péri-tumorale sont significativement ($p=0,039$, test ANOVA) plus positifs pour le marqueur basal EGFR. En effet, l'index EGFR moyen est de $52,3 \pm 27,4\%$ ($n=146$) lors d'inflammation péri-tumorale et de $44,9 \pm 28,5\%$ ($n=102$) sans inflammation péri-tumorale (**Figure 35**).

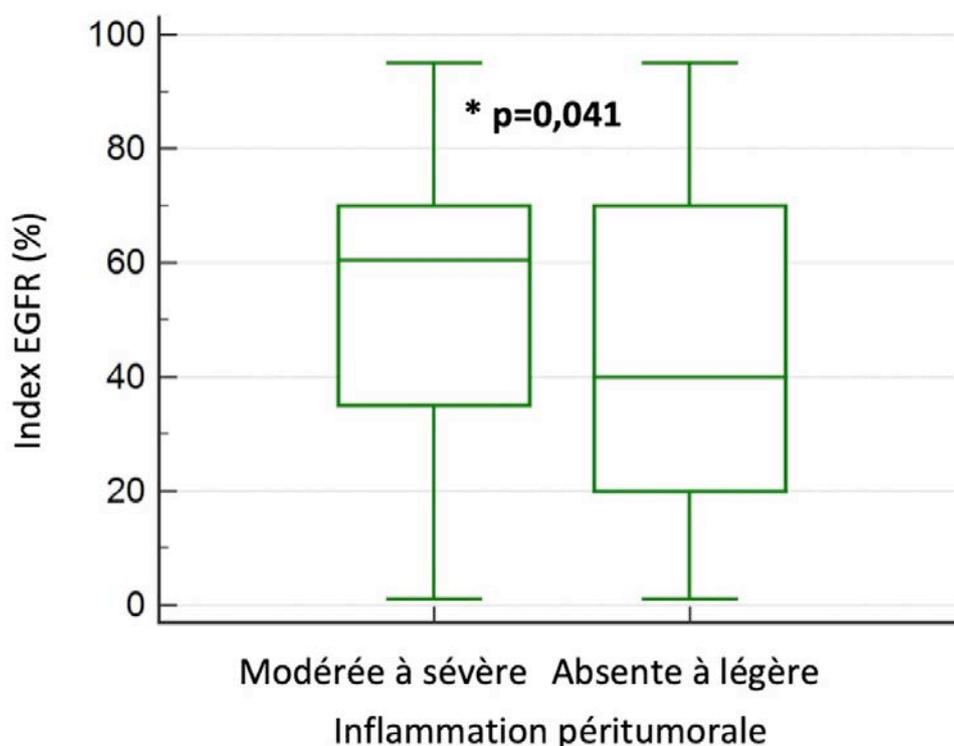


Figure 35 - Association positive entre l'inflammation péritumorale et l'index EGFR dans la cohorte triple-négative

Ce résultat se retrouve au seuil de positivité de 60% pour le marqueur EGFR ($p=0,0203$, test du Khi-deux) (Tableau CVI).

Tableau CVI - Association positive entre l'inflammation péritumorale et la positivité pour EGFR au seuil de 60% dans la cohorte triple-négative

Marqueur basal EGFR	Absence d'inflammation péritumorale	Inflammation péritumorale	Total
EGFR <60%	67 (66%)	73 (50%)	140 (56%)
EGFR ≥ 60%	35 (34%)	73 (50%)	108 (43%)
Total	102 (41%)	146 (59%)	248

B. Inflammation intratumorale

Aucun lien significatif n'a été observé entre l'inflammation intratumorale des carcinomes triple-négatifs et les paramètres immunohistochimiques à l'exception du récepteur aux oestrogènes ER.

En effet, bien que tous les carcinomes de cette cohorte aient un index ER <10%, il semblerait que les carcinomes avec inflammation intratumorale expriment plus ER ($p=0,019$, test ANOVA). L'index ER moyen des carcinomes triple-négatifs avec une inflammation intratumorale est de $3,8 \pm 3\%$ ($n=144$) et il est de $2,8 \pm 3\%$ ($n=104$) lors d'absence d'inflammation (Figure 36).

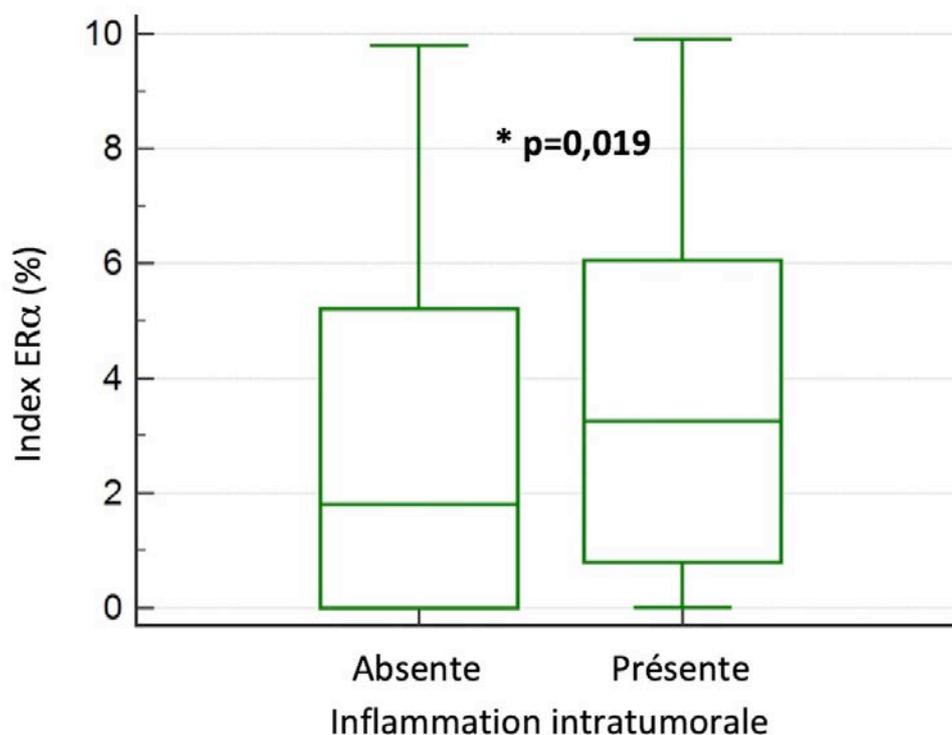


Figure 36 - Association positive entre l'inflammation intratumorale et l'index ER dans la cohorte triple-négative

Si l'on distingue les carcinomes qui ont un index ER égal à 0 et les autres carcinomes (index ER <10% par définition), on retrouve le même résultat significatif ($p=0,0363$, test du Khi-deux) (Tableau CVII).

Tableau CVII - Association positive entre l'inflammation intratumorale et la positivité pour ER dans la cohorte triple-négative

Récepteur aux oestrogènes ER	Absence d'inflammation intratumorale	Inflammation intratumorale	Total
ER = 0%	34 (33%)	29 (20%)	63 (25%)
0 < ER <10%	70 (67%)	115 (80%)	185 (75%)
Total	104 (42%)	144 (58%)	102

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Aucun lien significatif n'a été observé entre les structures lymphoïdes tertiaires accompagnant les carcinomes triple-négatifs et les paramètres immunohistochimiques, à l'exception de la cytokératine basale CK14.

En effet, les carcinomes avec TLS sont significativement plus positifs pour CK14 que les carcinomes sans TLS ($p=0,042$, test ANOVA). Leur index CK14 moyen est de $44,7 \pm 29,6\%$ ($n=119$) alors qu'il est de $37,1 \pm 28,4\%$ ($n=129$) pour les carcinomes triple-négatifs sans TLS (Figure 37).

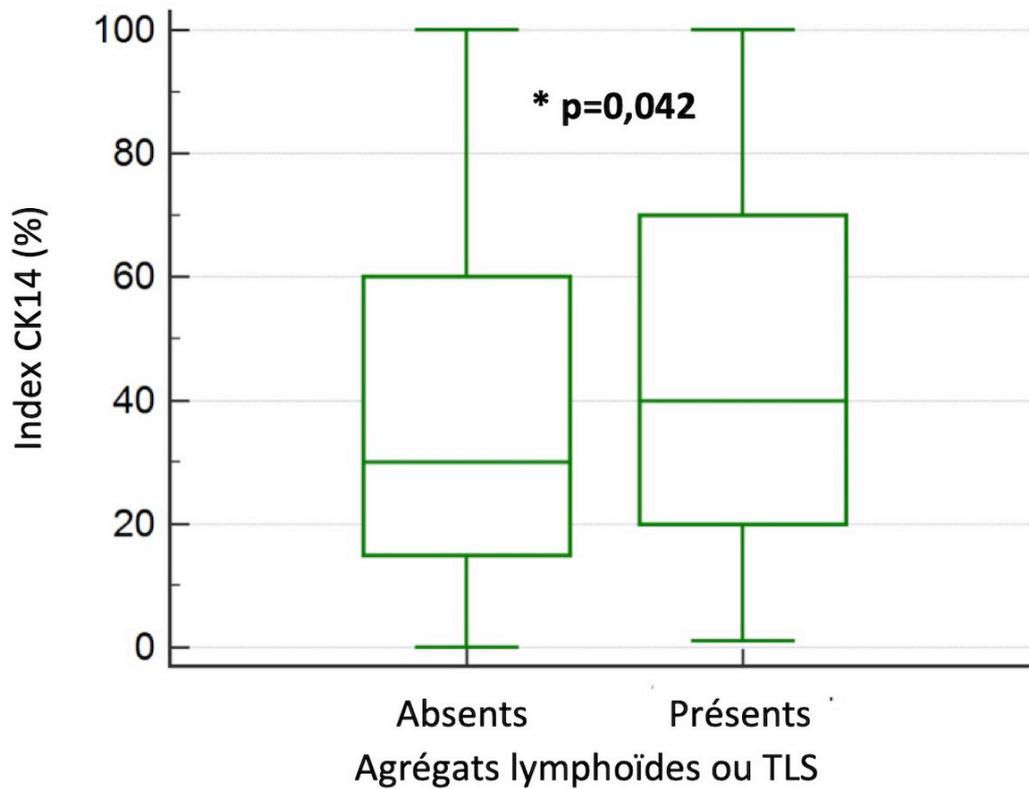


Figure 37 - Association positive entre les TLS et l'index CK14 dans la cohorte triple-négative

CK14 étant un marqueur de cellules basales, son expression plus importante dans les carcinomes triple-négatifs avec TLS pourrait expliquer l'association positive précédemment démontrée avec la différenciation épidermoïde.

Bilan de la partie V

ASSOCIATIONS ENTRE L'INFLAMMATION ET LES AUTRES CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES DANS LA COHORTE TRIPLE-NEGATIVE

Bilan concernant l'inflammation péri tumorale :

- Les carcinomes triple-négatifs félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, de **type histologique mucineux, solide ou tubulopapillaire** et de **grade histologique élevé**. Ils présentent plus fréquemment une **différenciation épidermoïde** et une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes triple-négatifs félines qui présentent une inflammation péri tumorale modérée à sévère sont préférentiellement **positifs pour le marqueur basal EGFR**.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- Les carcinomes triple-négatifs félines présentant une inflammation intratumorale sont préférentiellement des carcinomes de **grande taille**, plus fréquemment associés à une **invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes triple-négatifs félines avec une inflammation intratumorale expriment plus fréquemment (mais faiblement) **le récepteur ER aux oestrogènes**.

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- Les carcinomes triple-négatifs félines qui présentent des TLS touchent plus fréquemment les femelles **stérilisées**.
- Les carcinomes triple-négatifs félines avec TLS sont préférentiellement des carcinomes de **type histologique tubulopapillaire**, plus fréquemment associés à la présence de **différenciation épidermoïde** et d'**invasion lymphovasculaire**.
- Les carcinomes triple-négatifs félines qui présentent des TLS sont préférentiellement **positifs** pour la **cytokératine basale CK14**.

Tableau CVIII - Bilan des associations entre l'inflammation péritumorale, intratumorale et les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines triple-négatifs

Cohorte triple-négative	Inflammation péritumorale	Inflammation intratumorale	Structures lymphoïdes tertiaires
Femelles stérilisées avant la chirurgie			+
Carcinome de grande taille	+	+	
Type histologique mucineux, solide ou tubulo-papillaire	+		+
Grade histologique élevé	+		
Différenciation épidermoïde	+		+
Invasion lymphovasculaire	+	+	+
Riche en ER		+	
Riche en CK14			+
Riche en EGFR	+		

Bilan des parties III, IV et V

Inflammation péritumorale dans les différentes cohortes :

Tableau CIX - Associations entre l'inflammation péritumorale et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes

Critères	Cohorte totale	Cohorte lumineale	Cohorte triple-négative
Femelles stérilisées avant la chirurgie	+		
Carcinome de grande taille	+	+	+
Avec métastase ganglionnaire	+	+	
Stade histologique avancé	+	+	
Type histologique mucineux, solide ou tubulo-papillaire	+		+
Grade histologique élevé	+	+	+
Différenciation épidermoïde	+		+
Infiltration dermique	+	+	
Invasion lymphovasculaire	+	+	+
Pauvre en PR	+	+	
Riche en ER		+	
Riche en EGFR	+		+

Inflammation intratumorale dans les différentes cohortes :

Tableau CX - Associations entre l'inflammation intratumorale et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes

Critères	Cohorte totale	Cohorte lumineale	Cohorte triple-négative
Carcinome de grande taille	+	+	+
Stade histologique avancé	+	+	
Différenciation épidermoïde		+	
Infiltration dermique		+	
Invasion lymphovasculaire	+		+
Riche en ER	+		+

Structures lymphoïdes tertiaires dans les différentes cohortes :

Tableau CXI - Associations entre les TLS et les autres caractéristiques des carcinomes mammaires félines dans les différentes cohortes

Critères	Cohorte totale	Cohorte luminale	Cohorte triple-négative
Femelles stérilisées	+		+
Femelles stérilisées entre 2 ans et le diagnostic	+	+	
Carcinome de grande taille	+	+	
Type histologique mucineux, solide ou tubulo-papillaire	+		+
Grade histologique élevé		+	
Différenciation épidermoïde	+		+
Infiltration dermique	+	+	
Invasion lymphovasculaire	+		+
Pauvre en PR	+	+	
Riche en ER		+	
Riche en CK14	+	+	+

SIXIEME PARTIE :

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TOTALE

Cette partie a pour but de décrire le rôle pronostique de l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et des structures lymphoïdes tertiaires vis-à-vis de l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes, du risque de décès toutes causes confondues (survie globale) et du risque de décès lié au carcinome (survie spécifique), au sein de la cohorte totale. Ce rôle pronostique sera également étudié en cohorte luminale (7ème partie) et en cohorte triple-négative (8ème partie).

I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes

L'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes correspond au délai entre le diagnostic et l'apparition d'une nouvelle tumeur au niveau du site d'exérèse ou sur un site différent (nouvelle mamelle atteinte, métastases ganglionnaires ou à distance). Dans la cohorte totale de 350 chattes, l'intervalle médian sans progression post-chirurgicale du carcinome est de 367 jours (environ un an). Le risque de progression du carcinome à un an post-diagnostic est de 48,5 % et il atteint 67,5% à deux ans (**Figure 38**).

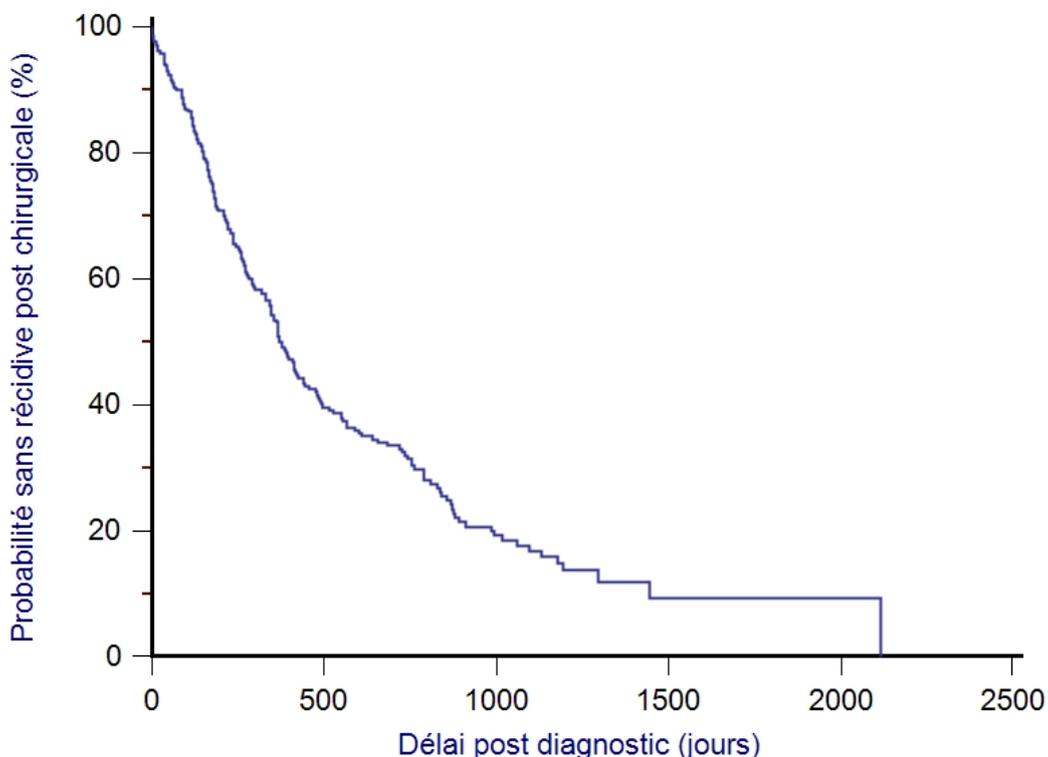


Figure 38 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée

Parmi toutes les données concernant les carcinomes félins, la probabilité de progression du carcinome est significativement influencée par :

- la taille pathologique du carcinome
- le stade ganglionnaire pathologique
- les métastases à distance au diagnostic
- l'invasion lymphovasculaire
- l'infiltration dermique
- l'expression du récepteur ER
- l'expression du récepteur PR
- l'inflammation péri-tumorale sévère
- les TLS.

Ces facteurs pronostiques permettront par la suite d'établir une estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée.

1. Taille tumorale pathologique

La taille tumorale pathologique (en mm) est significativement associée à un plus grand risque de progression post-chirurgicale ($p=0,0006$, modèle de Cox) avec un risque relatif de 1,0375 (**Tableau CXII**).

Tableau CXII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	294	1,0375 [1,0165 - 1,0590]

On observe le même résultat si l'on sépare les carcinomes en deux catégories au seuil de 20 mm ($p=0,007$, test du log-rank) (**Tableau CXIII, Figure 39**). L'intervalle médian sans progression post-chirurgicale des carcinomes de moins de 20 mm est de 532 jours (un an et demi) alors qu'il est de 237 jours (environ 8 mois) pour ceux de plus de 20 mm.

De même, le risque de progression à 1 an des carcinomes de moins de 20 mm est de 34% alors qu'il est de 56% pour ceux de 20 mm et à deux ans post diagnostic il est de 60% pour les carcinomes de moins de 20 mm et de 69% pour ceux de plus de 20 mm.

Tableau CXIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	Taille < 20mm	Taille > 20mm
Effectif	178	169
Intervalle médian sans progression	532 jours	328 jours
Risque relatif	1,00	1,43 [1,09 - 1,88]
Risque de progression à 1 an	34 %	56 %
Risque de progression à 2 ans	60 %	69 %

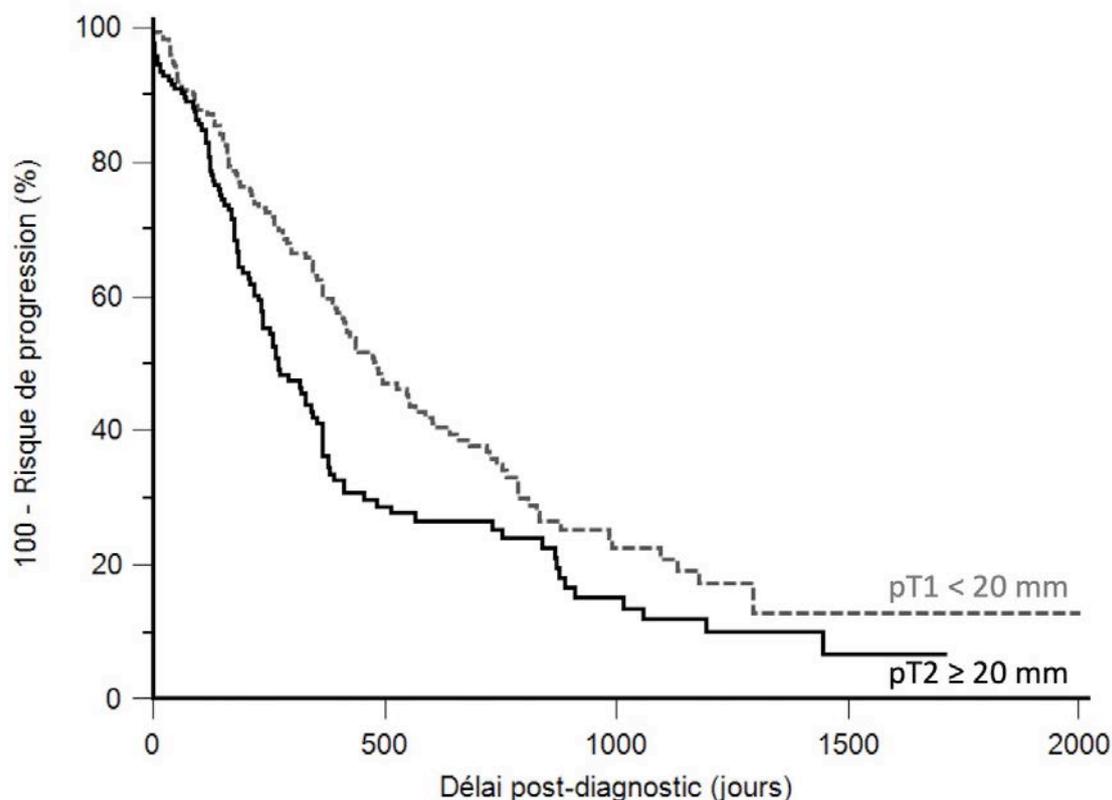


Figure 39 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

2. Stade ganglionnaire pathologique

Le stade ganglionnaire pathologique influence significativement l'intervalle sans progression post-chirurgicale ($p=0,009$, test du log-rank) avec un risque multiplié par 1,46 pour les chattes avec un carcinome présentant des métastases ganglionnaires (**Tableau CXIV, Figure 40**). A un an post-diagnostic, le risque de progression tumorale est de 60% si des métastases ganglionnaires étaient présentes au diagnostic (82% à deux ans post-diagnostic) alors qu'il est de 44% lorsque le stade pathologique était négatif (62% deux ans après diagnostic).

Tableau CXIV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	248	102
Intervalle médian sans progression	412 jours	265 jours
Risque relatif	1,00	1,46 [1,07 - 2,02]
Risque de progression à 1 an	44 %	60 %
Risque de progression à 2 ans	62 %	82 %

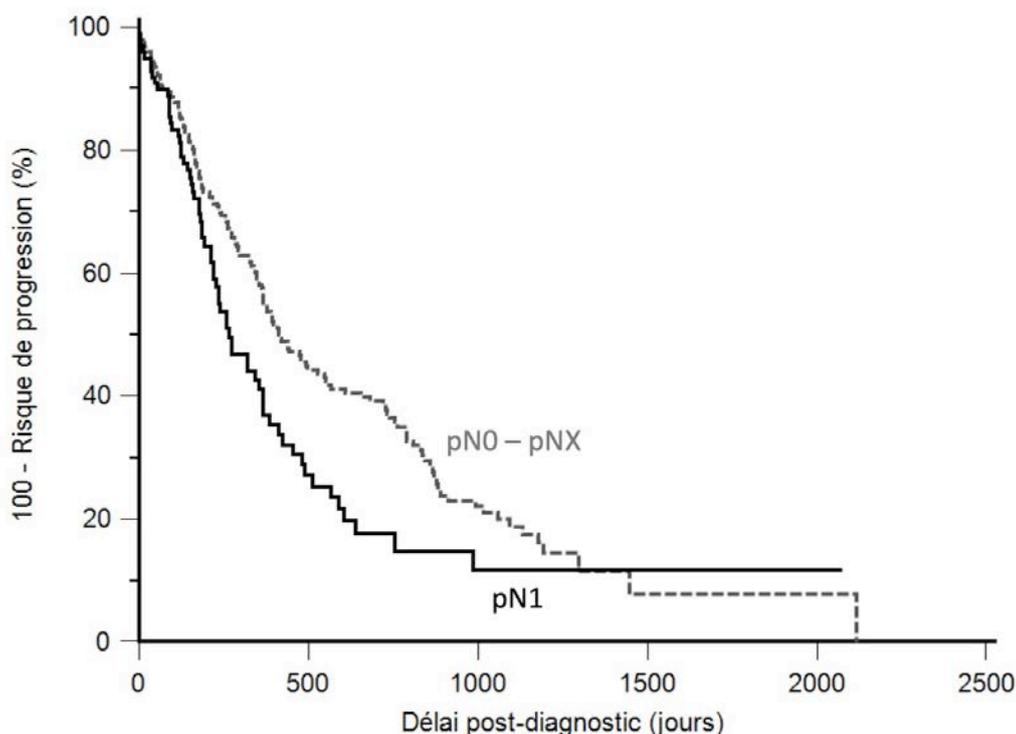


Figure 40 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Métastases à distance au diagnostic

En toute logique, la présence de métastases à distance au diagnostic est significativement associée à un risque de progression post-chirurgicale beaucoup plus important ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un délai médian sans progression de plus d'un an (397 jours) en l'absence de métastases à distance au diagnostic (**Tableau CXV, Figure 41**).

Tableau CXV - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	M0- MX	M1
Effectif	342	8
Intervalle médian sans progression	397 jours	10 jours
Risque relatif	1,00	5,97 [1,12 - 31,8]
Risque de progression à 1 an	47 %	100 %
Risque de progression à 2 ans	67 %	100 %

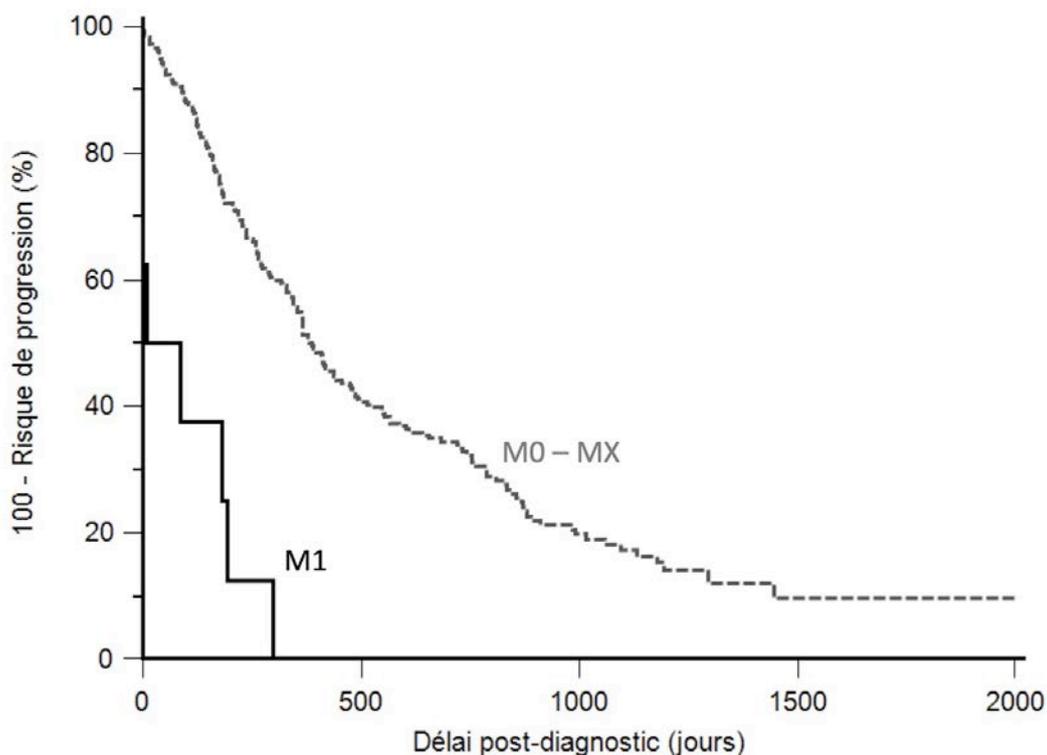


Figure 41 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

4. Invasion lymphovasculaire

La présence d'embolies vasculaires est significativement associée à un plus grand risque de progression post-chirurgicale des carcinomes ($p=0,0001$, test du log-rank) (**Tableau CXVI, Figure 42**). Lors d'invasion lymphovasculaire, l'intervalle médian sans progression du carcinome est de 272 jours alors qu'il est de 478 jours lorsqu'il n'y en a pas. De même, les risques de progression des carcinomes à un an et deux ans post-diagnostic sont plus élevés lors d'invasion lymphovasculaire (respectivement 59% et 79%) en comparaison avec les carcinomes sans embolies (39% et 58%).

Tableau CXVI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	176	174
Intervalle médian sans progression	478 jours	272 jours
Risque relatif	0,59 [0,45 - 0,78]	1,00
Risque de progression à 1 an	39 %	59 %
Risque de progression à 2 ans	58 %	79 %

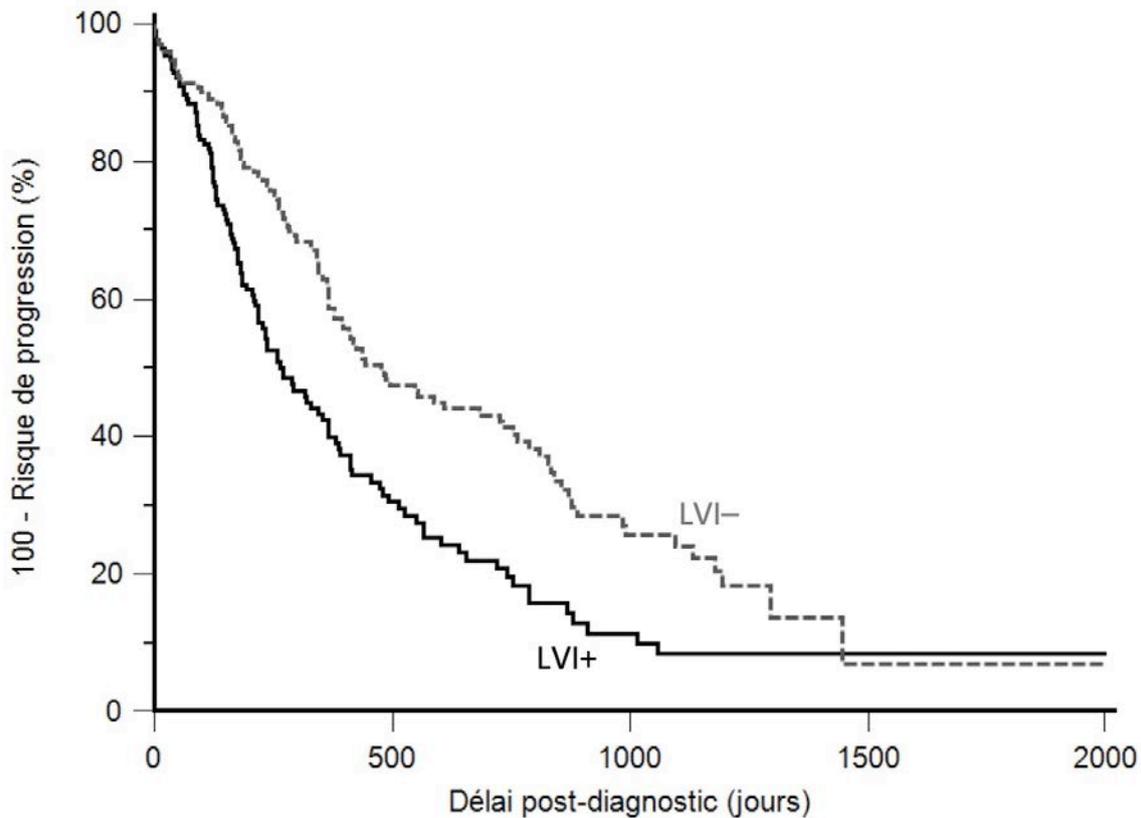


Figure 42 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

5. Infiltration dermique

La présence d'une infiltration dermique est significativement associée à un risque plus important de progression post-chirurgicale des carcinomes ($p=0,0159$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,72 pour les carcinomes n'infiltrant pas le derme (**Tableau CXVII, Figure 43**). L'intervalle médian sans progression post-chirurgicale est de 318 jours (10 mois et demi) lors d'infiltration du derme alors qu'il est de 480 jours (un an et 4 mois) lorsqu'il n'y en a pas.

De même, le risque de progression des carcinomes infiltrant le derme est plus élevé (54% à un an et 72% à deux ans post-diagnostic) que ceux sans infiltration (respectivement 40 et 62%).

Tableau CXVII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	136	214
Intervalle médian sans progression	480 jours	318 jours
Risque relatif	0,72 [0,55 - 0,94]	1,00
Risque de progression à 1 an	40 %	54 %
Risque de progression à 2 ans	62 %	72 %

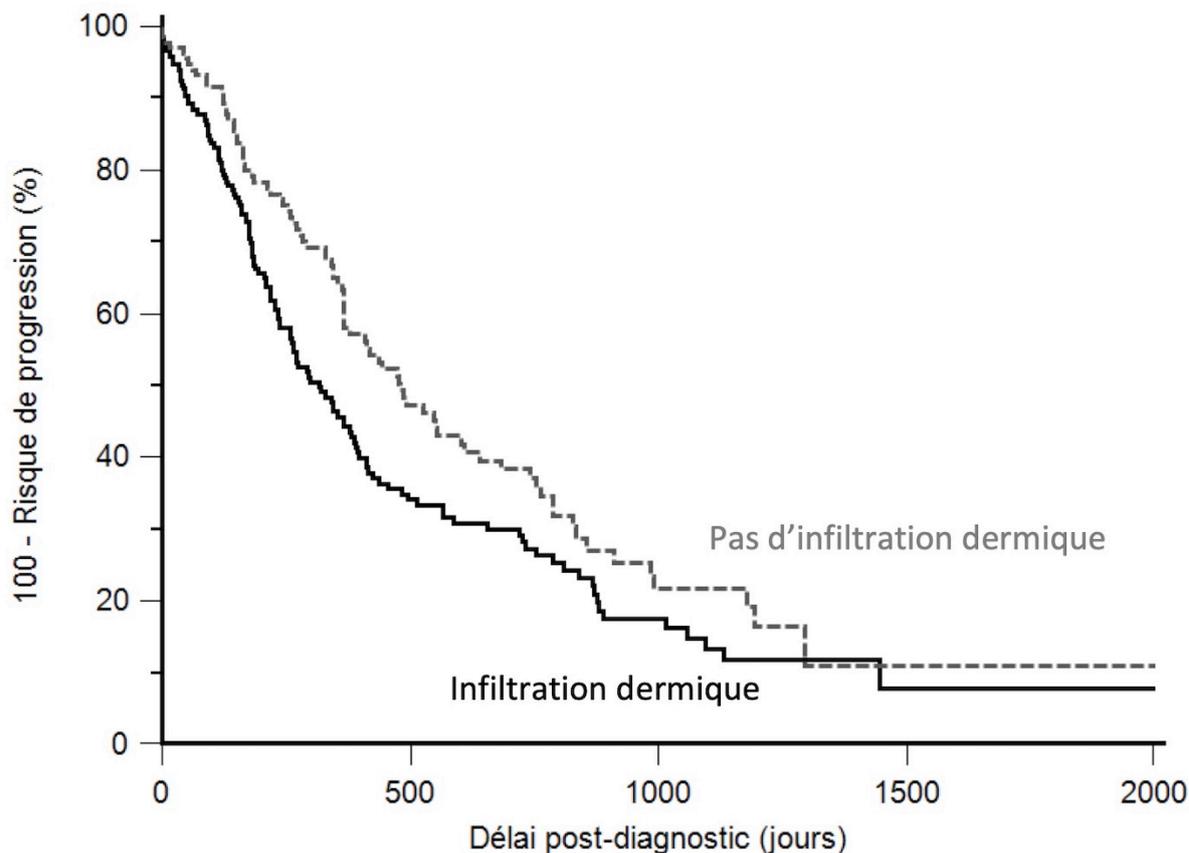


Figure 43 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

6. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

La positivité pour ER est associée à un plus grand risque de progression post-chirurgicale ($p=0,0370$, test du log-rank) (Tableau CXVIII, Figure 44). Le risque de progression à un an post-diagnostic est de 46% pour les carcinomes ER- contre 56% pour les carcinomes ER+ (index supérieur ou égal à 10%).

Tableau CXVIII - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	ER < 10%	ER ≥ 10%
Effectif	257	93
Intervalle médian sans progression	391 jours	340 jours
Risque relatif	1,00	1,36 [0,99 - 1,87]
Risque de progression à 1 an	46 %	56 %
Risque de progression à 2 ans	64 %	77 %

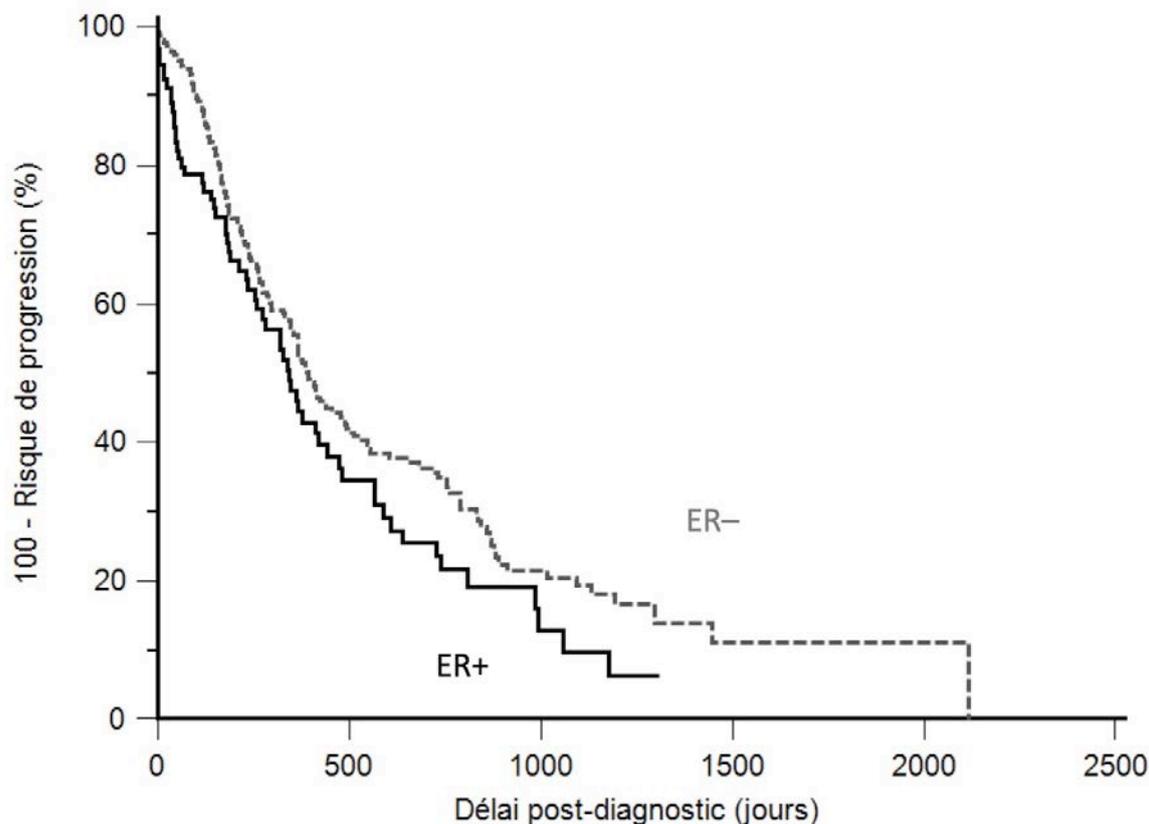


Figure 44 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier)

7. Expression du récepteur à la progestérone PR

La positivité pour PR au seuil de 10% diminue considérablement le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes ($p=0,0162$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,44 pour les carcinomes PR+ (Tableau CXIX, Figure 45).

L'intervalle médian sans progression est de 1296 jours (environ 3 ans et demi) pour les carcinomes PR positifs avec un risque de progression à un an post-diagnostic de 20% (46% à deux ans). Les carcinomes PR négatifs ont des risques de progression bien plus élevés : 50% à un an et 69% à deux ans post-diagnostic, avec un délai médian de progression de 365 jours.

Tableau CXIX - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	PR < 10%	PR ≥ 10%
Effectif	334	16
Intervalle médian sans progression	365 jours	1296 jours
Risque relatif	1,00	0,44 [0,27 - 0,72]
Risque de progression à 1 an	50 %	20 %
Risque de progression à 2 ans	69 %	46 %

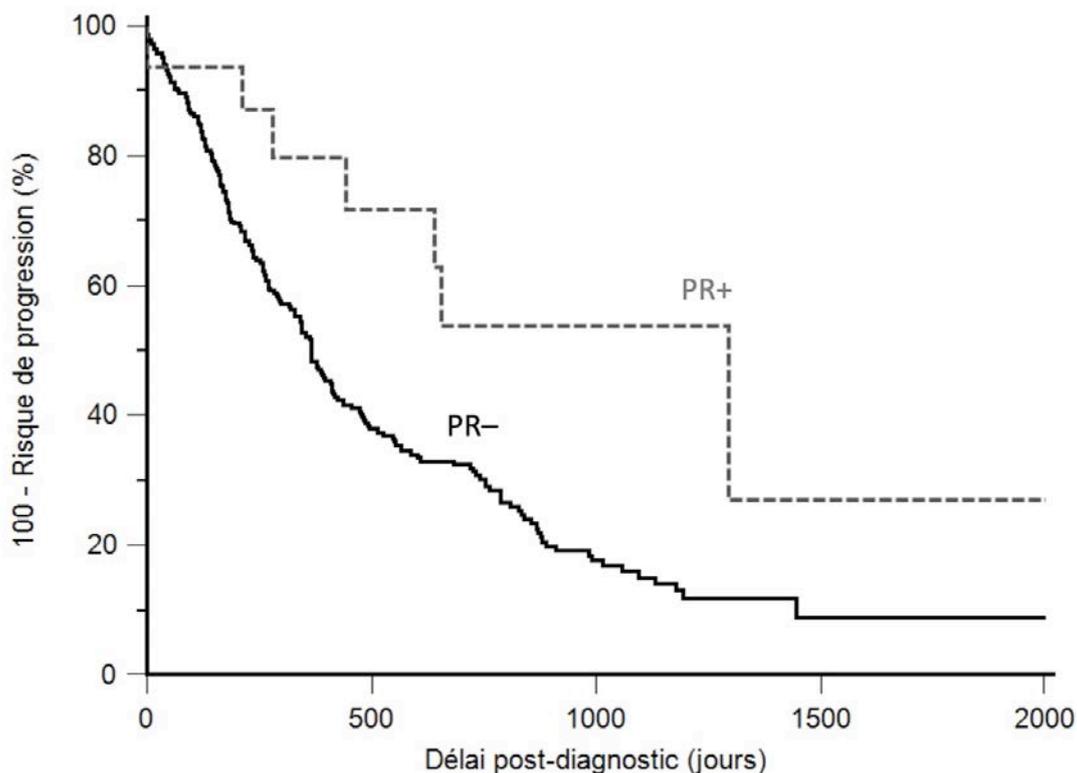


Figure 45 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

8. Inflammation péritumorale sévère

Seuls les carcinomes qui présentaient une inflammation péritumorale sévère (note de 5/5) sont significativement associés à un intervalle sans progression post-chirurgicale plus court (**Tableau CXX, Figure 46**). En effet, ils sont associés à un risque de progression post-chirurgicale 1,57 fois plus important que les carcinomes à inflammation absente à marquée (**p=0,0223**, test du log-rank). Les carcinomes avec une inflammation péritumorale absente à marquée ont un risque de progression de 46% un an après le diagnostic et de 66% deux ans après, avec un délai sans progression médian de 394 jours (un peu plus d'un an). Les carcinomes avec une inflammation péritumorale sévère ont un risque de progression beaucoup plus élevé à savoir 68% un an après le diagnostic et 77% deux ans après, avec un délai médian sans progression plus court soit de 207 jours (un peu moins de 7 mois).

Tableau CXX - Influence défavorable de l'inflammation péritumorale sévère sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

Inflammation péritumorale	Absente à marquée (0 à 4 points)	Sévère (5 points)
Effectif	309	41
Intervalle médian sans progression	394 jours	207 jours
Risque relatif	1,00	1,57 [0,98 - 2,50]
Risque de progression à 1 an	46 %	68 %
Risque de progression à 2 ans	66 %	77 %

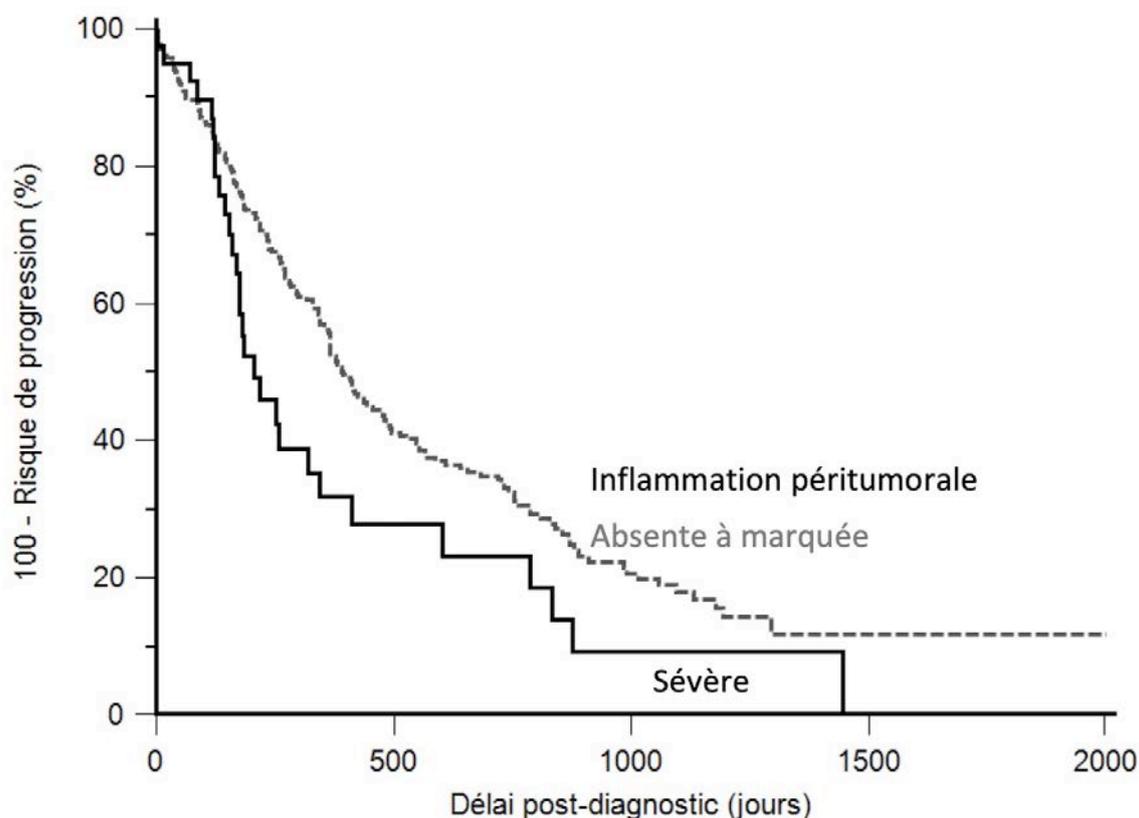


Figure 46 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péritumorale (courbe de Kaplan-Meier)

9. Structures lymphoïdes tertiaires

Le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes avec TLS est 1,4 fois plus important que pour les carcinomes sans TLS ($p=0,0124$, test du log-rank) (**Tableau CXXI, Figure 47**). Les carcinomes sans TLS ont un risque de progression de 44% un an après le diagnostic et de 64% deux ans après, avec un délai sans progression médian de 412 jours (un an et deux mois). La présence de TLS augmente ce risque de progression qui passe à 54% un an après le diagnostic et à 78% deux ans après, avec un délai médian sans progression de 319 jours (un peu moins d'un an). La présence de structures lymphoïdes tertiaires autour des carcinomes est donc de mauvais pronostic pour la progression post-chirurgicale des carcinomes.

Tableau CXXI - Influence défavorable des TLS sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte totale

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	191	159
Intervalle médian sans progression	412 jours	319 jours
Risque relatif	1,00	1,40 [1,07 - 1,84]
Risque de progression à 1 an	44 %	54 %
Risque de progression à 2 ans	64 %	78 %

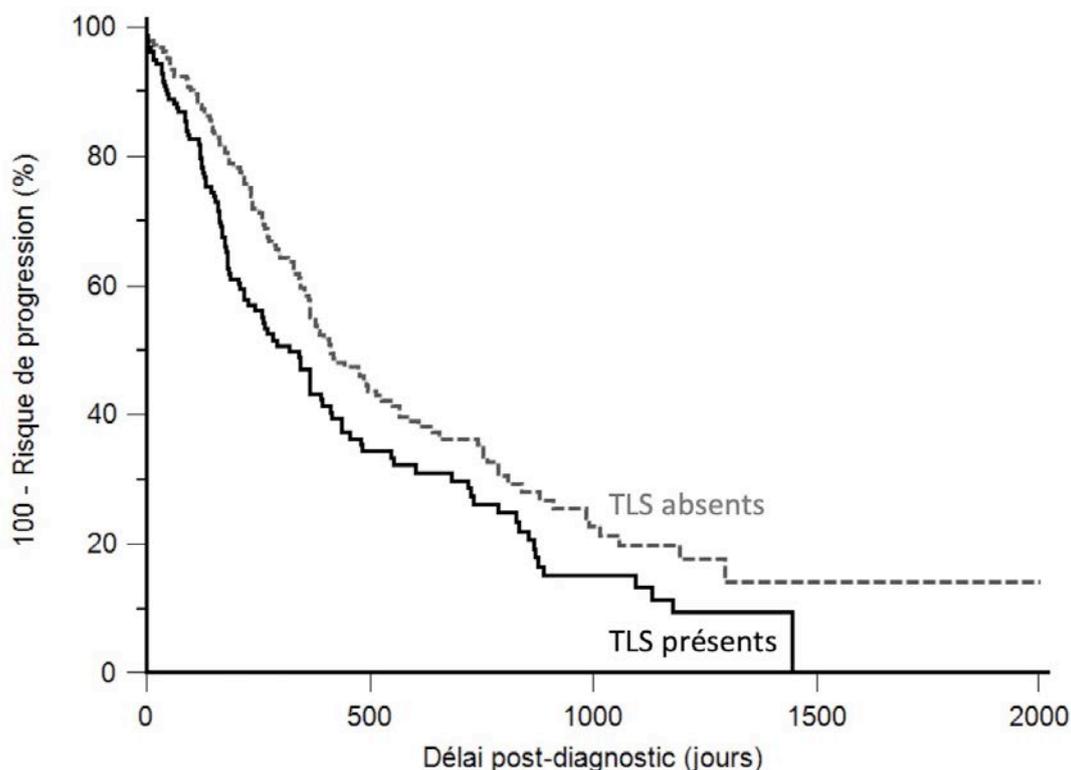


Figure 47 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyses multivariées

Neuf paramètres étaient significativement associés au risque de progression post-chirurgicale des carcinomes par analyse univariée : l'inflammation péri-tumorale sévère, la présence de TLS, la taille pathologique du carcinome (en mm et au seuil de 20mm), le stade ganglionnaire, les métastases à distance au diagnostic, l'invasion lymphovasculaire, l'infiltration dermique, la positivité pour ER et celle pour PR au seuil de 10%.

Deux modèles multivariés vont être présentés, l'un comprenant l'inflammation péri-tumorale sévère, l'autre les TLS.

1. Modèle multivarié avec l'inflammation péritumorale sévère

Par analyse multivariée, après exclusion des critères redondants et non indépendants les uns des autres, trois des facteurs se sont révélés être des covariables indépendantes et significativement associées au risque de progression post-chirurgicale : l'inflammation péritumorale sévère, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm et le stade ganglionnaire pathologique ($p=0,0006$, modèle de Cox) (**Tableau CXXII**).

Les carcinomes avec une inflammation péritumorale sévère ont un risque de progression post-chirurgicale 1,57 fois plus élevé que les carcinomes avec une inflammation absente à marquée. De même, les carcinomes de plus de 20 mm ont un risque 1,43 fois plus élevé de progression comparé à celui des carcinomes de moins de 20 mm. Les carcinomes avec métastase ganglionnaire ont également un risque 1,36 fois plus important de progression que les carcinomes sans métastase ganglionnaire au diagnostic.

Tableau CXXII - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation péritumorale dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péritumorale	Absente à marquée	1,00	-
	Sévère	1,57 [1,06 - 2,32]	0,0254
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,43 [1,09 - 1,87]	0,0105
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,36 [1,01 - 1,83]	0,040

Ainsi, les carcinomes avec une inflammation péritumorale absente à marquée, de petite taille et sans métastase ganglionnaire au diagnostic sont le groupe de meilleur pronostic avec le plus faible risque de récurrence locorégionale ou à distance.

L'inflammation péritumorale sévère est donc de mauvais pronostic en ce qui concerne la progression du carcinome et ce indépendamment de la taille tumorale ou du stade ganglionnaire.

2. Modèle multivarié avec les TLS

Par analyse multivariée, quatre facteurs apparaissent comme des covariables indépendantes et significativement associées au risque de progression post-chirurgicale : la présence de TLS, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm, le stade ganglionnaire pathologique et les métastases à distance au diagnostic ($p<0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CXXIII**).

Les carcinomes avec TLS sont associés à un risque de progression post-chirurgicale 1,54 fois plus élevé que les carcinomes sans TLS. Les carcinomes de plus de 20 mm sont associés à un risque 1,45 fois plus élevé de progression par rapport aux carcinomes de petite taille. Lors de métastase ganglionnaire le risque de progression post-chirurgicale est 1,38 fois plus important et lors de métastase à distance il est multiplié par 5.

Tableau CXXIII - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,54 [1,18 - 2,02]	0,0018
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,45 [1,10 - 1,90]	0,0084
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,38 [1,02 - 1,87]	0,040
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	5,02 [2,42 - 10,44]	<0,0001

Ainsi, les carcinomes sans TLS, de petite taille, sans métastase ganglionnaire ou à distance au diagnostic ont le plus faible risque de récurrence locorégionale ou à distance.

La présence de TLS, indépendamment de la taille pathologique et des métastases ganglionnaires ou à distance, est un facteur de mauvais pronostic pour la progression des carcinomes. Le fait que les TLS aient une valeur pronostique indépendante du stade (pT, pN, M) indique qu'il s'agit d'un facteur pronostique très robuste des carcinomes mammaires félines.

II. Survie globale

La survie globale correspond au temps écoulé entre le diagnostic de carcinome mammaire et le décès de l'animal toutes causes confondues. Au sein de l'ensemble de la cohorte, la survie globale médiane est de 342 jours (un peu moins d'un an). La probabilité de survie à un an est de 47% soit environ une chatte sur deux décède un an après son diagnostic de carcinome. Au-delà de deux ans post-diagnostic, la probabilité de survie chute à 25% soit une chatte sur quatre (**Figure 48**).

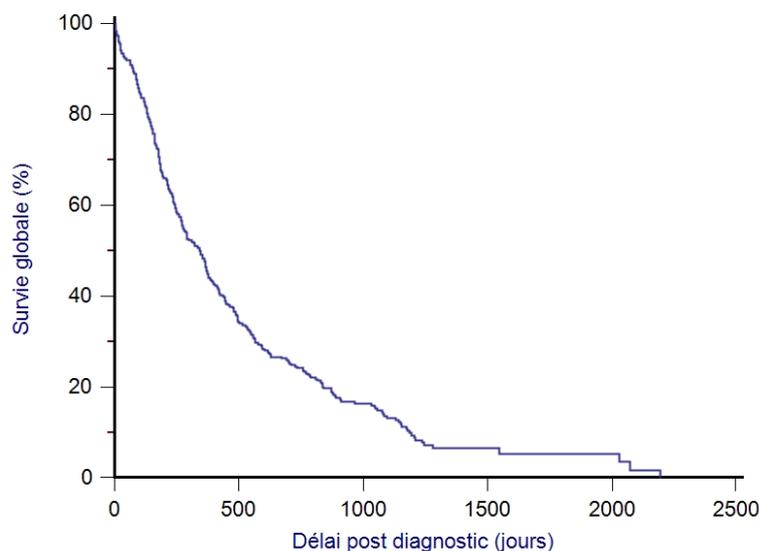


Figure 48 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée

La survie globale des chattes est significativement influencée par différents facteurs :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- la présence de métastases à distance au diagnostic
- le grade histologique
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- le statut des marges (exérèse complète ou non)
- l'expression du récepteur PR
- l'expression du marqueur basal EGFR
- l'inflammation péri tumorale modérée à sévère
- l'inflammation intratumorale
- la présence de TLS.

1. Stérilisation des chattes

Les chattes restées entières jusqu'à la fin de l'étude sont associées à un risque de décès toutes causes confondues significativement plus important ($p=0,0008$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,68 pour les femelles stérilisées (**Tableau CXXIV, Figure 49**). La survie globale médiane pour les chattes stérilisées est de 366 jours (environ un an) alors qu'elle est de seulement 259 jours (un peu moins de neuf mois) pour les femelles entières.

Tableau CXXIV - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	123	227
Délai médian de survie globale	259 jours	366 jours
Risque relatif	1,00	0,68 [0,53 - 0,87]
Probabilité de survie à 1 an	40 %	50 %
Probabilité de survie à 2 ans	16 %	29 %

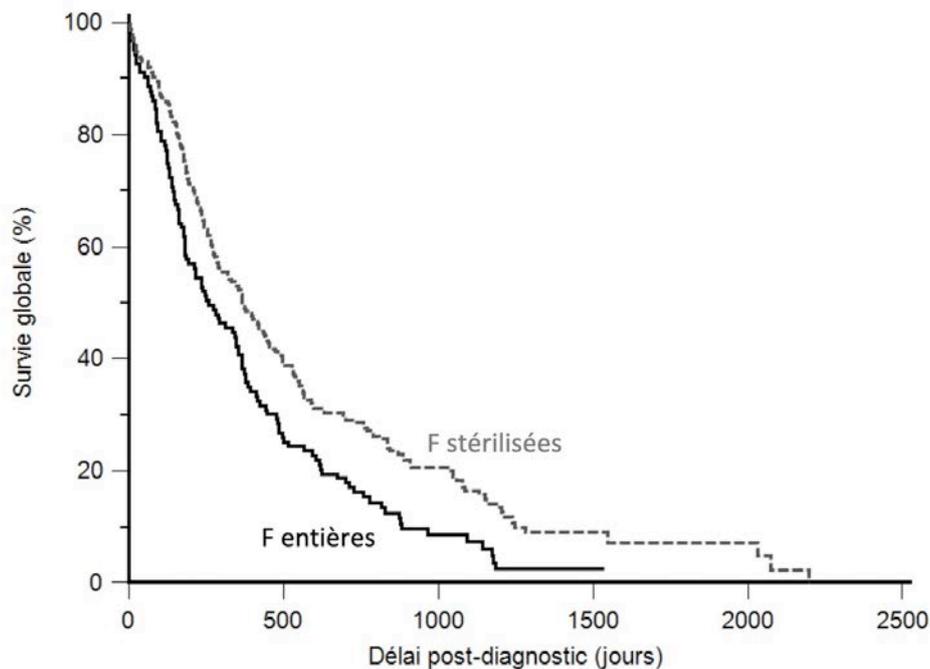


Figure 49 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

2. Taille tumorale pathologique

La taille tumorale pathologique (en mm) est significativement associée à un plus grand risque de décès toutes causes confondues ($p < 0,0001$, modèle de Cox) avec un risque relatif de 1,052 (Tableau CXXV). Ainsi, pour une augmentation d'un millimètre de la taille tumorale, le risque de décès augmente de 5,2%.

Tableau CXXV - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	294	1,052 [1,0342 - 1,0701]

On retrouve un résultat similaire au seuil de 20 mm ($p < 0,0001$, test du log-rank) (Tableau CXXVI, Figure 50). La survie globale médiane est de 442 jours (un an et trois mois) lorsque le carcinome mesure moins de 20mm avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 59% et de 30% à deux ans. Les carcinomes de plus de 20 mm présentent par comparaison une survie globale médiane d'environ sept mois et une probabilité de survie à un an de 32% (18% à deux ans).

Tableau CXXVI - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	178	169
Délai médian de survie globale	442 jours	219 jours
Risque relatif	1,00	1,65 [1,31 - 2,07]
Probabilité de survie à 1 an	59 %	32 %
Probabilité de survie à 2 ans	30 %	18 %

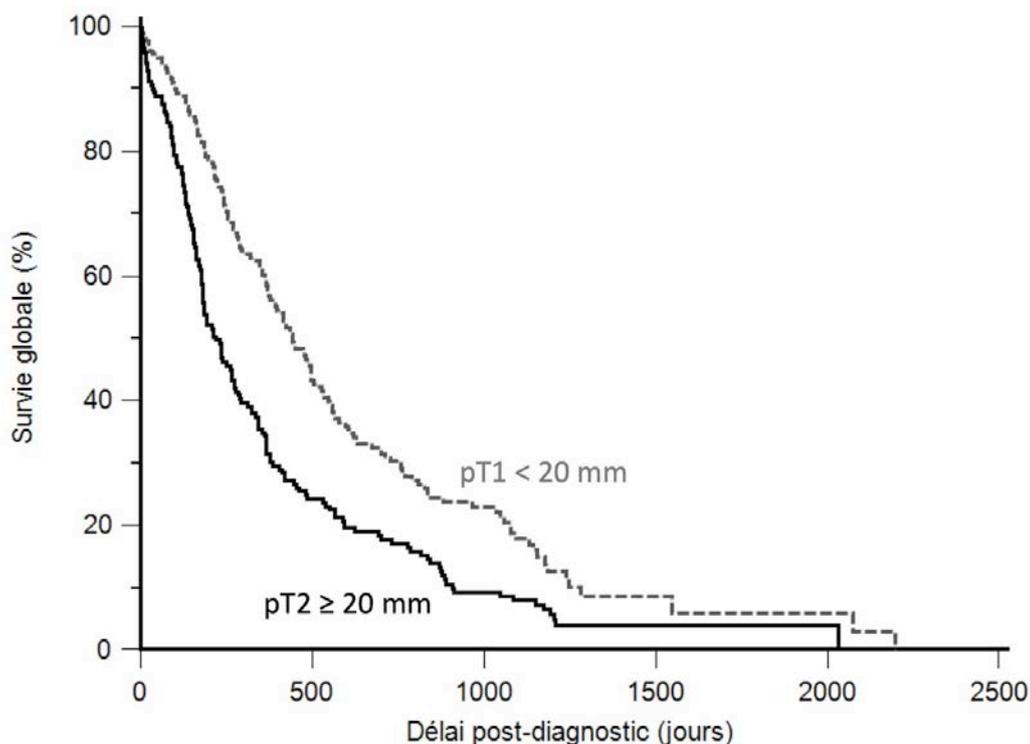


Figure 50 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

Le stade ganglionnaire pathologique augmente le risque de décès toutes causes confondues ($p=0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,61 (Tableau CXXVII, Figure 51). La survie globale médiane lors de métastases ganglionnaires est de 221 jours soit environ la moitié de la survie médiane associée aux carcinomes sans métastase ganglionnaire au diagnostic (400 jours). De même, les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont plus élevées lorsqu'il n'y avait pas de métastases ganglionnaires.

Tableau CXXVII - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	248	102
Délai médian de survie globale	400 jours	221 jours
Risque relatif	1,00	1,61 [1,24 - 2,10]
Probabilité de survie à 1 an	53 %	31 %
Probabilité de survie à 2 ans	30 %	12 %

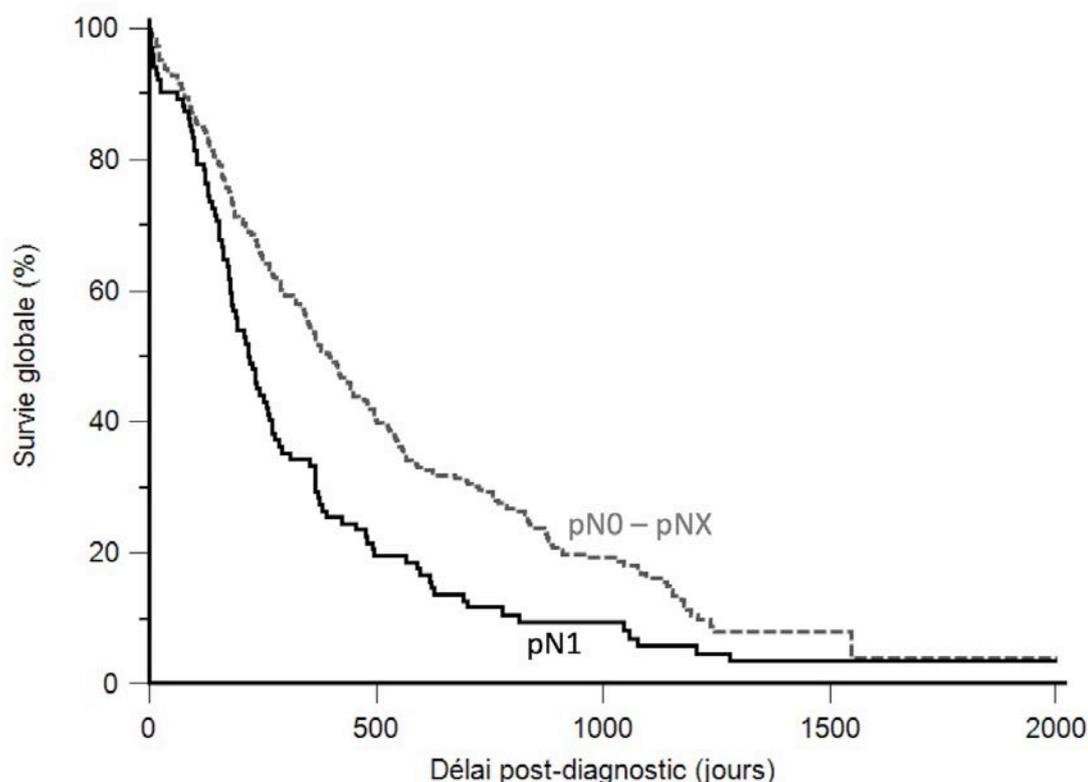


Figure 51 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Métastases à distance au diagnostic

Un bilan d'extension à distance positif est significativement associé à un risque de décès toutes causes confondues beaucoup plus important ($p=0,0005$, test du log-rank) avec un risque relatif de 3,24 lors de présence de métastases (Tableau CXXVIII, Figure 52). La survie globale médiane est de 354 jours (un peu moins d'un an) lorsque des métastases n'étaient pas objectivées au diagnostic alors qu'elle est de seulement 155 jours (5 mois) si le bilan d'extension à distance était positif. De plus, pour les carcinomes avec métastases à distance, la probabilité de survie globale des chattes devient nulle dès 297 jours post-diagnostic.

Tableau CXXVIII - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	M0 - MX	M1
Effectif	342	8
Délai médian de survie globale	354 jours	155 jours
Risque relatif	1,00	3,24 [0,94 - 11,19]
Probabilité de survie à 1 an	48 %	0 %
Probabilité de survie à 2 ans	25 %	0 %

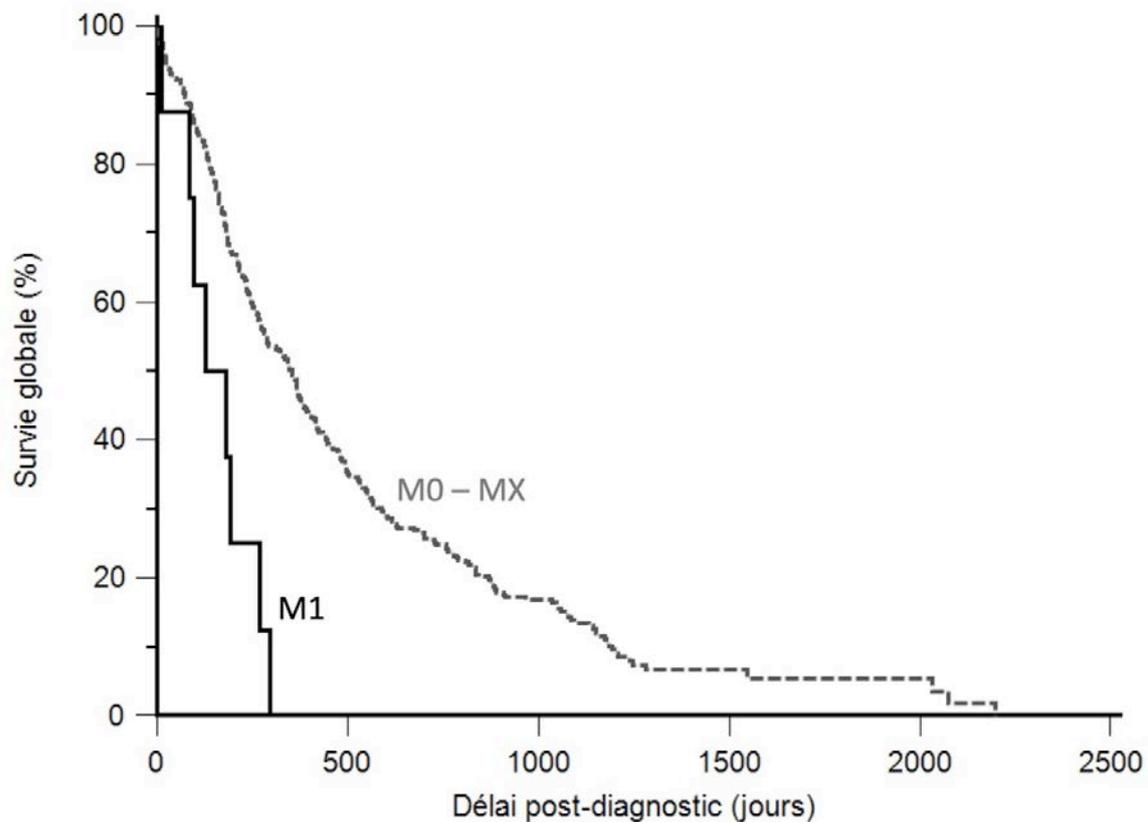


Figure 52 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

5. Grade histologique

La sévérité du grade histologique d'après Elston et Ellis augmente significativement le risque de décès toutes causes confondues ($p=0,0033$, test du log-rank) (**Tableau CXXIX, Figure 53**). La survie globale médiane est de 398 jours (un an et un mois) pour les carcinomes de grade I et II alors qu'elle est seulement de 252 jours (huit mois et demi) pour les carcinomes de grade III. Environ une chatte sur deux (54%) survit un an après le diagnostic lorsque son carcinome est de grade I ou II alors que la probabilité de survie lors de grade III est de 38%. A deux ans post-diagnostic, les probabilités de survie globale sont respectivement de 28% et 20%.

Tableau CXXIX - Influence défavorable du grade histologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Grade I et II	Grade III
Effectif	184	166
Délai médian de survie globale	398 jours	252 jours
Risque relatif	1,00	1,39 [1,11 - 1,74]
Probabilité de survie à 1 an	54 %	38 %
Probabilité de survie à 2 ans	28 %	20 %

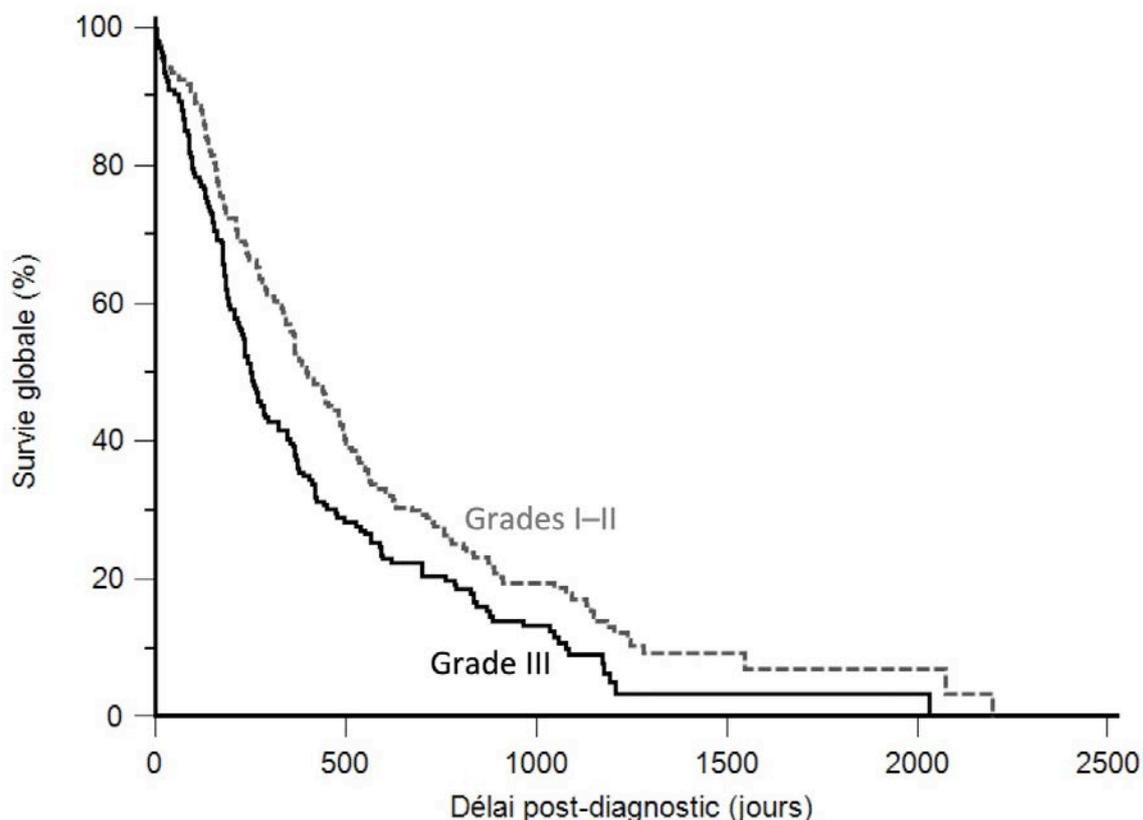


Figure 53 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier)

6. Invasion lymphovasculaire

La présence d'embolies vasculaires est significativement associée à la survie globale des chattes ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,52 lors d'absence d'invasion lymphovasculaire (Tableau CXXX, Figure 54). La survie globale médiane est au moins deux fois plus élevée en l'absence d'embolies vasculaires qu'en présence (449 jours contre 198 jours). De même, les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont plus élevées lorsqu'il n'y avait pas d'invasion lymphovasculaire (61% et 35% contre 32% et 14%).

Tableau CXXX - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Absence d'invasion lymphovasculaire	Invasion lymphovasculaire
Effectif	176	174
Délai médian de survie globale	449 jours	198 jours
Risque relatif	0,52 [0,41 - 0,66]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	61 %	32 %
Probabilité de survie à 2 ans	35 %	14 %

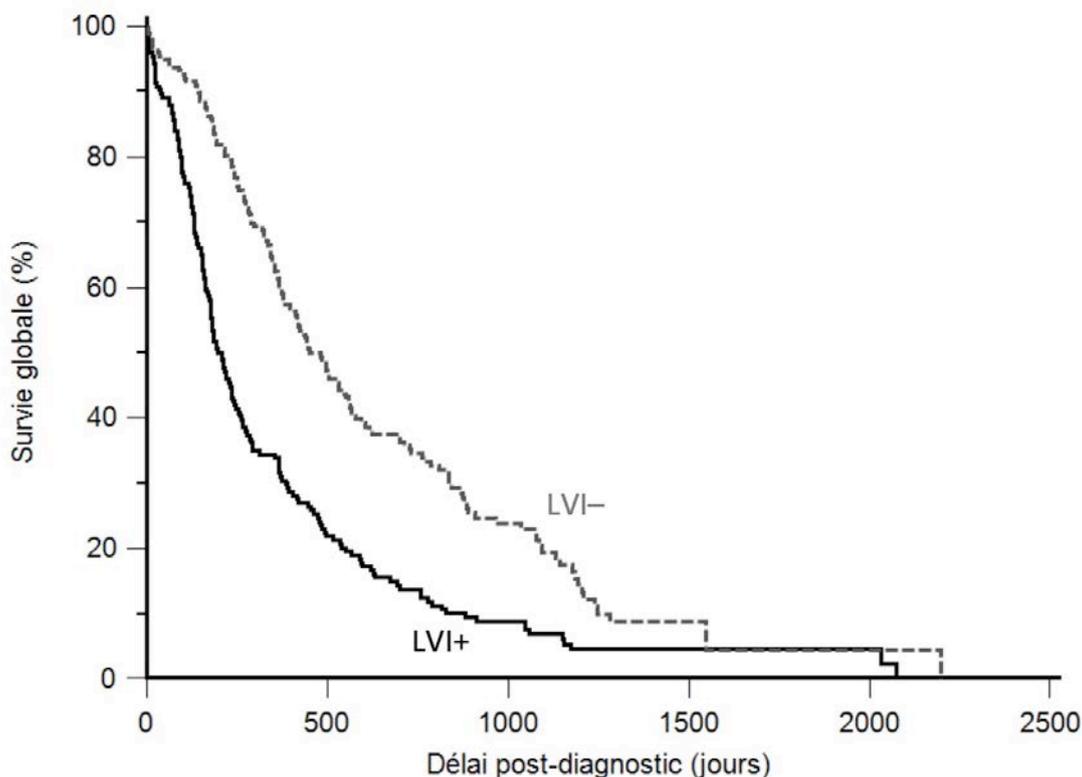


Figure 54 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

7. Ulcération cutanée

Le risque de décès toutes causes confondues est plus important lors d'ulcération cutanée en regard du carcinome ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,59 pour les carcinomes sans ulcération (Tableau CXXXI, Figure 55). La survie globale médiane est d'environ un an (373 jours) pour les carcinomes non ulcérés avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 52% (29% à deux ans). Lors d'ulcération cutanée, la survie globale médiane est de seulement 210 jours (sept mois) avec des probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic de 30% et 11%.

Tableau CXXXI - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	270	80
Délai médian de survie globale	373 jours	210 jours
Risque relatif	0,59 [0,43 - 0,80]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	52 %	30 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	11 %

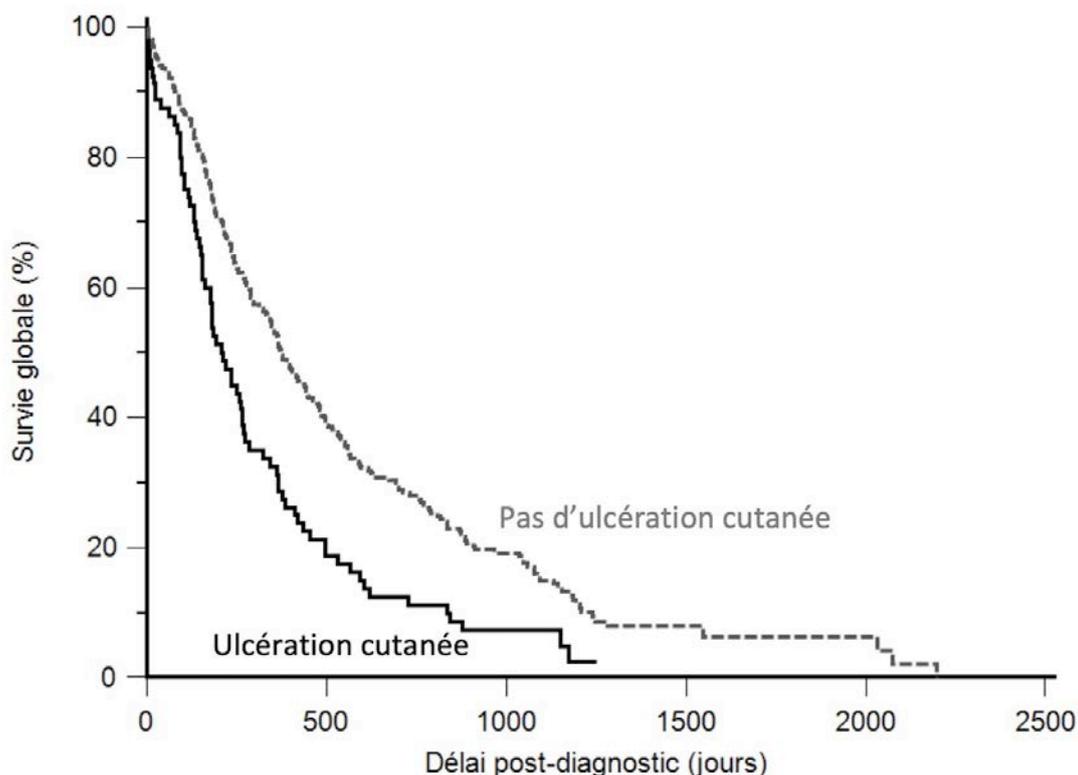


Figure 55 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

8. Infiltration dermique

La présence d'une infiltration dermique est significativement associée à un plus grand risque de décès toutes causes confondues ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,57 pour les carcinomes n'infiltrant pas le derme (Tableau CXXXII, Figure 56). La survie globale médiane est deux fois plus élevée lorsqu'il n'y a pas d'infiltration du derme (502 jours contre 248 jours lors d'infiltration). De même, le risque de décès pour les carcinomes infiltrant le derme est plus élevé (64% à un an et 83% à deux ans post-diagnostic) que ceux sans infiltration (respectivement 37 et 63%).

Tableau CXXXII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	136	214
Délai médian de survie globale	502 jours	248 jours
Risque relatif	0,57 [0,45 - 0,71]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	63 %	36 %
Probabilité de survie à 2 ans	37 %	17 %

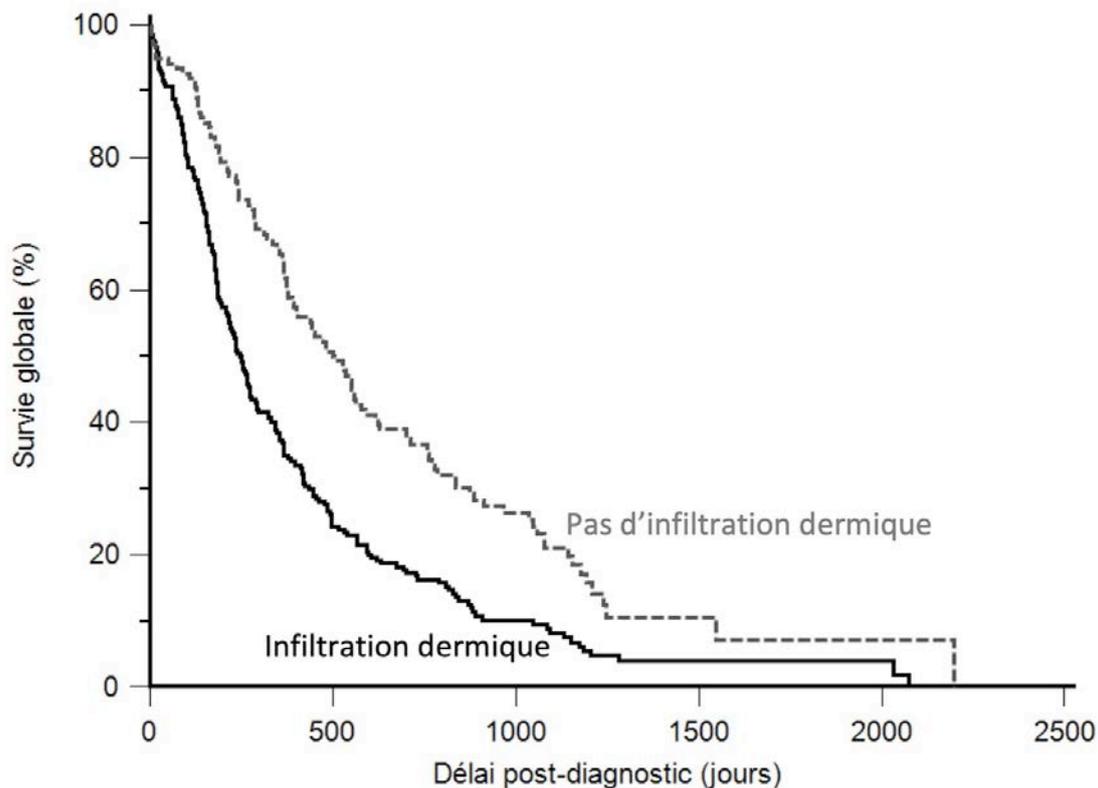


Figure 56 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

9. Statut des marges

Lorsque l'exérèse chirurgicale est jugée complète par le pathologiste (marges saines), la probabilité de survie globale est plus importante ($p=0,0008$, test du log-rank) avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 54% et 31% à deux ans (Tableau CXXXIII, Figure 57). Ces probabilités sont plus faibles si l'exérèse est incomplète (respectivement 41% et 18%). De même, la survie globale médiane est de 435 jours (un an et trois mois) lors d'exérèse complète alors qu'elle est seulement de 266 jours (un peu moins de neuf mois) lors d'exérèse incomplète.

Tableau CXXXIII - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

Statut des marges	Saines	Infiltrées
Effectif	171	179
Délai médian de survie globale	435 jours	266 jours
Risque relatif	1,00	1,45 [1,16 - 1,81]
Probabilité de survie à 1 an	54 %	41 %
Probabilité de survie à 2 ans	31 %	18 %

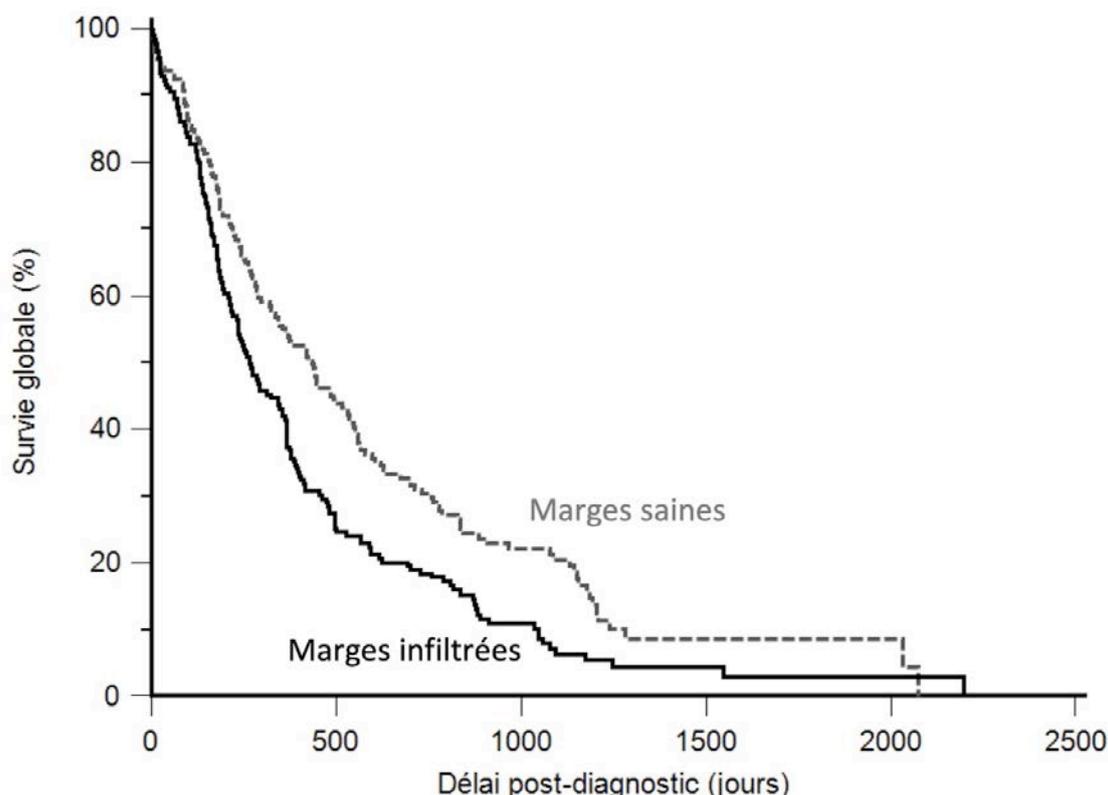


Figure 57 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'exérèse des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier)

10. Expression du récepteur à la progestérone PR

La positivité pour PR au seuil de 10% diminue considérablement le risque de décès toutes causes confondues ($p=0,0137$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,50 pour les carcinomes PR positifs (Tableau CXXXIV, Figure 58). La survie globale médiane est de 687 jours (un peu moins de deux ans) pour les carcinomes PR positifs avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 75% (44% à deux ans). Les carcinomes PR négatifs présentent des probabilités de survie globale bien plus faibles : 45% à un an et 24% à deux ans post-diagnostic, avec un délai médian de survie globale de 332 jours (onze mois).

Tableau CXXXIV - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	PR < 10%	PR ≥ 10%
Effectif	334	16
Délai médian de survie globale	332 jours	687 jours
Risque relatif	1,00	0,50 [0,33 - 0,77]
Probabilité de survie à 1 an	45 %	75 %
Probabilité de survie à 2 ans	24 %	44 %

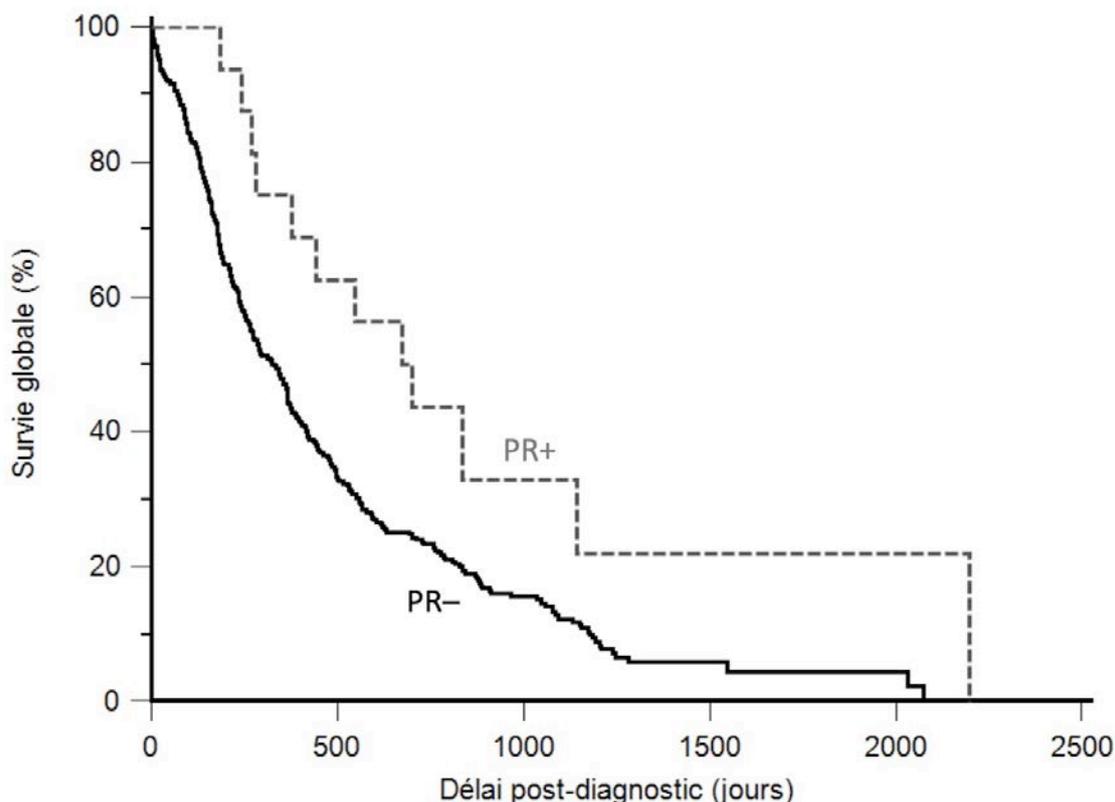


Figure 58 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

11. Expression du marqueur basal EGFR

Une forte expression du marqueur basal EGFR (dans plus de 60% des cellules tumorales) est significativement associée à un risque de décès toutes causes confondues plus important ($p=0,0231$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,77 pour les carcinomes EGFR-négatifs au seuil de 60% (Tableau CXXXV, Figure 59).

La survie globale médiane des chattes lorsque les carcinomes sont fortement positifs pour EGFR est de 237 jours (huit mois) alors qu'elle est de 383 jours (plus d'un an) pour les carcinomes négatifs. Les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont également plus faibles pour les carcinomes EGFR positifs (39% et 20%) que pour les carcinomes EGFR négatifs (53% et 29%).

Tableau CXXXV - Influence défavorable de la positivité pour EGFR au seuil de 60% sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	EGFR \leq 60%	EGFR > 60%
Effectif	192	158
Délai médian de survie globale	383 jours	237 jours
Risque relatif	0,77 [0,62 - 0,97]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	53 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	20 %

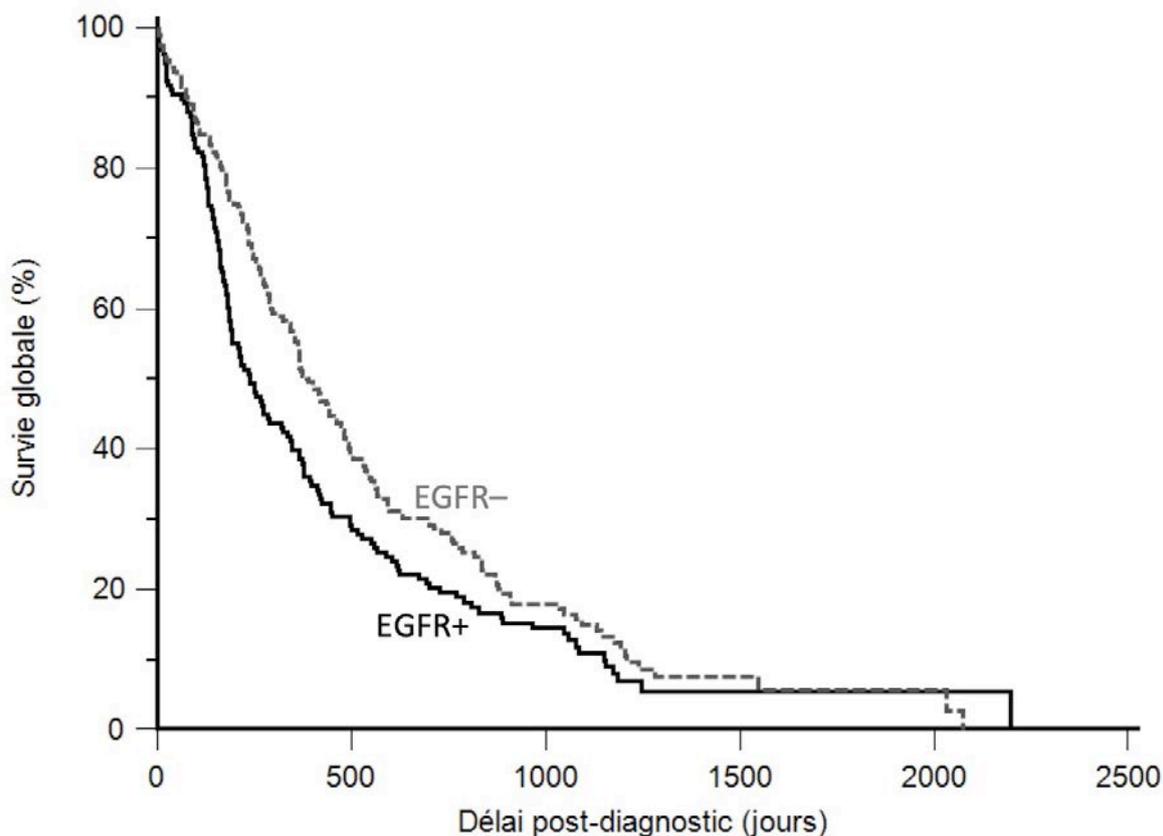


Figure 59 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour EGFR (courbe de Kaplan-Meier)

12. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère

L'inflammation modérée à sévère autour des carcinomes mammaires augmente le risque de décès des chattes toutes causes confondues ($p=0,0053$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,73 pour les carcinomes sans inflammation péri-tumorale significative (**Tableau CXXXVI, Figure 60**). Les carcinomes avec une inflammation péri-tumorale sont associés à une probabilité de survie de 41% un an après le diagnostic et de 21% deux ans après, avec une survie globale médiane de 252 jours (huit mois). Les carcinomes sans inflammation péri-tumorale sont associés à des probabilités de survie plus élevées à savoir 55% un an après le diagnostic et 30% deux ans après, avec une survie globale médiane de 424 jours (un an et deux mois).

Tableau CXXXVI -Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

Inflammation péri-tumorale	Absence à légère	Modérée à sévère
Effectif	145	205
Délai médian de survie globale	424 jours	252 jours
Risque relatif	0,73 [0,58 - 0,91]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	55 %	41 %
Probabilité de survie à 2 ans	30 %	21 %

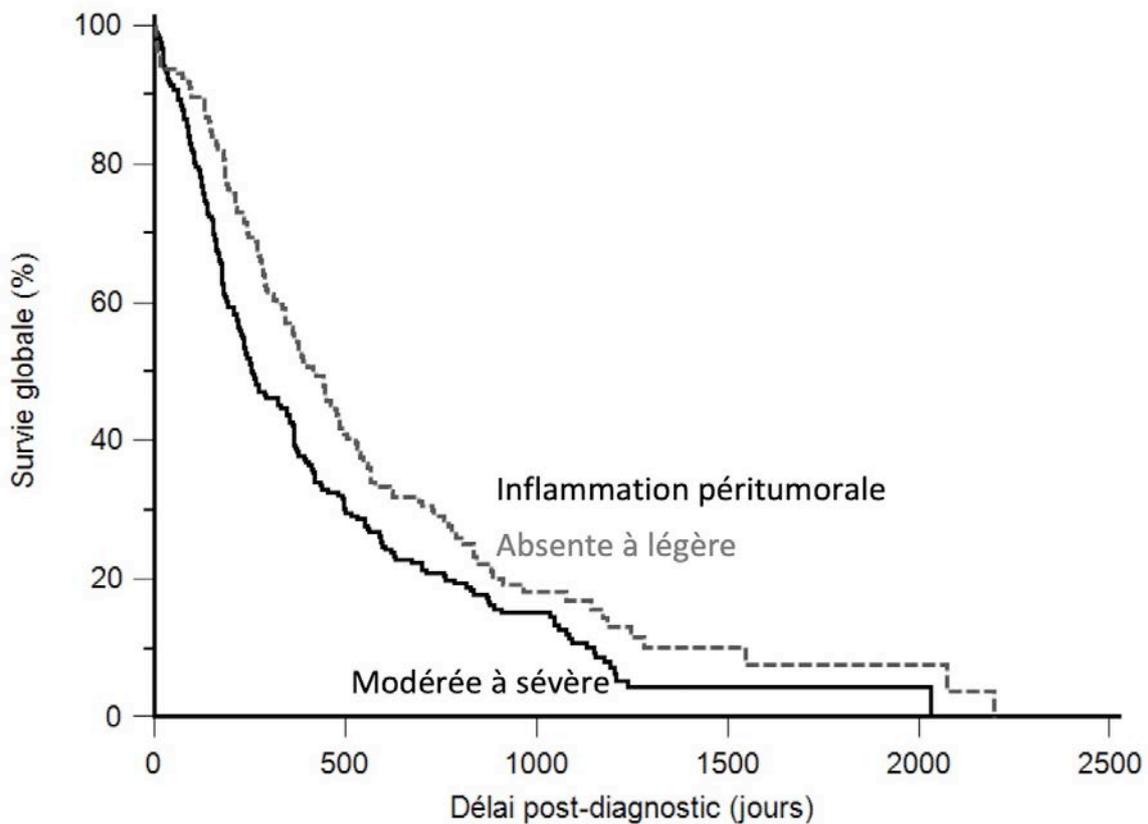


Figure 60 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

13. Inflammation intratumorale

Les carcinomes présentant une inflammation intratumorale sont associés à un risque de décès toutes causes confondues plus important ($p=0,0249$, test du log-rank) (Tableau CXXXVII, Figure 61). Une chatte sur deux survit un an après son diagnostic lorsque son carcinome n'a pas d'inflammation intratumorale, avec une survie globale médiane de 390 jours (13 mois). En revanche, lors d'inflammation intratumorale, la survie médiane est d'environ neuf mois avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 42%. A deux ans post-diagnostic, les probabilités sont respectivement de 29% et 22%.

Tableau CXXXVII -Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

Inflammation intratumorale	Absence	Présence
Effectif	137	213
Délai médian de survie globale	390 jours	273 jours
Risque relatif	1,00	1,30 [1,04 - 1,63]
Probabilité de survie à 1 an	54 %	42 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	22 %

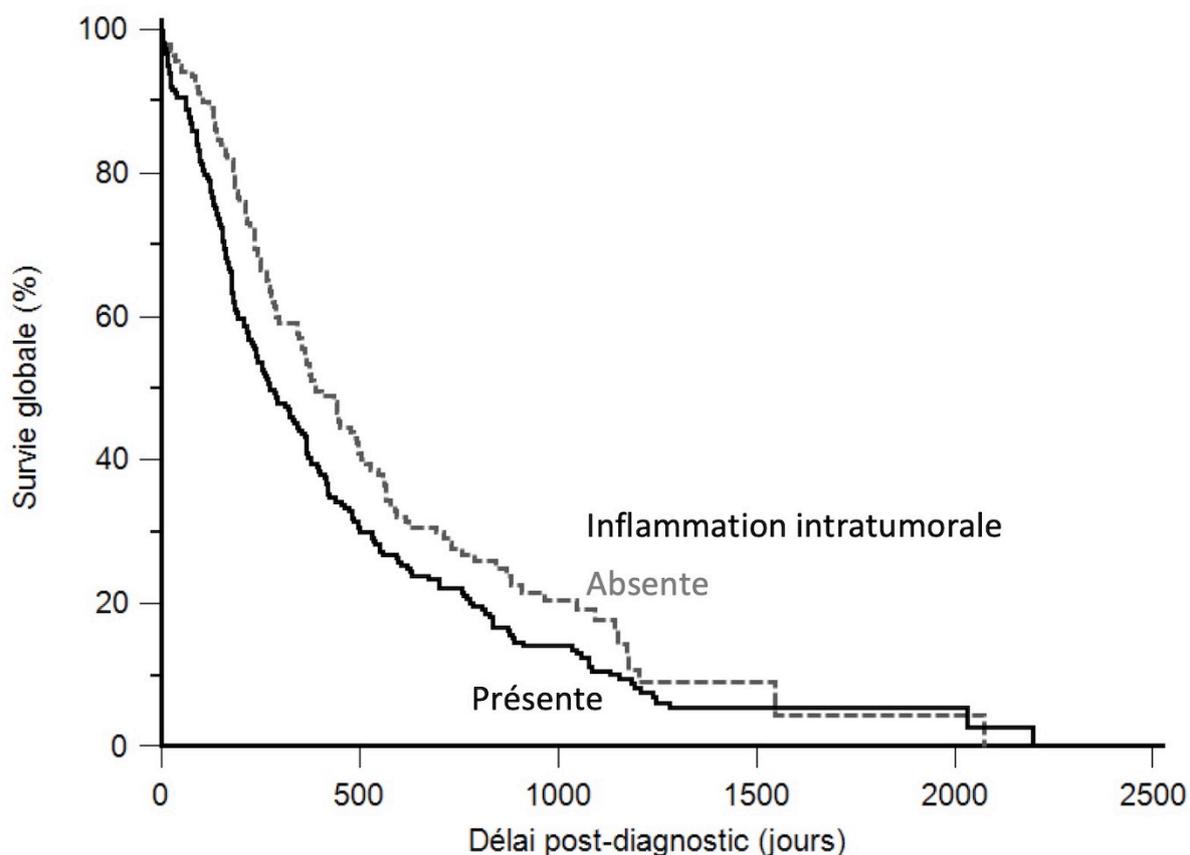


Figure 61 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)

14. Structures lymphoïdes tertiaires

La présence de TLS augmente le risque de décès qu'elle qu'en soit la cause ($p=0,0011$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,44 pour les carcinomes avec TLS (**Tableau CXXXVIII, Figure 62**). Les carcinomes sans TLS sont associés à une probabilité de survie des chattes de 55% un an après le diagnostic et de 29% deux ans après, avec une survie globale médiane de 400 jours (un an et un mois). La présence de TLS diminue ces probabilités de survie qui passent à 36% un an après le diagnostic et à 19% deux ans après, avec une survie globale médiane de seulement 231 jours (un peu moins de huit mois).

Tableau CXXXVIII - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte totale

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	191	159
Délai médian de survie globale	400 jours	231 jours
Risque relatif	1,00	1,44 [1,15 - 1,81]
Probabilité de survie à 1 an	55 %	36 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	19 %

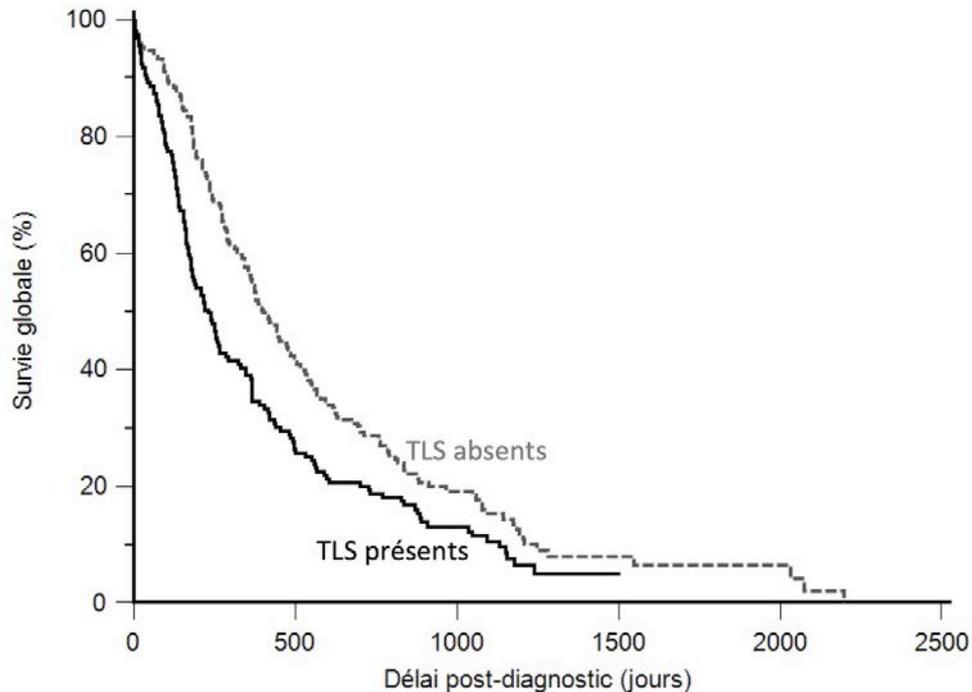


Figure 62 - Survie globale des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimations de la survie globale des chattes par analyses multivariées

Quatorze paramètres étaient significativement associés à la survie globale des chattes par analyse univariée : l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère, l'inflammation intratumorale, les TLS, le caractère stérilisé des chattes, la taille pathologique du carcinome (en mm et aux seuils de 10 et 20 mm), le stade ganglionnaire, les métastases à distance au diagnostic, le grade histologique, l'invasion lymphovasculaire, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique, le statut des marges, la positivité pour PR au seuil de 10% et la positivité pour EGFR au seuil de 60%.

1. Modèle comprenant l'inflammation péri-tumorale

Six de ces facteurs se sont révélés être des covariables indépendantes et significativement associées au risque de décès toutes causes confondues (**Tableau CXXXIX**) : l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm, le stade ganglionnaire pathologique, la présence de métastases à distance, l'infiltration dermique et la positivité pour EGFR au seuil de 60%. ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Tableau CXXXIX - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à faible	0,78 [0,62 - 0,98]	0,0347
	Modérée à sévère	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,42 [1,13 - 1,79]	0,0032
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,42 [1,11 - 1,82]	0,006
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	2,67 [1,30 - 5,48]	0,008
Infiltration dermique	Absence	0,69 [0,54 - 0,89]	0,0037
	Présence	1,00	-
EGFR	≤ 60%	0,78 [0,63 - 0,98]	0,036
	> 60%	1,00	-

Les carcinomes sans inflammation péri tumorale significative sont associés à un risque plus faible de décès toutes causes confondues (HR = 0,78). Les carcinomes de grande taille sont associés à un risque 1,42 fois plus élevé de décès par rapport aux carcinomes de moins de 20 mm. Lorsque les carcinomes présentent des métastases (ganglionnaires ou à distance) au diagnostic, les risques de décès sont respectivement 1,42 et 2,67 fois plus élevés que lorsqu'il n'y en a pas. Une absence d'infiltration dermique diminue ce risque (HR = 0,69) tout comme la négativité pour EGFR au seuil de 60% (HR = 0,78).

Ainsi, le risque de décès, quelle qu'en soit la cause, des chattes présentant un carcinome mammaire invasif est lié au stade TNM, à l'infiltration dermique, à l'expression d'EGFR et fait intervenir l'inflammation péri tumorale, facteur de mauvais pronostic indépendamment de tous ces facteurs.

2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale

Parmi les quatorze paramètres significativement associés à la survie globale des chattes par analyse univariée, sept facteurs se sont révélés être des covariables indépendantes et significativement associées au risque de décès toutes causes confondues (**Tableau CXL**) : l'inflammation intratumorale, le stade ganglionnaire pathologique, la présence de métastases à distance, le grade histologique, l'infiltration dermique, le statut des marges et la positivité pour EGFR au seuil de 60% ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Dans ce modèle, les carcinomes qui présentent une inflammation intratumorale sont associés à un risque de décès 1,27 fois plus important que ceux qui n'en présentent pas.

Tableau CXL - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation intratumorale	Absence	1,00	-
	Présence	1,27 [1,00 - 1,59]	0,0468
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,47 [1,15 - 1,87]	0,0024
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	2,17 [1,05 - 4,47]	0,0372
Grade histologique	I et II	1,00	-
	III	1,34 [1,07 - 1,68]	0,0118
Infiltration dermique	Absence	0,62 [0,49 - 0,78]	0,0001
	Présence	1,00	-
EGFR	≤ 60%	0,79 [0,63 - 0,99]	0,0447
	> 60%	1,00	-
Statut des marges	Saines	1,00	-
	Infiltrées	1,36 [1,08 - 1,70]	0,0083

Lorsque les carcinomes présentent des métastases au diagnostic (ganglionnaires ou à distance), les risques de décès sont respectivement 1,47 et 2,17 fois plus élevés que lorsqu'il n'y en a pas. La sévérité du grade histologique augmente également ce risque de décès (HR = 1,34 pour les carcinomes de grade III) tout comme une exérèse tumorale incomplète (HR = 1,36). En revanche, une absence d'infiltration dermique tout comme la négativité pour EGFR au seuil de 60% améliorent les probabilités de survie globale des chattes (respectivement HR = 0,62 et HR = 0,79).

Ainsi, l'inflammation intratumorale, indépendamment de la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, du grade histologique, de la présence d'infiltration dermique, du statut des marges et de la surexpression d'EGFR, est un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne la survie globale des chattes.

3. Modèle comprenant les TLS

L'analyse de survie multivariée a montré que parmi les 14 facteurs associés à la survie globale des chattes, sept covariables indépendantes étaient significativement associées à un plus grand risque de décès toutes causes confondues (**Tableau CXLI**) : les structures lymphoïdes tertiaires, la taille tumorale, le stade ganglionnaire, la présence de métastases à distance au diagnostic, le grade histologique, l'infiltration dermique et la surexpression d'EGFR (**p<0,0001**, modèle de Cox).

Les carcinomes avec TLS sont associés à un risque de décès 1,59 fois plus élevé que les carcinomes sans TLS.

Tableau CXLI - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,59 [1,26 - 1,99]	0,0001
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,46 [1,15 - 1,84]	0,002
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,57 [1,22 - 2,01]	0,0005
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	2,14 [1,04 - 4,44]	0,041
Grade histologique	I et II	1,00	-
	III	1,28 [1,02 - 1,60]	0,0357
Infiltration dermique	Absence	0,71 [0,56 - 0,91]	0,0077
	Présence	1,00	-
EGFR	≤ 60%	0,76 [0,61 - 0,96]	0,0203
	> 60%	1,00	-

De même, les carcinomes de grande taille sont associés à une mortalité 1,46 fois plus élevée par rapport à ceux de moins de 20 mm. Lorsque des métastases ganglionnaires ou à distance sont présentes, le risque de décès toutes causes confondues est multiplié respectivement par 1,57 et 2,14. Un grade histologique de III multiplie aussi ce risque par 1,28. En revanche, l'absence d'infiltration du derme et la négativité pour EGFR augmentent les probabilités de survie (HR = 0,71 lors d'absence d'infiltration du derme et HR = 0,76 pour les carcinomes EGFR-négatifs).

Ainsi, les carcinomes EGFR-négatifs de petite taille, sans TLS, sans métastase ganglionnaire ou à distance, de faible grade histologique et sans infiltration dermique constituent le groupe avec les meilleures chances de survie globale. Les structures lymphoïdes tertiaires sont donc un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie globale des chattes.

III. Survie spécifique

La survie spécifique correspond au temps écoulé entre le diagnostic de carcinome mammaire et le décès de l'animal dû à la tumeur. La survie spécifique médiane de la cohorte des 350 chattes est de 416 jours (environ un an et deux mois). Une chatte sur deux (46%) meurt de son cancer dans l'année suivant le diagnostic du carcinome mammaire, et 65% dans les deux ans (**Figure 63**).

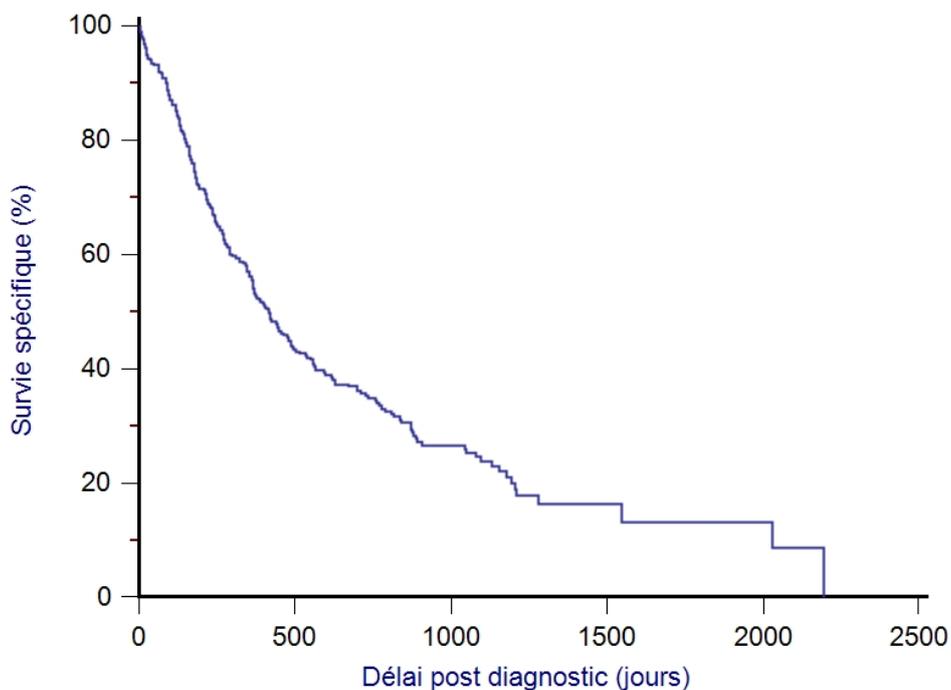


Figure 63 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée

La survie spécifique des chattes est significativement influencée par :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- la présence de métastases à distance au diagnostic
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- le statut des marges (exérèse complète ou non)
- l'expression du récepteur PR
- l'inflammation péri tumorale
- l'inflammation intratumorale
- la présence de TLS.

1. Stérilisation des chattes

La stérilisation, quel que soit l'âge auquel elle a été réalisée, augmente les probabilités de survie spécifique des chattes ($p=0,0038$, test du log-rank) avec une probabilité de 59% à un an post-diagnostic et de 40% deux ans après (respectivement 47% et 25% pour les femelles entières) (**Tableau CXLII, Figure 64**). La survie spécifique médiane des chattes entières est de 345 jours (un peu moins d'un an) alors qu'elle est de 473 jours (un an et quatre mois) pour les femelles stérilisées.

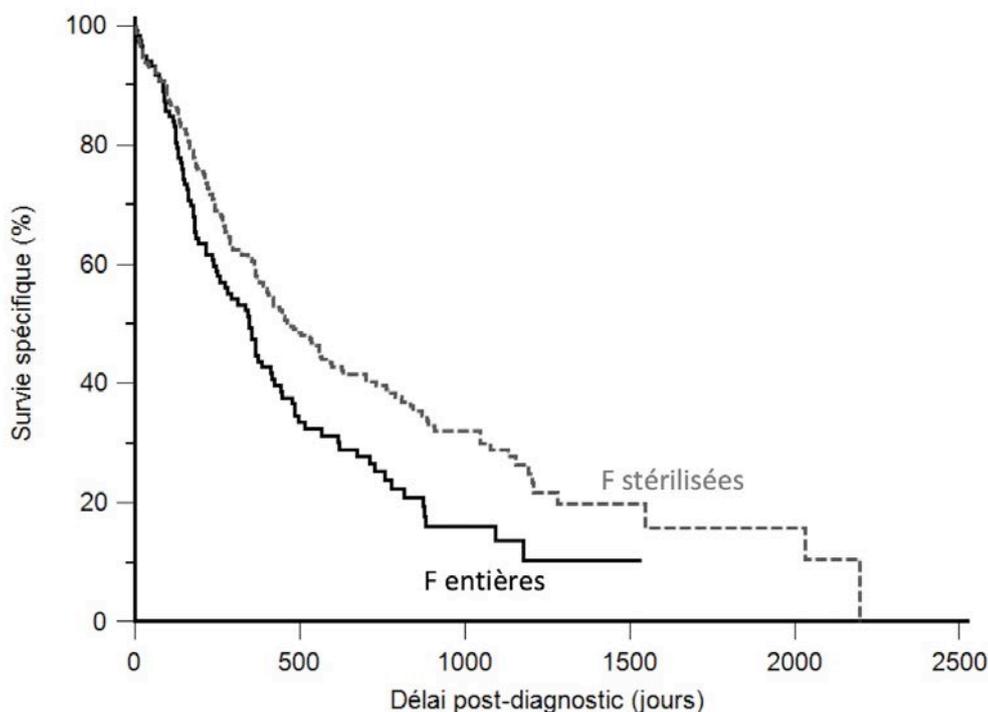


Figure 64 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

Tableau CXLII - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	123	227
Délai médian de survie spécifique	345 jours	473 jours
Risque relatif	1,00	0,68 [0,51 - 0,90]
Probabilité de survie à 1 an	47 %	59 %
Probabilité de survie à 2 ans	25 %	40 %

2. Taille tumorale pathologique

La taille pathologique du carcinome prend une part très importante dans la survie spécifique des chattes ($p<0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CXLIII**). Pour une augmentation d'un millimètre de la taille tumorale, le risque de décès lié au cancer augmente de 5,8%.

Tableau CXLIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	294	1,0579 [1,0374 - 1,0788]

La taille tumorale au seuil de 20 mm influence également la survie spécifique des chattes ($p < 0,0001$, test du log-rank) (**Tableau CXLIV, Figure 65**). En effet, la survie spécifique médiane est de 558 jours (un peu plus d'un an et demi) lorsque le carcinome mesure moins de 20 mm alors qu'elle est divisée par deux (survie spécifique médiane de neuf mois) pour les carcinomes de grande taille. Une chatte sur trois avec un carcinome de petite taille meurt de son cancer un an après son diagnostic (probabilité de survie spécifique de 68%) alors que plus d'une chatte sur deux avec un carcinome de plus de 20 mm décède du cancer dans l'année post-diagnostic.

Tableau CXLIV - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	178	169
Délai médian de survie spécifique	558 jours	272 jours
Risque relatif	1,00	1,76 [1,35 - 2,29]
Probabilité de survie à 1 an	68 %	41 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	28 %

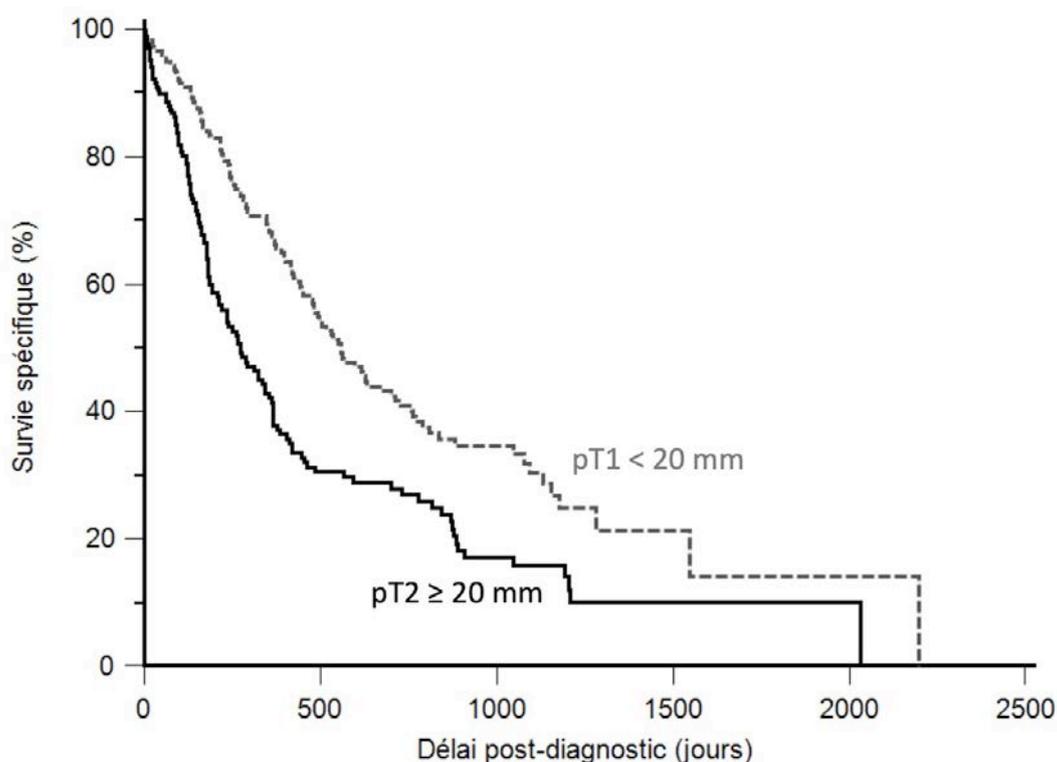


Figure 65 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

La présence de métastases ganglionnaires au diagnostic est associée à des probabilités de survie spécifique significativement plus faibles ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 1,84 et une médiane de survie de seulement 244 jours (huit mois) (**Tableau CXLV, Figure 66**). Un an après le diagnostic, 38% des chattes qui présentaient un carcinome dont le stade ganglionnaire était négatif sont décédées de leur cancer contre 63% des chattes si le stade ganglionnaire était positif.

Tableau CXLV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	248	102
Délai médian de survie spécifique	514 jours	244 jours
Risque relatif	1,00	1,84 [1,35 - 2,50]
Probabilité de survie à 1 an	62 %	37 %
Probabilité de survie à 2 ans	43 %	18 %

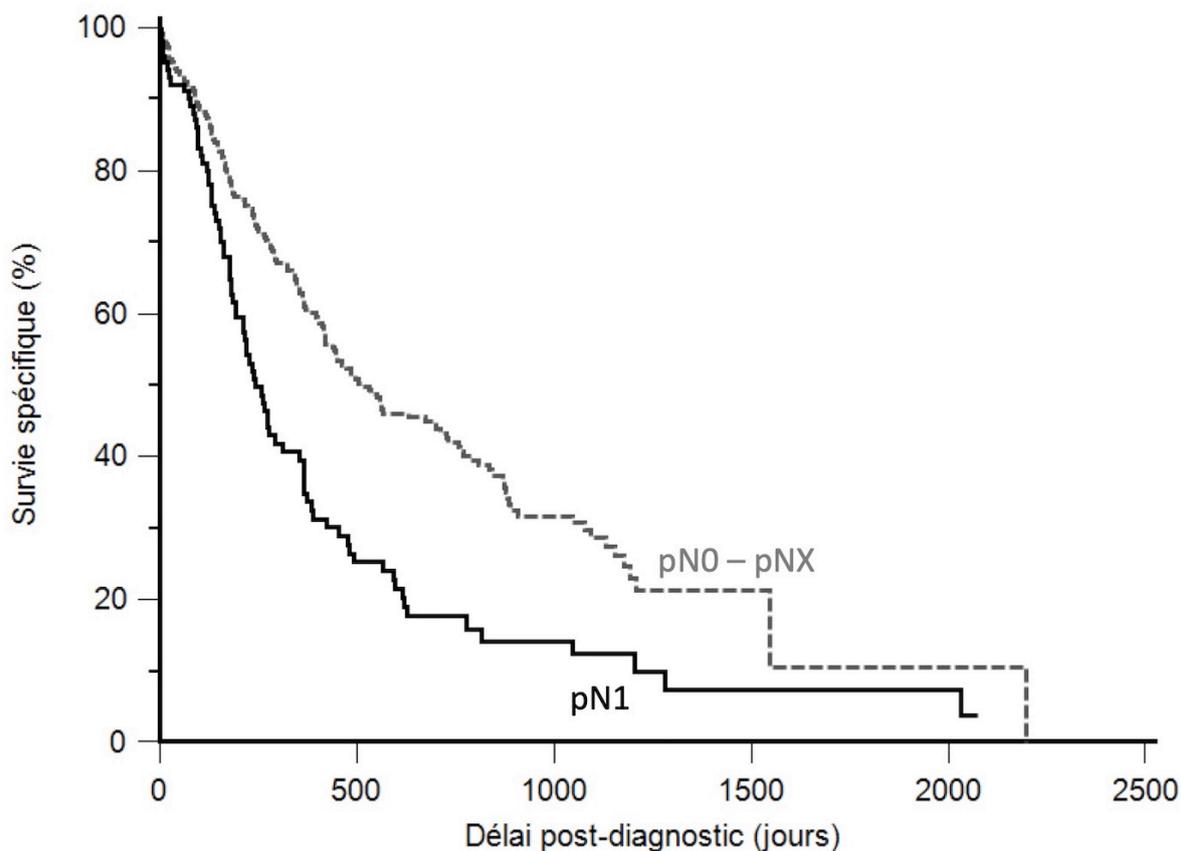


Figure 66 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Métastases à distance au diagnostic

La présence de métastases à distance au diagnostic est associée à des probabilités de survie spécifique significativement plus faibles ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 4 et une médiane de survie de seulement 127 jours (quatre mois) (**Tableau CXLVI, Figure 67**). Aucune chatte avec des métastases à distance au diagnostic n'a survécu plus d'un an.

Tableau CXLVI - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	M0 - MX	M1
Effectif	342	8
Délai médian de survie spécifique	420 jours	127 jours
Risque relatif	1,00	3,99 [1,01 - 15,8]
Probabilité de survie à 1 an	56 %	0 %
Probabilité de survie à 2 ans	36 %	0 %

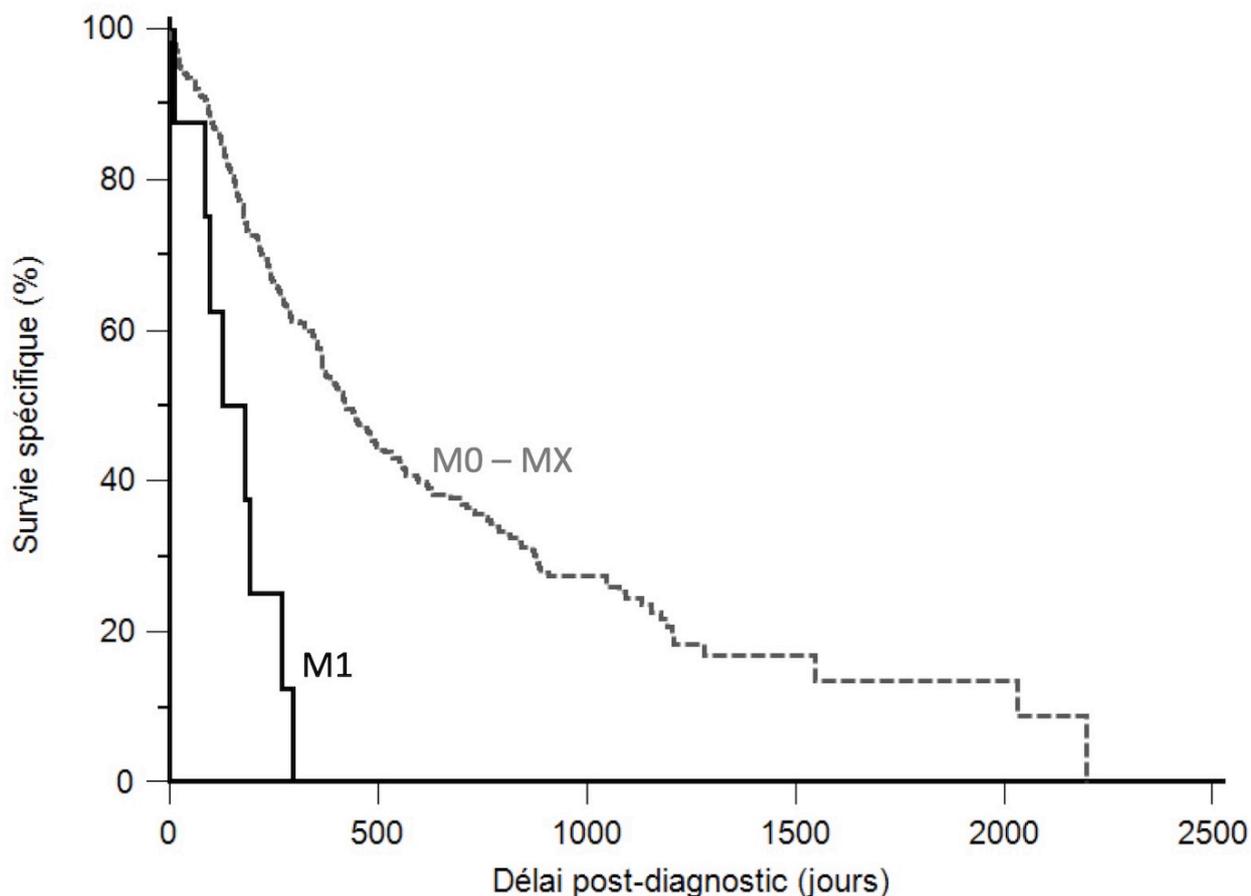


Figure 67 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

5. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes avec une invasion lymphovasculaire sont associés à des probabilités de survie spécifique significativement plus faibles ($p < 0,0001$, test du log-rank) (Tableau CXLVII, Figure 68). La médiane de survie spécifique des chattes dont le carcinome présente une invasion lymphovasculaire est de seulement 236 jours (sept mois) soit une durée trois fois plus courte par rapport à celle des chattes avec un carcinome sans invasion lymphovasculaire (727 jours soit deux ans).

Tableau CXLVII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	176	174
Délai médian de survie spécifique	727 jours	236 jours
Risque relatif	0,46 [0,35 - 0,59]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	69 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	50 %	20 %

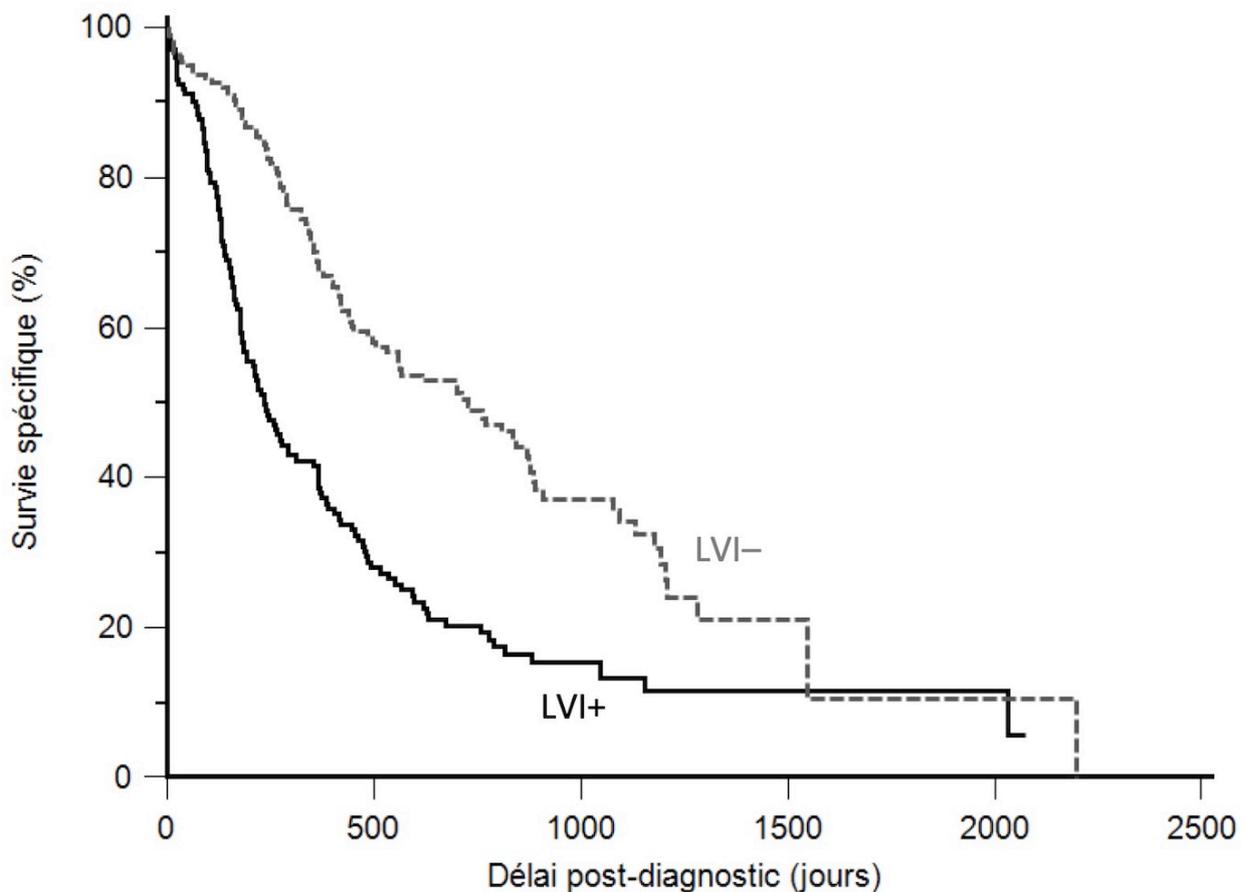


Figure 68 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

6. Ulcération cutanée

Le risque de décès lié au carcinome est plus important lorsqu'une ulcération cutanée est présente ($p=0,0024$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,63 pour les carcinomes non ulcérés (**Tableau CXLVIII, Figure 69**). La survie spécifique médiane est de 478 jours (un an et quatre mois) pour les carcinomes sans ulcération avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 59%. Lors d'ulcération cutanée, la survie médiane est de seulement 249 jours (huit mois) et la probabilité de survie un an après le diagnostic est la même que la probabilité de survie à deux ans post-diagnostic en l'absence d'ulcération (38%).

Tableau CXLVIII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	270	80
Délai médian de survie spécifique	478 jours	249 jours
Risque relatif	0,63 [0,45 - 0,89]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	59 %	38 %
Probabilité de survie à 2 ans	38 %	24 %

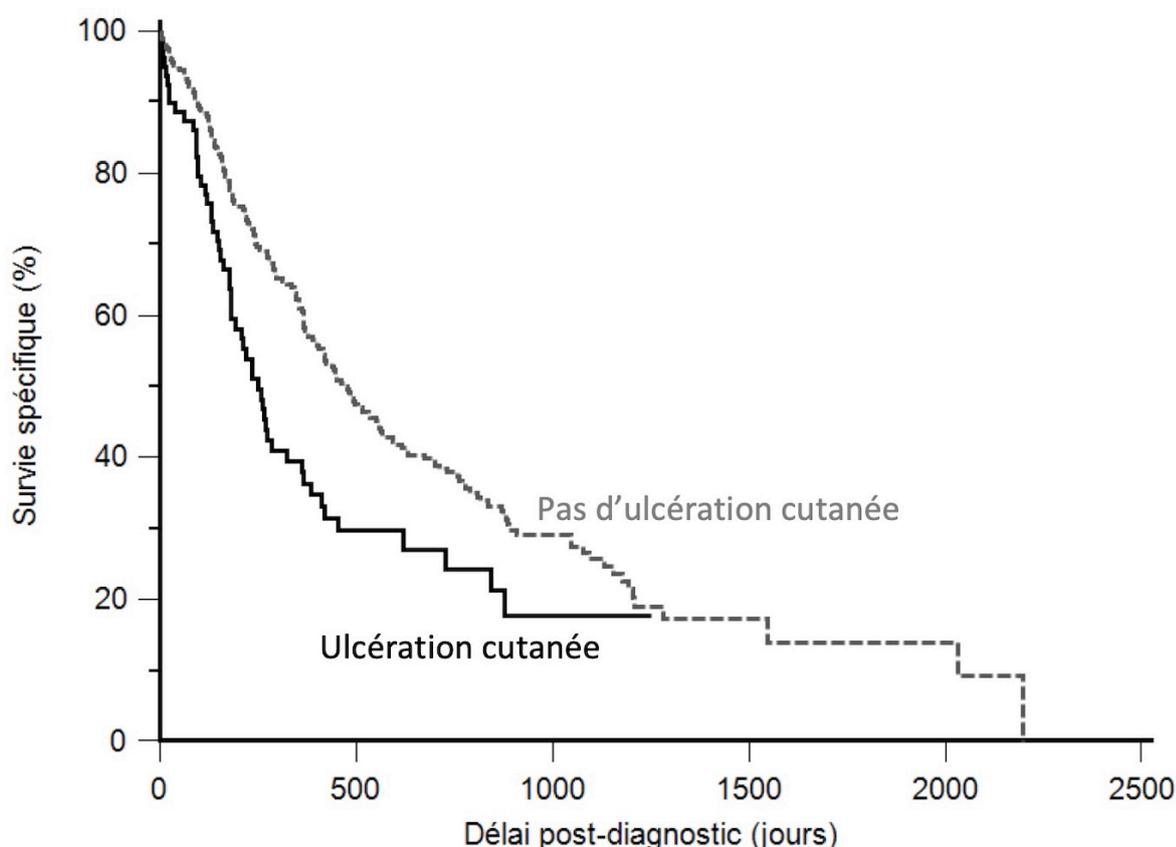


Figure 69 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

7. Infiltration dermique

La présence d'une infiltration dermique augmente significativement le risque de décès lié au cancer ($p < 0,0001$, test du log-rank) (**Tableau CXLIX, Figure 70**). La survie spécifique médiane lors d'infiltration dermique est de 297 jours (dix mois). Cette valeur est multipliée par plus de deux lorsque le carcinome n'infiltré pas le derme (médiane de 712 jours soit presque deux ans). A un an post-diagnostic, 2 chattes sur 3 survivent à leur carcinome lorsque celui-ci n'infiltré pas le derme alors qu'une chatte sur deux seulement survit lors d'infiltration dermique.

Tableau CXLIX - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	136	214
Délai médian de survie spécifique	712 jours	297 jours
Risque relatif	0,52 [0,40 - 0,67]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	69 %	44 %
Probabilité de survie à 2 ans	49 %	26 %

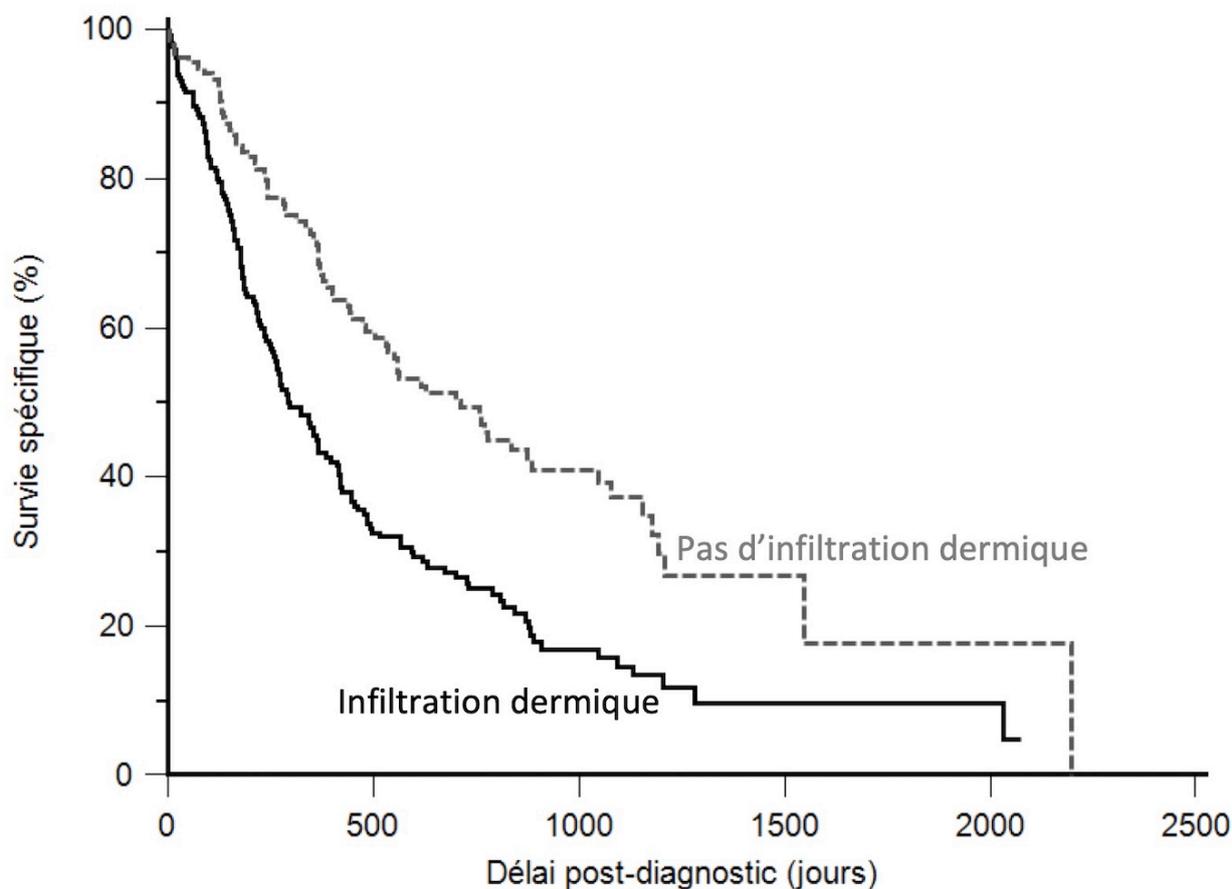


Figure 70 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

8. Statut des marges

L'exérèse tumorale complète (marges saines sur coupe histologique) diminue le risque de décès lié au cancer ($p=0,0104$, test du log-rank) avec une probabilité de survie spécifique à un an post-diagnostic de 62% et 41% à deux ans (**Tableau CL, Figure 71**). Ces probabilités sont plus faibles si l'exérèse est incomplète (respectivement 47% et 30%). De même, la survie spécifique médiane est de 536 jours (un an et demi) lors d'exérèse tumorale complète alors qu'elle est seulement de 354 jours (environ un an) lors d'exérèse incomplète.

Tableau CL - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Statut des marges	Saines	Infiltrées
Effectif	171	179
Délai médian de survie spécifique	536 jours	354 jours
Risque relatif	1,00	1,39 [1,08 - 1,80]
Probabilité de survie à 1 an	62 %	47 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	30 %

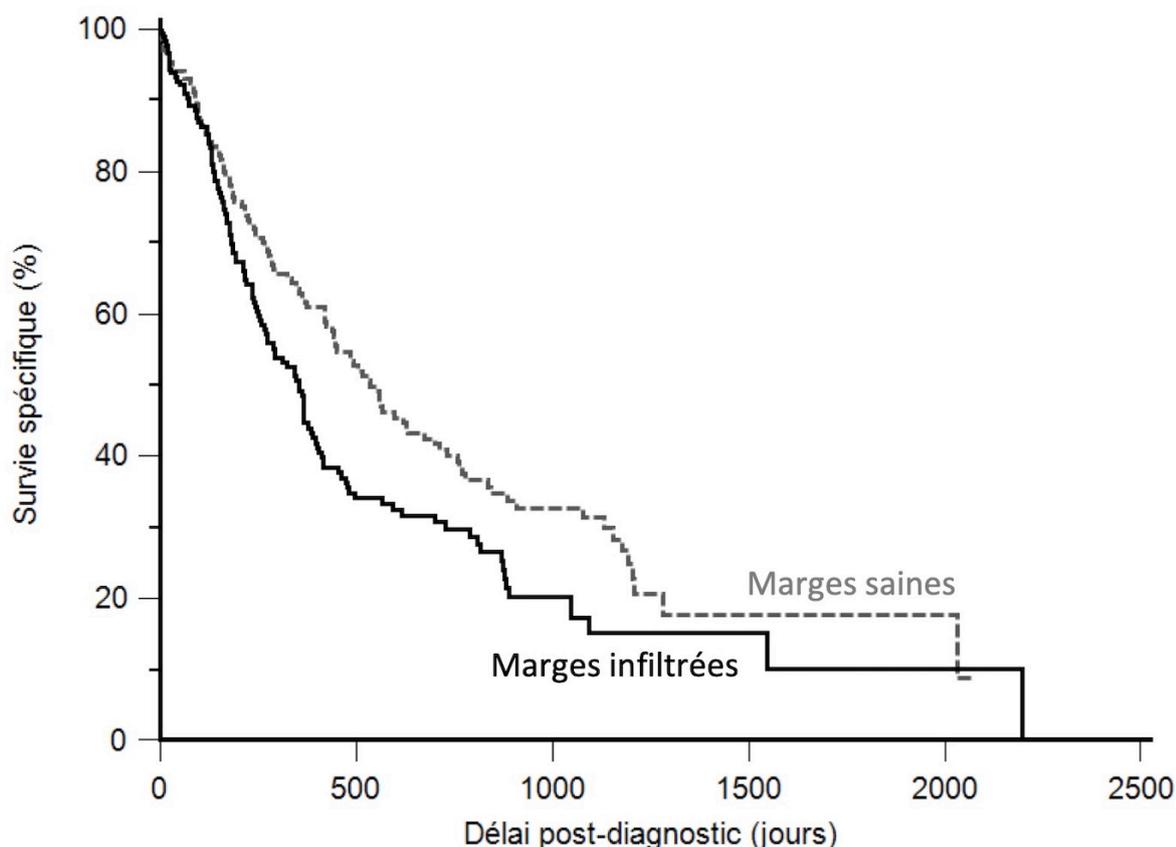


Figure 71 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier)

9. Expression du récepteur à la progestérone PR

La positivité pour PR au seuil de 10% augmente considérablement les probabilités de survie spécifique des chattes ($p=0,0019$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,28 pour les carcinomes PR-positifs (Tableau CLI, Figure 72). La survie spécifique médiane est d'environ 6 ans pour les carcinomes PR positifs soit une durée 5,5 fois supérieure à celle des carcinomes PR-négatifs (398 jours). La probabilité de survie spécifique des chattes à un an post-diagnostic est de 86% pour les carcinomes PR-positifs (70% à deux ans) alors qu'elle est de 53% pour les carcinomes PR-négatifs (34% à deux ans post-diagnostic).

Tableau CLI - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	PR < 10%	PR ≥ 10%
Effectif	334	16
Délai médian de survie spécifique	398 jours	2195 jours
Risque relatif	1,00	0,28 [0,17 - 0,46]
Probabilité de survie à 1 an	53 %	86 %
Probabilité de survie à 2 ans	34 %	70 %

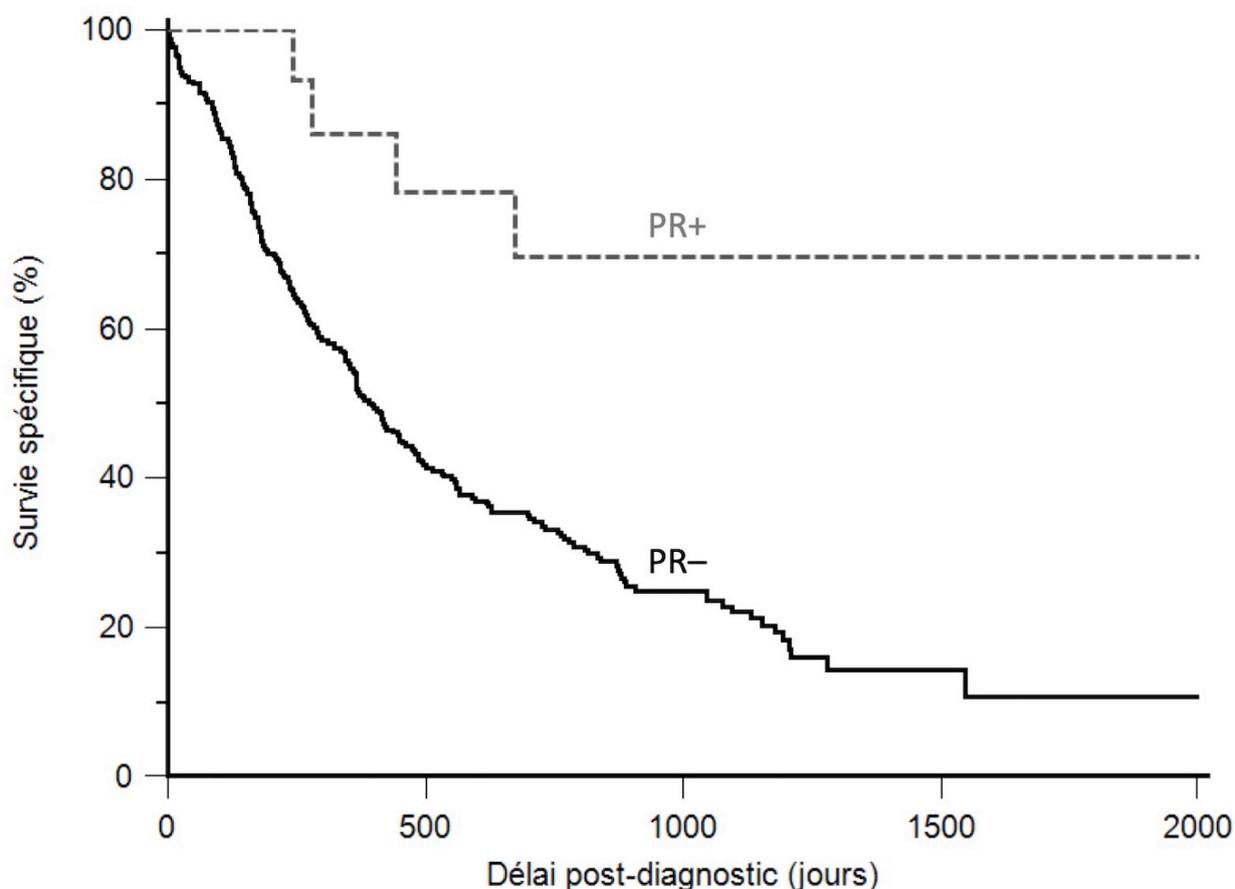


Figure 72 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

10. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère

La présence d'une inflammation péri-tumorale modérée à sévère diminue les probabilités de survie spécifique des chattes ($p=0,0020$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,66 pour les carcinomes sans inflammation péri-tumorale significative (**Tableau CLII, Figure 73**). A un an post-diagnostic, le risque de décès lié au cancer est de 36% lorsqu'il n'y a pas d'inflammation et de 52% pour les carcinomes présentant une inflammation péri-tumorale. Ces valeurs sont respectivement de 57% et de 70% deux ans après le diagnostic. La médiane de survie spécifique des chattes est plus élevée (un an et demi) en l'absence d'inflammation péri-tumorale notable qu'en sa présence (médiane de survie d'un an).

Tableau CLII - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Inflammation péri-tumorale	Absence à légère	Modérée à sévère
Effectif	145	205
Délai médian de survie spécifique	536 jours	355 jours
Risque relatif	0,66 [0,51 - 0,86]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	64 %	48 %
Probabilité de survie à 2 ans	43 %	30 %

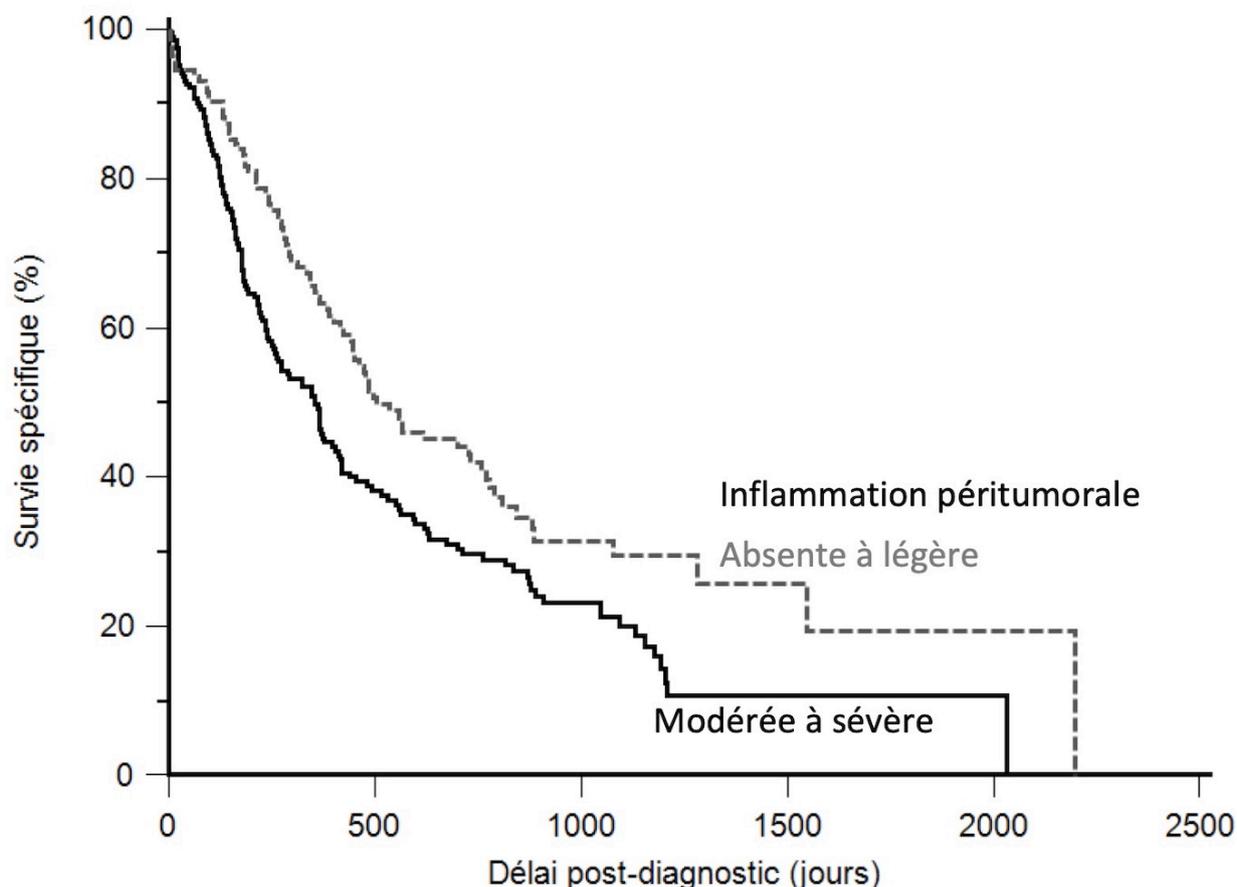


Figure 73 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

11. Inflammation intratumorale

La présence d'une infiltration intratumorale diminue les probabilités de survie spécifique des chattes ($p=0,0044$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 1,5 pour les chattes dont le carcinome présente une inflammation intratumorale (**Tableau CLIII, Figure 74**). A un an post-diagnostic, 65% des chattes avec un carcinome sans infiltration intratumorale ne sont pas mortes de leur carcinome mammaire contre 48% lorsqu'une inflammation intratumorale était présente. Ces valeurs sont respectivement de 43% et de 30% deux ans après le diagnostic.

Tableau CLIII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

Inflammation intratumorale	Absence	Présence
Effectif	137	213
Délai médian de survie spécifique	561 jours	355 jours
Risque relatif	1,00	1,48 [1,14 - 1,92]
Probabilité de survie à 1 an	65 %	48 %
Probabilité de survie à 2 ans	43 %	30 %

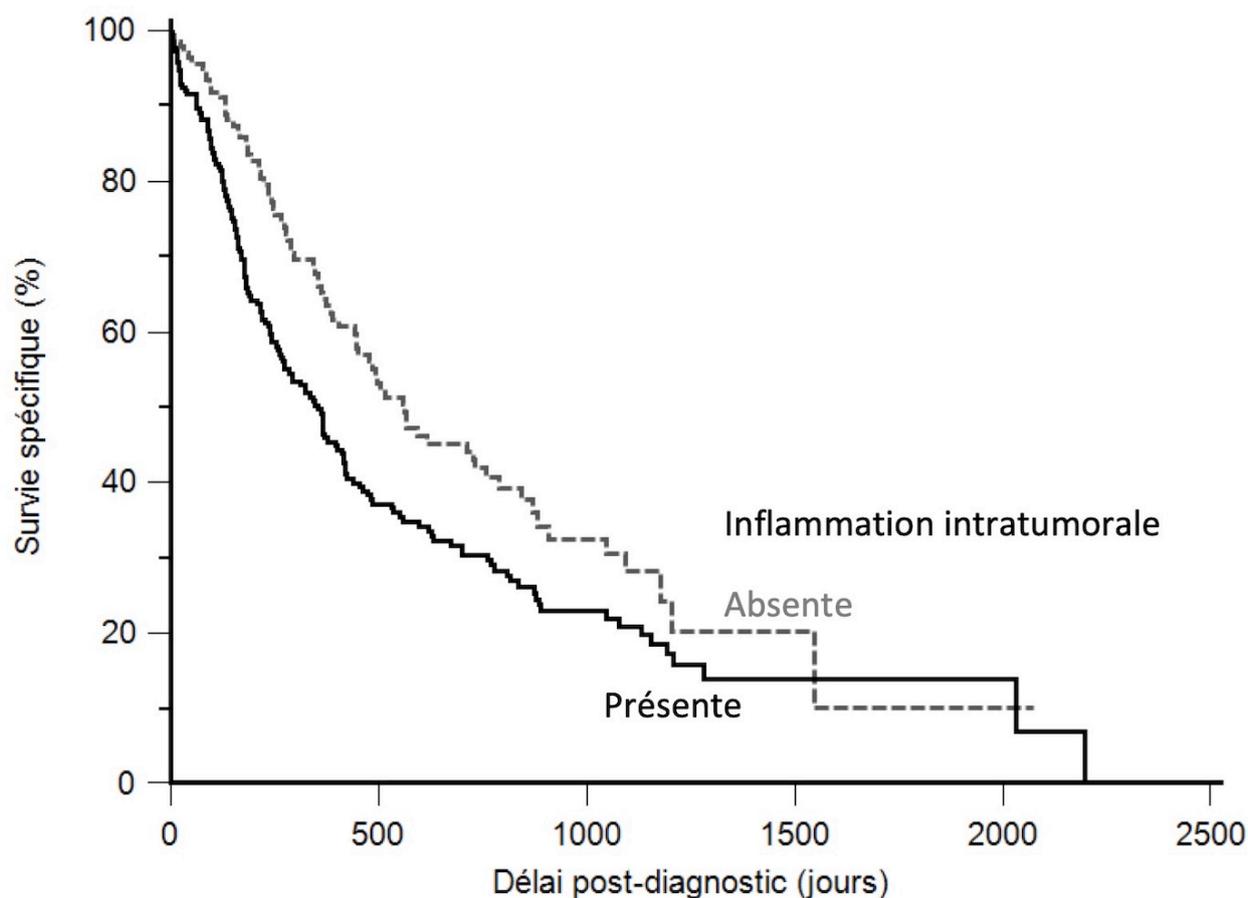


Figure 74 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)

12. Structures lymphoïdes tertiaires

La présence de TLS multiplie par 1,59 le risque de décès dû au carcinome ($p=0,0003$, test du log-rank) (Tableau CLIV, Figure 75). Les carcinomes sans TLS sont associés à une probabilité de survie spécifique de 63% un an après le diagnostic et de 41% deux ans après, avec une survie spécifique médiane de 514 jours (un an et 5 mois). Au contraire, la présence de TLS diminue ces probabilités de survie qui passent à 44% un an après le diagnostic et à 28% deux ans après, avec une survie spécifique médiane de seulement 283 jours (un peu plus de neuf mois).

Tableau CLIV - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte totale

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	191	159
Délai médian de survie spécifique	514 jours	283 jours
Risque relatif	1,00	1,59 [1,22 - 2,07]
Probabilité de survie à 1 an	63 %	44 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	28 %

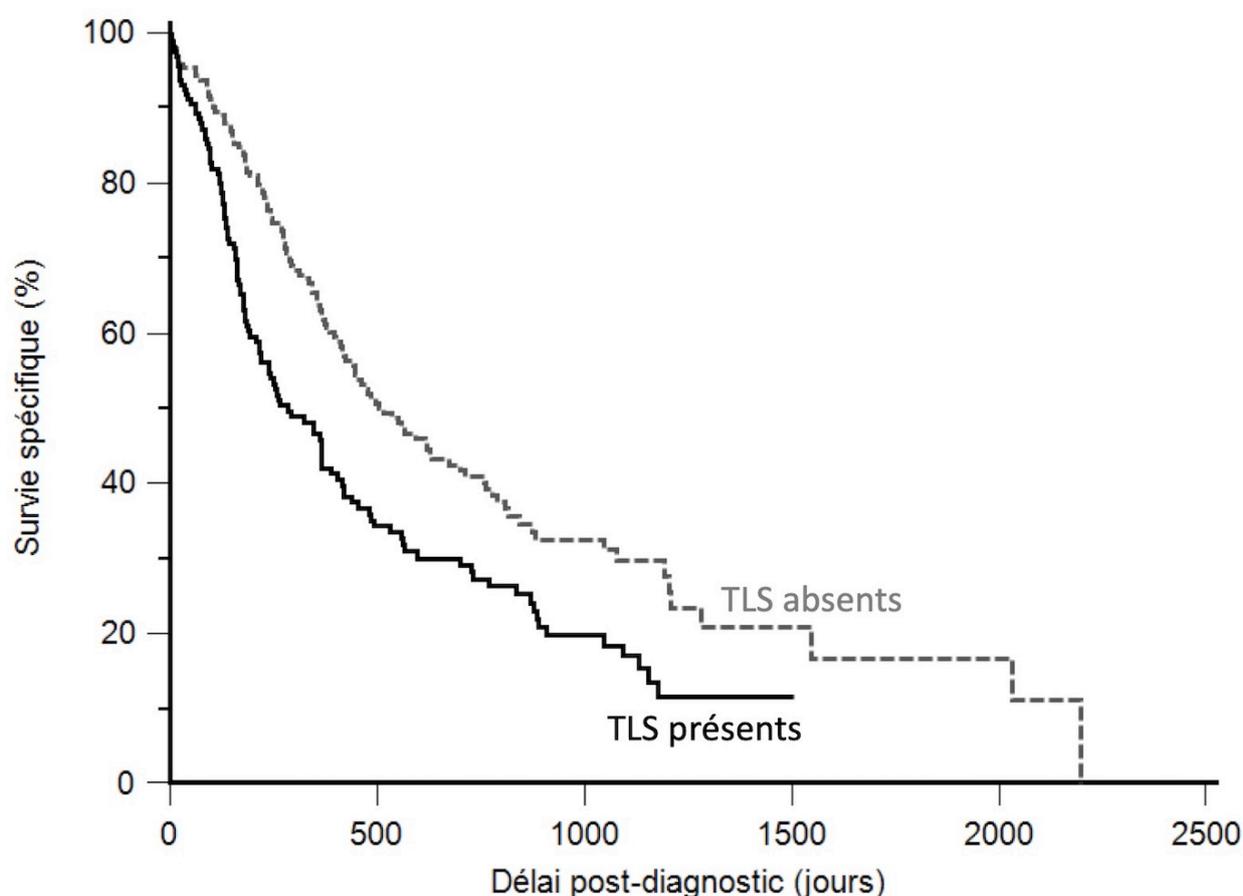


Figure 75 - Survie spécifique des 350 chattes avec un carcinome mammaire invasif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimations de la survie spécifique des chattes par analyses de survie multivariées

Douze paramètres étaient significativement associés au risque de décès lié aux carcinomes par analyse univariée : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, l'inflammation intratumorale, les TLS, le caractère stérilisé des chattes, la taille pathologique du carcinome (en mm et au seuil de 20 mm), le stade ganglionnaire, la présence de métastases à distance au diagnostic, l'invasion lymphovasculaire, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique, le statut des marges tumorales, la positivité pour PR au seuil de 10%.

1. Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale

Par analyse multivariée, cinq paramètres se sont révélés être des covariables indépendantes et significativement associées à la survie spécifique des chattes (**Tableau CLV**) : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm, la présence de métastases ganglionnaires, la présence de métastases à distance et la positivité pour PR au seuil de 10% ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Une inflammation péri tumorale absente à légère améliore les probabilités de survie spécifique des chattes ($HR = 0,71$). Les carcinomes de plus de 20 mm sont associés à un risque 1,56 fois plus élevé de décès comparé aux carcinomes de moins de 20 mm. La présence de métastases ganglionnaires ou à distance au diagnostic multiplie considérablement les risques de décès liés aux tumeurs (respectivement $HR = 1,59$ et $HR = 3,65$). En revanche, la positivité pour PR au seuil de 10% diminue les risques de décès lié au carcinome ($HR = 0,36$).

Tableau CLV - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à faible	0,71 [0,54 - 0,93]	0,0142
	Modérée à sévère	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,56 [1,20 - 2,03]	0,0009
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,59 [1,21 - 2,10]	0,001
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	3,65 [1,77 - 7,54]	0,0005
PR	< 10%	1,00	-
	≥ 10%	0,36 [0,13 - 0,97]	0,0444

Ainsi, la survie spécifique des chattes présentant un carcinome mammaire invasif est liée au stade TNM, à l'expression du récepteur PR et fait intervenir l'inflammation péri tumorale comme facteur de mauvais pronostic indépendamment des autres paramètres.

2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale

Parmi les 12 paramètres associés à la survie spécifique des chattes par analyse univariée, cinq facteurs indépendants et influençant significativement le risque de décès lié au cancer ont été mis en évidence (**Tableau CLVI**) : l'inflammation intratumorale, la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire, les métastases à distance et la positivité pour PR au seuil de 10% ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Les carcinomes avec une inflammation intratumorale multiplient le risque de décès lié à la tumeur par 1,39. De même, les carcinomes de plus de 20 mm présentent un risque 1,52 fois plus important que ceux de petite taille. La présence de métastases ganglionnaires ou à distance au diagnostic multiplie respectivement par 1,64 et 3,56 les risques de décès liés au cancer. Au contraire, les carcinomes positifs pour PR au seuil de 10% améliorent les probabilités de survie spécifique des chattes avec un risque relatif de 0,31.

Tableau CLVI - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation intratumorale	Absence	1,00	-
	Présence	1,39 [1,06 - 1,83]	0,0173
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,52 [1,17 - 1,98]	0,0019
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,64 [1,25 - 2,17]	0,0004
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	3,56 [1,73 - 7,32]	0,0006
PR	< 10%	1,00	-
	≥ 10%	0,31 [0,11 - 0,83]	0,0205

Ainsi, la présence d'une inflammation intratumorale dans les carcinomes mammaires, indépendamment du stade TNM et de l'expression du récepteur à la progestérone, constitue un facteur de mauvais pronostic concernant la survie spécifique des chattes.

3. Modèle comprenant les TLS

L'analyse multivariée a montré que parmi les 12 facteurs liés à la survie spécifique par analyse univariée, cinq paramètres étaient indépendants et significativement associés à la survie spécifique des chattes (**Tableau CLVII**) : les structures lymphoïdes tertiaires, la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire, la présence de métastases à distance au diagnostic et l'infiltration dermique ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Les carcinomes avec TLS sont associés à un risque de décès lié au cancer 1,77 fois plus élevé que ceux qui n'en présentent pas. De même, les carcinomes de grande taille présentent un risque de décès 1,59 fois plus important par rapport à ceux de petite taille. Lorsque des métastases ganglionnaires ou à distance étaient présentes au diagnostic, ce risque est multiplié respectivement par 1,70 et 3,01. Au contraire, l'absence d'infiltration du derme augmente les probabilités de survie spécifique des chattes (HR = 0,68).

Tableau CLVII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte totale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,77 [1,36 - 2,31]	<0,0001
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,59 [1,21 - 2,08]	0,0009
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,70 [1,28 - 2,25]	0,0003
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	3,01 [1,46 - 6,21]	0,0031
Infiltration dermique	Absence	0,68 [0,51 - 0,91]	0,0102
	Présence	1,00	-

Ainsi, les structures lymphoïdes tertiaires sont un facteur de mauvais pronostic pour la survie spécifique des chattes, indépendamment du stade TNM et de l'infiltration dermique.

Bilan de la partie VI

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TOTALE

Bilan concernant l'inflammation péritumorale :

- La présence d'une inflammation péritumorale **sevère** est de **mauvais pronostic** pour la **progression post-chirurgicale** des carcinomes mammaires félines (**HR=1,57, p=0,0223**). Cette valeur pronostique est conservée par analyse multivariée (**HR=1,57, p=0,0254**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale pathologique et le stade ganglionnaire.
- Les carcinomes présentant une inflammation péritumorale **absente à légère** ont une influence plus **favorable** sur la **survie globale** des chattes (**HR=0,73, p=0,0053**). Cette valeur pronostique reste significative par analyse multivariée (**HR=0,78, p=0,0347**) indépendamment de la taille tumorale pathologique, de la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, de l'infiltration dermique et de l'expression d'EGFR.
- De même, la présence d'une inflammation péritumorale modérée à sévère influence **négativement** la **survie spécifique** des chattes (**HR=0,66** lors d'absence d'inflammation, **p=0,0020**), un résultat confirmé par analyse multivariée (**HR=0,71, p=0,0142**) avec pour covariables indépendantes les composantes du stade TNM et l'expression de PR.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- L'inflammation intratumorale est de **mauvais pronostic** pour la **survie globale** des chattes (**HR=1,30, p=0,0242**). La valeur pronostique défavorable reste significative par analyse multivariée (**HR=1,27, p<0,0001**) indépendamment du stade ganglionnaire, des métastases à distance, du grade histologique, de l'infiltration dermique, du statut des marges tumorales et de l'expression d'EGFR.
- Une influence **défavorable** est également mise en évidence sur la **survie spécifique** (**HR=1,48, p=0,0042**). L'analyse multivariée confirme ce résultat (**HR=1,39, p=0,0173**) avec comme covariables indépendantes les composantes du stade TNM et l'expression de PR.

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- Les structures lymphoïdes tertiaires ont une valeur pronostique **défavorable** pour la **progression post-chirurgicale** des carcinomes (**HR=1,40, p=0,0124**). Ce résultat reste significatif par analyse multivariée (**HR=1,54, p=0,0018**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire et les métastases à distance.
- Les TLS **multiplient** par 1,44 le **risque de décès** toutes causes confondues (**HR=1,44, p=0,0011**), y compris par analyse multivariée (**HR=1,59, p=0,0001**) indépendamment du stade TNM, du grade histologique, de l'infiltration dermique et de l'expression d'EGFR.
- Les TLS sont également de **mauvais pronostic** pour la **survie spécifique** des chattes (**HR=1,59, p=0,0003**). Ce résultat reste significatif par analyse multivariée (**HR=1,77, p<0,0001**) indépendamment du stade TNM et de l'infiltration dermique.

Tableau CLVIII - Influence de l'inflammation péri tumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte totale

		Covariables indépendantes	HR	P
Inflammation péri tumorale	Intervalle sans progression	Inflammation PT sévère (5 points)	1,57	0,0006
		Taille tumorale \geq 20mm	1,43	
		pN1	1,36	
	Survie globale	Inflammation PT 0-2	0,78	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,42	
		pN1	1,42	
		M1	2,67	
		Absence d'infiltration dermique	0,69	
		EGFR \leq 60%	0,78	
	Survie spécifique	Inflammation PT 0-2	0,71	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,56	
		pN1	1,59	
		M1	3,65	
		PR \geq 10%	0,36	
Inflammation intratumorale	Survie globale	Inflammation intratumorale	1,27	<0,0001
		pN1	1,47	
		M1	2,17	
		Grade III selon Elston et Ellis	1,34	
		Absence d'infiltration dermique	0,62	
		EGFR \leq 60%	0,79	
		Marges infiltrées	1,36	
	Survie spécifique	Inflammation intratumorale	1,39	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,52	
		pN1	1,64	
		M1	3,56	
		PR \geq 10%	0,31	
TLS	Intervalle sans progression	TLS	1,54	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,45	
		pN1	1,38	
		M1	5,02	

		Covariables indépendantes	HR	P
	Survie globale	TLS	1,59	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,46	
		pN1	1,57	
		M1	2,14	
		Grade III selon Elston et Ellis	1,28	
		Absence d'infiltration dermique	0,71	
		EGFR \leq 60%	0,76	
	Survie spécifique	TLS	1,77	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,59	
		pN1	1,70	
		M1	3,01	
		Absence d'infiltration dermique	0,68	

SEPTIEME PARTIE :

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE LUMINALE

Cette partie vise à rechercher la valeur pronostique des critères d'inflammation dans la sous-cohorte de 102 chattes présentant des carcinomes mammaires invasifs luminaux. L'influence de l'inflammation péri-tumorale, de l'inflammation intratumorale et des structures lymphoïdes tertiaires sur la progression post-chirurgicale, sur la survie globale et sur la survie spécifique seront étudiées.

I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux

L'intervalle médian sans progression post-chirurgicale des carcinomes mammaires luminaux est de 363 jours (environ un an). Un an après le diagnostic, le risque de progression des carcinomes luminaux est de 52%. Il passe à 72% deux ans après le diagnostic (**Figure 76**).

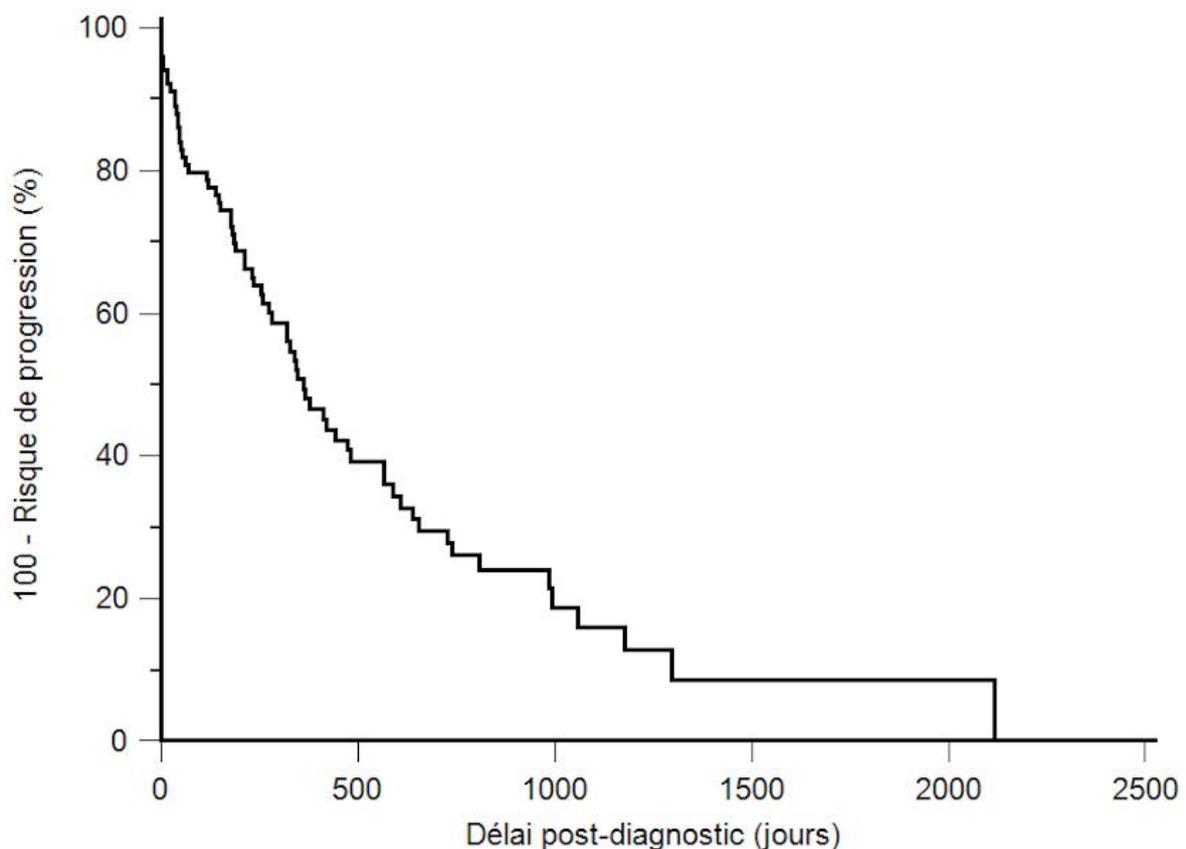


Figure 76 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée

Parmi tous les paramètres étudiés dans les carcinomes luminaux félines, le risque de progression tumoral est significativement influencé par :

- la taille pathologique du carcinome
- le stade ganglionnaire pathologique
- les métastases à distance au diagnostic
- l'invasion lymphovasculaire
- l'infiltration dermique
- l'expression du récepteur aux oestrogènes ER
- l'expression du récepteur à la progestérone PR
- l'inflammation péri-tumorale sévère
- l'inflammation intratumorale.

1. Taille tumorale pathologique

La taille tumorale pathologique (en mm) augmente le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes mammaires luminaux ($p < 0,0001$, modèle de Cox) avec un risque relatif de 1,0870 (**Tableau CLIX**).

Tableau CLIX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	87	1,0870 [1,0472 - 1,1283]

Au seuil de 20mm, le même résultat significatif est mis en évidence ($p = 0,0005$, test du log-rank) avec un intervalle médian sans progression 2,7 fois plus élevé lorsque les carcinomes sont de petite taille (567 jours) que lorsque les carcinomes atteignent ou dépassent 20 mm (210 jours) (**Tableau CLX, Figure 77**). Le risque de progression un an après le diagnostic est de 38% pour les carcinomes luminaux de moins de 20 mm alors qu'il est de 75% lorsque les carcinomes sont de grande taille. A deux ans post-diagnostic, ces valeurs sont respectivement de 64% et 87%.

Tableau CLX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	56	45
Intervalle médian sans progression	567 jours	210 jours
Risque relatif	1,00	2,22 [1,30 - 3,79]
Risque de progression à 1 an	38 %	75 %
Risque de progression à 2 ans	64 %	87 %

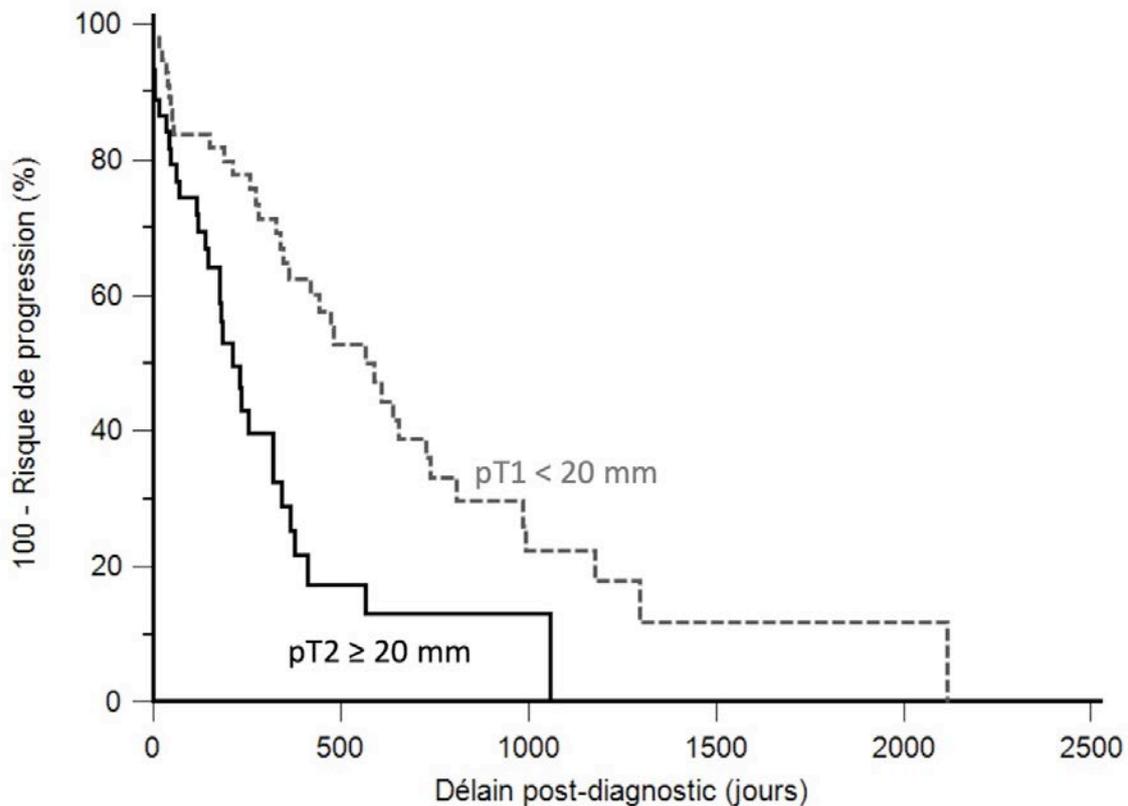


Figure 77 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

2. Stade ganglionnaire pathologique

Le stade ganglionnaire pathologique influence significativement l'intervalle sans progression post-chirurgicale ($p=0,0414$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 1,7 pour les chattes dont le carcinome luminal présentait des métastases ganglionnaires au diagnostic (**Tableau CLXI, Figure 78**). Le risque de progression à un an post diagnostic est de 47% en l'absence de métastase contre 63% en présence. L'intervalle médian sans progression est plus élevé (419 jours) pour les chattes dont le stade ganglionnaire était négatif.

Tableau CLXI - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	70	32
Intervalle médian sans progression	419 jours	318 jours
Risque relatif	1,00	1,68 [0,96 - 2,95]
Risque de progression à 1 an	47 %	63 %
Risque de progression à 2 ans	64 %	36 %

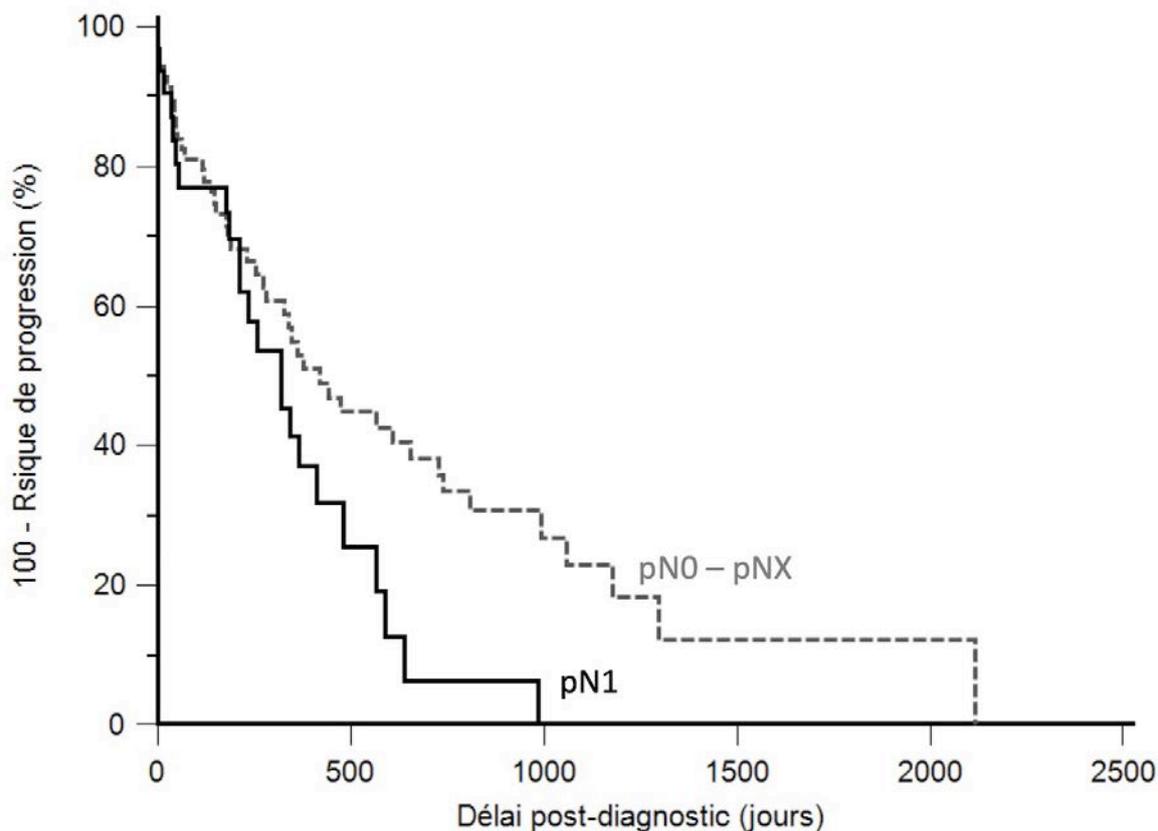


Figure -78 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Métastases à distance au diagnostic

La présence de métastases à distance au diagnostic influence significativement l'intervalle sans progression post-chirurgicale ($p < 0,0001$, test du log-rank) (**Tableau CLXII, Figure 79**). Etant donné le très faible effectif de chattes avec des métastases à distance au diagnostic, le risque relatif n'est cependant pas très fiable.

Tableau CLXII - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	M0- MX	M1
Effectif	100	2
Intervalle médian sans progression	365 jours	0 jours
Risque relatif	1,00	26,3 [0,02 - 28868]
Risque de progression à 1 an	51 %	100 %
Risque de progression à 2 ans	72 %	100 %

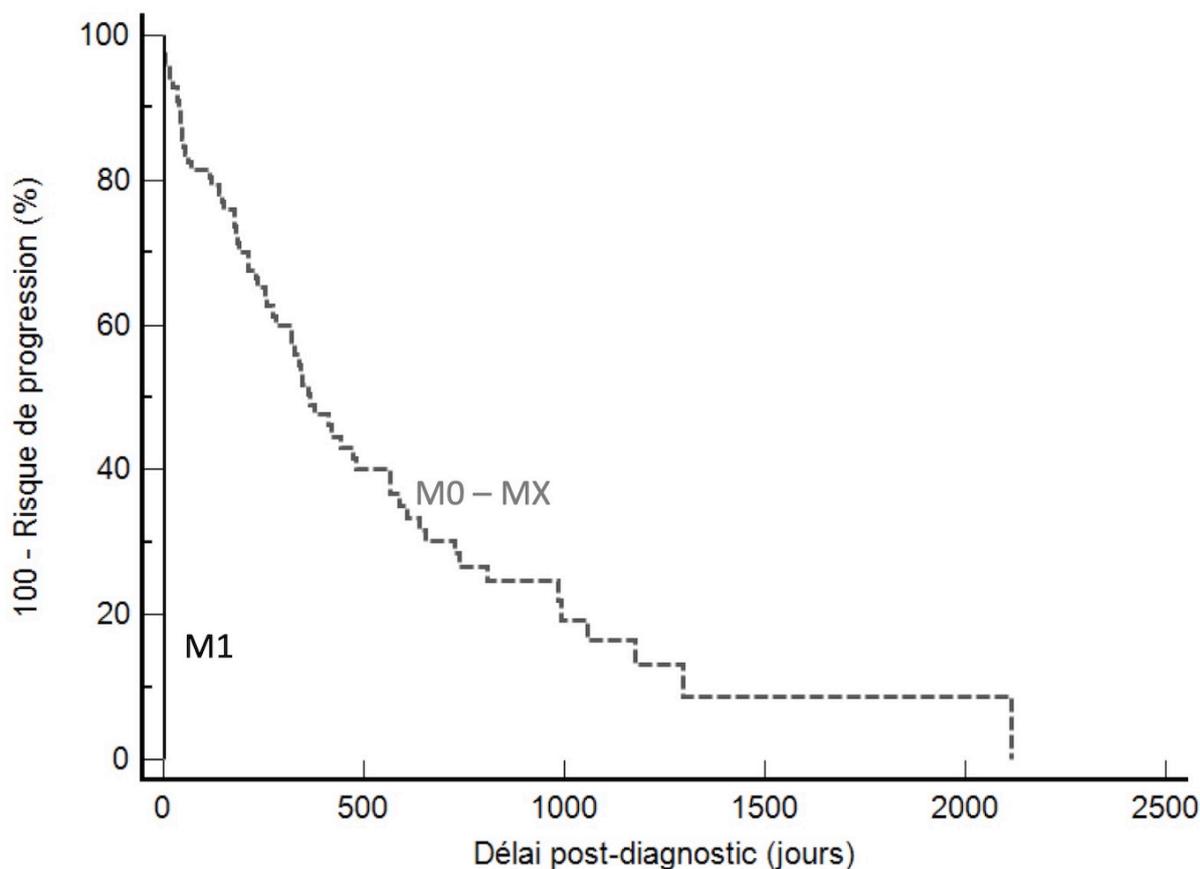


Figure 79 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

4. Invasion lymphovasculaire

L'absence d'embolies vasculaires a une influence positive sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes lumaux ($p=0,0303$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,60 (**Tableau CLXIII, Figure 80**). Lors d'invasion lymphovasculaire, l'intervalle médian sans progression du carcinome est plus court (319 jours comparé à 419). Les risques de progression à un an et deux ans post-diagnostic sont également plus élevés lors d'invasion lymphovasculaire (respectivement 59% et 87% par rapport à 46% et 62% lorsqu'il n'y a pas d'embolies vasculaires).

Tableau CLXIII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	54	48
Intervalle médian sans progression	419 jours	319 jours
Risque relatif	0,60 [0,37 - 0,99]	1,00
Risque de progression à 1 an	46 %	59 %
Risque de progression à 2 ans	62 %	87 %

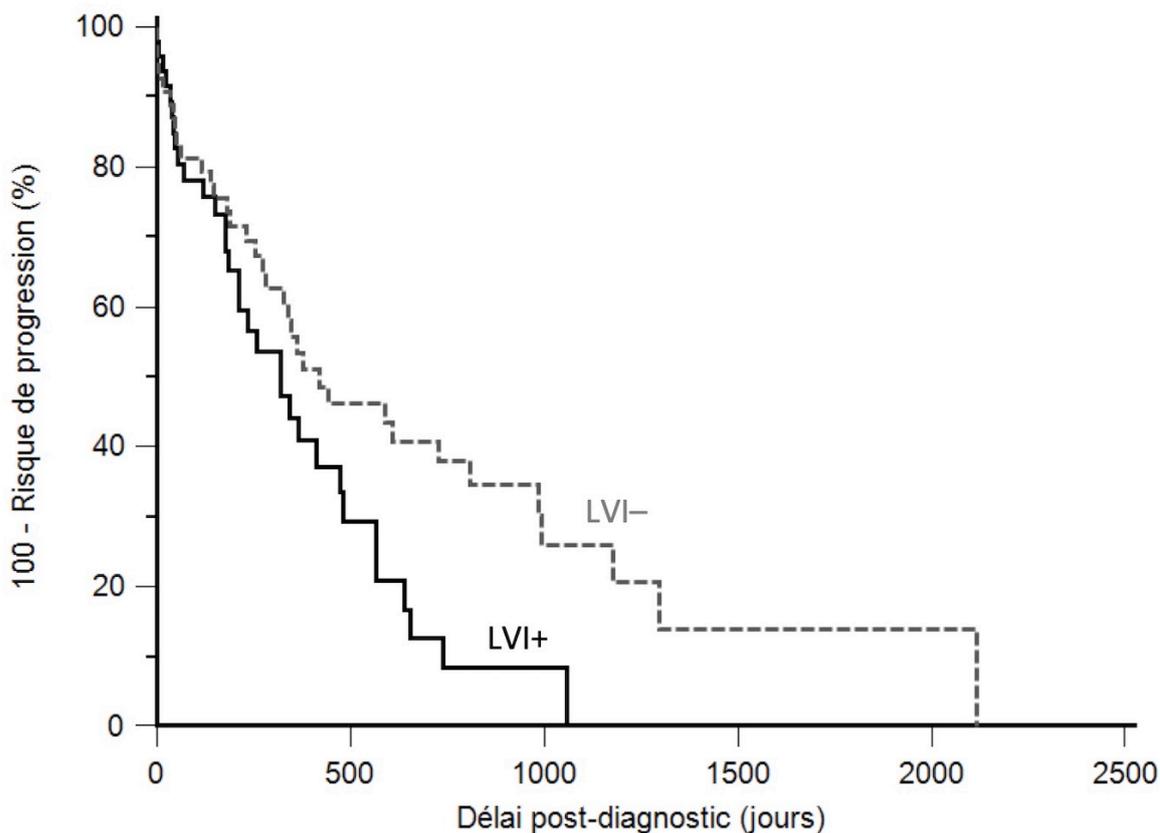


Figure 80 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

5. Infiltration dermique

L'infiltration du derme est significativement associée à un risque plus important de progression post-chirurgicale des carcinomes lumaux ($p=0,0030$, test du log-rank) avec un risque divisé par deux pour ceux qui n'infiltrèrent pas le derme (Tableau CLXIV, Figure 81). L'intervalle médian sans progression post-chirurgicale est deux fois plus court (229 jours soit un peu moins de 8 mois) lors d'infiltration du derme alors qu'il est de 480 jours lorsqu'il n'y en a pas. De même, le risque de progression des carcinomes lumaux infiltrant le derme est beaucoup plus élevé (66% à un an et 85% à deux ans post-diagnostic) que ceux sans infiltration (respectivement 35 et 58%).

Tableau CLXIV - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	43	59
Intervalle médian sans progression	480 jours	229 jours
Risque relatif	0,49 [0,30 - 0,80]	1,00
Risque de progression à 1 an	66 %	35 %
Risque de progression à 2 ans	85 %	58 %

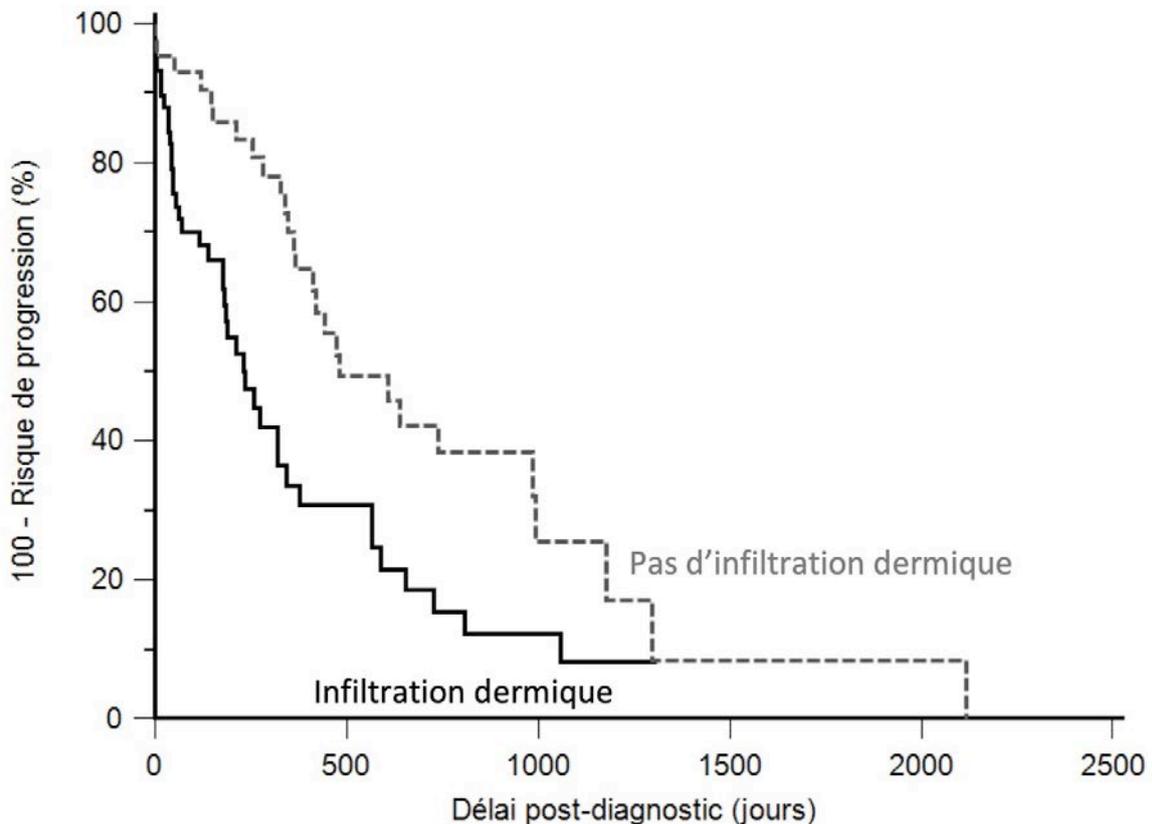


Figure 81 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

6. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

La positivité pour ER au seuil de 10% augmente considérablement le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes lumaux ($p=0,0145$, test du log-rank) avec un risque relatif de 2,76 (Tableau CLXV, Figure 82). Moins d'une chatte sur quatre avec un carcinome ER-négatif (ER-PR+) présente une récurrence locale ou à distance à un an post-diagnostic alors que les carcinome ER-positifs progressent chez plus d'une chatte sur deux. A deux ans post-diagnostic les risques de progression sont respectivement de 37% et 76%.

Tableau CLXV - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	ER < 10%	ER ≥ 10%
Effectif	10	92
Intervalle médian sans progression	1296 jours	344 jours
Risque relatif	1,00	2,76 [1,48 - 5,13]
Risque de progression à 1 an	21 %	56 %
Risque de progression à 2 ans	37 %	76 %

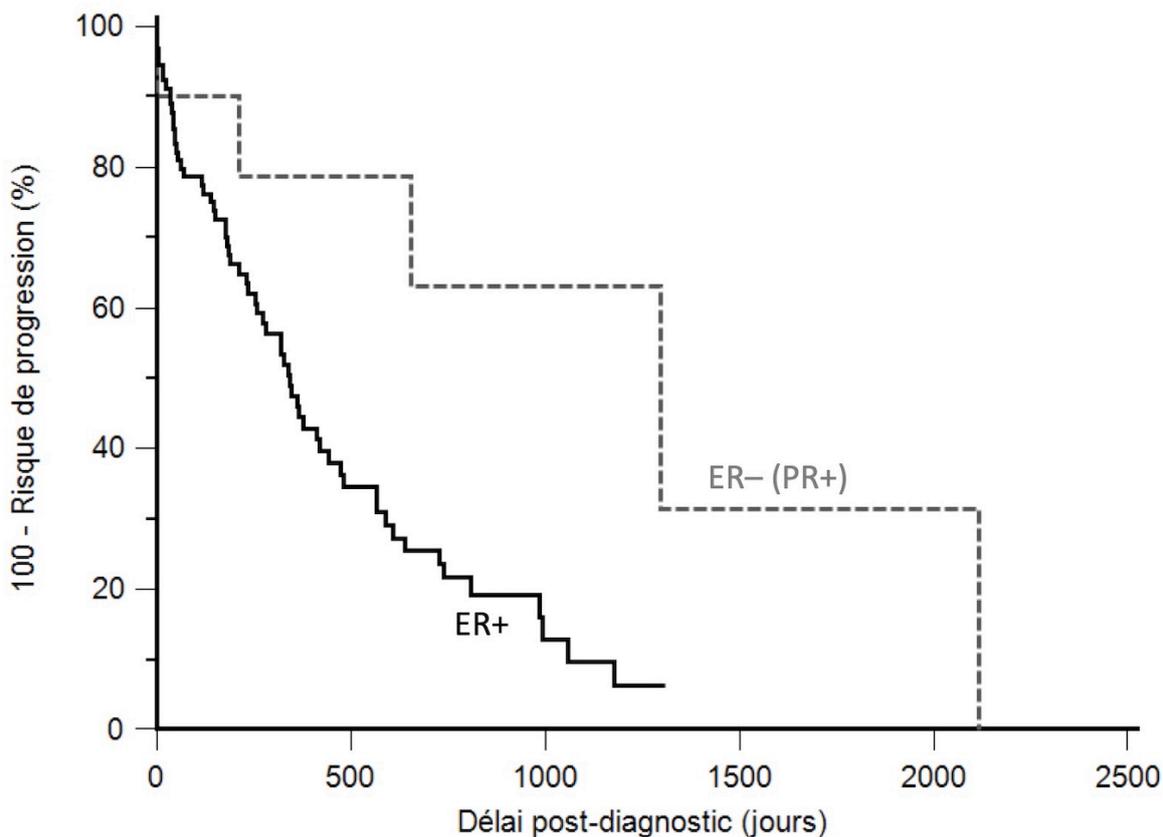


Figure 82 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier)

7. Expression du récepteur à la progestérone PR

Les carcinomes luminaux positifs pour PR présentent un plus faible risque de progression post-chirurgicale que les carcinomes luminaux ER+PR- ($p=0,0037$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,37 (Tableau CLXVI, Figure 83). L'intervalle médian sans progression est de 1296 jours (environ 3 ans et demi) pour les carcinomes PR-positifs avec un risque de progression à un an post-diagnostic de 20% (46% à deux ans). Les carcinomes luminaux PR-négatifs (ER+PR-) présentent des risques de progression bien plus élevés : 59% à un an et 78% à deux ans post-diagnostic, avec un intervalle médian sans progression de moins d'un an (328 jours).

Tableau CLXVI - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

	PR < 10%	PR ≥ 10%
Effectif	86	16
Intervalle médian sans progression	328 jours	1296 jours
Risque relatif	1,00	0,37 [0,21 - 0,63]
Risque de progression à 1 an	59 %	20 %
Risque de progression à 2 ans	78 %	46 %

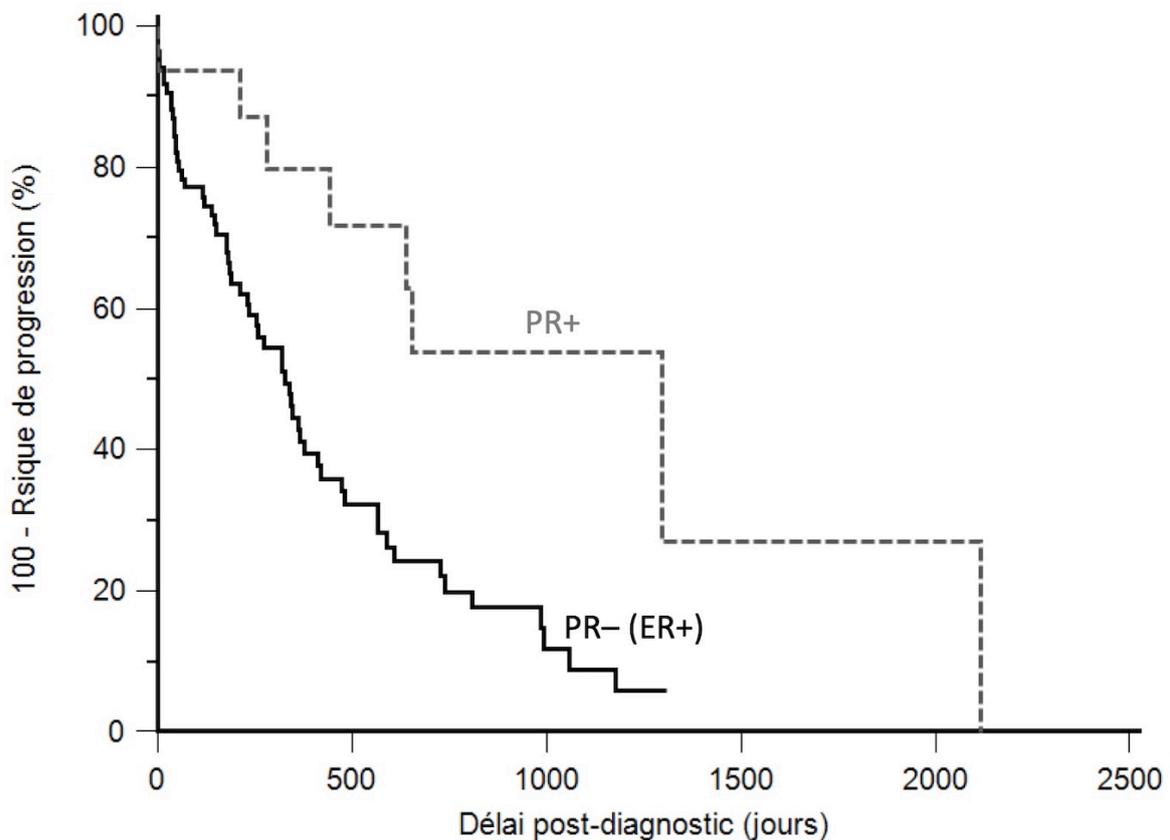


Figure 83 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

8. Inflammation péri tumorale sévère

Les carcinomes luminaux qui présentaient une inflammation péri tumorale sévère sont associés à un risque de progression post-chirurgicale 2,4 fois plus important par rapport aux carcinomes dont l'inflammation est absente à marquée ($p=0,0115$, test du log-rank) (**Tableau CLXVII, Figure 84**). Un an après le diagnostic, toutes les chattes avec un carcinome présentant une inflammation péri tumorale sévère ont eu une récurrence tumorale locale ou à distance.

Tableau CLXVII - Influence défavorable de l'inflammation péri tumorale sévère sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

Inflammation péri tumorale	Absente à marquée (0 à 4 points)	Sévère (5 points)
Effectif	90	12
Intervalle médian sans progression	419 jours	252 jours
Risque relatif	1,00	2,40 [0,88 - 6,56]
Risque de progression à 1 an	47 %	100 %
Risque de progression à 2 ans	69 %	100 %

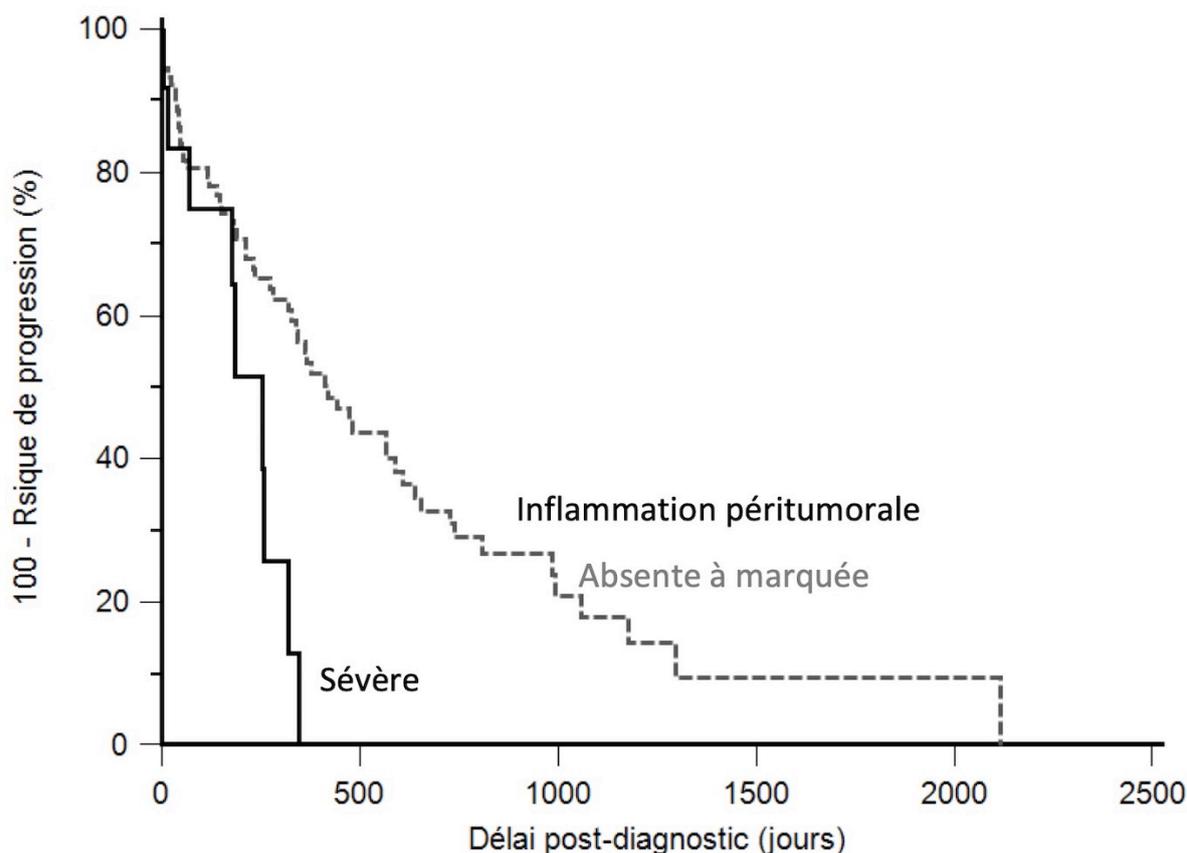


Figure 84 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péri tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

9. Inflammation intratumorale

Le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux présentant une inflammation intratumorale est 2 fois plus important qu'en l'absence d'inflammation ($p=0,0111$, test du log-rank) (Tableau CLVIII, Figure 85). Les carcinomes sans inflammation intratumorale présentent un risque de progression de 34% un an après le diagnostic et de 54% deux ans après, avec un délai médian sans progression d'environ 2 ans (727 jours). L'inflammation intratumorale augmente ce risque de progression qui passe à 62% un an après le diagnostic et à 81% deux ans après, avec un délai médian sans progression de 319 jours (un peu moins d'un an).

Tableau CLVIII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte luminale

Inflammation intratumorale	Absence	Présence
Effectif	33	69
Intervalle médian sans progression	727 jours	319 jours
Risque relatif	1,00	2,02 [1,24 - 3,30]
Risque de progression à 1 an	34 %	62 %
Risque de progression à 2 ans	54 %	81 %

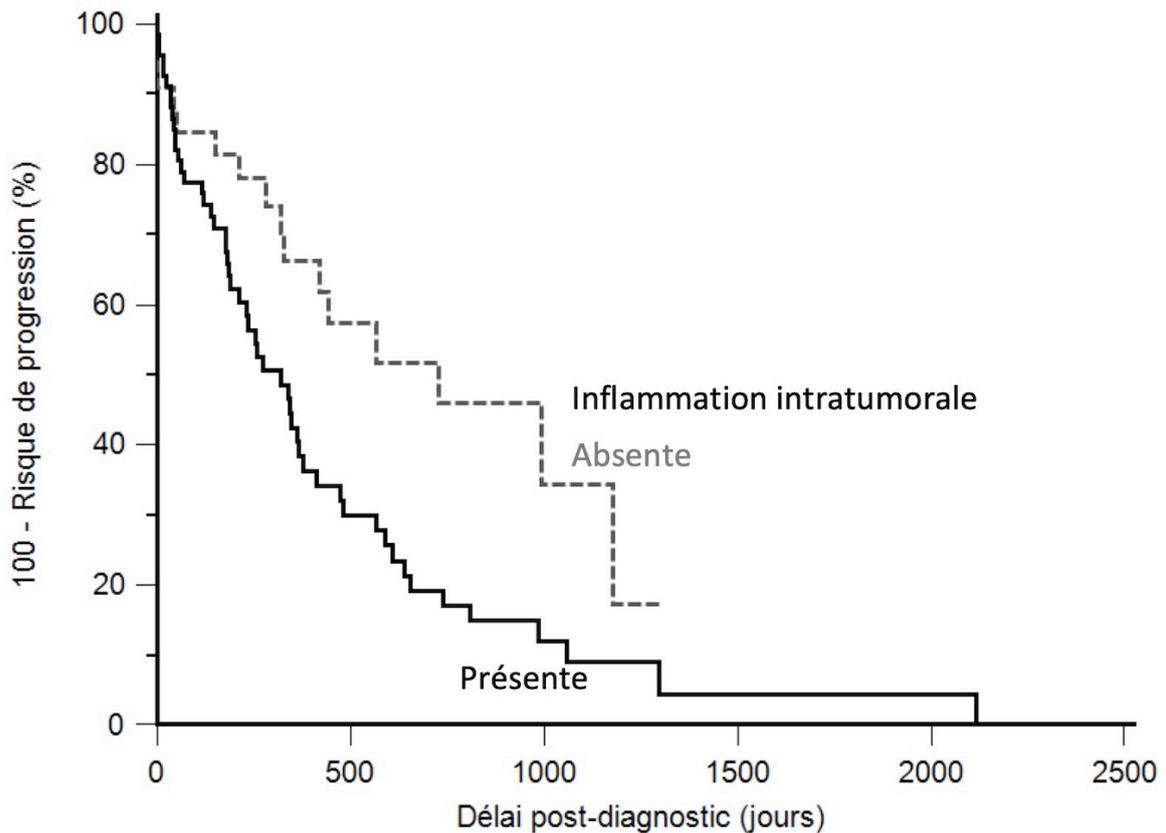


Figure 85 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux par analyses multivariées

Neuf paramètres influencent significativement le risque de progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux par analyse univariée : l'inflammation péri-tumorale sévère, l'inflammation intratumorale, la taille pathologique du carcinome (en mm et au seuil de 20 mm), le stade ganglionnaire, les métastases à distance au diagnostic, l'invasion lymphovasculaire, l'infiltration dermique et la positivité pour ER et PR au seuil de 10%.

1. Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale sévère

L'analyse multivariée a mis en évidence trois covariables indépendantes significativement associées au risque de progression post-chirurgicale des carcinomes mammaires luminaux (**Tableau CLXIX**) : l'inflammation péri tumorale sévère, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm et la présence de métastases à distance au diagnostic ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Les carcinomes avec une inflammation péri tumorale sévère sont associés à un risque de progression post-chirurgicale 2,19 fois plus élevé que les carcinomes avec une inflammation absente à marquée. De même, les carcinomes de grande taille présentent un risque 2,22 fois plus élevé de progression comparé aux carcinomes de moins de 20 mm. La présence de métastases à distance au diagnostic est un facteur extrêmement négatif pour l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux, mais avec un risque relatif non fiable (à très grand intervalle de confiance) en raison du très faible effectif de chutes dont le carcinome luminal présentait déjà des métastases à distance au diagnostic (n=2).

Tableau CLXIX - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à marquée	1,00	-
	Sévère	2,19 [1,02 - 4,67]	0,0445
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	2,22 [1,32 - 3,73]	0,0027
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	55,43 [1,32 - 393,78]	0,0001

L'inflammation péri tumorale sévère est donc un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne la progression des carcinomes luminaux et ce indépendamment de la taille pathologique et des métastases à distance.

2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale

Parmi les 9 paramètres significativement associés au risque de progression post-chirurgicale des carcinomes luminaux, l'analyse multivariée a mis en évidence deux modèles comprenant chacun trois covariables indépendantes et significativement associées au risque de progression post-chirurgicale : l'inflammation intratumorale, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm et l'expression de ER ($p < 0,0001$, modèle de Cox), ou l'inflammation intratumorale, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm et l'expression de PR ($p = 0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CLXX**).

Dans les deux modèles, les carcinomes luminaux sans inflammation intratumorale sont associés à un risque de progression post-chirurgicale divisé par deux par rapport aux carcinomes avec inflammation. De même, les carcinomes de grande taille présentent un risque deux fois plus élevé de progression comparé aux carcinomes de moins de 20 mm. Dans le premier modèle, les carcinomes luminaux ER-PR+ sont associés à un risque plus faible de progression par rapport à ceux qui sont positifs pour ER, alors que dans le deuxième modèle une positivité pour PR est associée à un risque plus faible de progression tumorale.

L'inflammation intratumorale apparaît comme un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne la progression des carcinomes luminaux, indépendamment de la taille tumorale pathologique et de l'expression des récepteurs hormonaux ER ou PR.

Tableau CLXX - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation intratumorale	Absence	0,52 [0,29 - 0,93]	0,0261
	Présence	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	2,10 [1,25 - 3,53]	0,0049
ER	< 10% (ER-PR+)	0,28 [0,10 - 0,81]	0,0187
	≥ 10%	1,00	-
Inflammation intratumorale	Absence	0,55 [0,31 - 0,97]	0,0380
	Présence	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,99 [1,19 - 3,36]	0,0093
PR	< 10%	1,00	-
	≥ 10%	0,39 [0,17 - 0,90]	0,0263

II. Survie globale

Dans la cohorte luminale, la survie globale médiane est de 334 jours (onze mois). La probabilité de survie à un an est de 46% : un peu moins d'une chatte sur deux décède un an après son diagnostic de carcinome. Au-delà de deux ans post-diagnostic, la probabilité de survie chute à 24% : une chatte sur quatre est décédée, toutes causes confondues (**Figure 86**).

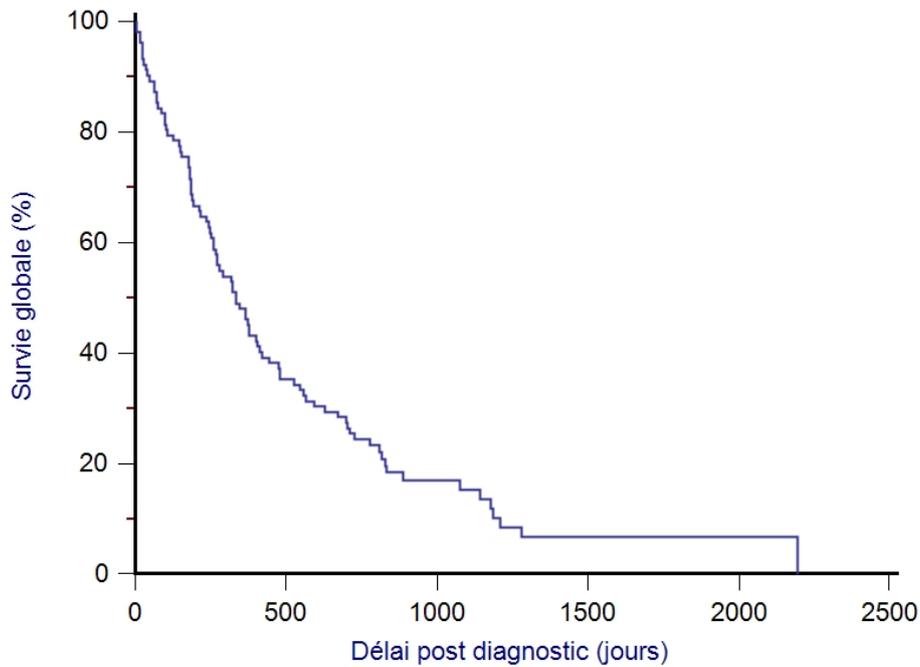


Figure 86 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée

La survie globale des chattes est significativement influencée par différents facteurs :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- le grade histologique
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- l'expression du récepteur ER
- l'expression du récepteur PR
- l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère
- les structures lymphoïdes tertiaires.

1. Stérilisation des chattes

Les chattes non stérilisées en fin d'étude présentent un risque de décès toutes causes confondues significativement plus important ($p=0,0356$, test du log-rank) que les femelles stérilisées (risque relatif de 0,65) (Tableau CLXXI, Figure 87). La survie globale médiane des chattes stérilisées est d'environ un an alors qu'elle est de 280 jours (neuf mois) pour les femelles entières.

Tableau CLXXI - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	40	62
Délai médian de survie globale	280 jours	365 jours
Risque relatif	1,00	0,65 [0,42 - 1,00]
Probabilité de survie à 1 an	45 %	47 %
Probabilité de survie à 2 ans	17 %	29 %

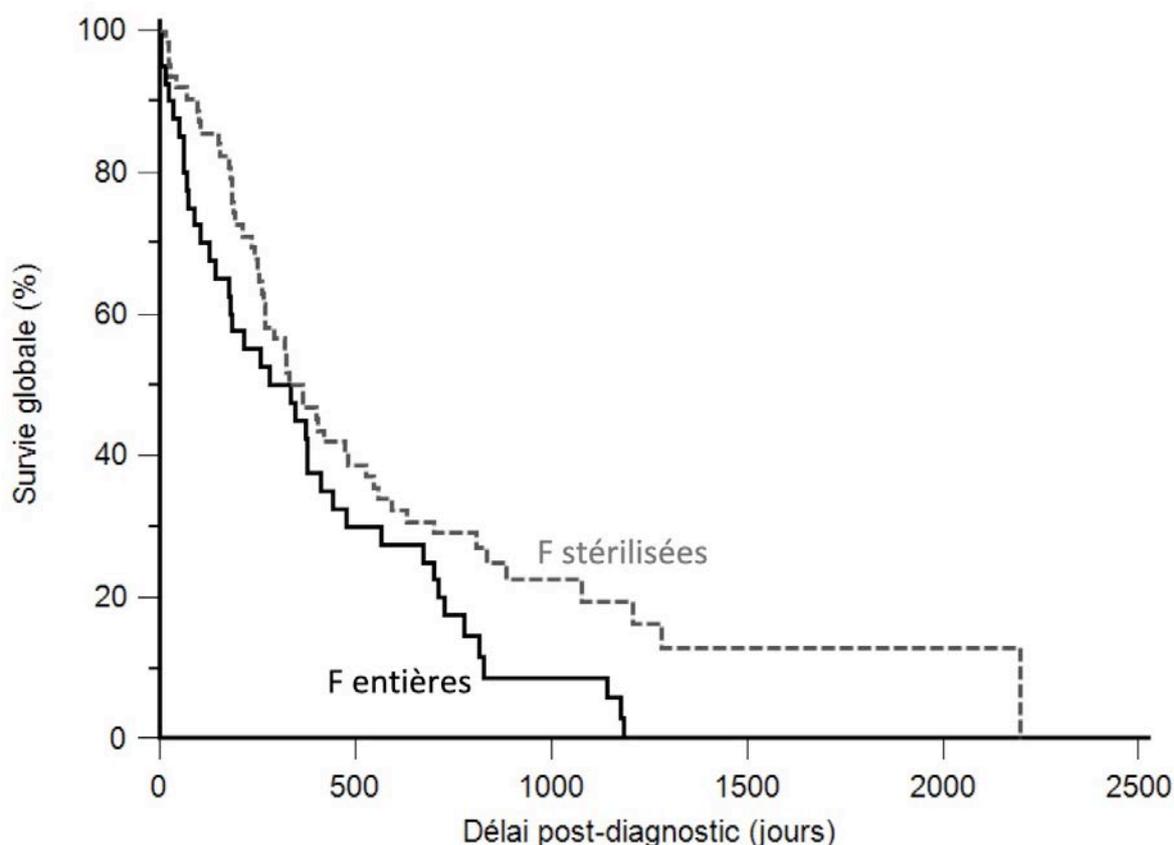


Figure 87 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

2. Taille tumorale pathologique

La taille tumorale pathologique (en mm) est significativement associée à un plus grand risque de décès toutes causes confondues ($p<0,0001$, modèle de Cox) avec, pour une augmentation d'un millimètre de la taille tumorale, une augmentation de 9,1% du risque de décès (Tableau CLXXII).

Tableau CLXXII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	87	1,0913 [1,0542 - 1,1298]

La survie globale médiane est deux fois plus longue lorsque les carcinomes luminaux mesurent moins de 20 mm (420 jours comparé à 210 jours) ($p=0,0068$, test du log-rank) (**Tableau CLXXIII, Figure 88**). La probabilité de survie des chattes à un an post-diagnostic pour les carcinomes de petite taille est de 57% (29% à deux ans), contre respectivement 31% à un an post-diagnostic et 18% à deux ans pour les carcinomes luminaux d'au moins 20 mm.

Tableau CLXXIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	56	45
Délai médian de survie globale	420 jours	210 jours
Risque relatif	1,00	1,74 [1,12 - 2,70]
Probabilité de survie à 1 an	57 %	31 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	18 %

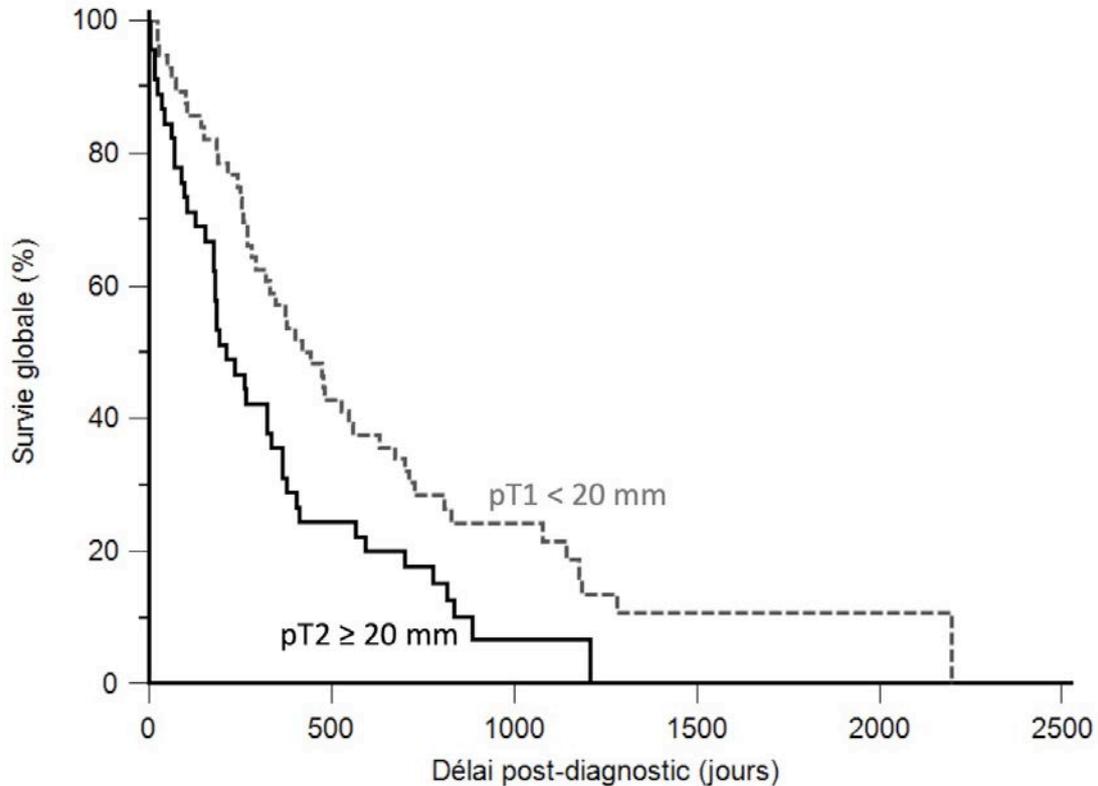


Figure 88 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

Les carcinomes luminaux associés à un stade ganglionnaire positif sont associés à une survie globale des chattes significativement plus faible ($p=0,0165$, test du log-rank) par rapport à ceux dont le stade ganglionnaire est négatif, avec un risque relatif de décès multiplié par 1,7 (**Tableau CLXXIV, Figure 89**). Un an après le diagnostic, la probabilité de survie est de 51% en l'absence de métastase ganglionnaire au diagnostic contre seulement 34% en cas de présence. Le délai de survie est 1,5 fois plus élevé pour les chattes dont le stade ganglionnaire était négatif (377 jours par rapport à 252).

Tableau CLXXIV - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	70	32
Délai médian de survie globale	377 jours	252 jours
Risque relatif	1,00	1,69 [1,04 - 2,72]
Probabilité de survie à 1 an	51 %	34 %
Probabilité de survie à 2 ans	30 %	13 %

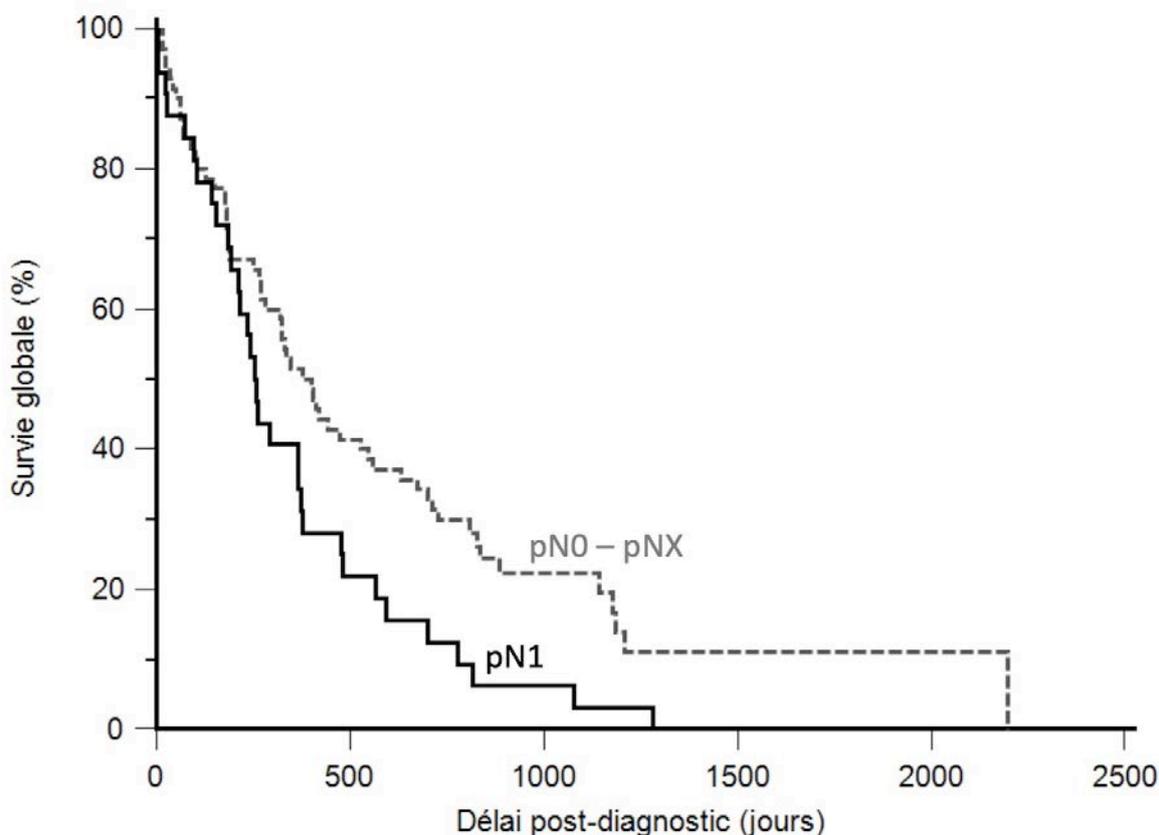


Figure 89 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Grade histologique

La sévérité du grade histologique d'après Elston et Ellis augmente significativement le risque de décès toutes causes confondues ($p=0,0027$, test du log-rank) (Tableau CLXXV, Figure 90). En effet, la survie globale médiane est deux fois plus élevée lorsque les carcinomes luminaux sont de grade bas ou intermédiaire (558 jours) que lorsqu'ils sont de grade III (260 jours). Les probabilités de survie globale à un an et deux ans post-diagnostic sont respectivement de 61% et 37% pour les carcinomes de grades I et II, contre respectivement 36% et 17% pour les carcinomes luminaux de grade III.

Tableau CLXXV - Influence défavorable du grade histologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	Grade I et II	Grade III
Effectif	41	61
Délai médian de survie globale	558 jours	260 jours
Risque relatif	1,00	1,87 [1,24 - 2,83]
Probabilité de survie à 1 an	61 %	36 %
Probabilité de survie à 2 ans	37 %	17 %

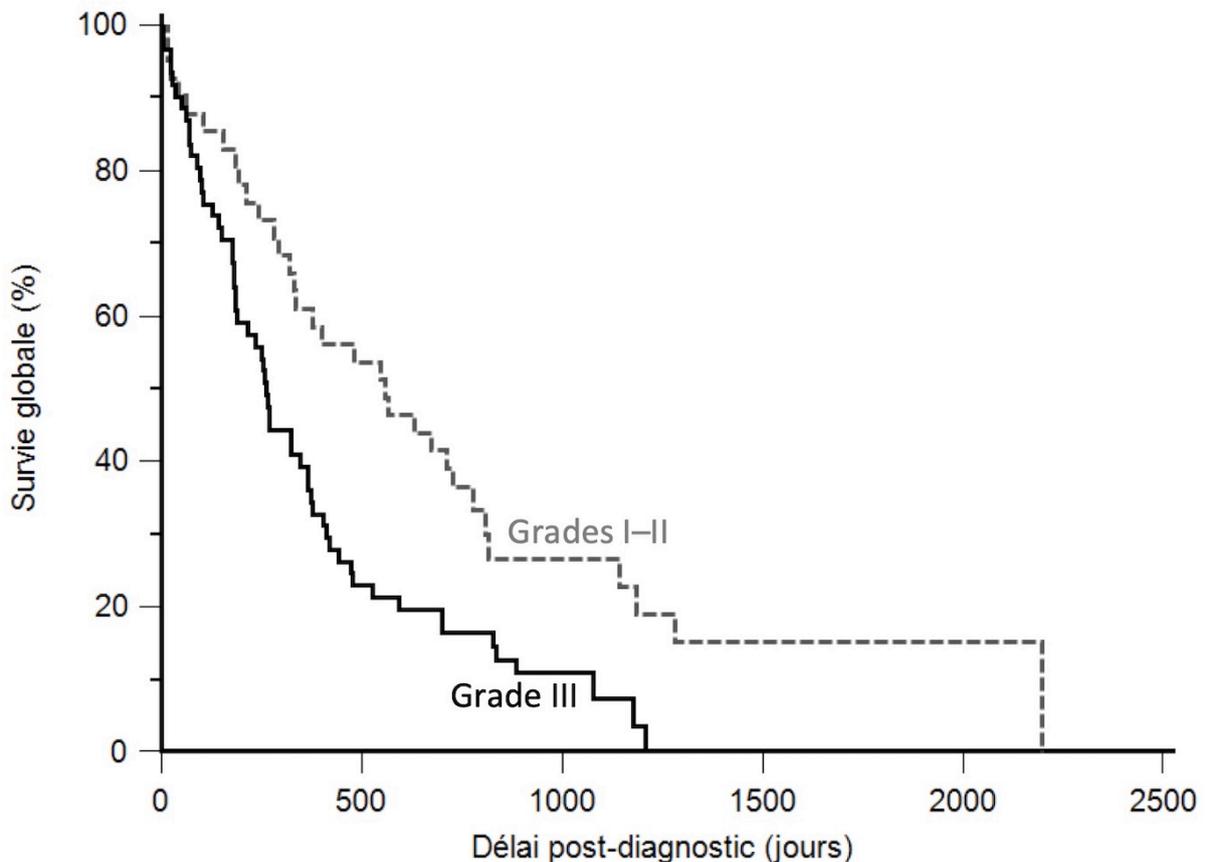


Figure 90 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier)

5. Invasion lymphovasculaire

L'absence d'invasion lymphovasculaire est significativement associée à une survie globale des chattes plus longue ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,44 (**Tableau CLXXVI, Figure 91**). La survie globale médiane des chattes présentant un carcinome luminal est de 444 jours en l'absence d'embolies vasculaires alors qu'elle est deux fois plus faible (217 jours) en leur présence. De même, les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont beaucoup plus faibles lorsqu'il y a une invasion lymphovasculaire (respectivement 59% et 37% contre 31% et 10%).

Tableau CLXXVI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	54	48
Délai médian de survie globale	444 jours	217 jours
Risque relatif	0,44 [0,29 - 0,69]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	59 %	31 %
Probabilité de survie à 2 ans	37 %	10 %

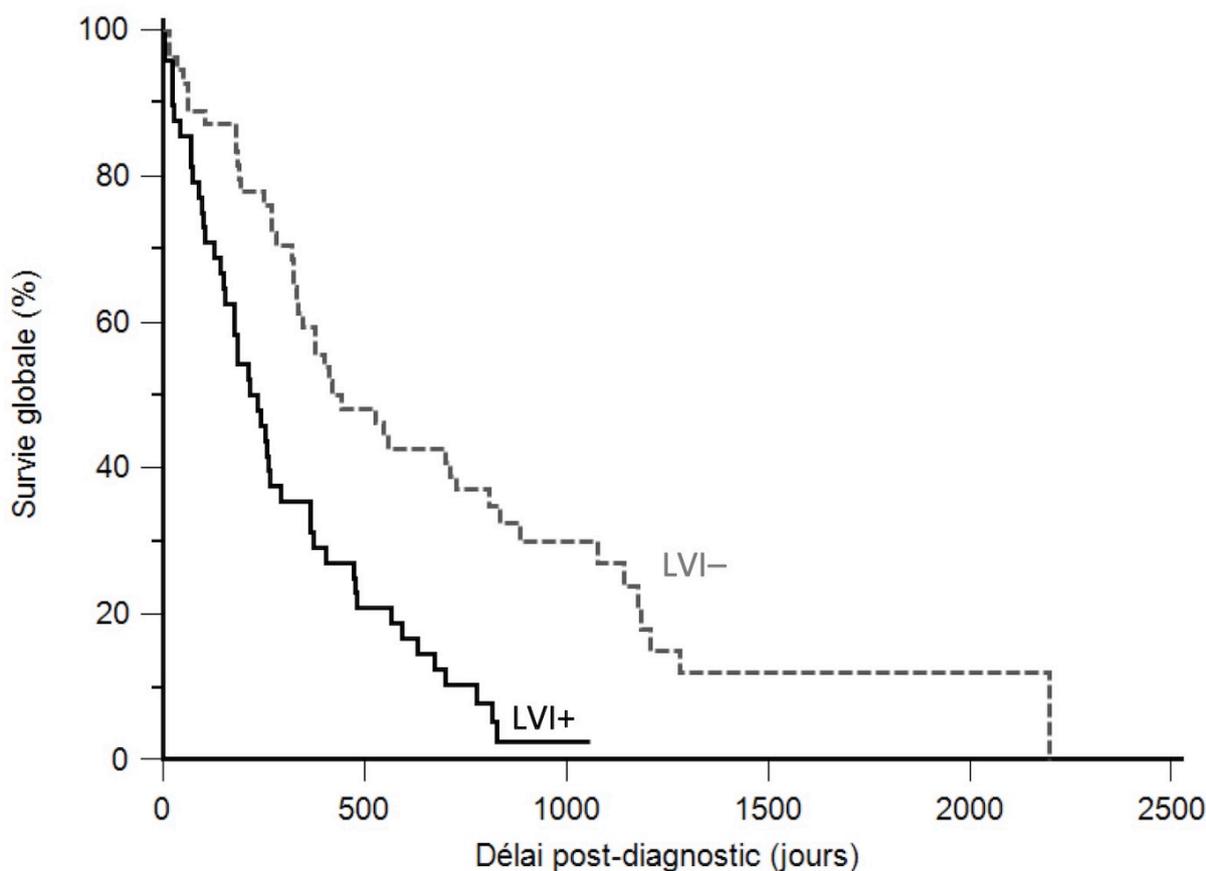


Figure 91 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

6. Ulcération cutanée

La survie globale est plus importante lorsque les carcinomes luminaux ne présentent pas d'ulcération cutanée ($p=0,0030$, test du log-rank) avec un risque divisé par deux ($HR = 0,48$) (Tableau CLXXVII, Figure 92). Le délai médian de survie globale est de 376 jours en l'absence d'ulcération cutanée et de 210 jours en sa présence. A un an post-diagnostic, une chatte sur deux (52%) survit lorsque le carcinome n'est pas ulcéré alors que seule une chatte sur cinq (20%) survit lorsque le carcinome était ulcéré. A deux ans post-diagnostic ces probabilités de survie sont respectivement de 29% et 5%.

Tableau CLXXVII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	82	20
Délai médian de survie globale	376 jours	210 jours
Risque relatif	0,48 [0,25 - 0,92]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	52 %	20 %
Probabilité de survie à 2 ans	29 %	5 %

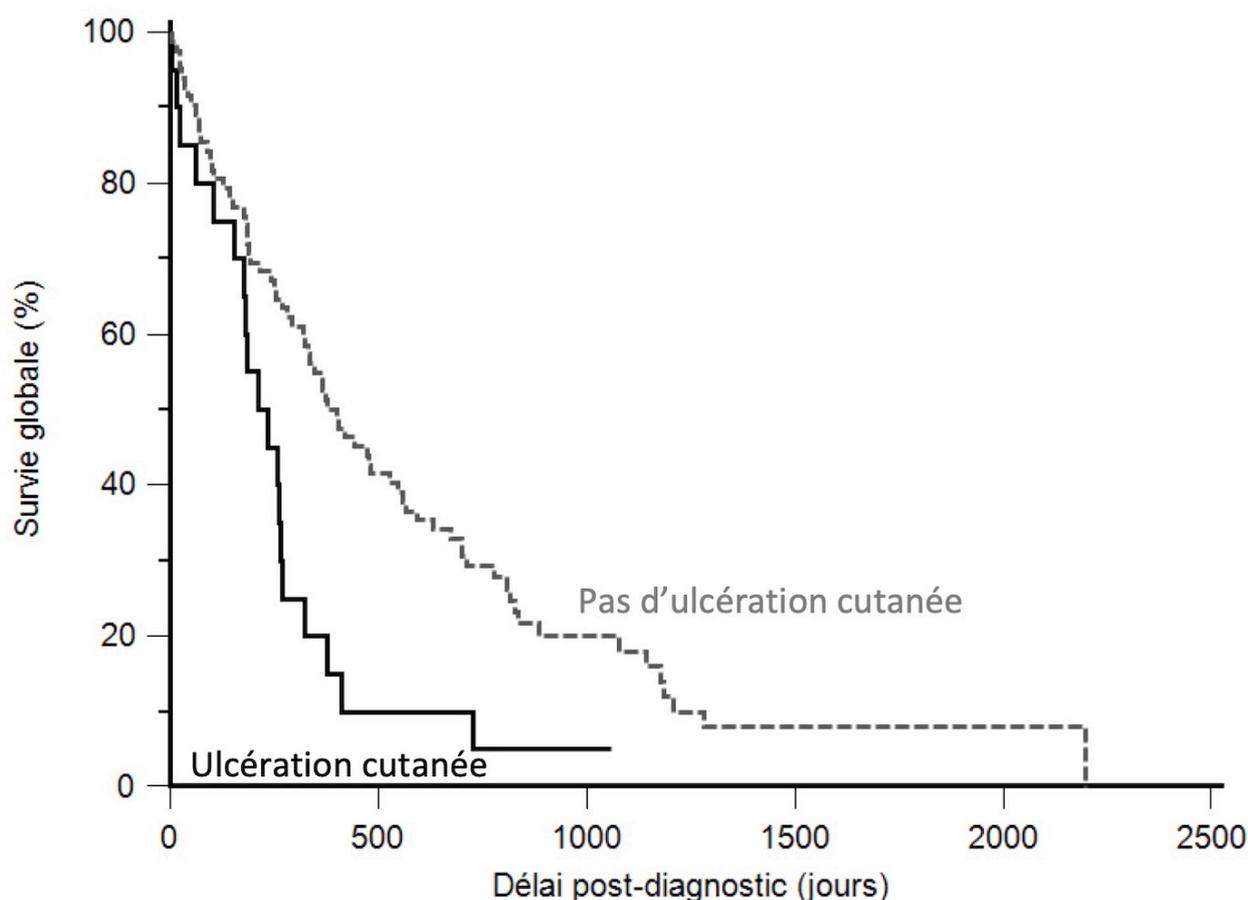


Figure 92 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

7. Infiltration dermique

Le risque de décès toutes causes confondues est significativement plus important lors d'infiltration du derme par les carcinomes luminaux ($p < 0,0001$, test du log-rank) (Tableau CLXXVIII, Figure 93). La survie globale médiane est beaucoup plus élevée en l'absence d'infiltration dermique (545 jours) qu'en sa présence (217 jours). De même, la probabilité de survie globale des chattes dont le carcinome infiltre le derme est plus faible (29% à un an et 12% à deux ans post-diagnostic) que celle des chattes dont le carcinome luminal s'est développé sans infiltration du derme (respectivement 70 et 42%).

Tableau CLXXVIII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	43	59
Délai médian de survie globale	545 jours	217 jours
Risque relatif	0,42 [0,28 - 0,64]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	70 %	29 %
Probabilité de survie à 2 ans	42 %	12 %

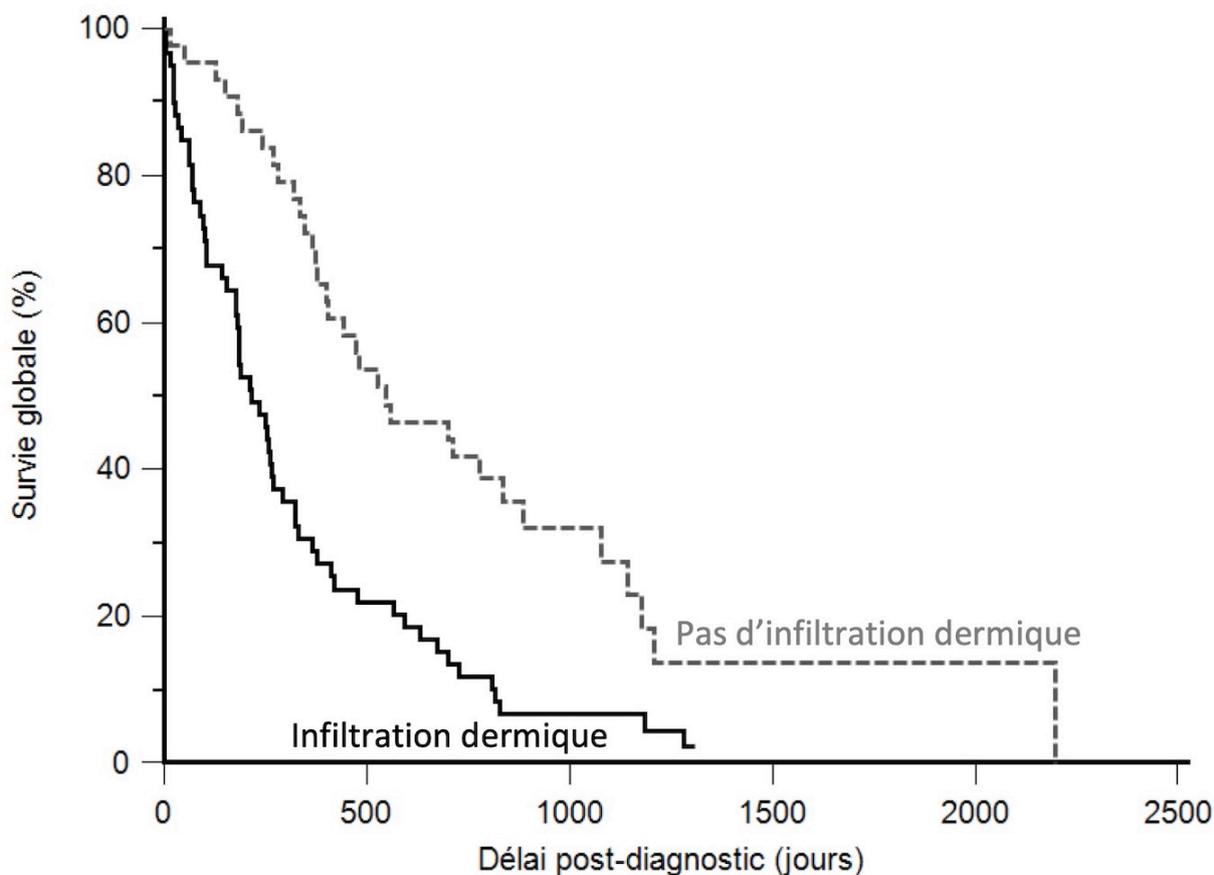


Figure 93 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

8. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

La positivité pour ER au seuil de 10% multiplie par 2 le risque de décès toutes causes confondues des chattes avec un carcinome luminal ($p=0,0411$, test du log-rank). La survie globale est 2,5 fois plus élevée lorsque les carcinomes sont ER négatif (ER-PR+) (833 jours soit plus de deux ans) que pour les carcinomes positifs pour ER (322 jours soit moins d'un an). A un an post-diagnostic, la probabilité de survie des chattes avec un carcinome luminal négatif pour ER est de 70% alors qu'elle n'est que de 44% lorsque le carcinome est ER-positif (**Tableau CLXXIX, Figure 94**).

Tableau CLXXIX - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	ER < 10% (ER-PR+)	ER ≥ 10%
Effectif	10	92
Délai médian de survie globale	833 jours	322 jours
Risque relatif	1,00	2,03 [1,17 - 3,55]
Probabilité de survie à 1 an	70 %	44 %
Probabilité de survie à 2 ans	50 %	22 %

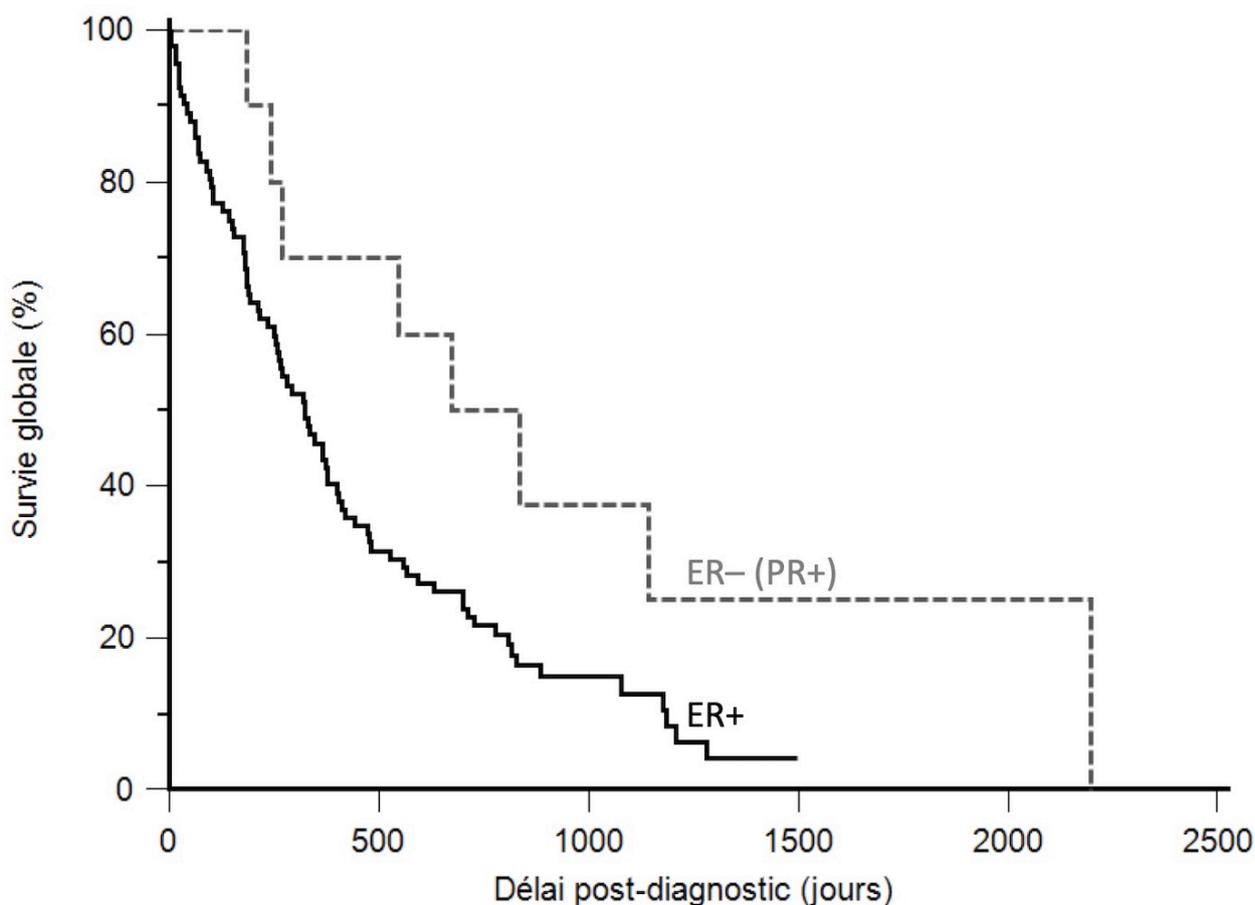


Figure 94 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier)

9. Expression du récepteur à la progestérone PR

Le risque de décès toutes causes confondues est significativement plus élevé lorsque les carcinomes sont négatifs pour PR au seuil de 10% (ER+PR-) ($p=0,0170$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,49 pour les carcinomes PR-positifs. La survie globale médiane est de 687 jours (un peu moins de deux ans) pour les carcinomes PR-positifs avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 75% (44% à deux ans). Les probabilités de survie globale pour les carcinomes luminaux PR-négatifs sont beaucoup plus faibles : 41% à un an et 21% à deux ans post-diagnostic, avec un délai médian de survie globale de 292 jours (un peu moins de 10 mois) (Tableau CLXXX, Figure 95).

Tableau CLXXX - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

	PR < 10% (ER+PR-)	PR ≥ 10%
Effectif	86	16
Délai médian de survie globale	292 jours	687 jours
Risque relatif	1,00	0,49 [0,30 - 0,80]
Probabilité de survie à 1 an	41 %	75 %
Probabilité de survie à 2 ans	21 %	44 %

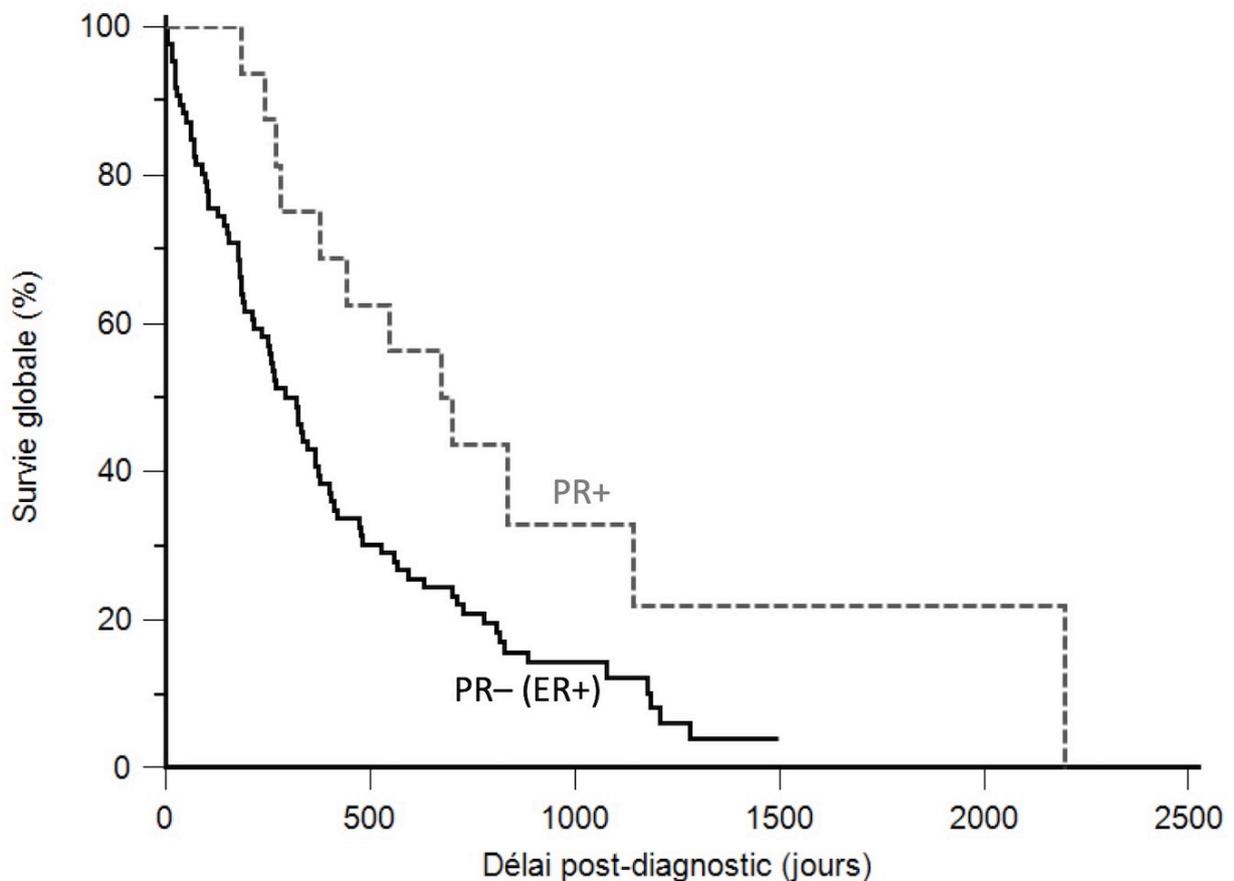


Figure 95 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

10. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère

Les chattes présentant un carcinome luminal avec une inflammation péri-tumorale modérée à sévère présentent un risque de décès toutes causes confondues plus élevé ($p=0,0160$, test du log-rank) (Tableau CLXXXI, Figure 96). Le délai médian de survie globale de ces chattes est de 252 jours (un peu plus de huit mois) alors qu'il est de 478 jours (un an et quatre mois) en l'absence d'inflammation péri-tumorale significative. De même, les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont plus élevées lorsque les carcinomes luminaux ne présentent pas d'inflammation péri-tumorale importante (respectivement 64% et 36% contre 33% et 17% avec inflammation péri-tumorale modérée à sévère).

Tableau CLXXXI - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminale

Inflammation péri-tumorale	Absente à légère	Modérée à sévère
Effectif	42	60
Délai médian de survie globale	478 jours	252 jours
Risque relatif	0,60 [0,40 - 0,91]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	64 %	33 %
Probabilité de survie à 2 ans	36 %	17 %

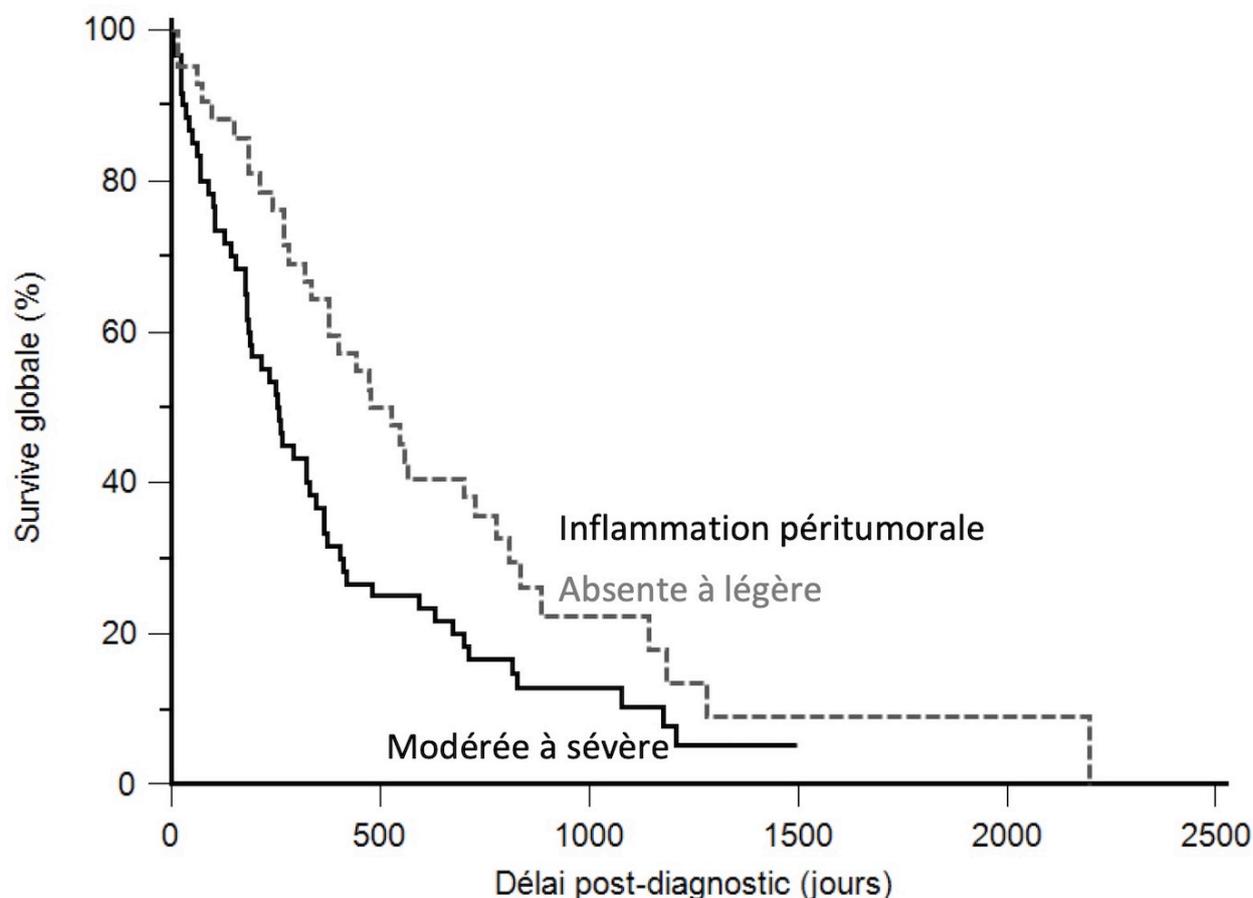


Figure 96 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

11. Structures lymphoïdes tertiaires

Les chattes présentant un carcinome luminal avec des TLS présentent un risque de décès toutes causes confondues 1,74 fois plus important ($p=0,0079$, test du log-rank) (**Tableau CLXXXII, Figure 97**). Les carcinomes luminaux sans TLS sont associés à une probabilité de survie de 60% un an après le diagnostic et de 31% deux ans après, avec une survie globale médiane de 473 jours (un an et quatre mois). La présence de TLS diminue ces probabilités de survie qui sont de 25% un an après le diagnostic et de 15% deux ans après, avec une survie globale médiane au moins deux fois plus courte (188 jours soit six mois).

Tableau CLXXXII - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte luminaire

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	62	40
Délai médian de survie globale	473 jours	188 jours
Risque relatif	1,00	1,74 [1,10 - 2,75]
Probabilité de survie à 1 an	60 %	25 %
Probabilité de survie à 2 ans	31 %	15 %

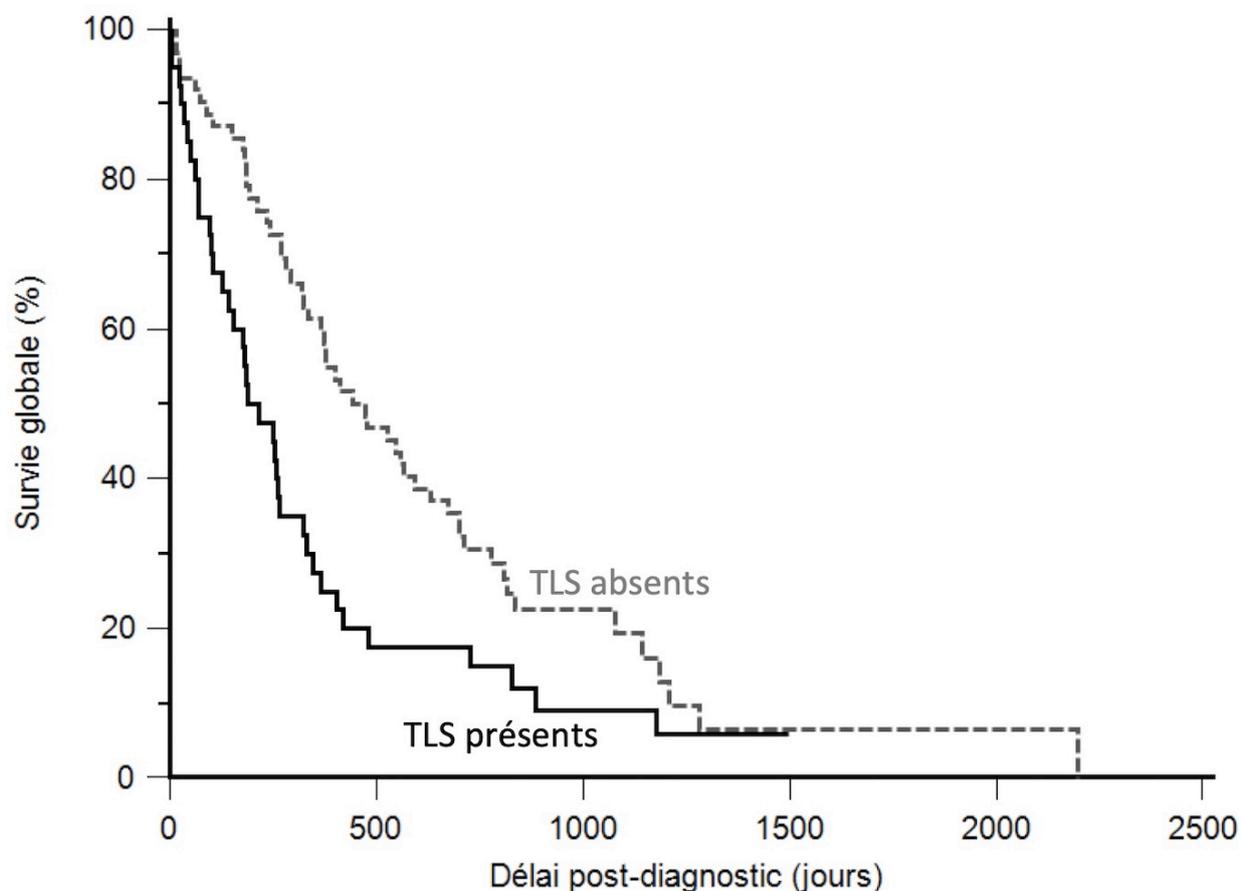


Figure 97 - Survie globale des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimations de la survie globale par analyses multivariées

Onze paramètres étaient significativement associés à la survie globale des chattes ayant un carcinome luminal par analyse univariée : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, les TLS, le caractère stérilisé des chattes, la taille pathologique du carcinome (en mm et au seuil de 20 mm), le stade ganglionnaire, le grade histologique, l'invasion lymphovasculaire, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique, la positivité pour PR et celle pour ER.

1. Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale

Parmi ces facteurs pronostiques, l'analyse multivariée a montré que trois covariables indépendantes étaient significativement associées à la survie globale des chattes (**Tableau CLXXXIII**) : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, la taille pathologique du carcinome au seuil de 20 mm et le caractère stérilisé ou non des chattes (**p=0,0008**, modèle de Cox).

Les chattes avec des carcinomes luminaux ne présentant pas d'inflammation péri tumorale présentent un risque plus faible de décès toutes causes confondues (HR=0,60). Les carcinomes luminaux de grande taille sont associés à une mortalité 1,75 fois plus élevée que celle associée aux carcinomes de moins de 20 mm. Les femelles ayant été stérilisées à tout moment avant la fin de l'étude ont un risque plus faible (HR=0,63) de décès par rapport aux femelles restées entières.

Tableau CLXXXIII - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à faible	0,60 [0,39 - 0,92]	0,0201
	Modérée à sévère	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,75 [1,15 - 2,68]	0,0101
Stérilisation des chattes avant la fin de l'étude	Femelles entières	1,00	-
	Femelles stérilisées	0,63 [0,42 - 0,97]	0,0372

Ainsi le risque de décès, quelle qu'en soit la cause, des chattes présentant un carcinome mammaire invasif luminal est plus important lorsque les femelles sont restées entières, lorsque les carcinomes sont de grande taille et, indépendamment de ces facteurs, lorsqu'une inflammation péri tumorale modérée à sévère est présente.

2. Modèle comprenant les TLS

Parmi les 11 facteurs pronostiques mis en évidence, quatre covariables indépendantes étaient, par analyse multivariée, associées au risque de décès toutes causes confondues des chattes présentant un carcinome luminal (**Tableau CLXXXIV**) : les structures lymphoïdes tertiaires, le stade ganglionnaire, le grade histologique et l'ulcération cutanée (**p<0,0001**, modèle de Cox).

Les carcinomes luminaux avec des TLS sont associés à un risque de décès 1,69 fois plus élevé que les carcinomes sans TLS. De même, la présence de métastases ganglionnaires au diagnostic multiplie le risque de mortalité toutes causes confondues par 1,89 et un grade histologique III par 1,71. Les carcinomes luminaux ne présentant pas d'ulcération cutanée sont associés à un risque de décès toutes causes confondues divisé par deux (HR=0,51).

Tableau CLXXXIV - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,69 [1,10 - 2,61]	0,0179
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,89 [1,21 - 2,94]	0,0054
Grade histologique	I et II	1,00	-
	III	1,71 [1,08 - 2,69]	0,0222
Ulcération cutanée	Absence	0,51 [0,30 - 0,88]	0,0150
	Présence	1,00	-

Ainsi, la présence de métastases ganglionnaires tout comme la présence d'une ulcération cutanée diminuent les probabilités de survie globale des chattes avec un carcinome luminal. Les carcinomes luminaux de grade histologique III sont également associés à une survie globale plus faible. Indépendamment de ces facteurs, la présence de TLS autour des carcinomes luminaux constitue un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale des chattes.

III. Survie spécifique

Dans la cohorte luminale, la survie spécifique médiane de la cohorte des 102 chattes est de 420 jours (environ un an et deux mois). Un an après son diagnostic, un peu plus d'une chatte sur deux survit à son cancer (probabilité de 56%). Cette probabilité chute à 34% deux ans après le diagnostic (**Figure 98**).

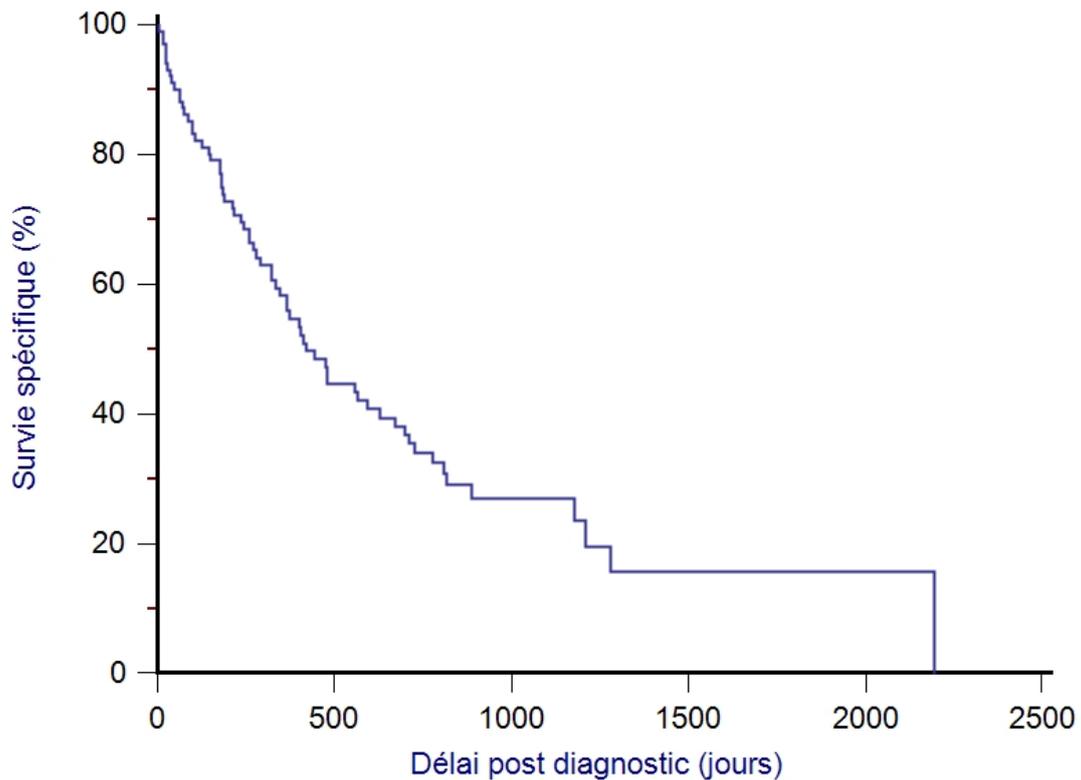


Figure 98 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée

La survie spécifique des chattes est significativement influencée par :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- le grade histologique
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- l'expression du récepteur ER
- l'expression du récepteur PR
- l'inflammation péri tumorale modérée à sévère
- les TLS.

1. Stérilisation des chattes

Les femelles stérilisées avant la fin de l'étude ont des chances de survie spécifique plus importantes ($p=0,0402$, test du log-rank) avec une probabilité de 60% un an après le diagnostic de carcinome luminal et de 41% deux ans après (Tableau CLXXXV, Figure 99). Ces probabilités de survie spécifique sont respectivement de 49% et 24% pour les femelles restées entières. La survie spécifique médiane des chattes entières est de 345 jours (un peu moins d'un an) alors qu'elle est de 480 jours (un an et quatre mois) pour les femelles stérilisées.

Tableau CLXXXV - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	40	62
Délai médian de survie spécifique	345 jours	480 jours
Risque relatif	1,00	0,61 [0,37 - 1,02]
Probabilité de survie à 1 an	49 %	60 %
Probabilité de survie à 2 ans	24 %	41 %

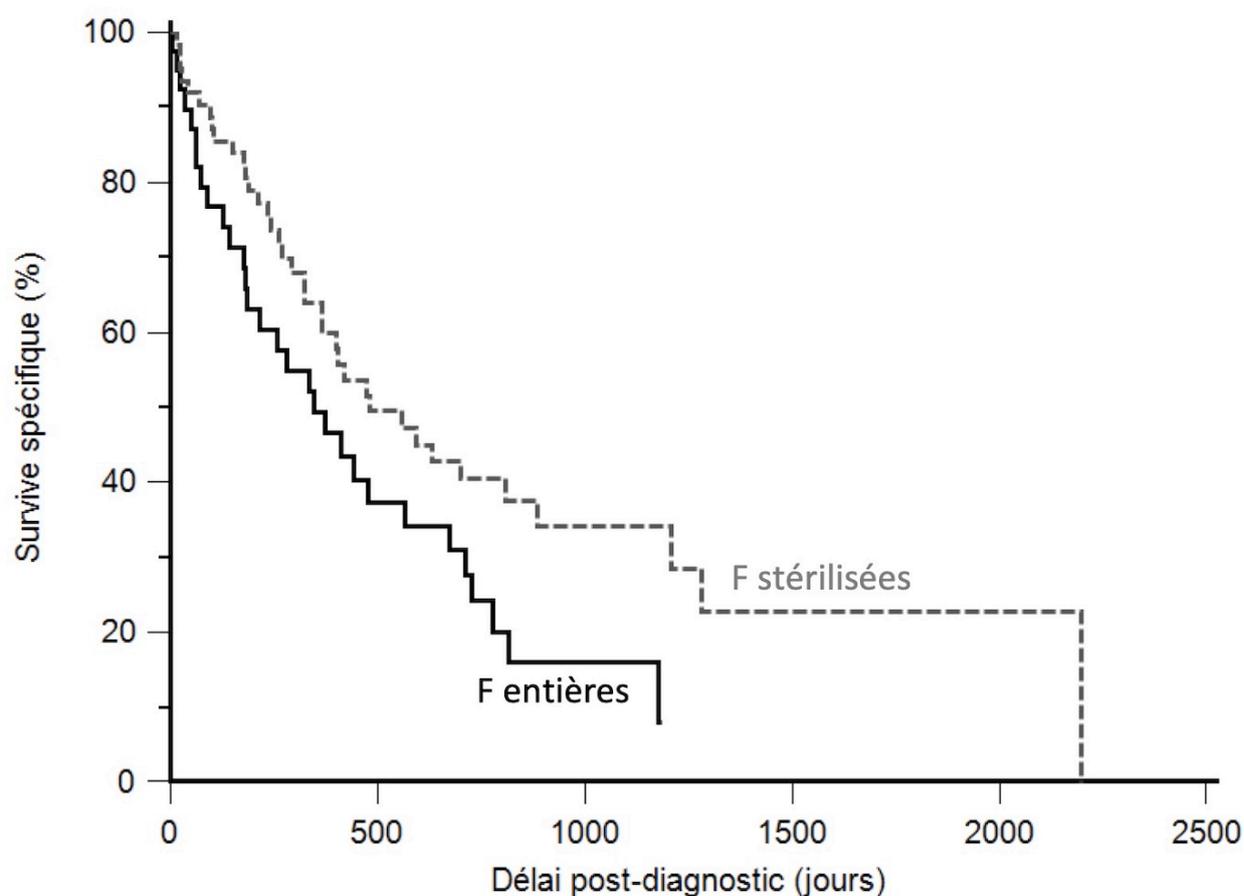


Figure 99 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

2. Taille tumorale pathologique

Les carcinomes luminaux de grande taille sont associés à une survie spécifique plus faible ($p < 0,0001$, modèle de Cox). Pour une augmentation de taille d'un mm, le risque de décès lié au cancer est augmenté de 11% (Tableau CLXXXVI).

Tableau CLXXXVI - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	87	1,1087 [1,0670 - 1,1521]

Au seuil de taille de 20 mm ($p = 0,0033$, test du log-rank), la survie spécifique médiane est de 322 jours pour les chattes présentant un grand carcinome luminal contre 629 jours lorsque le carcinome est de petite taille (Tableau CLXXXVII, Figure 100). Un an après le diagnostic, deux chattes sur trois (68%) survivent à leur cancer lorsque celui-ci mesure moins de 20 mm alors que moins d'une chatte sur deux (39%) survit lorsque le carcinome luminal mesurait au moins 20 mm.

Tableau CLXXXVII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	Taille < 20mm	Taille \geq 20mm
Effectif	56	45
Délai médian de survie spécifique	629 jours	322 jours
Risque relatif	1,00	1,99 [1,20 - 3,31]
Probabilité de survie à 1 an	68 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	24 %

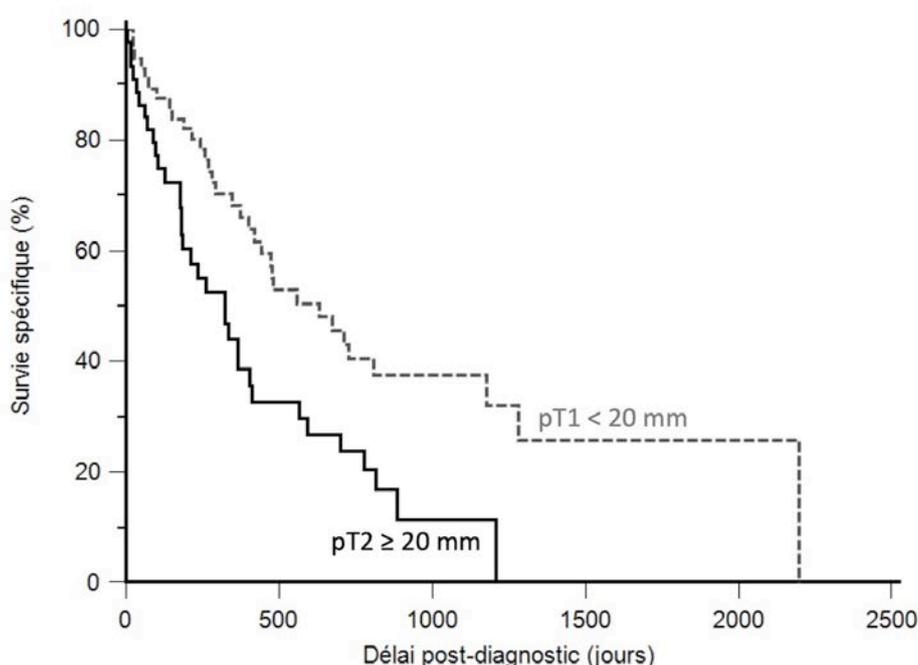


Figure 100 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

Les carcinomes luminaux associés à un stade ganglionnaire négatif ou inconnu (pN0-pNX) présentent une survie spécifique significativement plus importante ($p=0,0211$, test du log-rank) que les carcinomes dont le stade ganglionnaire était positif au diagnostic (**Tableau CLXXXVIII, Figure 101**). Un an après le diagnostic, la probabilité de survie est de 62% en l'absence de métastase ganglionnaire au diagnostic contre seulement 41% en cas de présence. La survie médiane est de 558 jours pour les chattes avec un stade ganglionnaire négatif soit quasiment le double de la survie médiane des chattes dont le stade ganglionnaire était positif.

Tableau CLXXXVIII - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	70	32
Délai médian de survie spécifique	558 jours	292 jours
Risque relatif	1,00	1,78 [1,02 - 3,09]
Probabilité de survie à 1 an	62 %	41 %
Probabilité de survie à 2 ans	40 %	21 %

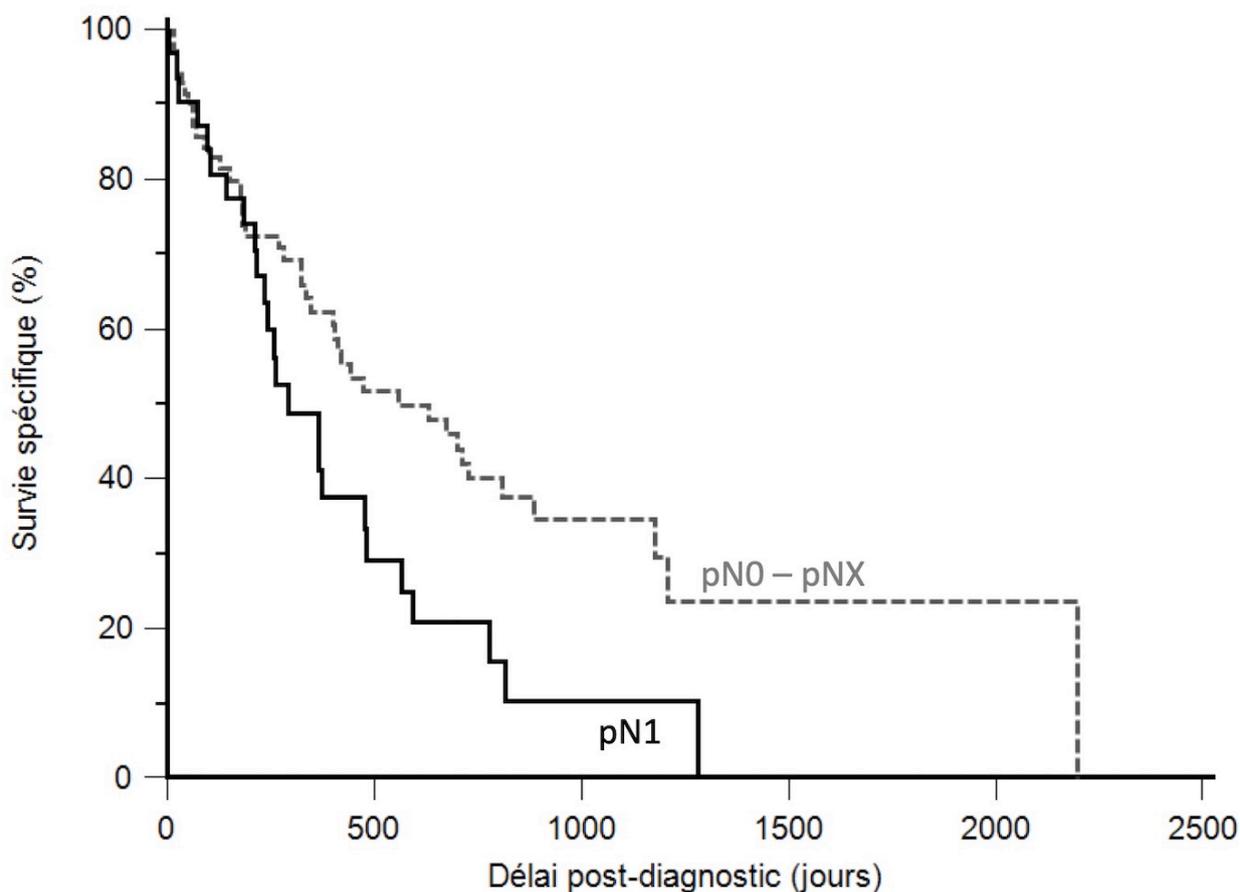


Figure 101 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Grade histologique

Les carcinomes luminaux de grade histologique élevé sont associés à une probabilité de survie spécifique plus faible ($p=0,0083$, test du log-rank) avec une médiane de survie spécifique de 345 jours (un peu moins d'un an) par rapport aux carcinomes luminaux de grade I ou II qui sont associés à une médiane de survie spécifique de 727 jours (plus de deux ans) (Tableau CLXXXIX, Figure 102). A un an post-diagnostic, 72% des chattes qui ont un carcinome de faible grade survivent à leur cancer. Cette probabilité est de 47% deux ans après le diagnostic, soit plus élevée que la probabilité à seulement un an post-diagnostic des carcinomes de haut grade (45%). Pour les carcinomes de grade III, la probabilité de survie chute à 25% deux ans après le diagnostic.

Tableau CLXXXIX - Influence défavorable du grade histologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	Grade I et II	Grade III
Effectif	41	61
Délai médian de survie spécifique	727 jours	345 jours
Risque relatif	1,00	1,90 [1,18 - 3,06]
Probabilité de survie à 1 an	72 %	45 %
Probabilité de survie à 2 ans	47 %	25 %

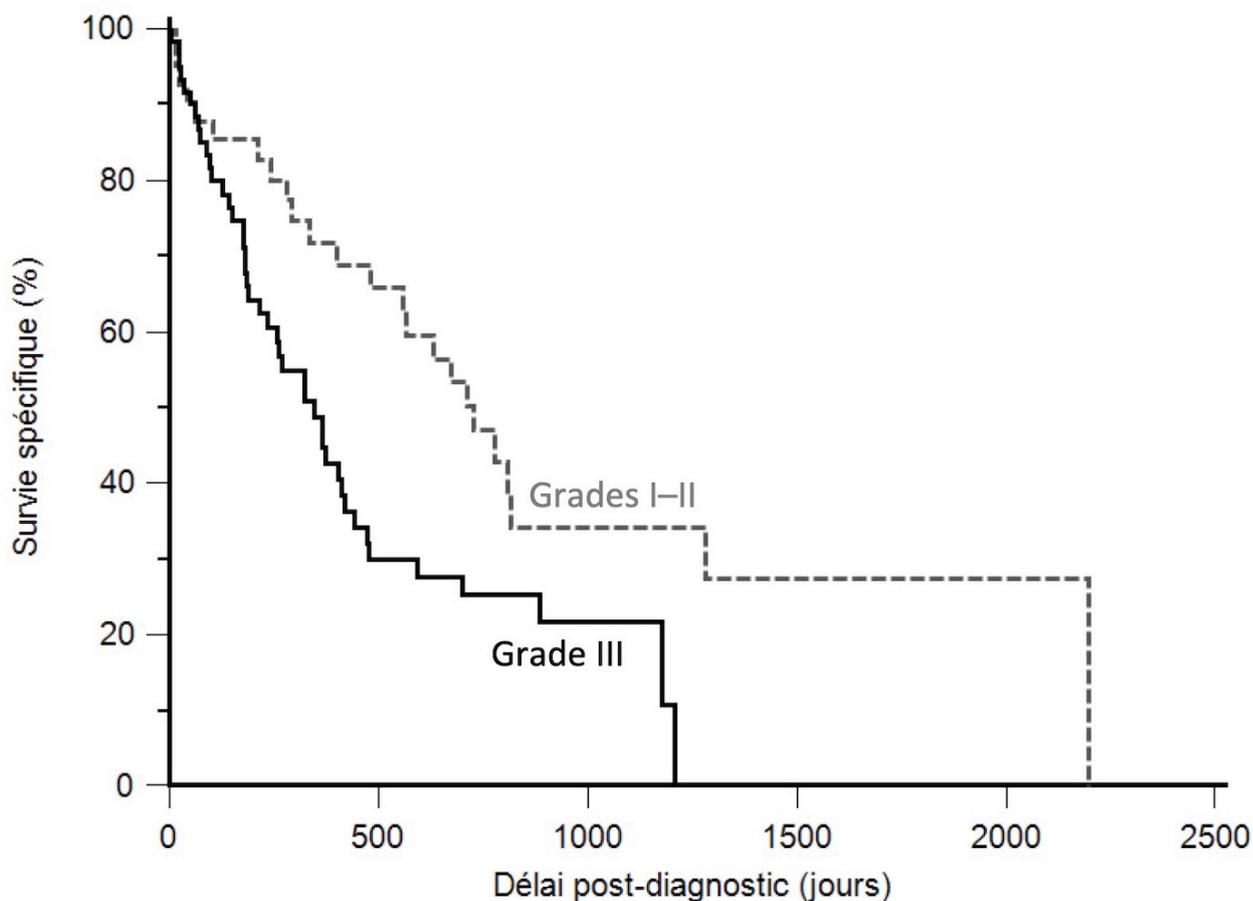


Figure 102 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction du grade histologique (courbe de Kaplan-Meier)

5. Invasion lymphovasculaire

Les femelles qui présentent un carcinome luminal avec invasion lymphovasculaire ont des probabilités de survie spécifique plus faibles ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,38 associé aux carcinomes sans embolies (**Tableau CXC, Figure 103**). En effet, un an après le diagnostic, la probabilité de survie spécifique associée aux carcinomes avec une invasion lymphovasculaire est de 39% (16% deux ans après), avec une survie médiane de 259 jours (huit mois et demi). Pour les chattes présentant un carcinome sans invasion lymphovasculaire, ces probabilités sont très nettement supérieures : 70% un an après le diagnostic et 51% deux ans après, avec une médiane de survie spécifique de 808 jours (plus de deux ans).

Tableau CXC - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	54	48
Délai médian de survie spécifique	808 jours	259 jours
Risque relatif	0,38 [0,23 - 0,63]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	70 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	51 %	16 %

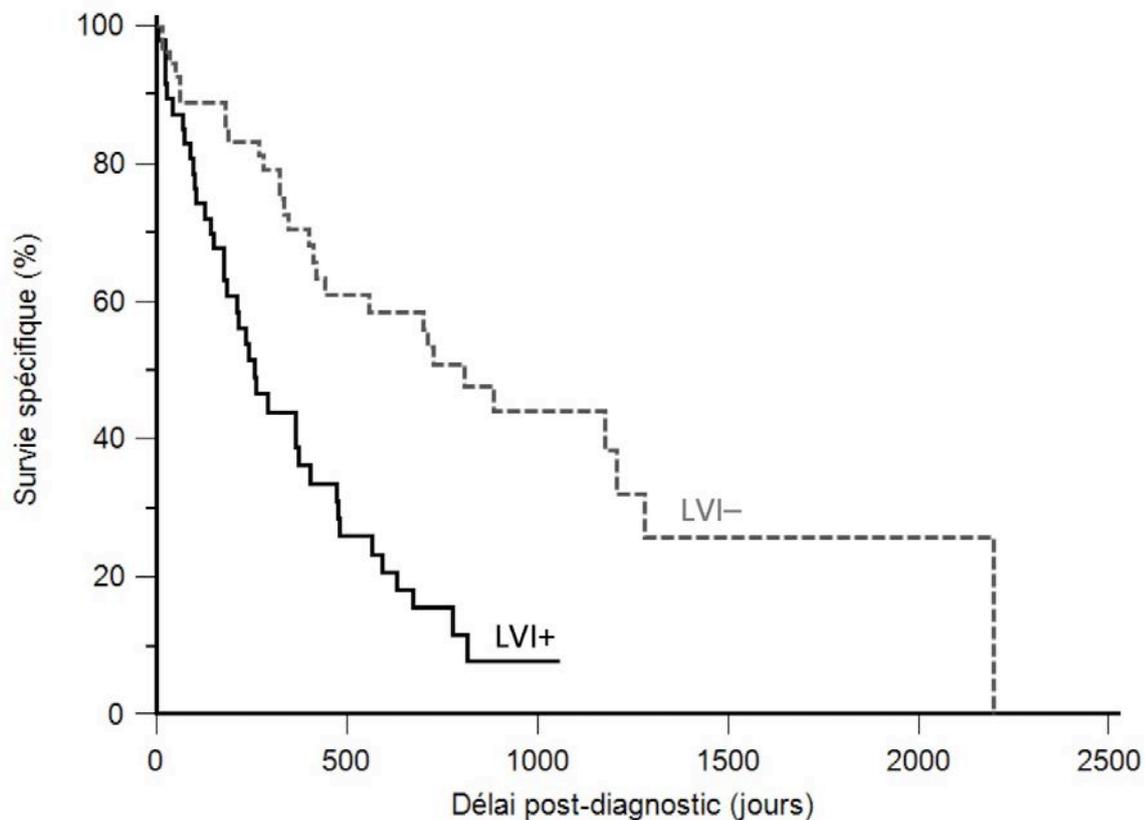


Figure 103 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

6. Ulcération cutanée

L'ulcération cutanée est significativement associée à un risque de décès lié au carcinome luminal beaucoup plus important ($p=0,0469$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,55 pour les carcinomes sans ulcération (Tableau CXCI, Figure 104). La survie spécifique médiane est de 480 jours (un an et quatre mois) lorsque les carcinomes luminaux ne présentent pas d'ulcération cutanée, avec une probabilité de survie spécifique à un an post-diagnostic de 61% (38% deux ans après). Les carcinomes luminaux avec ulcération cutanée sont associés à des probabilités de survie spécifique plus faibles : 31% un an après le diagnostic et 10% deux ans après, avec une survie spécifique médiane de seulement 260 jours (huit mois et demi).

Tableau CXCI - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	82	20
Délai médian de survie spécifique	480 jours	260 jours
Risque relatif	0,55 [0,26 - 1,16]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	61 %	31 %
Probabilité de survie à 2 ans	38 %	10 %

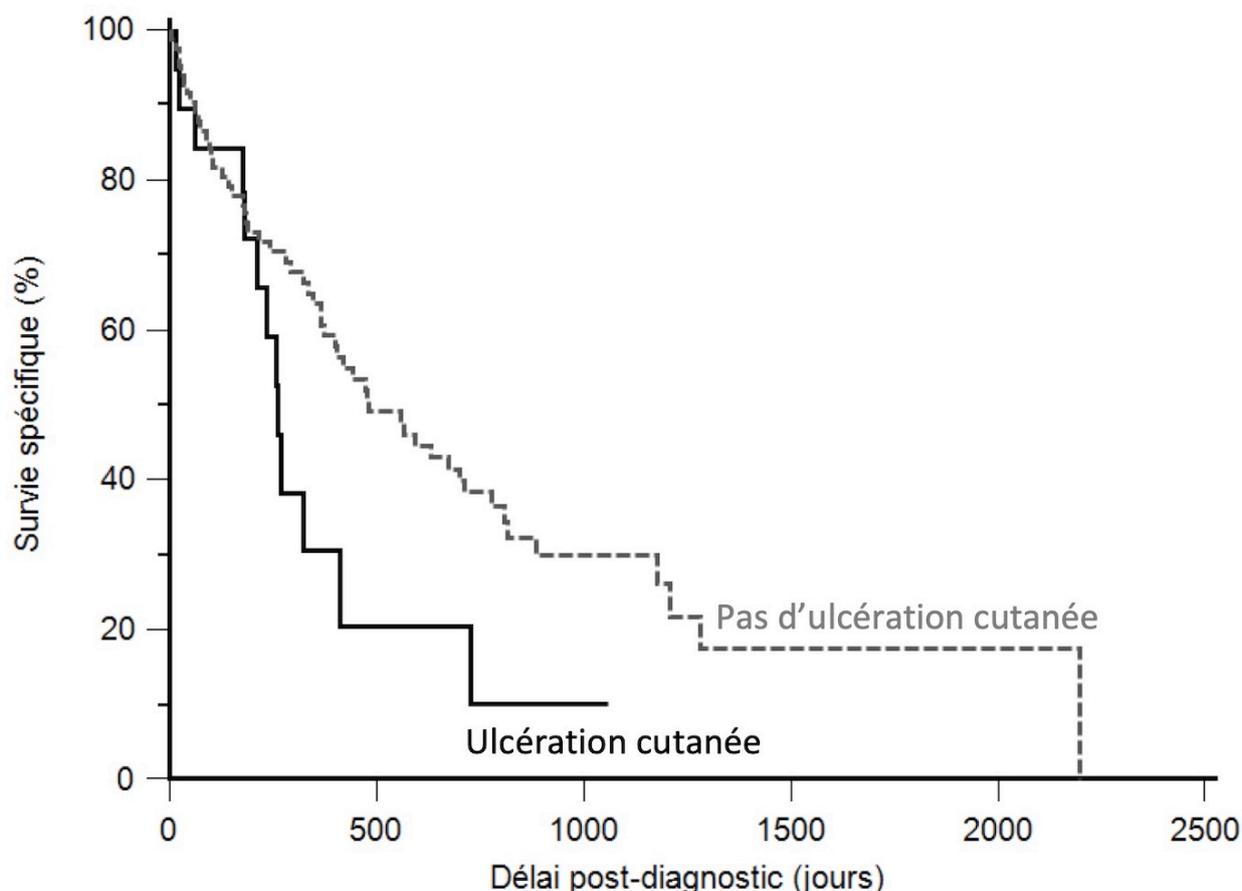


Figure 104 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

7. Infiltration dermique

Les chattes avec un carcinome luminal infiltrant le derme ont des probabilités de survie spécifique plus faibles ($p=0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,39 associé aux carcinomes luminaux sans infiltration du derme (**Tableau CXCII, Figure 105**). La survie spécifique médiane lors d'infiltration dermique est de 269 jours (neuf mois), contre 886 jours soit deux ans et demi lorsque le carcinome luminal n'infiltré pas le derme. A un an post-diagnostic, 76% des chattes survivent à leur carcinome lorsque celui-ci n'infiltré pas le derme alors que seulement 40% des chattes survivent si ce dernier est infiltrant vers la peau. A deux ans post-diagnostic, ces probabilités sont respectivement de 54% et 17%.

Tableau CXCII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	43	59
Délai médian de survie spécifique	886 jours	269 jours
Risque relatif	0,39 [0,24 - 0,63]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	76 %	40 %
Probabilité de survie à 2 ans	54 %	17 %

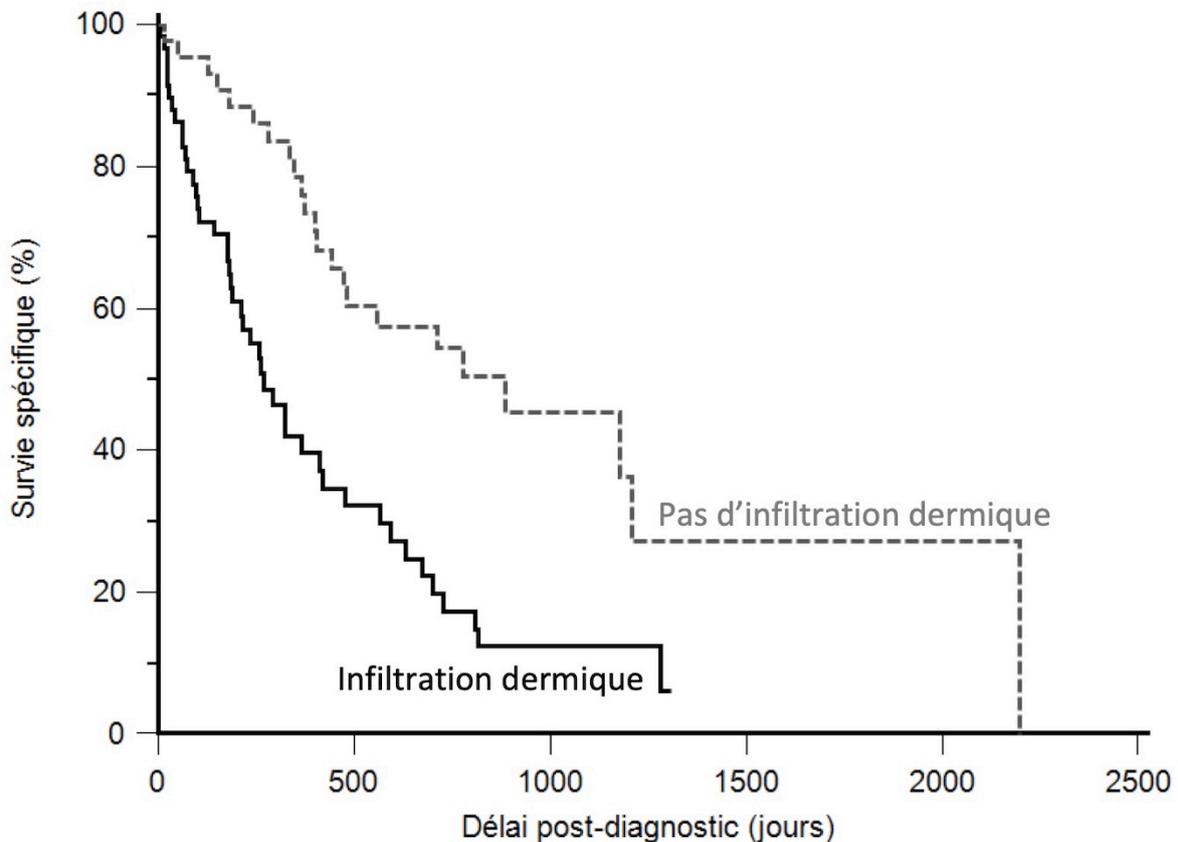


Figure 105 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

8. Expression du récepteur aux oestrogènes ER

La positivité pour ER au seuil de 10% multiplie environ par 4 le risque de décès dû au carcinome luminal ($p=0,0056$, test du log-rank, HR = 4,18). La survie spécifique médiane est de six ans lorsque les carcinomes luminaux sont ER négatif (ER-PR+) contre 400 jours soit un peu plus d'un an pour les carcinomes positifs pour ER. A un an post-diagnostic, la probabilité de survie spécifique des chattes avec un carcinome luminal négatif pour ER est de 89% (74% deux ans après le diagnostic) alors qu'elle n'est que de 52% lorsque le carcinome est ER-positif (30% deux ans après le diagnostic) (Tableau CXCI, Figure 106).

Tableau CXCI - Influence défavorable de la positivité pour ER au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	ER < 10% (ER-PR+)	ER ≥ 10%
Effectif	10	92
Délai médian de survie spécifique	2195 jours	400 jours
Risque relatif	1,00	4,18 [2,19 - 7,98]
Probabilité de survie à 1 an	89 %	52 %
Probabilité de survie à 2 ans	74 %	30 %

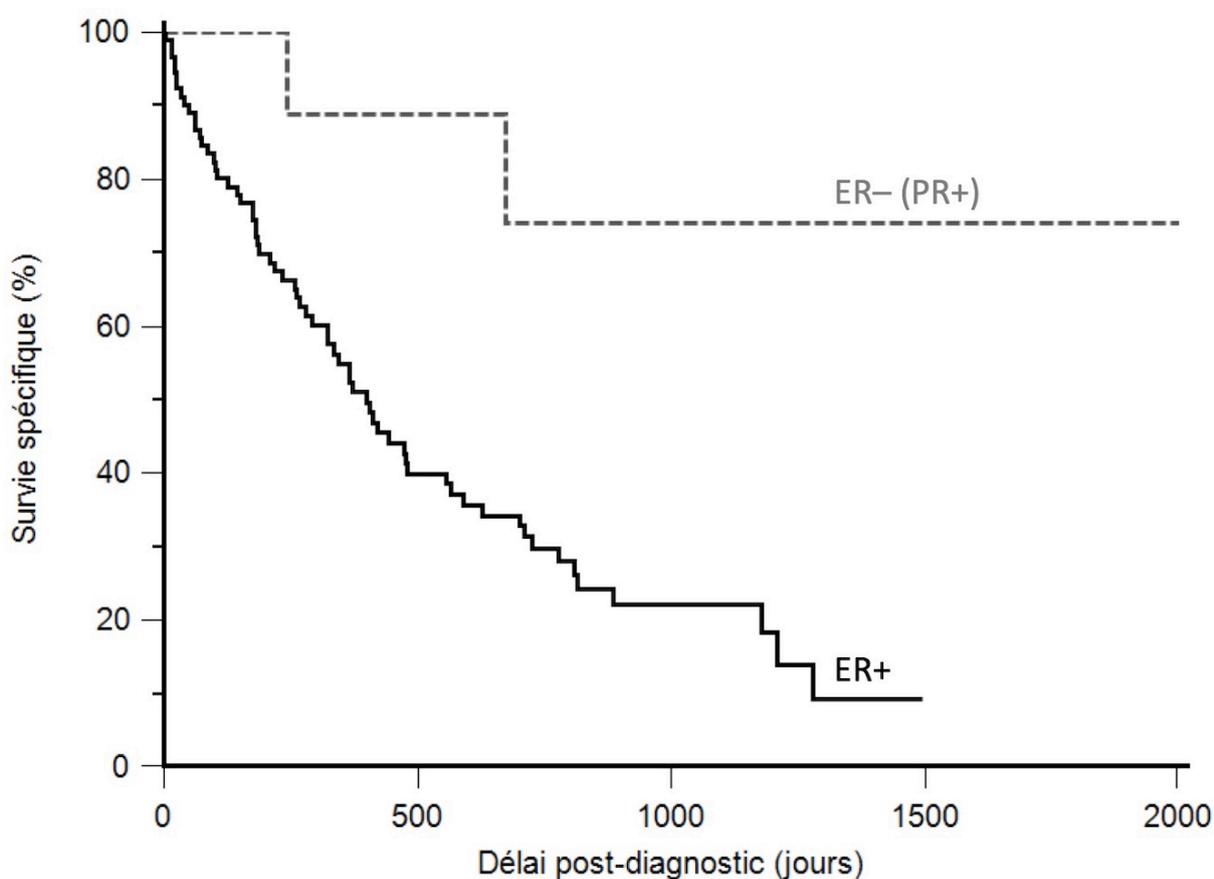


Figure 106 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour ER (courbe de Kaplan-Meier)

9. Expression du récepteur à la progestérone PR

Les carcinomes luminaux PR-positifs au seuil de 10% sont significativement associés à des probabilités de survie spécifique plus importantes ($p=0,0012$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,26 (Tableau CXCIV, Figure 107). La survie spécifique médiane est d'environ 6 ans pour les chattes avec un carcinome PR-positif alors qu'elle est de seulement un an lorsque les carcinomes sont PR négatifs (ER+PR-). La probabilité de survie spécifique à un an post diagnostic associé aux carcinomes PR-positifs est de 86% (70% deux ans après le diagnostic) alors qu'elle est de 50% pour les carcinomes PR-négatifs (28% à deux ans post-diagnostic).

Tableau CXCIV - Influence favorable de la positivité pour PR au seuil de 10% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	PR < 10% (ER+PR-)	PR ≥ 10%
Effectif	86	16
Délai médian de survie spécifique	365 jours	2195 jours
Risque relatif	1,00	0,26 [0,15 - 0,46]
Probabilité de survie à 1 an	50 %	86 %
Probabilité de survie à 2 ans	28 %	70 %

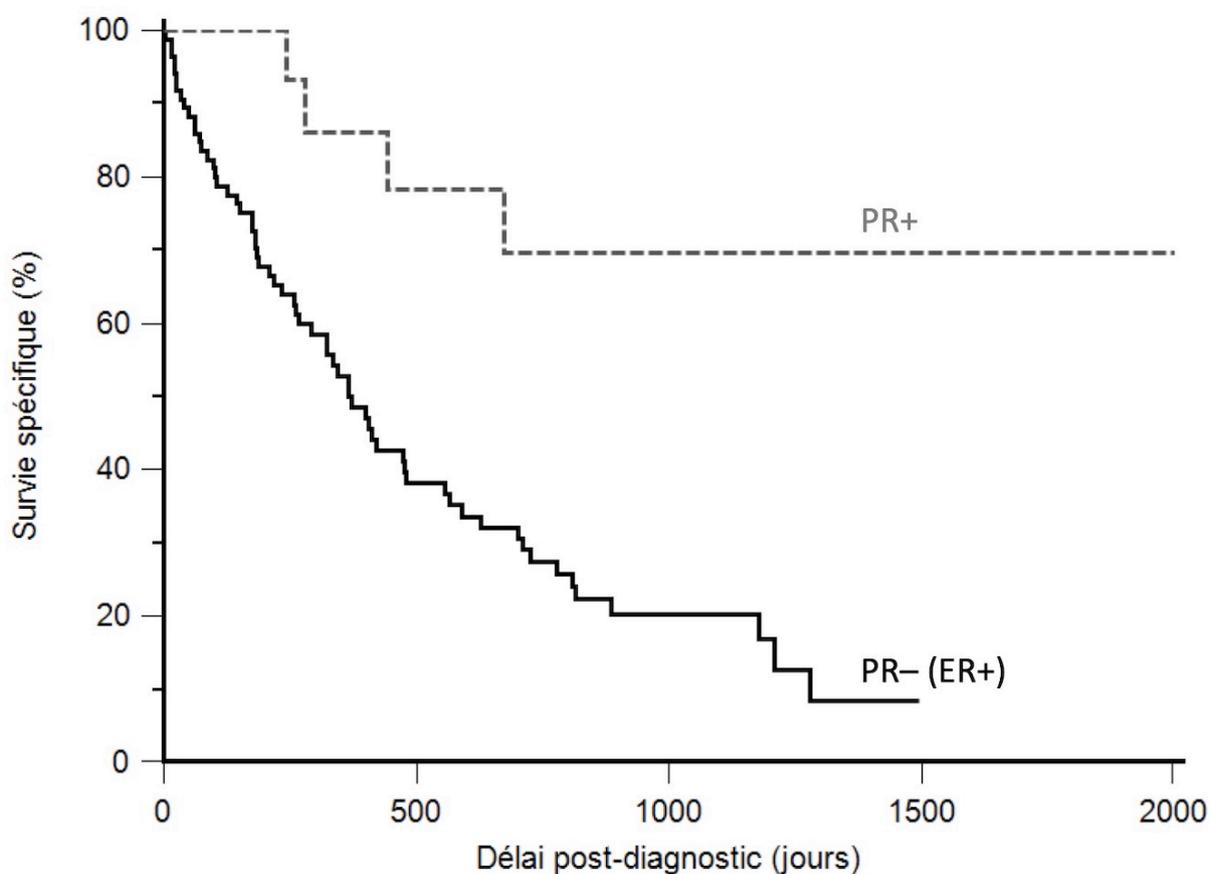


Figure 107 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de la positivité pour PR (courbe de Kaplan-Meier)

10. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère

Les carcinomes luminaux présentant de l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère sont significativement associés à des probabilités de survie spécifique plus faibles ($p=0,0107$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,53 associé aux carcinomes sans inflammation péri-tumorale (**Tableau CXCIV, Figure 108**). Un an après le diagnostic, le risque de décès lié au carcinome est de 57% lorsqu'une inflammation péri-tumorale est présente alors qu'il est de seulement 27% en l'absence d'inflammation significative, avec des médianes de survie spécifique respectives de 322 jours (moins de onze mois) et 727 jours (deux ans).

Tableau CXCIV - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

Inflammation péri-tumorale	Absente à légère	Modérée à sévère
Effectif	42	60
Délai médian de survie spécifique	727 jours	322 jours
Risque relatif	0,53 [0,33 - 0,86]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	73 %	43 %
Probabilité de survie à 2 ans	48 %	24 %

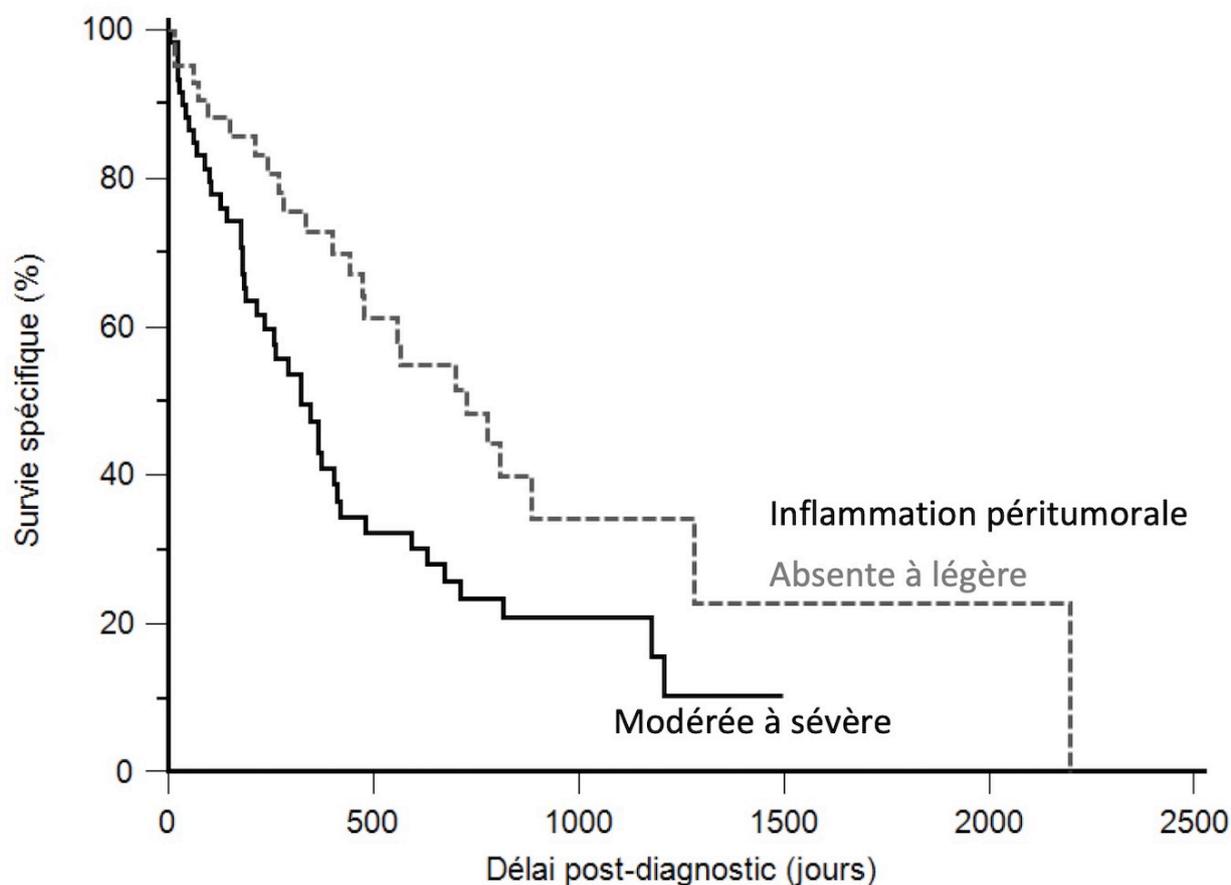


Figure 108 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

11. Structures lymphoïdes tertiaires

La présence de TLS accompagnant un carcinome luminal multiplie par 1,77 le risque de décès des chattes du fait de ce carcinome ($p=0,0177$, test du log-rank). La médiane de survie spécifique des chattes présentant un carcinome luminal avec TLS est de 260 jours (huit mois et demi) alors qu'elle est de 591 jours (un an et sept mois) pour les chattes avec un carcinome sans TLS. Les carcinomes luminaux sans TLS sont associés à une probabilité de survie spécifique de 67% un an après le diagnostic et de 41% deux ans après. La présence de TLS diminue considérablement ces probabilités qui sont de seulement 37% un an après le diagnostic et 22% deux ans après (**Tableau CXCVI, Figure 109**).

Tableau CXCVI - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte luminale

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	62	40
Délai médian de survie spécifique	591 jours	260 jours
Risque relatif	1,00	1,77 [1,04 - 3,01]
Probabilité de survie à 1 an	67 %	37 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	22 %

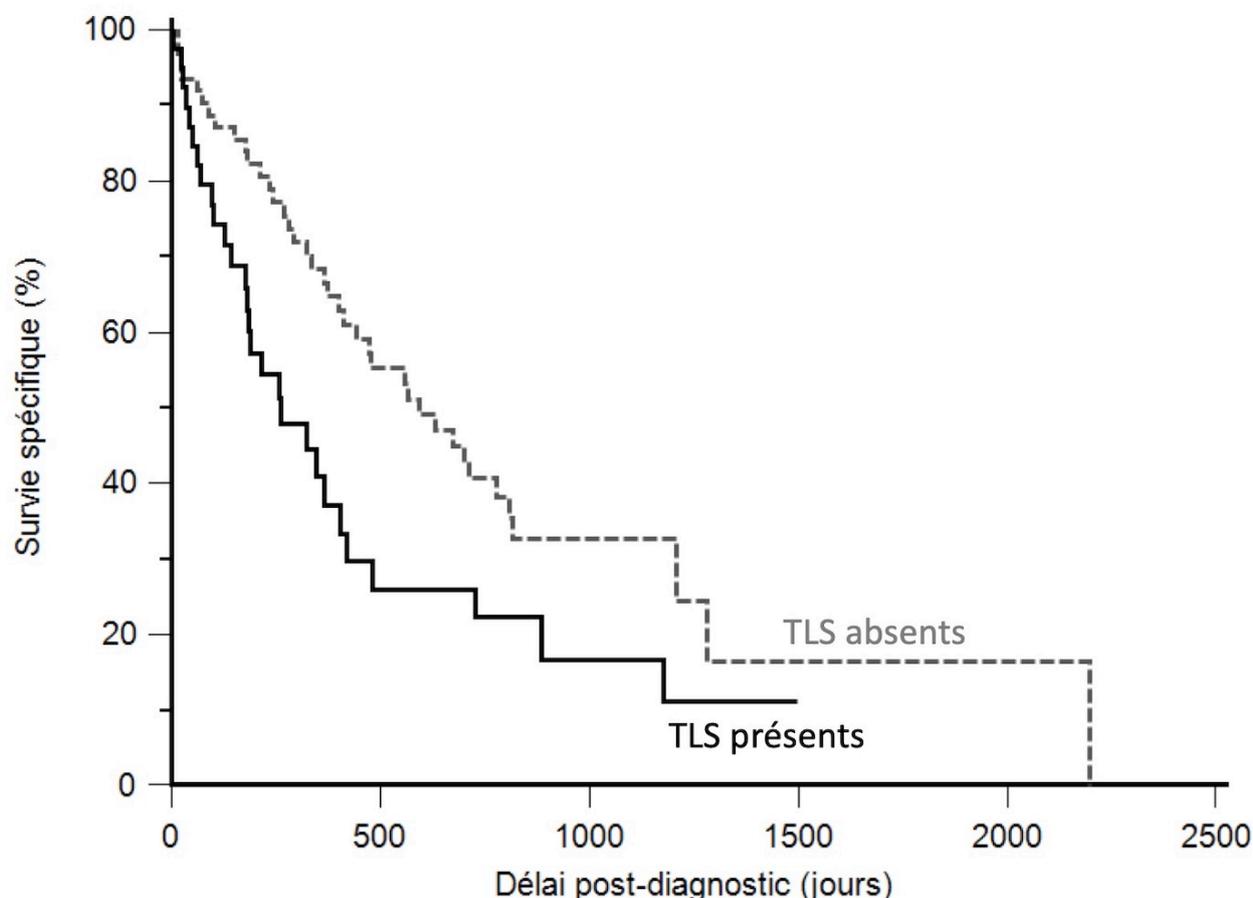


Figure 109 - Survie spécifique des 102 chattes avec un carcinome mammaire invasif luminal en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimations de la survie spécifique par analyses multivariées

Onze paramètres étaient significativement associés au risque de décès lié aux carcinomes luminaux par analyse univariée : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, les TLS, le caractère stérilisé des chattes, la taille pathologique du carcinome (en mm et au seuil de 20 mm), le stade ganglionnaire, le grade histologique, l'invasion lymphovasculaire, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique, la positivité pour ER et celle pour PR.

1. Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale

Les métastases à distance ne sont pas associées à la survie spécifique des chattes par analyse univariée ($p=0,0871$) mais elles apparaissent comme une covariable indépendante significativement associée à la survie spécifique des chattes par analyse multivariée avec comme covariables l'inflammation péri tumorale modérée à sévère et la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm ($p=0,0005$, modèle de Cox) (**Tableau CXC VII**).

Une inflammation absente à légère autour des carcinomes luminaux améliore les probabilités de survie spécifique des chattes ($HR = 0,49$). A l'inverse, une taille tumorale importante (au moins 20 mm) ou la présence de métastases à distance au diagnostic diminuent ces probabilités de survie spécifique (respectivement $HR = 1,96$ et $HR = 6,07$).

Tableau CXC VII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à faible	0,49 [0,29 - 0,83]	0,0085
	Modérée à sévère	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,96 [1,20 - 3,21]	0,0077
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	6,07 [1,38 - 26,7]	0,0174

Ainsi, la présence d'une inflammation péri tumorale modérée à sévère autour d'un carcinome luminal constitue un facteur de mauvais pronostic pour la survie spécifique des chattes, indépendamment d'une taille tumorale importante ou de métastases à distance présentes dès le diagnostic.

2. Modèle comprenant les TLS

L'analyse multivariée a montré que parmi les 11 facteurs pronostiques, quatre paramètres étaient indépendamment associés à la survie spécifique des chattes présentant un carcinome luminal : la présence de structures lymphoïdes tertiaires, la taille tumorale pathologique, l'infiltration dermique et l'invasion lymphovasculaire ($p < 0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CXC VIII**).

La présence de TLS multiplie par 1,76 le risque de décès des chattes lié au carcinome luminal. De même les carcinomes de plus de 20 mm sont associés à de plus faibles probabilités de survie spécifique (HR = 1,70). A l'inverse, une absence d'infiltration dermique ou d'invasion lymphovasculaire améliorent ces probabilités (respectivement HR = 0,56 et HR = 0,49).

Tableau CXC VIII - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte luminale

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,76 [1,05 - 2,92]	0,0317
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,70 [1,01 - 2,84]	0,0456
Infiltration dermique	Absence	0,56 [0,32 - 0,98]	0,0424
	Présence	1,00	-
Invasion lymphovasculaire	Absence	0,49 [0,28 - 0,85]	0,0122
	Présence	1,00	-

Ainsi, la présence de structures lymphoïdes tertiaires autour des carcinomes luminaux constitue un facteur de mauvais pronostic pour la survie spécifique des chattes, indépendamment de la taille tumorale pathologique, de l'infiltration dermique et d'une invasion lymphovasculaire.

Bilan de la partie VII

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE LUMINALE

Bilan concernant l'inflammation péri tumorale :

- La présence d'une inflammation péri tumorale **sévère** est de **mauvais pronostic** pour la **progression post-chirurgicale** des carcinomes mammaires luminaux (**HR=2,40, p=0,0095**). Cette valeur pronostique se retrouve par analyse multivariée (**HR=2,19, p=0,0445**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale pathologique et les métastases à distance.
-
- Les carcinomes luminaux présentant une inflammation péri tumorale **modérée à sévère** influencent **négativement** la **survie globale** des chattes (**HR=0,60** lors d'absence d'inflammation, **p=0,0160**). Cette valeur pronostique reste significative par analyse multivariée (**HR=0,60, p=0,0201**) indépendamment de la taille tumorale pathologique et du caractère stérilisé ou non des chattes à la fin de l'étude.
-
- La présence d'une inflammation péri tumorale **modérée à sévère** a une influence **négative** sur la **survie spécifique** des chattes (**HR=0,53** lors d'absence d'inflammation, **p=0,0107**). Par analyse multivariée, on retrouve le même résultat significatif (**HR=0,49, p=0,0085**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale pathologique et les métastases à distance.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- La présence d'une inflammation intratumorale est un facteur de **mauvais pronostic** pour la **progression post-chirurgicale** des carcinomes mammaires luminaux (**HR=2,02, p=0,0111**), ce qui est confirmé par analyse multivariée (**HR=0,52, p=0,0261 ; HR=0,55, p=0,0380**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale et l'expression soit d'ER soit de PR.

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- La présence de TLS au sein des carcinomes luminaux **augmente** le risque de **décès** des chattes **toutes causes confondues** (**HR=1,74, p=0,0079**). Cette valeur pronostique négative se retrouve par analyse multivariée (**HR=1,69, p=0,0179**) indépendamment du stade ganglionnaire pathologique, du grade histologique et de l'ulcération cutanée.
-
- Les TLS constituent également un facteur de **mauvais pronostic** pour la **survie spécifique** des chattes (**HR=1,77, p=0,0177**), y compris par analyse multivariée (**HR=1,76, p=0,0317**) indépendamment de la taille tumorale pathologique, de l'infiltration dermique et de l'invasion lymphovasculaire.

Tableau CXCIX - Influence de l'inflammation péri tumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte luminale

		Covariables indépendantes	HR	P
Inflammation péri tumorale	Intervalle sans progression	Inflammation PT sévère (5 points)	2,19	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	2,22	
		M1	55,43	
	Survie globale	Inflammation PT 0-2 points	0,60	0,0008
		Taille tumorale \geq 20mm	1,75	
		Femelles stérilisées	0,63	
	Survie spécifique	Inflammation PT 0-2 points	0,49	0,0005
		Taille tumorale \geq 20mm	1,96	
		M1	6,07	
Inflammation intratumorale	Intervalle sans progression	Inflammation intratumorale absente	0,52	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	2,10	
		ER < 10%	0,28	
		Inflammation intratumorale absente	0,55	0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,99	
		PR > 10%	0,39	
TLS	Survie globale	TLS	1,69	<0,0001
		pN1	1,89	
		Grade III selon Elston et Ellis	1,71	
		Absence d'ulcération cutanée	0,51	
	Survie spécifique	TLS	1,76	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,70	
		Absence d'infiltration dermique	0,56	
		Absence d'invasion lymphovasculaire	0,49	

HUITIEME PARTIE :

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TRIPLE-NEGATIVE

Dans cette partie on recherche la valeur pronostique des critères d'inflammation précédemment étudiés mais cette fois-ci dans la sous-cohorte de 248 chattes présentant un carcinome mammaires invasif triple-négatif. Pour rappel, il s'agit des carcinomes négatifs pour ER, PR et HER2. De la même manière que dans les parties VI et VII, l'influence de l'inflammation péri-tumorale, de l'inflammation intratumorale et des structures lymphoïdes tertiaires sur la progression post-chirurgicale, sur la survie globale et sur la survie spécifique seront étudiées.

I. Intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes triple-négatifs

L'intervalle médian sans progression post-chirurgicale des carcinomes mammaires triple-négatifs est de 383 jours (un an et demi). Un an après le diagnostic, environ une chatte sur deux présente une récurrence locale ou à distance de son carcinome triple-négatif (probabilité de 47%). Deux ans après le diagnostic, il s'agit de deux chattes sur trois (66%) (**Figure 110**).

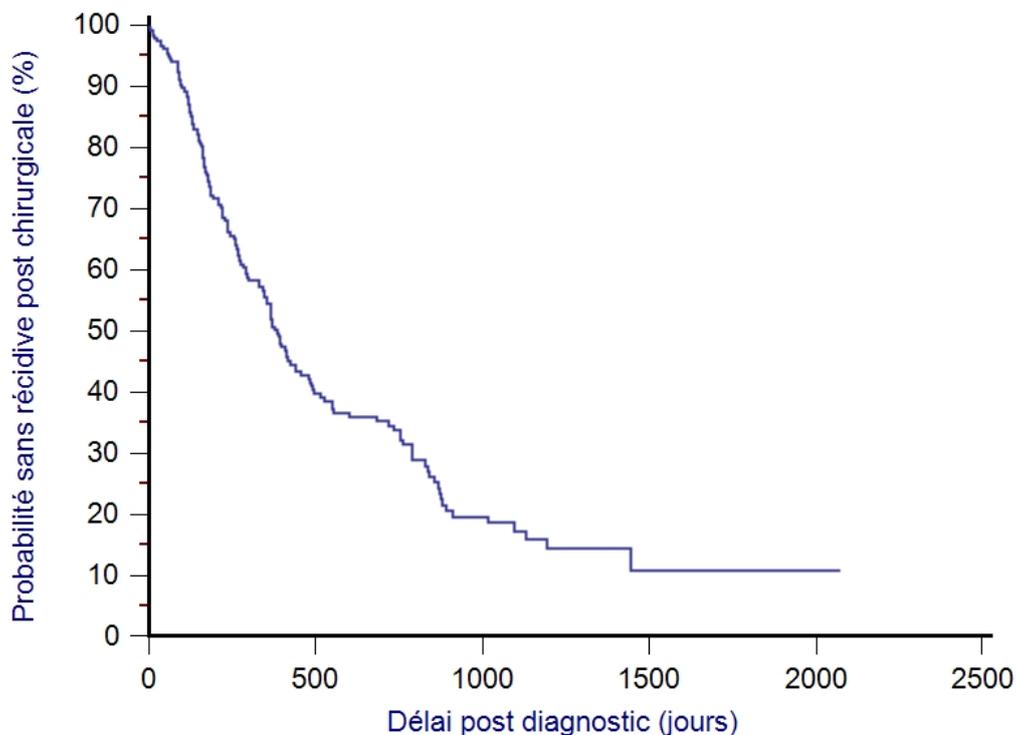


Figure 110 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques influençant l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse univariée

Parmi tous les paramètres étudiés, le risque de progression des carcinomes triple-négatifs est significativement influencé par :

- la présence de métastases à distance au diagnostic
- l'invasion lymphovasculaire
- le stade ganglionnaire pathologique
- l'expression de CK14 (au seuil de 15%)
- les TLS.

1. Métastases à distance au diagnostic

Les chattes présentant des métastases à distance au diagnostic présentent un risque de progression post-chirurgicale multiplié par 5 ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un intervalle médian sans progression de seulement 134 jours (quatre mois et demi). Cet intervalle est quasiment 3 fois plus élevé (391 jours soit un an et un mois) lorsque les chattes ne présentaient pas de métastases à distance avec un risque de progression un an après le diagnostic de 46% (65% deux ans après) (**Tableau CC, Figure 111**).

Tableau CC - Influence défavorable des métastases à distance sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative

	M0- MX	M1
Effectif	242	6
Intervalle médian sans progression	391 jours	134 jours
Risque relatif	1,00	4,89 [0,85 - 28,1]
Risque de progression à 1 an	46 %	100 %
Risque de progression à 2 ans	65 %	100 %

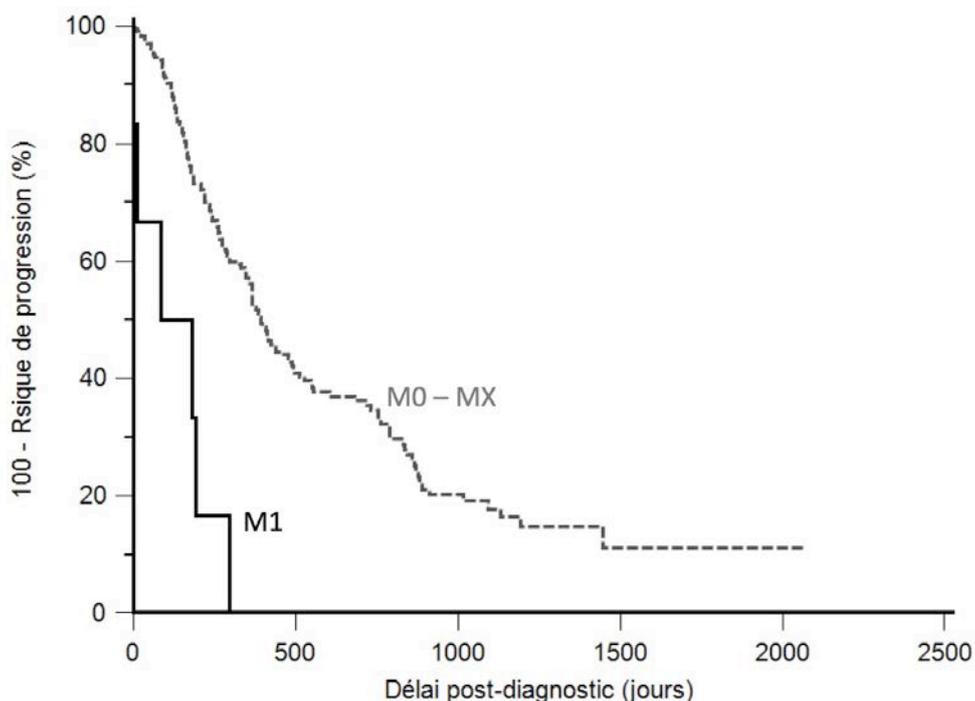


Figure 111 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

2. Invasion lymphovasculaire

La présence d'une invasion lymphovasculaire est associée à un risque plus important de progression post-chirurgicale des carcinomes triple-négatifs ($p=0,0006$, test du log-rank) (Tableau CCI, Figure 112). A un an post-diagnostic, le risque de progression de ces carcinomes est de 59% (76% à deux ans post-diagnostic) avec un délai médian sans progression de 257 jours (huit mois et demi). Les carcinomes triple-négatifs ne présentant pas d'invasion lymphovasculaire sont quant à deux associés à des risques de progression plus faibles (36% un an après le diagnostic, 56% deux ans après), avec un intervalle médian sans progression presque deux fois plus long (487 jours soit un an et quatre mois).

Tableau CCI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	122	126
Intervalle médian sans progression	487 jours	257 jours
Risque relatif	0,58 [0,42 - 0,80]	1,00
Risque de progression à 1 an	36 %	59 %
Risque de progression à 2 ans	56 %	76 %

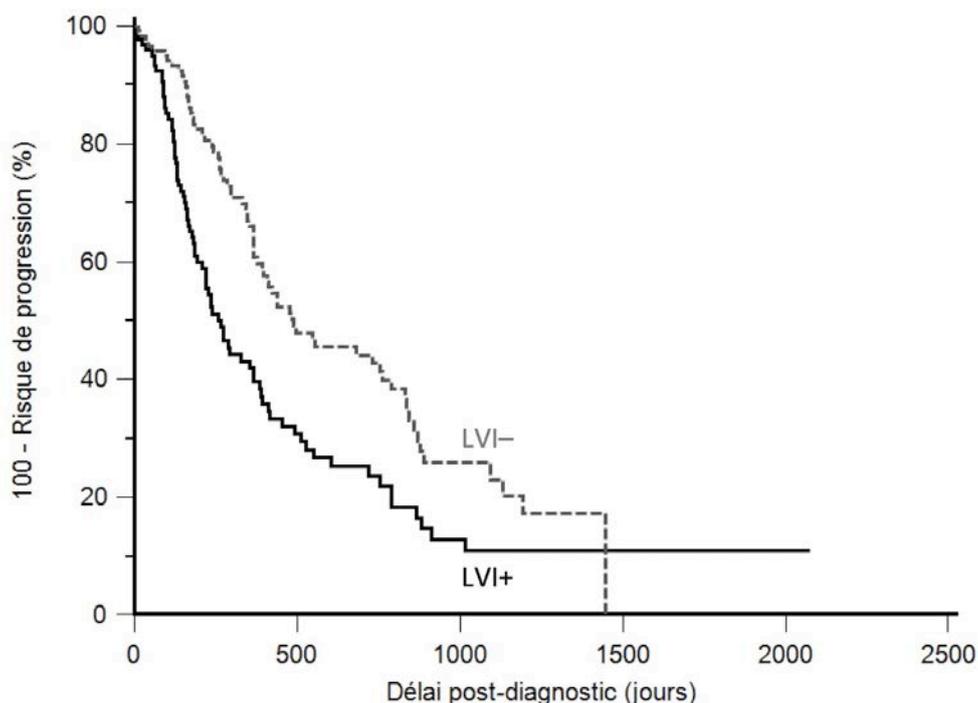


Figure 112 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

Les carcinomes triple-négatifs avec métastase ganglionnaire au diagnostic présentent un risque 1,4 fois plus important de progression post-chirurgicale que les carcinomes de stade pN0 ou pNX, même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif par analyse univariée ($p=0,0583$, test du log-rank) avec un intervalle médian sans progression de 257 jours (huit mois et demi) contre 412 jours (treize mois et demi) pour les carcinomes triple-négatifs sans métastase ganglionnaire au diagnostic (Tableau CCII, Figure 113).

Tableau CCII - Influence défavorable du stade ganglionnaire sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale dans la cohorte triple-négative

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	178	70
Intervalle médian sans progression	412 jours	257 jours
Risque relatif	1,00	1,40 [0,95 - 2,07]
Risque de progression à 1 an	41 %	59 %
Risque de progression à 2 ans	61 %	77 %

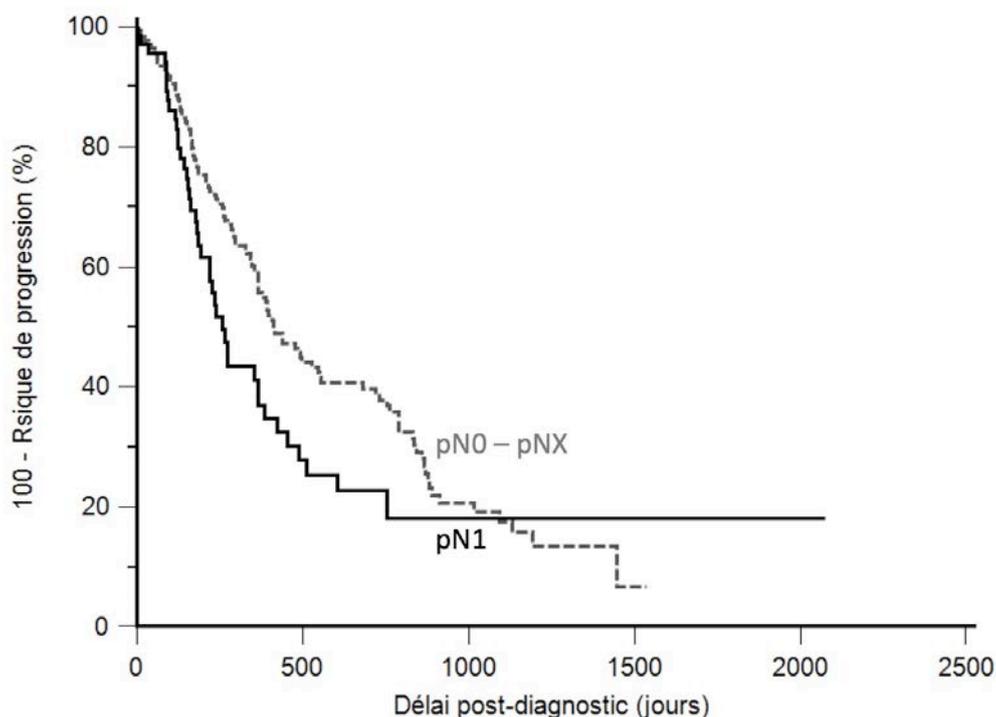


Figure 113 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire (courbe de Kaplan-Meier)

4. Expression de la cytokératine basales CK14

Les carcinomes triple-négatifs positifs pour CK14 présentent un risque 1,7 fois plus important de progression post-chirurgicale ($p=0,0114$ test du log-rank) avec un intervalle médian sans progression de 367 jours (un an) (Tableau CCIII, Figure 114). Les risques de progression à un an et deux ans post-diagnostic sont respectivement de 48% et 71%. La négativité pour CK14 au seuil de 15% est associée à des risques de progression plus faibles : 42% à un an et 48% à deux ans post-diagnostic, avec un intervalle médian sans progression de deux ans environ (754 jours).

Tableau CCIII - Influence défavorable de la positivité pour CK14 au seuil de 15% sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative

	CK14 < 15%	CK14 ≥ 15%
Effectif	51	197
Intervalle médian sans progression	754 jours	367 jours
Risque relatif	1,00	1,71 [1,19 - 2,47]
Risque de progression à 1 an	42 %	48 %
Risque de progression à 2 ans	48 %	71 %

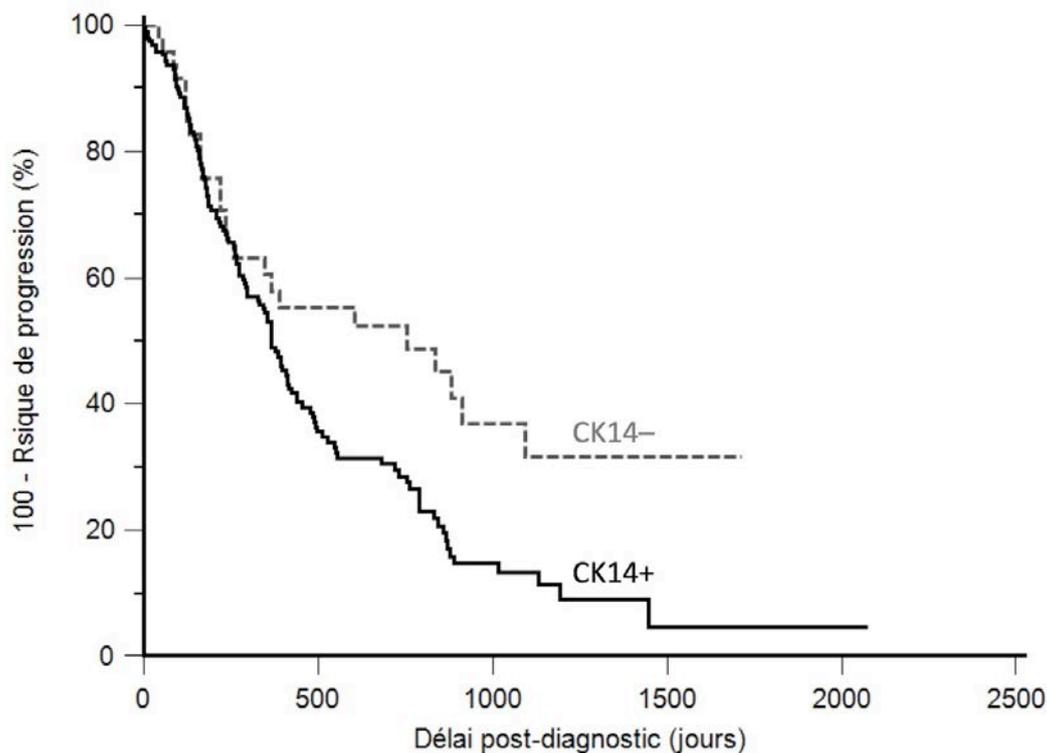


Figure 114 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la positivité pour CK14 (courbe de Kaplan-Meier)

5. Structures lymphoïdes tertiaires

Les carcinomes triple-négatifs présentant des TLS sont associés à un risque de progression post-chirurgicale plus important ($p=0,0471$, test log-rank), avec un risque relatif de 1,38. L'intervalle médian sans progression est de 366 jours (un an) pour ces carcinomes avec un risque de progression de 49% un an après le diagnostic et de 70% deux ans après. Les carcinomes triple-négatifs sans TLS sont associés à des risques de progression plus faibles à savoir de 45% un an après le diagnostic et de 61% deux ans après, avec un délai médian sans progression un peu plus long (398 jours) (Tableau CCIV, Figure 115).

Tableau CCIV - Influence défavorable des TLS sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale des carcinomes dans la cohorte triple-négative

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	129	119
Intervalle médian sans progression	398 jours	366 jours
Risque relatif	1,00	1,38 [1,00 - 1,90]
Risque de progression à 1 an	45 %	49 %
Risque de progression à 2 ans	61 %	70 %

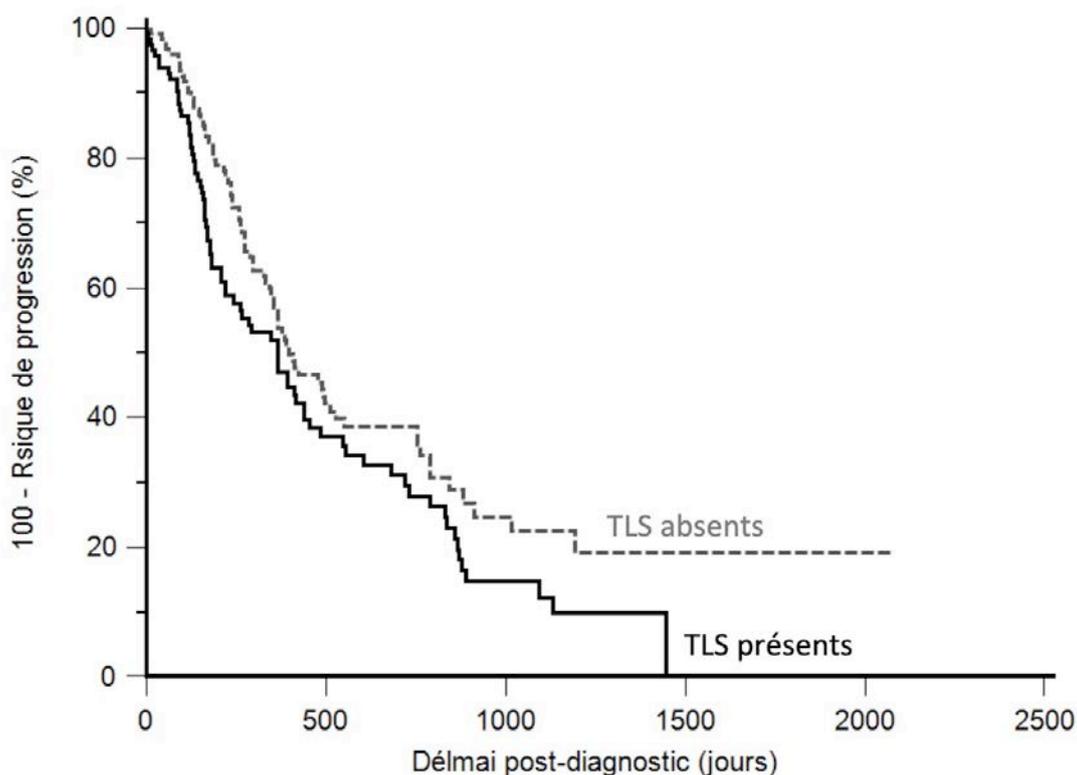


Figure 115 - Intervalle sans progression post-chirurgicale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimation de l'intervalle sans progression post-chirurgicale par analyse multivariée

Quatre paramètres étaient significativement associés au risque de progression post-chirurgicale des carcinomes triple-négatifs par analyse univariée : la présence de TLS, les métastases à distance au diagnostic, l'invasion lymphovasculaire et la positivité pour la cytokératine basale CK14 ; les métastases ganglionnaires au diagnostic étaient presque significativement associées au risque de progression ($p=0,06$) par analyse univariée.

Les covariables indépendantes significativement associées au risque de progression post-chirurgicale des carcinomes mammaires triple-négatifs par analyse multivariée sont la présence de TLS, les métastases ganglionnaires et à distance, et la positivité pour CK14, qui signe le caractère basal des carcinomes triple-négatifs ($p=0,0001$, modèle de Cox).

Les carcinomes triple-négatifs avec TLS sont associés à un risque de progression post-chirurgicale 1,5 fois plus élevé que les carcinomes sans TLS. De même la présence de métastases ganglionnaires ou à distance au moment du diagnostic augmentent ce risque (respectivement $HR=1,53$ et $HR = 4,23$). Les carcinomes triple-négatifs positifs pour CK14 sont également associés à un risque de progression post-chirurgicale plus important ($HR = 1,77$) (Tableau CCV).

Tableau CCV - Estimation du risque de progression post-chirurgicale par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,46 [1,06 - 2,02]	0,0214
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,53 [1,05 - 2,22]	0,0265
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	4,23 [1,82 - 9,82]	0,0009
Expression de CK14	< 15%	1,00	-
	≥ 15%	1,77 [1,15 - 2,74]	0,0104

Ainsi, les carcinomes triple-négatifs sans TLS, sans métastase ganglionnaire, sans métastases à distance au diagnostic et négatifs pour CK14 présentent le plus faible risque de récurrence locorégionale ou à distance.

La présence de TLS est un facteur de mauvais pronostic pour la progression des carcinomes triple-négatifs et ce indépendamment de la présence de métastases ganglionnaires ou à distance et de leur caractère basal.

II. Survie globale

La survie globale médiane des 248 chattes avec un carcinome triple-négatif est de 345 jours (un peu moins d'un an). Un an après le diagnostic, la probabilité de survie est de 47%. Deux ans après le diagnostic, cette probabilité est de 25% : seule une chatte sur quatre est encore vivante (**Figure 116**).

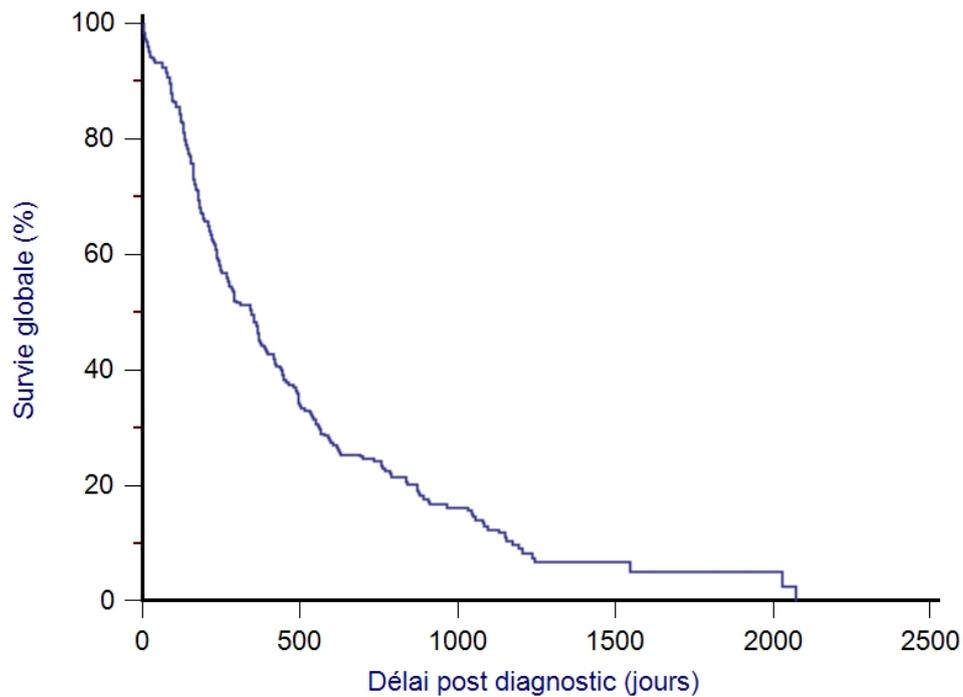


Figure 116 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie globale par analyse univariée

La survie globale des chattes présentant un carcinome triple-négatif est significativement influencée par les facteurs suivants :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- la présence de métastases à distance au diagnostic
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- le statut des marges (exérèse complète ou non)
- les TLS.

1. Stérilisation des chattes

Les chattes restées entières jusqu'à la fin de l'étude sont associées à des probabilités de survie globale significativement plus faibles ($p=0,0092$, test du log-rank) : 37% des chattes survivent un an après le diagnostic et seulement 16% survivent à deux ans post-diagnostic. La survie globale médiane pour les chattes entières est de 247 jours (huit mois) alors qu'elle est de 373 jours (un peu plus d'un an) pour les femelles stérilisées. Les probabilités de survie des chattes stérilisées sont de 52% à un an et 29% à deux ans post-diagnostic (**Tableau CCVI, Figure 117**).

Tableau CCVI - Influence favorable de la stérilisation sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	83	165
Délai médian de survie globale	247 jours	373 jours
Risque relatif	1,00	0,70 [0,52 - 0,94]
Probabilité de survie à 1 an	37 %	52 %
Probabilité de survie à 2 ans	16 %	29 %

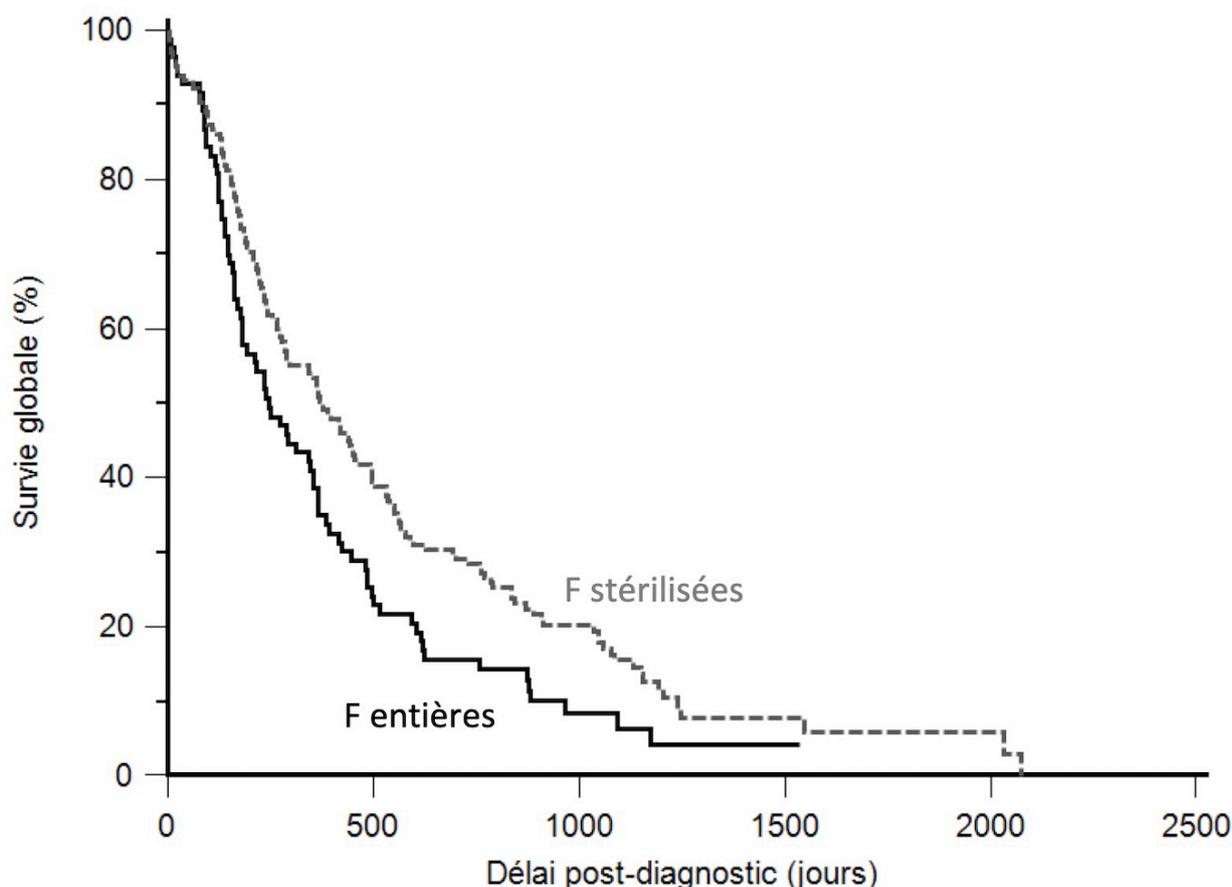


Figure 117 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

2. Taille tumorale pathologique

Plus les carcinomes triple-négatifs sont de taille importante et plus ils sont associés à un risque important de décès toutes causes confondues ($p=0,0001$, modèle de Cox). Pour une augmentation d'un millimètre de la taille tumorale, le risque de décès augmente de 4,2% (**Tableau CCVII**).

Tableau CCVII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	207	1,0421 [1,0213 - 1,0633]

Ce résultat se retrouve au seuil de 20 mm ($p=0,0004$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,60 associé aux carcinomes de grande taille (**Tableau CCVIII, Figure 118**). La survie globale médiane est de 442 jours (un an et trois mois) pour les chattes dont le carcinome mesure moins de 20 mm avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 60% et de 31% à deux ans. Les carcinomes de plus de 20 mm sont associés à des probabilités de survie de respectivement 33% et 18% avec une survie globale médiane de 231 jours (soit un peu plus de sept mois).

Tableau CCVIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	122	124
Délai médian de survie globale	442 jours	231 jours
Risque relatif	1,00	1,60 [1,23 - 2,09]
Probabilité de survie à 1 an	60 %	33 %
Probabilité de survie à 2 ans	31 %	18 %

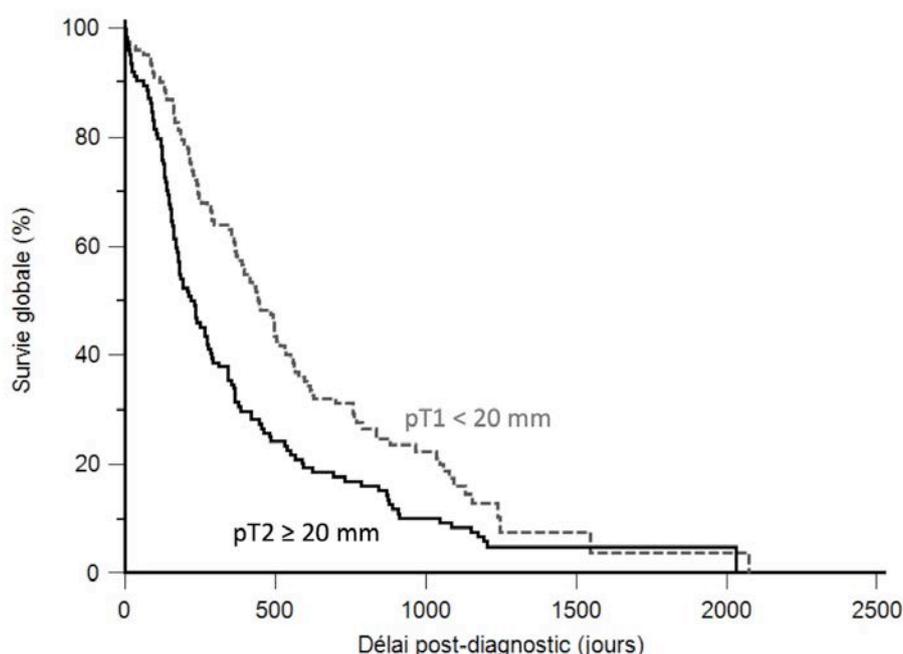


Figure 118 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

Les carcinomes triple-négatifs avec des métastases ganglionnaires au diagnostic sont associés à des risques de décès toutes causes confondues plus importants ($p=0,0020$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,54 (Tableau CCIX, Figure 119). La survie globale médiane associée à ces carcinomes est de 193 jours (six mois) alors qu'elle est deux fois plus élevée lorsqu'il n'y a pas de métastases ganglionnaires (398 jours soit plus d'un an). A un an post-diagnostic, les carcinomes triple-négatifs avec métastases ganglionnaires sont associés à la même probabilité de survie (30%) que ceux sans métastases ganglionnaires deux ans après le diagnostic.

Tableau CCIX - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	178	70
Délai médian de survie globale	398 jours	193 jours
Risque relatif	1,00	1,54 [1,12 - 2,12]
Probabilité de survie à 1 an	53 %	30 %
Probabilité de survie à 2 ans	30 %	11 %

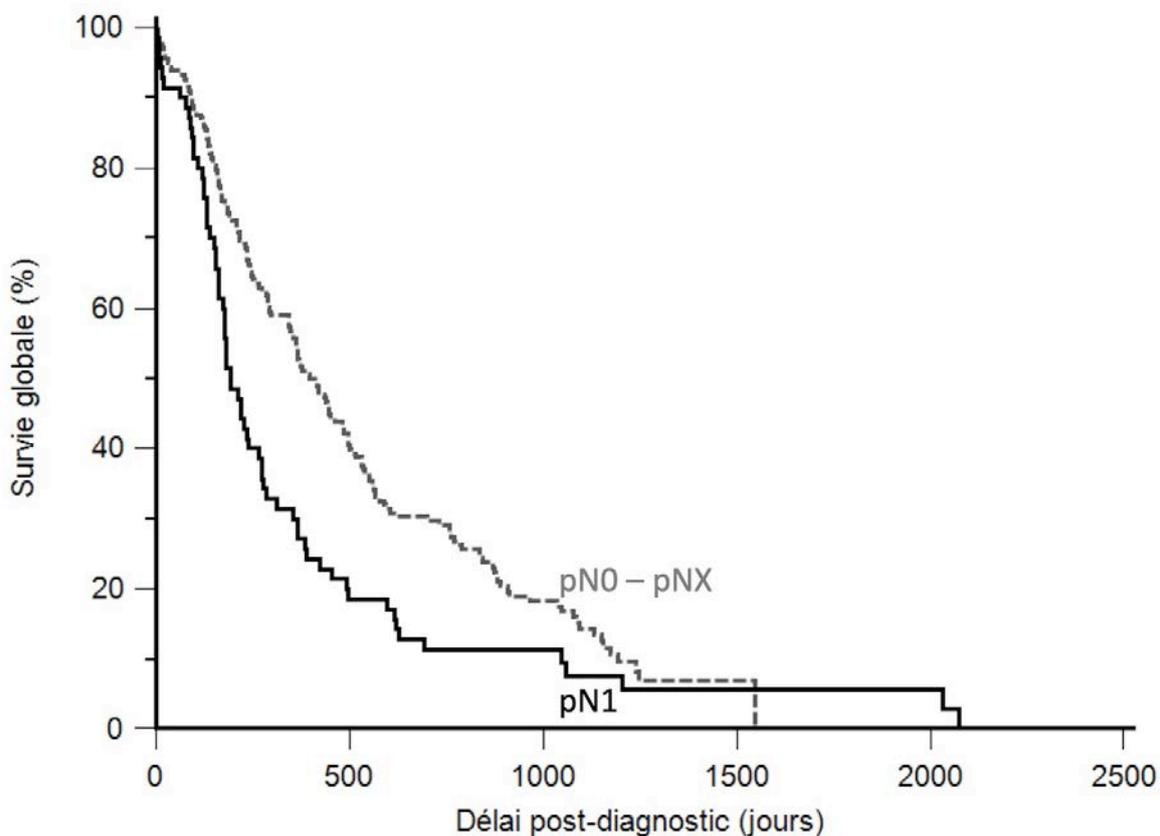


Figure 119 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Métastases à distance au diagnostic

Les carcinomes triple-négatifs avec des métastases à distance au diagnostic sont associés à des risques de décès significativement plus importants ($p=0,0015$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 3,4 (Tableau CCX, Figure 120). La survie globale médiane associée à ces carcinomes est de seulement 127 jours (quatre mois) alors qu'elle est presque trois fois plus élevée lorsqu'il n'y a pas de métastases à distance. Un an après le diagnostic, aucune chatte avec un carcinome associé à des métastases à distance n'était en vie.

Tableau CCX - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	M0 - MX	M1
Effectif	242	6
Délai médian de survie globale	355 jours	127 jours
Risque relatif	1,00	3,43 [0,79 - 14,9]
Probabilité de survie à 1 an	48 %	0 %
Probabilité de survie à 2 ans	25 %	0 %

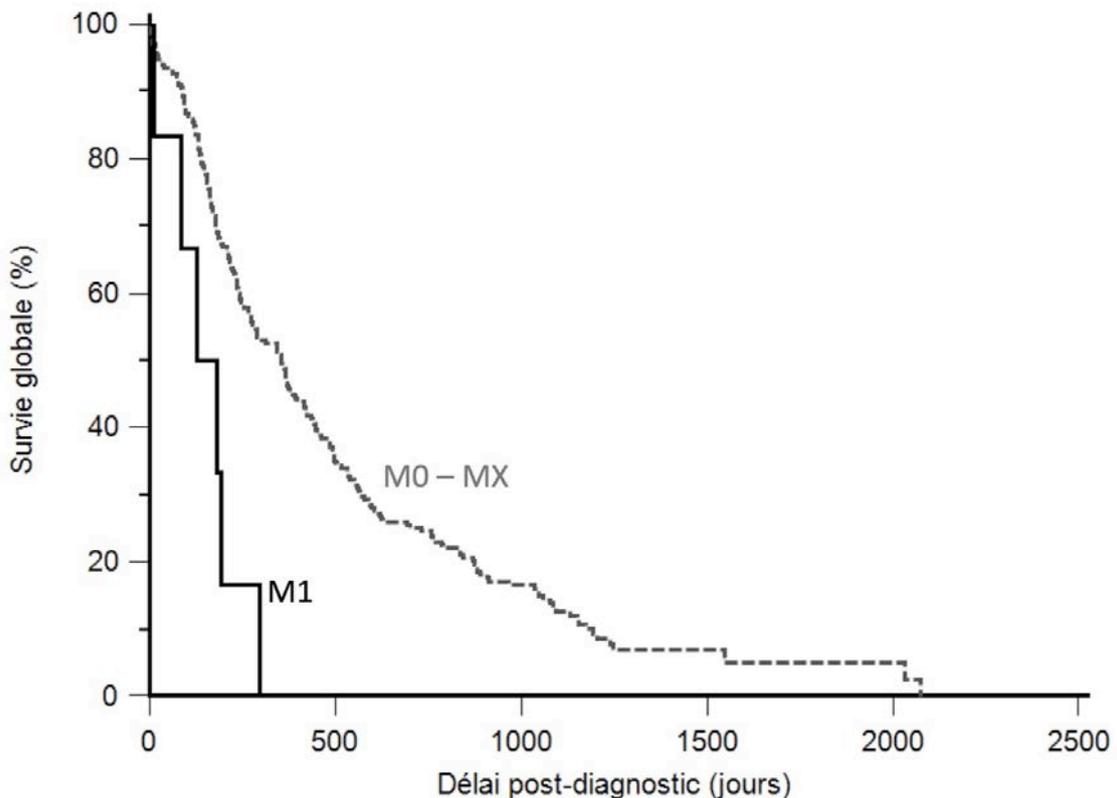


Figure 120 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

5. Invasion lymphovasculaire

Les carcinomes triple-négatifs sans embole vasculaire sont significativement associés à un meilleur pronostic en termes de survie globale ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,57 (Tableau CCXI, Figure 121). La survie globale médiane est 2,5 fois plus élevée en l'absence d'embolies vasculaires (480 jours) qu'en leur présence (193 jours). Les probabilités de survie à un an et deux ans post-diagnostic sont plus élevées lorsqu'il n'y a pas d'invasion lymphovasculaire (62% et 33%) que lorsqu'il y en a (respectivement 33% et 15%).

Tableau CCXI - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	122	126
Délai médian de survie globale	480 jours	193 jours
Risque relatif	0,57 [0,43 - 0,74]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	62 %	33 %
Probabilité de survie à 2 ans	34 %	15 %

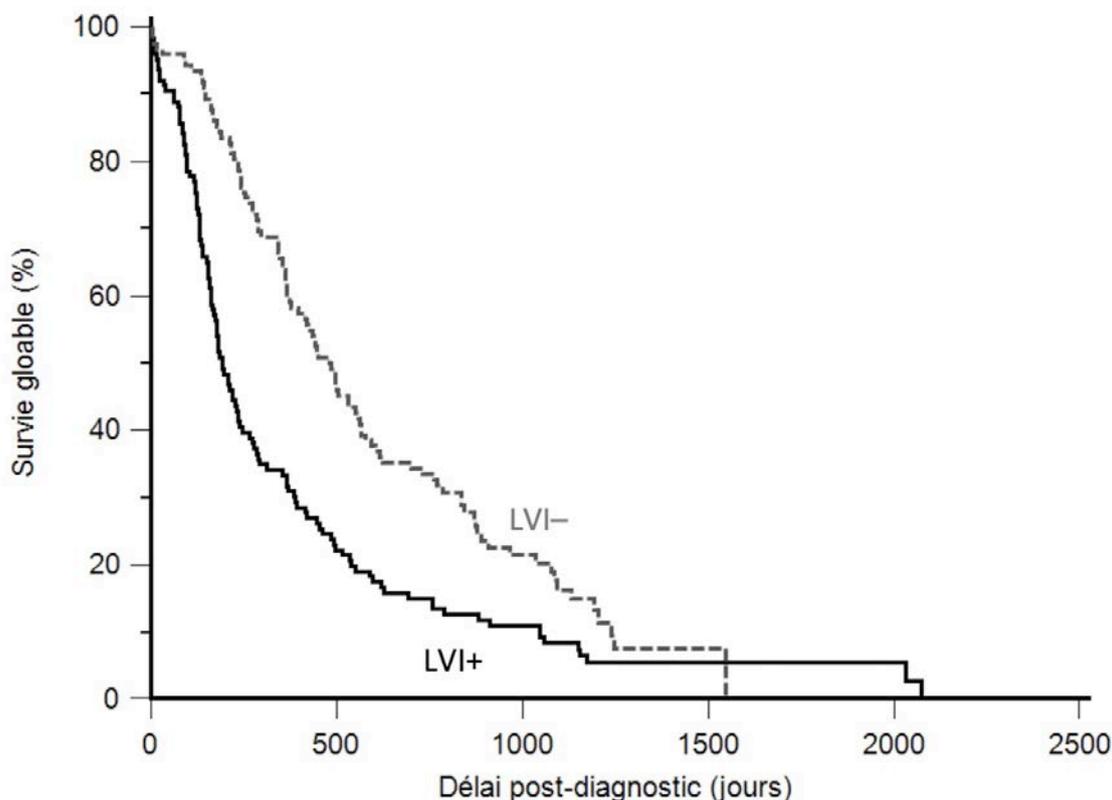


Figure 121 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

6. Ulcération cutanée

L'ulcération cutanée en regard des carcinomes triple-négatifs diminue les probabilités de survie globale des chattes ($p=0,0017$, test du log-rank) qui sont de 33% à un an post-diagnostic et de 13% à deux ans post-diagnostic (respectivement 51% et 28% en absence d'ulcération cutanée). De même, la survie globale médiane est de 367 jours (un an) pour les chattes dont le carcinome triple-négatif n'est pas ulcéré alors qu'elle est plus courte (193 soit six mois) lorsqu'une ulcération est présente (Tableau CCXII, Figure 122).

Tableau CCXII - Influence défavorable de l'ulcération cutanée sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	188	60
Délai médian de survie globale	367 jours	193 jours
Risque relatif	0,62 [0,44 - 0,88]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	51 %	33 %
Probabilité de survie à 2 ans	28 %	13 %

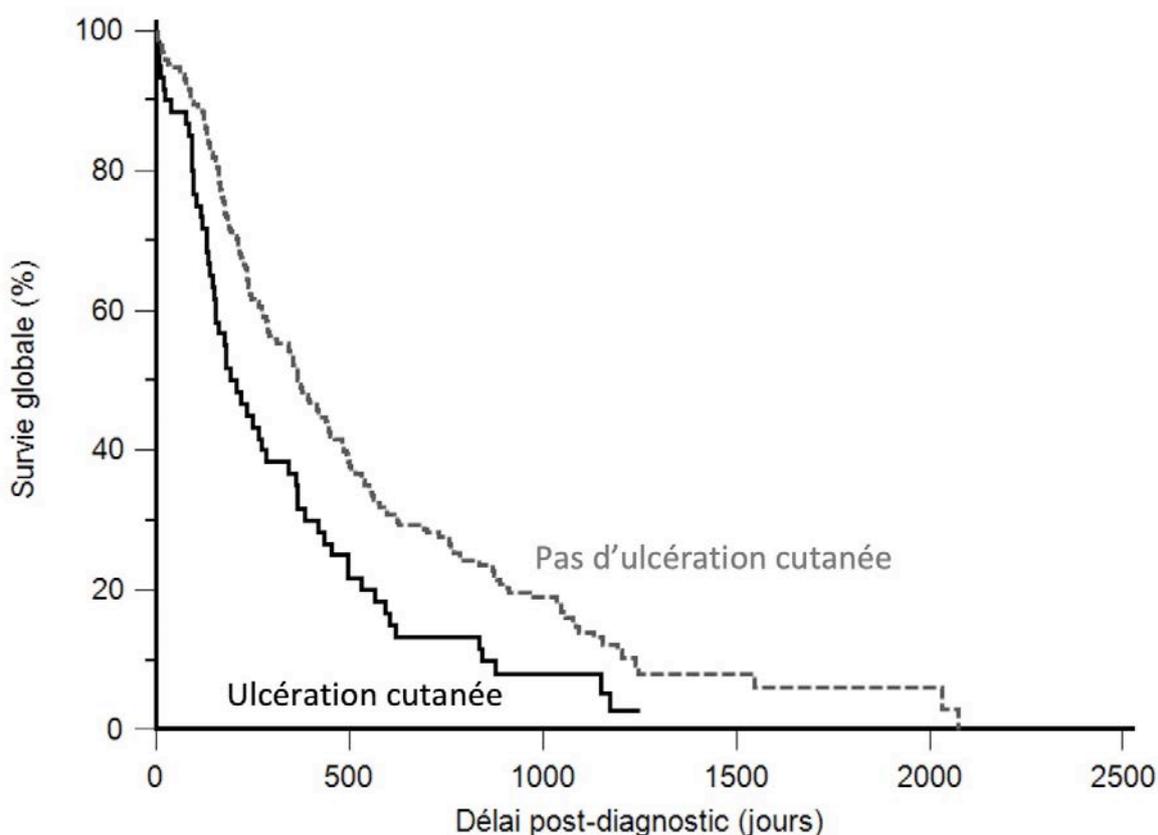


Figure 122 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

7. Infiltration dermique

La présence d'une infiltration dermique est associée à un mauvais pronostic en termes de survie globale des chattes ($p=0,0017$, test du log-rank) (Tableau CCXIII, Figure 123). La survie globale médiane est deux fois plus élevée lorsqu'il n'y a pas d'infiltration du derme (480 jours) que lors d'infiltration dermique (252 jours). Les probabilités de survie globale associées aux carcinomes infiltrant le derme sont plus faibles (39% à un an et 19% à deux ans post-diagnostic) que celles associées aux carcinomes triple-négatifs sans infiltration vers la peau (respectivement 60 et 34%).

Tableau CCXIII - Influence défavorable de l'infiltration dermique sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	93	155
Délai médian de survie globale	480 jours	252 jours
Risque relatif	0,65 [0,50 - 0,85]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	60 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	34 %	19 %

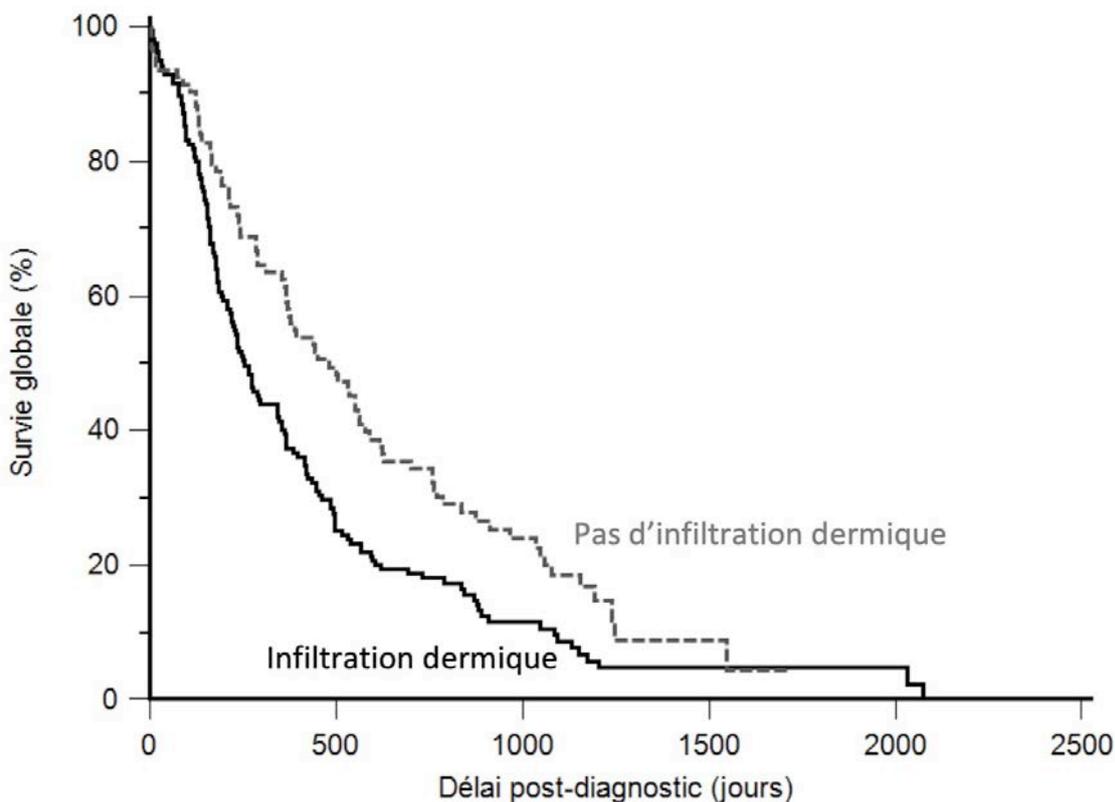


Figure 123 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

8. Statut des marges

Lorsque la totalité du carcinome est retirée (marges saines) d'après le pathologiste, la probabilité de survie globale est plus importante ($p=0,0008$, test du log-rank) avec une probabilité de 57% à un an post-diagnostic et de 31% à deux ans (Tableau CCXIV, Figure 124). Ces pourcentages sont plus faibles si l'exérèse est jugée incomplète (respectivement 38% et 19%). La survie globale médiane est de 448 jours (un an et trois mois) lorsque l'exérèse est complète alors qu'elle est de seulement 249 jours (environ huit mois) lorsqu'elle est jugée incomplète.

Tableau CCXIV - Influence défavorable d'une exérèse tumorale incomplète sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	Marges saines	Marges infiltrées
Effectif	118	130
Délai médian de survie globale	448 jours	249 jours
Risque relatif	1,00	1,55 [1,19 - 2,02]
Probabilité de survie à 1 an	57 %	38 %
Probabilité de survie à 2 ans	31 %	19 %

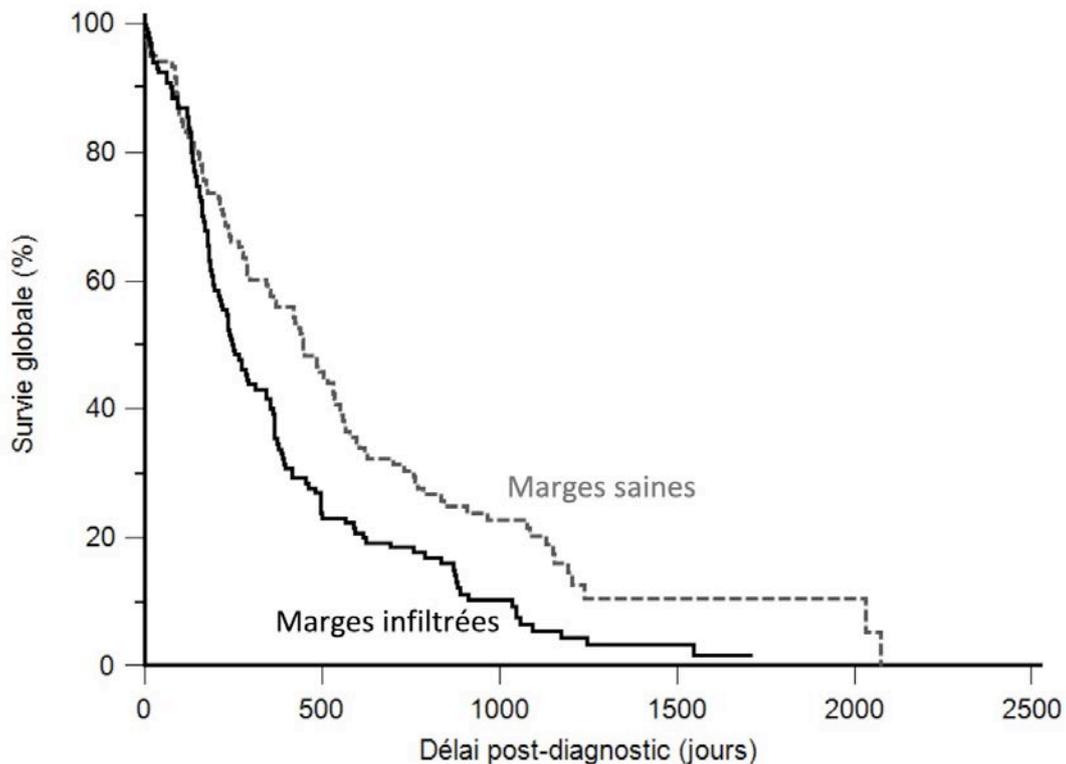


Figure 124 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du statut des marges tumorales (courbe de Kaplan-Meier)

9. Structures lymphoïdes tertiaires

Les carcinomes triple-négatifs avec TLS sont associés à des probabilités de survie globale plus faibles ($p=0,0287$, test du log-rank), avec un risque relatif de 1,34 (**Tableau CCXV, Figure 125**). Les carcinomes triple-négatifs sans TLS sont associés à une probabilité de survie de 53% un an après le diagnostic et de 28% deux ans après, avec une survie médiane de 383 jours (un peu plus d'un an). La présence de TLS est associée à des probabilités de survie plus faibles (40% un an après le diagnostic et 21% deux ans après), avec une survie globale médiane de seulement 237 jours (huit mois).

Tableau CCXV - Influence défavorable des TLS sur la survie globale des chattes dans la cohorte triple-négative

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	129	119
Délai médian de survie globale	383 jours	237 jours
Risque relatif	1,00	1,34 [1,02 - 1,74]
Probabilité de survie à 1 an	53 %	40 %
Probabilité de survie à 2 ans	28 %	21 %

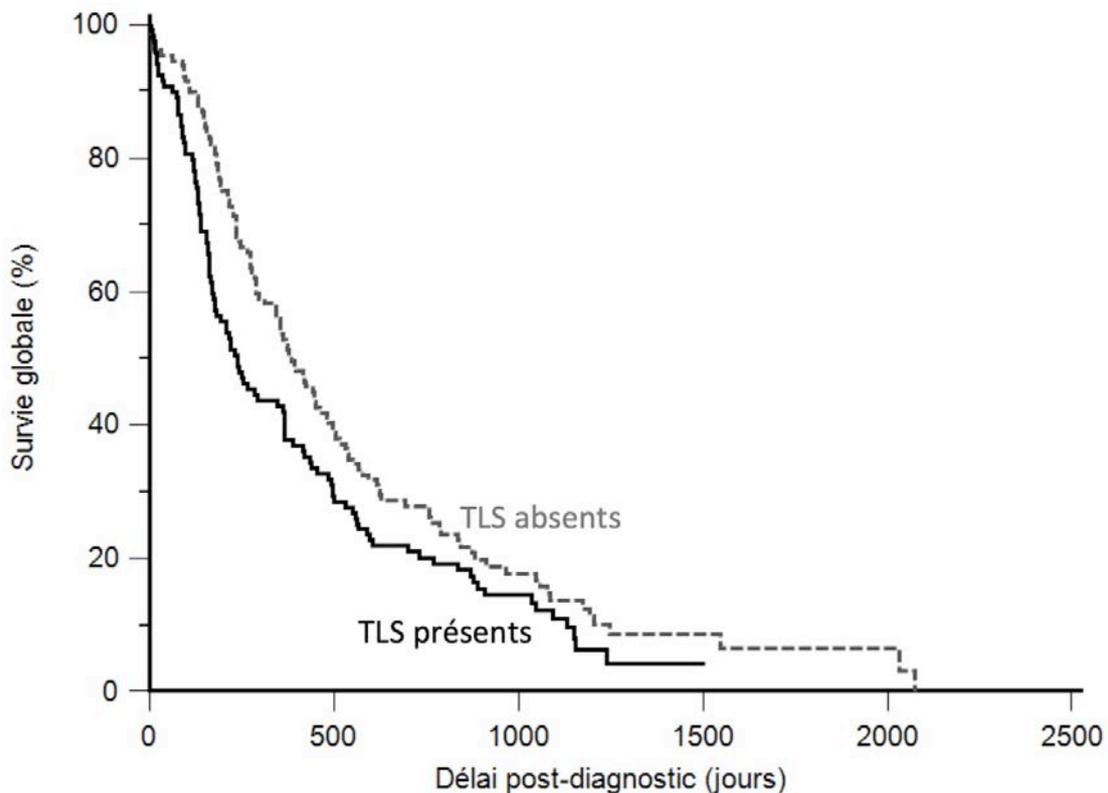


Figure 125 - Survie globale des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimation de la survie globale par analyse multivariée

Neuf paramètres étaient associés à la survie globale des chattes présentant un carcinome triple-négatif : la stérilisation des chattes à la fin de l'étude, la taille tumorale pathologique (en mm et au seuil de 20 mm), le stade ganglionnaire pathologique, les métastases à distance, l'invasion lymphovasculaire, l'ulcération cutanée, l'infiltration dermique, le statut des marges tumorales et la présence de TLS.

L'analyse multivariée a montré que parmi ces 9 facteurs, cinq covariables indépendantes étaient significativement associées à la survie globale des chattes : les structures lymphoïdes tertiaires, la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire pathologique, les métastases à distance et l'ulcération cutanée ($p < 0,0001$, modèle de Cox).

Les carcinomes triple-négatifs avec TLS sont associés à un risque de décès toutes causes confondues 1,5 fois plus important que ceux sans TLS. De même, les carcinomes d'au moins 20 mm sont associés à une mortalité 1,5 fois plus élevée que ceux de petite taille. Lorsque des métastases ganglionnaires ou à distance étaient présentes, le risque de décès est multiplié respectivement par 1,5 et 2,5. En revanche, une absence d'ulcération cutanée améliore les probabilités de survie (HR = 0,73) (**Tableau CCXVI**).

Tableau CCXVI - Estimation du risque de décès des chattes toutes causes confondues par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,48 [1,13 - 1,94]	0,0050
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,53 [1,16 - 2,02]	0,0025
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,52 [1,12 - 2,05]	0,0071
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	2,45 [1,05 - 5,69]	0,0384
Ulcération cutanée	Absence	0,73 [0,53 - 0,99]	0,0471
	Présence	1,00	-

Ainsi, indépendamment de la taille tumorale, de la présence de métastases ganglionnaire ou à distance et de la présence d'ulcération cutanée, les structures lymphoïdes tertiaires constituent un facteur de mauvais pronostic concernant la survie globale des chattes.

III. Survie spécifique

La survie spécifique médiane des 248 chattes avec un carcinome triple-négatif est de 415 jours (environ un an et deux mois). La probabilité de survie à un an post-diagnostic est de 54% à un an post-diagnostic et 36% deux ans après le diagnostic (**Figure 126**).

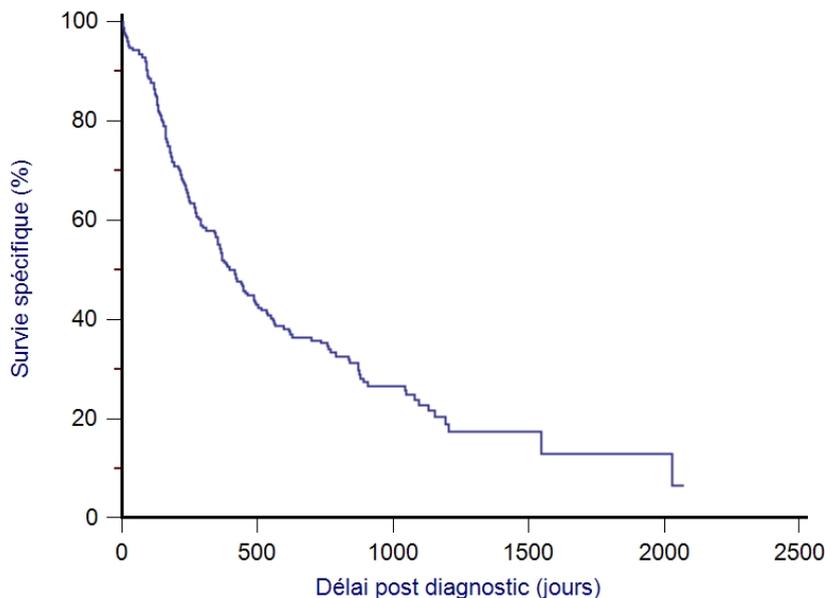


Figure 126 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif (courbe de Kaplan-Meier)

A. Facteurs pronostiques de survie spécifique par analyse univariée

Les facteurs qui influencent la survie spécifique des chattes avec un carcinome triple-négatif sont :

- le caractère stérilisé ou non des chattes
- la taille tumorale pathologique
- le stade ganglionnaire pathologique
- la présence de métastases à distance
- l'invasion lymphovasculaire
- l'ulcération cutanée
- l'infiltration dermique
- le marqueur EGFR
- l'inflammation péri-tumorale
- l'inflammation intra-tumorale
- les TLS.

1. Stérilisation des chattes

Les chattes restées entières jusqu'à la fin de l'étude présentent un risque de décès dû à leur carcinome triple-négatif significativement plus important ($p=0,0332$, test du log-rank) avec un risque de 55% un an après le diagnostic et de 74% deux ans après, avec une survie médiane de 345 jours (un peu moins d'un an). Pour les femelles stérilisées, ces risques sont plus faibles : 42% un an après le diagnostic et 60% deux ans après, avec une médiane de survie plus longue de 454 jours (un an et trois mois) (**Tableau CCXVII, Figure 127**).

Tableau CCXVII - Influence favorable de la stérilisation sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	Femelles entières en fin d'étude	Femelles stérilisées
Effectif	83	165
Délai médian de survie spécifique	345 jours	454 jours
Risque relatif	1,00	0,71 [0,51 - 0,99]
Probabilité de survie à 1 an	45 %	58 %
Probabilité de survie à 2 ans	26 %	40 %

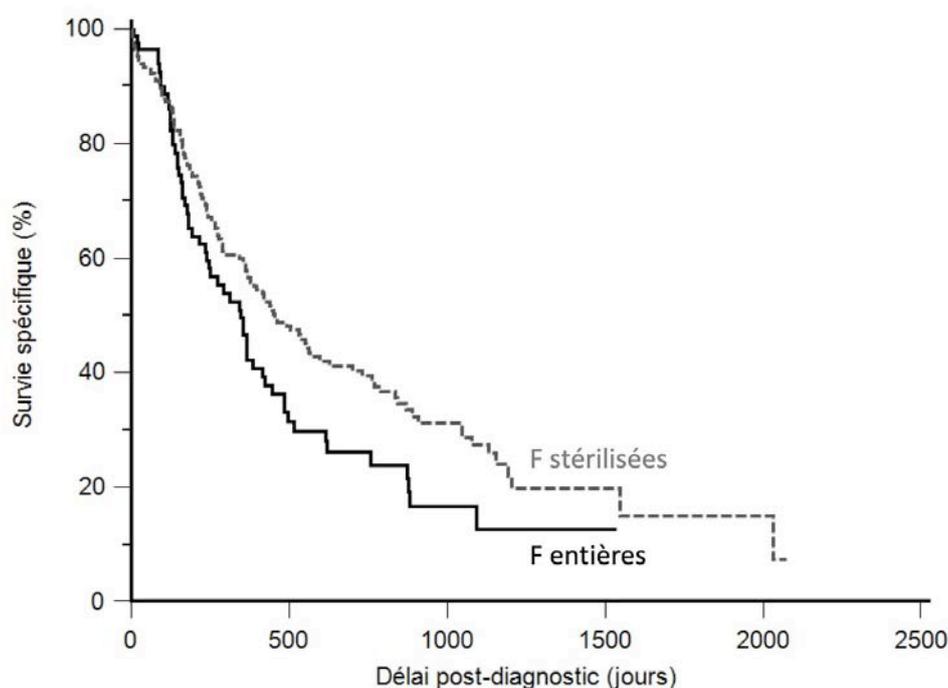


Figure 127 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la stérilisation (courbe de Kaplan-Meier)

2. Taille tumorale pathologique

Plus les carcinomes triple-négatifs sont de grande taille et plus le risque de décès dû au carcinome est important ($p=0,0004$, modèle de Cox). Pour une augmentation d'un millimètre de la taille tumorale, le risque de décès lié au cancer augmente de 5,8% (**Tableau CCXVIII**).

Tableau CCXVIII - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	Effectif	Risque relatif
Taille pathologique (en mm)	207	1,0579 [1,0201 - 1,0688]

Les carcinomes triple-négatifs d'au moins 20 mm sont associés à un mauvais pronostic en termes de survie spécifique des chattes ($p=0,0009$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,66 (**Tableau CCXIX Figure 128**). En effet, la survie spécifique médiane est de 551 jours (un peu plus d'un an et demi) lorsque le carcinome mesure moins de 20 mm contre 265 jours pour les carcinomes de grande taille. Un an après le diagnostic, 67% des chattes avec un carcinome de petite taille survivent à leur cancer (41% à deux ans) alors que seulement 40% des chattes avec un carcinome triple-négatif de plus de 20 mm survivent un an après (30% deux ans après).

Tableau CCXIX - Influence défavorable de la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	Taille < 20mm	Taille ≥ 20mm
Effectif	122	124
Délai médian de survie spécifique	551 jours	265 jours
Risque relatif	1,00	1,66 [1,22 - 2,26]
Probabilité de survie à 1 an	67 %	40 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	30 %

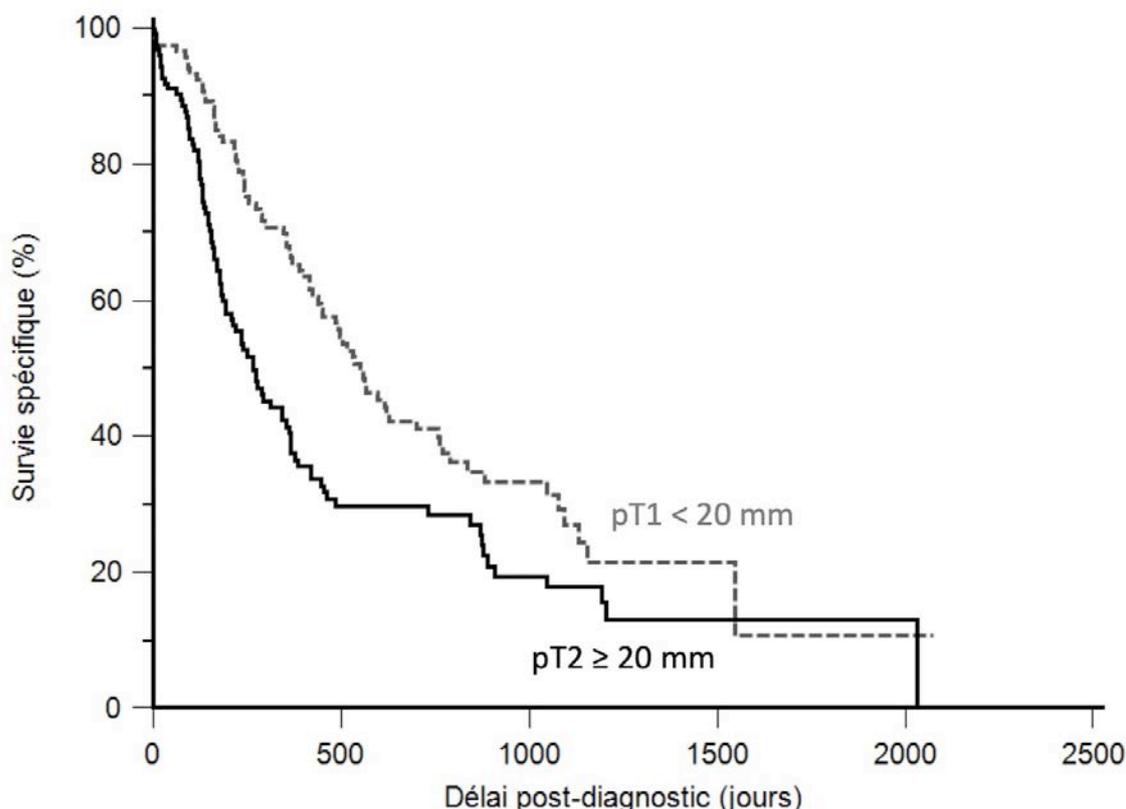


Figure 128 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la taille tumorale pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

3. Stade ganglionnaire pathologique

La présence de métastases ganglionnaires est associée à des probabilités de survie spécifique significativement plus faibles ($p=0,0001$, test du log-rank) avec un risque relatif de 1,85 et une médiane de survie de seulement 219 jours (sept mois) (**Tableau CCXX, Figure 129**). Le pourcentage de chattes non décédées du cancer deux ans après le diagnostic d'un carcinome sans métastases ganglionnaires est plus élevé (44%) que celui de chattes non décédées du cancer un an seulement après le diagnostic de carcinome avec métastases ganglionnaires (35%).

Tableau CCXX - Influence défavorable du stade ganglionnaire pathologique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	pN0 - pNX	pN1
Effectif	178	70
Délai médian de survie spécifique	502 jours	219 jours
Risque relatif	1,00	1,85 [1,28 - 2,67]
Probabilité de survie à 1 an	61 %	35 %
Probabilité de survie à 2 ans	44 %	16 %

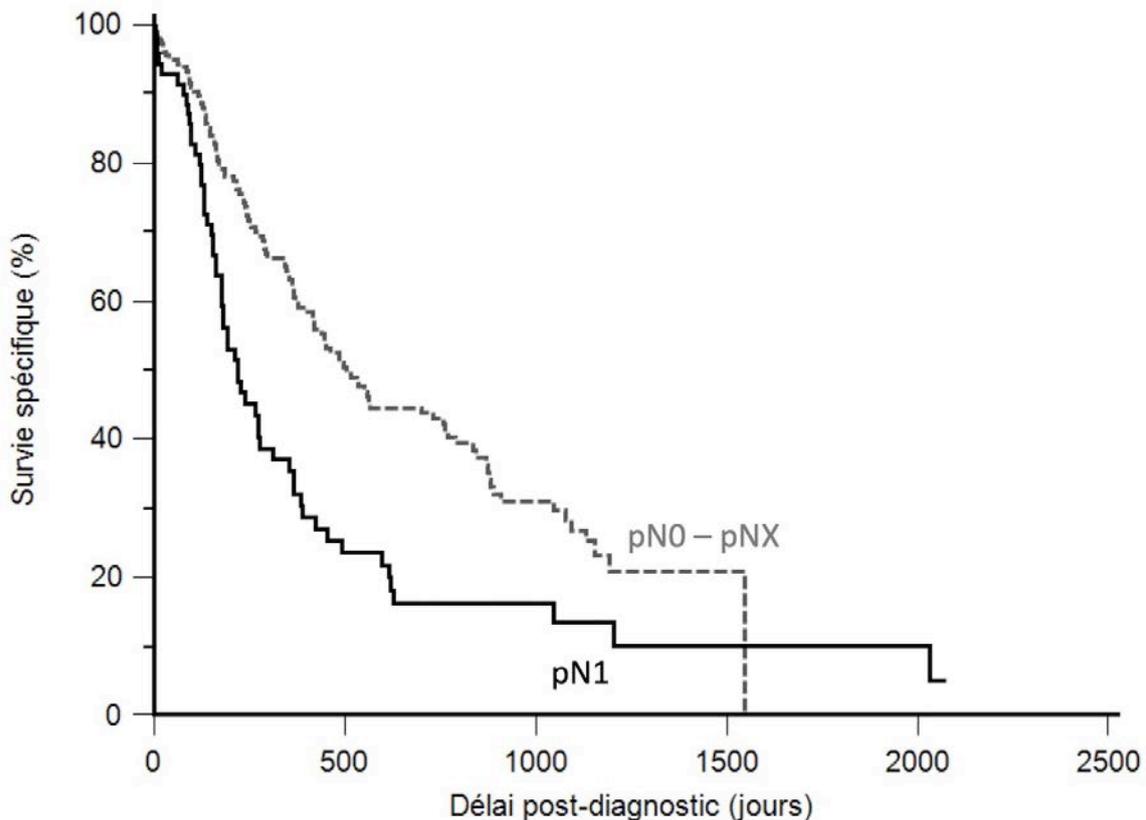


Figure 129 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction du stade ganglionnaire pathologique (courbe de Kaplan-Meier)

4. Métastases à distance au diagnostic

La présence de métastases à distance au moment du diagnostic influence significativement la survie spécifique des chattes ($p=0,0002$, test du log-rank) avec un risque relatif multiplié par 22 (**Tableau CCXXI, Figure 130**). Étant donné le très faible effectif de chattes avec des métastases à distance au diagnostic ($n=6$), ce risque est cependant peu fiable (avec un très large intervalle de confiance).

Tableau CCXXI - Influence défavorable des métastases à distance sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	M0 - MX	M1
Effectif	242	6
Délai médian de survie spécifique	419 jours	127 jours
Risque relatif	1,00	22,9 [4,5 - 117,2]
Probabilité de survie à 1 an	55 %	0 %
Probabilité de survie à 2 ans	37 %	0 %

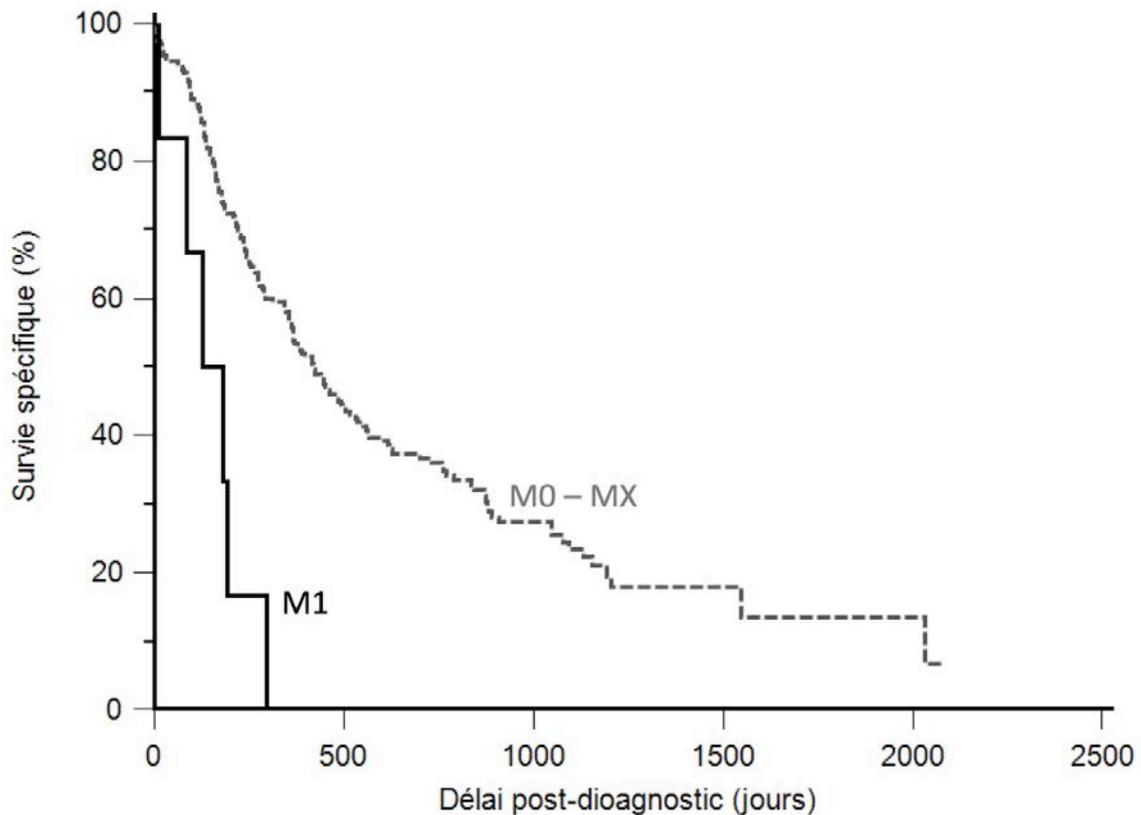


Figure 130 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des métastases à distance (courbe de Kaplan-Meier)

5. Invasion lymphovasculaire

Une absence d'invasion lymphovasculaire divise par deux le risque de décès lié au carcinome triple-négatif ($p < 0,0001$, test du log-rank) avec une médiane de survie associée de 699 jours (presque deux ans) (Tableau CCXXII, Figure 131). La probabilité de survie spécifique associée à la présence d'emboles vasculaires est de 40% un an après le diagnostic et de 22% deux ans après, avec une médiane de survie spécifique de seulement 227 jours (sept mois et demi). Les probabilités de survie spécifique associées aux carcinomes sans emboles vasculaires sont bien plus élevées : 68% un an après le diagnostic et 49% deux ans après.

Tableau CCXXII - Influence défavorable de l'invasion lymphovasculaire sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

Invasion lymphovasculaire	Absence	Présence
Effectif	122	126
Délai médian de survie spécifique	699 jours	227 jours
Risque relatif	0,50 [0,37 - 0,69]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	68 %	40 %
Probabilité de survie à 2 ans	49 %	22 %

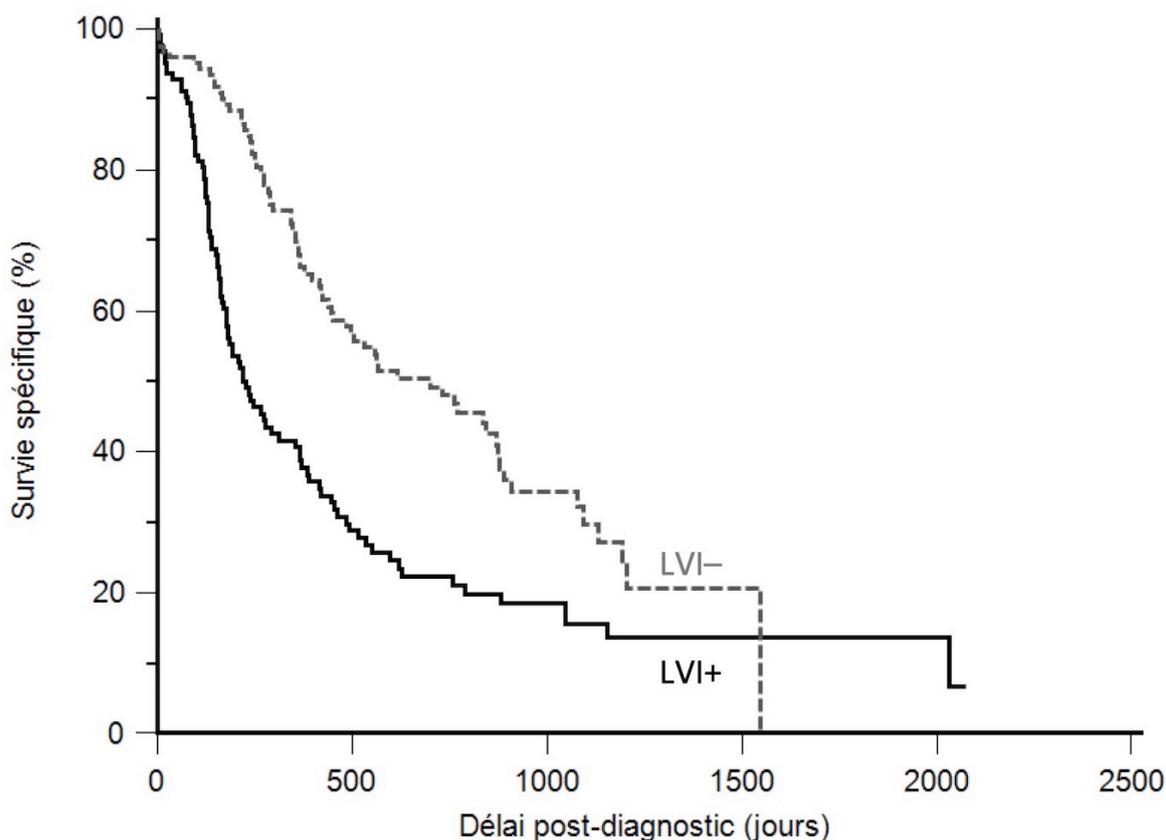


Figure 131 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'invasion lymphovasculaire (courbe de Kaplan-Meier)

6. Ulcération cutanée

Les carcinomes triple-négatifs qui présentent une ulcération cutanée sont associés à un risque de décès lié au cancer plus important ($p=0,0156$, test du log-rank) avec un risque relatif de 0,65 associé aux carcinomes sans ulcération (**Tableau CCXXIII, Figure 132**). La médiane de survie est de 449 jours (un an et trois mois) pour les chattes dont le carcinome ne présente pas d'ulcération, avec une probabilité de survie à un an post-diagnostic de 59% (38% deux ans après le diagnostic). Lorsqu'une ulcération cutanée est présente en regard du carcinome, la survie spécifique médiane est beaucoup plus courte (233 jours soit moins de huit mois) et les probabilité de survie spécifique un an et deux après le diagnostic sont également plus faibles (39% et 28%).

Tableau CCXXIII - Influence favorable de l'absence d'ulcération cutanée sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

Ulcération cutanée	Absence	Présence
Effectif	188	60
Délai médian de survie spécifique	449 jours	233 jours
Risque relatif	0,65 [0,44 - 0,97]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	59 %	39 %
Probabilité de survie à 2 ans	38 %	28 %

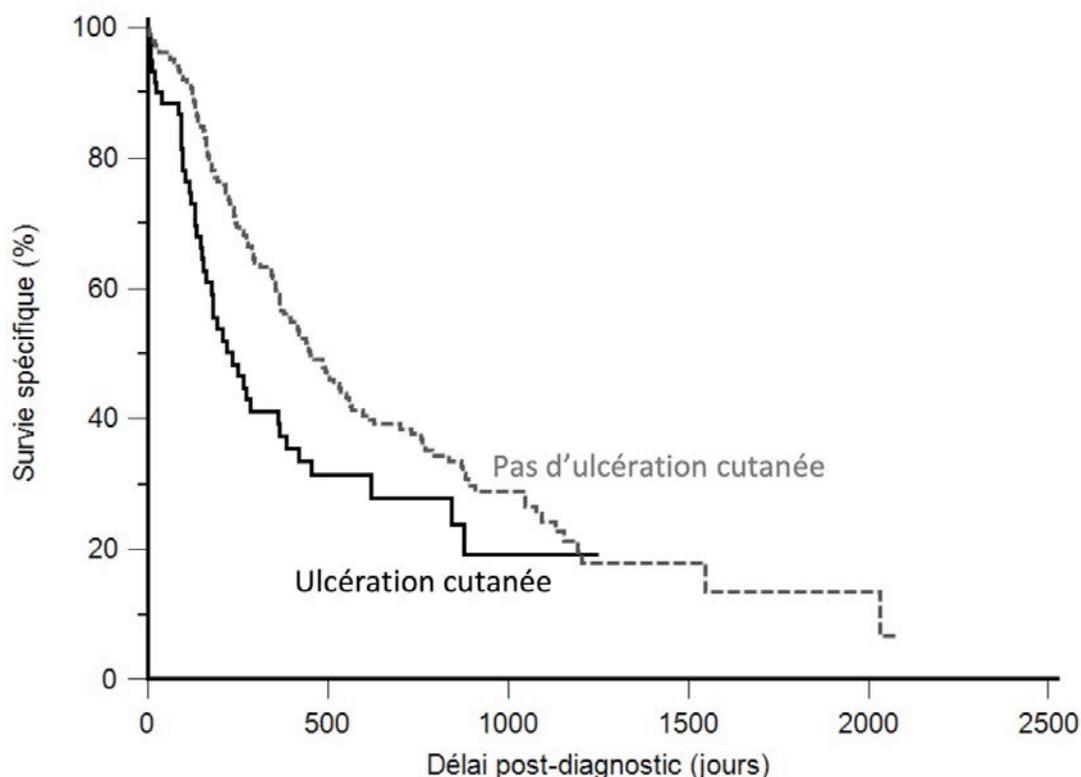


Figure 132 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'ulcération cutanée (courbe de Kaplan-Meier)

7. Infiltration dermique

Une absence d'infiltration du derme diminue significativement le risque de décès lié au carcinome triple-négatif ($p=0,0013$, test du log-rank). La survie spécifique médiane associée à la présence d'infiltration dermique est de 341 jours (onze mois) alors qu'elle est de 617 jours (un an et huit mois) pour les chattes dont le carcinome n'infiltré pas le derme. A un an post-diagnostic, 2 chattes sur 3 (66%) survivent à leur carcinome triple-négatif lorsque celui-ci n'infiltré pas le derme alors qu'environ une chatte sur deux (46%) seulement survit à son cancer lors d'infiltration dermique. A deux ans post-diagnostic, ces probabilités chutent respectivement à 47% et 29% (Tableau CCXXIV, Figure 133).

Tableau CCXXIV - Influence défavorable de linfiltration dermique sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

Infiltration dermique	Absence	Présence
Effectif	93	155
Délai médian de survie spécifique	617 jours	341 jours
Risque relatif	0,60 [0,44 - 0,81]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	66 %	46 %
Probabilité de survie à 2 ans	47 %	29 %

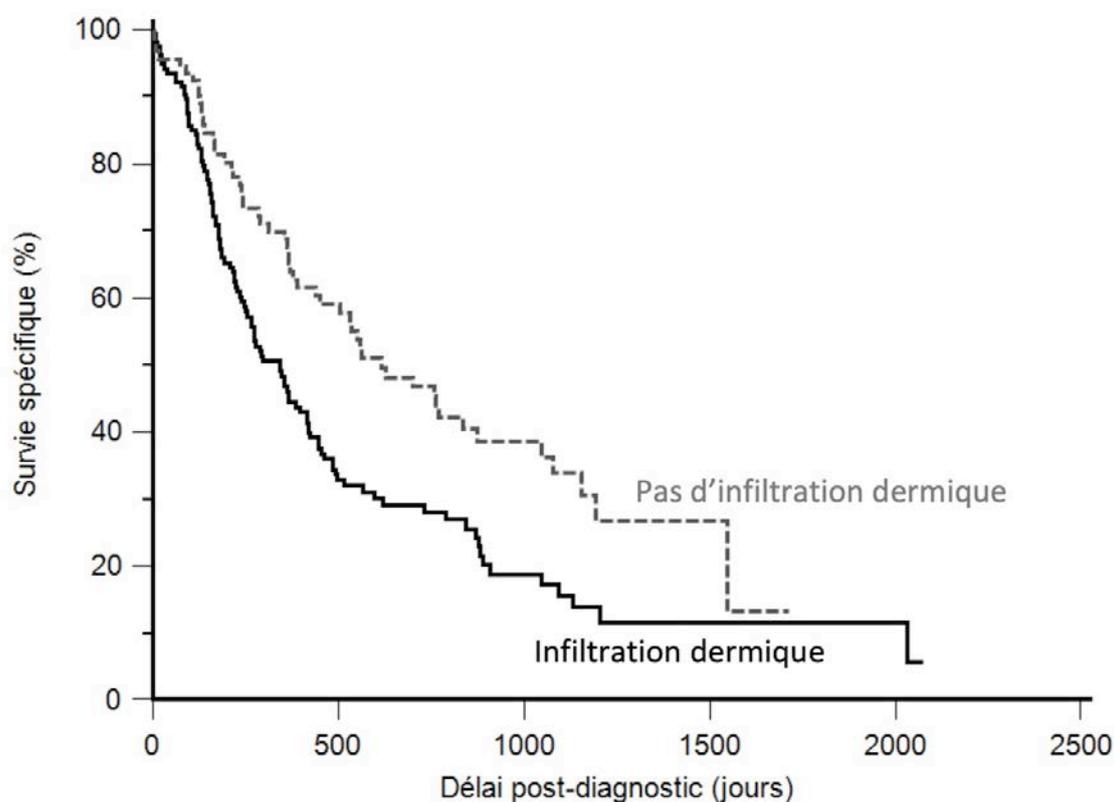


Figure 133 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'infiltration dermique (courbe de Kaplan-Meier)

8. Expression du marqueur basal EGFR

La positivité pour le marqueur basal EGFR augmente significativement le risque de décès lié au carcinome triple-négatif ($p=0,0377$, test log-rank). La survie spécifique médiane est de 492 jours lorsque le carcinome exprime peu EGFR alors qu'elle est presque deux fois plus courte lorsque le carcinome exprime fortement EGFR. A un an post-diagnostic, 61% des chattes survivent à leur carcinome lorsque celui-ci exprime peu le marqueur EGFR alors que 44% seulement survivent s'il l'exprime fortement. A deux ans post-diagnostic, ces probabilités chutent respectivement à 41% et 29% (Tableau CCXXV, Figure 134).

Tableau CCXXV - Influence défavorable de la positivité pour EGFR au seuil de 60% sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	EGFR \leq 60%	EGFR > 60%
Effectif	140	108
Délai médian de survie spécifique	492 jours	252 jours
Risque relatif	0,71 [0,52 - 0,98]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	61 %	44 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	29 %

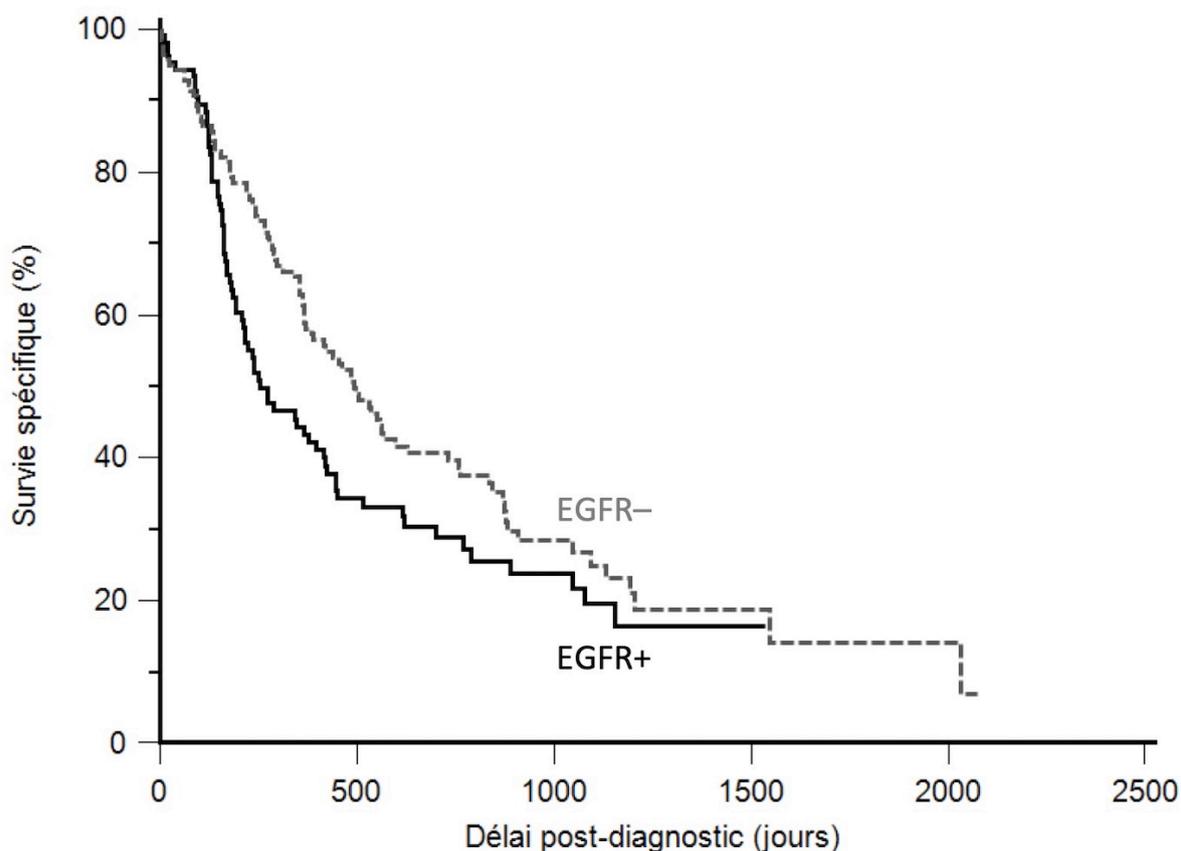


Figure 134 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de la positivité pour EGFR (courbe de Kaplan-Meier)

9. Inflammation péri-tumorale modérée à sévère

Les carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation modérée à sévère sont associés à un risque de décès lié au cancer plus important ($p=0,0472$, test du log-rank) (**Tableau CCXXVI, Figure 135**). A un an post-diagnostic, la probabilité de survie spécifique associée aux carcinomes sans inflammation péri-tumorale notable est de 59% et celle associée aux carcinomes avec inflammation modérée à sévère est de 50%. Ces valeurs sont respectivement de 41% et 32% deux ans après le diagnostic. La médiane de survie spécifique des chattes est plus grande en l'absence d'inflammation péri-tumorale qu'en sa présence (100 jours de plus soit 3 mois).

Tableau CCXXVI - Influence défavorable de l'inflammation péri-tumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

Inflammation péri-tumorale	Absente à légère	Modérée à sévère
Effectif	102	146
Délai médian de survie spécifique	462 jours	362 jours
Risque relatif	0,73 [0,54 - 0,99]	1,00
Probabilité de survie à 1 an	59 %	50 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	32 %

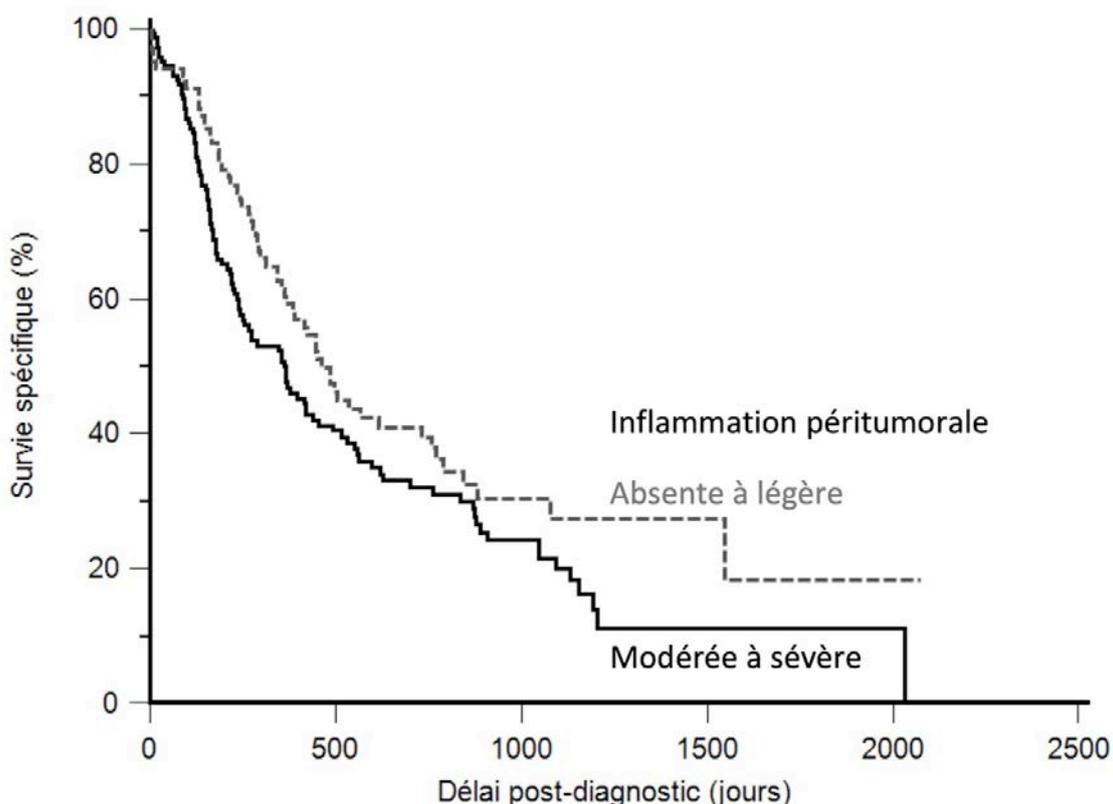


Figure 135 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'inflammation péri-tumorale (courbe de Kaplan-Meier)

10. Inflammation intratumorale

Les chattes dont le carcinome triple-négatif présente une inflammation intratumorale ont un risque 1,45 fois plus important de décéder de leur carcinome ($p=0,0205$, test du log-rank). La présence d'inflammation intratumorale est associée à un risque de décès lié au cancer de 51% un an après le diagnostic et de 70% deux ans après, avec une médiane de survie spécifique de 355 jours (un peu moins d'un an). Les carcinomes sans inflammation intratumorale sont associés à des risques plus faibles (39% à un an post-diagnostic et 56% deux ans après), avec une médiane de survie spécifique plus élevée de 502 jours (un an et quatre mois) (**Tableau CCXXVII, Figure 136**).

Tableau CCXXVII - Influence défavorable de l'inflammation intratumorale sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

Inflammation intratumorale	Absence	Présence
Effectif	104	144
Délai médian de survie spécifique	502 jours	355 jours
Risque relatif	1,00	1,45 [1,07 - 1,96]
Probabilité de survie à 1 an	61 %	49 %
Probabilité de survie à 2 ans	44 %	30 %

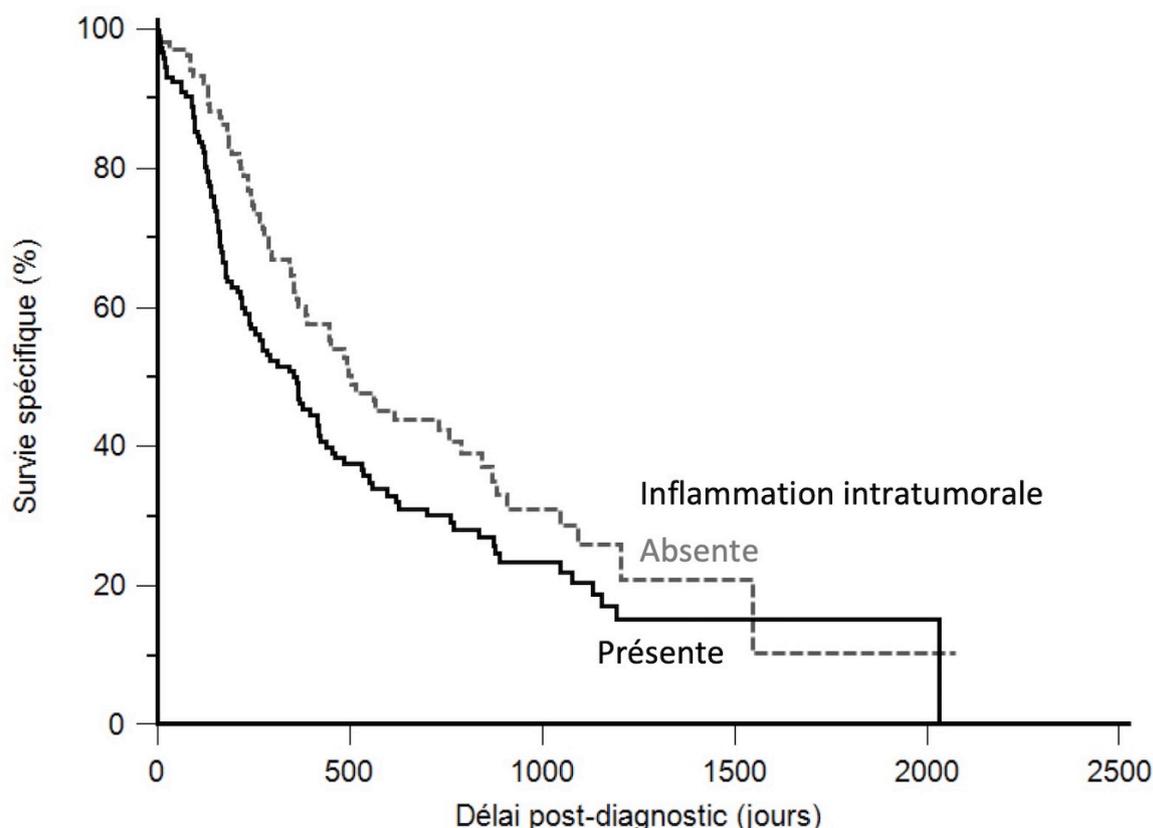


Figure 136 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction de l'inflammation intratumorale (courbe de Kaplan-Meier)

11. Structures lymphoïdes tertiaires

La présence de TLS multiplie par 1,52 le risque de décès dû au carcinome triple-négatif ($p=0,0059$, test du log-rank). Les carcinomes sans TLS sont associés à une probabilité de survie spécifique de 61% un an après le diagnostic et de 41% deux ans après, avec une survie spécifique médiane de 486 jours (un an et quatre mois). Au contraire, les TLS diminuent ces probabilités de survie qui passent à 46% un an après le diagnostic et à 30% deux ans après, avec une survie spécifique médiane de seulement 291 jours (un peu moins de dix mois) (**Tableau CCXXVIII, Figure 137**).

Tableau CCXXVIII - Influence défavorable des TLS sur la survie spécifique des chattes dans la cohorte triple-négative

	Absence de TLS	Présence de TLS
Effectif	129	119
Délai médian de survie spécifique	486 jours	291 jours
Risque relatif	1,00	1,52 [1,12 - 2,07]
Probabilité de survie à 1 an	61 %	46 %
Probabilité de survie à 2 ans	41 %	30 %

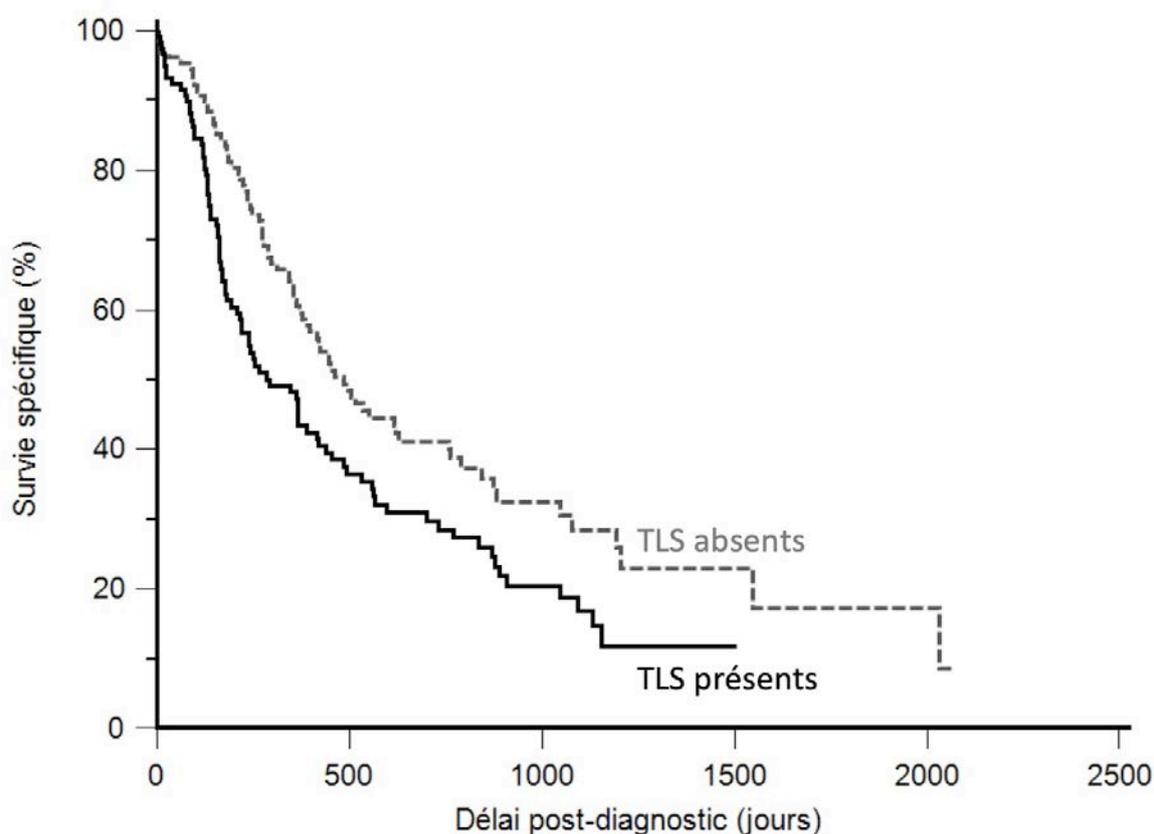


Figure 137 - Survie spécifique des 248 chattes avec un carcinome mammaire invasif triple-négatif en fonction des TLS (courbe de Kaplan-Meier)

B. Estimation de la survie spécifique par analyses multivariées

1. Modèle comprenant l'inflammation péri tumorale

Parmi les facteurs pronostiques associés à la survie spécifique des chattes avec un carcinome triple-négatif, trois paramètres se sont révélés être indépendants par analyse multivariée : l'inflammation péri tumorale modérée à sévère, la taille tumorale pathologique au seuil de 20 mm et la présence de métastases à distance au diagnostic ($p=0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CCXXIX**).

Une inflammation péri tumorale absente à légère améliore les probabilités de survie spécifique des chattes (HR = 0,72). Les carcinomes de plus de 20 mm sont associés à un risque 1,6 fois plus élevé de décès comparé aux carcinomes de moins de 20 mm. La présence de métastases à distance au diagnostic multiplie par 4 le risque de décès lié au carcinome triple-négatif.

Tableau CCXXIX - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation péri tumorale dans la cohorte triple-négative

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation péri tumorale	Absente à faible	0,72 [0,53 - 0,99]	0,0425
	Modérée à sévère	1,00	-
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,61 [1,18 - 2,19]	0,0025
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	4,08 [1,78 - 9,37]	0,0010

Ainsi, l'inflammation péri tumorale modérée à sévère est un facteur de mauvais pronostic, indépendamment d'une taille tumorale importante et de la présence de métastases à distance au moment du diagnostic.

2. Modèle comprenant l'inflammation intratumorale

Par analyse multivariée, quatre facteurs indépendants influençant significativement le risque de décès des chattes lié à leur carcinome triple-négatif ont été mis en évidence : l'inflammation intratumorale, la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire et les métastases à distance. ($p<0,0001$, modèle de Cox) (**Tableau CCXXX**).

Le risque de décès lié au carcinome est multiplié par 1,4 lorsqu'une inflammation intratumorale est présente. De même, les carcinomes d'au moins 20 mm sont associés à un risque 1,5 fois plus important de décès des chattes lié au cancer. La présence de métastases ganglionnaires ou à distance au diagnostic multiplient respectivement par 1,7 et 3,5 les risques de décès lié au carcinome triple-négatif.

Tableau CCXXX - Estimation du risque de décès des chattes lié au carcinome par analyse multivariée comprenant l'inflammation intratumorale dans la cohorte triple-négative

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
Inflammation intratumorale	Absence	1,00	-
	Présence	1,41 [1,03 - 1,93]	0,0346
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,47 [1,07 - 2,01]	0,0168
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,73 [1,24 - 2,41]	0,0014
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	3,54 [1,53 - 8,20]	0,0033

Ainsi, l'inflammation intratumorale au sein des carcinomes mammaires triple-négatifs, indépendamment du stade TNM, constitue un facteur de mauvais pronostic concernant la survie spécifique des chattes.

3. Modèle comprenant les TLS

L'analyse multivariée a montré que parmi les facteurs pronostic étudiés, quatre paramètres indépendants étaient significativement associés à la survie spécifique des chattes présentant un carcinome triple-négatif : les structures lymphoïdes tertiaires, la taille tumorale pathologique, le stade ganglionnaire pathologique et la présence de métastases à distance. (**p<0,0001**, modèle de Cox) (**Tableau CCXXXI**).

Les carcinomes avec TLS sont associés à un risque de décès 1,77 fois plus important par rapport à ceux sans TLS. De même, le risque de décès des chattes ayant un carcinome triple-négatif de grande taille est multiplié par 1,65 par rapport à celles dont le carcinome mesure moins de 20 mm. Lorsque des métastases ganglionnaires ou à distance étaient présentes au diagnostic, le risque de décès lié au cancer est multiplié respectivement par 1,79 et 3,11.

Tableau CCXXXI - Estimation du risque de décès lié au carcinome par analyse multivariée comprenant les TLS dans la cohorte triple-négative

Covariables	Catégories	Risque relatif	P-value
TLS	Absence	1,00	-
	Présence	1,77 [1,30 - 2,42]	0,0003
Taille tumorale pathologique	< 20 mm	1,00	-
	≥ 20 mm	1,65 [1,21 - 2,26]	0,0018
Stade ganglionnaire pathologique	pN0 - pNX	1,00	-
	pN1	1,79 [1,28 - 2,51]	0,0007
Métastases à distance	M0 - MX	1,00	-
	M1	3,11 [1,34 - 7,23]	0,0086

Ainsi, les structures lymphoïdes tertiaires sont un facteur de mauvais pronostic pour la survie spécifique des chattes présentant un carcinome triple-négatif, indépendamment du stade TNM.

Bilan de la partie VIII

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION DANS LA COHORTE TRIPLE-NEGATIVE

Bilan concernant l'inflammation péritumorale :

- La présence d'une inflammation péritumorale **modérée à sévère** influence **négativement** la **survie spécifique** des chattes (**HR=0,73** lors d'absence d'inflammation, **p=0,0472**). Par analyse multivariée, on retrouve le même résultat significatif (**HR=0,72, p=0,0425**) indépendamment de la taille pathologique et des métastases à distance.

Bilan concernant l'inflammation intratumorale :

- L'inflammation intratumorale est un facteur de **mauvais pronostic** pour la **survie spécifique** des chattes (**HR=1,45, p=0,0205**). Le même résultat significatif se conserve par analyse multivariée (**HR=1,41, p=0,0346**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale et la présence de métastases ganglionnaires et à distance (composantes du stade TNM).

Bilan concernant les structures lymphoïdes tertiaires :

- La présence de structures lymphoïdes tertiaires est un facteur de **mauvais pronostic** pour la **progression post-chirurgicale** des carcinomes mammaires triple-négatif (**HR=1,38, p=0,0471**). Cette valeur pronostique se retrouve par analyse multivariée (**HR=1,46, p=0,0214**) avec pour covariables indépendantes les métastases ganglionnaires et à distance et l'expression de CK14.
- Les carcinomes triple-négatifs présentant des TLS influencent **négativement** la **survie globale** des chattes (**HR=1,34, p=0,0287**). Cette valeur pronostique reste significative par analyse multivariée (**HR=1,48, p=0,0050**) indépendamment de la taille tumorale pathologique, du stade ganglionnaire, des métastases à distance et d'une ulcération cutanée.
- La présence de TLS constitue un facteur de **mauvais pronostic** pour la **survie spécifique** des chattes (**HR=1,52, p=0,0059**). Le même résultat significatif se conserve par analyse multivariée (**HR=1,77, p=0,0003**) avec pour covariables indépendantes la taille tumorale, le stade ganglionnaire et la présence de métastases à distance (composantes du stade TNM).

Tableau CCXXXII - Influence de l'inflammation péri tumorale, intratumorale et des TLS sur le devenir des chattes indépendamment des autres facteurs pronostiques dans la cohorte triple-négative

		Covariables indépendantes	HR	P
Inflammation péri tumorale	Survie spécifique	Inflammation PT 0-2 points	0,72	0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,61	
		M1	4,08	
Inflammation intratumorale	Survie spécifique	Inflammation intratumorale	1,41	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,47	
		pN1	1,73	
		M1	3,54	
TLS	Intervalle sans progression	TLS	1,46	0,0001
		pN1	1,53	
		M1	4,23	
		CK14 > 15%	1,77	
	Survie globale	TLS	1,48	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,53	
		pN1	1,52	
		M1	2,45	
		Absence d'ulcération cutanée	0,73	
	Survie spécifique	TLS	1,77	<0,0001
		Taille tumorale \geq 20mm	1,65	
		pN1	1,79	
M1		3,11		

BILAN : COMPARAISON DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DES CRITERES D'INFLAMMATION DANS LES DIFFERENTES COHORTES

L'**inflammation péritumorale sévère** a une **influence négative sur l'intervalle sans progression** des chattes avec un carcinome mammaire invasif. Ce mauvais pronostic s'observe pour les chattes avec un **carcinome luminal** mais pas celles dont le carcinome est triple-négatif. Dans la cohorte totale, l'inflammation péritumorale sévère augmente le risque de progression post-chirurgicale indépendamment de la taille tumorale et du stade ganglionnaire alors que pour les carcinomes luminaux l'inflammation augmente ce risque indépendamment de la taille tumorale et des métastases à distance au diagnostic.

L'**inflammation intratumorale** est un **facteur de mauvais pronostic pour l'intervalle sans progression** post-chirurgicale uniquement dans **la cohorte luminale**, indépendamment de la taille tumorale et de l'expression d'ER ou de PR.

Enfin, l'**influence négative des structures lymphoïdes tertiaires sur l'intervalle sans progression post-chirurgicale** démontrée au sein de la cohorte totale se retrouve uniquement dans **la sous cohorte triple-négative**. Dans la cohorte totale, les TLS constituent un facteur pronostique péjoratif indépendamment des composantes du stade TNM (taille tumorale, stade ganglionnaire, métastases à distance) alors que dans la cohorte triple-négative les covariables indépendantes sont la taille tumorale, les métastases à distance et l'expression de CK14.

Tableau CCXXXIII - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur l'intervalle sans progression dans les différentes cohortes

Facteur pronostique négatif (covariables indépendantes)	Cohorte totale	Cohorte luminale	Cohorte triple-négative
Inflammation péritumorale sévère	HR=1,57 ; p=0,03 (pT, pN)	HR=2,19 ; p<0,0001 (pT, M)	
Inflammation intratumorale		HR=1,92 ; p<0,0001 (pT, ER ou pT, PR)	
Structures lymphoïdes tertiaires	HR=1,54 ; p=0,002 (pT, pN, M)		HR=1,46 ; p=0,2 (pN, M, CK14)

pT : Taille tumorale pathologique ; pN : Stade ganglionnaire pathologique

M : Métastases à distance

ER : récepteur aux oestrogènes ; PR : récepteur à la progestérone

CK14 : cytokératine basale CK14

L'**inflammation péri-tumorale modérée à sévère** augmente les risques de **décès toutes causes confondues** dans la cohorte totale ainsi que dans la **sous-cohorte lumineuse**. Les covariables indépendantes par analyse multivariée dans la cohorte totale sont les composantes du stade TNM, l'infiltration dermique et l'expression d'EGFR. En revanche, seule la taille tumorale et la stérilisation des chattes sont des facteurs indépendants de l'inflammation péri-tumorale modérée à sévère par analyse multivariée dans la cohorte lumineuse.

L'**inflammation intratumorale** influence négativement la survie globale des chattes avec un carcinome mammaire invasif. Ce résultat n'est retrouvé ni dans la cohorte lumineuse ni dans la cohorte triple-négative considérées séparément.

La **survie globale** des chattes de la cohorte totale est **influencée négativement** par les **structures lymphoïdes tertiaires**. Cette même influence est retrouvée **à la fois dans la cohorte lumineuse et dans la cohorte triple-négative**. Les covariables indépendantes démontrées par analyse multivariée sont cependant différentes entre les cohortes : composantes du stade TNM, grade histologique, infiltration dermique et expression d'EGFR dans la cohorte totale ; stade ganglionnaire, grade histologique et ulcération cutanée dans la cohorte lumineuse ; composantes du stade TNM et ulcération cutanée dans la cohorte triple-négative.

Tableau CCXXXIV - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie globale dans les différentes cohortes

Facteur pronostique négatif (covariables indépendantes)	Cohorte totale	Cohorte lumineuse	Cohorte triple-négative
Inflammation péri-tumorale modérée à sévère	HR=1,28 ; p=0,035 (pT, pN, M, ID, EGFR)	HR=1,67 ; p=0,0008 (pT, F)	
Inflammation intratumorale	HR=1,27 ; p<0,0001 (pN, M, GH, ID, EGFR, SM)		
Structures lymphoïdes tertiaires	HR=1,59 ; p=0,0018 (pT, pN, M, GH, ID, EGFR)	HR=1,69 ; p<0,0001 (pN, GH, UC)	HR=1,48 ; p=0,005 (pT, pN, M, UC)

pT : Taille tumorale pathologique ; pN : Stade ganglionnaire pathologique

M : Métastases à distance

ID : Infiltration dermique ; UC : Ulcération cutanée

F : Femelles entières à la fin de l'étude

GH : Grade histologique ; SM : Statut des marges d'exérèse chirurgicale

L'**inflammation péri-tumorale modérée à sévère** influence négativement la **survie spécifique** des chattes. Ce résultat démontré dans la **cohorte totale** se retrouve pour les chattes de la **cohorte lumineuse** et pour celles de la **cohorte triple-négative**. Dans les trois cohortes, on retrouve comme covariables indépendantes la taille tumorale et les métastases ganglionnaires bien que dans la cohorte totale interviennent également le stade ganglionnaire et l'expression de PR.

L'**inflammation intratumorale** est un facteur de **mauvais pronostic** pour la **survie spécifique** des chattes de la **cohorte totale** et ce résultat se démontre également pour la **cohorte triple-négative**, indépendamment du stade TNM (et également de l'expression de PR dans la cohorte totale).

Les **structures lymphoïdes tertiaires** augmentent le risque de décès lié au cancer chez les chattes de la **cohorte totale**. On retrouve le même pronostic dans les **cohortes lumineuse et triple-négative**. Différentes covariables indépendantes ont cependant été mises en évidence par analyse multivariée : les composantes du stade TNM et l'infiltration dermique dans la cohorte totale ; la taille tumorale, l'infiltration dermique et l'invasion lymphovasculaire dans la cohorte lumineuse ; les composantes du stade TNM dans la cohorte triple-négative.

Ces comparaisons font apparaître que, des trois paramètres inflammatoires étudiés, **ce sont les TLS qui ont le plus souvent la valeur pronostique péjorative la plus grande** (Hazard Ratios les plus différents de 1), **la plus significative** (valeurs de p les plus basses) et ce presque toujours **dans les 3 cohortes**, donc indépendamment de l'immunophénotype des carcinomes mammaires de chattes.

Tableau CCXXXV - Comparaison de la valeur pronostique de l'inflammation sur la survie spécifique dans les différentes cohortes

Facteur pronostique négatif (covariables indépendantes)	Cohorte totale	Cohorte lumineuse	Cohorte triple-négative
Inflammation péri-tumorale modérée à sévère	HR=1,41 ; p=0,0142 (pT, pN, M, PR)	HR=2,04 ; p=0,0005 (pT, M)	HR=1,39 ; p=0,042 (pT, M)
Inflammation intratumorale	HR=1,39 ; p=0,0173 (pT, pN, M, PR)		HR=1,41 ; p=0,035 (pT, pN, M)
Structures lymphoïdes tertiaires	HR=1,77 ; p<0,0001 (pT, pN, M, ID)	HR=1,76 ; p<0,0001 (pT, ID, LVI)	HR=1,77 ; p=0,0003 (pT, pN, M)

pT : Taille tumorale pathologique ; pN : Stade ganglionnaire pathologique
M : Métastases à distance
PR : récepteur à la progestérone
ID : Infiltration dermique ; LVI : Invasion lymphovasculaire

DISCUSSION

Dans ce travail de thèse, l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et la présence de structures lymphoïdes tertiaires ont été évaluées dans 350 carcinomes mammaires invasifs félines dont 102 de type luminal et 248 de type triple-négatif. L'étude présentée ici est à notre connaissance la première à investiguer l'intensité et la valeur pronostique de l'inflammation dans les carcinomes mammaires félines. Dans cette partie, l'intensité de l'inflammation, ses corrélations avec les paramètres clinicopathologiques et son rôle pronostique seront comparés aux données disponibles sur les cancers du sein chez la Femme.

I. Intensité et fréquence de l'inflammation dans les carcinomes mammaires invasifs

A. Inflammation péri-tumorale

Dans notre étude, une infiltration lymphocytaire péri-tumorale « mononucléée » (lymphocytaire, plasmocytaire et macrophagique) modérée à sévère était présente dans 206 des 350 carcinomes soit dans 59% des cas. La quantification réalisée ici est semi-quantitative (note attribuée selon l'intensité variant de 0 à 5). Il est donc difficile de comparer nos résultats d'inflammation péri-tumorale avec les données dans les cancers du sein, pour lesquels la quantification de l'inflammation est la plupart du temps restreinte aux zones intratumorales et exprimée en pourcentage de l'aire occupée par les lymphocytes. En effet, Salgado et *al.* (2015), pour le groupe international d'étude des TILs (lymphocytes infiltrant les tumeurs) dans les cancers du sein, insistent sur le fait que les cellules inflammatoires mononucléées associées aux cancers du sein doivent être strictement quantifiées dans les limites du cancer invasif : les TILs extérieurs à la tumeur doivent être exclus [161].

Par comparaison avec les données obtenues chez les chattes, les résultats d'AMaROC concernant les carcinomes mammaires canins (n=350) indiquent qu'une inflammation péri-tumorale modérée à sévère est présente dans 168/350 cas soit 48% des cas [246]. L'inflammation péri-tumorale associée aux carcinomes mammaires invasifs est plus fréquente chez les chattes que chez les chiennes (sans biais lié à l'opérateur, car les lames ont été évaluées par les mêmes personnes et avec la même méthodologie pour les deux espèces).

B. Inflammation intratumorale

Une infiltration inflammatoire intratumorale a été observée dans 213 carcinomes sur 350 soit 61% de la cohorte féline totale. Le seuil de positivité pour l'inflammation intratumorale étant >0 , ce résultat signifie que 61% des carcinomes mammaires félines étudiés présentaient au moins une toute petite partie de leur surface intratumorale riche en TILs. Chez les femmes, une plus grande proportion soit 84% des carcinomes mammaires présentent des TILs dans le stroma intratumoral avec le même critère de quantification (au moins 1% de la surface intratumorale est riche en cellules inflammatoires mononucléées) [152]. Autrement dit, 39% des carcinomes mammaires félines présentent ce que l'on peut appeler une « exclusion immunitaire » (*immune exclusion*), soit deux fois plus que les cancers du sein humains (16% selon la revue de Stanton et *al.*) [152]. Le concept d'exclusion immunitaire dans les cancers est relativement récent, il est en principe restreint à l'absence de lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxiques) intratumoraux, et a été étudié parce qu'il prédit une absence de réponse à certains protocoles d'immunothérapie anti-cancéreuse, notamment pour les mélanomes et carcinomes colorectaux [247] [248].

Dans notre cohorte féline totale, 4,3% (15 sur 350) des carcinomes sont des LPBC (cancers du sein à prédominance lymphocytaire). Chez les femmes, une proportion similaire à savoir 5,4% des carcinomes tous types confondus présentent plus de 50% de leur surface stromale riche en TILs et sont ainsi qualifiés de LPBC [83]. Les carcinomes mammaires félines de notre étude ont en moyenne 10% de leur stroma intratumoral occupé par des cellules inflammatoires mononucléées. Le même pourcentage moyen est observé dans les cancers du sein chez les femmes dans l'étude de Loi et *al.* de 2013 [83].

Dans notre cohorte luminale, 69 cas sur 102 (68%) présentaient une infiltration inflammatoire intratumorale. Ce pourcentage est de 58% (144 cas sur 248) dans les carcinomes triple-négatifs félines. Aucune différence significative n'est observée au seuil de $>0\%$ entre ces deux types de carcinomes. Par comparaison, le pourcentage de carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation intratumorale est de 80% chez les femmes et est donc nettement supérieur par rapport aux chattes [178].

En revanche, l'infiltration intratumorale est significativement plus intense dans les carcinomes luminaux de notre étude par rapport aux carcinomes triple-négatifs avec respectivement 8,8% et 2,4% de carcinomes dits LPBC (possédant plus de 50% de leur surface riche en TILs). De même, les carcinomes luminaux et triple-négatifs des chattes étudiées montrent respectivement en moyenne 14,7% et 8,1% de surface stromale riche en TILs. Dans le même ordre d'idée, Adams et *al.* (2014) montrent que seuls 4,4% des carcinomes triple-négatifs humains expriment plus de 50% de TILs (carcinomes dits LPBC) soit à peu près comme chez les chattes de notre étude (6/248 soit 2,4%). En revanche, dans l'étude de Pruneri et *al.* [179], cette proportion est bien plus importante avec 22% des tumeurs triple-négatives qui sont des LPBC.

Chez les femmes, les carcinomes triple-négatifs possèdent davantage de TILs intratumoraux par rapport aux carcinomes félines avec en moyenne selon les études, 14% [178] à 20% de surface stromale occupée par les TILs [179]. Quant aux carcinomes luminaux humains, ils possèdent en moyenne 5 à 10% de surface occupée par les TILs dans leur stroma [164] et, selon les études, 2,9 à 15% des carcinomes luminaux expriment plus de 50% de TILs et sont ainsi qualifiés de LPBC, une proportion similaire à celle des chattes de notre étude (8,8%).

Si l'infiltration intratumorale est plus intense au sein des carcinomes luminaux des chattes comparée aux carcinomes triple-négatifs, il semblerait que ce soit l'inverse chez les femmes avec des carcinomes LPBC préférentiellement triple-négatifs [160] [163] [164].

C. Structures lymphoïdes tertiaires

Des structures lymphoïdes tertiaires ont été observées dans 159 carcinomes mammaires félines sur 350 soit 45% de la cohorte totale. Dans l'étude de Sofopoulos *et al.* [237], des TLS étaient observés en moyenne dans 60% des carcinomes mammaires humains tous types confondus. Dans les sous-cohortes luminale et triple-négative, ces chiffres sont respectivement de 39% et 48% chez les chattes de notre étude, et de 56% et 75% chez les femmes [237].

Dans notre étude, nous avons regroupé sous le nom de TLS les structures lymphoïdes avec un centre germinatif (accompagnant 7% des carcinomes) et les agrégats lymphoïdes dépourvus de ce centre germinatif (accompagnant 39% des carcinomes). Dans l'étude d'Adams *et al.* (2014) portant sur des carcinomes mammaires triple-négatifs humains, des centres germinatifs étaient observés dans moins de 1% des cas.

II. Associations entre l'inflammation et les paramètres clinico-pathologiques des carcinomes mammaires

Dans la cohorte totale féline, l'inflammation intratumorale était associée à des carcinomes de grande taille, de stade histologique avancé, à la présence d'invasion lymphovasculaire et était plus fréquemment observée dans les carcinomes positifs pour le récepteur ER. Chez les femmes, une infiltration lymphocytaire est plus fréquemment observée dans les carcinomes mammaires de type canalaire, de haut grade histologique, exprimant faiblement ER et PR et exprimant fortement Ki-67. Aucune association significative n'a en revanche été mise en évidence avec la taille tumorale ou le stade ganglionnaire contrairement aux chattes de notre étude [83].

Chez les femmes, des études ont montré que les tumeurs lumineuses qui présentaient plus de 10% de surface stromale occupée par les TILs étaient plus fréquemment de type histologique canalaire, de haut grade histologique et associées à une plus forte prolifération (index Ki-67 élevé) par rapport aux carcinomes avec moins de 10% de surface stromale occupée par les TILs [164] [244]. Dans notre étude en cohorte luminale, l'infiltration inflammatoire intratumorale a été étudiée au seuil de >0% et non de 10% et, à ce seuil, les carcinomes luminaux sont plus fréquemment de grande taille, de stade histologique avancé, avec une différenciation épidermoïde (signe de métaplasie) ainsi qu'une infiltration du derme (signe d'invasion locale).

Dans la cohorte triple-négative de notre étude, l'infiltration inflammatoire intratumorale n'est associée à aucune donnée épidémiologique. En revanche, les carcinomes triple-négatifs présentant une inflammation intratumorale étaient significativement plus grands que ceux sans inflammation intratumorale et une invasion lymphovasculaire était plus fréquemment associée. L'étude d'Adams *et al.* [178] chez les femmes n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'intensité de l'infiltration inflammatoire intratumorale des carcinomes mammaires triple-négatifs et la taille tumorale. En revanche, il semble que les tumeurs dépourvues de TILs soient préférentiellement de stade ganglionnaire négatif.

Les carcinomes mammaires associés à des TLS sont plus fréquemment de grande taille chez les chattes de notre étude comme chez les femmes [237]. En revanche, les TLS sont associées chez les femmes à un stade ganglionnaire positif, à un stade histologique avancé et à un grade histologique élevé alors que chez les chattes, les TLS sont seulement associées à un pléomorphisme nucléaire élevé sans qu'une association avec le grade histologique ne soit pour autant significativement démontrée. Chez les chattes, les carcinomes avec des TLS sont associés à une différenciation épidermoïde, une infiltration dermique et une invasion lymphovasculaire, et sont préférentiellement négatifs pour PR et positifs pour la cytokératine CK14. A notre connaissance, aucune association de ce type n'a été démontrée chez les femmes.

Les carcinomes luminaux avec TLS sont préférentiellement de grande taille, de grade histologique élevé, associés à une infiltration dermique, négatifs pour PR et positifs pour ER et CK14. Les carcinomes triple-négatifs avec TLS sont préférentiellement de type tubulopapillaire et sont plus fréquemment associés à la présence de différenciation épidermoïde et d'invasion lymphovasculaire. Ils sont également plutôt positifs pour CK14. A notre connaissance, aucune étude s'intéressant aux TLS chez les femmes ne distingue les carcinomes luminaux des carcinomes triple-négatifs.

Dans notre étude, aucun carcinome félin ne surexprimait HER2 et aucun lien n'a été mis en évidence entre la présence d'inflammation et l'expression de HER2. D'autres études comme celle de Soares et *al.* [74] montrait qu'environ 7% des carcinomes félins surexprimaient HER2. Globalement, les carcinomes mammaires de chattes ne sont pas des modèles pertinents des cancers du sein humains surexprimant HER2, aussi nous ne détaillerons pas les études portant sur l'inflammation associée aux cancers du sein HER2+.

Dans la cohorte totale, des associations significatives ont mutuellement été mises en évidence entre inflammation péri-tumorale, intratumorale et TLS. 139 carcinomes sur 350 présentent à la fois une inflammation péri-tumorale et des TLS. 158 carcinomes sur 350 présentent une inflammation péri-tumorale et intratumorale. Enfin, 115 cas sur 350 présentent des TLS et une inflammation intratumorale. Des études sur les cancers du sein chez les femmes démontrent aussi l'association positive significative entre la présence de TILs intratumoraux et péri-tumoraux [155] ainsi qu'entre les TILs intratumoraux et les TLS [236].

III. Valeur pronostique de l'inflammation dans les carcinomes mammaires invasifs

Dans notre étude, l'infiltration lymphocytaire intratumorale, péri tumorale et les TLS sont associées à un mauvais pronostic en termes de survie globale et de survie spécifique. L'inflammation péri tumorale et les TLS sont également des facteurs de mauvais pronostic en termes de progression tumorale et ce indépendamment de la taille de la tumeur, du stade ganglionnaire et des métastases à distance au diagnostic. Ces résultats rejoignent ceux de Weijer *et al.* [45] qui montraient déjà à l'époque la valeur pronostique péjorative de l'inflammation associée aux carcinomes mammaires félines, quantifiée sur coupes histologiques colorées par l'hémalum-éosine. En revanche, ils sont à l'opposé de ce qui est observé chez les femmes avec de nombreuses études qui considèrent les TILs comme un facteur de bon pronostic en termes de survie globale, d'intervalle sans progression [163] [176] [178] ainsi qu'en termes de survie spécifique [180] [181]. Dans certaines études chez les femmes, les TLS associées aux cancers du sein apparaissent également comme un facteur de bon pronostic [156] [233] [234] [235].

Beaucoup d'études chez les femmes s'intéressent en particulier aux TILs dans les carcinomes triple-négatifs. D'après Loi *et al.* [83] [168], une augmentation de 10% de l'infiltration inflammatoire intratumorale et stromale dans les cancers du sein triple-négatifs réduisait de respectivement 17% et 15% le risque de récurrence, et de 27% et 17% le risque de décès toutes causes confondues. Par analyse multivariée, dans l'étude de Pruneri *et al.* [179], les TILs améliorent la survie globale des patientes indépendamment de leur âge, de la présence ou non de métastases ganglionnaires, de la taille tumorale, du grade histologique, de l'invasion lymphovasculaire et de l'index de prolifération Ki-67. Au contraire, dans notre cohorte triple-négative féline, l'inflammation intratumorale et péri tumorale ne semblent influencer significativement ni la progression tumorale ni la survie globale. En revanche, elles sont de mauvais pronostic concernant la survie spécifique des chattes, indépendamment de la taille tumorale, des métastases à distance (et des métastases ganglionnaires pour l'inflammation intratumorale).

Nos résultats sur les carcinomes félines luminaux ont montré que la présence d'une inflammation péri tumorale était associée à un moins bon pronostic en termes de récurrence tumorale, de survie globale et de survie spécifique. De même, nous avons montré que l'inflammation intratumorale dans les carcinomes mammaires félines luminaux était un facteur de mauvais pronostic en termes de progression tumorale. Chez les femmes, certaines études montrent que l'infiltration lymphocytaire des carcinomes luminaux n'influence pas significativement la survie des patientes [180] [182] mais d'après Desmedt *et al.* [245] il semblerait, comme chez les chattes au seuil de >0%, qu'un mauvais pronostic soit associé à la présence de TILs au seuil de >20%. Cela pourrait s'expliquer par la moindre présence de TILs dans les cancers du sein luminaux par rapport aux carcinomes triple-négatifs ou par la présence d'une population lymphocytaire différente entre ces deux types de carcinomes.

En ce qui concerne les TLS dans nos sous-cohortes félines, elles apparaissent comme un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale et de survie spécifique dans les carcinomes luminaux et triple-négatifs, et comme un facteur de mauvais pronostic également en termes de progression tumorale dans les carcinomes triple-négatifs. Chez les femmes, peu d'études s'intéressant à la valeur pronostique des TLS distinguent les carcinomes luminaux des carcinomes triple-négatifs à notre connaissance. Contrairement à d'autres études menées chez les femmes, celle de Sofopoulos et *al.* [237] montre que la présence de TLS est associée à un mauvais pronostic en termes d'intervalle sans progression et de survie globale des patientes. Ces résultats se confirment par analyse multivariée indépendamment du type de carcinome et de la taille tumorale.

Chez la Femme, il a été démontré qu'au cours de la réponse immunitaire antitumorale une infiltration par des lymphocytes T régulateurs intervenait dans la phase dite d'équilibre et était associée à un mauvais pronostic [111]. Chez les chattes, la valeur pronostique péjorative de l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et des TLS suggère que les carcinomes mammaires invasifs sont détectés à une phase tardive avec un échappement des cellules tumorales aux défenses de l'organisme. En effet, les cancers du sein chez les femmes font généralement l'objet d'un diagnostic précoce grâce à des programmes de dépistage par mammographie, ce qui n'est pas le cas pour l'espèce féline en médecine vétérinaire. Ainsi, les cellules inflammatoires infiltrant les carcinomes seraient préférentiellement des lymphocytes T régulateurs et non des lymphocytes T cytotoxiques. Il serait intéressant de poursuivre cette étude par la recherche de corrélations entre le degré d'inflammation dans nos carcinomes mammaires et la richesse en lymphocytes T régulateurs.

La thèse de doctorat vétérinaire de Laura Simbault réalisée en 2017 [10] s'est intéressée à la valeur pronostique des lymphocytes T régulateurs dans 180 carcinomes mammaires invasifs félines représentatifs de notre cohorte d'étude. Dans son manuscrit, des corrélations entre les lymphocytes T régulateurs en fonction de leur localisation et l'inflammation péri-tumorale ont notamment été recherchées. Ainsi, la présence d'une inflammation péri-tumorale est positivement associée au nombre de lymphocytes T régulateurs intratumoraux ainsi qu'au nombre de lymphocytes T régulateurs péri-tumoraux. On retrouve les mêmes associations dans la sous-cohorte luminale. En revanche, dans la cohorte triple-négative, l'inflammation péri-tumorale n'est corrélée qu'avec le nombre de lymphocytes T régulateurs péri-tumoraux. Plus l'inflammation qui se développe dans les carcinomes mammaires félines est importante et plus celle-ci semble être immunosuppressive car riche en lymphocytes FOXP3+ (T régulateurs). Enfin, il serait intéressant de compléter cette étude par la recherche d'une association entre les lymphocytes T régulateurs intratumoraux et les TILs ainsi qu'entre les lymphocytes T régulateurs péri-tumoraux et les TLS.

L'hypothèse privilégiée est que dans les carcinomes mammaires félines diagnostiqués tardivement, plus il y a d'inflammation, plus elle est riche en lymphocytes T régulateurs, immunosuppresseurs, d'où la valeur pronostique défavorable de l'inflammation. Ces carcinomes sont diagnostiqués dans la phase d'échappement au système immunitaire. Alors que chez les femmes où des programmes de dépistage organisé permettent un diagnostic précoce (à une phase infraclinique), l'inflammation mononucléée intratumorale est plutôt constituée de lymphocytes T cytotoxiques, à activité au moins partiellement anti-tumorale. Ces carcinomes sont diagnostiqués à la phase d'équilibre entre cellules tumorales et système immunitaire de l'hôte, d'où le pronostic généralement favorable décrit pour l'inflammation accompagnant les cancers du sein.

En conséquence, les carcinomes mammaires de chattes seraient plutôt des modèles de carcinomes mammaires ayant échappé au système immunitaire de l'hôte, pour lesquels les stratégies d'immunothérapie du cancer doivent prendre en compte l'existence d'une immunosuppression locale.

CONCLUSION

En oncologie humaine, le marquage immunohistochimique de protéines exprimées par les cellules néoplasiques permet de classer les carcinomes mammaires en différents sous-types. Ces marqueurs permettent d'affiner le pronostic et de mettre en place un plan thérapeutique adapté. Dans les cancers du sein, le sous-type luminal est le plus fréquent et se caractérise par sa positivité pour le récepteur ER aux oestrogènes et/ou le récepteur PR à la progestérone. Des thérapies hormonales ciblant ces récepteurs existent, mais les patientes peuvent développer une résistance aux traitements. Aucun traitement spécifique n'est consensuel pour les carcinomes mammaires triple-négatifs qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux ni HER2 et qui sont très agressifs.

Le microenvironnement inflammatoire tumoral des carcinomes mammaires fait l'objet de multiples études qui pourraient aboutir à de nouvelles approches thérapeutiques par immunothérapie. En effet, il semblerait que l'inflammation associée aux carcinomes mammaires joue à la fois un rôle anti-tumoral et un rôle immunosuppresseur favorisant la survie des cellules néoplasiques.

En médecine vétérinaire, aucune étude n'a encore été menée sur l'inflammation et les TLS dans les carcinomes mammaires félines. Ce travail de thèse s'est intéressé à leur fréquence dans 350 carcinomes mammaires invasifs félines dont 102 de type luminal et 248 de type triple-négatif. Les objectifs de cette thèse portaient sur la recherche d'associations entre l'inflammation péri-tumorale, intratumorale et les TLS avec les autres caractéristiques des carcinomes ainsi que sur la valeur pronostique de ces critères d'inflammation concernant l'évolution tumorale et l'espérance de vie des chattes.

Dans la cohorte totale, 59% des carcinomes présentent une inflammation péri-tumorale modérée à sévère, 61% une inflammation intratumorale et 45% des TLS. A l'inverse de ce qui est observé chez les femmes, les carcinomes luminaux félines présentent davantage d'infiltration intratumorale par rapport aux carcinomes triple-négatifs. L'inflammation péri-tumorale est associée à des paramètres clinico-pathologiques péjoratifs : taille tumorale importante, invasion lymphovasculaire et métastases ganglionnaires, grade histologique élevé, différenciation épidermoïde, infiltration dermique. De même l'inflammation intratumorale est associée à une taille tumorale importante, à un stade histologique avancé et à une invasion lymphovasculaire. Les TLS sont aussi associées à une grande taille tumorale, une différenciation épidermoïde, une infiltration du derme et une invasion lymphovasculaire.

L'inflammation péri-tumorale et les TLS sont associées à un mauvais pronostic en termes d'évolution tumorale, de survie globale et de survie spécifique dans la cohorte totale. L'inflammation intratumorale est de mauvais pronostic pour la survie globale et spécifique des chattes dans la cohorte totale.

Cette valeur pronostique péjorative de l'inflammation chez les chattes suggère une détection tardive des carcinomes, avec une inflammation plutôt immunosuppressive et des cellules tumorales qui sont parvenues à échapper au système immunitaire. Dans ce contexte, les chattes atteintes de carcinomes mammaires pourraient servir à des essais précliniques évaluant des stratégies d'immunothérapie anticancéreuse spécifiquement développées pour combattre l'immunosuppression locale associée aux carcinomes mammaires et restaurer une immunité anti-tumorale efficace.

Sitographie

[Site 1] . Owen LN. World Health Organization Veterinary Public Health Unit, et WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. 1980. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68618>. Consulté en octobre 2019

[Site 2] . American Joint Committee on Cancer (AJCC). 2009. Breast Cancer Staging. 7th edition. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastSmall.pdf>. Consulté en octobre 2019

[Site 3] . Institut National du Cancer. (2009). Recommandations professionnelles : Cancer du sein *in situ*. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>. Consulté en décembre 2019

[Site 4] . Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consulté en novembre 2019

[Site 5] . Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cancer du sein : prévention et lutte contre la maladie. WHO. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html>. Consulté en novembre 2019.

[Site 6] . Institut National du Cancer (INCA). Le cancer du sein : points clés - Cancer du sein.. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-clés>. Consulté en novembre 2019.

Bibliographie

1. Pohn, M., Données actualisées du pronostic spontané des carcinomes mammaires félines : enquête rétrospective (289 cas). Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2011: p. 197.
2. Boulay, M., Carcinomes mammaire in situ félines : définition immunohistochimique, caractéristiques et pronostic. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2014: p. 264.
3. Besnard, F., Emboles lymphatiques des carcinomes mammaires invasifs félines : amélioration de leur détection par immunohistochimie et valeur pronostique. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2014: p. 197.
4. Dubreuil, M., C-kit dans les carcinomes mammaires invasifs félines : expression et valeur pronostique. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2016: p. 284.
5. Chaumieau, L., COX-2 dans les carcinomes mammaires invasifs félines : expression et valeur pronostique. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2016: p. 356.
6. Royer, V., Fréquence d'expression et valeur pronostique du récepteur aux androgènes dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2016: p. 274.
7. Hobé, F., Expression et valeur pronostique des cytokératines basales dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2016: p. 274.
8. Buchet, P., Valeur pronostique et prédictive de l'expression de FOXA1 dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2016: p. 220.
9. Baucher, H., Expression et valeur pronostique d'EGFR dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2017: p. 353.
10. Simbault, L., Valeur pronostique des lymphocytes T régulateurs FoxP3-positifs dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2017: p. 352.
11. Mouneyrac, L., Création d'un index pronostique pour les chiennes et chattes après diagnostic de carcinome mammaire invasif. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2018: p. 275.
12. Mordelet, V., Survie conditionnelle à un an des chiennes et des chattes après diagnostic de carcinome mammaire invasif. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2018: p. 305.
13. Truchot, Y., Valeur pronostique de l'expression du facteur de transcription Sox2 dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2018: p. 286.
14. Gawronski, L., Valeur pronostique de l'expression de l'enzyme ALDH1A1 dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2018: p. 277.
15. Rolée, M., Fréquence d'expression et valeur pronostique de GATA3 dans les carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2019: p. 350.

16. Le Méhauté, R., Valeur pronostique des plasmocytes et lymphocytes B exprimant MUM1 associés aux carcinomes mammaires invasifs félines. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2019: p. 281.
17. Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice: Santé Publique France, 2019.
18. Segal, R., K. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. *Ca Cancer J Clin*, 2018. **68**(1): p. 7-30.
19. DeSantis, C.E., et al., International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2015. **24**(10): p. 1495-1506.
20. Morris, J., Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *J Feline Med Surg*. 2013. **15**: p. 391-400.
21. Graf, R., et al., Swiss Feline Cancer Registry 1965–2008: the influence of sex, breed and age on tumour types and tumour locations. *Journal of comparative pathology*, 2016. **154**(2-3): p. 195-210.
22. Vascellari, M., et al., Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC veterinary research*, 2009. **5**(1): p. 39.
23. Egenvall, A., et al., Morbidity of insured Swedish cats during 1999–2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *Journal of feline medicine and surgery*, 2010. **12**(12): p. 948-959.
24. Gogny, A. and F. Nguyen, *Tumeurs de la mamelle*. EMC - Vétérinaire, 2015. **12** (2): p. 20.
25. Dorn, C., et al., 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*, 1968. **40**(2): p. 307-318.
26. Hayden, D. and S. Nielsen, *Feline mammary tumours*. *Journal of Small Animal Practice*, 1971. **12**(12): p. 687-698.
27. Weijer, K., et al., Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1972. **49**(6): p. 1697-1704.
28. DeSantis, C.E., et al., Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2017. **67**(6): p. 439-448.
29. Peart, O., *Metastatic breast cancer*. *Radiologic technology*, 2017. **88**(5): p. 519M-539M.
30. Scully, O.J., et al., *Breast cancer metastasis*. *Cancer Genomics-Proteomics*, 2012. **9**(5): p. 311-320.
31. Castagnaro, M., et al., Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 1998.
32. Hayes, A.A. and S. Mooney, *Feline mammary tumors*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1985. **15**(3): p. 513-520.
33. Misdorp, W., A. Romijn, and A. Hart, Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer research*, 1991. **11**(5): p. 1793-1797.
34. Overley, B., et al., Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2005. **19**(4): p. 560-563.
35. McNeill, C., et al., Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 2009. **23**(1): p. 123-129.
36. Binder-Foucard, F., et al., Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1- Tumeurs solides. 2013.

37. Zappulli, V., et al., Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Veterinary pathology*, 2015. **52**(1): p. 46-60.
38. Cianfrocca, M. and L.J. Goldstein, Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*, 2004. **9**(6): p. 606-616.
39. Fitzgibbons, P.L., et al., Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2000. **124**(7): p. 966-978.
40. Ito, T., et al., Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci*, 1996. **58**(8): p. 723-6.
41. Elston, C. and I. Ellis, 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*, 1991. **19**(5): p. 403-410.
42. Györfy, B., et al., Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast cancer research*, 2015. **17**(1): p. 11.
43. Dagher, E., et al., Feline Invasive Mammary Carcinomas: Prognostic Value of Histological Grading. *Veterinary Pathology*, 2019. **56**(5): p. 660-670.
44. Green, A.R., et al., Nottingham prognostic index plus: validation of a clinical decision making tool in breast cancer in an independent series. *The journal of pathology: clinical research*, 2016. **2**(1): p. 32-40.
45. Weijer, K. and A. Hart, *Prognostic factors in feline mammary carcinoma*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1983. **70**(4): p. 709-716.
46. Sinn, H.P. and H. Kreipe, A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 2013. **8**(2): p. 149-54.
47. Makki, J., Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 2015. **8**: p. CPath. S31563.
48. Allred, D.C., Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2010. **2010**(41): p. 134-138.
49. Gloaguen, T., *Epidémiologie descriptive des tumeurs dans l'espèce féline : étude rétrospective dans un laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire (2000-2007)*. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Oniris-Faculté de Médecine de Nantes. 2009: p. 203.
50. Dossus, L. and P.R. Benusiglio, Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Research*, 2015. **17**(1): p. 37.
51. David, J., *Etiopathogénie des tumeurs mammaires chez la chatte : actualisation des connaissances*. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 2010: p. 93.
52. Nakagaki, K.Y.R., et al., Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 2018. **55**(2).
53. Mills, S., et al., Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Veterinary pathology*, 2015. **52**(2): p. 238-249.
54. Sørlie, T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(19): p. 10869-10874.
55. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *nature*, 2000. **406**(6797): p. 747-752.
56. Sørlie, T., et al., Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2003. **100**(14): p. 8418-8423.

57. Li, R., J. Campos, and J. Iida, A gene regulatory program in human breast cancer. *Genetics*, 2015. **201**(4): p. 1341-1348.
58. Nielsen, T., et al., Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2004. **10**: p. 5367-5374.
59. Kobayashi, T., et al., A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. *BMC clinical pathology*, 2013. **13**(1): p. 5.
60. Cheang, M.C., et al., Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *The oncologist*, 2015. **20**(5): p. 474.
61. Rasotto, R., et al., An immunohistochemical study of HER-2 expression in feline mammary tumours. *Journal of comparative pathology*, 2011. **144**(2-3): p. 170-179.
62. Soares, M., et al., Feline HER2 protein expression levels and gene status in feline mammary carcinoma: optimization of immunohistochemistry (IHC) and in situ hybridization (ISH) techniques. *Microscopy and Microanalysis*, 2013. **19**(4): p. 876-882.
63. Wiese, D.A., et al., Feline mammary basal-like adenocarcinomas: a potential model for human triple-negative breast cancer (TNBC) with basal-like subtype. *BMC cancer*, 2013. **13**(1): p. 403.
64. Millanta, F., et al., Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Veterinary record*, 2006. **158**(24): p. 821-824.
65. Niel, M.V., et al., Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. *Research in veterinary science*, 2002. **72**(2): p. 153-161.
66. Cheang, M.C., et al., Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2009. **101**(10): p. 736-750.
67. Perez-Fidalgo, E.P.B.A., *JA Lluch A*. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*, 2012. **38**: p. 698-707.
68. Senkus, E., et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2015. **26**(suppl_5): p. v8-v30.
69. Blows, F.M., et al., Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 2010. **7**(5): p. e1000279.
70. Cheang, M.C.U., et al., Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype. *Clinical Cancer Research*, 2008. **14**(5): p. 1368-1376.
71. Goldhirsch, A., et al., Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 2013. **24**(9): p. 2206-2223.
72. Brunetti, B., et al., Molecular phenotype in mammary tumours of queens: correlation between primary tumour and lymph node metastasis. *Journal of comparative pathology*, 2013. **148**(2-3): p. 206-213.
73. Santos, S., et al., ERBB2 in cat mammary neoplasias disclosed a positive correlation between RNA and protein low expression levels: a model for erbB-2 negative human breast cancer. *PLoS One*, 2013. **8**(12).
74. Soares, M., et al., Molecular based subtyping of feline mammary carcinomas and clinicopathological characterization. *The Breast*, 2016. **27**: p. 44-51.
75. McNamara, K., et al., *Androgen receptor in triple negative breast cancer*. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2013. **133**: p. 66-76.

76. Peng, Y., et al., Update on immunohistochemical analysis in breast lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2017. **141**(8): p. 1033-1051.
77. Arteaga, C.L., et al., Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nature reviews Clinical oncology*, 2012. **9**(1): p. 16-32.
78. Burstein, H.J., et al., Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(21): p. 2255.
79. Gupta, S., et al., Practical consensus recommendations on duration of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *South Asian journal of cancer*, 2018. **7**(2): p. 142.
80. Jordan, V.C., Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *European Journal of Cancer*, 2008. **44**(1): p. 30-38.
81. Lee, C.I., A. Goodwin, and N. Wilcken, Fulvestrant for hormone–sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1).
82. Martin, A.P., et al., Trastuzumab uptake in HER2-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2018. **130**: p. 92-107.
83. Loi, S., et al., Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(7): p. 860-7.
84. Wilson, F.R., et al., Herceptin®(trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Systematic reviews*, 2017. **6**(1): p. 196.
85. Xu, Z.-q., et al., Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 2017. **7**(3): p. e013053.
86. Chaudhary, L.N., K.H. Wilkinson, and A. Kong, Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy? *Surgical Oncology Clinics*, 2018. **27**(1): p. 141-153.
87. Gadi, V.K. and N.E. Davidson, Practical approach to triple-negative breast cancer. *Journal of oncology practice*, 2017. **13**(5): p. 293-300.
88. Abramson, V.G., et al., Subtyping of triple–negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*, 2015. **121**(1): p. 8-16.
89. Jia, H., et al., Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects. *Drug Resist Updat*, 2017. **32**: p. 1-15.
90. Vernieri, C., et al., Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer: current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2019.
91. Mirzania, M., *Approach to the triple negative breast cancer in new drugs area*. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 2016. **10**(2): p. 115.
92. Hamilton, N., et al., Receptors for insulin-like growth factor-2 and androgens as therapeutic targets in triple-negative breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 2017. **18**(11): p. 2305.
93. Clarke, R., J.J. Tyson, and J.M. Dixon, Endocrine resistance in breast cancer—an overview and update. *Molecular and cellular endocrinology*, 2015. **418**: p. 220-234.
94. McArthur, H.L. and D.B. Page, Immunotherapy for the treatment of breast cancer: checkpoint blockade, cancer vaccines, and future directions in combination immunotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2016. **14**(11): p. 922-33.

95. Criscitiello, C., et al., Immune approaches to the treatment of breast cancer, around the corner? *Breast Cancer Research*, 2014. **16**(1): p. 204.
96. Elert, E., Calling cells to arms. *Nature*, 2013. **504**(7480): p. S2-S3.
97. Yu, L.-Y., et al., *New immunotherapy strategies in breast cancer*. *International journal of environmental research and public health*, 2017. **14**(1): p. 68.
98. Van Rooijen, J.M., et al., Immunotherapeutic options on the horizon in breast cancer treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 2015. **156**: p. 90-101.
99. Couzin-Frankel, J., *Cancer immunotherapy*. 2013, American Association for the Advancement of Science.
100. Soliman, H., Immunotherapy strategies in the treatment of breast cancer. *Cancer Control*, 2013. **20**(1): p. 17-21.
101. Park, K.H., et al., Insulin-like Growth Factor–Binding Protein-2 Is a Target for the Immunomodulation of Breast Cancer. *Cancer research*, 2008. **68**(20): p. 8400-8409.
102. Knutson, K.L., K. Schiffman, and M.L. Disis, Immunization with a HER-2/neu helper peptide vaccine generates HER-2/neu CD8 T-cell immunity in cancer patients. *The Journal of clinical investigation*, 2001. **107**(4): p. 477-484.
103. Blattman, J.N. and P.D. Greenberg, Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. *Science*, 2004. **305**(5681): p. 200-205.
104. Criscitiello, C., Tumor-associated antigens in breast cancer. *Breast Care*, 2012. **7**(4): p. 262-266.
105. Jäger, M., et al., The trifunctional antibody ertumaxomab destroys tumor cells that express low levels of human epidermal growth factor receptor 2. *Cancer research*, 2009. **69**(10): p. 4270-4276.
106. Borrego, J., J. Cartagena, and J. Engel, 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*, 2009. **7**(4): p. 213-221.
107. Gimenez, F., et al., Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *J Feline Med Surg*, 2010. **12**(3): p. 214-24.
108. Cannon, C.M., *Cats, Cancer and Comparative Oncology*. *Vet Sci*, 2015. **2**(3): p. 111-126.
109. Adegá, F., A. Borges, and R. Chaves, Cat mammary tumors: Genetic models for the human counterpart. *Veterinary sciences*, 2016. **3**(3): p. 17.
110. Zappulli, V., et al., Feline mammary tumours in comparative oncology. *Journal of dairy research*, 2005. **72**(S1): p. 98-106.
111. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004. **21**(2): p. 137-148.
112. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The three Es of cancer immunoediting*. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004. **22**: p. 329-360.
113. Mortaz, E., et al., Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Frontiers in immunology*, 2016. **7**: p. 365.
114. Atabai, K., D. Sheppard, and Z. Werb, Roles of the innate immune system in mammary gland remodeling during involution. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 2007. **12**(1): p. 37-45.
115. Fabbri, F., S. Salvi, and S. Bravaccini, Know your enemy: Genetics, aging, exposomic and inflammation in the war against triple negative breast cancer. *Semin Cancer Biol*, 2020. **60**: p. 285-293.

116. Vasto, S., et al., Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mechanisms of ageing and development*, 2007. **128**(1): p. 83-91.
117. Tait, S., Radiation, inflammation, and immune responses in cancer. *Radiation-induced effects and the immune system*: p. 5.
118. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 860-867.
119. Degnim, A.C., et al., Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast cancer research and treatment*, 2014. **144**(3): p. 539-549.
120. Hammerl, D., et al., Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. *Semin Cancer Biol*, 2018. **52**(Pt 2): p. 178-188.
121. Hussein, M. and H. Hassan, Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *Journal of clinical pathology*, 2006. **59**(9): p. 972-977.
122. Demaria, S., et al., *Cancer and inflammation: promise for biological therapy*. *Journal of immunotherapy* (Hagerstown, Md.: 1997), 2010. **33**(4): p. 335.
123. Liu, F., et al., CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast cancer research and treatment*, 2011. **130**(2): p. 645-655.
124. Ruffell, B., et al., Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine & growth factor reviews*, 2010. **21**(1): p. 3-10.
125. Aspod, C., et al., Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development. *The Journal of experimental medicine*, 2007. **204**(5): p. 1037-1047.
126. Weaver, C.T., et al., Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 2006. **24**(6): p. 677-688.
127. Ye, J., R.S. Livergood, and G. Peng, The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity. *The American journal of pathology*, 2013. **182**(1): p. 10-20.
128. Alinejad, V., et al., The role of IL17B-IL17RB signaling pathway in breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017. **88**: p. 795-803.
129. Ravelli, A., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: beyond the prognostic and predictive utility. *Tumor Biology*, 2017. **39**(4): p. 1010428317695023.
130. Antonioli, L., et al., Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nature Reviews Cancer*, 2013. **13**(12): p. 842-857.
131. Zhang, Z., et al., Yin-yang effect of tumor infiltrating B cells in breast cancer: From mechanism to immunotherapy. *Cancer letters*, 2017. **393**: p. 1-7.
132. Bellora, F., et al., Human NK cells and NK receptors. *Immunology letters*, 2014. **161**(2): p. 168-173.
133. Mamessier, E., et al., "Stealth" tumors: breast cancer cells shun NK-cells anti-tumor immunity. *Oncoimmunology*, 2012. **1**(3): p. 366-368.
134. Bruno, A., et al., A think tank of TINK/TANKs: tumor-infiltrating/tumor-associated natural killer cells in tumor progression and angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014. **106**(8): p. 1-13.
135. McEwen-Smith, R.M., M. Salio, and V. Cerundolo, The regulatory role of invariant NKT cells in tumor immunity. *Cancer immunology research*, 2015. **3**(5): p. 425-435.
136. Morita, Y., et al., Pathologic evaluation of tumor-associated macrophage density and vessel inflammation in invasive breast carcinomas. *Oncology letters*, 2017. **14**(2): p. 2111-2118.

137. Leek, R.D. and A.L. Harris, *Tumor-associated macrophages in breast cancer*. Journal of mammary gland biology and neoplasia, 2002. **7**(2): p. 177-189.
138. Allavena, P., et al., The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. Critical reviews in oncology/hematology, 2008. **66**(1): p. 1-9.
139. Ruffell, B. and L.M. Coussens, Macrophages and therapeutic resistance in cancer. Cancer cell, 2015. **27**(4): p. 462-472.
140. Palucka, K., L.M. Coussens, and J. O'Shaughnessy, *Dendritic cells, inflammation and breast cancer*. Cancer journal (Sudbury, Mass.), 2013. **19**(6).
141. Bell, D., et al., In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. The Journal of experimental medicine, 1999. **190**(10): p. 1417-1426.
142. Steinman, R.M., Decisions about dendritic cells: past, present, and future. Annual review of immunology, 2012. **30**: p. 1-22.
143. Fridlender, Z.G. and S.M. Albelda, Tumor-associated neutrophils: friend or foe? Carcinogenesis, 2012. **33**(5): p. 949-955.
144. Mouchemore, K.A., R.L. Anderson, and J.A. Hamilton, Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. The FEBS journal, 2018. **285**(4): p. 665-679.
145. Wei, B., et al., The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. OncoTargets and therapy, 2016. **9**: p. 5567.
146. Lotfi, R., J.J. Lee, and M.T. Lotze, Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. Journal of immunotherapy, 2007. **30**(1): p. 16-28.
147. Shou, D., et al., Suppressive role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the microenvironment of breast cancer and targeted immunotherapies. Oncotarget, 2016. **7**(39): p. 64505.
148. Chalmin, F., G. Mignot, and F. Ghiringhelli, Cellules myéloïdes suppressives et cancer: une nouvelle cible thérapeutique. médecine/sciences, 2010. **26**(6-7): p. 576-579.
149. Yu, X., et al., Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Clinical and translational oncology, 2016. **18**(5): p. 497-506.
150. Mao, Y., et al., The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 2014. **9**(12).
151. Ahn, S.G., et al., Current Issues and Clinical Evidence in Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. J Pathol Transl Med, 2015. **49**(5): p. 355-63.
152. Stanton, S.E., S. Adams, and M.L. Disis, Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. JAMA oncology, 2016. **2**(10): p. 1354-1360.
153. Adams, S., et al., Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) improve prognosis in patients with triple negative breast cancer (TNBC). Oncoimmunology, 2015. **4**(9): p. e985930.
154. Hornychova, H., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. Cancer investigation, 2008. **26**(10): p. 1024-1031.
155. Della Mora, A., et al., C23Stromal peritumoral and intratumoral infiltrating lymphocytes: how immunity influences prognosis in triple negative breast cancer. Annals of Oncology, 2017. **28**(suppl_6).

156. Gu-Trantien, C., et al., CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *The Journal of clinical investigation*, 2013. **123**(7): p. 2873-2892.
157. O'Sullivan, C. and C.E. Lewis, Tumour-associated leucocytes: friends or foes in breast carcinoma. *The Journal of pathology*, 1994. **172**(3): p. 229-235.
158. Ruffell, B., et al., *Leukocyte composition of human breast cancer*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. **109**(8): p. 2796-2801.
159. Menegaz, R., et al., Peri-and intratumoral T and B lymphocytic infiltration in breast cancer. *European journal of gynaecological oncology*, 2008. **29**(4): p. 321-326.
160. Brown, J.R., et al., Multiplexed quantitative analysis of CD3, CD8, and CD20 predicts response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2014. **20**(23): p. 5995-6005.
161. Salgado, R., et al., The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*, 2015. **26**(2): p. 259-71.
162. Denkert, C., et al., Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 105-113.
163. Dieci, M., et al., Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Annals of oncology*, 2015. **26**(8): p. 1698-1704.
164. Solinas, C., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer according to tumor subtype: current state of the art. *The Breast*, 2017. **35**: p. 142-150.
165. Lee, H.J., et al., Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of breast cancer*, 2013. **16**(1): p. 32-39.
166. Issa-Nummer, Y., et al., Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PloS one*, 2013. **8**(12).
167. Salgado, R., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA oncology*, 2015. **1**(4): p. 448-455.
168. Loi, S., et al., Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Annals of Oncology*, 2014. **25**(8): p. 1544-1550.
169. Ignatiadis, M., et al., Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1996-2004.
170. West, N.R., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast cancer research*, 2011. **13**(6): p. R126.
171. Ladoire, S., et al., Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells. *Clinical Cancer Research*, 2008. **14**(8): p. 2413-2420.
172. Yamaguchi, R., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Human pathology*, 2012. **43**(10): p. 1688-1694.
173. Ono, M., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2012. **132**(3): p. 793-805.

174. Oda, N., et al., Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 2012. **136**(1): p. 107-116.
175. Seo, A., et al., Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *British journal of cancer*, 2013. **109**(10): p. 2705-2713.
176. Nabholz, J., et al., Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Annals of oncology*, 2014. **25**(8): p. 1570-1577.
177. Denkert, C., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin oncol*, 2015. **33**(9): p. 983-991.
178. Adams, S., et al., Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(27): p. 2959-66.
179. Pruneri, G., et al., Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Annals of oncology*, 2016. **27**(2): p. 249-256.
180. Mahmoud, S.M., et al., Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2011. **29**(15): p. 1949-1955.
181. Ali, H., et al., Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Annals of oncology*, 2014. **25**(8): p. 1536-1543.
182. Liu, S., et al., CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast cancer research*, 2012. **14**(2): p. R48.
183. Liu, S., et al., Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Research*, 2014. **16**(5): p. 432.
184. Denkert, C., et al., Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet Oncology*, 2018. **19**(1): p. 40-50.
185. Carbognin, L., et al., Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes for early breast cancer according to disease subtypes: sensitivity analysis of randomized trials in adjuvant and neoadjuvant setting. *The oncologist*, 2016. **21**(3): p. 283.
186. Miyan, M., et al., Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer. *Journal of translational medicine*, 2016. **14**(1): p. 227.
187. Verma, C., et al., Natural killer (NK) cell profiles in blood and tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential restoration of blood profiles by NAC and surgery. *Journal of translational medicine*, 2015. **13**(1): p. 180.
188. Gentles, A.J., et al., The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nature medicine*, 2015. **21**(8): p. 938.
189. Ye, J., et al., Specific recruitment of $\gamma\delta$ regulatory T cells in human breast cancer. *Cancer research*, 2013. **73**(20): p. 6137-6148.
190. Ma, C., et al., Tumor-infiltrating $\gamma\delta$ T lymphocytes predict clinical outcome in human breast cancer. *The Journal of Immunology*, 2012. **189**(10): p. 5029-5036.

191. Kim, S., et al., Zonal difference and prognostic significance of foxp3 regulatory T cell infiltration in breast cancer. *Journal of breast cancer*, 2014. **17**(1): p. 8-17.
192. Dannenfelser, R., et al., Data-driven analysis of immune infiltrate in a large cohort of breast cancer and its association with disease progression, ER activity, and genomic complexity. *Oncotarget*, 2017. **8**(34): p. 57121.
193. Nagalla, S., et al., Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome biology*, 2013. **14**(4): p. R34.
194. Levi, I., et al., Characterization of tumor infiltrating natural killer cell subset. *Oncotarget*, 2015. **6**(15): p. 13835.
195. Rathore, A.S., et al., Is the tumor infiltrating natural killer cell (NK-TILs) count in infiltrating ductal carcinoma of breast prognostically significant. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(8): p. 3757-3761.
196. Leek, R.D., et al., Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer research*, 1996. **56**(20): p. 4625-4629.
197. Jézéquel, P., et al., Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Research*, 2015. **17**(1): p. 43.
198. Mahmoud, S., et al., Tumour-infiltrating macrophages and clinical outcome in breast cancer. *Journal of clinical pathology*, 2012. **65**(2): p. 159-163.
199. Yuan, Z.-Y., et al., High infiltration of tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. *OncoTargets and therapy*, 2014. **7**: p. 1475.
200. Nelson, B.H., CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 2010. **185**(9): p. 4977-4982.
201. Yeong, J., et al., Higher densities of Foxp3+ regulatory T cells are associated with better prognosis in triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2017. **163**(1): p. 21-35.
202. Maeda, N., et al., Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells, affects against recurrence-free survival in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 2014. **21**(4): p. 546-554.
203. Liu, F., et al., Peritumoral FOXP3+ regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3+ regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 2012. **135**(2): p. 459-467.
204. Fiori Lopes, L., et al., FOXP3 transcription factor: a candidate marker for susceptibility and prognosis in triple negative breast cancer. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
205. Bates, G.J., et al., Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(34): p. 5373-5380.
206. Gobert, M., et al., Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer research*, 2009. **69**(5): p. 2000-2009.
207. Takenaka, M., et al., FOXP3 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis. *Molecular and clinical oncology*, 2013. **1**(4): p. 625-632.
208. Kim, M.H., J.S. Koo, and S. Lee, FOXP3 expression is related to high Ki-67 index and poor prognosis in lymph node-positive breast cancer patients. *Oncology*, 2013. **85**(2): p. 128-136.
209. Ha, T.-Y., The role of regulatory T cells in cancer. *Immune network*, 2009. **9**(6): p. 209-235.
210. Plitas, G., et al., Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer. *Immunity*, 2016. **45**(5): p. 1122-1134.

211. Byrne, W.L., et al., Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer research*, 2011. **71**(22): p. 6915-6920.
212. Puzstai, L., et al., New strategies in breast cancer: immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2016. **22**(9): p. 2105-2110.
213. Muenst, S., et al., Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2014. **146**(1): p. 15-24.
214. Buisseret, L., et al., Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/PD-L1 expression are linked in breast cancer. *Oncoimmunology*, 2017. **6**(1): p. e1257452.
215. Flynn, N.J., et al., The multifaceted roles of B cells in solid tumors: emerging treatment opportunities. *Targeted oncology*, 2017. **12**(2): p. 139-152.
216. Shen, M., J. Wang, and X. Ren, New insights into tumor-infiltrating B lymphocytes in breast cancer: clinical impacts and regulatory mechanisms. *Frontiers in immunology*, 2018. **9**: p. 470.
217. Nanda, R., et al., Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(21): p. 2460.
218. Farkona, S., E.P. Diamandis, and I.M. Blasutig, Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC medicine*, 2016. **14**(1): p. 73.
219. Emens, L.A., Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert review of anticancer therapy*, 2012. **12**(12): p. 1597-1611.
220. Dushyanthen, S., et al., Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC medicine*, 2015. **13**(1): p. 202.
221. Dudley, M.E., et al., A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*, 2002. **25**(3): p. 243.
222. Rosenberg, S.A. and M.E. Dudley, Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Current opinion in immunology*, 2009. **21**(2): p. 233-240.
223. Zhu, Q., et al., Toll-like receptor ligands synergize through distinct dendritic cell pathways to induce T cell responses: implications for vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. **105**(42): p. 16260-16265.
224. Thauvat, O., et al., Lymphoid neogenesis in chronic rejection: evidence for a local humoral alloimmune response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005. **102**(41): p. 14723-14728.
225. Deteix, C., et al., Intra-graft Th17 infiltrate promotes lymphoid neogenesis and hastens clinical chronic rejection. *The Journal of Immunology*, 2010. **184**(9): p. 5344-5351.
226. Neyt, K., et al., Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity. *Trends in immunology*, 2012. **33**(6): p. 297-305.
227. Joshi, N.S., et al., Regulatory T Cells in Tumor-Associated Tertiary Lymphoid Structures Suppress Anti-tumor T Cell Responses. *Immunity*, 2015. **43**(3): p. 579-90.
228. Dieu-Nosjean, M.C., et al., Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol*, 2014. **35**(11): p. 571-80.
229. Ladányi, A., et al., Density of DC-LAMP+ mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor. *Cancer immunology, immunotherapy*, 2007. **56**(9): p. 1459-1469.
230. Dieu-Nosjean, M.-C., et al., Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(27): p. 4410-4417.
231. Fridman, W.H., et al., The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 2012. **12**(4): p. 298-306.

232. Di Caro, G., et al., Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clinical Cancer Research*, 2014. **20**(8): p. 2147-2158.
233. Martinet, L., et al., Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T-and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer research*, 2011. **71**(17): p. 5678-5687.
234. Martinet, L., et al., High endothelial venule blood vessels for tumor-infiltrating lymphocytes are associated with Lymphotoxin β -producing dendritic cells in human breast cancer. *The Journal of Immunology*, 2013. **191**(4): p. 2001-2008.
235. Sautes-Fridman, C. and W.H. Fridman, *TLS in Tumors: What Lies Within*. *Trends Immunol*, 2016. **37**(1): p. 1-2.
236. Song, I.H., et al., Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 2017. **49**(2): p. 399.
237. Sofopoulos, M., et al., The prognostic significance of peritumoral tertiary lymphoid structures in breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2019. **68**(11): p. 1733-1745.
238. Jézéquel, P., et al., Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications. *Breast cancer research*, 2019. **21**(1): p. 65.
239. Treilleux, I., et al., Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2004. **10**(22): p. 7466-7474.
240. Bohling, S.D. and K.H. Allison, Immunosuppressive regulatory T cells are associated with aggressive breast cancer phenotypes: a potential therapeutic target. *Modern Pathology*, 2008. **21**(12): p. 1527-1532.
241. Kim, J.-H., et al., Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes to histopathological features and molecular phenotypes in canine mammary carcinoma: A morphologic and immunohistochemical morphometric study. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2013. **77**(2): p. 142-149.
242. Rutten, V., et al., Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature. *Veterinary immunology and immunopathology*, 1990. **26**(3): p. 211-225.
243. Wolff, A.C., et al., Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(31): p. 3997-4013.
244. Dieci, M., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and molecular response after neoadjuvant therapy for HR+/HER2- breast cancer: results from two prospective trials. *Breast cancer research and treatment*, 2017. **163**(2): p. 295-302.
245. Desmedt, C., et al., Abstract S1-02: Lymphocytic infiltration in invasive lobular breast cancer. 2016, AACR.
246. Nguyen F, Peña L, Ibisch C, Loussouarn D, Gama A, Rieder N, Belousov A, Campone M, Abadie J. Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; **167**(3): 635-648.
247. Spranger S, Gajewski TF. A new paradigm for tumor immune escape : β -catenin-driven immune exclusion. *J Immunother Cancer*. 2015;**5**:43.
248. Luke JJ, Bao R, Sweis RF, Spranger S, Gajewski TF. WNT/ β -catenin Pathway Activation Correlates with Immune Exclusion across Human Cancers. *Clin Cancer res*. 2019;**25**(10): 3074-3083

Vu: L'enseignant Rapporteur

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

Dr. Frédérique NGUYEN
Anatomie Pathologique

Vu: Le Directeur Général
par intérim

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

Narc GOENY.
Par ordre et par délégation

Sandy LECCO-ESRAM LARGAS

Directrice des Etudes
et de la Vie Etudiante

Nantes, le 06.10.2010

Vu:

Le Président de la Thèse

Professeur

Vu:

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Pr Jean-Marc CLASSE
Oncologie Chirurgicale
CLCC NANTES-ATLANTIQUE
Centre René Gauducheau - Bd J. Monod
44805 NANTES - SAINT-HERBLAIN Cedex
Tél. : 02.40.67.39.84 - Fax : 02.40.67.97.59
Ets n° 44000111-3 - Adell : 44105399.8

Vu et permis d'imprimer

NOM : PLÉ
Prénom : Mathilde

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INFLAMMATION INTRATUMORALE, PERITUMORALE ET DES STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES DANS LES CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS FELINS

RESUME

Il existe une grande similitude entre les carcinomes mammaires invasifs félins et les cancers du sein humains. Une inflammation intratumorale, péritumorale, et la présence de structures lymphoïdes tertiaires ont été recherchées et quantifiées sur lames histologiques colorées par l'hémolun-éosine-safran de 350 carcinomes mammaires invasifs de chattes. Ces données ont ensuite été comparées à celles décrites dans les cancers du sein chez la Femme. Nous avons observé une inflammation péritumorale modérée à sévère chez 59% des chattes de notre étude, une inflammation intratumorale chez 61% des chattes et des structures lymphoïdes tertiaires dans 45% des cas. Les carcinomes mammaires invasifs félins présentant de l'inflammation sont associés à des caractéristiques clinico-pathologiques de grande agressivité et à des risques de progression tumorale et de décès plus élevés, qu'ils soient de type luminal (exprimant les récepteurs hormonaux ER et/ou PR) ou triple-négatif (négatifs pour le récepteur aux oestrogènes ER, le récepteur à la progestérone PR et le récepteur HER2). Chez la Femme, l'inflammation est également associée à des paramètres clinico-pathologiques agressifs mais, contrairement aux chattes, la plupart des études montrent que l'infiltration lymphocytaire est associée à de meilleures probabilités de survie et de non-récidive.

MOTS CLES : Chat – Carcinome mammaire – Cancer du sein – Inflammation – Structures lymphoïdes tertiaires - Pronostic médical

JURY

Président : Monsieur Jean-Marc CLASSE, Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Madame Frédérique NGUYEN, Maître de conférences à ONIRIS

Assesseur : Monsieur Jean-François BRUYAS, Professeur à ONIRIS

ADRESSE DE L'AUTEUR :

13 rue du bois joli

92190 Meudon

IMPRIMEUR :

Corep

25 route de la Jonelière, Nantes