
PRÉVALENCE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DE LA PROSTATE DU CHIEN – ANALOGIE AVEC L'HOMME

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Anne ROSSIGNOL

Née, le 10 avril 1976 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Directeur de thèse : M. le Professeur DELVERDIER

JURY

PRESIDENT :
M. CARATERO

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
Mlle TRUMEL

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
M. VILLERS

Docteur en Médecine

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur par intérim	: M.	G. BONNES
Directeurs honoraires.....	: M.	R. FLORIO
	M.	R. LAUTIE
	M.	J. FERNEY
	M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	: M.	A. BRIZARD
	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, Histologie, Anatomie pathologique
- M. **CAZIEUX André, (sur nombre)** Pathologie chirurgicale
- M. **DORCHIES Philippe**, Parasitologie et Maladies Parasitaires
- M. **GUELFY Jean-François**, Pathologie médicale des Equidés et Carnivores

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, Pathologie chirurgicale
- M. **BENARD Patrick**, Physique et Chimie biologiques et médicales
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, Physique et Chimie biologiques et médicales
- M. **CHANTAL Jean**, Pathologie infectieuse
- M. **DARRE Roland**, Productions animales
- M. **DELVERDIER Maxence**, Histologie, Anatomie pathologique
- M. **ECKHOUTTE Michel**, Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale
- M. **EUZEBY Jean**, Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie
- M. **FRANC Michel**, Parasitologie et Maladies Parasitaires
- M. **GRIESS Daniel**, Alimentation
- M. **MILON Alain**, Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie
- M. **PETIT Claude**, Pharmacie et Toxicologie
- M. **REGNIER Alain**, Physiopathologie oculaire
- M. **SAUTET Jean**, Anatomie
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, Physiologie et Thérapeutique

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale
- M. **BERTHELOT Xavier**, Pathologie de la Reproduction
- M. **CORPET Denis**, Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, Parasitologie et Maladies parasitaires
- M. **ENJALBERT Francis**, Alimentation
- M. **LIGNEREUX Yves**, Anatomie

- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR CERTIFIE DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

- M. **ASIMUS Erick**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS- BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **GAYRARD Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mlle **HAY Magali**, *Zootechne*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
- M. **MAREDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*

Mlle **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Claude CARATERO
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Histologie-Embryologie

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

Hommages respectueux.

Monsieur le Professeur Maxence DELVERDIER
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Histologie - Anatomie pathologique

Pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et la confiance qu'il nous a accordée.

Nous vous exprimons notre reconnaissance.

Mademoiselle le Docteur Catherine TRUMEL
Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie médicale des équidés et carnivores

Qui nous a fait l'amitié de prendre en considération ce travail.

Sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Arnaud VILLERS
Praticien hospitalier
Urologie

Qui nous a aidée et guidée pas à pas dans l'élaboration de notre travail.

Vous nous avez accordé beaucoup de votre temps et toujours accueillie avec enthousiasme. Sans votre soutien permanent, sans votre rigueur et sans l'apport de vos connaissances, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Nous vous témoignons notre gratitude et notre admiration.

A tous ceux qui nous ont aidée dans l'élaboration de notre travail,

Monsieur le Docteur Vincent MOLINIE, médecin anatomopathologiste à
l'hôpital Foch à Paris
Qui a grandement participé à la lecture des lames,

Madame le Docteur Maryvonne PRADERE et tous les membres du
Laboratoire des Feuillants à Toulouse
Qui ont participé aux techniques de coloration et d'immunomarquage des
lames par la CK 34beta E12,

Marie du Service d'Anatomie pathologique de l'ENVT
Qui nous a aidée à la préparation des lames et a réalisé la technique
d'immunomarquage par le MIB1.

Sincères remerciements.

Nous remercions

le Laboratoire PIERRE FABRE

et le Centre Oncologique de Recherche et d'Etude Appliquée à l'Urologie

qui se sont intéressés à notre travail et ont participé à l'impression de cette thèse.

Je dédie ce travail

A mes parents
qui m'ont soutenue tout au long de ces années de travail et qui
resteront pour moi des modèles de générosité, de droiture et de
courage.

A Thomas et à Elsa

A toute ma famille

A mes amis

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 9
1. Le cancer de la prostate chez le chien	
2. Les lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate de l'homme	
3. Recherche d'un modèle animal du cancer de la prostate de l'homme	
4. Les lésions précancéreuses chez le chien	
5. Le chien est-il le modèle animal du cancer de la prostate de l'homme ?	
MATERIEL ET METHODE	p 13
1. Matériel	
2. Méthode	
RESULTATS	p 20
1. Description des lésions non tumorales	
2. Prévalence des lésions de PIN et cancéreuses	
DISCUSSION	p 23
1. Le chien, modèle animal de l'adénocarcinome prostatique ?	
2. Perspectives	
CONCLUSION	p 26
ILLUSTRATIONS	p 27
REFERENCES	p 48
ANNEXES	p 51
Annexe A : Lésions cancéreuses chez le chien	
Annexe B : Lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate chez l'homme	
Annexe C : Document destiné à enregistrer les prélèvements	
Annexe D : CD Rom	

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Document 1 :	Répartition de la population étudiée en fonction de la race et de l'âge	p 10
Document 2 :	Technique de coupe de la prostate et principe de numérotation des sections	p 12
Photo 1 :	Bloc vésico-prostatique. Chien	p 23
Photo 2 :	Bloc prostatique. Chien	p 24
Photo 3 :	Trois coupes transversales de prostate de chien	p 25
Photos 4 et 5 :	Epithélium normal de la prostate du chien	p 26
Photo 6 :	Epithélium normal de la prostate de l'homme	p 28
Photo 7 :	Epithélium de vésicule séminale de l'homme	p 30
Photo 8 :	Epithélium de la prostate du chien	p 30
Photo 9 :	Epithélium normal de la prostate du chien (CK34beta E12)	p 32
Photo 10 :	Epithélium atrophique de la prostate du chien (CK34beta E12)	p 32
Photos 11 et 12 :	Atrophie épithéliale avec hyperplasie de la couche basale. Prostate de chien	p 33
Photos 13 et 14 :	Hyperplasie épithéliale frangée. Prostate de chien	p 34
Photos 15 et 16 :	Atrophie épithéliale. Prostate de chien	p 35
Photos 17 et 18 :	Epithélium normal de la prostate du chien (MIB1)	p 37

Photos 19 et 20 :	Cancer de la prostate. Homme	p 38
Photos 21 et 22 :	PIN de haut grade. Prostate de l'homme	p 40
Photos 23 et 24 :	Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien	p 41
Photos 25 et 26 :	Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien	p 42
Photo 27 :	Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien	p 43

INTRODUCTION

1. Le cancer de la prostate chez le chien

Chez le chien, le cancer de la prostate est une affection rare. Ceci est montré par l'incidence très faible de cette maladie en pratique vétérinaire courante (Barsanti [5]) : selon Hargis [13], sur 1483 autopsies de chiens tout venant et 13633 échantillons histologiques provenant de divers tissus, seulement 14 chiens présentaient un carcinome de la prostate ; selon Leav [19], 20 carcinomes prostatiques ont été diagnostiqués sur 761 chiens mâles autopsiés. Sa prévalence parmi les affections prostatiques varie selon les auteurs (sans que les tranches d'âge soient précisées). Krawiec [18] estime à 7% cette prévalence (13 cas sur 177). Elle peut être surestimée en cas de tumeur vésicale envahissant la région cervico-prostatique (Kennedy [17], Moulton [26]).

L'adénocarcinome de la prostate est le type de tumeur le plus fréquemment rencontré (Leav [19], Hargis [13], Barsanti [5]). Les formes histologiques de tumeurs prostatiques sont décrites dans l'annexe A.

Des lésions précancéreuses (Prostatic Intraepithelial Neoplasie (PIN)) ont été décrites en 1997 par Waters [35]. Des études antérieures ont étudié la nature des lésions cancéreuses (O'shea [27], Leav [19]), sans référence à des lésions précancéreuses. Ces lésions de PIN ont été recherchées et retrouvées chez le chien (Waters [35]) par analogie avec celles décrites chez l'homme depuis 1986 (McNeal [20]).

2. Les lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate chez l'homme

L'adénocarcinome de la prostate est une maladie fréquemment rencontrée chez l'homme : 9% de la population masculine a un risque de développer un cancer au cours de sa vie ; 95% des tumeurs malignes de la prostate sont des adénocarcinomes (Grosclaude [12], Gillilan [11]). La prévalence histologique moyenne entre 55 et 70 ans est de 40% (Villers [33]).

La seule lésion pour laquelle a été démontré le rôle prédisposant au cancer (McNeal [20]) est la dysplasie intracanalair de haut grade (prostatic intraepithelial neoplasia ou PIN). Le terme de dysplasie introduit par McNeal [20] dans les années 80 pour désigner les anomalies de la couche cellulaire épithéliale des canaux et des acini prostatiques est synonyme de celui de PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia), proposé par Bostwick [7], qui tend à s'imposer dans la littérature anglo-saxonne. Sa prévalence est de 23% avant 50 ans

(Sakr [30]). La présence de dysplasie de grade sévère sur des biopsies est associée dans 48% à 82% des cas à un cancer (McNeal [20], Raviv [29], Weinstein [39]).

Les lésions de PIN sont définies (Vieillefond [31]) par une atteinte de la couche cellulaire épithéliale des canaux et des acini prostatiques, caractérisée par une augmentation du nombre de strates et par des anomalies cytonucléaires. Cette atteinte est le plus souvent étendue, multi-focale, réalisant des atteintes segmentaires. Les lésions de PIN (Vieillefond [31], McNeal [20]) sont subdivisées en trois grades (grades 1, 2 et 3, le grade 3 correspondant au stade le plus avancé) en fonction de la sévérité des lésions.

La description histologiques des lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate chez l'homme est exposée dans l'annexe B (photos 19, 20, 21 et 22).

La description des lésions précancéreuses est un progrès en terme de connaissance du cancer de la prostate de l'homme et permet d'améliorer son diagnostic histologique. De plus, la connaissance de telles lésions ouvre des perspectives thérapeutiques et prophylactiques : la quantification des PIN sur des pièces d'exérèse chirurgicale pourraient permettre d'évaluer l'efficacité d'agents chimiothérapeutiques ou chimiopréventifs (Montironi [25]).

3. Recherche d'un modèle animal du cancer de la prostate de l'homme

Les recherches en cours sur les moyens de prévenir et de traiter l'adénocarcinome prostatique chez l'homme nécessitent un modèle animal présentant spontanément et fréquemment ce cancer. Cependant peu d'espèces animales s'avèrent être de bons modèles expérimentaux (Waters [37]) : les primates ne sont que très rarement atteints de cancer de la prostate et les rongeurs ne présentent pas spontanément cette affection (Pylkkänen [28]). Le chien est le seul animal sujet de façon spontanée à l'adénocarcinome prostatique (un cas d'adénocarcinome a été décrit chez un chat par Hubbard [14]).

4. Les lésions précancéreuses chez le chien

Récemment, des études autopsiques ont évalué l'histologie prostatique chez des chiens non symptomatiques de cancer prostatique (Waters [35], Aquilina [3]) dans le but de connaître la prévalence au stade de début, infra-clinique, d'éventuelles lésions précancéreuses en s'aidant des descriptions des lésions observées chez l'homme.

Une première étude (Waters [35]) montre que la prévalence des lésions de PIN chez le chien est élevée : pour des prostates de chiens non castrés de plus de 7 ans, euthanasiés sans signe

clinique d'affection prostatique, 6 prostates sur 11 (55%) contenaient des lésions de PIN et un chien sur 11 (9%) présentait un adénocarcinome de la prostate fortuit associé.

Dans une autre étude, menée par les mêmes auteurs (Aquilina [3]), réalisée rétrospectivement sur des prostates de chiens militaires, seules 6 prostates non tumorales sur 199 (3%) contiennent des lésions de PIN de haut grade. Ce résultat est différent de l'étude menée par Waters [35], mais dans cette étude [3], seule une lame histologique par prostate était disponible.

Les mêmes auteurs ont montré dans un autre article (Waters [34]) l'association de lésions de PIN et cancer de la prostate chez le chien. 29 prostates de chiens porteurs d'un cancer de la prostate clinique ont été étudiées. 19 prostates sur 29 (66%) contenaient des lésions assimilées à des PIN de haut grade ; le pourcentage des acini contenant des lésions de PIN pour chaque prostate n'a pas été signalé. L'intégrité de la couche cellulaire basale des acini ainsi que l'index de prolifération et la densité capillaire ont été observés à l'aide de marquages immunohistochimiques sur 14 de ces 29 prostates qui contenaient chacune un épithélium bénin, une lésion de PIN et un adénocarcinome. Ces données ont été comparées pour chaque type de lésion (bénin, PIN, adénocarcinome). De ces observations, il résulte que :

- les lésions de PIN sont fréquentes chez le chien présentant un adénocarcinome ;
- après étude immunohistochimique, la couche basale des acini glandulaires est intacte dans l'épithélium normal, interrompue dans 72% des lésions de PIN, et absente dans les adénocarcinomes ; il n'était pas précisé si la couche basale avait été observée en coloration standard (hémalum-éosine) ;
- l'index de prolifération et la densité capillaire pour les lésions de PIN sont intermédiaires entre des valeurs mesurées pour un épithélium bénin et pour un adénocarcinome (l'index de prolifération est respectivement de 17+/-2%, 25+/-2% et 40+/-4% ; la densité capillaire est respectivement de 23+/-3 vaisseaux par mm², 32+/-5 et 39+/-5).

Les auteurs concluent que les caractéristiques des PIN chez le chien sont similaires à celles rencontrées chez l'homme.

5. Le chien est-il le modèle animal du cancer de la prostate de l'homme ?

Ces observations précitées ont conduit le groupe de travail de Waters ([36][37][38]) à considérer que le chien est un bon modèle animal. L'existence d'un tel modèle permettrait d'évaluer rapidement l'efficacité d'agents chimiopréventifs et thérapeutiques, d'autant plus que le chien est un animal à espérance de vie réduite et qu'aucun traitement standard n'a été utilisé dans cette espèce.

Cependant, le taux observé par Waters [35] de lésions de PIN est élevé (55%), mais a été établi sur un nombre très insuffisant de chiens (11 animaux). Les observations anatomo-pathologiques ont été extrapolées à partir de celles de l'homme.

Ces observations doivent donc être confirmées dans d'autres séries et par d'autres équipes, à la fois pour ce qui est de la description histologique et de la prévalence des lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate du chien. L'histologie de l'épithélium normal nécessite au préalable d'être décrite dans le but de pouvoir identifier les lésions anormales. En effet les cellules de l'épithélium glandulaire et de la couche basale des acini, ainsi que le stroma, n'ont pas été décrits de façon précise à notre connaissance.

Dans cet objectif, notre étude porte sur l'analyse histologique des prostates d'une série de 22 chiens euthanasiés ou morts sans signe clinique d'atteinte prostatique. Nous avons précisé les caractéristiques de l'épithélium normal, anormal bénin (lésions d'hyperplasie, d'atrophie et inflammation) et recherché les lésions précancéreuses et cancéreuses. Nous avons comparé nos résultats avec ceux de la littérature.

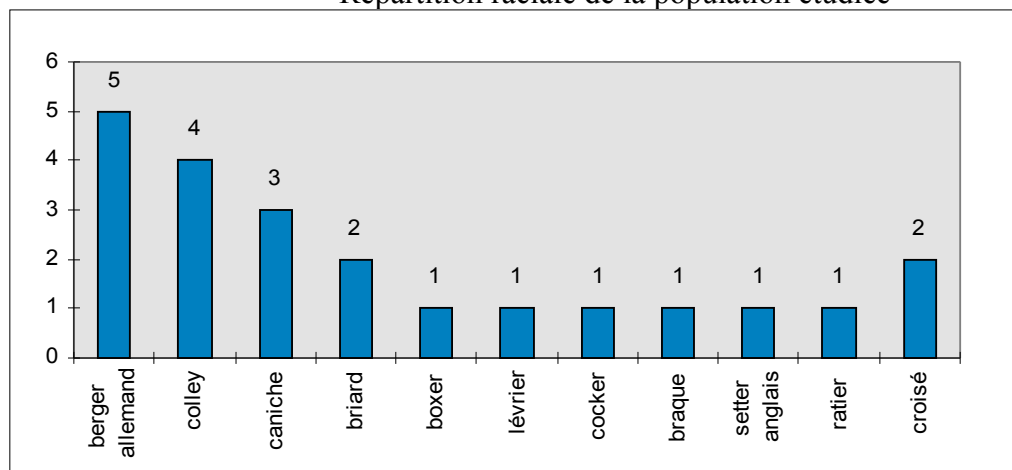
MATERIEL ET METHODE

1. Matériel

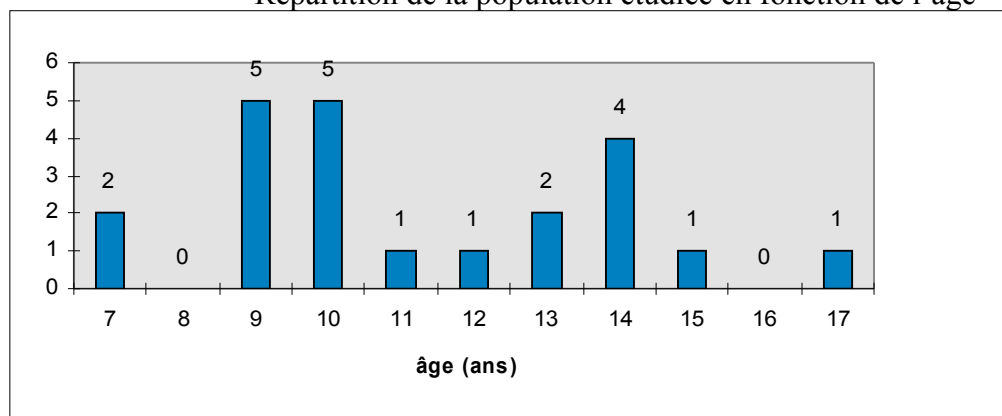
Toutes les prostates ont été prélevées sur des chiens non castrés de plus de 7 ans euthanasiés ou morts à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pour des causes non liées à une affection prostatique.

22 chiens âgés de 7 à 17 ans ont été prélevés (l'âge moyen est de 11,2 ans). 10 races de chiens sont représentées. Le document 1 représente la répartition de la population étudiée en fonction de la race et en fonction de l'âge.

Répartition raciale de la population étudiée



Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge



Document 1 :

Répartition de la population étudiée en fonction de la race et en fonction de l'âge

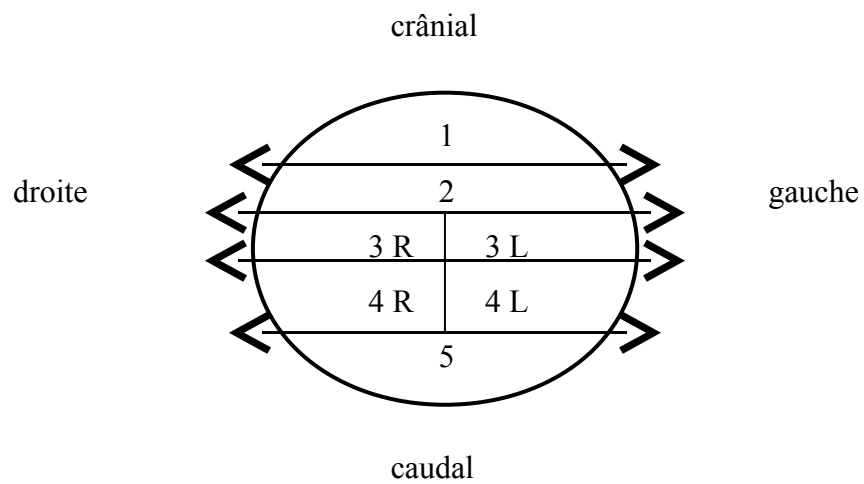
2. Méthode

2.1. Technique de prélèvement

La technique de prélèvement a été mise au point après l'étude de l'anatomie prostatique (Anderson [2], Barone [4], Evans [10], McNeal [21], McNeal [22]).

Le prélèvement est réalisé dans les 6 heures suivant la survenue du décès. L'ensemble du tissu prostatique est prélevé en bloc. La section est réalisée un demi-centimètre au-dessus de l'extrémité crâniale de la prostate et sur l'urètre un demi-centimètre au-dessous de l'extrémité caudale (photo 1) Une fiche de prélèvement (annexe C) indique l'âge, la race, la date et l'heure de la mort, les circonstances de la mort, la date et l'heure du prélèvement, l'aspect macroscopique, le bilan de l'autopsie (plus tard sera notée aussi la date de l'inclusion en paraffine). Chaque prostate est immergée dans du formol pendant au moins 2 jours et au maximum 5 jours. Chaque prostate est pesée et mesurée après excision du col vésical, de l'urètre sous-prostatique et des tissus graisseux extra-prostatiques (photo 2). Les prostates sont sectionnées transversalement, perpendiculairement à l'axe de l'urètre à 3-4 mm d'intervalle. Les sections sont numérotées 1, 2, 3, ...9,...de la plus crâniale à la plus caudale. Elles sont recoupées sagittalement sur la ligne médiane pour tenir dans la cassette si nécessaire, les deux sections obtenues sont notées R et L respectivement pour droite et gauche. Le document 2 et la photo 3 illustrent cette technique de numérotation des coupes.

Eventuellement une recoupe de chaque moitié de tranche peut être réalisée : la portion dorsale sera notée D et la portion ventrale V. Les anomalies macroscopiques rencontrées sont notées et décrites sur la fiche de prélèvement.



Document 2 : Technique de coupe de la prostate et principe de numérotation des sections.

Schéma d'une prostate : vue ventrale

2.2. Coupes histologiques

Après fixation dans du formol à 10 %, les pièces sont déshydratées et incluses dans la paraffine. Des sections de 5 microns sont préparées à l'aide du microtome à partir des blocs de tissus de paraffine. Les lames sont ensuite colorées à l'hémalun éosine (HE). Au total, pour les 22 prostates prélevées, 419 pièces de tissus ont été incluses en blocs de paraffine et 119 sections parmi ces 419 blocs ont été montées sur lame et colorées ; trois prostates sont très volumineuses (plus de 30 blocs chacune) et comptabilisent à elles trois 132 blocs et 27 lames colorées. En moyenne, pour les 19 autres prostates, une section de tissu sur trois a été montée sur lame.

2.3. Réactions immunohistochimiques

Les blocs suspects de néoplasie intraépithéliale prostatique, d'adénocarcinome ainsi que des blocs servant de témoins négatifs, issus de prostates saines sont ensuite recoupés et marqués par immunohistochimie. Parmi les 22 prostates prélevées, 20 ont été marquées à l'aide de l'anticorps monoclonal MIB1 (Immunotech, réf.0505, Marseille, France) et 10 ont été marquées à l'aide d'un anticorps cytokératine de haut poids moléculaire CK34betaE12 (Dako, M630, Trappes, France).

4 lames par bloc de paraffine sont préparées : les prélèvements sont coupés à 2-3 microns d'épaisseur et sont recueillis sur des lames superfrost plus (CML, Nemours, France). Une lame est marquée par l'anticorps MIB1, une autre par l'anticorps CK34betaE12, les deux autres lames sont conservées sans coloration ni marquage.

Tous les marqueurs proviennent d'un même lot afin d'éliminer d'éventuelles variations entre les marqueurs.

2.3.1. Marquage par l'anticorps monoclonal MIB1(Immunotech, réf. 0505, Marseille, France)

Cet anticorps est un marqueur de prolifération cellulaire qui reconnaît l'épitope Ki 67.

Les coupes sont passées à l'étuve à 56 °C toute une nuit puis sont déparaffinées et réhydratées. Elles sont ensuite immergées pendant 4 minutes à 37°C en présence de trypsine à 0.1 % dans du tampon PBS (Phosphate Buffer Saline) dilué au 1/10^e (pH = 7.4).

Après rinçage, les coupes sont passées au four à micro-ondes 20 minutes à 700 Watts.

La peroxydase endogène est inhibée en laissant les lames dans du méthanol à 2% de peroxyde d'hydrogène pendant 30 minutes.

Les coupes sont ensuite successivement incubées :

- en présence de sérum normal de chèvre (Dako, réf. X0907, Trappes, France) dilué au 1/5^e dans du PBS au 1/10^e à 1% de Sérum Albumine Bovine (SAB) ;
- avec l'anticorps monoclonal MIB 1 dilué au 1/50^e dans du PBS au 1/10^e à 1% de SAB pendant 60 minutes ;
- avec l'anticorps secondaire dilué au 1/100^e, anticorps de chèvre anti-Ig de souris et de lapin biotinylé (Dako, kit K0492, Trappes, France) dilué dans du PBS au 1/10^e à 1% de SAB pendant 35 minutes.
- avec le complexe avidine-streptavidine biotine couplé à la peroxydase (Dako, kit K 0492) dilué au 1/100^e dans du PBS au 1/10^e à 1% de SAB pendant 35 minutes.

L'activité peroxydasique est révélée par la diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB) (Sigma, St Quentin Favallier, France) 25 minutes , puis les lames sont contre colorées avec l'hématoxyline de Harris pure (filtrée) pendant 15 secondes.

2.3.2. Marquage par l'anticorps CK34betaE12 (Dako, M630, Trappes, France)

Cet anticorps marque la couche cellulaire basale de l'épithélium prostatique. La technique d'immunomarquage utilisée est extrapolée à partir de celle de l'homme.

Les coupes sont passées à l'étuve à 56°C pendant 12 heures puis sont déparaffinées et déshydratées. Pour le démasquage antigénique, les lames sont ensuite placées pendant 2 minutes dans un autocuiseur (LagostinaND) sous pression dans un tampon citrate dilué au 1/100^e, à pH = 6.

L'immunomarquage est réalisé à l'aide d'un automate (Techmate 500, Dako). Sont utilisés des tampons de lavage I, II, III et IV (Dako K5006), un diluant (Dako S2022), un anticorps cytokératine de haut poids moléculaire 34□E12 dilué au 1/25^e (Dako M630), des deuxième et troisième couches et de la DAB (Dako K5001).

Les coupes sont ensuite successivement incubées :

- 25 minutes avec l'anticorps primaire dilué au 1/25^e ;
- 25 minutes avec l'anticorps secondaire ;
- dans du méthanol à 2 % de peroxyde d'hydrogène pendant 2 fois 2,5 minutes afin d'inhiber la peroxydase endogène ;
- avec la streptavidine peroxydase pendant 25 minutes.

L'activité peroxydasique est révélée par la DAB (Dako K5001) 2 fois 5 minutes puis les lames sont contre colorées avec l'hématoxyline (Dako S2020) pendant une minute.

2.4. Etude microscopique

Pour chaque prostate, les sections colorées à l'HE sont examinées aux grossissements 40, 100 et 400. Les définitions histologiques glandulaires, épithéliales et cytonucléaires utilisées pour la recherche de lésions de PIN et d'adénocarcinome chez le chien sont identiques à celles de l'homme (annexe B).

Les lames immunomarquées sont également examinées aux grossissements 40, 100 et 400. Le marquage par le MIB est apprécié en pourcentage de cellules épithéliales colorées en brun. La présence ou l'absence de la couche cellulaire basale est recherchée sur les lames marquées par la CK 34betaE12.

L'architecture capillaire, modifiée dans les lésions de PIN de haut grade chez l'homme (Montironi [24]), n'a pas fait l'objet d'une recherche particulière chez le chien.

RESULTATS

1. Description des lésions non tumorales

1.1. L'épithélium normal

L'épithélium des acini est cylindrique, unistratifié, composé de cellules à gros noyau ovalaire et basal et à cytoplasme éosinophile sombre et granuleux. L'activité du noyau est intense avec une chromatine vésiculeuse et quelques condensations en périphérie de la membrane nucléaire pouvant évoquer des nucléoles de petite taille. Les contours des noyaux restent réguliers et leur taille uniforme (photo 4 et 5). Cette activité du noyau, présente dans la plupart des cellules de l'épithélium hyperplasique, est à distinguer de la présence de nucléoles denses et volumineux, évocateurs d'un phénomène précancéreux. La photo 6 montre un épithélium prostatique normal chez l'homme. Cet aspect de l'épithélium chez le chien présente certaines ressemblances avec celui des vésicules séminales de l'homme (photo 7 et 8) où le noyau est hyperactif, mais sans pigment jaune. Une présence isolée de cet épithélium chez l'homme, sur une biopsie, peut évoquer une lésion dysplasique ou cancéreuse. Ces éléments sont à prendre en compte dans le diagnostic différentiel des lésions de PIN chez le chien.

1.2. La couche cellulaire basale

Elle n'est pas observée en coloration à l'hémalum-éosine (HE) (photo 5). Sans autre coloration, son existence même pourrait être remise en question. Après marquage par la CK34betaE12, la couche cellulaire basale bordant les acini est présente de façon nette et continue au niveau des lésions d'atrophie (photo 10, 11 et 12). Elle est rarement observée, toujours de façon discontinue, pour certains acini normaux (photo 9). Chez l'homme, la couche basale est observée en coloration HE dans l'épithélium normal (photo 6).

L'étude de la couche cellulaire basale, interrompue dans les lésions de PIN de haut grade chez l'homme, n'a pas été prise en compte chez le chien pour la recherche des lésions de PIN du fait de son absence dans l'épithélium glandulaire des canaux d'une prostate saine.

1.3. L'hyperplasie épithéliale (photos 13 et 14)

Elle est caractérisée par un épaississement de l'épithélium qui devient frangé, et est responsable de l'augmentation du volume de la glande. L'aspect de l'épithélium est celui de la prostate normale. Il n'y a pas de lésions de néoformation adénomyofibromateuse des canaux glandulaires ou du stroma comme cela est décrit dans la prostate hypertrophiée de l'homme.

1.4. L'atrophie épithéliale et stromale (photos 15 et 16)

Dans l'atrophie, les glandes sont petites et denses, l'épithélium s'aplatit. Le cytoplasme est presque inexistant. Cette lésion, à faible grossissement (x 40), peut faire évoquer un adénocarcinome (c'est un élément à prendre en considération dans le diagnostic différentiel du cancer). Ce sont l'architecture lobulaire, l'absence de cytoplasme, d'atypies cellulaires et l'aspect fibreux du stroma autour des acini qui permettent de faire la différence.

Dans notre série, les foyers d'atrophie observés sont isolés ou étendus, les glandes en périphérie de la lésion ne présentaient pas d'anomalies pouvant évoquer un phénomène précancéreux.

L'épithélium atrophié est porteur d'une couche cellulaire basale épaissie après marquage par la CK34betaE12 (photo 12).

1.5. L'index de prolifération (photos 17 et 18)

Le marquage à l'aide de l'anticorps MIB1 est très inconstant. Il est absent sur de nombreuses lames et modéré sur les autres sans qu'une corrélation entre la nature des lésions et l'intensité du marquage n'ait pu être établie.

Le marquage dans les régions d'hyperplasie est modéré.

2. Prévalence des lésions de PIN et cancéreuses

2.1. Lésions de PIN

Aucun foyer de PIN n'a été découvert sur les 22 prostates, mais 4 prostates présentent un foyer douteux de lésion de PIN de bas grade (photos 23 à 27). En effet, les différents grades décrits chez l'homme ne sont pas retrouvés ici. De plus en aucun cas, ces lésions ne sont situées à proximité d'un foyer d'adénocarcinome.

Au total, sur 22 prostates, aucun foyer de PIN de haut grade n'a pu être identifié, un doute subsiste quant à la présence de 4 foyers de PIN de bas grade.

2.2. Cancer

2 foyers douteux de moins de 1 mm de diamètre sont présents sur 2 prostates. Ils n'envahissent aucune structure adjacente, ni vaisseaux, ni nerfs, ni les tissus péri-prostatiques. Ces foyers sont à considérer comme douteux car le diagnostic évoqué à faible grossissement (x 40) devant des anomalies architecturales n'est pas confirmé par l'étude cytonucléaire à plus fort grossissement (x 400).

Le marquage immunohistochimique est plutôt en faveur de foyers d'atrophie, en effet la couche cellulaire basale est présente avec la CK34□E12.

Au total, la prévalence de cancer sur ces 22 prostates est nulle.

DISCUSSION

1. Le chien, modèle animal de l'adénocarcinome prostatique ?

1.1. Prévalence des lésions de PIN

La prévalence du cancer de la prostate et des lésions précancéreuses de l'adénocarcinome de la prostate chez le chien âgé est très faible, elle est nulle dans notre étude. Cette prévalence (0/22) est compatible avec les fréquences observées (2.7% pour Leav et 7% pour Krawiec). Chez l'homme, les lésions de PIN sont présentes avant l'apparition des cancers invasifs. Dans une étude autopsique (Sakr [30]), des foyers cancéreux et des lésions de PIN sont observés respectivement dans 46% et 72% des hommes entre 60 et 70 ans. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude sur le chien. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par l'équipe de Waters qui montrent une prévalence de 55 % de lésions précancéreuses chez les chiens de plus de 7 ans. Ces résultats différents peuvent être liés à la difficulté de poser un diagnostic de PIN chez le chien.

Chez l'homme, le diagnostic de PIN n'est pas toujours aisé (Algaba [1]), surtout sur des biopsies de 1 mm de largeur et 15 mm de longueur, les PIN devant être différenciées de lésions prolifératives bénignes (dans l'hypertrophie) et d'un épithélium de vésicule séminale. Néanmoins la présence d'atypies nucléaires et l'interruption voire la disparition de la couche cellulaire basale en immunohistochimie sont chez l'homme des critères diagnostiques déterminants. Or chez le chien, à la suite de nos observations, les caractéristiques de l'épithélium se rapprochent de celles des vésicules séminales de l'homme. Les noyaux hyperactifs de l'épithélium normal sont difficiles à différencier de noyaux atypiques, la couche cellulaire basale est non identifiable ou de façon inconstante dans l'épithélium normal, et son absence ne peut donc être prise en compte dans le diagnostic différentiel du cancer. Dans les articles de Waters, il n'est pas fait mention de noyaux hyperactifs, de l'inconstance de la couche cellulaire basale dans l'épithélium normal, ou de la difficulté à voir des PIN.

La prévalence des lésions de cancer étant associée à celle des lésions de PIN, il est possible que dans notre étude nous n'ayons pas observé de lésion de PIN de haut grade non pas du fait des difficultés de diagnostic mais du fait de l'absence de PIN. De plus, si l'adénocarcinome est décrit par de nombreux auteurs et diagnostiqué en routine en pratique vétérinaire, la description de lésions précancéreuses n'a pas été confirmée.

1.2. Le chien, mauvais modèle animal ?

Les résultats obtenus dans notre étude remettent en question les conclusions de Waters [37] qui stipulent que le chien est un bon modèle animal du cancer de la prostate de l'homme. Bien que le chien soit la seule espèce animale présentant spontanément un adénocarcinome prostatique, la prévalence de telles lésions pour des chiens âgés est faible voire nulle dans notre étude et la prévalence de PIN semble l'être également. De plus, l'histologie normale de la prostate présente des différences morphologiques et semble-t-il immuno-phénotypiques dans les deux espèces, suggérant des comportements différents vis à vis du cancer. Le comportement biologique et le mode de développement du cancer de la prostate chez le chien nécessiteraient d'être étudiés et comparés à l'homme.

2. Perspectives

2.1. Etude histologique et immunohistochimique sur des prostates de chiens jeunes

La description de l'épithélium normal de la prostate que nous avons donnée, a été établie à partir de la prostate de chiens âgés. Afin de définir plus précisément l'histologie normale, ainsi que les caractéristiques immunohistochimiques de l'épithélium des acini prostatiques, il conviendrait d'étudier l'histologie de la prostate de chiens jeunes. En effet une étude de prévalence de lésions ne peut être menée rigoureusement sans la connaissance des caractéristiques précises de l'épithélium normal.

2.2. Etude rétrospective

De plus, afin de prouver l'existence de ces PIN chez le chien, l'association entre adénocarcinome de la prostate et présence de lésions pouvant être assimilées à des PIN doit être montrée. Une étude rétrospective sur des chiens atteints d'un cancer de la prostate pourrait être en cela d'une grande utilité. Une telle étude a déjà été réalisée par Waters [34], elle a montré que dans 66 % des cas l'adénocarcinome de la prostate était associé à des lésions de PIN, cependant ces résultats sont à confirmer dans d'autres études car les critères diagnostiques pris en compte étaient identiques à ceux de l'homme.

2.3. Vers un autre modèle animal ?

Devant de tels résultats de prévalence du cancer chez le chien, il semble opportun de se tourner vers d'autres modèles expérimentaux comme les petits rongeurs de laboratoire. L'induction expérimentale du cancer, l'implantation de xénogreffes et l'utilisation d'animaux transgéniques sont actuellement à l'étude sur les rongeurs (Waters [37]).

CONCLUSION

La prostate présente des caractéristiques histologiques différentes entre l'homme et le chien, de plus elle semble beaucoup moins prédisposée en terme de prévalence au cancer et aux lésions précancéreuses chez le chien que chez l'homme. Ces différences histologiques et épidémiologiques observées suffisent à remettre en question l'idée d'utiliser le chien comme modèle animal du cancer de la prostate de l'homme. Néanmoins, ces affirmations doivent être confirmées dans d'autres études sur une population de chiens plus jeunes pour la description histologique et sur une plus grande population pour l'étude de prévalence du cancer et des lésions précancéreuses.

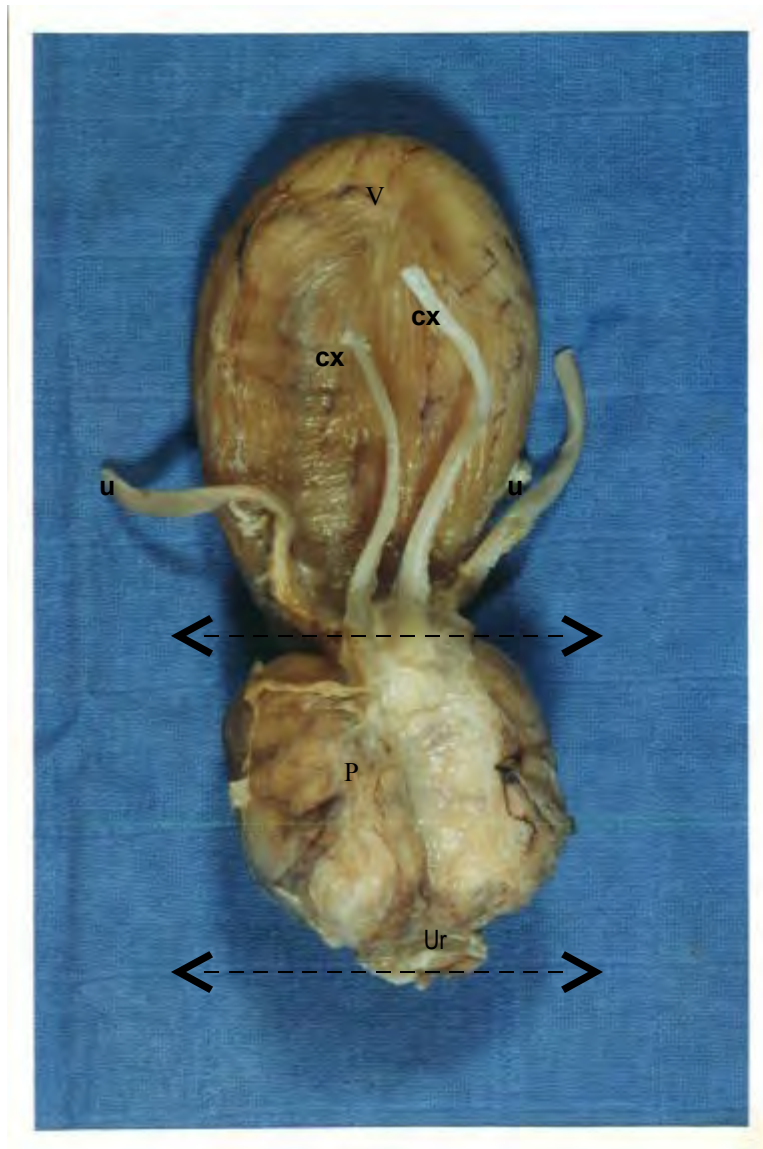
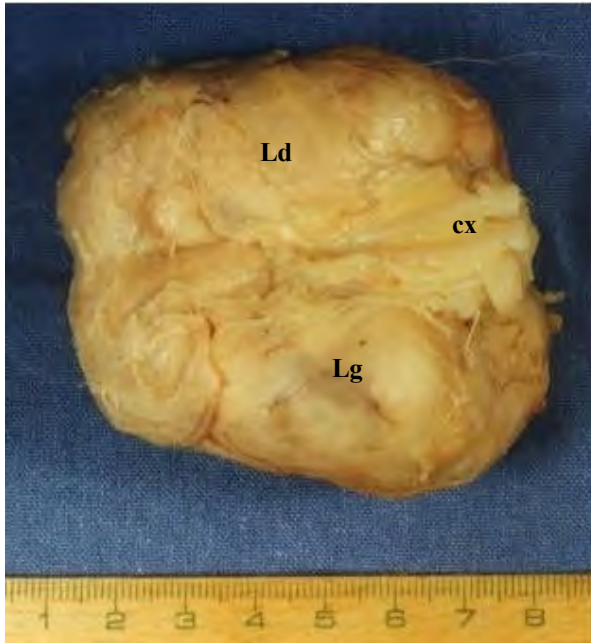


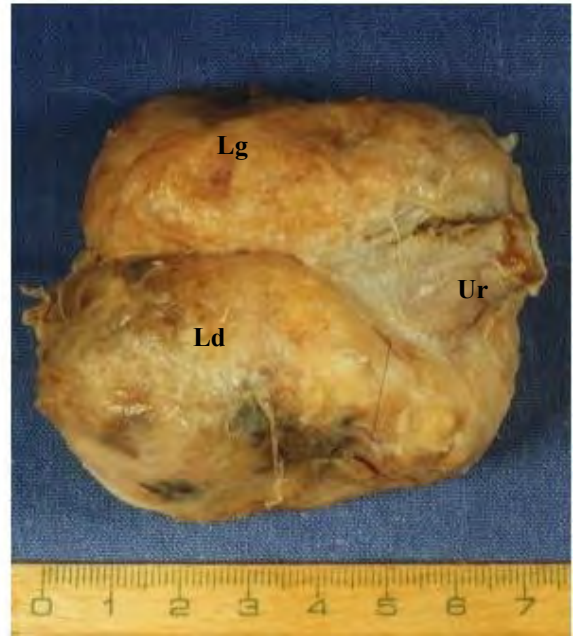
PHOTO 1 : Bloc vésico-prostatique, vue dorsale

P prostate, **V** vessie, **Ur** urètre, **cx** canaux déférents, **u** uretères

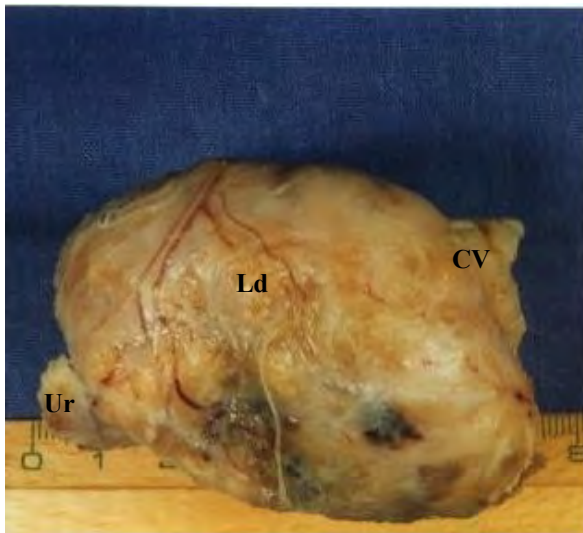
Technique de prélèvement du bloc prostatique : La section est réalisée un demi centimètre au-dessus de l'extrémité crâniale de la prostate au niveau du col de la vessie et un demi centimètre caudalement à la prostate sur l'urètre.



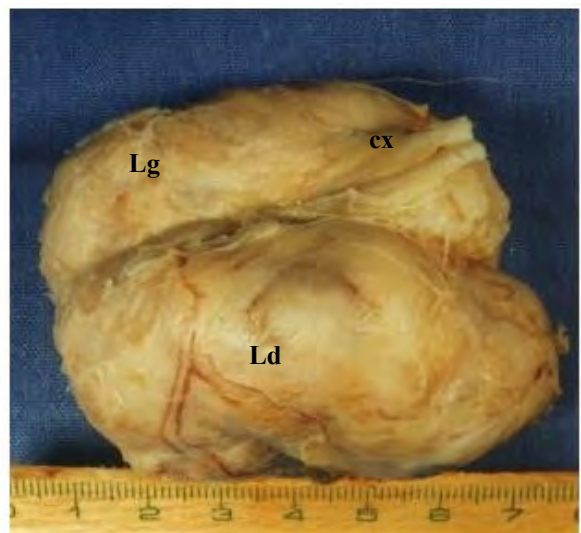
2A



2B



2C



2D

PHOTO 2 : Bloc prostatique

2A : vue dorsale, 2B : vue ventrale, 2C : vue latérale droite, 2D : vue latéro-dorsale
Ld lobe droit, **Lg** lobe gauche, **Ur** urètre, **CV** col de la vessie, **cx** canaux déférents

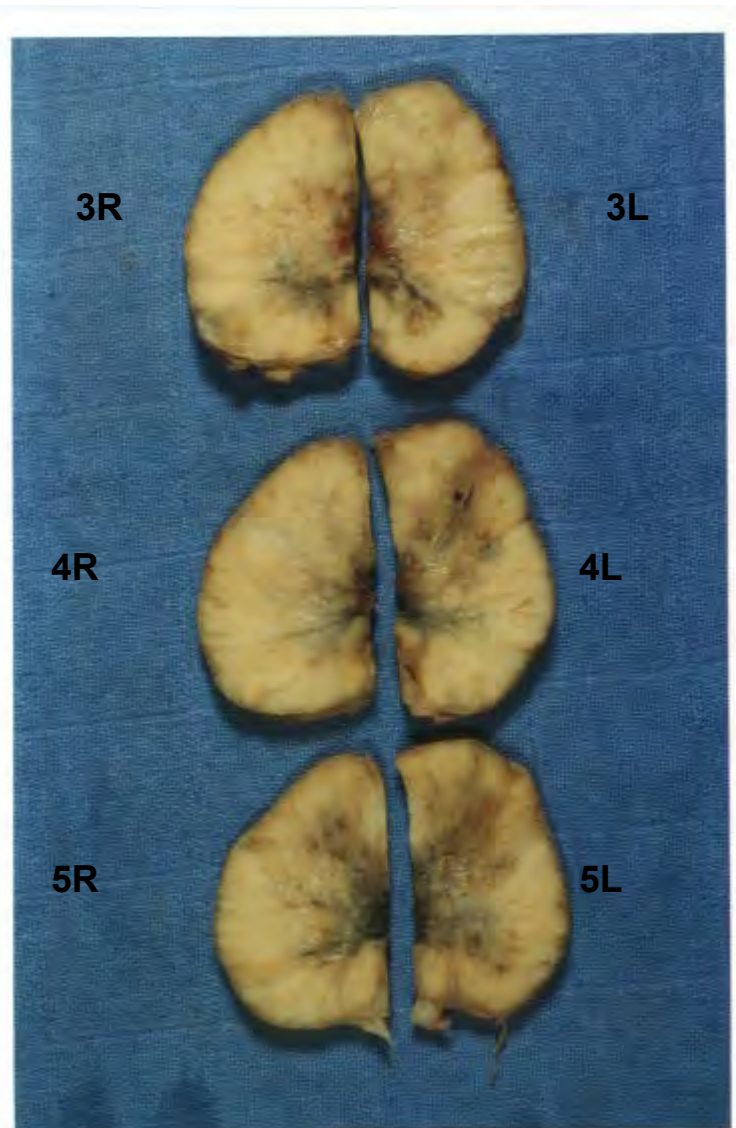


PHOTO 3 : Trois coupes transversales de prostate : 3L et 3R, 4L et 4R, 5L et 5R

Principe d'identification des coupes : Les sections sont numérotées ici de 3 à 5, de la coupe la plus crâniale à la coupe la plus caudale, et notées L ou R respectivement pour la moitié gauche ou droite.

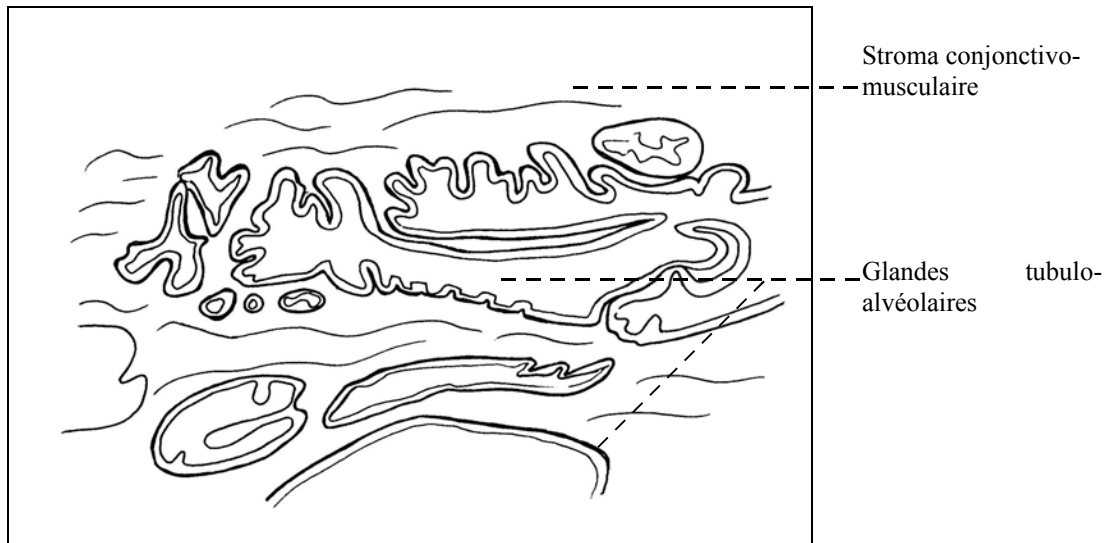


PHOTO 4 : Epithélium normal de la prostate du chien

Hémalun-éosine x 40

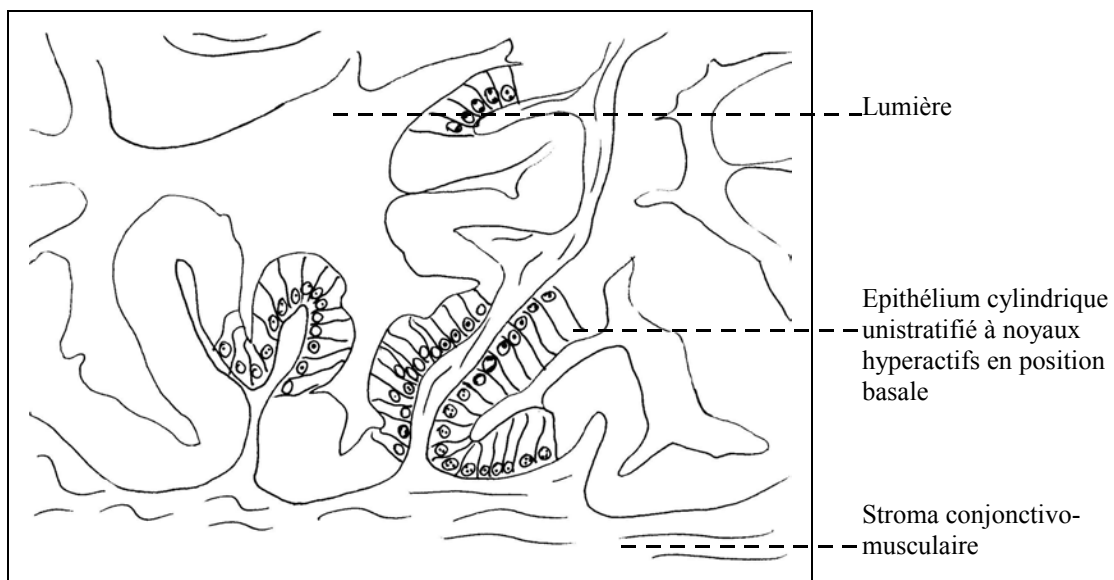


PHOTO 5 : Epithélium normal de la prostate du chien

Hémalun éosine x 400

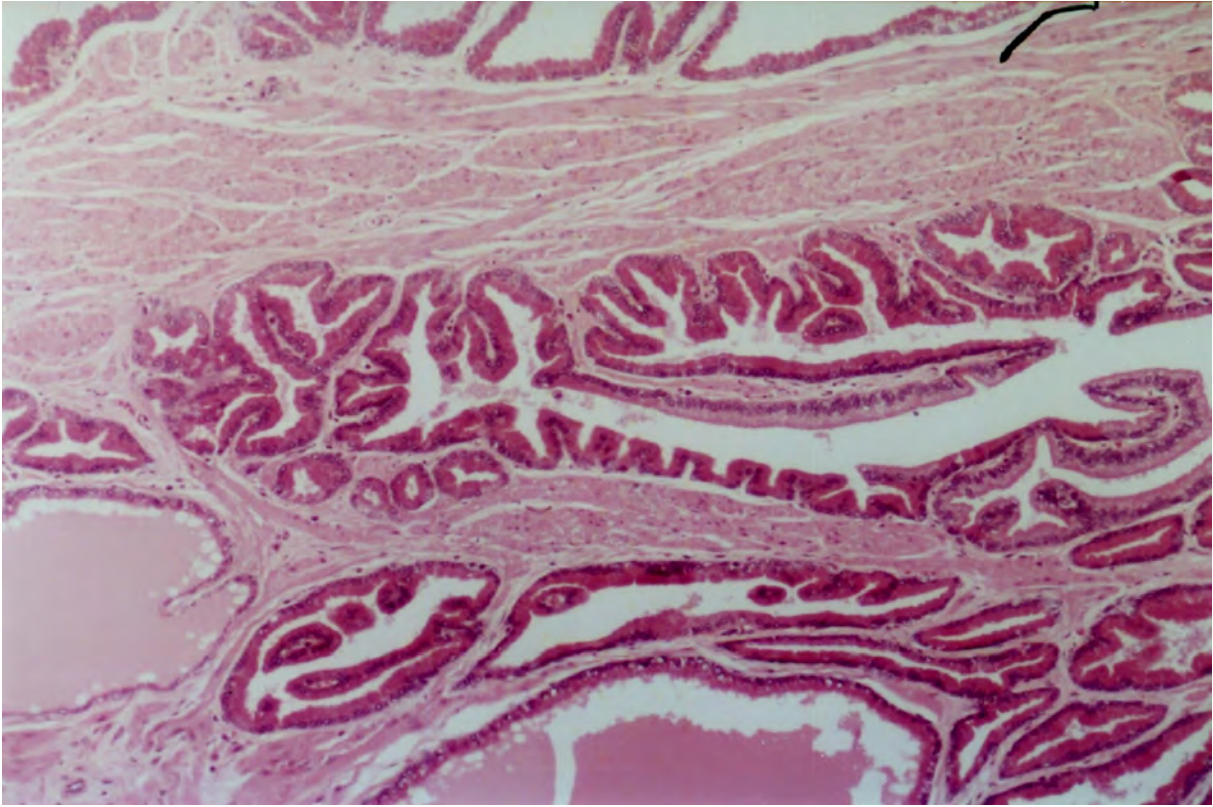


PHOTO 4

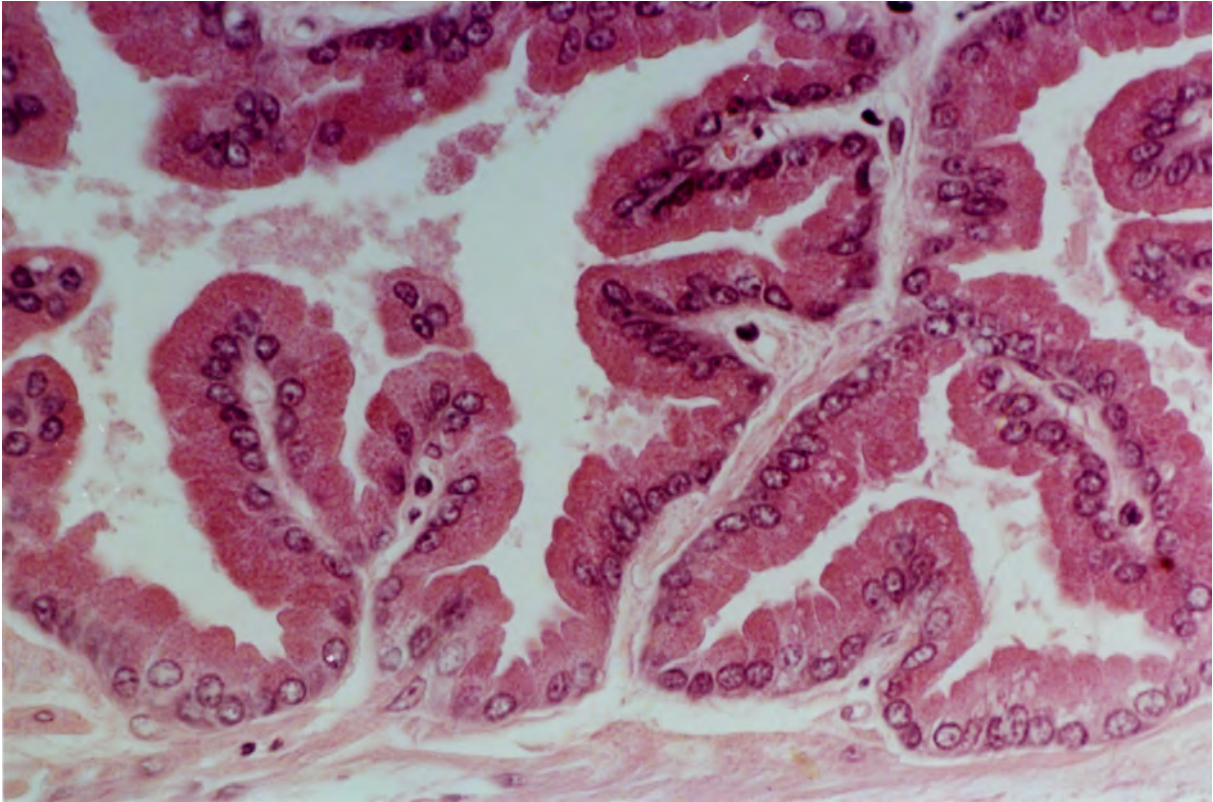


PHOTO 5

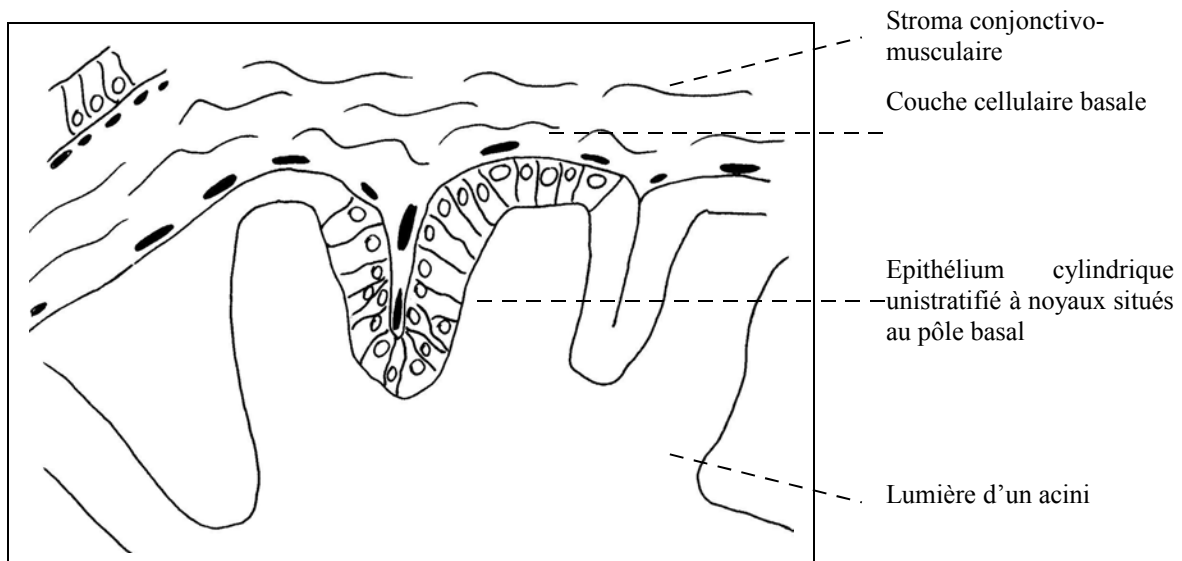


PHOTO 6 : Epithélium normal de la prostate de l'homme

Hémalun-éosine x 400

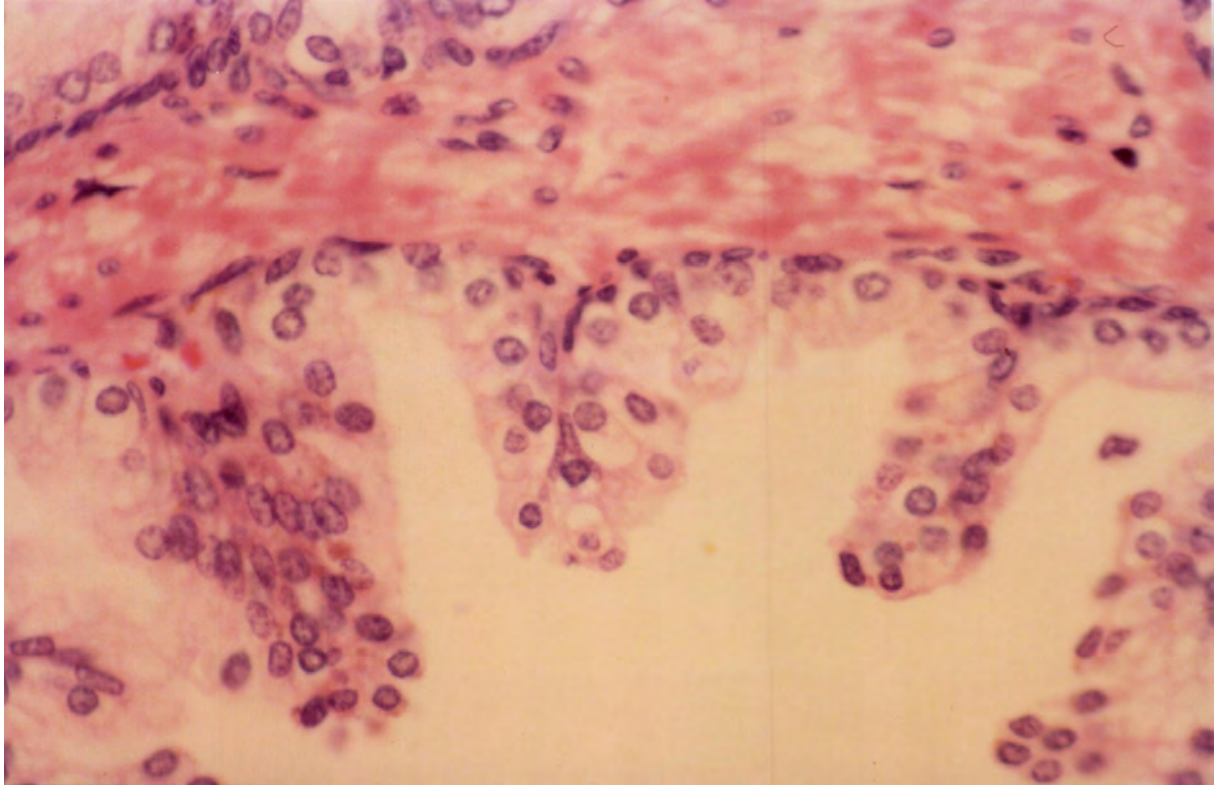


PHOTO 6

SIMILITUDES ENTRE L'EPITHELIUM DES VESICULES SEMINALES DE L'HOMME ET L'EPITHELIUM DE LA PROSTATE DU CHIEN

Dans ces deux épithélium cylindriques unistratifiés, la couche cellulaire basale est absente et l'activité des noyaux est intense.

PHOTO 7 : Epithélium de vésicule séminale de l'homme

Héamlun-éosine x 400

PHOTO 8 : Epithélium de la prostate du chien

Hémalun-éosine x 400

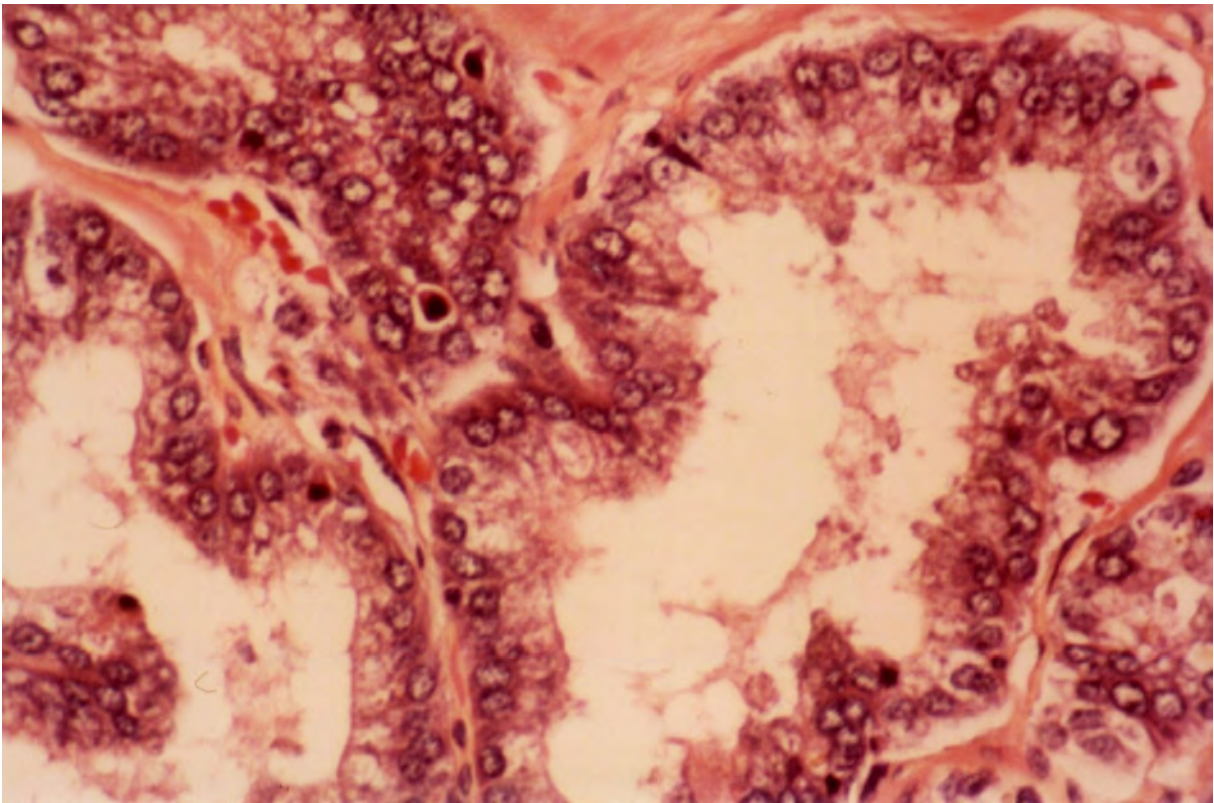


PHOTO 7

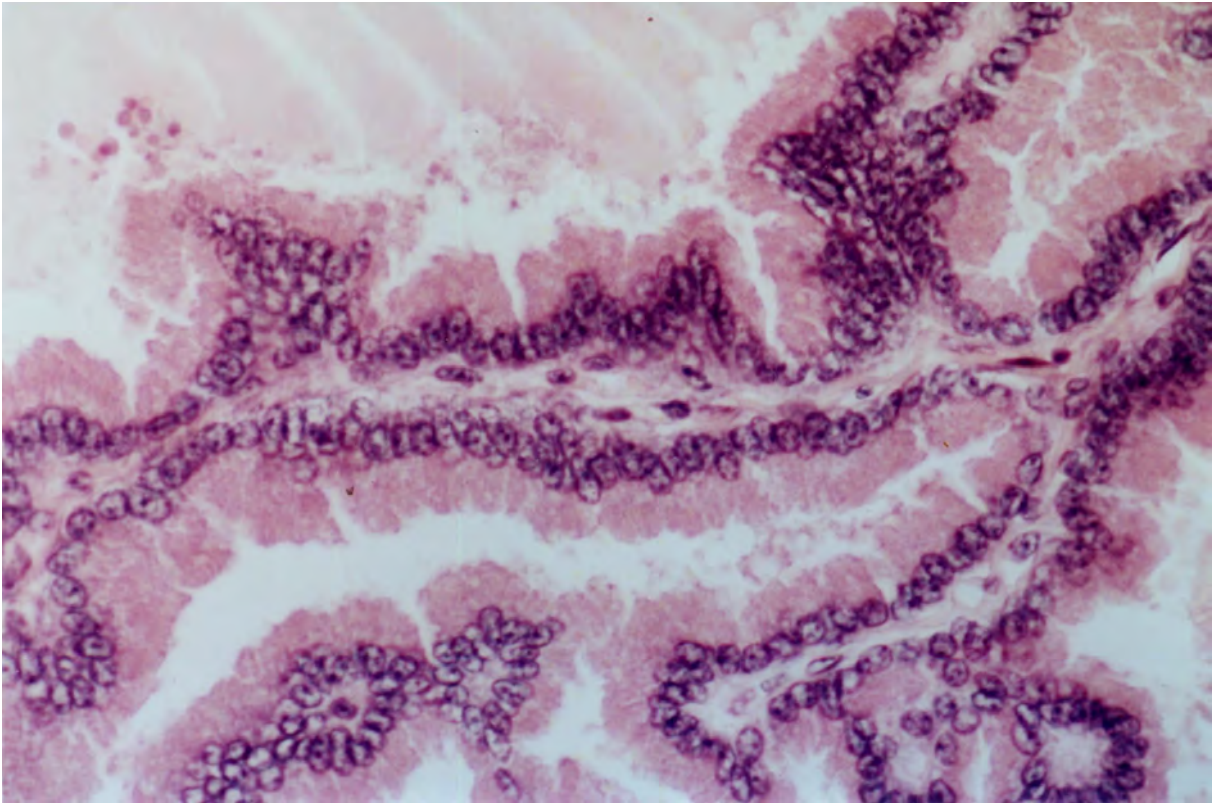


PHOTO 8

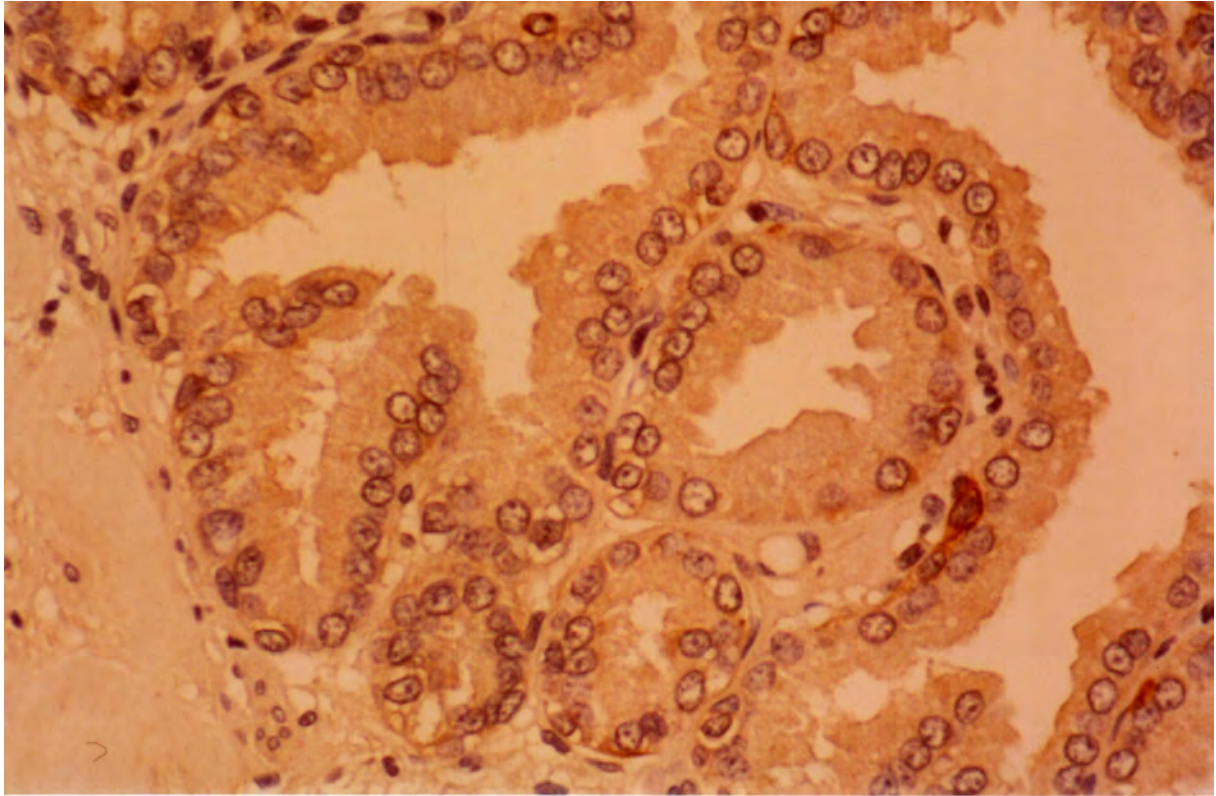


PHOTO 9 : Epithélium normal de la prostate du chien
Marquage immunohistochimique CK34BetaE12, x 400

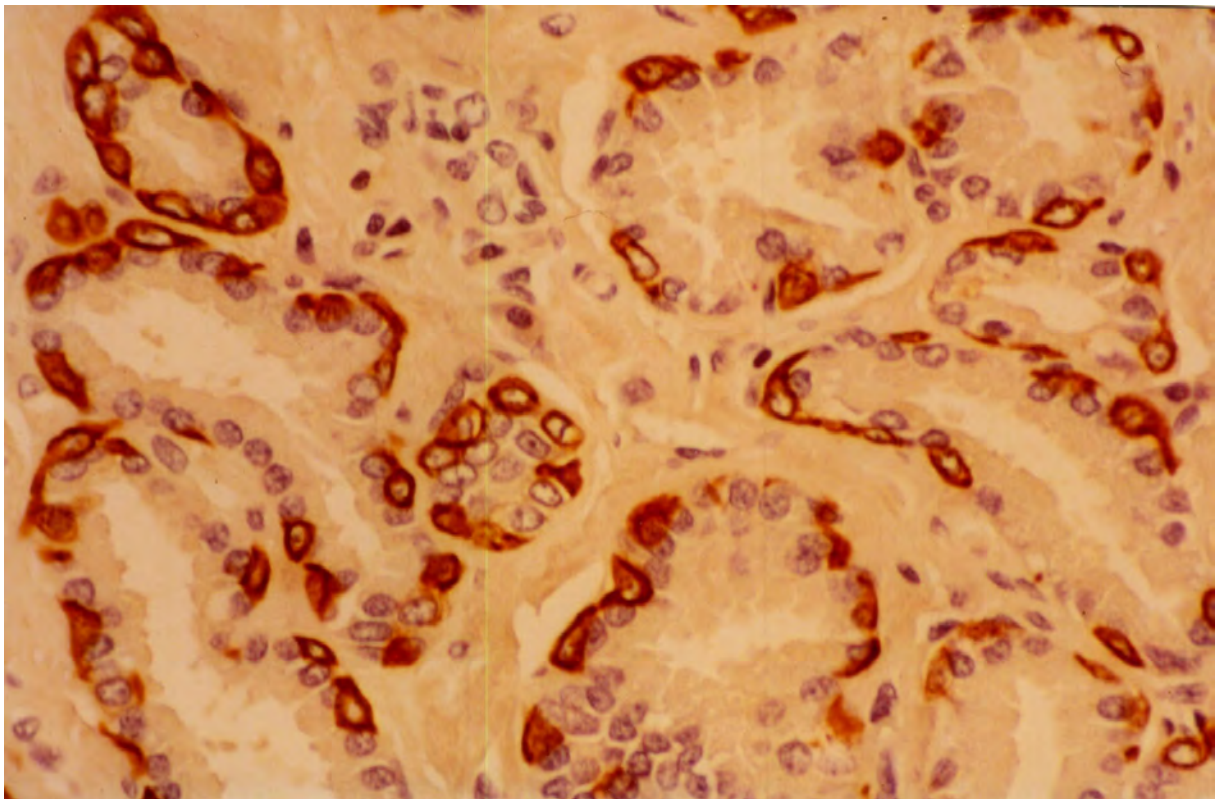


PHOTO 10 : Epithélium atrophique de la prostate du chien
Marquage immunohistochimique CK34betaE12, x 400
Les cellules de la couche cellulaire basale, colorées en marron, sont présentes.

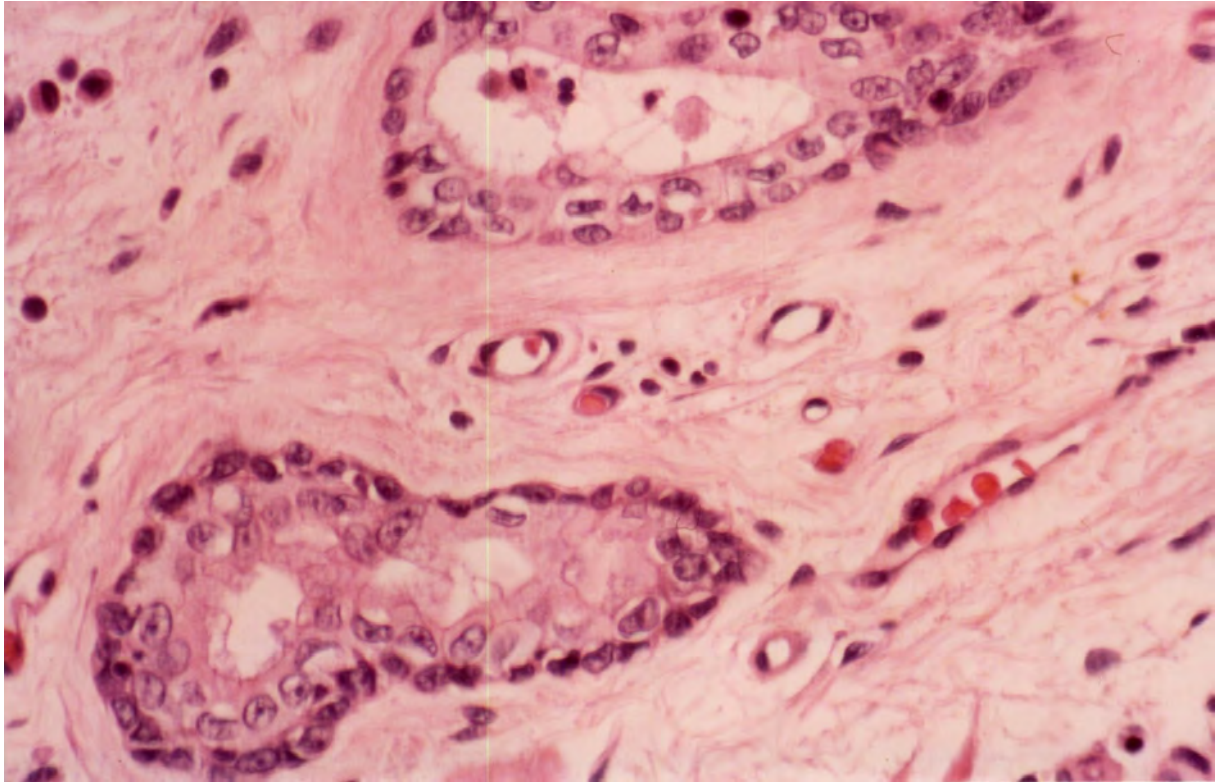


PHOTO 11 : Atrophie épithéliale avec hyperplasie de la couche basale.
Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

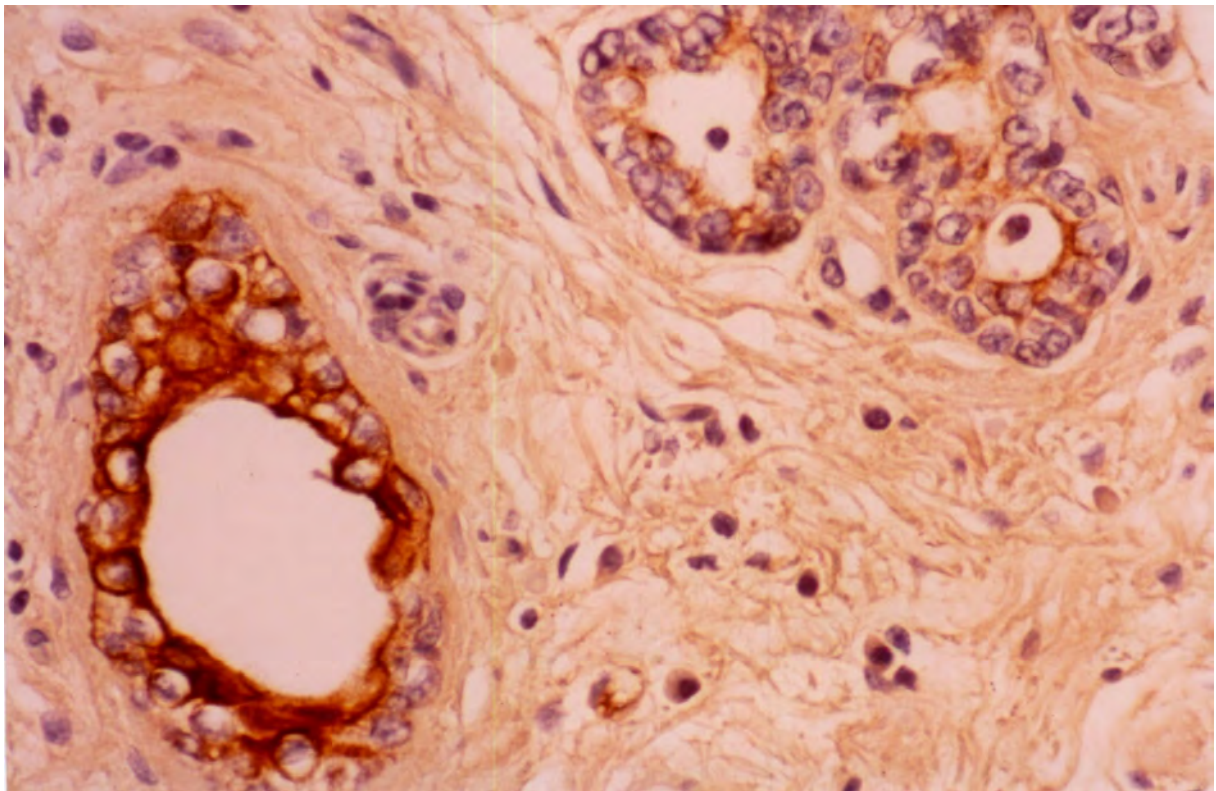


PHOTO 12 : Atrophie épithéliale avec hyperplasie de la couche basale.
Prostate de chien
Marquage immunohistochimique CK34betaE12, x 400
Les cellules de la couche cellulaire basale, colorées en marron, sont présentes.

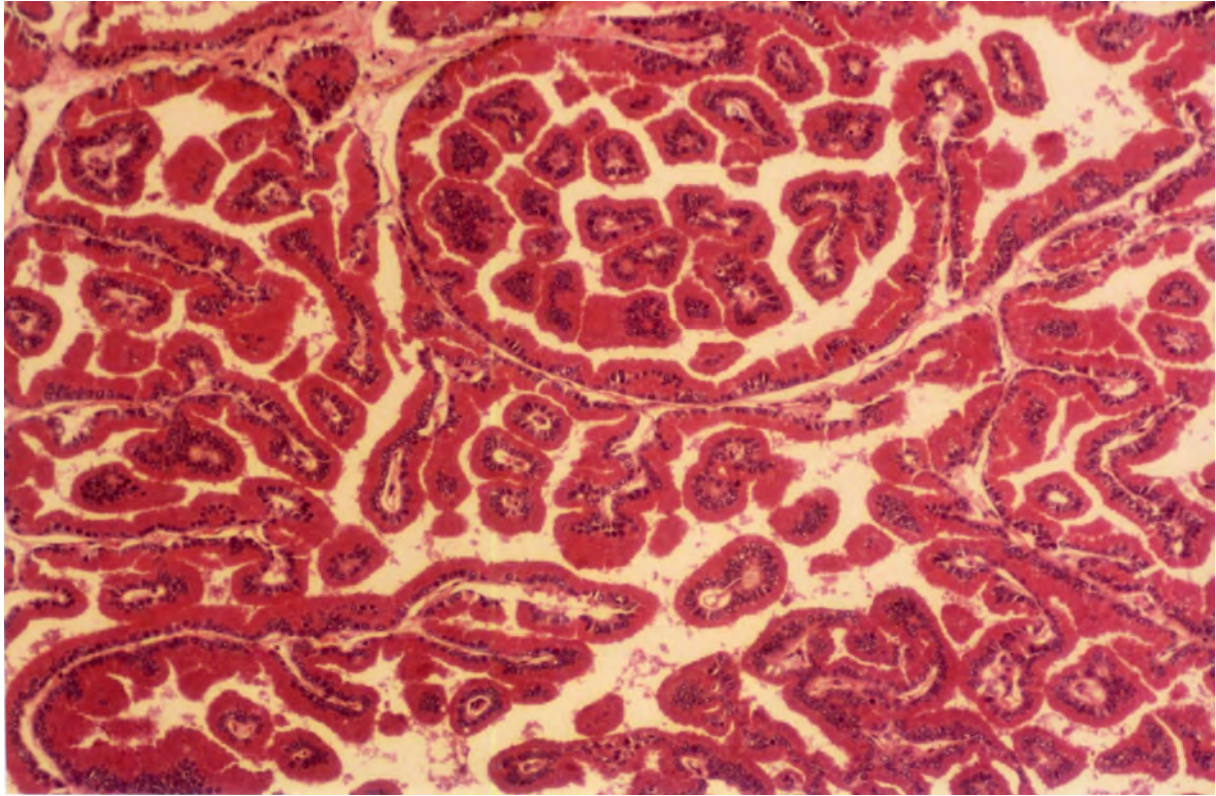


PHOTO 13 : Hyperplasie épithéliale frangée. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 40

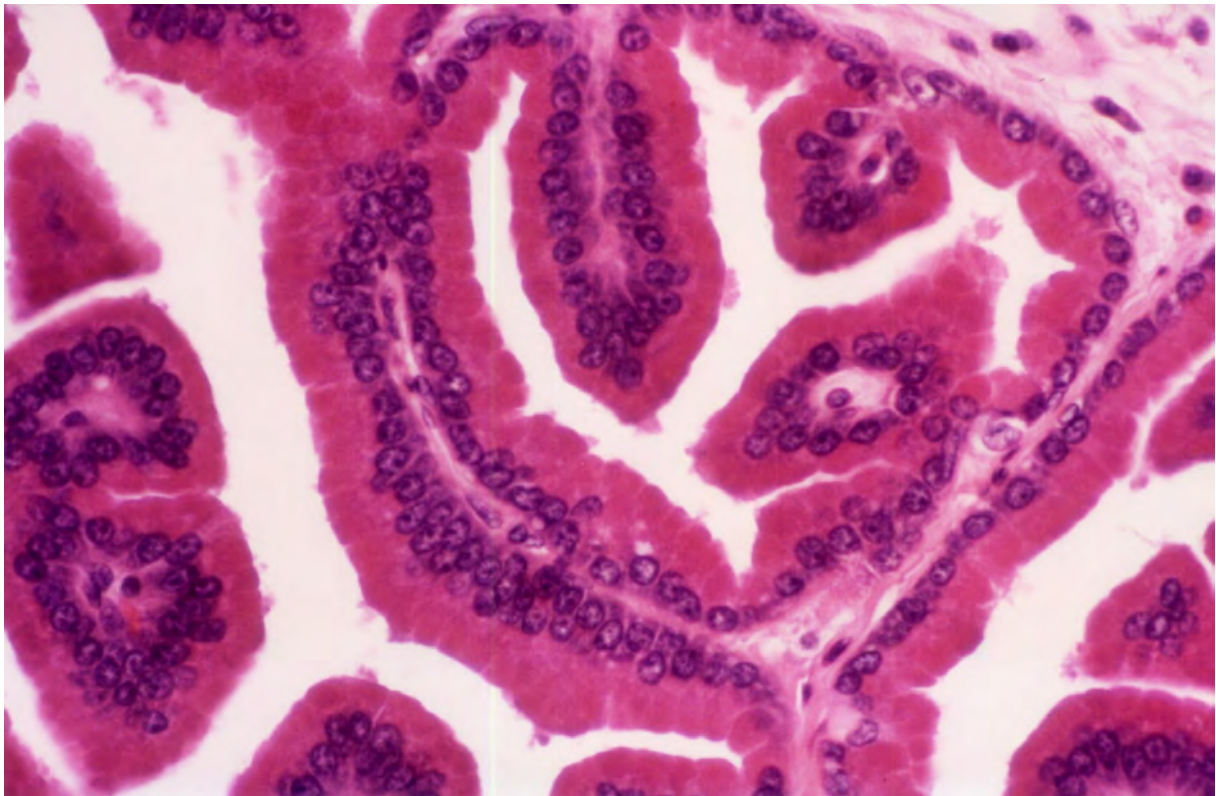


PHOTO 14 : Hyperplasie épithéliale frangée. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

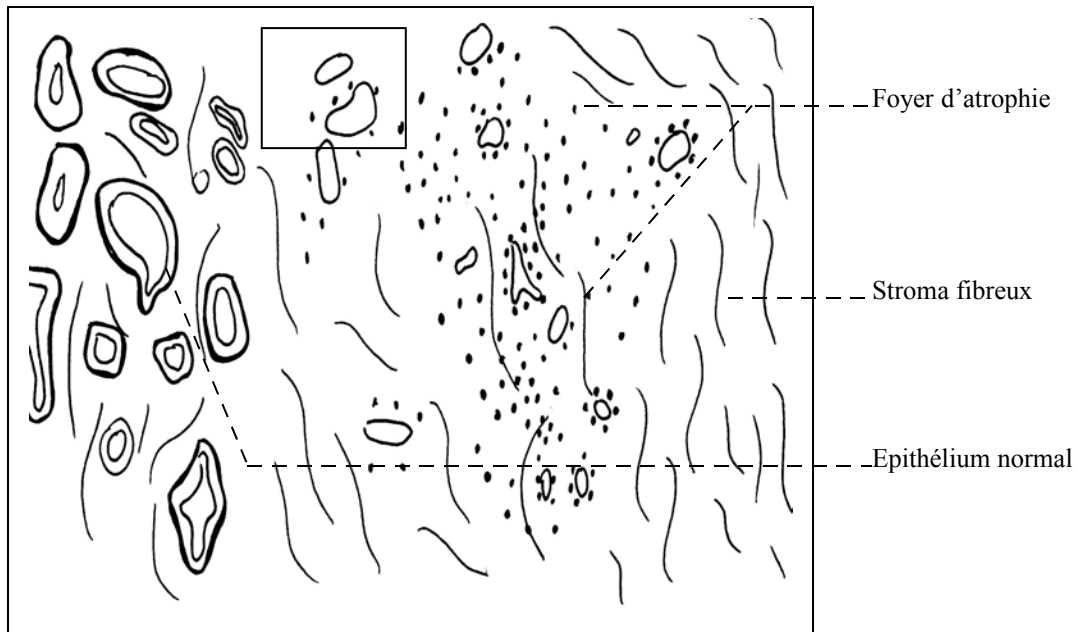


PHOTO 15 : Atrophie épithéliale

Hémalun-éosine x 40

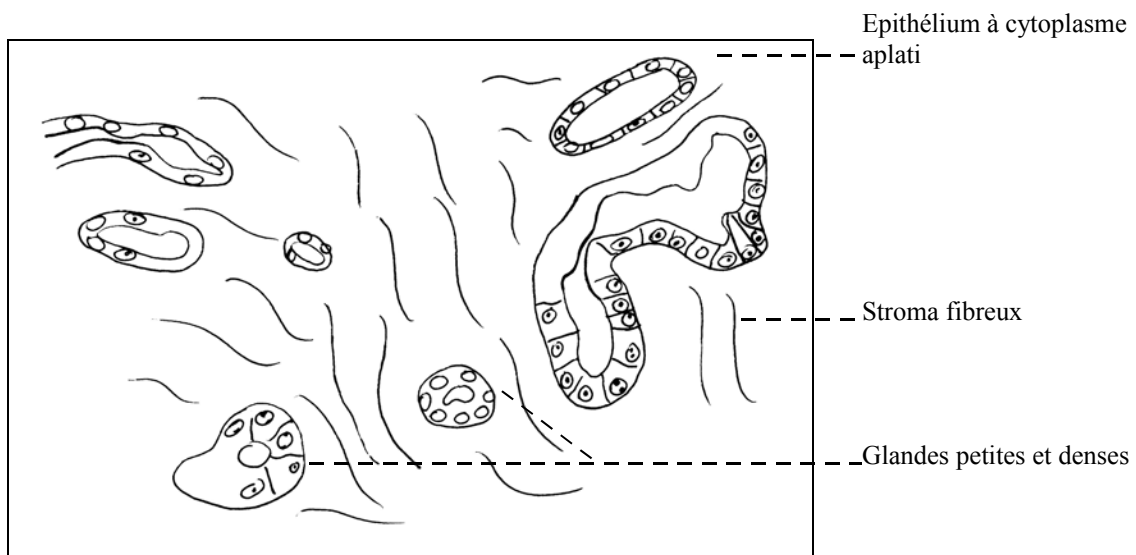


PHOTO 16 : Atrophie épithéliale

Hémalun-éosine x 400

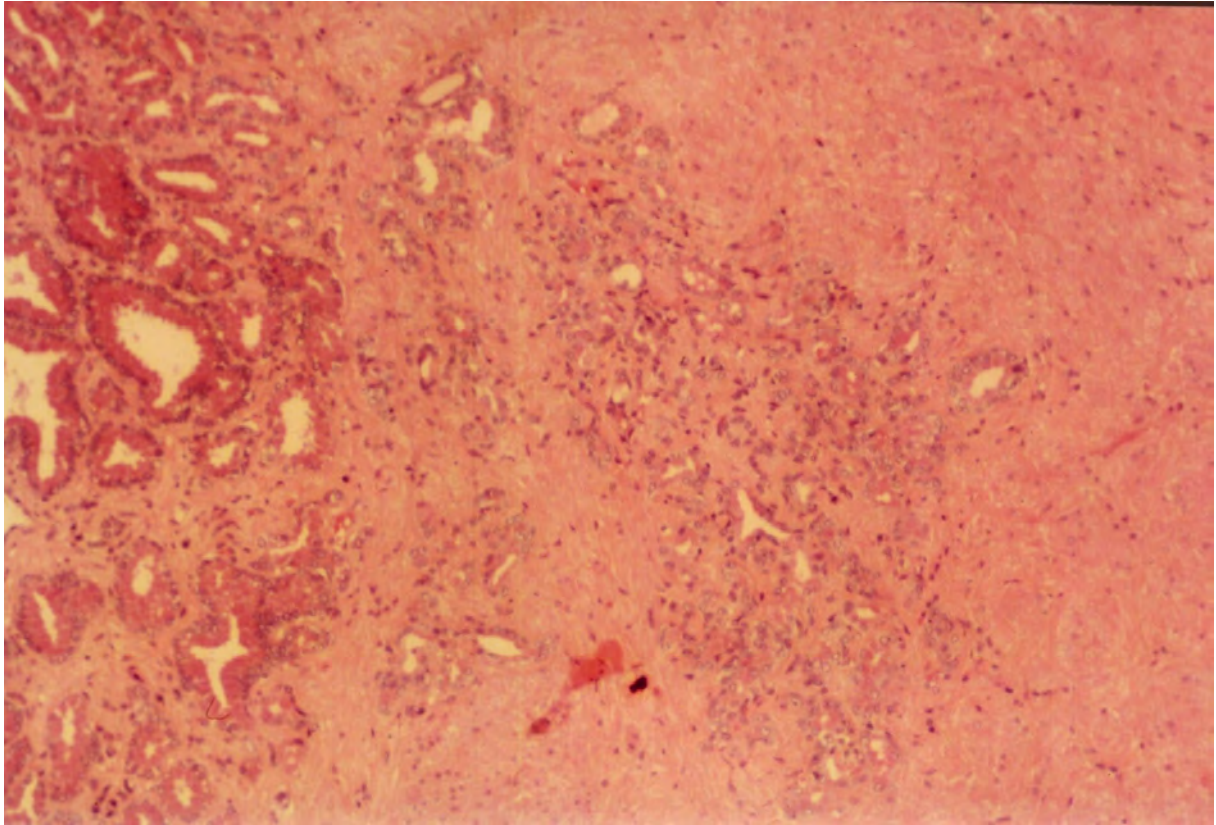


PHOTO 15

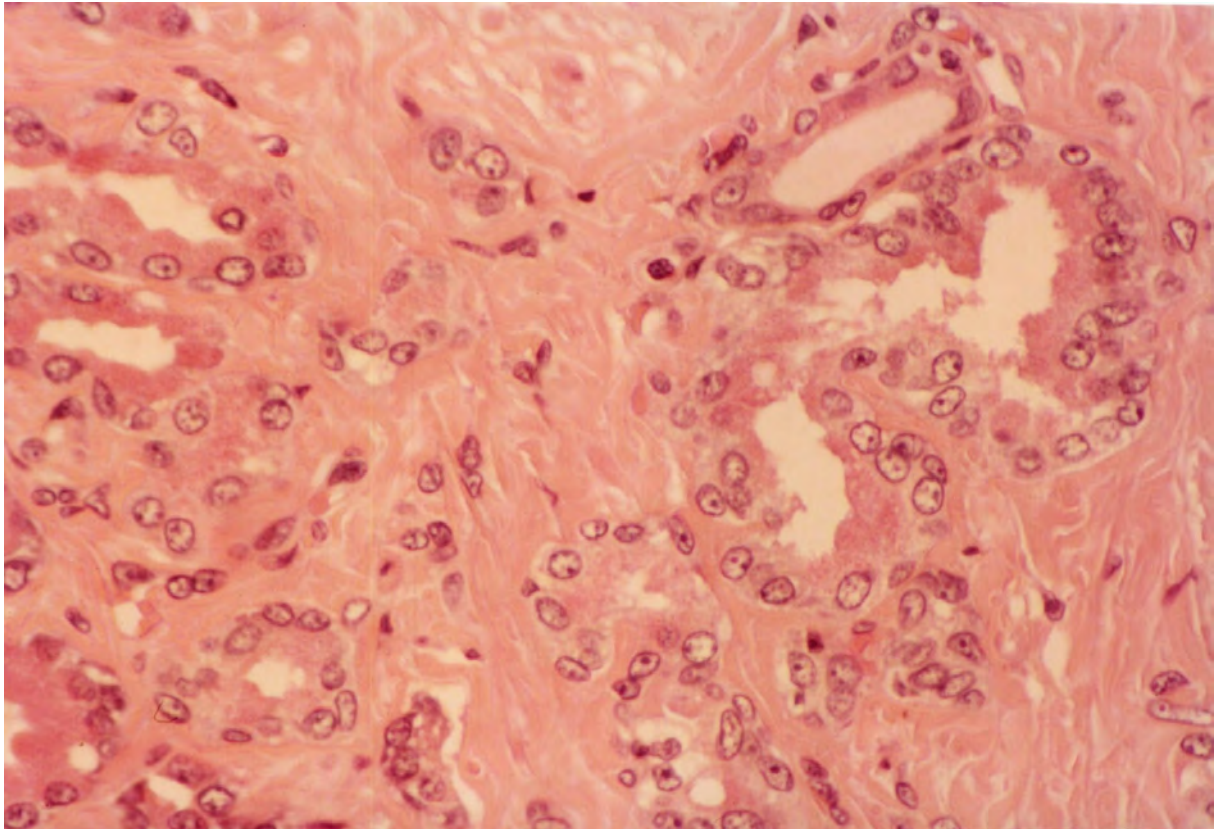


PHOTO 16

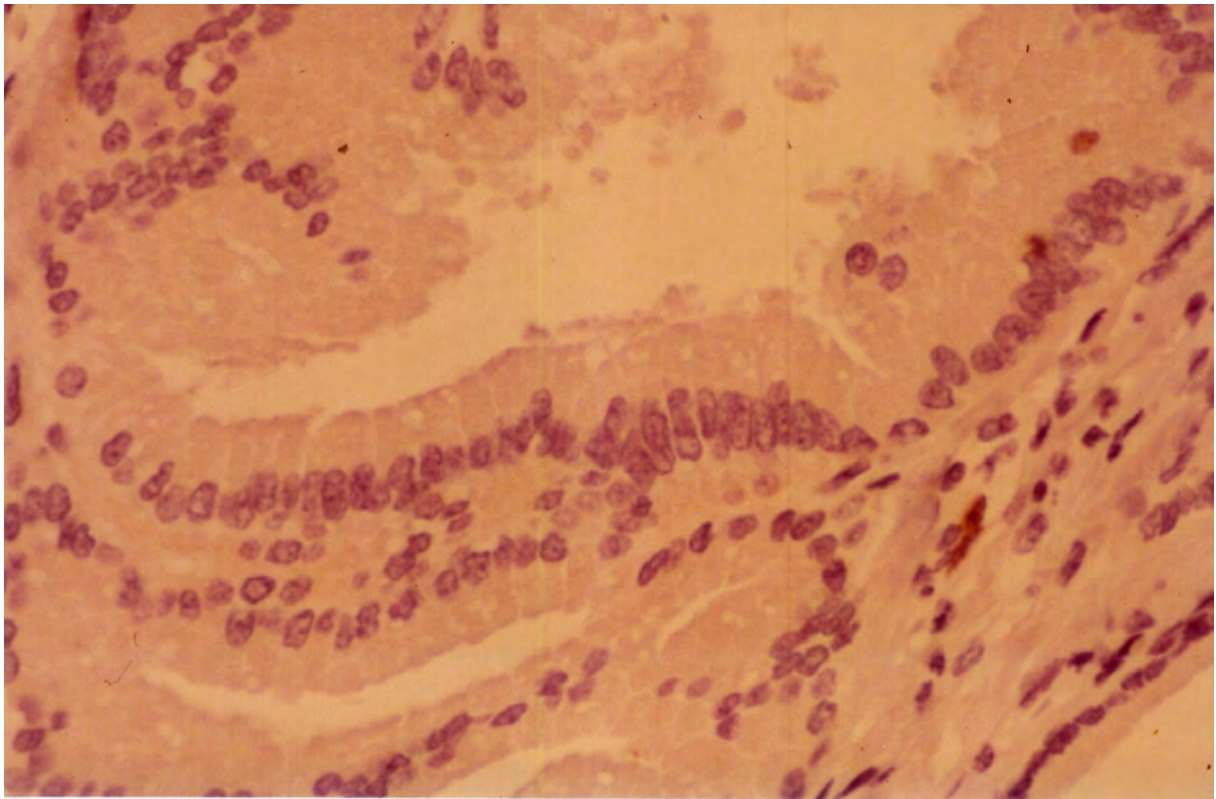


PHOTO 17 : Epithélium normal de la prostate du chien

Marquage immunohistochimique MIB, x 400

Aucun noyau de l'épithélium n'est marqué.

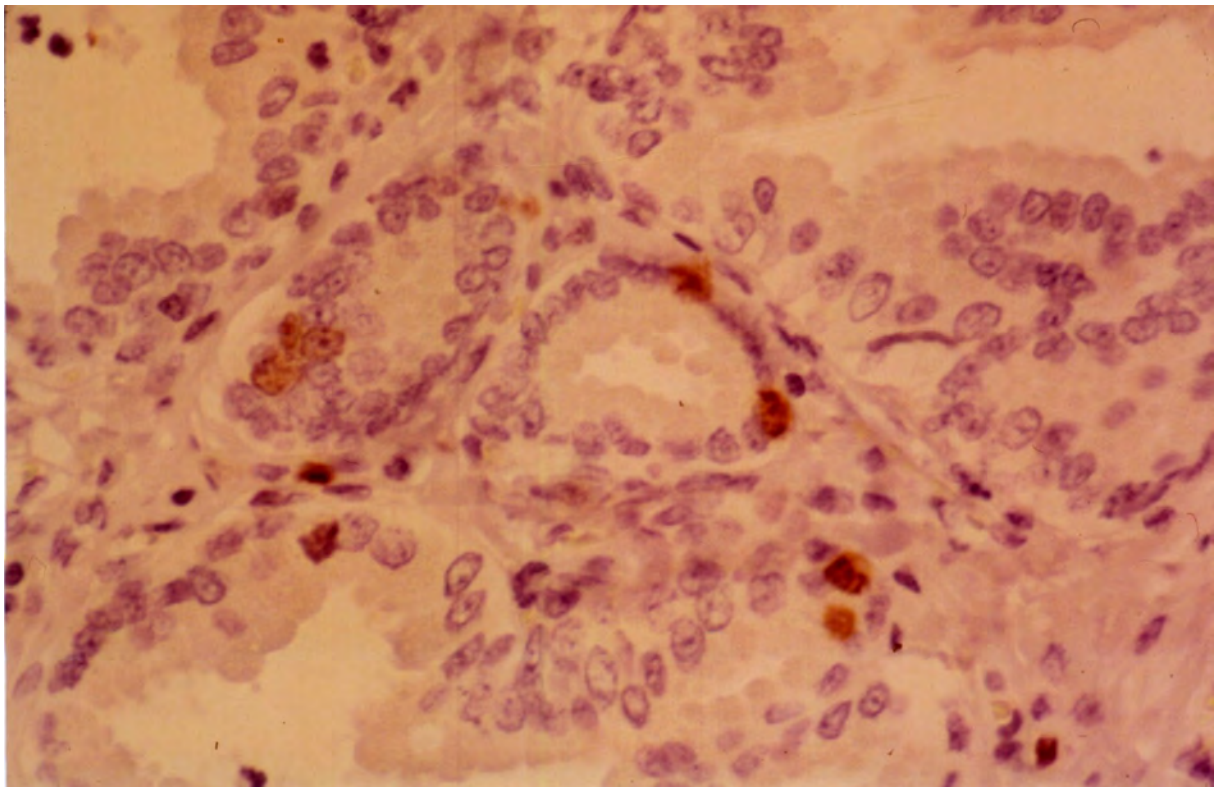


PHOTO 18 : Epithélium normal de la prostate du chien

Marquage immunohistochimique MIB, x 400

Plusieurs noyaux sont colorés (marquage marron).

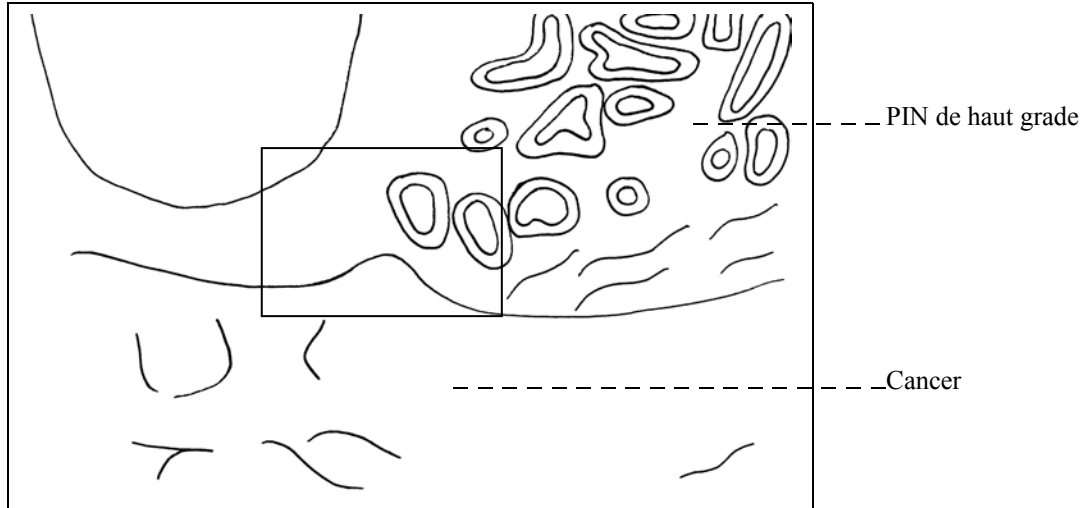


PHOTO 19 : Cancer de la prostate (homme)

Hémalun-éosine x 40

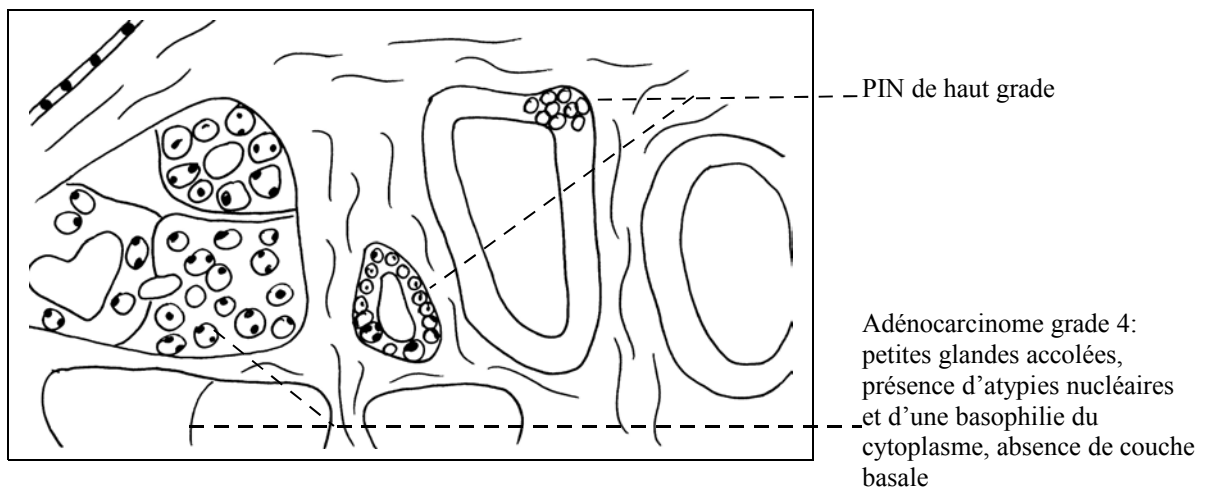


PHOTO 20 : Cancer de la prostate (homme)

Hémalun-éosine x 400

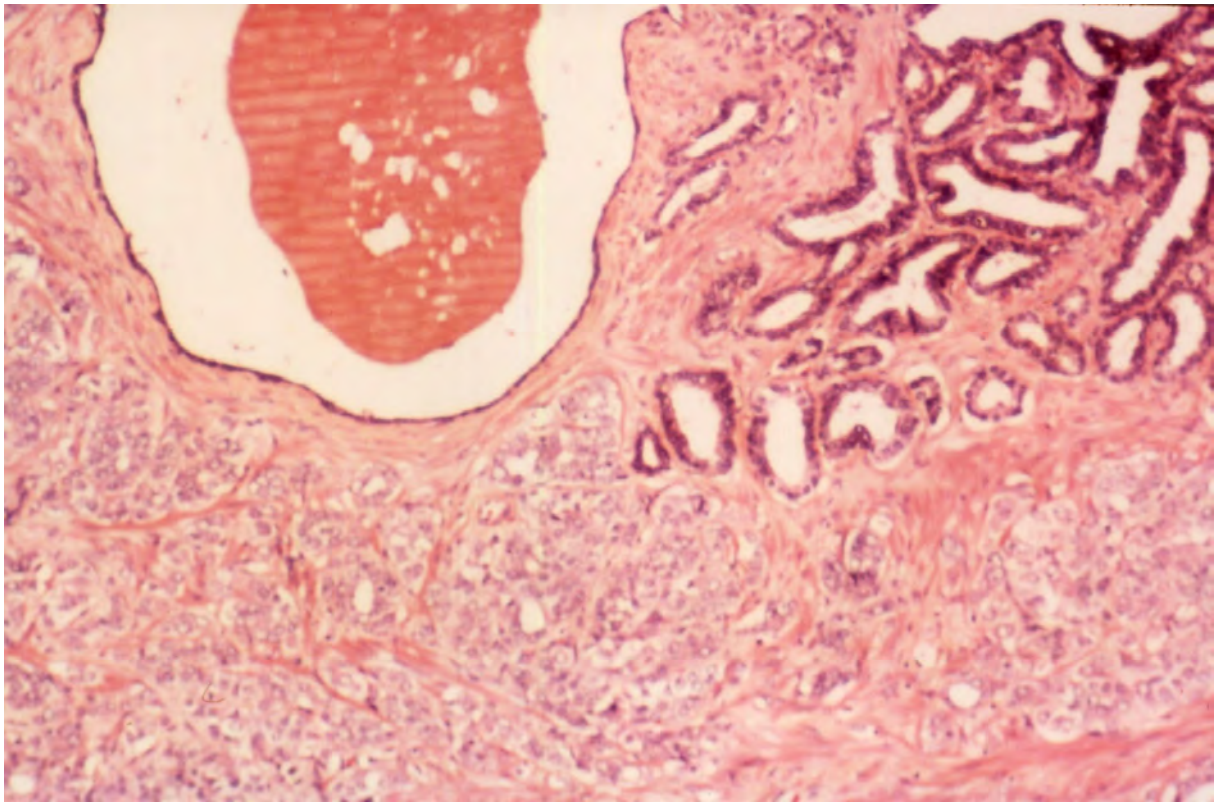


PHOTO 19

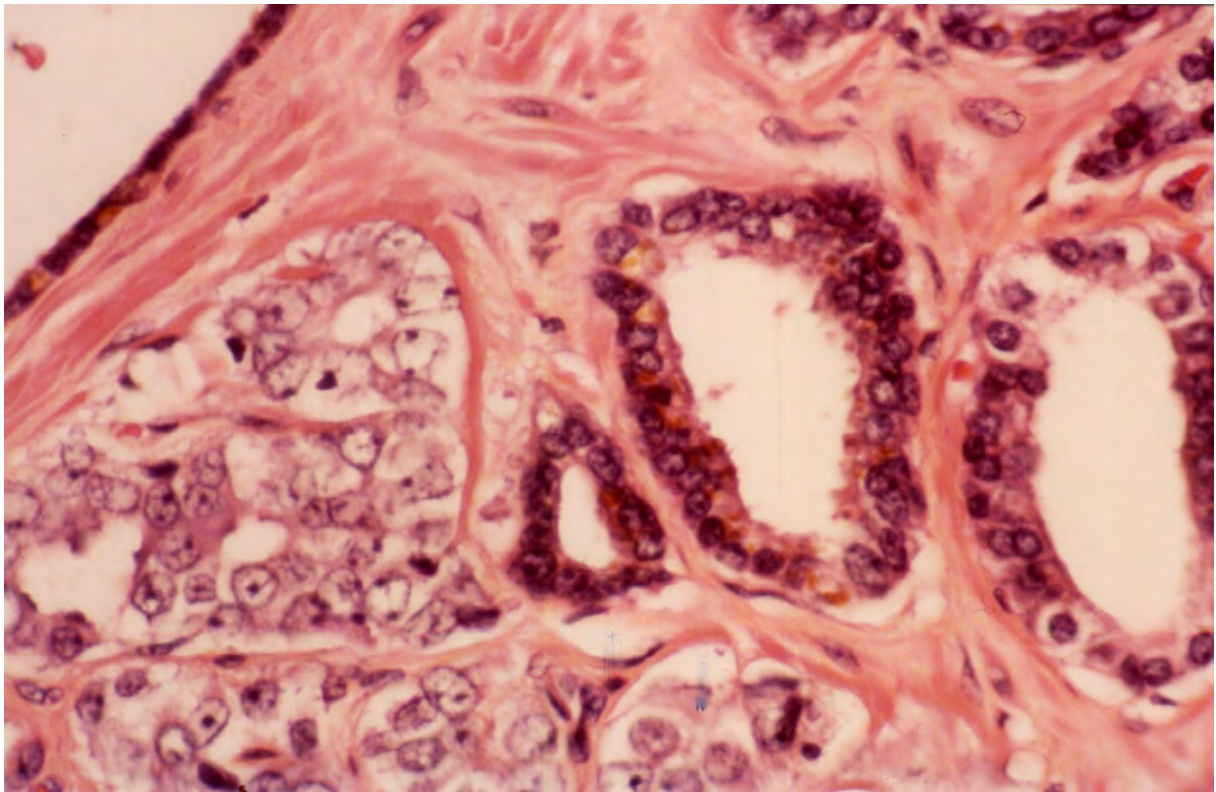


PHOTO 20

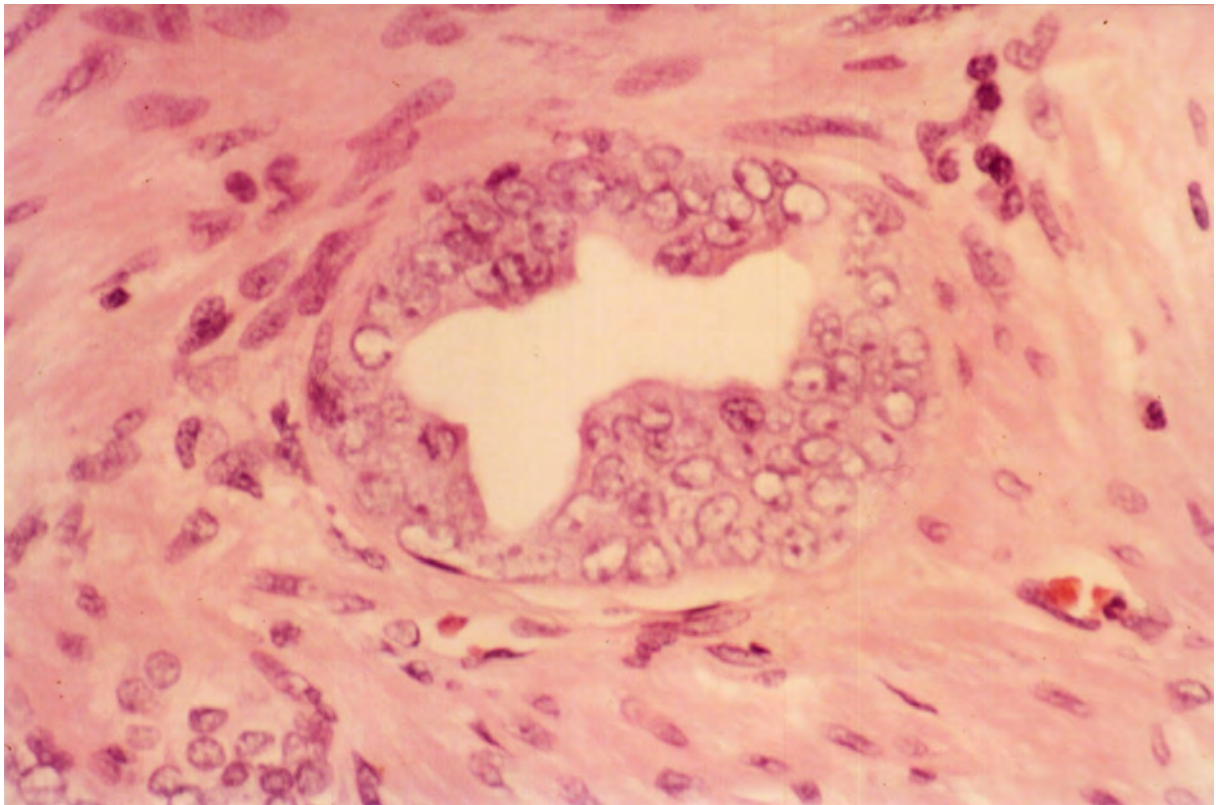


PHOTO 21 : PIN de haut grade. Prostate de l'homme

Hémalun-éosine x 400

L'épithélium est pluristratifié, le cytoplasme est basophile, les noyaux ne sont plus en position basale et sont atypiques.

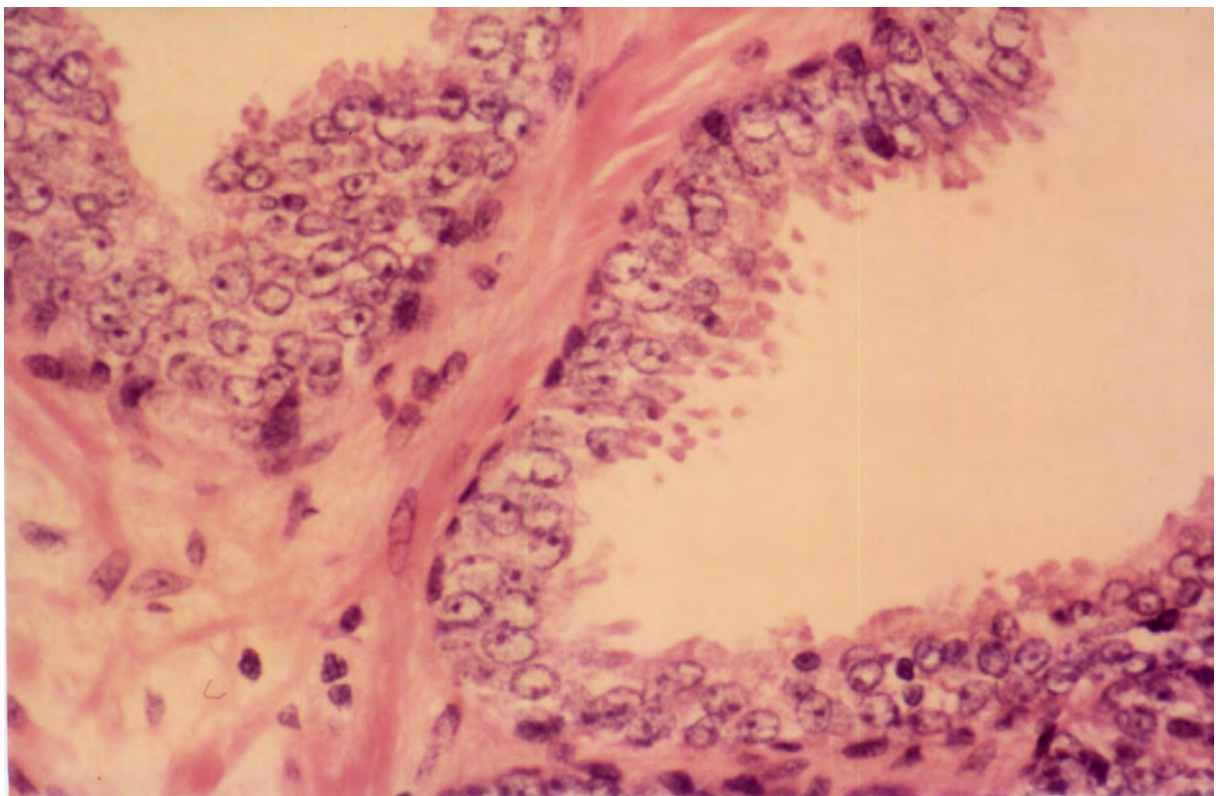


PHOTO 22 : PIN de haut grade. Prostate de l'homme

Hémalun-éosine x 400

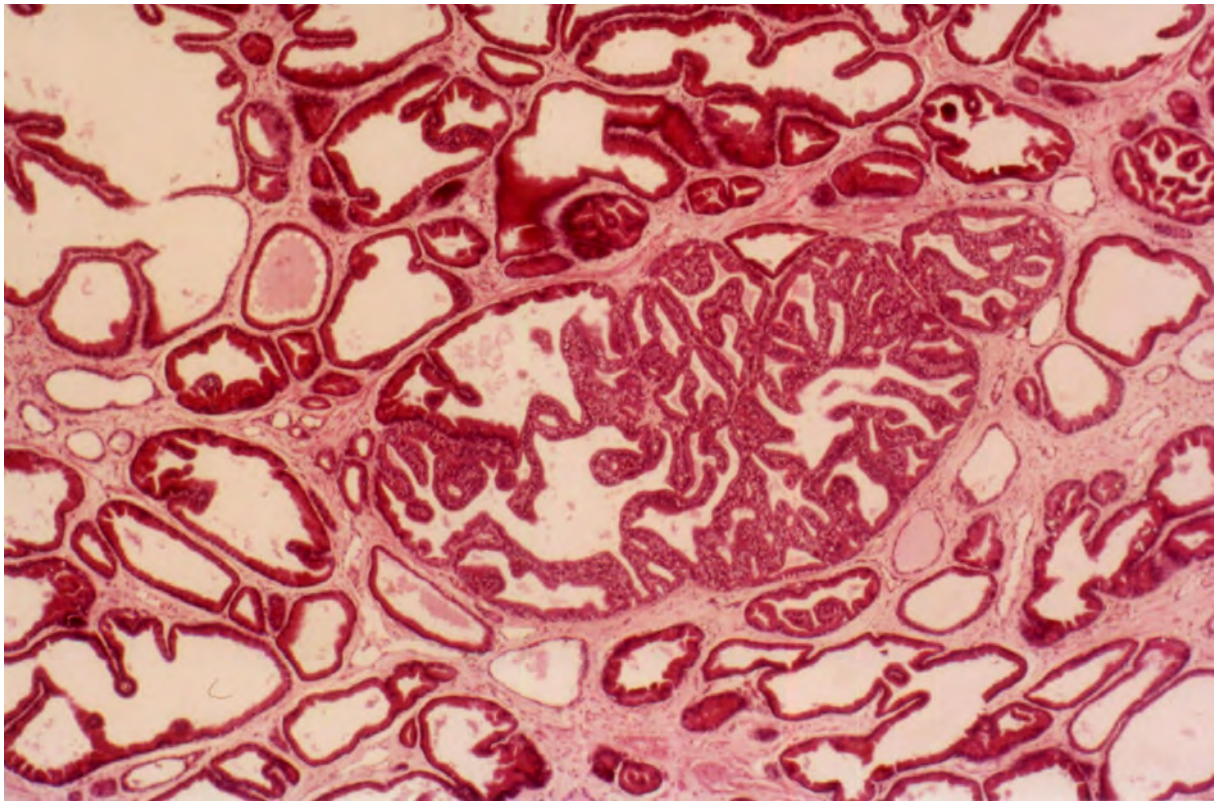


PHOTO 23 : Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 40

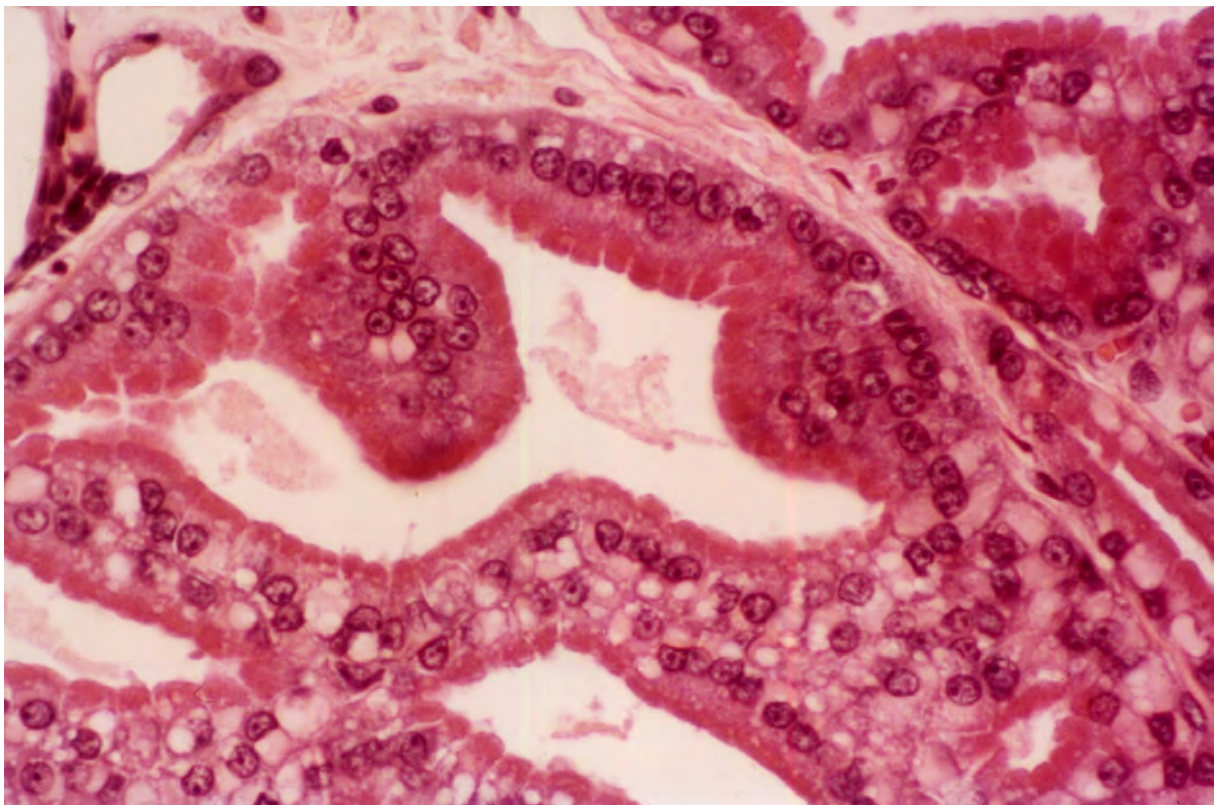


PHOTO 24 : Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

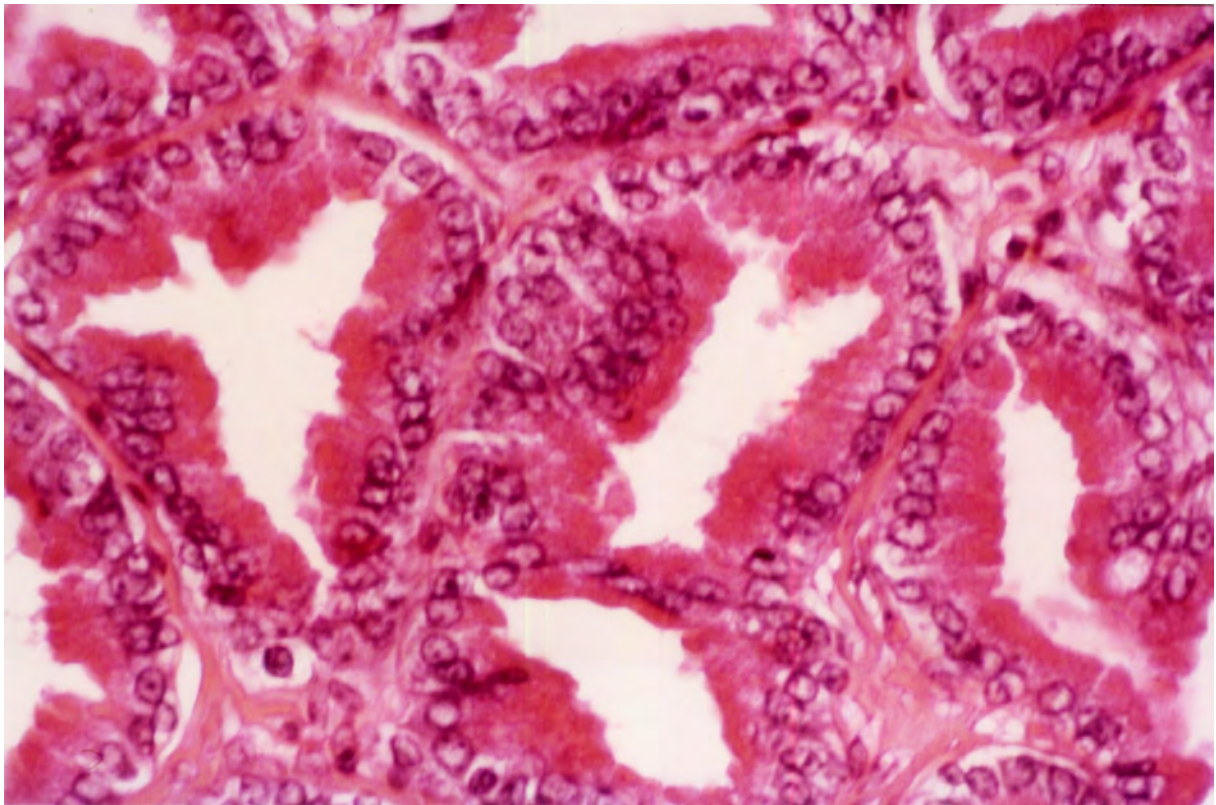


PHOTO 25 : Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

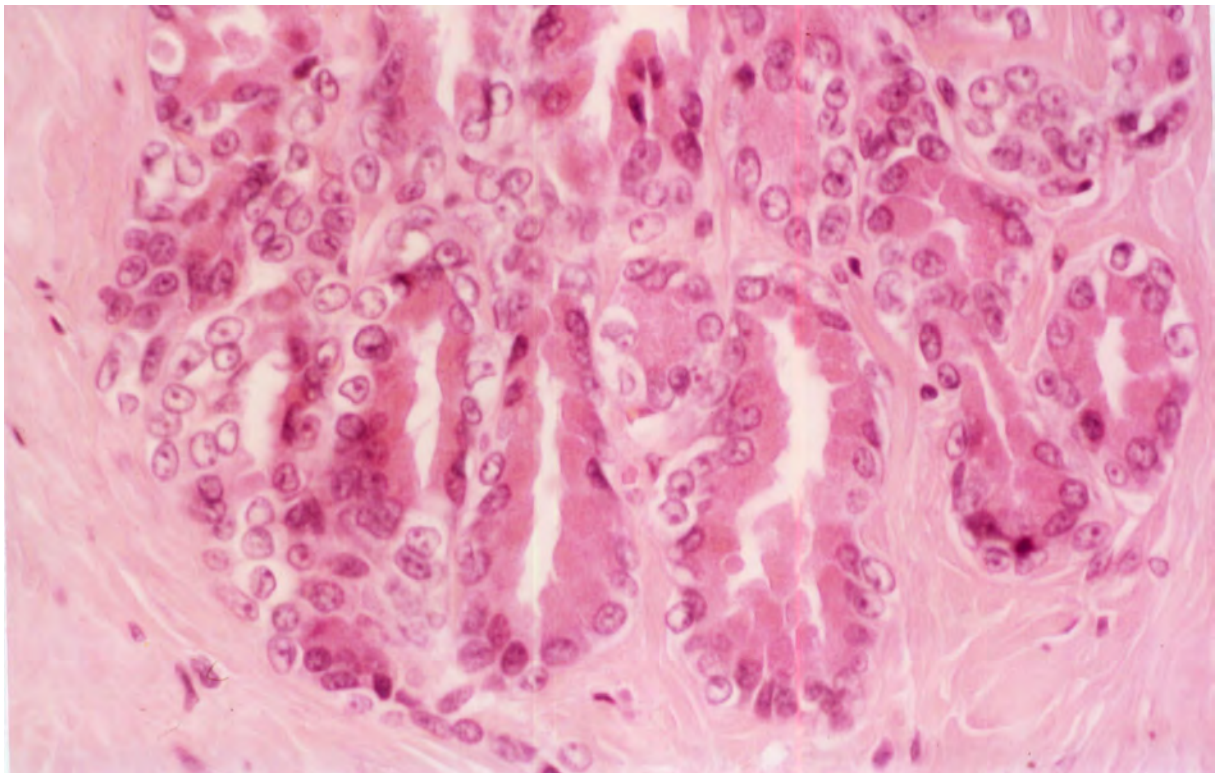


PHOTO 26 : Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

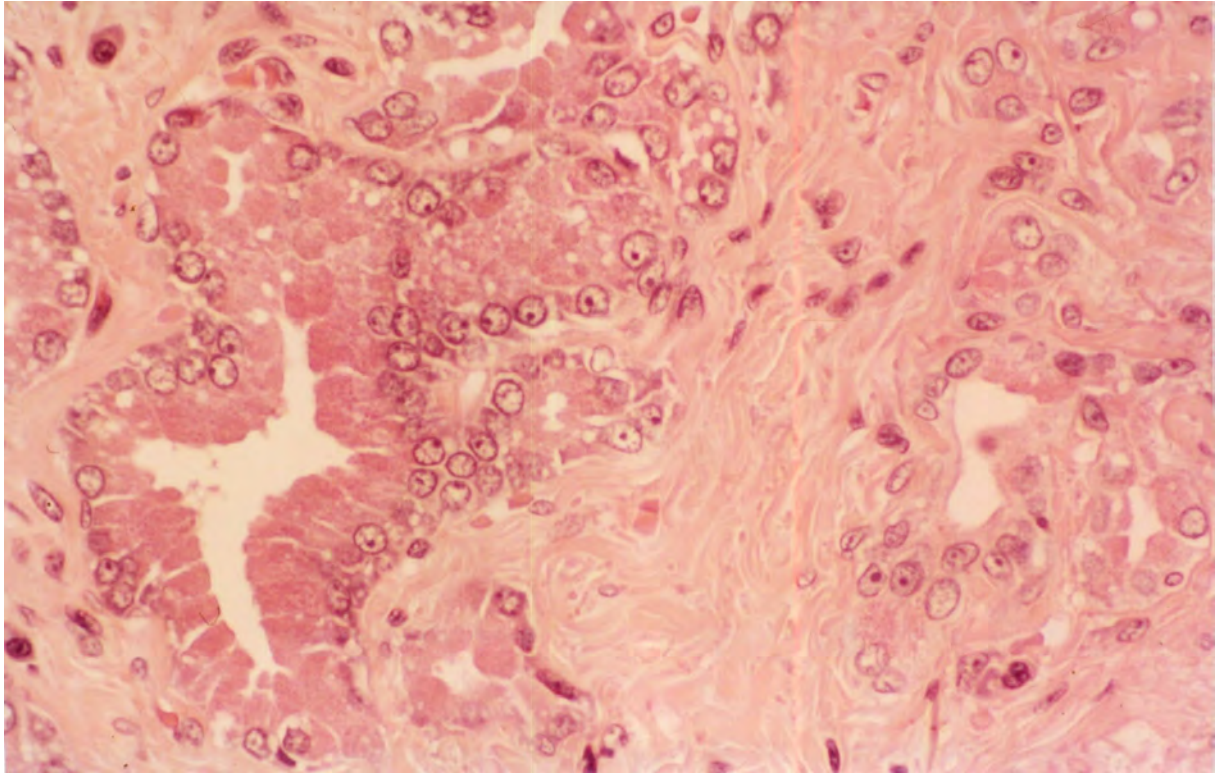


PHOTO 27 : Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien
Hémalun-éosine x 400

REFERENCES

- [1] Algaba F : Diagnosis limits in precursor lesions of prostatic cancer. *Eur Urol*, 1996, 30 : 212-221.
- [2] Anderson WD et Anderson BG : *Atlas of canine anatomy*. Malvern (Pennsylvania), Lea and Febiger, 1994.
- [3] Aquilina JW, et al. : High grade prostatic intraepithelial neoplasia in military working dogs with and without prostate cancer. *The Prostate*, 1998, 36 : 189-193.
- [4] Barone R : *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 4. Paris, Vigot, 1990.
- [5] Barsanti JA and Finco DR : Prostatic diseases pp 1662-1685. In : Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of veterinary internal medicine*. 4th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1995.
- [6] Bostwick DG : High grade prostatic intraepithelial neoplasia : the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer*, 1995, 75 supplement : 1823-1836.
- [7] Bostwick DG : Prostatic intra-epithelial neoplasia (PIN) : current concepts. *J Cell Biochem*, 1992, suppl 16H : 10-19.
- [8] Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH : Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991, 38 : 103-107.
- [9] Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M : Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma : predictive accuracy in needle biopsies. *The Journal of Urology*, 1995, 154 : 1295-1299.
- [10] Evans HE : *Miller's anatomy of the dog*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
- [11] Gillilan FD, Key CR : Male genital Cancers. *Cancer*, 1998, 75 : 295-315.
- [12] Grosclaude P, Menegoz F, Schaffer P, Mace Lesec'h J, Arveux P, Le Mab G, Soulié M, Villers A : Dépistage du Cancer de la Prostate (2): Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990. *Progrès en Urologie*, 1997, 7 : 674-654.
- [13] Hargis AM and Miller LM : Prostatic carcinoma in dogs. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 1983, 5 : 647-653.
- [14] Hubbard BS, Vulgamott JC, Liska WD : Prostatic adenocarcinoma in a cat. *JAVMA*, 1990, 197 : 1493-1494.
- [15] Jones TC, Hunt RD : *Veterinary pathology*, fifth edition. Philadelphia, Lea and Febiger, 1983.
- [16] Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N : The male genital system pp 450-455. In *Pathology of domestic animals*, third edition, vol 3. Orlando, Academic Press, 1985.

- [17] Kennedy CP : Pathology of lower urinary tract and prostate pp 108-113. In Ling GV : *Lower urinary tract diseases of dogs and cats*. London, Mosby, 1995.
- [18] Krawiec DR and Heflin D. : Study of prostatic diseases in dogs : 177 cases (1981-1986). *JAVMA*, 1992, 200 : 1119-1122.
- [19] Leav I, Ling GV : Adenocarcinoma of the canine prostate. *Cancer*, 1968, 22 (6) : 1329-1345.
- [20] McNeal JE et Bostwick D.G. : Intraductal dysplasia : a premalignant lesion of the prostate. *Human Pathology*, 1986, 17 : 64-71.
- [21] McNeal JE : Relationship of the origin of benign prostatic hypertrophy to prostatic structure of man and other mammals pp 152-166. In Hinman F Jr (ed) : *Benign prostatic hypertrophy*. New York, Springer-Verlag, 1983.
- [22] McNeal JE : Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 1990, 17 (3) : 477-486.
- [23] Montironi R, et al. : Prostatic intraepithelial neoplasia : expression and location of proliferating cell nuclear antigen in epithelial, endothelial and stroma nuclei. *Virchows Archiv A pathol Anat*, 1993, 422 : 182-192.
- [24] Montironi R, Galluzzi CM, Diamanti L, Taborro R, Scarpelli M, Pisani E : Prostatic intra-epithelial neoplasia : qualitative and quantitative analyses of the blood capillary architecture on thin tissue sections. *Path. Res. Pract.*, 1993, 189 : 542-548.
- [25] Montironi R : Precursors of prostatic cancer : progression, regression and chemoprevention. *Eur Urol* , 1996, 30 : 133-137.
- [26] Moulton EJ : *Tumors in domestic animals*, third edition. Berkeley, University of California Press, 1990.
- [27] O'Shea JD : Studies on the canine prostate gland II. Prostatic neoplasms. *J. Comp. Pathol.* 1963, 73 : 244-252.
- [28] Pylkkänen L, Mäkelä S, Santii R : Animals models for the preneoplastic lesions of the prostate. *European Urology*, 1996, 30 : 243-248.
- [29] Raviv G, Janssen T, Zlotta AR, Descamps F, Verhest A et Schulman CC : Prostatic intraepithelial neoplasia : influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *The Journal of Urology*, 1996, 156 : 1050-1055.
- [30] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. : The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J. Urol.*, 1993, 150 : 379-385.
- [31] Viellefond A, Berger N, Dauge-Geffroy MC et Saint André JP : Adénose et dysplasie prostatique quelle définition ... Pour quelle signification? *Ann. Pathol.*, 1993, 13 : 85-87.
- [32] Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA : Multiple Cancers in the Prostate, Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer*, 1992, 70 : 2313-2318.

- [33] Villers A, Soulié M, Haillot O, Boccon-Gibod L : Dépistage du Cancer de la Prostate (3) : Facteurs de risque, histoire naturelle, évolution sans traitement. Caractéristiques des cancers dépistés. *Progrès en Urologie*, 1997: 655-661.
- [34] Waters DJ, Hayden DW, Bell FW, Klausner JS, Qian J et Bostwick DG : Prostatic intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. *Prostate*, 1997, 30 : 92-97.
- [35] Waters DJ and Bostwick DG : Prostatic intraepithelial neoplasia occurs spontaneously in the canine prostate. *The Journal of Urology*, 1997, 157 : 713-716.
- [36] Waters DJ, Bostwick DG : The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. *Anticancer Research*, 1997, 17 : 1467-1470.
- [37] Waters DJ : First International Workshop on Animal Models of Prostate Cancer. *The Prostate*, 1998, 36 : 45-67.
- [38] Weinstein MS, Epstein JI : Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Human Pathol.*, 1993, 24: 624-629.

Annexe A

Lésions cancéreuses chez le chien (Jubb [16], Jones [15], Moulton [26])

Différents types de lésions sont identifiés :

- l'adénocarcinome
 - type “ prolifération intra-alvéolaire ”
 - type “ petits acini ”
 - type rosette
- le carcinome indifférencié (type le plus malin)
 - type syncytial
 - type “ épithélium discret ”.
- le léiomyosarcome (très rare)
- le lymphome primitif (très rare)

Aucun cas de tumeur bénigne n'a été rapporté.

L'adénocarcinome *type prolifération intra-alvéolaire* est la forme la plus commune. Le parenchyme contient de multiples foyers de formes irrégulières avec des projections papillaires d'épithélium prostatique dans la lumière alvéolaire. Il n'y a plus de membrane basale. Les cellules sont rondes, polyédriques, ovales ou allongées. Le noyau est souvent hyperchromatique avec de larges nucléoles. Les cellules sont souvent vacuolées et produisent des sécrétions colorées positivement au PAS ou avec le bleu Alcian.

L'adénocarcinome *type petits acini* : les acini de taille variable sont enfermés dans un stroma fibreux très dense qui prolifère (l'aspect des cellules permet de faire le diagnostic différentiel avec une atrophie).

L'adénocarcinome *type rosette ou organoïde* est rare. Les structures alvéolaires contiennent des filaments de cellules tumorales formant des rosettes avec le noyau situé en périphérie. Les cellules sont petites et cuboïdales avec des noyaux ronds ou ovoïdes.

Le carcinome indifférencié *type syncytial* : le tissu néoplasique est composé de cellules pléomorphes, souvent fusiformes et arrangées en couches. Les cellules s'entremêlent avec les acini néoplasiques.

Le carcinome indifférencié *type épithélium discret* : de rares cellules épithéliales rondes à polygonales, souvent en anneau, sont incluses dans le stroma.

Annexe B

Lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate chez l'homme

Cancers (photos 19 et 20) : 95 % des tumeurs malignes de la prostate sont des adénocarcinomes (Grosclaude [12], Gillilan [11]) qui proviennent soit des glandes de la zone périphérique (70 à 75 %) ou de la zone de transition (25%). On ne connaît pas de cancer développé à partir des glandes de la zone centrale. La prévalence histologique moyenne entre 55 et 70 ans est de 40% (Villers [33]). La répartition des volumes tumoraux montre que 7,9% de ces cancers ont un volume supérieur à 0,5 cc (volume d'un cancer cliniquement significatif et proche du volume seuil de détection). L'évolution sans traitement se fait vers l'extension métastatique et le décès si l'espérance de vie est supérieure à 15 ans. Les adénocarcinomes sont classés en fonction de leur différenciation par le système histopronostic de Gleason en 5 grades.

L'adénocarcinome se caractérise par la présence de petites glandes, ne présentant pas de couche cellulaire basale, séparées (grade 3), accolées (grade 4) ou sans lumière apparente (grade 4). Le grade 5 est représenté par l'absence de structure glandulaire. Les grades 1 et 2 sont des variantes du grade 3. Les autres formes histologiques sont soit épithéliales soit mésoenchymateuses (voir ci-dessous tumeurs rares de la prostate chez l'homme).

Lésions précancéreuses (photos 21 et 22) : la seule lésion pour laquelle a été démontré le rôle prédisposant au cancer (McNeal [20]) est la dysplasie intracanalair de haut grade (prostatic intraépithélial neoplasia ou PIN).

Les lésions de PIN sont définies (Viellefond [31]) par une atteinte de la couche cellulaire épithéliale des canaux et des acini prostatiques, caractérisée par une augmentation du nombre de couches et par des anomalies cytonucléaires. Cette atteinte est le plus souvent étendue, multi-focale, réalisant des atteintes segmentaires. Les lésions de PIN (Viellefond [31], McNeal [20]) sont subdivisées en trois grades (grades 1, 2 et 3, le grade 3 correspondant au stade le plus avancé) en fonction de la sévérité des lésions. Actuellement (Montironi [23], Bostwick [6]), les grades 2 et 3 sont souvent regroupés et l'on parle plutôt de PIN de haut grade et de PIN de bas grade. Les cellules basales bordant l'épithélium glandulaire de ces canaux disparaissent partiellement dans les lésions de PIN de bas grade et totalement dans les lésions de PIN de haut grade.

Localisation

Les lésions de PIN chez l'homme sont multicentriques, essentiellement localisées en zone périphérique (Viellefond [31], McNeal [20]).

Architecture de la couche épithéliale

Les lésions de PIN de bas grade sont de diagnostic incertain, difficile à différencier des lésions bénignes. Les cellules sont comprimées, l'épithélium est pseudostratifié du fait de l'ascension irrégulière des noyaux sur toute la hauteur de l'épithélium, avec espacements cellulaires et nucléaires irréguliers. Les lésions de PIN de haut grade sont caractérisées par une compression et une stratification plus importantes qui peuvent s'accompagner de modifications architecturales sous forme de proliférations intraluminales localisées, réalisant des projections épithéliales papillaires courtes ou allongées, parfois plus ou moins confluentes, ébauchant en certains points des ponts.

Dans les lésions de PIN de haut grade, on distingue quatre types architecturaux : tufting, plat, cribiforme, micropapillaire.

Caractères cytonucléaires

1. *Taille, forme et position du noyau* : une nucléomégalie ainsi qu'une anisocaryose, plus marquées dans les lésions de PIN de haut grade, sont présentes. Le noyau perd sa polarité et a tendance à migrer vers le pôle apical de la cellule.

2. *Le nucléole* : dans les lésions de PIN de haut grade, les nucléoles sont géants, quelquefois multiples et hyper-éosinophiles. Dans les lésions de PIN de bas grade, les nucléoles sont rarement visibles.

3. *La chromatine* : la chromatine est normale dans les lésions de PIN de bas grade mais de densité augmentée, compactée avec tendance à la condensation en périphérie, près de la membrane nucléaire, dans les lésions de PIN de haut grade.

4. *Le cytoplasme* prend une teinte basophile.

L'architecture capillaire est modifiée dans les lésions de PIN de haut grade chez l'homme (Montironi [24]).

Prolifération cellulaire et apoptose

Le taux de prolifération cellulaire, le nombre de figures de mitose et de corps apoptotiques observés dans les lésions de PIN sont supérieurs à ceux mesurés pour un épithélium bénin (Montironi [23]).

Tumeurs rares de la prostate chez l'homme. (Villers [33])

De nombreuses variantes morphologiques de carcinome prostatique ont été rapportées, représentant moins de 10% des adénocarcinomes, la plupart d'entre elles rattachées à un grade de Gleason.

- L'adénocarcinome canalaire, " ductal " ou endométrioïde, se caractérise par une prolifération tumorale floride, papillaire, cribriforme ou solide, injectant les canaux prostatiques proximaux, péri-urétraux émettant souvent des végétations papillaires dans l'urètre au niveau du veru montanum. Il est habituellement découvert à un stade évolué sans augmentation du taux des PSA. Cette tumeur est classée en grade 4 voire 5 dans le cas de comédo-nécrose et le pronostic est jugé plus défavorable que celui de la forme classique.

- Le carcinome mucineux (colloïde) : par définition, au moins 25% de la tumeur doit être constitué par un matériel mucineux extra cellulaire dans lequel flottent des cellules ou des amas tumoraux . Ces carcinomes sont de grade 4, avec souvent présence de métastases osseuses.

- Le carcinome à cellules indépendantes (carcinome à cellules en bague à châton) a un aspect morphologique identique à ceux d'origine digestive. Au moins 50 % des cellules tumorales doivent avoir cet aspect. Les cellules expriment les PSA et la PAP et contiennent ou non des mucines intracytoplasmiques. Ces carcinomes sont de grade 4 ou 5 et leur pronostic est sombre.

- Les carcinomes épidermoïdes correspondent le plus souvent à des carcinomes adéno-squameux et surviennent après radiothérapie ou traitement hormonal. Ils sont réfractaires à l'androgéno-déprivation. Le système de Gleason ne peut s'appliquer.

- Le carcinome sarcomatoïde : il s'agit en fait de la composante à cellules fusiformes d'un adénocarcinome classique. Les cellules tumorales expriment les marqueurs épithéliaux et les marqueurs prostatiques PSA et PAP. Le pronostic est sombre avec une survie de moins de 48 mois. Le grade de Gleason est de 5.

- Le carcinome à cellules transitionnelles primitif prostatique est exceptionnel. Il se développe à partir des canaux prostatiques péri-urétraux, la vessie étant normale. Le diagnostic est plus

souvent porté sur résection transurétrale prostatique que sur ponction/biopsie prostatique. Ce carcinome primitif est à distinguer de l'extension intra prostatique d'un carcinome à cellules transitionnelles de la vessie ou de l'urètre. Le système de Gleason ne peut s'appliquer.

Les carcinomes indifférenciés à petites cellules (CPC) ou carcinomes neuro-endocrines peu différenciés : identiques morphologiquement à ceux des autres organes, ils sont de mauvais pronostic, avec une survie de moins de 2 ans. Quelques cas ont été rapportés associés à un syndrome paranéoplasique. Ils sont classés grade 5.

Autres variantes

Le carcinome adénoïde kystique, le carcinome à cellules basales et le carcinome pseudo-lympho épithélial sont rarissimes. Enfin, il existe des formes trompeuses comme l'adénocarcinome d'aspect atrophique, ou pseudo-hyperplasique.

Annexe C : Document destiné à enregistrer les prélèvements

N° anapath :
N°
prostate :



Race :	Age :	Decoupe :	le /
Castré : oui non		/ 199	
date et heure de la mort :	 cassettes	
circonstances de la mort :			
date et heure du prélèvement :			
bilan de l'autopsie :			

Aspect macroscopique de

la prostate :

Poids :
Dimensions crâniocaudale :
 dorsoventrale :
 transversale :

Remarques :

Inclusion en paraffine le / ..

TOULOUSE, 2001

NOM : ROSSIGNOL

PRENOM : ANNE

TITRE : PREVALENCE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DE LA PROSTATE DU CHIEN - ANALOGIE AVEC L'HOMME

RESUME :

Introduction : Le cancer de la prostate est fréquent dans l'espèce humaine. L'adénocarcinome est la forme la plus fréquente, la lésion précancéreuse associée est appelée néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN). Les recherches en cours sur les moyens de traiter et de prévenir cette maladie nécessitent un modèle animal. Chez le chien de plus de 7 ans, des lésions de PIN et de cancer ont été observées respectivement dans 55% et 9% des cas. Ces résultats sont controversés.

Matériel et méthode : Dans l'objectif de déterminer si le chien peut être un tel modèle, notre étude porte sur l'analyse histologique de 22 prostatites de chiens âgés de plus de 7 ans euthanasiés ou morts sans signe clinique d'atteinte prostatique. La description de l'histologie normale ainsi que la nature et la prévalence des lésions cancéreuses et précancéreuses sont déterminées après l'examen systématique en coupes étagées des sections colorées à l'hémalum-éosine pour chaque prostate. Pour un petit nombre de blocs, un marquage immunohistochimique (MIB1 et CK34betaE12) a été réalisé.

Résultats : L'épithélium normal de la prostate du chien présente des différences avec celui de l'homme. Le noyau est hyperactif et son aspect se rapproche de celui des vésicules séminales de l'homme. La couche cellulaire basale des acini est indiscernable en coloration simple, elle est observée après marquage immunohistochimique dans les lésions d'atrophie et de façon très rare et discontinue dans l'épithélium normal. Dans notre étude, la prévalence de cancer est nulle, celle de PIN de haut grade l'est également, mais quatre foyers douteux de PIN de bas grade ont été observés.

Discussion : Chez le chien, la prévalence du cancer de la prostate et des lésions précancéreuses telles que décrites chez l'homme est faible. Le chien ne semble donc pas un modèle adéquat pour l'étude du cancer spontané de la prostate.

MOTS CLES : CHIEN - PROSTATE - HISTOLOGIE - CANCER - NEOPLASIE INTRA EPITHELIALE PROSTATIQUE

ENGLISH TITLE : PREVALENCE OF CANINE PROSTATE CANCER AND OF ITS PRECURSOR - ANALOGY WITH THE MAN

ABSTRACT :

Introduction : Prostate cancer occurs frequently in humans. Prostate adenocarcinoma is the most common form and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) is the most likely precursor. To improve prevention and treatment of human prostate cancer, a valuable animal model is needed. In dogs over 7 years old, high grade PIN and cancer were detected respectively in 55% and 9% of cases. These results are controversial.

Materials and methods : To determine if the dog could be a valuable model, we evaluated 22 prostatites from dogs over 7 years old that had no clinical evidence of prostatic disease. The description of the normal epithelium and the prevalence of both PIN and cancer were determined by systematic evaluation of hematoxylin/eosin stained serial tissue sections. Immunohistochemistry (MIB1 and CK34 beta E12) was performed for a small number of tissue sections.

Results : The normal epithelium of the canine prostate shows some differences with its human counterpart. The nucleus is vesicular and is similar in this way to the nucleus of the epithelium of human seminal vesicles. The basal cell layer was not seen with hematoxylin/eosin staining. Immunohistochemistry (CK34 beta E1) allowed to discern the basal cell layer in atrophic lesions but rarely and with disruption in normal epithelium. In our study, there were no cases with cancer or high grade PIN. There were four foci where low grade PIN was suspected.

Discussion : The prevalence of canine prostate cancer and of its precursor is absent in our series. It seems that the dog is not a valuable model for study of spontaneous prostate cancer and its precursor.

KEY WORDS : DOG - PROSTATE - HISTOLOGY - CANCER - PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA