
Cystadénocarcinomes rénaux associés à une dermatofibrose nodulaire chez le Berger Allemand : Que savons-nous sur ce syndrome ?

Auteur : Playoust, Manon

Promoteur(s) : Farnir, Frederic

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9521>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**Cystadénocarcinomes rénaux associés à une dermatofibrose nodulaire
chez le Berger Allemand : Que savons-nous sur ce syndrome ?**

**Renal cystadenocarcinomas associated with nodular dermatofibrosis in German
Shepherd dogs: What do we know about this syndrome ?**

Manon PLAYOUST

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019/2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

**Cystadénocarcinomes rénaux associés à une dermatofibrose nodulaire
chez le Berger Allemand : Que savons-nous sur ce syndrome ?**

**Renal cystadenocarcinomas associated with nodular dermatofibrosis in German
Shepherd dogs: What do we know about this syndrome ?**

Manon PLAYOUST

Tuteur : Prof. Frédéric Farnir

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019/2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Cystadénocarcinomes rénaux associés à une dermatofibrose nodulaire chez le Berger Allemand : Que savons-nous sur ce syndrome ?

Objectif du travail :

Le but de ce travail est de rassembler les connaissances acquises sur le syndrome depuis sa découverte afin de mieux le comprendre et d'être capable de le reconnaître. En effet, bien qu'elle ne touche qu'une petite partie de la population canine, cette pathologie est rencontrée dans la pratique vétérinaire courante et pouvoir en faire le diagnostic est un avantage non négligeable.

Résumé :

Chez le chien, le syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire est une pathologie relativement rare qui se manifeste par des lésions rénales bilatérales allant d'une hyperplasie des cellules tubulaires jusqu'à la formation de tumeurs malignes appelées cystadénocarcinomes. De plus, on observe la présence de nodules cutanés et sous-cutanés en nombre et taille variables essentiellement sur les membres et la tête mais pouvant s'étendre au reste du corps. D'autre part, chez les femelles non stérilisées atteintes du syndrome, des léiomyomes utérins peuvent venir s'ajouter au tableau clinique. Le développement de tels symptômes est dû à la mutation germinale H255R du gène suppresseur de tumeur FLCN qui code pour la protéine folliculine, dont le rôle reste encore à déterminer précisément. Cette mutation est caractérisée de faux-sens car elle modifie la séquence protéique codée en faisant apparaître une arginine à la place d'une histidine. Le syndrome se transmet de manière dominante au cours des générations et les animaux porteurs homozygotes ne parviendraient pas à survivre lors de la gestation. Par ailleurs, il semblerait que l'ADN de l'allèle non touché par la mutation du gène FLCN doit subir des altérations somatiques pour que les tumeurs rénales se développent, ce qui ne serait pas le cas pour les nodules cutanés. N'importe quel chien pourrait recevoir le défaut génétique et manifester le syndrome mais il est essentiellement décrit chez le Berger Allemand.

Les signes cliniques et divers examens complémentaires visant à vérifier la fonction des reins, leur aspect, et à déterminer la nature histologique des lésions rénales et cutanées permettent d'établir le diagnostic. Si le pronostic est réservé et les alternatives thérapeutiques limitées, il est possible d'empêcher la transmission du syndrome en conseillant aux éleveurs de retirer de la reproduction les chiens porteurs de la mutation, laquelle peut être détectée par un test génétique. C'est pour cette raison qu'il est intéressant pour un vétérinaire de pouvoir reconnaître et suspecter cette pathologie dans l'espèce canine.

Renal cystadenocarcinomas associated with nodular dermatofibrosis in German Shepherd dogs: What do we know about this syndrome ?

Objectives :

The objective of this report is to collect knowledge about the syndrome since its discovery, in order to understand it better and to be able to recognize it. Indeed, although it affects a small part of the canine population, this pathology is encountered in current veterinary practice, and being able to diagnose it is a significant advantage.

Summary:

In dogs, the renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis syndrome is a quite rare pathology which shows bilateral renal lesions from tubular cells hyperplasia to malignant tumors formation called cystadenocarcinomas. Moreover, cutaneous and subcutaneous nodules varying in number and size are present on limbs, head and can extend to the rest of the body. On the other hand, in an unspayed female dog affected by the syndrome, uterine leiomyomas can occur. Development of such symptoms is due to the H255R germline mutation of the FLCN tumor suppressor gene which codes for the folliculin protein, whose role remains to be determined precisely. It is a missense mutation because it modifies the encoded nucleotide sequence changing a histidine into arginine. The syndrome is inherited through generations in a dominant way, and homozygous carriers would not survive gestation. Otherwise, for renal tumor development, it seems like the wild-type allele of the FLCN gene must undergo somatic alterations, which would not be the case for skin nodules. Any dog could get the genetic defect and manifest the syndrome, but it is mainly described in German Shepherd dogs.

Clinical signs and additional tests aimed at verifying renal functions, their appearance, and at determining the histological nature of kidney and skin lesions allow to establish the diagnosis. If the prognosis is reserved and therapeutic alternatives are limited, it is possible to prevent the syndrome transmission by advising breeders to withdraw mutation carrier dogs from reproduction, for this mutation that can be detected through a genetic test. This is the reason why it is interesting for a veterinarian to be able to recognize the pathology in canine species.

Remerciements :

Introduction	7
1. Description phénotypique du syndrome.....	8
1.1. Rappel sur les organes touchés par le syndrome	8
1.1.1. Les reins.....	8
1.1.2. La peau	9
1.1.3. L’utérus.....	9
1.2. Lésions rénales	10
1.3. Lésions cutanées.....	13
1.4. Lésions utérines	14
1.5. Métastases.....	15
1.6. Anomalies secondaires	15
2. Aspects génétiques liés au syndrome	15
2.1. Notions de génétique	15
2.1.1. Rappels	15
2.1.2. Cartes de génome	17
2.2. Identification du gène responsable	17
2.3. Identification de la mutation.....	19
2.4. Rôle de la protéine folliculine codée par le gène d’intérêt	20
2.4.1. Importance de la folliculine	20
2.4.2. La folliculine codée par un gène suppresseur de tumeur.....	20
2.4.3. Folliculine et lien avec les symptômes	21
2.5. Lien entre les manifestations cutanées et rénales	22
3. Prise en charge du patient atteint	23
3.1. Diagnostic.....	23
3.1.1. Signalement	23
3.1.2. Signes cliniques	24
3.1.3. Examens complémentaires	24
3.2. Traitement.....	25
3.3. Pronostic	26
3.4. Prévention.....	26
4. Pathologies liées au même gène chez d’autres espèces	26
4.1. L’Homme	26
4.2. Le Rat	28
Conclusion.....	30
Bibliographie.....	31

Introduction

Les tumeurs rénales chez le chien sont relativement rares (Plog, 2016) et elles ne sont habituellement pas réputées pour être affiliées à une race de chien donnée. Il existe cependant chez le Berger Allemand une tumeur rénale kystique, le cystadénocarcinome, que l'on peut retrouver aussi sous sa forme bénigne, le cystadénome. Les chiens touchés par ces tumeurs présentent également de nombreux nodules cutanés et sous-cutanés. De plus, des léiomyomes utérins peuvent se développer chez les femelles entières atteintes (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997). En 1983, Suter et collaborateurs ont publié une brève communication portant sur 6 Bergers Allemands et dans laquelle ils caractérisent pour la première fois les lésions cutanées de dermatofibrose nodulaire généralisée. C'est ainsi que ces différentes anomalies sont regroupées sous le nom de « syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire » (CRDN). Lors des études faites sur des Bergers Allemands atteints par le CRDN, l'analyse de pedigree a permis d'émettre l'hypothèse qu'il s'agit d'une pathologie génétique héréditaire (Lium et Moe, 1985) et ceci a pu être confirmé quelques années plus tard (Jónasdóttir et al, 2000 ; Lingaas et al, 2003 ; Comstock et al, 2004) . Quant à sa fréquence d'apparition, en 1985, Lium et Moe ont dénombré les Bergers Allemands autopsiés au Norwegian College of Veterinary Medicine présentant le syndrome. Sur un total de 1174 individus entre 1967 et 1983, 43 (soit 3,7%) Bergers Allemands étaient affectés. Plus récemment, une enquête épidémiologique a été réalisée à l'Université Fédérale de Santa-Maria au Brésil. Entre 1994 et 2018, 379 Bergers Allemands ont été autopsiés et parmi eux, 11 (soit 2,9%) étaient atteints de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire (Thompson et al., 2019). Bien que le Berger Allemand soit la race dominante qui l'exprime, le syndrome CRDN a occasionnellement été retrouvé dans d'autres races comme le Golden Retriever (Marks et al., 1993), le Boxer (White et al., 1998) ainsi que chez des chiens de races croisées (White et al., 1998 ; Jónasdóttir et al, 2000 ; Dermavet, 2019 ; Ciccarelli et al., 2019).

Pour présenter les connaissances disponibles sur le syndrome CRDN, ce travail commence d'abord par une description phénotypique des anomalies retrouvées chez les chiens atteints. Il aborde ensuite les aspects génétiques de cette maladie et sa prise en charge. Enfin des pathologies liées au même gène chez d'autres espèces sont développées.

1. Description phénotypique du syndrome

Cette partie est destinée à décrire les anomalies phénotypiques macroscopiques et histologiques retrouvées chez les chiens atteints de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire (et éventuellement de léiomyome utérin). Les anomalies secondaires et métastases seront également évoquées.

1.1. Rappel sur les organes touchés par le syndrome

Afin de bien comprendre les altérations présentes dans les différents organes lorsqu'un chien est atteint du syndrome CRDN, cette partie va développer les bases de l'anatomie et de l'histologie des tissus normaux. La fonction des reins sera aussi brièvement rappelée.

1.1.1. Les reins

Situés dans l'espace rétropéritonéal, les reins, au nombre de deux, permettent la production de l'urine qui est évacuée par les uretères vers la vessie. D'autres fonctions leur sont attribuées (Billen, 2018) :

- Ils permettent d'éliminer dans l'urine les déchets métaboliques du sang (tels que l'urée et la créatinine).
- Ils ont plusieurs rôles hormonaux comprenant la mise en place du système rénine-angiotensine-aldostérone pour réguler la pression artérielle, l'activation de la vitamine D intervenant dans le métabolisme phosphocalcique et enfin la synthèse de l'érythropoïétine qui permet de stimuler la production des globules rouges.
- Ils régulent le volume et la composition du liquide extra-cellulaire en électrolytes, ions, et interviennent ainsi dans l'équilibre acido-basique.

Les reins sont constitués de plusieurs parties, de l'extérieur vers l'intérieur : le cortex, la médulla et le bassinnet (Wong et Cianciolo, 2017). L'ensemble est entouré d'une capsule fibreuse, ce qui donne à l'organe une surface lisse et régulière (Wong et Cianciolo, 2017). Au niveau du hile, on retrouve l'artère rénale, la veine rénale, les nerfs et l'uretère (Wong et Cianciolo, 2017). Chaque rein rassemble plusieurs néphrons et chaque néphron comprend dans l'ordre : un glomérule, un tube proximal (contourné puis droit), une anse de Henlé (descendante fine, ascendante fine puis ascendante large), un tube contourné distal et enfin un tube collecteur (Wong et Cianciolo, 2017). Chaque élément du néphron est localisé dans une ou plusieurs partie(s) précise(s) du rein, c'est-à-dire dans le cortex, la jonction cortico-médullaire ou la médulla (Wong et Cianciolo, 2017).

L'épithélium qui constitue les tubules est variable : il est cylindrique simple avec une bordure en

brosse pour le tube proximal, pavimenteux simple pour la partie fine de l'anse de Henlé et cubique simple pour la partie large de la anse de Henlé, le tube contourné distal et le tube collecteur (Wong et Cianciolo, 2017). Le poids normal d'un rein chez un Berger Allemand se situe autour de 95 +/- 5g (Moe et Lium, 1997).

1.1.2. La peau

La peau est constituée de trois parties : l'épiderme qui est le plus externe, le derme et l'hypoderme en profondeur (Jennings, 2017).

Ce sont les kératinocytes qui forment l'épiderme (Jennings, 2017). Ces derniers se disposent en différentes couches dans lesquelles ils vont petit à petit se différencier pour devenir des kératinocytes sans noyau qui se desquament dans la couche la plus externe (Jennings, 2017). Dans l'épiderme, on retrouve également des mélanocytes qui produisent la mélanine (Jennings, 2017). La quantité produite définit la couleur de la peau (Jennings, 2017). Enfin, il y a des cellules de Langherans, cellules dendritiques, qui jouent un rôle immunitaire (Jennings, 2017).

Dans le derme, des cellules disséminées un peu partout appelées fibroblastes produisent un tissu conjonctif riche en collagène dans lequel on retrouve aussi de l'élastine (Jennings, 2017). Cette dernière apporte de l'élasticité à la peau (Jennings, 2017). Une substance constituée de liquide extracellulaire et de glycosaminoglycans soutient tous ces éléments (Jennings, 2017). Dans le derme, on retrouve aussi quelques cellules immunitaires, des réseaux de vascularisation et des structures annexes : les follicules pileux et les glandes sécrétoires (Jennings, 2017). Les premières annexes sont des invaginations de l'épiderme dans le derme et produisent les poils (Jennings, 2017). Les secondes, les glandes sécrétoires, peuvent être sébacées, apocrines ou sudoripares (Jennings, 2017).

Enfin, l'hypoderme (ou tissu sous-cutané) est la dernière partie de la peau avant d'atteindre les muscles squelettiques (Jennings, 2017). Il est essentiellement constitué d'adipocytes qui, ensemble, forment le tissu adipeux (Jennings, 2017).

1.1.3. L'utérus

L'utérus comprend un col, un corps et deux cornes et chez la chienne, les cornes sont très développées par rapport à d'autres espèces (Premanandan, 2017). Trois couches sont décrites au niveau de cet organe : l'endomètre, le myomètre et le périmètre (Premanandan, 2017).

L'endomètre est formé par un épithélium cylindrique simple qui repose sur la lamina propria (Premanandan, 2017). Ensemble, ils forment la muqueuse. La sous-muqueuse contient les glandes utérines tubulaires (Premanandan, 2017).

Le myomètre constitue la partie musculaire de l'utérus (Premanandan, 2017). Il est organisé en deux couches de muscle lisse séparées par une couche vasculaire (Premanandan, 2017). Les fibres musculaires lisses ont deux orientations différentes : la couche interne est circulaire alors que l'externe est longitudinale (Premanandan, 2017).

Enfin le périmètre constitue la séreuse de l'organe. C'est un tissu conjonctif lâche dans lequel on retrouve des petits vaisseaux sanguins et lymphatiques (Premanandan, 2017).

1.2. Lésions rénales

Les lésions rénales multifocales des chiens atteints du syndrome CRDN se concentrent essentiellement au niveau du cortex (Lium et Moe, 1985 ; Thompson et al, 2019) et sont de plusieurs sortes.

On peut décrire des structures kystiques variables en nombre et en taille : des kystes épithéliaux, des cystadénomes et des cystadénocarcinomes (Thompson et al, 2019).

Ces structures sont parfois à peine visibles macroscopiquement mais peuvent mesurer jusqu'à 15 (Thompson et al, 2019) à 27 cm de diamètre (Lium et Moe, 1985). Les plus grosses sont entourées d'une capsule fibreuse et épaisse (Lium et Moe, 1985). Le liquide contenu à l'intérieur peut être séreux et clair ou marron à rougeâtre et opaque, parfois même avec des caillots de sang coagulé (Lium et Moe, 1985 ; Thompson et al, 2019).

La formation des kystes est accompagnée d'une prolifération épithéliale excessive des tubules rénaux (Lium et Moe, 1985) dont les cellules peuvent apparaître normales, un peu allongées et aplaties ou s'organiser en un nombre un peu augmenté (2 à 3) de couches cellulaires (Thompson et al, 2019). Elles peuvent également former des projections papillaires dans la lumière du kyste (Lium et Moe, 1985 ; Thompson et al, 2019). Lorsque l'épithélium des kystes subit des transformations néoplasiques, en fonction de la malignité, on parle de cystadénome ou de cystadénocarcinome. Dans ce dernier cas de figure, les cellules sont souvent élargies avec un cytoplasme abondant et éosinophile, le noyau augmente en taille ou en nombre, le nucléole est proéminent mais les figures de mitoses sont rares (Lium et Moe, 1985 ; Thompson et al, 2019). La figure 1 montre qu'à l'échelle macroscopique, le tissu tumoral peut être visible à l'intérieur du kyste, il est rouge ou marron foncé, poreux et très friable (Thompson et al, 2019). Les cystadénocarcinomes sont parfois accompagnés de nécrose, de fibrose, d'hémorragies, de minéralisations et d'un infiltrat de macrophages (Thompson et al, 2019).

Une hypothèse suggère que l'hyperplasie de l'épithélium tubulaire rénal serait une lésion prénéoplasique qui favoriserait une obstruction locale et donc la formation d'un kyste, puis l'épithélium se modifierait petit à petit dans le temps pour donner un adénome puis un adénocarcinome (Lium et Moe, 1985). Thompson et collaborateurs (2019), ont en effet pu observer ce continuum dans certains reins à l'autopsie. De plus, les lésions rénales apparaissent plus importantes chez les chiens plus âgés (Moe et Lium, 1997), ce qui va dans le sens d'un processus pathologique qui évolue au cours du temps.

En 2000, Moe et collaborateurs ont publié une étude sur deux chiots de 9 et 13 mois nés d'une mère croisée Berger Allemand et atteinte du syndrome CRDN. Leurs reins avaient un aspect macroscopique normal mais ils présentaient des kystes tubulaires rénaux microscopiques à l'histopathologie. Les reins d'un Berger Allemand de 5 ans lié à la famille des deux chiots mais ne présentant aucun signe clinique ont également été étudiés. L'analyse histologique a révélé des kystes tubulaires et des cystadénocarcinomes. Avec ces observations, les auteurs ont voulu appuyer l'idée qu'un continuum se fait entre les lésions les moins et les plus sévères au cours du temps et que les premières pourraient apparaître très précocement dans la vie de l'animal (autour d'un an) (Moe et al, 2000). Ils ont également émis une hypothèse quant à l'origine des kystes et des tumeurs car ces derniers répondent au marquage à la cytokératine chez les trois chiens examinés (Moe et al, 2000). En effet, ce marquage est faible voire nul au niveau des tubules proximaux du rein et positif au niveau des tubules distaux et tubes collecteurs ce qui pourrait laisser croire que ce sont eux qui subissent l'hyperplasie et les transformations néoplasiques cellulaires dans le syndrome CRDN (Moe et al, 2000). Il faut cependant être un peu prudent avec ces résultats à cause de la taille de l'échantillon de l'étude.

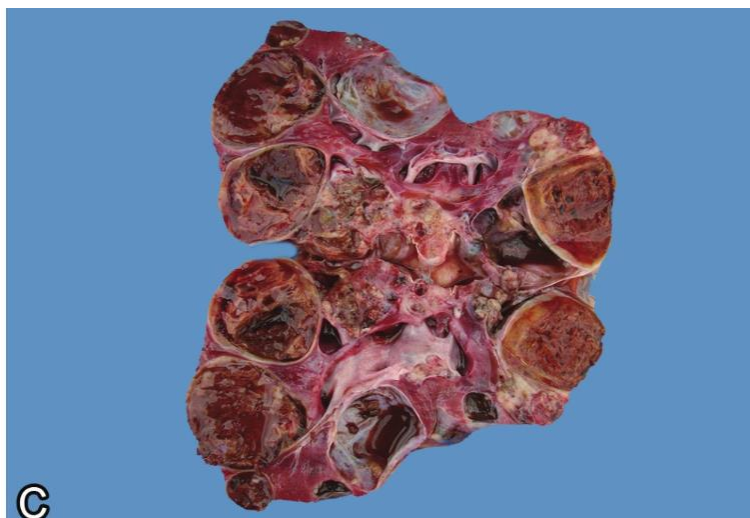


Figure 1 : Coupe longitudinale d'un rein de Berger Allemand atteint du syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire. Le rein montre de multiples kystes contenant des formations néoplasiques et parfois nécrotiques. Figure extraite de Thompson et al, 2019.

Des tumeurs solides peuvent également être rencontrées dans le cortex rénal des chiens atteints (Moe et Lium, 1997 ; Thompson et al, 2019). Elles sont friables ou fermes, parfois accompagnées de nécrose et d'hémorragie, leur diamètre peut atteindre 10 cm et elles sont constituées de cellules pléiomorphes avec parfois de l'anaplasie et des figures de mitose atypiques (Lium et Moe, 1985).

Dans les cas les plus graves, le reste du parenchyme rénal peut présenter de la fibrose interstitielle et des glomérules sclérotiques (Lium et Moe, 1985).

Même si le degré de l'atteinte est différent, les reins sont touchés de manière bilatérale chez les chiens présentant le syndrome CRDN (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Thompson et al, 2019). Une exception a été rapportée par Ciccarelli et collaborateur (2019) qui ont décrit des lésions rénales unilatérales chez un chien croisé atteint du syndrome.

Les anomalies rendent la surface des reins très irrégulière (Thompson et al, 2019) et ils sont parfois même complètement déformés (Figure 2). A l'autopsie, il a été rapporté une variation dans le poids de cet organe allant de 95g à 2,95 kg (Lium et Moe, 1985), voire jusqu'à 7 kg pour les plus altérés (Moe et Lium, 1997).

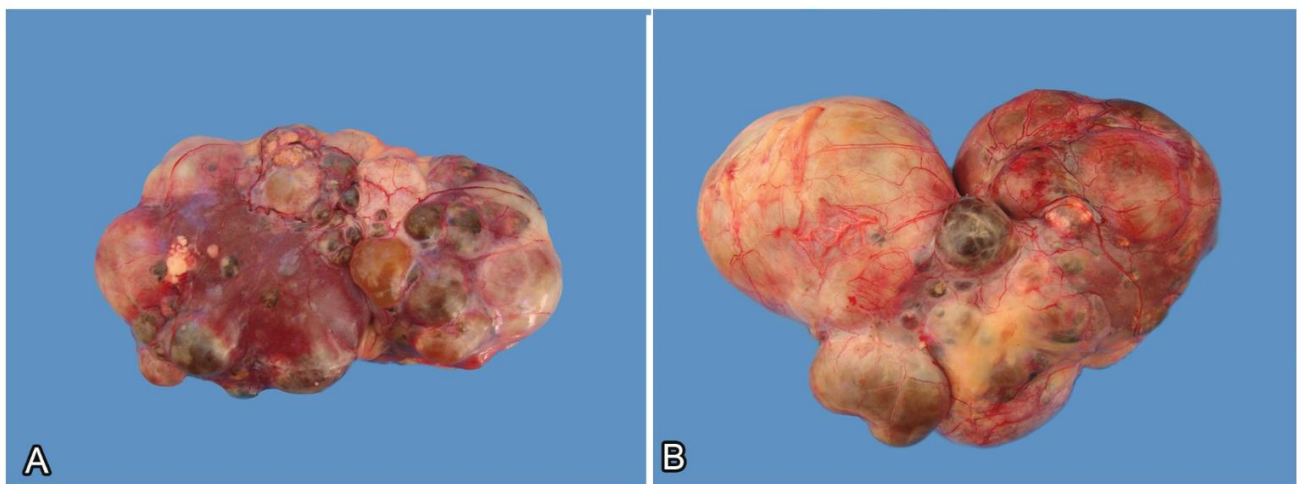


Figure 2 : Reins de Berger Allemand atteint du syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire. La taille est augmentée et l'organe est déformé par la présence de masses kystiques sous capsulaires. Figure extraite de Thompson et al, 2019.

1.3. Lésions cutanées

La dermatofibrose nodulaire désigne l'ensemble des lésions cutanées chez les chiens atteints du syndrome CRDN. Ces lésions, appelées papules ou nodules en fonction de leur taille (Thompson et al, 2019), peuvent mesurer quelques millimètres jusqu'à 5 cm de diamètre (Guaguère et al, 2005). Elles sont fermes, arrondies et sont situées dans le derme et le tissu sous-cutané à différents endroits du corps : au niveau des membres majoritairement (Figure 3), de la tête et elles peuvent ensuite s'étendre sur le tronc (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Guaguère et al, 2005 ; Thompson et al, 2019). Sur un chien, on peut ne retrouver qu'une petite dizaine de lésions, voire moins, mais chez d'autres on peut dénombrer plus de 50 nodules/papules jusqu'à des centaines, certaines ayant parfois tendance à se rassembler et à former des plaques (Lium et Moe, 1985 ; Guaguère et al, 2005 ; Thompson et al, 2019). En général, les lésions ne sont pas douloureuses (Guaguère et al, 2005), ni prurigineuses (Moe et Lium, 1997), et la peau qui les recouvre est normale (Lium et Moe, 1985). Cependant, il arrive que cette dernière soit ulcérée (Figure 4), enflammée, alopécique ou hyperpigmentée (Lium et Moe, 1985 ; Guaguère et al, 2005 ; Thompson et al, 2019). Certains décrivent un aspect de peau d'orange au-dessus des nodules (White et al, 1998).

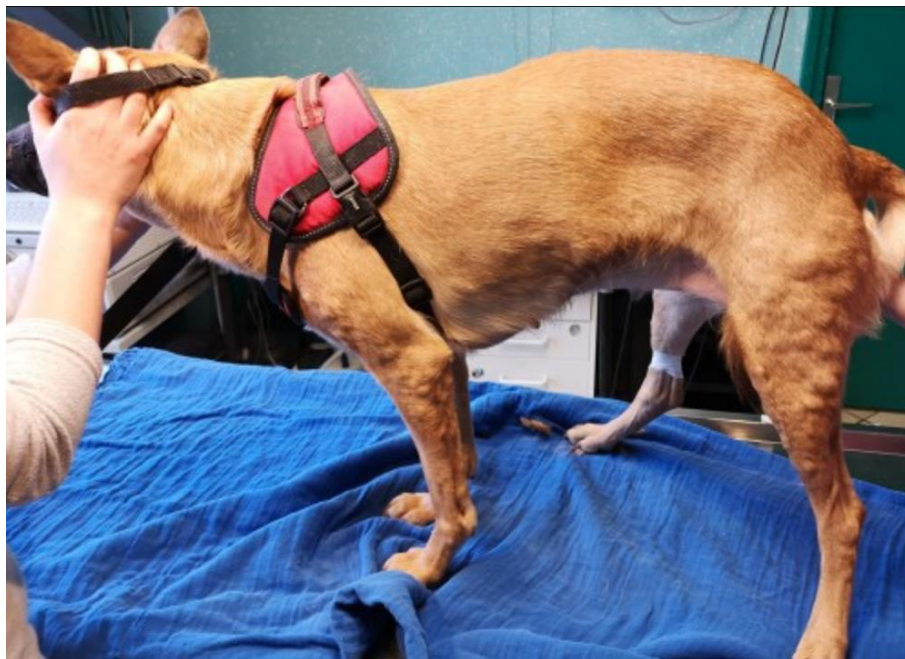


Figure 3 : Chienne croisée Malinois atteinte de dermatofibrose nodulaire visible au niveau du membre antérieur et postérieur. Figure extraite de Dermavet, 2019.



Figure 4 : Lésion de dermatofibrose nodulaire ulcérée sur un membre. Figure extraite de Guaguère et al, 2005.

D'un point de vue histologique, la dermatofibrose nodulaire est caractérisée par la présence de quelques fibrocytes et surtout par une accumulation de fibres de collagène denses qu'il est difficile de délimiter par rapport au collagène normal du derme (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Guaguère et al, 2005 ; Thompson et al, 2019). Thompson et collaborateurs (2019) ont remarqué que le collagène pouvait parfois aussi envahir les structures annexes du derme.

1.4. Lésions utérines

Dans chacune des études sur les lésions du syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire, certains Bergers Allemands étaient de sexe femelle. Celles-ci n'étaient pas toujours stérilisées, offrant ainsi la possibilité de développer une tumeur bénigne du tissu musculaire utérin, troisième manifestation possible du syndrome.

Ainsi, Lium et Moe (1985) ont diagnostiqué des léiomyomes utérins chez 10 chiennes sur 11, Moe et Lium (1997) chez 19 chiennes sur 23 et enfin Thompson et collaborateurs (2019) chez une chienne sur deux entières. Le diagnostic a été posé par l'analyse histologique de ces tumeurs qui a révélé la présence de cellules fusiformes formant des fibres musculaires lisses et présentant de rares figures de mitose. Lium et Moe (1985) ont décrit des tumeurs allant jusqu'à 10 cm de diamètre et qui se présentaient sous différentes formes : un simple gonflement localisé de la paroi de l'organe, un tissu tumoral faisant saillie sous la séreuse ou prenant une forme pédunculée.

Face à ses chiffres, il est intéressant de savoir que les tumeurs utérines sont habituellement rares chez la chienne, représentant seulement 0,3 à 0,4% des tumeurs touchant cette espèce (Klein, 2007).

1.5. Métastases

Les cystadénocarcinomes rénaux étant des tumeurs malignes, ils ont la capacité de générer des métastases. Dans l'ordre de fréquence décroissante, les tissus touchés par l'apparition de métastases sont les suivants : le nœud lymphatique sternal, le foie, les poumons, le nœud lymphatique rénal ou d'autres nœuds lymphatiques abdominaux, la plèvre et le péritoine (Moe et Lium, 1997). Elles se présentent sous la forme de petits nodules solides ou de kystes constitués, au niveau histologique, de cellules épithéliales prolifératives d'origine rénale (Lium et Moe, 1985).

En terme d'incidence, Lium et Moe (1985) ont recensé des métastases chez 10 chiens sur 43, Moe et Lium (1997) chez 47% des chiens et Thompson et collaborateur (2019) chez deux chiens sur 11.

1.6. Anomalies secondaires

Parmi les anomalies secondaires au syndrome que l'on peut recenser, on retrouve l'hémopéritoine et la péritonite qui sont dus à la rupture des kystes rénaux (Lium et Moe, 1985 ; Thompson et al, 2019). Thompson et collaborateurs (2019) ont également observé à l'autopsie de deux chiens des lésions extra-rénales d'urémie : pneumopathie, gastropathie et hyperplasie de la parathyroïde.

2. Aspects génétiques liés au syndrome

2.1. Notions de génétique

2.1.1. Rappels

L'ADN comporte de nombreux gènes définis par un enchaînement de bases nucléotidiques qui sont au nombre de quatre : adénine, thymine, cytosine et guanine (Aissaoui et Aissaoui, 2017). Comme l'ADN est organisé sous forme de chromosomes qui s'associent par paires homologues, chaque gène est ainsi présent dans les cellules en deux copies que l'on appelle allèle (Aissaoui et Aissaoui, 2017). Les deux allèles sont chacun situés au même endroit, ou locus, sur les chromosomes d'une paire et ils peuvent être identiques (homozygotie) ou varier l'un par rapport à l'autre (hétérozygotie) (Aissaoui et Aissaoui, 2017).

L'ADN des cellules est transcrit en ARN pré-messager qui contient des séquences introniques (non codantes) et exoniques (codantes) (Pierce, 2010). Un épissage, permettant de ne conserver que les régions codantes des gènes, transforme cet ARN pré-messager en ARN messager (Pierce, 2010). A partir de ce dernier, la traduction permet la production d'une succession d'acides aminés qui forme la protéine codée par le gène (Pierce, 2010).

Lorsque la séquence d'ADN est modifiée, on parle de mutation. Comme illustré dans la figure 5, il en existe deux catégories : la mutation somatique qui apparaît dans les cellules non reproductrices et la germinale (Pierce, 2010). Cette dernière a lieu dans les cellules qui produisent les gamètes et elle est donc transmise à la descendance, laquelle portera la mutation dans ces cellules somatiques et germinales (Pierce, 2010).

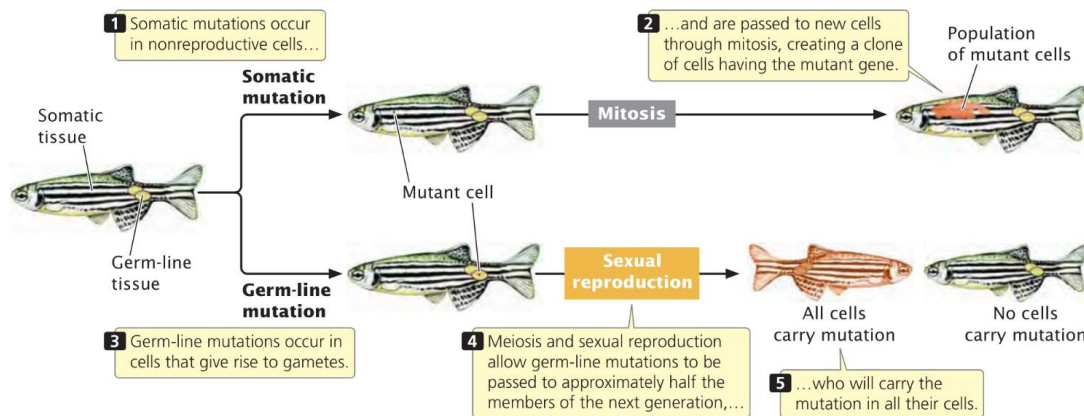


Figure 5 : Représentation des deux catégories de mutation (somatique et germinale) et de leur transmission. Figure extraite de Pierce, 2010.

Pour former des gamètes haploïdes, c'est-à-dire ne contenant qu'un seul chromosome d'une paire, les cellules subissent une double division cellulaire, la méiose (Pierce, 2010). Lors de la prophase I de la méiose, un crossing-over, ou recombinaison, peut survenir entre deux chromosomes homologues d'une paire ce qui leur permet d'échanger certains de leurs allèles (Lobo et Shaw, 2008). Ce processus est représenté dans la figure 6. Ensuite, lorsque deux gamètes se rassemblent, les chromosomes homologues aussi. La cellule présente alors les deux allèles de chaque gène provenant l'un du chromosome père et l'autre du chromosome mère.

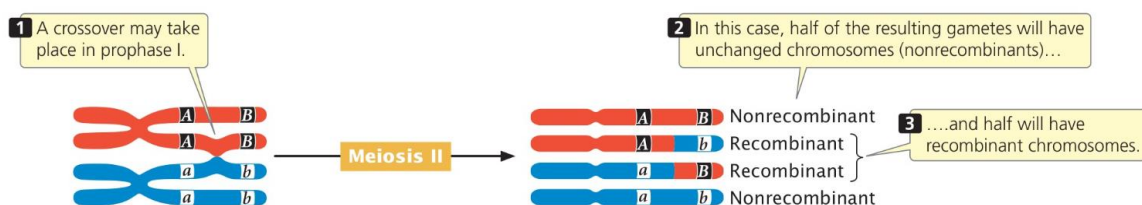


Figure 6 : Représentation du processus de crossing-over ou recombinaison qui peut avoir lieu lors de la prophase I de la méiose entre deux chromosomes homologues. Figure extraite de Pierce, 2010.

2.1.2. Cartes de génome

C'est Morgan, en 1911, qui a expliqué le phénomène de crossing-over (Lobo et Shaw, 2008). Il a également émis l'hypothèse que la distance entre les gènes sur les chromosomes est liée à la fréquence de recombinaison (Lobo et Shaw, 2008). En effet, si deux gènes sont très proches l'un de l'autre, il est moins probable qu'ils soient séparés lors d'un crossing-over que s'ils sont situés loin l'un de l'autre (Lobo et Shaw, 2008). Cette hypothèse est à la base de la création des cartes de liaison génétique qui définissent la position relative entre les gènes et dont l'unité de distance est le centimorgan (cM) (Lobo et Shaw, 2008). Deux outils permettant de juger de la liaison entre deux loci de gènes ont été définis : le LOD score qui représente le degré de liaison génétique et le taux de recombinaison (θ) qui est le nombre de gamète recombinés sur le nombre de gamètes transmis (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2002).

D'autres techniques permettent de faire une carte du génome, notamment la « radiation hybrid map » qui est une carte physique de gènes. Le principe décrit par Saraswathy et Ramalingam (2011) est le suivant :

- 1) Les chromosomes à cartographier sont fragmentés grâce à des rayons X.
- 2) Les cellules irradiées contenant les chromosomes fragmentés sont fusionnées avec des cellules de rongeur formant ainsi des cellules hybrides. Les cellules de rongeur ont en effet la capacité de conserver des chromosomes d'autres espèces.
- 3) Les cellules sont mises dans un milieu de culture spécifique qui permet seulement aux cellules hybrides de se développer afin de les sélectionner.
- 4) Les hybrides sont analysés pour la recherche de marqueurs d'ADN connus. Si deux marqueurs sont initialement proche sur les chromosomes, alors ils se retrouveront sur le même fragment d'ADN dans la même cellule hybride. Au contraire, des marqueurs éloignés initialement ne seront pas dans la même cellule hybride.

2.2. Identification du gène responsable

Dès 1985, Lium et Moe ont suspecté que le syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire soit héréditaire. Par l'analyse de pedigree des Bergers Allemands atteints étudiés, ils se sont rendu compte que ces chiens avaient un même ancêtre commun et qu'ils étaient en présence d'un syndrome à transmission autosomale dominante (Lium et Moe, 1985). Depuis lors, des études ont été menées pour découvrir quel était le gène impliqué et sa place, ou locus, dans le génome canin.

Jónasdóttir et collaborateurs (2000) ont accouplé un chien mâle croisé Berger Allemand touché par le syndrome CRDN avec 6 femelles saines (un Berger Allemand et six Setters Anglais), ce qui a donné naissance à 67 chiots. Par laparotomie, biopsie rénale ou autopsie, certains d'entre eux ont été diagnostiqués positifs pour la maladie. Des échantillons de sang ou de muscle ont été récoltés chez les parents et les chiots afin d'en récupérer l'ADN. Les phénotypes des différents chiens et l'ADN ont été utilisés pour réaliser une carte de liaison génétique afin de savoir à quels marqueurs connus du génome canin le locus du gène CRDN est le plus lié (Jónasdóttir et al, 2000). Il en est ressorti que le locus est lié à huit marqueurs qui sont situés sur le chromosome 5 : ZuBeCa6, C02608, GLUT4, AHT141, FH2140, FH2594, FH2383 et C05.771, avec la plus grande liaison pour le marqueur C02608 pour lequel le LOD score et le taux de recombinaison sont les plus significatifs (Jónasdóttir et al, 2000). Il a donc été conclu que le gène responsable du syndrome CRDN se trouve sur le chromosome 5 (Jónasdóttir et al, 2000).

Toujours dans la même étude, Jónasdóttir et collaborateurs (2000) veulent identifier le gène du CRDN et ils vérifient donc si son locus est situé au niveau d'un gène déjà connu sur le chromosome 5 auquel il pourrait alors être assimilé. Le gène TP53 responsable du syndrome de Li-Fraumeni chez l'Homme a été rapidement envisagé comme gène candidat à cause de la position de son homologue canin sur le chromosome 5 (Jónasdóttir et al, 2000). La réalisation d'une « radiation hybrid map » qui compare la position relative du gène TP53 et du locus CRDN par rapport aux marqueurs du chromosome 5 a cependant permis de dissocier leur emplacement (Jónasdóttir et al, 2000). Pour confirmer ce résultat, le gène TP53 a été séquencé chez trois chiens atteints de CRDN et chez trois chiens sains et aucune différence n'a été observée dans leur séquence, ce qui montre bien que ce n'est pas ce gène qui est altéré chez les chiens malades et qu'il n'est donc pas le bon candidat pour le syndrome CRDN (Jónasdóttir et al, 2000).

Lingaas et collaborateurs (2003) ont étudié le même pedigree que Jónasdóttir et collaborateurs (2000). Par analyse des recombinaisons par rapport aux différents marqueurs du chromosome 5 canin, ils ont défini le plus petit intervalle de gènes dans lequel se trouve celui responsable du syndrome CRDN. L'intervalle correspondant dans le génome humain comprend plus de 80 gènes dont le gène BHD situé sur une région précise du chromosome 17 (nommée 17p11.2) et qui est impliqué dans le syndrome humain Birt-Hogg-Dubé (BHD) (Lingaas et al, 2003). Les deux syndromes BHD et CRDN ne sont pas complètement identiques mais ils présentent des similitudes permettant de placer BHD comme le gène candidat numéro 1 pouvant être impliqué dans la maladie canine (Lingaas et al, 2003). En effet, les hommes touchés présentent, entre autres symptômes, des tumeurs rénales variées, dont la forme prédominante ressemble histologiquement aux tumeurs

rénales des chiens atteints de CRDN, et des lésions cutanées (Lingaas et al, 2003). La même conclusion a été tirée par Comstock et collaborateurs (2004).

2.3. Identification de la mutation

Partant du postulat que le locus CRDN correspond au gène canin BHD, Lingaas et collaborateurs (2003), ont comparé l'ADN de l'Homme et du chien pour déduire la séquence intron/exon du gène BHD canin. Ensuite, ils ont comparé les exons de trois chiens affectés par le CRDN et de trois chiens sains, tous issus de la famille utilisée dans leur étude. Leurs résultats montrent que tous les individus malades présentent une mutation dans l'exon 7 du gène BHD faisant apparaître une guanine à la place de l'adénine trouvée chez les chiens sains (Lingaas et al, 2003) et ceci est représenté dans la figure 7. Cette mutation missens, appelée H255R, modifie l'acide aminé traduit dans la séquence protéique : une arginine prend la place d'une histidine (Lingaas et al, 2003) (Figure 8).

Afin de confirmer leur constat, Lingaas et collaborateurs (2003) ont réalisé des analyses ADN sur de nombreux chiens provenant de Norvège et des Etats-Unis : 15 Bergers Allemands atteints de CRDN portent tous la mutation de l'exon 7 mais celle-ci est absente chez 264 chiens sains de races variées y compris des Bergers Allemands.

Quelques années plus tard, il a été montré que le chien possède en réalité un exon de moins que l'Homme dans l'ARN messager du gène BHD (Bønsdorff et al, 2008). C'est pourquoi la mutation canine, d'abord identifiée dans l'exon 7, se trouve en réalité dans l'exon 6 canin qui correspond bien à l'exon 7 humain (Bønsdorff et al, 2008).

```
GTATTTGAGGCAGAGCAATTTGGTTGCCACAGCGTGCCAGAGAATGAACACGGGCTTCACACCAT
TCCTGCACCAACGCAATGGGAACGCAGCTCGTTCACTGACCTCCTTGACAAGCGATGACAACCTTG
GGCATGCCTT (A/G) TACCTCCTTTGCTTG
```

Figure 7 : Séquence de nucléotides de l'exon 7 (aujourd'hui 6) du gène canin BHD (aujourd'hui FLCN). La mutation de l'adénine en guanine est montrée dans la parenthèse. Figure extraite de Lingaas et al, 2003.

```
Dog: VFEAEQFGCPQRAQRMNTGFTPFLHQRNNGNAARSLTSLTSDDNLWACLHTSFA
RCND dog: VFEAEQFGCPQRAQRMNTGFTPFLHQRNNGNAARSLTSLTSDDNLWACLRTSFA
```

Figure 8 : Séquence d'acides aminés de la protéine folliculine canine. « RCND dog » correspond au chien atteint par le syndrome CRDN et qui subit donc le remplacement de l'histidine (H) par une arginine (R). Figure extraite de Lingaas et al, 2003.

2.4. Rôle de la protéine folliculine codée par le gène d'intérêt

2.4.1. Importance de la folliculine

La protéine codée par le gène BHD s'appelle folliculine (Lingaas et al, 2003) et le gène a donc été renommé FLCN. Cette protéine semble avoir un rôle important dans l'évolution.

Tout d'abord, le gène, ou des fragments du gène, codant pour la folliculine ont été retrouvés chez au moins 12 autres espèces que le chien : l'Homme, deux espèces de poisson, la souris, le rat, le bovin, le coq doré, une levure, un ver et chez des insectes (Lingaas et al, 2003). La séquence en acides aminés de la protéine dans la région où la mutation canine H255R apparaît semble très conservée car elle montre beaucoup de similitude avec celle de chacune des espèces citées (Lingaas et al, 2003). Les séquences protéiques sont d'ailleurs identiques à 94% entre la folliculine de l'Homme et du chien (Bønsdorff et al, 2008), à 93% entre celle de l'Homme et du rat et à 97% entre celle du rat et de la souris (Okimoto et al 2004).

Ensuite, Lingaas et collaborateurs (2003) rapportent que les porteurs homozygotes pour la mutation H255R, c'est-à-dire présentant les deux allèles mutés, ne semblent pas dépasser le stade fœtal. En effet, ils ont accouplé des chiens atteints de CRDN, hétérozygotes pour la mutation, entre eux ce qui a donné naissance à 19 chiots. Dans ce genre d'accouplement, on s'attend à une proportion de 1 homozygote non mutant pour 2 hétérozygotes et 1 homozygote mutant (Lingaas et al, 2003). Sur les 19 chiots, 3 sont homozygotes non mutants, 16 sont hétérozygotes et aucun n'est homozygote mutant ce qui tend à confirmer que l'homozygotie aurait un effet létal précoce dans le développement (Lingaas et al, 2003).

La conservation de la folliculine dans diverses espèces et la mortalité associée la mutation H255R lorsqu'elle est homozygote sont deux éléments qui appuient l'importance de cette protéine.

2.4.2. La folliculine codée par un gène suppresseur de tumeur

Il existe une hypothèse selon laquelle le gène FLCN ferait partie de la catégorie des gènes suppresseurs de tumeur (Bønsdorff et al, 2008). Ces derniers, comme leur nom l'indique, ont pour rôle de protéger l'organisme contre le développement de cancers (Chial, 2008). Ils empêchent la division et la croissance des cellules anormales et favorisent leur mort mais ils peuvent aussi intervenir dans la réparation de l'ADN (Chial, 2008). Pour être tout à fait inactif, et donc favoriser l'apparition de tumeurs, un gène suppresseur de tumeur doit généralement subir une altération dans chacun de ses allèles, c'est ce qui a été défini par Knudson comme la « Two-hit hypothesis » (Chial, 2008).

Bønsdorff et collaborateurs (2008) ont utilisé dans leur étude deux chiens affectés par le syndrome CRDN et qui sont hétérozygotes pour la mutation H255R.

Au niveau de 17 échantillons de lésions rénales, en plus de porter l'allèle mutant, 13 présentent des altérations au niveau de l'allèle normal du gène FLCN et pour 12 d'entre eux, soit 71% des 17 échantillons, cela pourrait perturber la fonction de la protéine codée (Bønsdorff et al, 2008). Le fait de ne pas observer ces résultats dans certains échantillons pourrait être expliqué par leur contamination par du tissu sain (Bønsdorff et al, 2008).

De plus, dans les tissus rénaux normaux, aucun changement dans l'ADN de l'allèle sauvage n'est répertorié (Bønsdorff et al, 2008).

Donc, au niveau des reins, en adéquation avec la « Two-hit hypothesis » de Knudson, les résultats supportent l'idée que FLCN serait un gène suppresseur de tumeur (Bønsdorff et al, 2008). Tous les chiens atteints du syndrome CRDN portent la même mutation germinale H255R mais chacun d'entre eux montrerait des modifications somatiques variables de l'allèle non mutant de FLCN dans certaines cellules rénales, ce qui serait l'élément déclencheur des lésions dans le rein (Bønsdorff et al, 2008). Les altérations de l'allèle normal surviendraient déjà dans les cellules rénales de jeunes chiots atteints et pourraient donc être responsables des anomalies les plus précoces telles que l'hyperplasie épithéliale (Bønsdorff et al, 2009).

Pour ce qui est des nodules cutanés en revanche, l'hypothèse de Knudson n'est pas vérifiée car aucune modification de l'allèle sauvage n'y est démontrée et une haploinsuffisance est évoquée pour expliquer leur apparition (Bønsdorff et al, 2008). L'haploinsuffisance signifie que la seule copie normale du gène n'est pas suffisante pour que son produit conserve sa fonction (Pierce, 2010).

2.4.3. Folliculine et lien avec les symptômes

Si le rôle de gène suppresseur de tumeur de FLCN semble être admis aujourd'hui (Schmidt et Linehan, 2018 ; Steinlein et al, 2018 ; Ciccarelli et al, 2019 ; Thompson et al, 2019), il reste à déterminer par quelles voies métaboliques il exerce cette fonction et comment sa déficience entraîne les altérations phénotypiques observées chez les individus porteurs d'une mutation.

Deux protéines, FNIP1 et FNIP2, interagissent avec la folliculine au niveau de sa partie carboxy-terminale et ensemble elles pourraient intervenir dans des voies métaboliques telles que la voie AMPK ou mTORC1 qui, lorsqu'elles sont dérégulées, peuvent entraîner une prolifération cellulaire anormale au niveau rénal et à terme la formation de tumeurs (Hasumi et al , 2016).

En effet, mTORC1 pourrait réguler négativement la protéine TFE3 qui, par son activité transcriptionnelle, a la capacité d'entraîner des cancers du rein (Schmidt et Linehan, 2018). Il a été suggéré que la folliculine puisse activer la voie mTORC1, ainsi dans les cellules mutées déficientes en folliculine il y aurait une diminution de l'activité de mTORC1 et TFE3 serait alors augmenté, favorisant les tumeurs rénales (Schmidt et Linehan, 2018). Cependant, d'autres études auraient montré au contraire que la folliculine supprime l'activation de la voie mTORC1 (Schmidt et Linehan, 2018). Son rôle pourrait en fait être dépendant du type cellulaire ou du statut énergétique de la cellule (Schmidt et Linehan, 2018).

Au niveau de la peau, la mutation H255R d'un seul allèle du gène FLCN pourrait favoriser la production excessive de facteurs de croissance responsables de la production de collagène (Dermavet, 2019). Effectivement, une étude aurait montré une production locale de TGF- β 1 dans les nodules cutanés (Vercelli et al, 2003).

Ce sont des hypothèses, parmi d'autres, qui doivent être validées ou réfutées par des études supplémentaires, mais qui donnent des pistes quant à la fonction de la folliculine.

Par ailleurs, il existe très peu d'information sur la cause de l'apparition des lésions utérines.

2.5. Lien entre les manifestations cutanées et rénales

Il existe deux hypothèses pour expliquer le lien entre les manifestations phénotypiques décrites dans le syndrome CRDN. Les symptômes rénaux et cutanés sont indépendants l'un de l'autre mais issus d'un même défaut génétique commun ou les lésions au niveau de la peau sont un syndrome paranéoplasique des cystadénocarcinomes rénaux (Marks et al, 1993).

Des cas particuliers de chiens atteints de la pathologie ont été recensés dans la littérature et permettent de faire pencher la balance vers la première hypothèse. C'est cette dernière qui est d'ailleurs implicitement privilégiée lorsque l'on tente d'expliquer les nodules cutanés par un phénomène d'haploinsuffisance.

Ciccarelli et collaborateur (2019) ont décrit un cas inhabituel de syndrome CRDN chez un chien croisé qui présente des tumeurs rénales unilatérales, l'autre rein étant intact. Ce chien est porteur hétérozygote de la mutation H255R et il a subi une néphrectomie de l'organe tumoral (Ciccarelli et al, 2019). Suite à cette intervention, les nodules cutanés ont continué à augmenter en nombre et en taille (Ciccarelli et al, 2019). Ces observations indiquent que soit des changements néoplasiques

microscopiques n'ont pas été détectés sur le deuxième rein, soit les nodules cutanés ne constituent pas un syndrome paranéoplasique, c'est-à-dire qu'ils sont indépendants des cystadénocarcinomes et davantage liés à la mutation en elle-même (Ciccarelli et al, 2019).

Gardiner et Spraker (2008) ont observé un cas de dermatofibrose nodulaire chez un Bouvier Australien. A l'autopsie, les reins présentent une néphrite interstitielle lymphoplasmocytaire chronique associée à de la fibrose et une nécrose aigue de la médullaire mais l'épithélium rénal du chien n'est pas dysplasique, kystique ou néoplasique (Gardiner et Spraker, 2008). Gardiner et Spraker (2008) en tirent deux hypothèses alternatives :

- La dermatofibrose nodulaire peut exister plusieurs années avant l'apparition des tumeurs rénales chez les chiens atteints de CRDN.
- Il existe d'autres syndromes exprimant une dermatofibrose nodulaire chez le chien.

Les deux idées tendent une fois de plus à prouver une indépendance entre les symptômes cutanés et rénaux. La différence est que la première explique la dermatofibrose nodulaire par la mutation du gène FLCN alors que la deuxième non. Cette mutation n'a pas été recherchée dans cette étude et si elle était absente, la dernière hypothèse deviendrait la plus probable. Elle serait alors appuyée par le fait qu'un cas de Golden retriever présentant de la dermatofibrose nodulaire en l'absence de mutation du gène FLCN et de tumeur rénale a été rapporté (Zanatta et al, 2013).

3. Prise en charge du patient atteint

3.1. Diagnostic

3.1.1. Signalement

Le syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire se manifeste essentiellement chez le Berger Allemand, mâle ou femelle (Moe et Lium, 1997), mais il peut être suspecté chez n'importe quelle race de chien qui développe les symptômes (White et al, 1998) puisqu'il a été décrit chez plusieurs chiens croisés (White et al, 1998 ; Jónasdóttir et al, 2000 ; Ciccarelli et al, 2019 ; Dermavet, 2019), un Boxer (White et al, 1998) et un Golden Retriever (Marks et al, 1993). L'âge moyen du diagnostic se situe entre 8 et 9 ans (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Thompson et al, 2019) et en général la dermatofibrose nodulaire est détectée en premier lieu à un âge moyen de 6 à 7 ans (Moe et Lium, 1997 ; Moe et al 2000). Ce sont des moyennes qui permettent de donner une aide au diagnostic mais les animaux en dehors de ces chiffres ne devraient pas être exclus pour autant.

3.1.2. Signes cliniques

L'association simultanée des signes généraux secondaires aux lésions rénales et de lésions cutanées constitue un indice précieux pour le diagnostic de ce syndrome (Guaguère et al, 2005).

Cependant, bien souvent, les chiens atteints présentent les lésions cutanées dans les mois ou années qui précèdent le développement des conséquences systémiques d'une maladie rénale (Guaguère et al, 2005 ; Dermavet, 2019) qui, par ailleurs, sont vagues et non spécifiques (Plog, 2016 ; Thompson et al, 2019).

Bien qu'ils ne soient pas toujours décelés par les propriétaires à cause de leur petite taille ou parce qu'ils sont cachés par les poils (Thompson et al, 2019), la principale cause de consultation chez les chiens touchés par le syndrome CRDN est la présence de nodules cutanés (Marks et al, 1993 ; Moe et Lium, 1997 ; White et al, 1998). Parfois, s'ils sont mal placés au niveau des membres, ils peuvent entraîner de la douleur et des boiteries (Guaguère et al, 2005).

Les atteintes rénales peuvent entraîner une distension abdominale et la palpation de ces organes peut révéler de la douleur et une forme anormale (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Plog, 2016).

Lorsque les reins sont trop lésés, la fonction rénale finit par se détériorer et les signes généraux secondaires se développent : polyurie/polydipsie, léthargie, perte de poids, troubles digestifs tels que de la diarrhée ou des vomissements, dysorexie (Lium et Moe, 1985 ; Moe et Lium, 1997 ; Guaguère et al, 2005 ; Plog, 2016 ; Faucher, 2016 ; Thompson et al, 2019). De l'hématurie peut également être rapportée (Moe et Lium, 1997 ; Faucher, 2016 ; Thompson et al, 2019) ainsi que de la fièvre en cas de péritonite liée à une rupture de kystes rénaux (Moe et Lium, 1997).

Enfin, dans certains cas, il est possible de détecter les tumeurs utérines par palpation abdominale lorsqu'elles sont suffisamment développées (Moe et Lium, 1997).

3.1.3. Examens complémentaires

Trois grands types d'examen complémentaires sont utilisés pour suspecter, si ce n'est confirmer, un syndrome CRDN chez un chien qui présente des nodules cutanés multiples, seule lésion externe et visualisable.

Tout d'abord, il est possible d'avoir recours à la biologie clinique. Une prise de sang permet en effet de vérifier l'atteinte des reins par analyse des taux d'urée et de créatinine qui augmentent en cas d'insuffisance rénale (Faucher, 2016). Une hyperphosphatémie et une anémie peuvent également servir d'indicateurs (Faucher, 2016). Ces modifications n'apparaissent que lorsque la maladie rénale est avancée, l'identification plus précoce pourrait alors se faire par dosage sanguin de la SDMA

(Relford et al, 2016). L'insuffisance rénale va également entraîner une diminution de la concentration des urines (Faucher, 2016) évaluable par la valeur de densité urinaire au réfractomètre. Ensuite, l'imagerie médicale permet d'observer les reins. Ainsi, on peut avoir recours à l'échographie abdominale pour visualiser des structures kystiques rénales qui sont anéchogènes ou hypoéchogènes (Guaguère et al, 2005), à la radiographie abdominale ou au CT-scan qui permet de visualiser des lésions plus petites que celles diagnostiquées sur une radiographie (Moe et Lium, 1997b). Ces techniques donnent également l'occasion d'évaluer l'utérus. Lorsqu'une tumeur rénale est suspectée il est conseillé de réaliser trois vues radiographiques du thorax et une échographie abdominale complète à la recherche d'éventuelles métastases (Plog, 2016 ; Ciccarelli et al, 2019). Enfin, le diagnostic définitif de la pathologie est donné par les résultats d'une histopathologie de biopsies rénales et cutanées révélant les lésions microscopiques typiques d'un syndrome CRDN (Moe et Lium, 1997 ; Faucher, 2016 ; Dermavet, 2019).

3.2. Traitement

Dans cette pathologie, les tumeurs rénales sont habituellement bilatérales ce qui rend l'option chirurgicale difficile à envisager. Cependant, la néphrectomie unilatérale peut être réalisée si les kystes au niveau d'un rein risquent de se rompre (Guaguère et al, 2005), pour diminuer la pression abdominale lorsqu'un rein devient trop volumineux (Moe et Lium, 1997) ou si les kystes et tumeurs sont unilatéraux, ce qui n'a été décrit qu'une fois par Ciccarelli et collaborateurs (2019). La bonne fonction de l'autre rein est la condition sine qua none pour pratiquer cette opération (Moe et Lium, 1997 ; Plog, 2016). Il faudra alors veiller à ne pas disséminer de cellules néoplasiques dans la cavité abdominale lors de la manipulation du rein et il sera parfois recommandé de retirer l'uretère et le tissu adjacent (Plog, 2016). L'utilité d'une chimiothérapie n'est pas connue (Ciccarelli et al, 2019). Pour les nodules cutanés, un traitement à base de glucocorticoïdes ne permet pas d'en diminuer le nombre ou la taille (Marks et al, 1993 ; Moe et Lium, 1997). La seule option envisageable est une exérèse des nodules ulcérés ou qui entraînent une gêne de par leur localisation (Guaguère et al, 2005).

Enfin, une ovariectomie permet d'éliminer les tumeurs utérines bénignes chez la femelle (Moe et Lium, 1997).

3.3. Pronostic

Le pronostic vital des chiens atteints du syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire est souvent réservé (Guaguère et al, 2005) puisqu'il mène généralement à une insuffisance rénale responsable du décès de l'animal (Dermavet, 2019).

La durée de vie attendue pour un chien présentant des tumeurs malignes bilatérales se situe entre 3 et 34 mois (Cicarelli et al, 2019). Cette fourchette est assez large et peut être expliquée par l'évolution généralement lente des tumeurs et des signes généraux associés (Dermavet, 2019). Ainsi, les chiens atteints syndrome CRDN ne devraient pas être systématiquement euthanasiés à l'annonce du diagnostic s'ils sont encore en bonne santé (White et al, 1998) mais ils devront être surveillés de près pour détecter toute détérioration de l'état général.

3.4. Prévention

L'origine génétique confirmée et le mode de transmission autosomal dominant sont des arguments qui permettent aux vétérinaires de recommander aux éleveurs d'écarter les chiens atteints de la reproduction (Moe et Lium, 1997 ; Faucher, 2016). Pour que cela soit efficace, il faut pouvoir identifier le syndrome le plus précocement possible avant que l'animal débute une carrière reproductive au début de laquelle les symptômes peuvent être absents. Ainsi, des tests génétiques ont été développés pour vérifier si un animal est porteur de la mutation H255R. Par exemple, la société Progenus située à Gembloux en Belgique réalise ce test sur prélèvement de sang-EDTA ou sur des brossettes buccales (Progenus, 2018).

4. Pathologies liées au même gène chez d'autres espèces

4.1. L'Homme

Comme mentionné dans une précédente partie, il existe chez l'Homme un syndrome qui montre quelques similitudes phénotypiques avec le syndrome CRDN du Berger Allemand et qui est lié au même gène. Nommé Birt-Hogg-Dubé (BHD), il est caractérisé principalement par la présence de lésions cutanées, de kystes pulmonaires, de pneumothorax spontanés et de tumeurs rénales (Menko et al, 2009). Ces signes étant variables et inconstants, il est souvent difficile de faire le diagnostic de cette maladie (Menko et al, 2009). Sa prévalence est donc difficilement estimée et serait de 1/200 000 (Steinlein et al, 2018).

Parmi les lésions cutanées, on peut distinguer le fibrofolliculome (figure 9) qui est une tumeur bénigne du follicule pileux et qui est de loin le plus représenté dans ce syndrome, le trichodisque, l'angiofibrome et les acrochordons (Menko et al, 2009). Ils apparaissent le plus souvent après l'âge de 20 ans (Menko et al, 2009). Cela se manifeste par de multiples papules blanches ou de la couleur de la peau (Nickerson et al 2002), de 2 à 4 mm (Steinlein et al, 2018) essentiellement au niveau du nez et des joues bien qu'on puisse également en développer sur le cou, les oreilles, le tronc et éventuellement au niveau de la cavité buccale (Menko et al, 2009).



Figure 9 : Fibrofolliculomes sur le visage et le cou d'un homme atteint du syndrome BHD. Figure extraite de Steinlein et al, 2018.

Les lésions pulmonaires sont caractérisées par l'apparition, bilatérale et en région basale, de kystes dès la fin de l'adolescence voire le début de l'âge adulte dans 70 à 84% des cas (Steinlein et al, 2018). Il est possible d'en dénombrer entre 30 et 400 et ils mesurent jusqu'à 2 cm (Hasumi et al, 2016). Malgré leur présence, la fonction pulmonaire est en général maintenue (Menko et al, 2009). Au niveau histologique, le tissu pulmonaire normal est interrompu par des dilatations alvéolaires kystiques (Steinlein et al, 2018). De manière ponctuelle ou récurrente le plus souvent, des pneumothorax spontanés peuvent se manifester ; il y aurait d'ailleurs un risque 50 fois plus élevé chez les patients atteints du syndrome BHD (Menko et al, 2009).

Les tumeurs rénales, qui peuvent être multifocales et bilatérales, se développent chez 16 à 34% des patients à un âge moyen de 50 ans (Hasumi et al, 2016). Par rapport à un individu lambda, une personne qui présente le syndrome BHD aurait 7 fois plus de risque de développer ce genre de cancer (Menko et al, 2009). Dans cette maladie, parmi les quatre types histologiques de tumeur rénale que l'on retrouve chez l'Homme, 34% sont des carcinome chromophobes, 9% des carcinomes à cellules claires, 5% des oncocytomes et 2% des carcinomes papillaires (Nickerson et al 2002). Dans 50% des cas, ces tumeurs peuvent également se présenter sous la forme d'un hybride entre le type chromophobe et l'oncocytome (Nickerson et al 2002).

Chez certains patients atteints du syndrome Birt-Hogg-Dubé, diverses autres tumeurs se sont développées sans que l'on sache si elles sont liées au syndrome ou si elles sont apparues chez eux de manière fortuite (Steinlein et al, 2018). Il a en effet pu être recensé des cancers du sein, du poumon, de la thyroïde, des lipomes, des mélanomes, des oncocytomes de la parotide ainsi que des adénomes de la parathyroïde (Steinlein et al, 2018). Les tumeurs du colon font également débat parmi les chercheurs quant à leur lien ou non avec la pathologie (Steinlein et al, 2018).

D'un point de vue génétique, le gène FLCN de 14 exons, codant pour la folliculine et situé sur le chromosome humain 17p11.2, peut subir une mutation responsable du syndrome autosomal dominant BHD (Menko et al, 2009). Contrairement à ce qui est décrit chez le chien, plus de 150 mutations germinales différentes du gène FLCN ont été dénombrées : mutations non-sens ou des sites d'épissage, des insertions ou délétions provoquant des décalages dans le cadre de lecture des nucléotides, etc (Schmidt et Linehan, 2018). Celle qui est le plus fréquemment associée au syndrome est l'insertion ou la délétion d'une cytosine dans une séquence de 8 cytosines au niveau de l'exon 11 ; elle est retrouvée chez 35 à 44% des patients atteints (Steinlein et al, 2018).

Lors de l'analyse de 77 tumeurs rénales issues de 12 patients atteints du syndrome BHD et porteurs de manière hétérozygote d'une mutation germinale du gène FLCN, Vocke et collaborateurs (2005) ont détecté une altération de l'ADN au niveau de l'allèle normal dans 70% des tumeurs ce qui leur a permis de soutenir l'idée, en corrélation avec l'hypothèse de Knudson, que le gène impliqué serait un gène suppresseur de tumeur. Comme pour la dermatofibrose nodulaire du Berger Allemand, van Steensel et collaborateurs (2007) n'ont pas trouvé d'altération somatique sur l'allèle sauvage dans les fibrofolliculomes de patients atteints du syndrome BHD et l'haploinsuffisance est évoquée.

4.2. Le Rat

Chez certains rats, regroupés dans ce qui a été appelé le modèle Nihon, il existe un carcinome rénal héréditaire à transmission dominante associé à une mutation germinale du gène qui code pour la folliculine (Okimoto et al 2004). Pour prouver ce lien génétique, Togashi et collaborateur (2006) ont publié une étude dans laquelle ils ont généré des animaux hétérozygotes pour la mutation du gène FLCN et dans certains d'entre eux, un transgène portant une copie normale du gène a été intégré. Alors qu'entre l'âge de 22 et 54 semaines tous les rats non transgéniques ont développé des cancers rénaux, les autres, profitant du transgène, n'ont développé aucune tumeur rénale d'un point de vue macroscopique et microscopique (Togashi et al, 2006). Ces résultats confirment le véritable lien entre la mutation du gène FLCN et le développement de carcinomes rénaux chez le rat puisque

rétablir le génotype par l'utilisation d'un transgène permet de générer un phénotype normal (Togashi et al, 2006).

Okimoto et collaborateur (2004) ont situé le gène BHD, actuellement FLCN, sur le chromosome 10 du rat et ils ont identifié la nature de la mutation germinale responsable de l'altération de la folliculine. Il s'agit de l'insertion d'une cytosine dans une séquence nucléotidique de 5 cytosines au niveau de l'exon 3, ce qui provoque un décalage dans le cadre de lecture entraînant l'apparition d'un codon stop de manière prématurée (Okimoto et al, 2004).

Okimoto et collaborateur (2004) ont également appuyé l'idée selon laquelle le gène FLCN est un gène suppresseur de tumeur en vérifiant l'hypothèse de Knudson : chez les rats étudiés porteurs de la mutation germinale, les tumeurs rénales montrent une altération de leur ADN au niveau de l'allèle normal de FLCN (Okimoto et al, 2004).

Enfin, il a été suggéré, tout comme il l'a été fait chez le chien, que l'homozygotie serait létale au stade de vie fœtale puisqu'aucun homozygote pour la mutation n'a été observé au 14^{ème} jour de gestation (Okimoto et al, 2004).

Les rats hétérozygotes pour la mutation présentent des altérations rénales dans le cortex et la partie externe de la médulla qui évoluent en 4 stades : d'abord une altération des tubules, puis une hyperplasie cellulaire atypique, des adénomes et enfin des carcinomes (Kouchi et al, 2006). Les deux derniers sont visibles dès l'âge de 8 semaines (Kouchi et al, 2006). Macroscopiquement, ces lésions multiples et bilatérales prennent la forme de kystes et de nodules blancs (Figure 10) et dans certains cas, une ossification ectopique des carcinomes a pu être observée (Kouchi et al, 2006). L'existence de métastase n'a pas été rapportée mais des lésions extra-rénales se sont présentés chez certains rats atteints : de l'hyperplasie ou des adénomes des cellules claires de l'endomètre de l'utérus, des modifications de cellules claires dans les glandes salivaires et des atteintes du muscle cardiaque (Kouchi et al, 2006).



Figure 10 : Reins d'un rat Nihon hétérozygote pour la mutation FLCN à l'âge de 55 semaines. Le parenchyme normal du rein est remplacé par de multiples nodules et kystes. La bar d'échelle en bas à droite représente 1 cm. Figure extraite de Kouchi et al, 2006.

Conclusion

Pour conclure, ce travail a donné l'occasion de rassembler des données sur le syndrome de cystadénocarcinomes rénaux et dermatofibrose nodulaire chez le Berger Allemand.

Dans un premier temps, les anomalies phénotypiques macroscopiques et histologiques des organes atteints ont été décrits. Les reins sont en effet lésés de manière bilatérale au niveau du cortex par des structures kystiques, évoluant au cours du temps du simple kyste au cystadénocarcinome, qui les déforment complètement. La peau, elle, se voit altérée par la formation de papules et de nodules dans le derme et le tissu sous-cutané au niveau des membres majoritairement, de la tête et parfois sur le tronc. La plupart du temps, ces lésions ne sont pas douloureuses ni prurigineuses. L'utérus peut être touché par des léiomyomes chez les femelles entières atteintes. Le nœud lymphatique sternal serait le site le plus fréquent de métastase des cystadénocarcinomes. Secondairement à une rupture des kystes rénaux, des chiens peuvent développer une péritonite ou un hémopéritoine et des lésions extra-rénales d'urémie peuvent également être observées.

Dans un deuxième temps, la partie sur l'aspect génétique du syndrome a été utile pour expliquer le cheminement qui a permis d'identifier le gène impliqué puis la mutation responsable d'une telle pathologie à transmission héréditaire dominante. En effet, le gène suppresseur de tumeur FLCN qui code pour la folliculine porte une mutation germinale (H255R) de manière hétérozygote chez les chiens atteints. Au niveau des reins, il semblerait que le deuxième allèle doivent subir une altération de son ADN pour que des lésions se développent, alors qu'au niveau de la peau, l'haploinsuffisance serait la cause de l'apparition des nodules. Les porteurs homozygotes de H255R ne dépasseraient pas le stade fœtal.

Ensuite, la troisième partie permet d'aider à la prise en charge du patient atteint du syndrome CRDN. Le diagnostic est basé sur le signalement, les signes cliniques mais aussi sur des examens complémentaires tels que la biochimie sanguine, l'échographie abdominale et l'histopathologie des lésions cutanées et rénales. Le pronostic du syndrome est réservé et aucun traitement n'est curatif mais une néphrectomie unilatérale peut être envisagée sur le rein le plus atteint et à condition que l'autre soit suffisamment fonctionnel. Une exérèse des nodules cutanés ulcérés et gênants est possible également. L'utilisation de tests génétiques permet d'écarter les porteurs de la mutation de la reproduction afin d'éviter de transmettre la pathologie à d'éventuels descendants.

Enfin, le fait que le gène FLCN soit également muté dans le syndrome Birt-Hogg-Dubé chez l'homme et dans une forme de carcinomes rénaux héréditaires chez le modèle de rat Nihon a été abordé. Ce lien entre les espèces montre le potentiel d'utilisation de modèles animaux tels que le chien pour étudier, comprendre et trouver des traitements aux maladies humaines et inversement.

Bibliographie

Aissaoui, S., and Aissaoui, H., 2017. Les bases fondamentales de la génétique et de la biologie moléculaire. In : Le Conseil Génétique en Pathologie Humaine. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, pp 5-14.

Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2002. Liaison Génétique. Clerget-Darpoux, F. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/LinkageShortID30031FS.html> Consulté le 11 mai 2020.

Billen F., Biologie clinique du système urinaire (animaux domestiques). Cours VETE-2076, Université de Liège, 2018.

Bønsdorff, T.B., Jansen, J.H., Lingaas, F., 2008. Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Mamm Genome* 19:121–126.

Bønsdorff, T.B., Jansen, J.H., Thomassen, R.F., Lingaas, F., 2009. Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mamm Genome* 20:315–320.

Chial, H., 2008. Tumor suppressor (TS) genes and the two-hit hypothesis. *Nature Education* 1(1):177.

Ciccarelli, S., Di Bello, A., Valastro, C., Leo, C., Lenoci, D., Rana, E., Franchini, D., 2019. Unilateral renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in a mixed-breed dog carrying a FLCN gene mutation. *Vet Dermatol* 30: 174–e54.

Comstock, K.E., Lingaas, F., Kirkness, E.F., Hitte, C., Thomas, R., Breen, M., Galibert, F., Ostrander, E.A., 2004. A high-resolution comparative map of canine Chromosome 5q14.3–q33 constructed utilizing the 1.5x canine genome sequence. *Mammalian Genome* 15: 544–551.

Dermavet, 2019. Dermatofibrose nodulaire chez un chien croisé malinois. Muller, A., Degorce-Rubiales, F. <https://pro.dermavet.fr/dermatofibrose-nodulaire-chez-un-chien-croise-malinois/> Consulté le 11 mai 2020.

Faucher, M., 2016. Maladies rénales congénitales et héréditaires : des affections à connaître. *Le Point Vétérinaire* 47 : 58-63.

Gardiner, D.W. and Spraker, T.R., 2008. Generalized Nodular Dermatofibrosis in the Absence of Renal Neoplasia in an Australian Cattle Dog. *Vet Pathol* 45: 901–904.

Guaguère, E., Hubert, T., Muller, A., 2005. Manifestations cutanées des maladies internes du chien. *EMC-Vétérinaire* 2 : 119–139.

Hasumi, H., Baba, M., Hasumi, Y., Furuya, M., Yao, M., 2016. Birt–Hogg–Dubé syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. *International Journal of Urology* 23: 204-210.

Jennings, R., 2017. Integument. In : Jennings R. and Premanandan C., *Veterinary Histology*. The Ohio State University, Columbus, pp 82-102. Disponible sur <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/7-integument-intro/> (Consulté le 11 mai 2020).

Jónasdóttir, T.J., Mellersh, C.S., Moe, L., Heggebø, R., Gamlem, H., Ostrander, E.A., Lingaas, F., 2000. Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(8): 4132-4137.

Klein, M. K., 2007. Tumors of the female reproductive system. In: Withrow, S.J. and Vail, D.M. (eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fourth Edition)*. Saunders, Saint Louis, pp 610-618.

Kouchi, M., Okimoto, K., Matsumoto, I., Tanaka, K., Yasuba, M., Hino, O., 2006. Natural history of the Nihon (Bhd gene mutant) rat, a novel model for human Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Virchows Arch* 448: 463–471.

Lingaas, F., Comstock, K.E., Kirkness, E.F., Sørensen, A., Aarskaug, T., Hitte, C., Nickerson, M.L., Moe, L., Schmidt, L.S., Thomas, R., Breen, M., Galibert, F., Zbar, B., Ostrander, E.A., 2003. A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Human Molecular Genetics* 12(23): 3043-3053.

Lium, B., Moe, L., 1985. Hereditary Multifocal Renal Cystadenocarcinomas and Nodular Dermatofibrosis in the German Shepherd Dog: Macroscopic and Histopathologic Changes. *Vet. Pathol.* 22: 447-455.

Lobo, I. and Shaw, K., 2008. Thomas Hunt Morgan, genetic recombination, and gene mapping. *Nature Education* 1(1):205.

Marks, S.L., Farman, C.A., Peaston, A., 1993. Nodular Dermatofibrosis an Renal Cystadenomas in a Golden Retriever. *Veterinary Dermatology* 4(3): 133-137.

Menko, F.H., van Steensel, A.M., Giraud, S., Friis-Hansen, L., Richard, S., Ungari, S., Nordenskjöld, M., Hansen, T.vO., Solly, J., Maher, E.R., on behalf of the European BHD Consortium, 2009. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 10: 1199–1206.

Moe, L. and Lium, B., 1997. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *Journal of Small Animal Practice* 38: 498-505.

Moe, L. and Lium, B., 1997b. Computed tomography of hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas in German Shepherd dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38(5): 335-343.

Moe, L., Gamlem, H., Jónasdóttir, T.J., Lingaas, F., 2000. Renal Microcystic Tubular Lesions in Two 1-Year-old Dogs – An Early Sign of Hereditary Renal Cystadenocarcinoma? *J. Comp. Path.* 123: 218–221.

Nickerson, M.L., Warren, M.B., Toro, J.R., Matrosova, V., Glenn, G., Turner, M.L., Duray, P., Merino, M., Choyke, P., Pavlovich, C.P., Sharma, N., Walther, McC., Munroe, D., Hill, R., Maher, E., Greenberg, C., Lerman, M.I, Linehan, W.M., Zbar, B., Schmidt, L.S., 2002. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer cell* 2: 157-164.

Okimoto, K., Sakurai, J., Kobayashi, T., Mitani, H., Hirayama, Y., Nickerson, M.L., Warren, M.B., Zbar, B., Schmidt, L.S., Hino, O., 2004. A germ-line insertion in the Birt–Hogg–Dubé (BHD)

gene gives rise to the Nihon rat model of inherited renal cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(7): 2023-2027.

Pierce, B.A., 2010. Genetics : A Conceptual Approach (4ème édition). W. H. Freeman and Company, New-York. 745 pp.

Plog, S., 2016. Urogenital Tract Tumors. In: Klopfleisch R. (ed.), Veterinary Oncology. Springer, Cham, pp 131-156.

Premanandan, C., 2017. Female Reproductive System. In : Jennings R. and Premanandan C., Veterinary Histology. The Ohio State University, Columbus, pp 185-202. Disponible sur <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/13-female-reproductive-system-intro/> (Consulté le 11 mai 2020).

Progenus, 2018. Dermatofibrose nodulaire et cystadénocarcinome rénal (RCND) chez le chien. https://www.progenus.be/index.php?option=com_content&view=article&id=30&Itemid=223&lang=fr&subsubcat=DOG-RCND&subcat=&cat= Consulté le 12 mai 2020.

Relford, R., Robertson, J., Clements, C., 2016. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. Vet Clin Small Anim 46: 941–960.

Saraswathy, N. and Ramalingam, P., 2011. Genome mapping. In: Concepts and Techniques in Genomics and Proteomics. Woodhead Publishing, Cambridge, pp 77-93.

Schmidt, L.S. and Linehan, W.M., 2018. FLCN: The causative gene for Birt-Hogg-Dubé syndrome. Gene 640: 28-42.

Steinlein, O.K., Ertl-Wagner, B., Ruzicka, T., Sattler, E.C., 2018. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an underdiagnosed genetic tumor syndrome. Journal of the German Society of Dermatology 16(3) : 278-283.

Suter, M., Lott-Stolz, G., Wild, P., 1983. Generalized Nodular Dermatofibrosis in Six Alsations. Vet. Pathol. 20: 632-634.

Thompson, R.P.M., Lamego, E.C., Melo, S.M.P., Irigoyen, L.F., Figuera, R.A., Kommers G. D., 2019. Clinical-epidemiological, anatomic-pathological, histochemical and immunohistochemical characterization of renal cystadenocarcinoma-nodular dermatofibrosis syndrome in 11 German Shepherd dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 39(7): 499-509.

Togashi, Y., Kobayashi, T., Momose, S., Ueda, M., Okimoto, K., Hino, O., 2006. Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene. *Oncogene* 25: 2885-2889.

Van Steensel, M.A.M., Verstraeten, V.L.R.M., Frank, J., Kelleners-Smeets, N.W.J., Poblete-Gutiérrez, P., Marcus-Soekarman, D., Bladergroen, R.S., Steijlen, P.M., van Geel, M., 2007. Novel Mutations in the BHD Gene and Absence of Loss of Heterozygosity in Fibrofolliculomas of Birt-Hogg-Dubé Patients. *Journal of Investigative Dermatology* 127: 588-593.

Vercelli, A., Bellone, G., Abate, O., Emanuelli, G., Cagnasso, A., 2003. Expression of Transforming Growth Factor- β Isoforms in the Skin, Kidney, Pancreas and Bladder in a German Shepherd Dog affected by Renal Cystadenocarcinoma and Nodular Dermatofibrosis. *J. Vet. Med. A* 50: 506–510.

Vocke, C.D., Yang, Y., Pavlovich, C.P., Schmidt, L.S., Nickerson, M.L., Torres-Cabala, C.A., Merino, M.J., Walther, McC.M., Zbar, B., Linehan, W.M., 2005. High Frequency of Somatic Frameshift BHD Gene Mutations in Birt-Hogg-Dubé–Associated Renal Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 97(12): 931-935.

White, S.D., Rosychuk, R.A.W., Schultheiss, P., Scott, K.V., 1998. Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in three mixed-breed dogs and a Boxer dog. *Veterinary Dermatology* 9, 119–126.

Wong, A., Cianciolo, R., 2017. Urinary system. In : Jennings R. and Premanandan C., *Veterinary Histology*. The Ohio State University, Columbus, pp 152-170. Disponible sur <https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/11-urinary-system-intro/> (Consulté le 11 mai 2020).

Zanatta, M., Bettini, G., Scarpa, F., Fiorelli, F., Rubini, G., Mininni, A.N., Capitani, O., 2013. Nodular Dermatofibrosis in a Dog without a Renal Tumour or a Mutation in the Folliculin Gene. *J. Comp. Path.* 148: 248-251.