

Histologie et immunohistochimie de la prostate du chien. Validité du modèle animal pour l'étude des lésions précancéreuses

° A. ROSSIGNOL, °° A. VILLERS, °°° V. MOLINIÉ, °°°° C. MAZEROLLES, °°°°° M. PRADÈRE et °°°°°° M. DELVERDIER

° Vétérinaire, 760 route des Crêtes, F-31380 Gagnague

°° Service d'Urologie, Hôpital Huriez, CHRU F-59037 Lille Cedex

°°° Service de pathologie, Hôpital Foch, 40 rue worth, F-92150 Suresnes

°°°° Service d'anatomo-pathologie, CHU Purpan, Place du docteur Baylac, F-31059 Toulouse cedex 3

°°°°° Laboratoire d'anatomie pathologique, 23 rue laganne, F-31300 Toulouse

°°°°°° École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des capelles, F-31076 Toulouse cedex 3

RÉSUMÉ

Objectifs : Cette étude porte sur les lésions précancéreuses (néoplasie intraépithéliale prostatique ou PIN pour Prostatic Intraepithelial Neoplasia) et cancéreuses de la prostate du chien en vue de déterminer si le chien peut être un modèle animal du cancer de la prostate de l'homme.

Matériel et méthode : Notre étude porte sur l'analyse histologique de 22 prostates 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 sériées des sections colorées à l'hémalum-éosine pour chaque prostate. Une évaluation de l'expression immunohistochimique de l'épitope Ki-67 ainsi que celle de la cytokeratine ont été réalisées.

Résultats : L'épithélium normal de la prostate du chien présente des différences avec celui de l'homme. Le noyau est vésiculeux et son aspect se rapproche de celui des vésicules séminales de l'homme. La couche des cellules basales est rarement observée en coloration histologique standard hémalum/éosine, exception faite de quelques cellules isolées, ce qui est confirmé par le marquage immunohistochimique qui la met en évidence de façon très rare et discontinue dans l'épithélium normal. Par contre, elle est nettement visible et continue dans les lésions d'atrophie. Dans notre étude, la prévalence de cancer est nulle, celle de lésions précancéreuses de néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade l'est également. Les quatre foyers douteux en histologie conventionnelle se sont avérés être des foyers d'atrophie, après étude immunohistochimique.

Conclusion : 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 de l'homme.

MOTS-CLÉS : chien - prostate - histologie - cancer - Néoplasie Intra Épithéliale Prostatique.

SUMMARY

Histological and immunohistochemical study of the canine prostate. Is the dog a valuable model for the study of the precursor of the human prostate cancer ? By A. ROSSIGNOL, A. VILLERS, MD, PhD, V. MOLINIÉ MD, C. MAZEROLLES MD, M. PRADÈRE and M. DELVERDIER, DVM, PhD, E.C.V.P.

Introduction : In this study, prostate cancer of the dog and its precursor, the prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), are investigated to determine if the dog could be a valuable model of the human prostate cancer.

Materials and methods : 22 prostates from dogs over 7 years old that had no clinical evidence of prostatic disease were evaluated. 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 (epitope Ki 67 and cytokeratin) was performed.

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 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. Four foci, where low grade PIN was suspected with hematoxylin/eosin staining, were in fact atrophic lesions after immunohistochemistry.

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

KEY-WORDS : dog - prostate - histology - neoplasm - Prostatic Intraepithelial Neoplasia.

Introduction

Un modèle animal présentant spontanément et fréquemment le cancer de la prostate serait un outil important pour les recherches en cours sur les moyens de prévenir et de traiter l'adénocarcinome prostatique chez l'homme. Cependant peu d'espèces animales s'avèrent être de bons modèles expérimentaux [41] : les primates ne sont que très rarement atteints de cancer de la prostate, et les rongeurs ne présentent pas spontanément cette affection [31]. Le chien est le seul animal

sujet de façon spontanée à l'adénocarcinome prostatique (un cas d'adénocarcinome a été décrit chez un chat [14]).

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 [5, 13, 19]. Sa prévalence parmi les affections prostatiques varie selon les auteurs. KRAWIEC [18] observe une prévalence de 7 % (13 cas sur 177), sans que les tranches d'âge soient précisées. Elle peut être surestimée en cas de tumeur vésicale envahissant la région cervico-prostatique [17, 29]. L'adénocarcinome de la

prostate est le type de tumeur le plus fréquemment rencontré [19, 13, 5]. Des lésions précancéreuses (Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)) ont été décrites en 1997 [39]. Des études antérieures ont étudié la nature des lésions cancéreuses [30, 19], sans référence à l'observation de lésions précancéreuses. Ces lésions de PIN ont été recherchées et retrouvées chez le chien [39] par analogie avec celles décrites chez l'homme depuis 1986 [21].

En France, chez l'homme, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent avec 26000 nouveaux cas diagnostiqués par an (33500 nouveaux cas de cancers colo-rectaux et 22000 nouveaux cas de cancers du poumon hommes et femmes confondus, 34000 nouveaux cas de cancers du sein). L'adénocarcinome de la prostate est une maladie fréquente. 9 % de la population masculine développe un cancer de prostate au cours de sa vie ; 95 % des tumeurs malignes de la prostate sont des adénocarcinomes [12, 11]. La prévalence histologique moyenne entre 55 et 70 ans est de 40 % [36]. La seule lésion pour laquelle a été démontré un rôle prédisposant au cancer est la lésion communément désignée par le sigle PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) ou dysplasie intracanalalaire de haut grade [21]. Le terme de dysplasie introduit par McNEAL [21] en 1986 pour désigner les anomalies de la couche cellulaire épithéliale des canaux et des acini prostatiques, a été remplacé en 1989 par le terme de PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia), proposé par BOSTWICK [7]. Sa prévalence varie de 0,7 à 36 % en fonction des séries, des grades retenus, des populations étudiées (générale vs urologique), des pays, ou des types de prélèvements étudiés (biopsies vs prostatectomies) [25]. La prévalence des lésions de PIN de haut grade augmente avec l'âge, elle est estimée à 23 % avant 50 ans [33], elle précède la survenue d'un cancer de 5 ans. La présence isolée de PIN de haut grade sur des biopsies est associée dans 48 % à 82 % des cas à un cancer [21, 32, 42, 37].

Les lésions de PIN sont définies [34, 25] par une atteinte de la couche cellulaire épithéliale des canaux et des acini prostatiques, caractérisée par une augmentation du nombre de couches cellulaires et par des anomalies cytonucléaires. Cette atteinte est le plus souvent étendue, pluri-focale, réalisant des atteintes segmentaires. Les lésions de PIN [34, 21] 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, on parle de PIN de bas grade (grade 1) et de haut grade (grades 2 et 3). Seules les lésions de PIN de haut grade doivent être prises en considération [25]. 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 par la recherche d'anomalies histologiques ou moléculaires. De plus, la connaissance de telles lésions ouvre des perspectives thérapeutiques et préventives : la quantification des PIN sur des pièces d'exérèse chirurgicale pourrait permettre d'évaluer l'efficacité d'agents chimiothérapeutiques ou chimio-préventifs [28].

Chez le chien, en s'aidant des descriptions des lésions observées chez l'homme, des lésions précancéreuses ont été recherchées lors d'études nécropsiques chez des chiens clini-

quement indemnes de cancer prostatique [39, 3]. Une première étude chez des chiens non castrés de plus de sept ans [39] a montré une prévalence de 55 % des lésions de PIN (6/11). Dans une autre étude, réalisée rétrospectivement sur des prostates de chiens militaires, les mêmes auteurs [3], ont trouvé que seules 3 % des prostates contenaient des lésions de PIN de haut grade (6/199). Ils ont aussi montré [38] une forte incidence de lésions de PIN associé au cancer de la prostate dans 29 prostates de chiens cliniquement tumorales. D'après ces auteurs, les caractéristiques des lésions de PIN chez le chien sont similaires à celles rencontrées chez l'homme. La couche des cellules basales est intacte dans l'épithélium normal et interrompue dans les lésions de PIN. L'index de prolifération et la densité capillaire sont intermédiaires pour les lésions de PIN entre les valeurs mesurées pour un épithélium normal et un adénocarcinome.

Ces observations ont conduit le groupe de travail de WATERS [38, 39, 40] à considérer que le chien pouvait être un bon modèle animal de lésions précancéreuses de la prostate. Cependant, le taux élevé observé par WATERS [39] de lésions de PIN (55 %), n'intéresse qu'un nombre restreint d'animaux (11 chiens) et la description anatomo-pathologique de ces lésions a été extrapolée à partir de celle de l'homme.

Avant d'envisager le chien comme un modèle expérimental de lésions précancéreuses, ces constatations nécessitent d'être confirmées par d'autres études portant sur des séries plus nombreuses, et par d'autres équipes, à la fois pour ce qui est de la description histologique et ce qui est de la prévalence des lésions cancéreuses et précancéreuses de la prostate du chien. 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.

Matériel et méthode

Toutes les prostates ont été prélevées sur des chiens non castrés de plus de 7 ans, euthanasiés ou morts à l'École 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.

La technique de prélèvement a été mise au point après l'étude de l'anatomie prostatique [2, 4, 10, 22, 23]. 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. Chaque prostate est immergée dans du formol pendant au moins 2 jours et au maximum 5 jours. Les prostates sont sectionnées transversalement, perpendiculairement à l'axe de l'urètre à 3-4 mm d'intervalle. Elles sont recoupées sagittalement sur la ligne médiane pour tenir dans la cassette si nécessaire. Après fixa-

tion dans du formol à 10 %, les pièces ont été techniquées selon les méthodes histologiques usuelles. Après inclusion en paraffine, des sections de 5 µm ont été colorées à l'hémalum éosine (HE). Les critères histologiques et cytologiques utilisés pour la recherche de lésions de PIN et d'adénocarcinome chez le chien ont été identiques à ceux utilisés chez l'homme [25].

L'étude immunohistochemie a été réalisée sur des lames en paraffine, obtenues après recoupe à 5µm des blocs présentant des foyers de PIN ou des foyers suspects de cancer, selon les techniques usuelles, pour 20 cas à l'aide du marqueur de prolifération cellulaire Ki67 (MIB-1, Immunotech, réf.0505, Marseille, France) qui marque toutes les cellules engagées dans le cycle cellulaire et donne un bon aperçu de l'indice de prolifération, et pour 10 cas à l'aide d'un anticorps dirigé contre des cytokératines de haut poids moléculaire CK 34βE12 (CK 903, Dako, M630, Trappes, France) qui révèle la couche cellulaire basale de l'épithélium prostatique. Des témoins positifs et négatifs ont été parallèlement testés. Les résultats ont été appréciés en calculant le nombre de pourcentage de cellules positives. La présence ou l'absence de la couche cellulaire basale est recherchée sur les lames marquées par la CK 34βE12. L'architecture capillaire, modifiée dans les lésions de PIN de haut grade chez l'homme [27], n'a pas fait l'objet d'une recherche particulière chez le chien.

Résultats

L'épithélium normal des acini est cylindrique, unistratifié, composé de cellules à gros noyau ovalaire et basal et à cytoplasme éosinophile sombre et granuleux (photo 1). La chromatine est grossière et vésiculeuse et présente fréquemment des condensations en périphérie de la membrane nucléaire pouvant évoquer des nucléoles de petite taille de moins de 1µm. Cet aspect du noyau, présent dans la plupart des cellules de l'épithélium hyperplasique, est à distinguer de la présence de nucléoles denses et volumineux, observés dans les lésions de PIN. Cet aspect de l'épithélium chez le chien présente certaines ressemblances avec celui des vésicules séminales de l'homme où le noyau est également vésiculeux.

A l'inverse de ce qui est observé chez l'homme, où la couche basale est observée en coloration standard au niveau des glandes prostatiques normales, chez le chien, la couche des cellules basales est rarement observée et toujours de façon discontinue. Sans autre coloration, son existence même pourrait être remise en question. Dans les foyers d'atrophie, pouvant à tort être interprétés comme des foyers de cancer, après marquage par la CK34βE12, les cellules basales bordant les acini sont présentes de façon nette (photos 2 et 3).

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 caractère discontinu dans l'épithélium glandulaire des glandes prostatiques normales.

Les foyers d'hyperplasie épithéliale s'accompagnent d'un épaississement de l'épithélium qui devient frangé, res-

ponsable de l'augmentation du volume de la glande. L'épithélium bordant les glandes présente toujours le même aspect que celui de la prostate normale.

Dans les foyers d'atrophie, à faible grossissement, les glandes paraissent petites et denses, l'épithélium s'aplatit. A plus fort grossissement, les cellules présentent des noyaux plus denses et des cytoplasmes presque inexistantes. Cet aspect, à faible grossissement, peut faire évoquer un adénocarcinome ; la persistance d'une l'architecture lobulaire, l'absence d'atypies nucléaires et l'aspect fibreux et inflammatoire du stroma autour des acini, et la persistance de cellules basales, permettent de faire la différence.

L'index de prolifération étudié à l'aide du marqueur Ki67 (anticorps MIB1), montre un index de prolifération très variable d'une lame à l'autre. Il est absent sur de nombreuses lames et faible en nombre de cellules marquées 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 reste modéré.

Aucun foyer de PIN n'a été observé sur les 22 prostates, mais 4 prostates présentaient un foyer douteux de lésion de PIN de bas grade (photos 4 et 5). En effet, les différents grades décrits chez l'homme n'étaient pas retrouvés. Au total, sur 22 prostates, aucun foyer de PIN de haut grade n'a pu être identifié, un doute subsistait quant à la présence de 4 foyers de PIN de bas grade. Mais après immunohistochemie ces foyers se sont avérés être des foyers d'atrophie.

La prévalence de cancer sur ces 22 prostates était nulle, aucun foyer n'était observé. Après analyse conventionnelle, des foyers douteux de cancer de moins de 1 mm de diamètre étaient présents sur 2 prostates sur 22. L'architecture glandulaire était conservée, il n'existait aucun des arguments histologiques permettant d'affirmer qu'il s'agissait de foyer tumoraux. Après étude immunohistochemie, avec l'anticorps anti-CK34βE12, ces foyers douteux se sont avérés être des foyers d'atrophie. Nos résultats ne retrouvent pas d'incidence élevée de PIN ou de cancer sur les chiens que nous avons étudiés. A l'inverse de WATERS et col., nous pensons que le chien ne peut être considéré, dans l'état des résultats publiés à ce jour dans la littérature, comme un modèle expérimental de lésions précancéreuses du cancer de la prostate.

Discussion

Nos résultats montrent que l'épithélium normal de la prostate du chien présente des différences histologiques importantes avec celui de la prostate de l'homme : les cellules basales, toujours présentes dans l'épithélium normal chez l'homme, sont observées de façon inconstante chez le chien ; le caractère hyperactif des noyaux chez le chien ne se retrouve pas dans l'épithélium normal chez l'homme. Ces simples observations nous amènent à nous interroger sur la validité du modèle canin. Néanmoins, 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 immunohistochemiques de l'épithélium des acini prostatiques, il conviendrait d'étudier l'histologie de la pros-

tate 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.

D'autre part, nos résultats confirment la très faible prévalence du cancer de la prostate et des lésions précancéreuses (PIN) chez le chien âgé. Cette prévalence (0/22) est proche de celles observées par d'autres équipes (2.7 % pour LEAV et 7 % pour KRAWIEC). Chez l'homme, les lésions de PIN sont présentes avant l'apparition des cancers invasifs ; l'incidence des PIN varie de 0,7 à 72% en fonction de la population étudiée (population générale versus population urologique), des grades retenus, des pays étudiés, et des types

d'étude (biopsies, autopsies) [25]. Dans une étude autopsique [33], 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

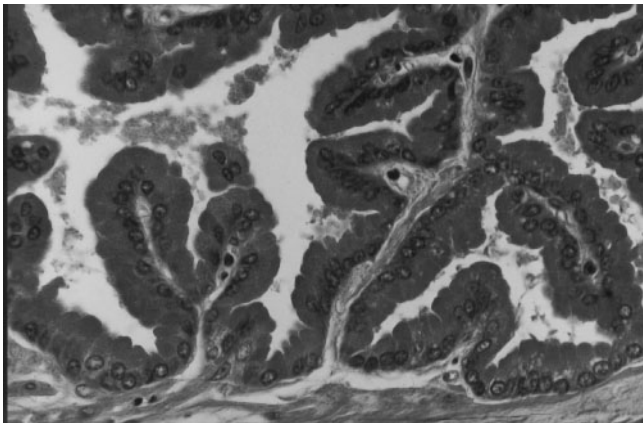
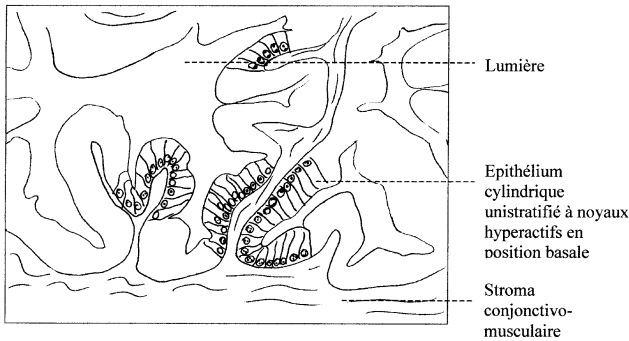


PHOTO 1. — Épithélium normal de la prostate du chien. Hémalum éosine x 400.

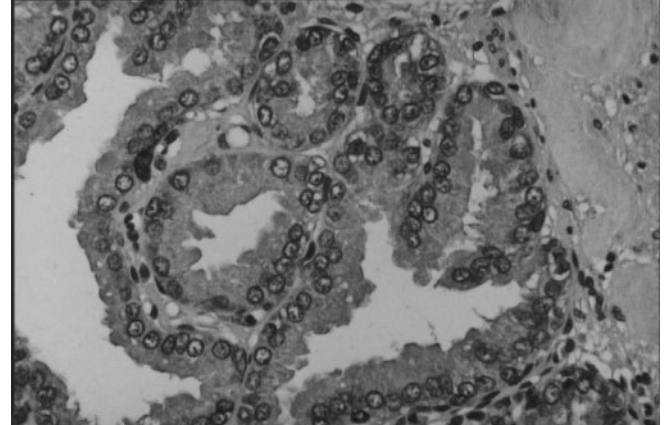


PHOTO 2. — Épithélium normal de la prostate du chien. Marquage immunohistochemique CK34BetaE12, x 400
Une à deux cellules basales, marquées en brun, sont observées entre le stroma et l'épithélium glandulaire.

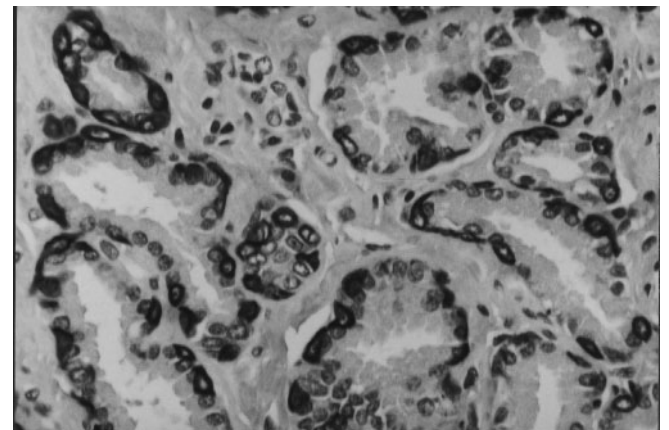
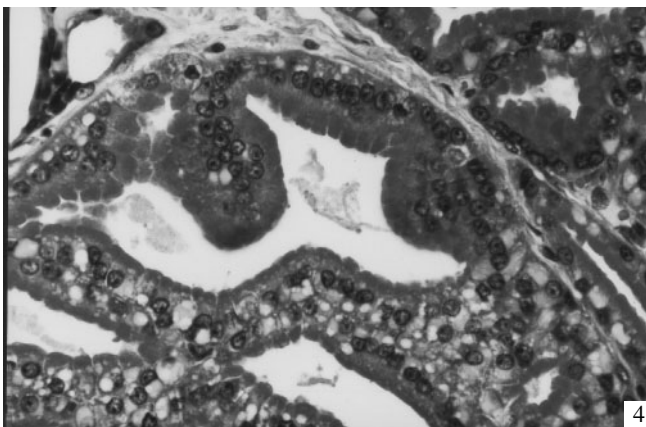
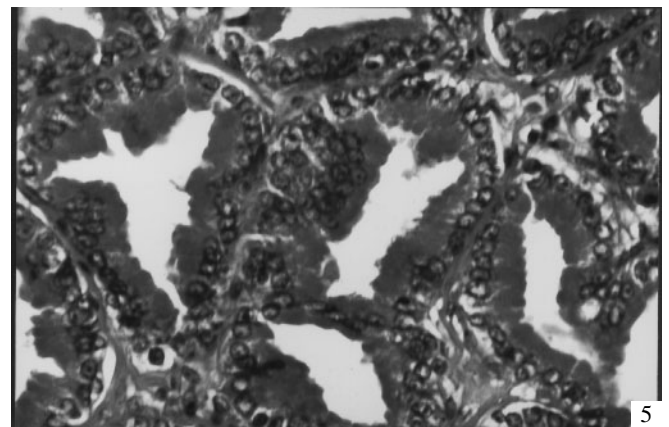


PHOTO 3. — Épithélium atrophique de la prostate du chien. Marquage immunohistochemique CK34BetaE12, x 400
Les cellules de la couche cellulaire basale, colorées en marron, sont présentes.



4



5

PHOTO 4 et 5. — Lésion douteuse de PIN de bas grade. Prostate de chien.

L'augmentation de volume du noyau, la chromatine dense avec la présence inconsistante d'un nucléole peuvent faire évoquer une lésion de PIN, mais sans certitude du fait de l'absence de plusieurs couches épithéliales.

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 [1], surtout sur matériel biopsique. Cette lésion précancéreuse peut en effet être confondue avec des lésions prolifératives bénignes comme l'épithélium des glandes de la zone transitionnelle, un foyer d'hyperplasie basale ou un foyer d'hypertrophie, ainsi qu'avec des prélèvements de vésicule séminale [25]. En pathologie humaine, la présence d'atypies nucléaires et l'interruption sans disparition de la couche des cellules basales en immunohistochimie sont des critères diagnostiques déterminants pour le diagnostic de PIN. Chez le chien, à la suite de nos observations, ces caractéristiques ne nous semblent pas suffisantes pour établir le diagnostic de PIN de haut grade. Nos résultats montrent que les noyaux de l'épithélium normal des glandes prostatiques du chien présentent les mêmes critères que les noyaux atypiques des PIN chez l'homme. Les cellules basales, difficilement identifiables ou observées de façon inconstantes dans l'épithélium normal chez le chien, ne sont pas toujours présentes après étude immunohistochimique. Leur répartition inconstante ne peut donc être considérée comme un critère histologique en faveur du diagnostic de PIN et ne peut être prise en compte dans le diagnostic différentiel du cancer. Il est dommage que dans ses articles WATERS, n'ait pas souligné le caractère hyperactif des noyaux, ni n'ait souligné l'inconstance de la couche cellulaire basale dans l'épithélium normal, ainsi que la difficulté à voir des PIN. Seul LEAV, à notre connaissance, a souligné cet état de fait [20].

La prévalence des lésions de cancer étant liée 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.

Les résultats obtenus dans notre étude remettent en question les conclusions de WATERS [40, 41] qui stipulent que le chien est un bon modèle animal du cancer de la prostate de l'homme. Bien que le chien soit une 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 immunophénotypiques dans les deux espèces. 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. Récemment, LEAV [20] a étudié le comportement de cellules de la couche cellulaire basale vis-à-vis des androgènes et ses résultats semblent montrer que les androgènes ne jouent aucun rôle dans l'initiation ou la progression du cancer de la prostate chez le chien. Le mode de développement du cancer de la prostate chez le chien serait par conséquent différent de celui de l'homme.

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 [37], elle a montré que dans 66 % des cas, l'adénocarcinome de la prostate était associé à des lésions de PIN. Ces résultats sont cependant à confirmer dans d'autres études car les critères diagnostiques pris en compte étaient identiques à ceux de l'homme.

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 xéno-greffes et l'utilisation d'animaux transgéniques sont actuellement à l'étude sur les rongeurs [41].

Conclusion

La prostate de chien présente des caractéristiques histologiques différentes de celle de l'homme. Elle est probablement beaucoup moins exposée chez le chien au cancer et aux lésions précancéreuses (PIN) que chez l'homme. Notre étude montre que les critères histologiques permettant de définir les lésions de PIN de haut grade en pathologie humaine, ne peuvent pas être transposés chez le chien. 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 par d'autres études sur une population de chiens plus jeunes pour la description histologique du parenchyme prostatique du chien et sur une plus grande population pour l'étude de prévalence du cancer et des lésions précancéreuses.

Références

1. — ALGABA F. : Diagnosis limits in precursor lesions of prostatic cancer. *Eur. Urol.*, 1996, **30**, 212-221.
2. — ANDERSON W.D. et ANDERSON B.G. : Atlas of canine anatomy, 1230 pages Lea and Febiger, Malvern (Pennsylvania), 1994.
3. — AQUILINA J.W., MCKINNEZ L.A., PACELLI A., RICHMAN L.K., WATERS D.J., THOMPSON I., BURGHARDT W.F. et BOSTWICK D.G. : 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, 951 pages, Vigot, Paris, 1990.
5. — BARSANTI J.A. et FINCO D.R. : Prostatic diseases. In : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. : Textbook of veterinary internal medicine. 4th ed., WB Saunders, Philadelphia, 1995, 1662-1685.
6. — BOSTWICK D.G. : High grade prostatic intraepithelial neoplasia : the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer*, 1995, **75** supplement, 1823-1836.
7. — BOSTWICK D.G. : Prostatic intra-epithelial neoplasia (PIN) : current concepts. *J. Cell. Biochem.*, 1992, suppl 16H, 10-19.
8. — BRAWER M.K., BIGLER S.A., SOHLBERG O.E., NAGLE R.B. et LANGE P.H. : Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991, **38**, 103-107.
9. — DAVIDSON D., BOSTWICK D.G., QIAN J., WOLLAN P.C., OESTERLING J.E., RUDDERS R.A., SIROKY M. et STILMANT M. : Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma : predictive accuracy in needle biopsies. *J. Urol.*, 1995, **154**, 1295-1299.

10. — EVANS H.E. : Miller's anatomy of the dog, Third edition, 1113 pages, WB Saunders, Philadelphia, 1993.
11. — GILLILAN F.D. et KEY C.R. : Male genital Cancers. *Cancer*, 1998, **75**, 295-315.
12. — GROSCLAUDE P., MENEGOZ F., SCHAFFER P., MACE LESEC'H J., ARVEUX P., LEMAB G., SOULIE M. et 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 A.M. et MILLER L.M. : Prostatic carcinoma in dogs. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 1983, **5**, 647-653.
14. — HUBBARD B.S., VULGAMOTT J.C. et LISKA W.D. : Prostatic adenocarcinoma in a cat. *JAVMA*, 1990, **197**, 1493-1494.
15. — JONES T.C. et HUNT R.D. : Veterinary pathology, fifth edition, 1792 pages, Lea and Febiger, Philadelphia, 1983.
16. — JUBB K.V.F., KENNEDY P.C. et PALMER N. : The male genital system. In Pathology of domestic animals, third edition, vol 3, Academic Press, Orlando, 1985, 450-455.
17. — KENNEDY C.P. : Pathology of lower urinary tract and prostate. In LING G.V. : Lower urinary tract diseases of dogs and cats, Mosby, London, 1995, 108-113.
18. — KRAWIEC D.R. et HEFLIN D. : Study of prostatic diseases in dogs : 177 cases (1981-1986). *JAVMA*, 1992, **200**, 1119-1122.
19. — LEAV I. et LING G.V. : Adenocarcinoma of the canine prostate. *Cancer*, 1968, **22** (6), 1329-1345.
20. — LEAV I., SCHELLING K.H., ADAMS J.Y., MERK F.B. et ALROY J. : Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *Prostate*, 2001, **48** (3), 210-224.
21. — Mc NEAL J.E. et BOSTWICK D.G. : Intraductal dysplasia : a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol.*, 1986, **17**, 64-71.
22. — Mc NEAL J.E. : Relationship of the origin of benign prostatic hypertrophy to prostatic structure of man and other mammals. In HINMAN F. Jr (ed) : Benign prostatic hypertrophy, Springer-Verlag, New-York, 1983 : 152-166.
23. — Mc NEAL J.E. : Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. N. Amer.*, 1990, **17** (3), 477-486.
24. — MOLINIE V., VIEILLEFOND A., COCHAND-PRIOU B., DAUGE-GEFFROY M.-C., LEFRERE-BELDA M.-A., DE FROMONT M., LESOURD A., TOUBLANC M., BERGER N., BOUVIER R. et VILLERS A. Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques. *Ann Pathol*, 1999, **19**, 549-556.
25. — MOLINIE V. : Néoplasie intra-épithéliale (PIN) prostatique. Diagnostic et conduite à tenir. *Ann Pathol*, 2001, **21**, 245-254.
26. — MONTIRONI R., GALLUZZI C.M., DIAMANTIL., TABORRO R., SCARPELLI M. et PISANI E. : 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.
27. — MONTIRONI R., GALLUZZI C.M., DIAMANTIL., TABORRO R., SCARPELLI M. et 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.
28. — MONTIRONI R. : Precursors of prostatic cancer : progression, regression and chemoprevention. *Eur. Urol.*, 1996, **30**, 133-137.
29. — MOULTON E.J. : Tumors in domestic animals, third edition, 672 pages, University of California Press, Berkeley, 1990.
30. — O'SHEA J.D. : Studies on the canine prostate gland II. Prostatic neoplasms. *J. Comp. Pathol.*, 1963, **73**, 244-252.
31. — PYLKKÄNEN L., MÄKELÄ S. et SANTII R. : Animals models for the preneoplastic lesions of the prostate. *Eur. Urol.*, 1996, **30**, 243-248.
32. — RAVIV G., JANSSEN T., ZLOTTA A.R., DESCAMPS F., VERHEST A. et SCHULMAN C.C. : Prostatic intraepithelial neoplasia : influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J. Urol.*, 1996, **156**, 1050-1055.
33. — SAKR W.A., HAAS G.P. et CASSIN B.F. : The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J. Urol.*, 1993, **150**, 379-385.
34. — VIEILLEFOND A., BERGER N., DAUGE-GEFFROY M.C. et SAINT ANDRE J.P. : Adénose et dysplasie prostatique quelle définition ... Pour quelle signification ? *Ann. Pathol.*, 1993, **13**, 85-87.
35. — VILLERS A., MCNEAL J.E., FREIHA F.S. et STAMEY T.A. : Multiple Cancers in the Prostate, Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer*, 1992, **70**, 2313-2318.
36. — VILLERS A., SOULIE M., HAILLOT O. et 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.
37. — VILLERS A. et MOLINIE V. : Indication et stratégie de nouvelles biopsies après diagnostic de Néoplasie Intra-épithéliale Prostatique (PIN). *Progrès en Urologie*, 2000, **10**, 1267-1270.
38. — WATERS D.J., HAYDEN D.W., BELL F.W., KLAUSNER J.S., QIAN J. et BOSTWICK D.G. : Prostatic intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. *Prostate*, 1997, **30**, 92-97.
39. — WATERS D.J. et BOSTWICK D.G. : Prostatic intraepithelial neoplasia occurs spontaneously in the canine prostate. *J. Urol.*, 1997, **157**, 713-716.
40. — WATERS D.J. et BOSTWICK D.G. : The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. *Anticancer Research*, 1997, **17**, 1467-1470.
41. — WATERS D.J. : First International Workshop on Animal Models of Prostate Cancer. *Prostate*, 1998, **36**, 45-67.
42. — WEINSTEIN M.S. et EPSTEIN J.I. : Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum. Pathol.*, 1993, **24**, 624-629.