




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Proliférations histiocytaires canines. D'après une étude épidémiologique, clinique et génétique de 100 cas de sarcome histiocytaire chez le Bouvier bernois[☆]

Canine histiocytic proliferations. From an epidemiological, clinical, and genetic study of 100 histiocytic sarcomas in the Bernese mountain dog breed

C. André^{a,*}, J. Abadie^b, B. Hedan^a, C. de Brito^a,
M. Lagadic^c, A. Poujade^d, P. Devauchelle^e

^a UMR 6061, institut de génétique et développement, faculté de médecine, CNRS/université de Rennes-1, 2, avenue du Pr-Léon-Bernard, 35043 Rennes cedex, France

^b Unité d'anatomie pathologique, École nationale vétérinaire agro-alimentaire et de l'alimentation Nantes-Atlantique, BP 40706, 44307 Nantes cedex 3, France

^c Laboratoire Idexx Alfort, 17, allée Jean-Baptiste-Preux, 94140 Alfortville, France

^d LAPVSO, 129, route de Blagnac, 31201 Toulouse cedex 02, France

^e Centre anticancéreux, École nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA), 7, avenue du Général-de-Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

Reçu le 21 juillet 2009 ; accepté le 25 février 2010

Disponible sur Internet le 1 avril 2010

MOTS CLÉS

Chien ;
Génétique ;
Histiocytes ;
Sarcome
histiocytaire ;
Cancer

Résumé Les proliférations histiocytaires canines comptent à l'heure actuelle plusieurs entités distinctes sur le plan épidémiologique, clinique et pathologique. Cet article est consacré au sarcome histiocytaire disséminé, précédemment appelé histiocytose maligne, pour lequel une étude sur la recherche de ses bases génétiques est en cours au CNRS de Rennes. Nous présenterons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pathologiques de cette affection, obtenues grâce à l'analyse de 100 cas de sarcomes histiocytaires chez le Bouvier Bernois. L'âge moyen des chiens, au moment du diagnostic, est de six ans et demi, mâles et femelles étant également atteints et la moyenne de leur durée de vie après le diagnostic n'est que de 49 jours. Nous exposerons les données obtenues consécutives à l'analyse d'un arbre généalogique

[☆] Crédits de formation continue. - La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf.sommaire).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.andre@univ-rennes1.fr (C. André).

de plus de 300 Bouviers bernois dont nous avons extrait les ADN pour les études génétiques en cours. Nous proposons un mode de transmission oligogénique et montrons que dans les familles de Bouviers bernois présentant un ou des chiens atteints de sarcome histiocytaire, les risques de développer d'autres cancers sont accrus.

© 2010 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Dog;
Genetics;
Histiocytis;
Histiocytic sarcoma;
Cancer;
Model

Summary Canine histiocytic diseases are divided into several entities owing to their epidemiological, clinical, and pathological characteristics. This article focuses on the disseminated histiocytic sarcoma, previously termed malignant histiocytosis, for which the search of the genetic bases is ongoing in the CNRS of Rennes. We will present epidemiological, clinical, and histopathological characteristics of the condition owing to the in-depth analysis of 100 cases of histiocytic sarcoma-affected Bernese mountain dogs. The mean age of onset was 6.5 years, males and females being equally affected. The lifespan after diagnosis has been estimated to be 49 days. Moreover, we present the data obtained by the analysis of a large pedigree of more than 300 dogs for which DNA is being analyzed. We propose an oligogenic transmission mode of this cancer and show an elevated frequency of other cancer types in related dogs of the family in the Bernese mountain dog breed.

© 2010 AFVAC. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Du fait de l'histoire de l'espèce canine, les nombreuses races, créées par l'homme, constituent autant d'isolats génétiques dans lesquels ségrègent, parfois avec de très fortes fréquences, de nombreuses maladies spécifiques de races. Certaines sont homologues de maladies orphelines ou de maladies complexes rencontrées chez l'homme, pour lesquelles les bases génétiques restent encore inconnues. Le chien représente alors un modèle unique pour en déterminer les bases génétiques car les méthodes de recherche de gènes sont plus faciles à aborder dans les isolats génétiques que représentent les races de chiens, plutôt que dans une population panmictique et hétérogène comme l'espèce humaine [1–4]. Par ailleurs, la médecine vétérinaire donne une place de plus en plus importante aux maladies génétiques avec la possibilité qui s'ouvre de proposer des tests génétiques de diagnostic ou de dépistage. Les travaux sur le génome du chien, par la cartographie de plus de 10 000 marqueurs sur les chromosomes canins, ont constitué les bases de la connaissance de ce génome ; grâce à ces acquis, le séquençage du génome canin a été récemment achevé, [5–7] et actuellement, l'intérêt du chien pour la recherche biomédicale ne cesse de croître [8].

Le chien représente donc un excellent modèle pour l'étude des bases génétiques de maladies d'intérêt pour l'Homme, et ce, particulièrement pour les cancers, du fait de leur caractère spontané chez le chien, de leur spécificité raciale et de leur fréquence élevée au sein de races prédisposées [9,10]. Parmi ces cancers d'intérêt chez l'Homme et le chien, le sarcome histiocytaire est une affection à prédisposition raciale importante dans quelques races comme le Bouvier bernois, le Rottweiler ou les Retrievers. Les Bouviers bernois sont particulièrement touchés par cette tumeur et leur espérance de vie a diminué de deux à trois ans depuis ces 20 dernières années à cause de la fréquence des cancers et particulièrement du sarcome histiocytaire. Dès 1986, Moore et Rosin [11] avaient décrit le caractère familial de ce cancer et, en 1995, Padgett et al. [12] ont proposé un mode

de transmission multigénique de cette affection. Actuellement, en France, 80% des histiocytoses sont diagnostiquées chez le Bouvier bernois et près de 20% de l'effectif de cette race seraient atteints de sarcome histiocytaire [13].

Au laboratoire du CNRS de Rennes, où les bases génétiques de nombreuses affections héréditaires homologues entre le chien et l'Homme sont recherchées, la méthodologie consiste tout d'abord à bien caractériser la maladie par une description clinique et histologique détaillée. Cette étape, au-delà des diagnostics réalisés par les vétérinaires traitants et référents, est réalisée par l'analyse de questionnaires clinique et épidémiologique et par la description précise histologique des lésions. Il s'en suit alors une approche génétique qui débute par la collecte de prélèvements de chiens atteints et de leurs apparentés sains ou atteints, ainsi que de chiens indemnes considérés comme témoins, et par la constitution d'un arbre généalogique. Les analyses génétiques proprement dites, dans ce cas, analyses d'association, visent à comparer les génomes des chiens sains et des chiens atteints, au sein d'une même race. Ces analyses nécessitent de disposer, dans le cas de maladies complexes comme les cancers, d'au moins 100 chiens atteints, parfaitement caractérisés sur le plan clinique, et 100 chiens sains [14].

Nous rapportons ici les résultats d'une étude approfondie visant à définir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le mode de transmission génétique du sarcome histiocytaire chez le Bouvier bernois, à partir d'un arbre généalogique de plus de 300 chiens et de l'analyse clinique de 100 Bouviers bernois atteints, venant de France et des pays limitrophes.

Les proliférations histiocytaires canines

Les proliférations histiocytaires tiennent une place particulière en cancérologie vétérinaire, par leur incidence pour certaines (comme l'histiocytome cutané) ou leur gravité clinique pour d'autres (telles que les tumeurs histiocy-

taires malignes). Elles regroupent une grande diversité de maladies, puisqu'elles s'appliquent non pas à une seule cellule, mais à toutes celles désignées par le terme général d'« histiocytes ». L'histiocyte est une dénomination qui désigne en fait plusieurs types de cellules leucocytaires qui dérivent de précurseurs hématopoïétiques communs et qui résident dans les tissus. Ces cellules exercent leur activité de défense immunitaire par leur capacité de phagocytose (macrophages) et/ou de présentation antigénique (cellules de Langerhans et cellules dendritiques) [15–18]. Grâce aux recherches de Moore à l'Université de UC Davis, aux États-Unis, les proliférations histiocytaires canines ont pu être différenciées sur le plan clinique, histologique et immunohistochimique [19–23].

L'histiocytome cutané du chien ou langerhansome

Cette tumeur, qui procède d'une prolifération néoplasique bénigne des cellules de Langerhans, représente plus de 10 % des tumeurs cutanées canines. Elle est plus fréquente chez les jeunes chiens et survient, dans la moitié des cas, dans les deux premières années de vie. Toutes les races peuvent être touchées. La tumeur se présente sous forme d'un nodule ferme, le plus souvent isolé, couramment alopecique, préférentiellement situé sur le museau, le pavillon auriculaire, les membres et le scrotum. Elle régresse spontanément au bout de quelques semaines et une excision chirurgicale est curative. Une forme multiple, plus anecdotique, existe, ainsi que de rares formes non régressives.

Les histiocytoses réactionnelles : cutanée et systémique

L'histiocytose cutanée canine serait une prolifération réactionnelle des cellules dendritiques du derme, survenant dans un contexte de dérégulation du système immunitaire et non dans le cadre d'un processus néoplasique. Les cellules histiocytaires présentes dans les lésions ont d'ailleurs une morphologie normale et l'infiltrat tissulaire ressemble à un granulome inflammatoire. Cliniquement, des nodules cutanés (rarement sous-cutanés), solitaires ou multiples, éventuellement alopeciques et ulcérés, sont retrouvés sur la face, le cou et le tronc. La muqueuse nasale peut être infiltrée et entraîner des bruits respiratoires anormaux. Les lésions croissent et décroissent successivement pendant plusieurs années. Il n'y a pas de signes généraux, les animaux restent en bonne santé. Une thérapeutique immunosuppressive, à base de corticoïdes, se révèle assez efficace.

Dans l'histiocytose systémique, les lésions cutanées (et sous-cutanées) sont semblables mais les muqueuses (nasales et oculaires), les nœuds lymphatiques ainsi qu'un grand nombre d'organes internes (poumon, organes lymphoïdes) peuvent être également atteints. L'évolution est fluctuante et les rechutes succèdent aux phases de rémission. Les tentatives thérapeutiques à l'aide d'immunosuppresseurs ne sont pas concluantes. Bien que la maladie ne soit pas fatale par elle-même, la dégradation de l'état de l'animal conduit souvent les propriétaires à une décision d'euthanasie.

Les deux formes, mais surtout la forme systémique, sont à prédisposition raciale et les Bouviers bernois, les Rottweilers et les Retrievers sont préférentiellement atteints.

Le syndrome hémophagocytaire

Il s'agit d'une prolifération tumorale de macrophages affectant préférentiellement la rate (pulpe rouge) et la moelle osseuse ; il n'y a pas de formation de masses bien délimitées mais un envahissement de ces organes. Puis, l'invasion métastatique intravasculaire se fait assez précocement vers le foie et le poumon. Les cellules tumorales manifestent une érythrophagocytose intense à la fois dans la rate et dans la moelle osseuse. Ce mécanisme est à l'origine d'une anémie extrêmement sévère et très faiblement régénérative. Le pronostic est le même que celui du sarcome histiocytaire d'origine dendritique, voire plus sombre par la sévérité des modifications hématologiques.

Le sarcome histiocytaire localisé ou disséminé (ou histiocytose maligne)

Il s'agit d'une prolifération tumorale de cellules dendritiques interstitielles, qui peut se présenter sous la forme d'un sarcome histiocytaire localisé ou sous une forme d'emblée disséminée, précédemment appelée « histiocytose maligne ». Les signes cliniques du sarcome histiocytaire disséminé associent perte de poids, anorexie, fatigue, fièvre, pâleur des muqueuses. Les autres signes rendent compte de l'atteinte organique spécifique et sont la conséquence de la présence d'une ou de masse(s) destructrice(s), envahissant les poumons, la rate, le foie, les nœuds lymphatiques, le système nerveux central... Cette affection est d'évolution clinique généralement rapide et de pronostic sombre.

Le sarcome histiocytaire chez le chien étant une prolifération de cellules présentatrices d'antigènes dendritiques [22], il pourrait se rapprocher, sur le plan physiopathologique, des sarcomes à cellules dendritiques et des formes malignes disséminées de l'histiocytose langerhansienne (LCH), rencontrées chez l'Homme [24,25].

Chez l'Homme, ces désordres histiocytaires sont des maladies rares :

- l'LCH affecte préférentiellement les jeunes enfants et présente des analogies cliniques avec les histiocytoses réactionnelles du chien ;
- les formes graves tumorales disséminées présentent des analogies avec le sarcome histiocytaire disséminé [26]. Leur pathogénie et leurs causes sont très mal connues chez l'Homme [27] ;
- les connaissances obtenues chez le chien pourraient ainsi servir la médecine humaine, particulièrement dans la recherche de gènes de prédisposition et de nouvelles voies de signalisation et donc de potentielles nouvelles méthodes pronostiques et diagnostiques.

Le but de notre travail de recherche est donc d'identifier les causes génétiques de ce cancer très agressif chez le chien dans une optique de génétique et de physiopathologie comparée pour la médecine humaine et de génétique prédictive en médecine vétérinaire, afin de pouvoir disposer à terme de tests génétiques de dépistage et de diagnostic.

Résultats d'une étude exhaustive de 100 cas de sarcome histiocytaire disséminé (ou histiocytose maligne) chez le Bouvier bernois

Collecte des échantillons et diagnostic

Plus de 800 échantillons sanguins et plus de 200, de tissus sains et atteints, prélevés chez 50 chiens, ont été collectés auprès de vétérinaires praticiens, grâce à un réseau constitué des Écoles nationales vétérinaires, des centres de cancérologie vétérinaire et des laboratoires d'anatomopathologie, ainsi que par information directe auprès des clubs, éleveurs et propriétaires. Les échantillons de sang sont prélevés sur tube anticoagulant EDTA et peuvent être conservés quelques jours au réfrigérateur. Les prélèvements de tissus tumoraux et de tissus sains, sur le même type d'organe, sont réalisés par exérèse chirurgicale, par biopsie ou au cours d'autopsies; ils sont collectés et conservés dans un milieu de conservation des ARN (RNAlater, Quiagen, fournis au vétérinaire sur demande) et en parallèle (prélèvement miroir) dans du formol. Ces échantillons doivent être rapidement envoyés au CNRS à température ambiante par courrier normal.

À leur réception, les prélèvements sont traités pour l'extraction des ADN et des ARN (kits d'extraction Macherey-Nagel et Quiagen) et les informations cliniques et généalogiques correspondant à l'échantillon sont entrées dans la biobanque canine CaniDNA au CNRS de Rennes (<http://mandrake.med.univ-rennes1.fr:16080/dogbases/caniDNA/>).

À partir de 100 cas de Bouviers bernois atteints de sarcome histiocytaire, pour lesquels les questionnaires et les informations cliniques ont été dûment complétés, le diagnostic clinique était évocateur dans 11 cas et la confirmation histologique a été apportée dans les 89 autres. Lorsque nécessaire, une analyse immuno-histochimique a été réalisée sur les échantillons de tissus fixés dans le formol. Le diagnostic de sarcome histiocytaire était posé en fonction de l'aspect macroscopique des cellules et suite à leur marquage CD18+ (indique une origine hématopoïétique) et CD3- et CD79- (exclut une origine lymphocytaire T ou B). Les chiens sains entrent dans la catégorie des témoins si et seulement s'ils sont âgés de plus de dix ans et déclarés indemnes de cancers à l'examen clinique ou à l'autopsie.

Analyse des questionnaires cliniques

Le questionnaire clinique regroupe des questions «ouvertes» à remplir par le vétérinaire, notamment concernant les commémoratifs et les maladies antérieures de l'animal ainsi que des questions «fermées» (oui, non, non évalué ou non renseigné). Les questions ouvertes concernent plutôt les renseignements épidémiologiques. Les questions fermées concernent la présentation clinique de la maladie et son évolution. Les données des questionnaires ont été entrées dans un tableau Excel de façon à compiler et formuler les données descriptives. Les données chiffrées ont été données par des pourcentages. Enfin, les tests de Chi² ou de Student ont été utilisés pour évaluer les corrélations entre différentes données, comme,

l'âge d'apparition et la durée de survie; l'existence d'antécédents familiaux et l'âge d'apparition...

Résultats cliniques

Des signes généraux sont quasi systématiquement observés lors de sarcome histiocytaire disséminé. Ils se traduisent essentiellement par des troubles de l'appétit, un abattement et une perte de poids, mais on peut aussi rencontrer dans la moitié des cas de la fièvre et des muqueuses pâles.

Un Bouvier bernois sur trois présente des anomalies respiratoires de type dyspnée et polypnée. La toux est un symptôme retrouvé chez un chien sur cinq. Quant aux signes cardiovasculaires, essentiellement caractérisés par une tachycardie, ils sont présents dans 15% des cas.

Près d'un chien sur cinq présente des lésions cutanées, nodules ou plaques, majoritairement multicentriques, de toutes tailles. Ces lésions sont peu fréquemment prurigineuses et ulcérées. L'avant-main (épaule, cou, thorax) constitue la localisation préférentielle. Des antécédents de maladies cutanées et l'utilisation ou non d'antiparasitaires externes ne prédisposent pas l'animal à présenter une forme cutanée de sarcome histiocytaire.

Les atteintes des systèmes nerveux central et périphérique intègrent le tableau clinique chez un quart des Bouviers bernois. Elles se traduisent essentiellement par des ataxies et des parésies.

Diarrhées et vomissements sont assez fréquemment rencontrés, dans plus d'un quart des cas.

Les symptômes tels qu'œdème, jetage hémorragique, ostéolyse, ascite, demeurent assez anecdotiques.

La sévérité du tableau clinique ne semble pas liée à l'âge. Ainsi, quel que soit l'âge d'apparition, la maladie peut se traduire par n'importe quelle forme symptomatique. La présence de masses internes et d'organomégalies est une dominante chez les chiens atteints de sarcome histiocytaire disséminé. La rate, les poumons et le foie sont les organes les plus fréquemment infiltrés (Fig. 1 et 2). Suivent ensuite les nœuds lymphatiques et le médiastin. Dans plus de la moitié des cas, plusieurs organes sont concernés. Une splénomégalie est détectée dans la moitié des cas et une hépatomégalie et une lymphadénomégalie, chez un quart des chiens.

L'anémie, la thrombocytopénie et la neutrophilie sont les anomalies hématologiques les plus souvent rapportées. L'anémie, présente dans 70% des cas, peut être, au moment du diagnostic, de gravité très variable. Quant aux paramètres biochimiques, les atteintes hépatiques et rénales sont rapportées dans plus d'un quart des cas. Les autres modifications restent occasionnelles. La présence d'une anémie, d'une thrombocytopénie ou d'une hypoalbuminémie/hypoprotéïnémie n'assombrissent pas statistiquement le pronostic.

Une chirurgie a été pratiquée dans près de la moitié des cas, autant dans un but diagnostique que thérapeutique (splénectomie dans plus d'un tiers des cas).

Les traitements médicaux sont essentiellement basés sur l'usage de corticoïdes, mais quelques protocoles de chimiothérapie ont été testés. Les autres molécules utilisées sont majoritairement à vocation symptomatique.

La moyenne de survie lors d'histiocytose dans notre population d'étude est inférieure à deux mois et la moitié des

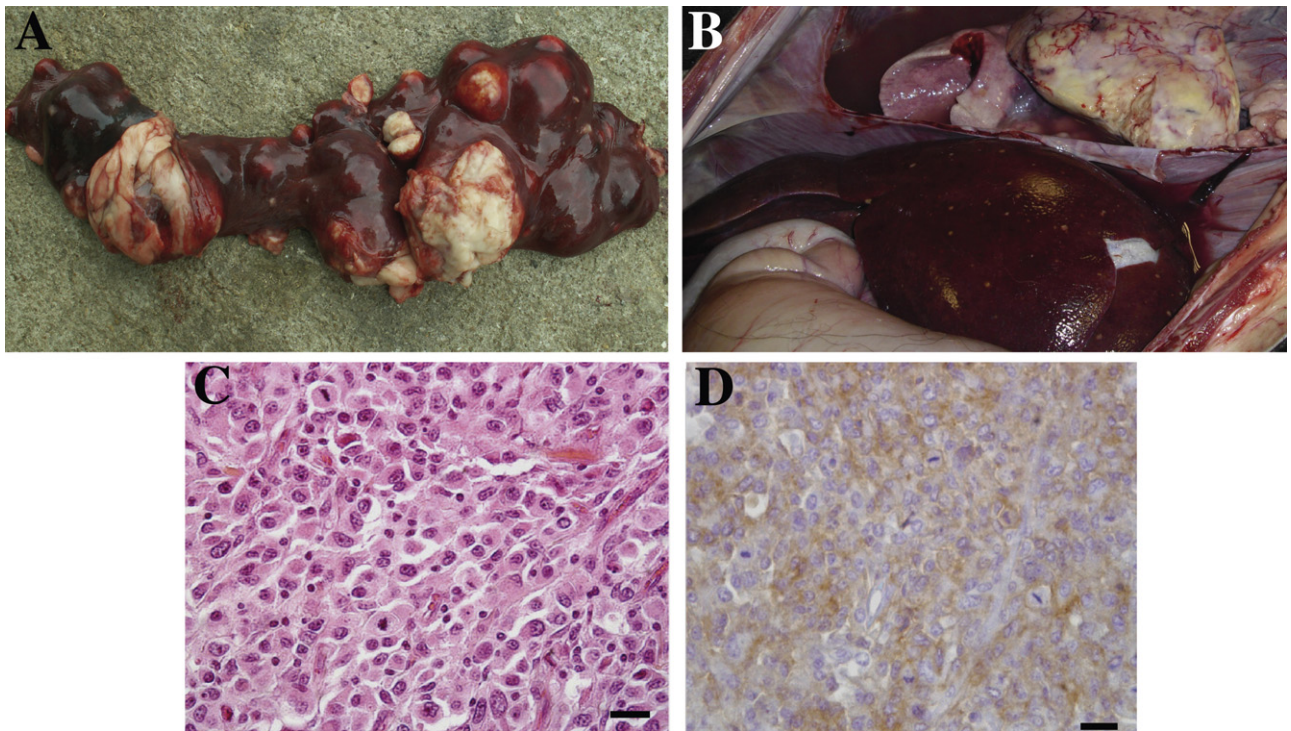


Figure 1. Aspects macroscopiques de sarcomes histiocytaires disséminés de localisation splénique : (A) hépatique et pulmonaire ; (B) et aspects histologiques ; (C) coloration hémalun-éosine-safran ; (D) immunomarquage avec l'anticorps anti-CD18. Barre = 30 µm.

animaux meurent dans le premier mois après le diagnostic. Toutefois des écarts importants existent entre individus (survies allant de zéro à 273 jours). L'évolution clinique de l'animal vers une dégradation inéluctable justifie le taux très élevé d'euthanasies (plus de quatre cas sur cinq).

Résultats épidémiologiques

Dans la population étudiée, 52 % des chiens atteints sont des mâles et 48 % des femelles. Il n'apparaît pas de prévalence d'un sexe sur l'autre dans cette maladie. L'âge moyen au diagnostic est de six ans et trois mois. Plus de 90 % des cas (92 %) sont diagnostiqués entre trois et neuf ans. Plus de la moitié des cas (soit 55 %) sont apparus entre cinq et huit ans d'âge. L'animal le plus jeune de l'enquête est âgé de 1,9 ans et le plus vieux de 10,9 ans (Fig. 3).

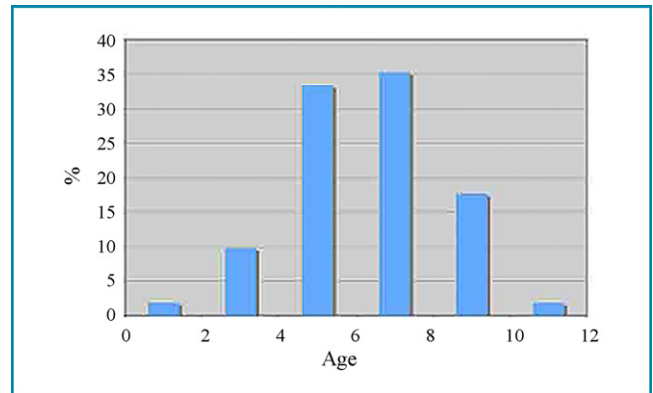


Figure 3. Distribution du nombre de chiens selon leur âge au diagnostic.

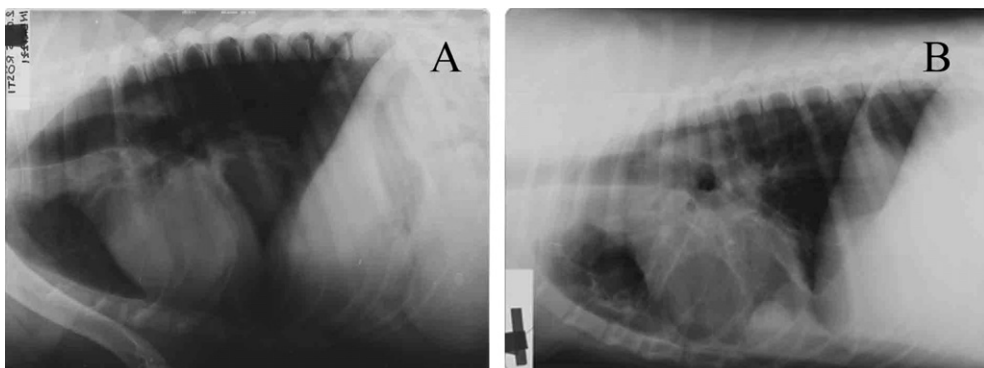


Figure 2. Radiographie des poumons au diagnostic (A) et après trois mois (B).

Le sarcome histiocytaire disséminé chez le Bouvier bernois est une néoplasie à forte expression familiale : les trois quarts des animaux étudiés présentent dans leur famille d'autres membres atteints par cette même maladie. Des antécédents familiaux d'autres cancers existent chez plus d'un tiers des chiens du pedigree étudié, le mastocytome arrivant largement en tête des néoplasies rencontrées, avec 18 cas, puis les lymphomes avec 13 cas et six cas de mélanomes. Rarement, dans quatre cas, plusieurs types tumoraux ont même été diagnostiqués chez le même chien, comme par exemple le cas d'un chien atteint de lymphome et de sarcome histiocytaire [28].

Le sarcome histiocytaire disséminé et l'histiocytose réactionnelle peuvent être décrits chez les animaux d'une même famille, bien que la forme réactionnelle soit rarement observée dans la population étudiée (cinq cas d'histiocytose réactionnelle pour 121 cas de sarcome histiocytaire dans le pedigree).

Par ailleurs, l'existence d'antécédents familiaux de sarcome histiocytaire disséminé ne présume en rien de l'âge d'apparition de la maladie. Les individus ne sont significativement pas touchés plus tôt lorsque d'autres membres de leur famille sont atteints.

Les Bouviers bernois de l'étude ont vécu indifféremment en extérieur et en intérieur et plus de la moitié avec d'autres animaux. Aucun élément cancérigène de l'environnement n'a été rapporté par les vétérinaires traitants. La presque totalité des chiens sont régulièrement vaccinés (97%). Les valences utilisées sont, pour la très grande majorité, celles utilisées habituellement en médecine canine. Aucun élément remarquable n'a donc été mis en évidence dans l'environnement des chiens atteints. Près du quart des Bouviers bernois ont présenté antérieurement des lésions dermatologiques. Des commémoratifs de maladies antérieures de type tumorales bénignes ou infectieuses (babésiose essentiellement) sont rapportés dans 10% des cas.

Constitution du pedigree et mode de transmission

À partir des données cliniques et généalogiques des chiens prélevés, un arbre généalogique comportant 327 chiens (144 mâles et 183 femelles) a été constitué grâce au logiciel Cyrillic v2.1 (CyrillicSoftware®). Parmi ces chiens, 121 (58 mâles et 63 femelles) étaient atteints et 48 chiens (20 mâles et 28 femelles) de plus de dix ans et sans tumeur diagnostiquée sont considérés comme témoins (Fig. 4).

Le mode de transmission a été analysé chez 21 familles complètes, comportant au total 160 chiens : le diagnostic de sarcome histiocytaire disséminé était posé pour 29 parents sur les 42 et pour 46 des 118 descendants. La comparaison de la proportion observée de chiens atteints dans l'arbre généalogique avec celle attendue n'était pas significative pour conclure à un mode de transmission de la maladie monogénique récessif ; elle nous a amenés à proposer un mode de transmission oligogénique, c'est-à-dire d'un petit nombre de gènes ou régions génomiques altérées.

Discussion

L'objectif de l'étude a été de définir les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du sarcome histiocytaire disséminé chez les chiens de la race Bouvier bernois. Le sarcome histiocytaire disséminé se révèle être, dans notre étude, une maladie d'évolution très rapide et de pronostic inexorablement fatal, ne répondant efficacement à aucun traitement, conformément aux différentes publications sur le sujet. Elle touche aussi bien les mâles que les femelles adultes, d'âge mûr (Fig. 3). L'animal atteint présente des signes généraux souvent marqués (abattement, anorexie, perte de poids) et des symptômes plus spécifiques signant l'infiltration de certains organes. La mise en évidence de masses et d'organomégalies est très fréquente (plus de 80% des cas dans notre étude), un bilan d'extension est donc une nécessité (Fig. 1 et 2). Les analyses sanguines permettent quant à elles d'objectiver, dans plus de la moitié des cas, une anémie, une thrombocytopénie et/ou une neutrophilie. Ces résultats justifient le recours aux examens sanguins et à l'imagerie médicale lors de suspicion clinique. Pour aller au-delà de la suspicion, il est important de noter qu'actuellement, seule une analyse histologique permet le diagnostic de certitude de cette affection. Il est donc nécessaire de prévoir des prélèvements de la tumeur à conserver dans le formol, pour ne pas fausser le diagnostic et pour ne pas ternir inutilement l'image de la race : chez le Bouvier bernois, un tableau clinique évocateur de cancer n'est pas synonyme de sarcome histiocytaire. Cette information est très importante pour le suivi de la santé des chiens et, le cas échéant, des politiques d'élevage, ainsi que pour la recherche. En effet, la recherche des bases génétiques de cette tumeur nécessite de disposer de nombreux cas dont le diagnostic doit être le plus juste possible, sous peine d'altérer les analyses génétiques.

Actuellement, aucun facteur aggravant, clinique ou épidémiologique, n'a pu être mis à jour, mais l'identification de tels facteurs reste difficile et les enquêtes dans ce sens doivent être poursuivies.

Comme précédemment proposé [11–13], notre étude a largement démontré le caractère familial du sarcome histiocytaire disséminé chez le Bouvier bernois. En effet, trois chiens de l'étude sur quatre ont au moins un membre de leur famille atteint et la surreprésentation des maladies tumorales dans les familles affectées apparaît nettement. Ces constatations sont en faveur d'une transmission génétique de type oligogénique, c'est-à-dire qu'un petit nombre d'altération du génome est nécessaire au déclenchement de cette affection (Fig. 4). Nous ne savons pas encore si des mutations dans des gènes majeurs sont systématiquement requises ; d'autres mutations dites mineures pourraient intervenir dans la sévérité et l'âge d'apparition de la maladie, comme cela est le cas dans certains cancers dont les bases génétiques commencent à être mieux connues chez l'Homme.

En fait, malgré une expression clinique de la maladie relativement homogène, sa gravité et l'âge de son apparition varient d'un chien à l'autre. Ces caractéristiques devront être plus finement suivies : le sarcome histiocytaire est plus souvent diagnostiqué, ces dernières années, chez des chiens jeunes, autour de quatre ans. L'étude épidémiologique se poursuit pour déterminer si la maladie touche

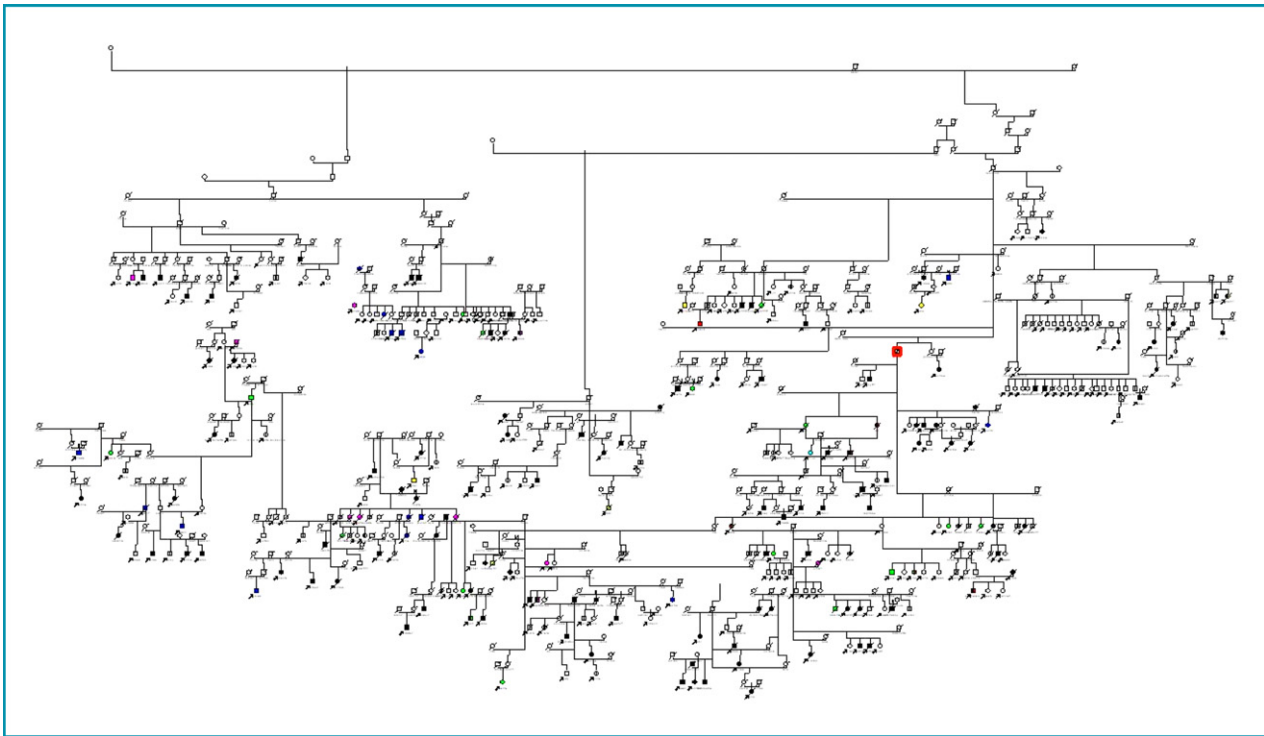


Figure 4. Arbre généalogique des 327 Bouviers bernois.

effectivement plus de chiens jeunes ou si cette observation est le fait d'une meilleure connaissance et d'une meilleure surveillance de cette tumeur chez le chien. Dans ce but, nous avons aussi pour projet de comparer, sur le plan génétique, les chiens dont le diagnostic a été porté précocement, avec les chiens ayant développé un sarcome histiocyttaire tardivement.

À ce jour, les premières analyses génétiques effectuées en parallèle, chez des Bouviers bernois d'effectif français et même européen et des Bouviers bernois d'effectif américain, ont permis de mettre en évidence des régions chromosomiques très fortement associées à cette néoplasie (travail collaboratif entre le CNRS de Rennes, le NIH de Bethesda et l'université vétérinaire de Caroline du Nord). Cette découverte, encore préliminaire, montre que les Bouviers bernois de tous les pays où la collecte d'échantillons a eu lieu, sont touchés par ce cancer et que, même si certaines lignées en semblent indemnes sur quelques générations, la race entière est malheureusement concernée. Cela est la conséquence même de la sélection artificielle effectuée par l'Homme sur les races de chiens et démontre qu'une sélection sur trop peu de critères (par exemple des critères morphologiques, sans prendre en compte des critères comportementaux et sanitaires par exemple), aboutit rapidement à la sélection involontaire d'autres caractéristiques. Une telle situation est particulièrement aggravée quand il s'agit de maladies à déclaration tardive comme les cancers, parce que les chiens peuvent avoir déjà eu de nombreux descendants avant que les premiers signes de la maladie n'apparaissent.

On observe aussi dans d'autres races, pour d'autres affections à déclaration tardive, une prise de conscience de l'ampleur de la maladie dans la race, quand celle-ci a

atteint des fréquences extrêmement élevées de l'ordre de 20%, comme chez les Bouviers bernois. La sur-utilisation de reproducteurs atteints ou même porteurs d'un ou de plusieurs gènes mutés aggrave évidemment la situation. Dans la race Bouvier bernois, une analyse des bases de données des pedigrees indique qu'en moyenne, seulement 5,4% des mâles participeraient à la génération suivante, ce qui est très peu [13].

À la fondation de la race, au début du siècle, et ce, jusqu'en 1920, une centaine de chiens ont été inscrits au Livre des origines suisses (SHSB). Ensuite, après les premières exportations de chiens en Allemagne (1923) et aux États-Unis (1926), la seconde guerre mondiale a provoqué l'arrêt des échanges et un fort goulet d'étranglement, comme pour de nombreuses races de cette région de l'Europe.

Ainsi, l'utilisation d'un petit nombre de fondateurs a eu pour conséquence la concentration d'allèles de plusieurs gènes responsables du développement de la maladie et le fait que ces allèles se trouvent à l'état homozygote chez les animaux les plus consanguins. Cette situation aboutit au développement des maladies et non pas seulement à leur « portage », comme ce serait le cas dans une population non consanguine.

Nos travaux de recherche ont bien sûr pour but, par l'identification de gènes et de mutations impliquées dans ce sarcome histiocyttaire, d'offrir des perspectives de dépistage et de diagnostic dans l'optique d'une aide à la sélection des reproducteurs. Cette analyse en cours depuis plusieurs années chez le Bouvier bernois servira aussi à la découverte des causes génétiques de cette affection dans d'autres races, comme les Rottweilers, qui semblent développer un même sarcome ou encore les Retrievers. En revanche, ces



Figure 5. Hommage à Roesti et, par lui, aux autres chiens touchés par ce sarcome histiocytaire.

derniers présenteraient une forme différente de sarcome histiocytaire, sur le plan clinique au moins [29], plus fréquemment localisée et potentiellement différente sur le plan génétique.

Compte tenu de la fréquence élevée du sarcome histiocytaire, mais aussi de plusieurs autres types tumoraux chez le Bouvier bernois, nous faisons l'hypothèse que cette race présente non seulement des altérations de certains gènes importants ou requis dans la tumorigenèse en général, mais aussi des altérations de gènes plus spécifiquement impliqués dans la biologie des histiocytes. À ce titre, la comparaison du génome de chiens atteints de sarcome histiocytaire à celui de chiens atteints d'histiocytose réactionnelle nous permettrait de mettre en évidence et de distinguer les gènes impliqués dans le dysfonctionnement immunitaire seul, de ceux impliqués dans le sarcome de ces mêmes cellules dendritiques. D'autres races sont aussi prédisposées à plusieurs types tumoraux, comme le Rottweiler, le Boxer... L'identification des gènes de prédisposition et des mutations sélectionnées dans ces races, pour certaines communes à plusieurs races et pour d'autres spécifiques à chacune, permettraient aussi de mieux comprendre la part de ces gènes dans le développement des cancers étudiés.

Conclusion

Il est important de noter que ces études chez le Bouvier bernois (Fig. 5) sont porteuses d'espoir pour les maladies homologues chez l'Homme. En effet, plusieurs entités cliniques également réunies sous le terme d'histiocytoses sont aussi décrites en médecine humaine. Un travail de comparaison de ces entités sur le plan clinique et anatomopathologique chez le chien et l'Homme est en cours, afin de faire bénéficier les deux espèces des travaux de recherche, sur le plan clinique, génétique mais aussi diagnostique et thérapeutique.

Plus largement, la mise en évidence de gènes d'intérêt dans cette néoplasie chez le Bouvier bernois pourrait aboutir à la découverte de gènes impliqués dans les mécanismes de

tumorigenèse et dans la physiopathologie des histiocytoses chez le chien comme chez l'Homme.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Les auteurs remercient le club AFBS français, pour son aide importante dans le projet, ainsi que les clubs italiens SIBB et CIABS, belge et suisse, les nombreux éleveurs et vétérinaires ayant fourni des prélèvements et les informations cliniques ainsi que les laboratoires d'anatomopathologie vétérinaire, ainsi que Mme M. Bartschi et M. D. Paineau pour avoir partagé leur excellente connaissance de la race.

Ce projet de recherche est financé par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et par l'American Kennel Club (AKC) ainsi que par le prix Alberto Vittoni Award (AVA), attribué à Benoit Hédan par le club italien SIBB.

Références

- [1] Galibert F, André C, Hitte C. Le chien, un modèle pour la génétique des mammifères. *Med Sci (Paris)* 2004;20:761–6.
- [2] Parker HG, Ostrander EA. Canine genomics and genetics: Running with the pack. *PLoS Genet* 2005;1:e58.
- [3] André C, Galibert F. La génétique canine: intérêt en médecine vétérinaire et humaine. *Bull Acad Vet Fr* 2005;158(Suppl. 4):467–77.
- [4] Galibert F, André C. The dog: A powerful model for studying genotype-phenotype relationships. In: Prunet PE, editor. *Comparative biochemistry and physiology. Part D: Genomics and proteomics*. New York: Part D3; 2008. p. 67–77.
- [5] Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438:803–19.
- [6] Galibert F, André C. The dog and its genome. *Med Sci (Paris)* 2006;22:806–8.
- [7] Galibert F, André C. The dog genome. In: Volff JN, editor. *Vertebrate genome. Genome dynamics*. Basel: Karger; 2006. p. 46–59.
- [8] Paoloni MC, Khanna C. Comparative oncology today. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1023–32.
- [9] Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, London C, Bergman P, Barber L, et al. The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol* 2006;24:1065–6.
- [10] Cadieu E, Ostrander EA. Canine genetics offers new mechanisms for the study of human cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2181–3.
- [11] Moore PF, Rosin A. Malignant histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Pathol Vet* 1986;23:1–10.
- [12] Padgett GA, Madewell BR, Keller ET, Jodar L, Packard M. Inheritance of histiocytosis in Bernese mountain dogs. *J Small Anim Pract* 1995;36:93–8.
- [13] Abadie J, Hédan B, Cadieu E, De Britto C, Devauchelle P, Bourgain C, et al. Epidemiology, pathology and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese mountain dog breed. *J Hered* 2009;100(Suppl. 1):19–27.
- [14] Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM, Salmon Hillbertz NH, Zody MC, Anderson N, et al. Efficient mapping of mendelian

- traits in dogs through genome-wide association. *Nat Genet* 2007;39:1321–8.
- [15] Malivier X, Lagadic M. Les désordres histiocytaires. *Point Vet* 2003;241.
- [16] Marchal T, Abadie J, Devauchelle P, André C. Le point sur les histiocytoses canines. *Bull Group Etud Oncol, Biopsie* 2006;2.
- [17] Warmon J. Le diagnostic d'histiocytose maligne est sombre. *Sem Vet* 2008;1298.
- [18] Abadie J, André C, Devauchelle P. Les histiocytoses canines : avis d'experts. *Point Vet* 2009;297:37–40.
- [19] Affolter VK, Moore PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: Reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol* 2000;22:40–8.
- [20] Affolter VK, Moore PF. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol* 2002;39:74–83.
- [21] Moore PF. Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet Pathol* 1984;21:554–63.
- [22] Moore PF, Rosin A. Malignant histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet Pathol* 1986;23:1–10.
- [23] Moore PF, Affolter VK, Vernau W. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Vet Pathol* 2006;43:631–45.
- [24] Donadieu J, Thomas C, Emile JF, Teillac-Hamel D, Landman-Parker J, Aubier F, et al. Histiocytose langerhansienne : mise au point. *Med Ther* 1996;2:441–51.
- [25] Schmitz L, Favara BE. Nosology and pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:221–46.
- [26] Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PC. Langerhans cell histiocytosis: A pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:401–3.
- [27] Arico M, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis: Is there a role for genetics? *Haematologica* 2001;86:1009–14.
- [28] Serre F. Lymphome et sarcome histiocytaire chez un bouvier bernois. *Point Vet* 2009;301:1–5.
- [29] Fidel J, Schiller I, Hauser B, Jausi Y, Rohrer-Bley C, Roos M, et al. Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers: A summary of 37 cases (November 1998–March 2005). *Vet Comp Oncol* 2006;4:63–74.