

LE CHIEN DANS LA PATHOLOGIE ET LA GÉNÉTIQUE COMPARÉE : EXEMPLES DE MALADIES ET DE GÈNES PARTAGÉS ENTRE L'HOMME ET LE CHIEN

DOGS IN COMPARATIVE PATHOLOGY AND GENETICS: EXAMPLES OF DISEASES AND GENES SHARED BETWEEN HUMANS AND DOGS

Par Catherine ANDRÉ et Jocelyn PLASSAIS⁽¹⁾
(Communication présentée le 12 avril 2012)

RÉSUMÉ

Cet article montre l'intérêt du chien en médecine vétérinaire et humaine pour identifier les causes génétiques de maladies génétiques homologues entre l'homme et le chien. En effet, avec plus de 400 races, l'espèce canine représente un ensemble d'isolats génétiques dans lesquels tous les chiens d'une même race partagent le même phénotype et quasiment le même génotype. L'évolution des races a entraîné la sélection d'allèles de gènes pour répondre à des critères recherchés (aptitudes diverses, spécificités morphologiques), mais en même temps, elle a conduit à la concentration d'allèles « défavorables », entraînant de nombreuses maladies génétiques dans presque toutes les races. Cinq exemples de maladies génétiques, spécifiques de races seront présentés : une atrophie de la rétine, une neuropathie et une ichtyose, ainsi que deux affections multifactorielles. L'exemple de l'ichtyose chez le Golden retriever illustre parfaitement la force de ce modèle pour identifier de nouveaux gènes et de nouvelles fonctions de gènes impliqués dans des maladies génétiques humaines. Ce travail a permis le développement d'un test génétique d'utilité en médecine vétérinaire. Un tel résultat confirme le concept de « One Health » avec un bénéfice mutuel pour les chiens et les hommes.

Mots-clés : modèle animal, chien, génétique, diagnostic, pronostic, prédiction, médecine vétérinaire.

SUMMARY

This article shows how dogs can help identify the causes of genetic diseases homologous between dogs and humans. With over 400 breeds, the canine species represents genetic isolates in which all dogs from a given breed share the same phenotype and close genotypes. Each breed history led to the selection of particular alleles to meet specific criteria, such as aptitudes or morphological traits, but also to a concentration of 'undesirable' alleles, responsible for numerous genetic diseases expressed in nearly all canine breeds. Five examples of breed-specific diseases will be presented: retinal atrophy, neuropathy and ichthyosis (a genetic dermatosis), as well as two multifactorial diseases. The ichthyosis example in Golden retrievers perfectly illustrates the power of this model to identify new genes and new gene functions involved in human genetic diseases. This work also led to the development of genetic tests useful in veterinary medicine, thereby demonstrating the 'OneHealth' concept of mutual benefit for dogs and humans.

Key words: model, dog, genetics, diagnosis, prognosis, prediction, veterinary medicine.

(1) UMR6290 CNRS/Université de Rennes 1, Institut de Génétique et Développement de Rennes, 2 avenue du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes, France.
catherine.andre@univ-rennes1.fr

CONTEXTE DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE CANINE

Les études génétiques chez le chien, débutées à la fin des années 1990 aux États-Unis et en France, ont réellement pris leur essor avec le séquençage de son génome, c'est-à-dire l'obtention d'une très bonne séquence d'ADN des 38 paires de chromosomes et du chromosome X. Ce travail, financé par le *National Institute of Health* (NIH) pour 40 millions de dollars et publié en décembre 2005 (Lindblad-Toh *et al.* 2005), fut le point d'orgue des études génétiques dans cette espèce. Depuis, l'intérêt de la recherche biomédicale pour le chien en tant que modèle spontané de pathologies humaines ne cesse de croître. En effet, depuis des dizaines de milliers d'années, la sélection exercée par l'homme a permis la création de nombreuses races, chacune correspondant à un isolat génétique. En conséquence, pratiquement toutes les races sont touchées par des maladies génétiques qui apparaissent à des fréquences parfois très élevées au sein d'une race donnée et qui sont homologues de maladies humaines (André & Galibert, 2005 ; Parker & Ostrander, 2005 ; André, 2007 ; Denis 2007 ; Galibert *et al.* 2011).

Ainsi, le chien physiologiquement proche de l'homme, représente un modèle unique pour l'étude des maladies spontanées

pour de nombreuses entités cliniques humaines ayant une origine génétique (*figure 1*). Aussi plusieurs projets visant à rechercher les bases génétiques de maladies homologues de l'homme et du chien ou celles de caractéristiques morphologiques ou comportementales, ont-ils été entrepris aux États-Unis et en Europe. Leurs résultats devraient offrir un bénéfice mutuel pour le chien et pour l'homme. Aux États-Unis, de nombreux projets sont pilotés par le NIH et plusieurs facultés vétérinaires. En Europe, un projet de recherche financé pendant quatre ans (2008-2011) par la Communauté européenne, dans le 7^e Programme Cadre de Recherche et développement (7^e PCRD), a eu pour but de rechercher les bases génétiques de plusieurs maladies homologues de l'homme et du chien. Nommé « LUPA » (www.eurolupa.org), il regroupait 20 laboratoires de 12 pays européens, travaillant ensemble sur des maladies homologues à l'homme : des maladies cardiaques comme les cardiomyopathies, des cancers (mélanomes, tumeurs mammaires...), plusieurs formes d'épilepsies spécifiques de races, des maladies immunitaires comme le diabète, des maladies dermatologiques comme l'atopie, l'ichtyose... LUPA a rempli ses objectifs, caractérisant et identifiant les bases génétiques de plusieurs maladies homologues (Lequarré *et al.* 2011) et créant des réseaux de cliniques vétérinaires et de laboratoires de recherche qui poursuivent des projets de recherche communs.

Rétinites pigmentaires chez l'homme et le Border Collie



Photo : Dr. Hamel

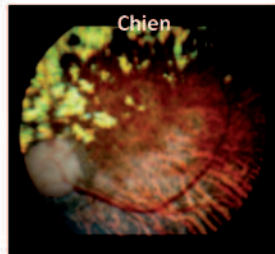


Photo : Dr. Chaudieu

Neuropathies héréditaires sensibles et autonomes chez l'homme et l'épagneul français



D'après Gadoth *et al.*, 2004



Photo : Dr. Prelaud

Ichtyoses chez l'homme et le Golden retriever



Photo : Pr. Bourrat



Photo : Dr. Guaguère

Cancer : exemples de mélanomes chez l'homme et le chien

Cutané



Photo : Dr. Dupuy



Photo : Dr. Delverdier

Oral

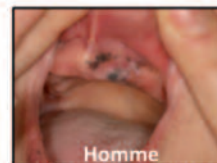


Photo : Dr. Dupuy



Photo : Dr. Bizière

Figure 1 : Exemples de maladies génétiques homologues entre l'homme et le chien. D'un point de vue clinique, les symptômes sont comparables et compte tenu des fortes spécificités raciales de ces maladies, l'hypothèse d'une base génétique commune au chien et à l'homme est envisagée.

En France, le laboratoire du CNRS de Rennes a acquis depuis 15 ans une grande expertise en génétique et génomique du chien, développant des outils bio-informatiques et statistiques dédiés à son génome et faisant émerger ce modèle dans le domaine de la génétique médicale et vétérinaire (Galibert & André, 2002). Plusieurs projets de recherche ont été engagés, depuis les années 2000 et plus récemment, dans le cadre du projet LUPA, en collaboration avec des vétérinaires praticiens, les quatre Écoles Nationales Vétérinaires, de nombreux éleveurs, des Clubs de race, les propriétaires, la société Antagène (Lyon) et des équipes référentes de médecine humaine... Nous travaillons sur les bases génétiques de cancers (mélanomes, sarcomes histiocytaires, ostéosarcomes, gliomes, lymphomes...), mais aussi de rétinopathies, d'affections dermatologiques et de plusieurs formes d'épilepsies (*figure 1*)...

L'équipe a mis en place et gère *CanidNA*, une bio-banque de prélèvements provenant de chiens de toutes races, atteints de diverses maladies génétiques, et de chiens indemnes, en collaboration avec le Laboratoire Antagène et les Écoles vétérinaires françaises (<http://dog-genetics.genouest.org>). Cette bio-banque a pour vocation de fournir ses échantillons à la communauté scientifique française et internationale pour différents projets de recherche en génétique canine. En effet, au-delà de l'intérêt au plan fondamental d'identifier de nouveaux gènes et de découvrir de nouveaux métabolismes, ces études génétiques ont pour application première de développer des tests génétiques de diagnostic et de dépistage pour la médecine vétérinaire et pour une meilleure gestion de l'élevage canin. Le laboratoire rennais travaille dans ces perspectives en étroite collaboration avec le laboratoire Antagène (Lyon, Dr Anne Thomas), avec les équipes du Laboratoire de Génétique moléculaire et cellulaire de Maisons Alfort (UMR955, ENVA-INRA, Dr. Laurent Turet, Dr. Marie Abitbol) et l'équipe AMAROC de l'École Nationale Vétérinaire de Nantes, Oniris (Dr. Jérôme Abadie).

INTÉRÊTS ET SPÉCIFICITÉ DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE CANINE

Avec près de 400 races, le chien est l'espèce de mammifères qui possède la plus grande diversité de morphologie, de comportement et de sensibilité aux maladies génétiques. Cette diversité tient à son histoire et son évolution : les chiens modernes sont issus de loups domestiqués entre -40 000 et -15 000 ans (Savolainen *et al.* 2002; Leonard *et al.* 2002; Wayne & Ostrander 2007; Galibert *et al.* 2011). Les races actuelles sont le fruit d'intenses sélections et croisements effectués par l'homme surtout depuis deux siècles. La diversité de l'espèce canine résulte ainsi à la fois de la domestication du loup qui a permis de répondre à des critères de sélection différents (chiens pour la chasse, la garde, le portage) mais aussi des pratiques d'élevage récentes imposant de se conformer le plus strictement possible au standard de race. L'homogénéité actuelle des chiens au sein d'une même race et la diversité entre les différentes races canines sont le fruit de l'utilisation d'un nombre réduit d'étalons

champions, de la sélection stricte de leurs descendants et de l'usage de la consanguinité pour fixer les caractères souhaités, morphologiques (taille, conformation, couleur et texture de pelage) ou comportementaux (aptitude à la garde des troupeaux, à la chasse, au gardiennage). Cependant, en même temps, des caractères non souhaités ont été conservés, voire fixés, particulièrement pour des traits non détectables à la naissance. C'est ainsi que des allèles morbides (responsables de maladies héréditaires simples ou monogéniques) ou des combinaisons d'allèles non adéquates (responsables de maladies héréditaires complexes ou multifactorielles) font désormais partie du patrimoine génétique de pratiquement toutes les races canines. Ces allèles ont été involontairement co-sélectionnés car ils se trouvaient physiquement proches, sur le même chromosome, des allèles gouvernant les caractères désirés, comme cela a été récemment mis en évidence chez le Shar-Pei (Olsson *et al.* 2011).

L'idée d'exploiter cette diversité génétique inter-races, opposée à une homogénéité intra-race, faisant du chien un « modèle » pour les analyses génétiques avec autant d'isolats génétiques que de races, fait petit à petit son chemin. Depuis les années 1995, des chercheurs, dont notre équipe, s'intéressent à ce « modèle » génétique très particulier et propice à l'identification des bases génétiques de phénotypes pathologiques ou non (Ostrander *et al.* 2000; Galibert *et al.* 2004; Sutter & Ostrander, 2004; Sutter *et al.* 2007; Galibert & André 2008; Cadieu *et al.* 2009). Ainsi, en 15 ans, les connaissances sur le génome du chien sont passées d'un très rudimentaire à un excellent niveau et à partir des années 2000, les outils dédiés sont maintenant quasiment équivalents à ceux de la recherche biomédicale humaine : cartes génétiques de marqueurs microsatellites, cartes de gènes, cartes comparées entre espèces, caryotype, sondes spécifiques de chaque chromosome, marqueurs polymorphes bi-alléliques (SNPs),... Depuis 2005, après la construction et la publication de plusieurs versions de cartes du génome canin, puis d'une carte de 10 000 gènes orthologues entre le chien et l'homme (Hitte *et al.* 2005), issues de l'équipe rennaise, le génome de *Canis familiaris*, a été séquencé dans son intégralité aux États-Unis, au Broad Institute (Lindblad-Toh *et al.* 2005). Il comprend près de 20 000 gènes, homologues aux gènes humains et localisés sur les 38 paires et les chromosomes sexuels X et Y ; un travail d'annotation a permis de déterminer les orthologies entre gènes humains et canins (Galibert & André, 2006; Derrien *et al.* 2009).

Le séquençage du génome canin a produit des marqueurs SNP extrêmement utiles pour les analyses génétiques. Ainsi, comme cela est réalisé chez l'homme pour les études génétiques « tout génome », des outils rassemblant les centaines de milliers de marqueurs SNP sur des petites lames de verres appelées « puces » ont permis de cribler les génomes entiers pour rechercher des altérations génétiques causales ou prédisposant à des traits particuliers. De tels outils sont maintenant disponibles chez le chien et une dernière version de « puce » comportant 170 000 marqueurs SNP vient d'être validée par la communauté scientifique (Vaysse *et al.* 2011). De plus, après son séquençage, le génome a été annoté et

des mises à jour régulières permettent l'accès à une séquence extrêmement informative, comportant 20 000 gènes codant des protéines et des structures génomiques en cours de caractérisation (variations du nombre de copies dans les génomes), annotation de gènes spécifiques au chien (Derrien *et al.* 2008). Ces avancées technologiques essentielles permettent désormais d'identifier des altérations génétiques responsables ou prédisposant à des maladies génétiques, des traits morphologiques ou encore à certains comportements (Cadieu *et al.* 2009; Parker *et al.* 2009; Olsson *et al.*, 2011; Grall *et al.* 2012; Cyranosky 2010). Enfin, ces études génétiques ouvrent des perspectives pour développer des thérapies mieux adaptées, voire de nouvelles thérapies utiles tant chez le chien que chez l'homme.

Sur le plan vétérinaire, le chien est, après l'homme, l'espèce de mammifères la plus suivie médicalement, dans laquelle on dénombre le plus de maladies génétiques. En effet, près de 600 maladies ont été répertoriées dans l'espèce canine dans la base de données OMIA (*Online Mendelian Inheritance In Animals*: <http://omia.angis.org.au/>). Ces maladies sont souvent homologues chez le chien et l'homme; elles sont le plus souvent récessives, à pénétrance complète chez le chien, donc plus simples à explorer sur le plan génétique. Le nombre de maladies caractérisées au niveau moléculaire (gènes et mutations décrits) a rapidement augmenté ces dernières années. Tout comme l'homme, le chien souffre de maladies héréditaires monogéniques dites simples, mais également de diabète, de cancers, d'allergies ou encore de différentes formes d'épilepsie, de maladies cardiaques... La majorité des maladies génétiques canines, qu'elles soient monogéniques ou complexes, sont spécifiques de race, ce qui les rend plus facile à étudier chez le chien que chez l'homme. D'autre part, en confrontant les analyses génétiques effectuées dans plusieurs races souffrant de la même maladie, les chances de découvrir des gènes à l'origine de ces maladies sont fortement augmentées. Les gènes identifiés fournissent des pistes directes pour (1) développer des tests génétiques diagnostiques et prédictifs utiles à la médecine vétérinaire et à l'élevage canin, (2) transférer les données acquises chez le chien, aux maladies humaines homologues, avec un intérêt direct en génétique médicale; (3) annoter la fonction de nouveaux gènes, découvrir de nouvelles voies métaboliques; et (4) développer de nouvelles thérapies pour une recherche translationnelle au bénéfice du chien et de l'homme.

DU PHÉNOTYPE AU GÉNOTYPE

Pour identifier les causes génétiques de traits particuliers, il faut disposer de prélèvements (sang) de chiens témoins et de chiens malades, extraire l'ADN des deux groupes et, si les informations sont suffisantes, réaliser un arbre généalogique, pour estimer le mode de transmission de la maladie. Pour localiser les mutations responsables du phénotype, on dispose de méthodes dites d'association génétique sur une population non apparentée de malades et de témoins, ou de liaison génétique au sein d'une famille. Il s'agit ensuite de comparer les génomes d'un grand

nombre de chiens d'une même race, sains et atteints; si la même affection touche plusieurs races, on peut aussi comparer les génomes de chiens de races différentes, grâce maintenant à des méthodes automatisées permettant l'analyse de 170 000 marqueurs par individu. Disposant ainsi d'une carte très détaillée du génome de chaque chien analysé, la comparaison, par des méthodes statistiques, des témoins et des cas pathologiques, permettra d'identifier des régions chromosomiques comportant des différences entre les deux groupes. Les altérations génétiques seront recherchées par séquençage, puis les mutations identifiées devront être validées et corrélées au trait recherché. Tous ces travaux ne sont possibles qu'à partir de prélèvements de sang, de tissus, annotés avec les données cliniques et généalogiques associées. Dans ce but, des bio-banques de prélèvements de chiens sains et atteints, de toutes races, se sont mises en place en Europe: *DNA archive* à Manchester, Angleterre; *Cani-DNA* au CNRS de Rennes, France; une biobanque à l'Université de Berne, Suisse; une Bio-banque nordique regroupant Suède, Norvège, Danemark et Finlande. En 2012, un projet français, visant à regrouper les bio-banques existantes des animaux domestiques (banques à visée reproductive et banques à visée génomique), vient d'être financé par le dispositif du Ministère de la recherche et de l'Enseignement Supérieur « Investissements d'avenir ». La bio-banque *Cani-DNA* est partie prenante de ce projet, représentée par le CNRS, en collaboration étroite avec Antagène et les quatre Écoles Nationales Vétérinaires.

IDENTIFICATION DES BASES GÉNÉTIQUES DE MALADIES D'INTÉRÊT CHEZ L'HOMME: CINQ EXEMPLES

Concernant les maladies à composantes génétiques « simples » ou supposées simples, de nombreux travaux font actuellement état de l'identification de gènes responsables d'affections partagées entre l'homme et le chien, comme, par exemple, des rétinopathies (Wilk *et al.* 2008), la sclérose amyotrophique latérale (Awano *et al.* 2009), des maladies cardiaques (Meurs *et al.* 2010), les lipofuscinoses neuronales canines (Abitbol *et al.* 2010; Katz *et al.* 2011), les épilepsies (Lohi *et al.* 2005; Sepalla *et al.* 2011), des maladies dermatologiques telle que l'ichtyose (Grall *et al.* 2012), ou encore des anomalies comme le phénotype sans poil des chiens nus (Drogemuller *et al.*, 2008).

Concernant les maladies complexes, impliquant des facteurs génétiques associés à des facteurs environnementaux, le chien apparaît comme un modèle spontané qui permet de retracer l'histoire naturelle de la maladie de façon aussi précise que chez l'homme. En effet, le chien vit dans le même environnement que l'homme, il partage les stress et expositions aux agents toxiques et le développement des maladies sur plusieurs années est comparable au développement des maladies homologues chez l'homme (Khanna *et al.* 2006; Rowell *et al.* 2011). Sur le plan génétique, pour déterminer les bases moléculaires de ces affections, les mêmes approches que pour les maladies monogéniques peuvent être réalisées, grâce à davan-

tage de cas ; de telles approches ont déjà permis de mettre en évidence des régions chromosomiques candidates pour des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux (Wilbe *et al.* 2010) ou des cancers (Shearin *et al.* 2012). Il est d'ailleurs à noter que pour certains cancers homologues entre les deux espèces, des essais cliniques, de phase 1 et 2 chez le chien, sont déjà en cours aux États-Unis afin d'identifier de nouvelles molécules ou de nouvelles séquences de traitement chez l'homme (Khanna *et al.* 2006; Paoloni & Khanna, 2007; Fleischer *et al.* 2008), qui pourront également être utilisées en médecine vétérinaire.

Nous présentons, ci-dessous, quelques exemples d'avancées dans le domaine de maladies génétiques mendéliennes « simples », comme les rétinopathies, les troubles neurologiques et les ichtyoses, puis dans le domaine de maladies complexes, multifactorielles, comme le sarcome histiocytaire et la dysplasie de la hanche (*figure 1*). Ces projets de recherche sont entrepris en collaboration avec les vétérinaires et médecins référents de chaque maladie, de la caractérisation phénotypique/clinique jusqu'à la découverte du gène et des altérations génétiques impliqués dans le trait étudié.

Rétinopathies

Les atrophies progressives de la rétine (APR) chez le chien sont cliniquement homologues des rétinites pigmentaires de l'homme. Pour une dizaine d'APR, le plus souvent, spécifiques de races canines, les gènes responsables ont été identifiés et sont identiques chez les deux espèces (Chaudieu 2004; André *et al.* 2008). Chez le Border collie une forme d'APR dont le mode de transmission est lié au chromosome X a été décrite sur le plan clinique (Chaudieu 2001; Vilboux *et al.* 2008); malgré les analyses génétiques entreprises, la cause génétique reste encore inconnue.

Maladies dermatologiques

Chez le Golden Retriever, une forme d'ichtyose a été récemment caractérisée sur les plans clinique, histologique et épidémiologique (Guaguère *et al.* 2009), ainsi que son mode de transmission et son homologie avec une forme d'ichtyose humaine. En collectant plus de 150 prélèvements de Golden retrievers atteints et indemnes d'ichtyose, nous avons très récemment identifié le gène et sa mutation causale. Grâce aux études cliniques et génétiques, nous avons pu « débusquer » un gène dont la fonction n'était pas encore connue et qui n'avait jamais été impliqué dans des maladies chez l'homme ou l'animal (*figures 2 et 3*).

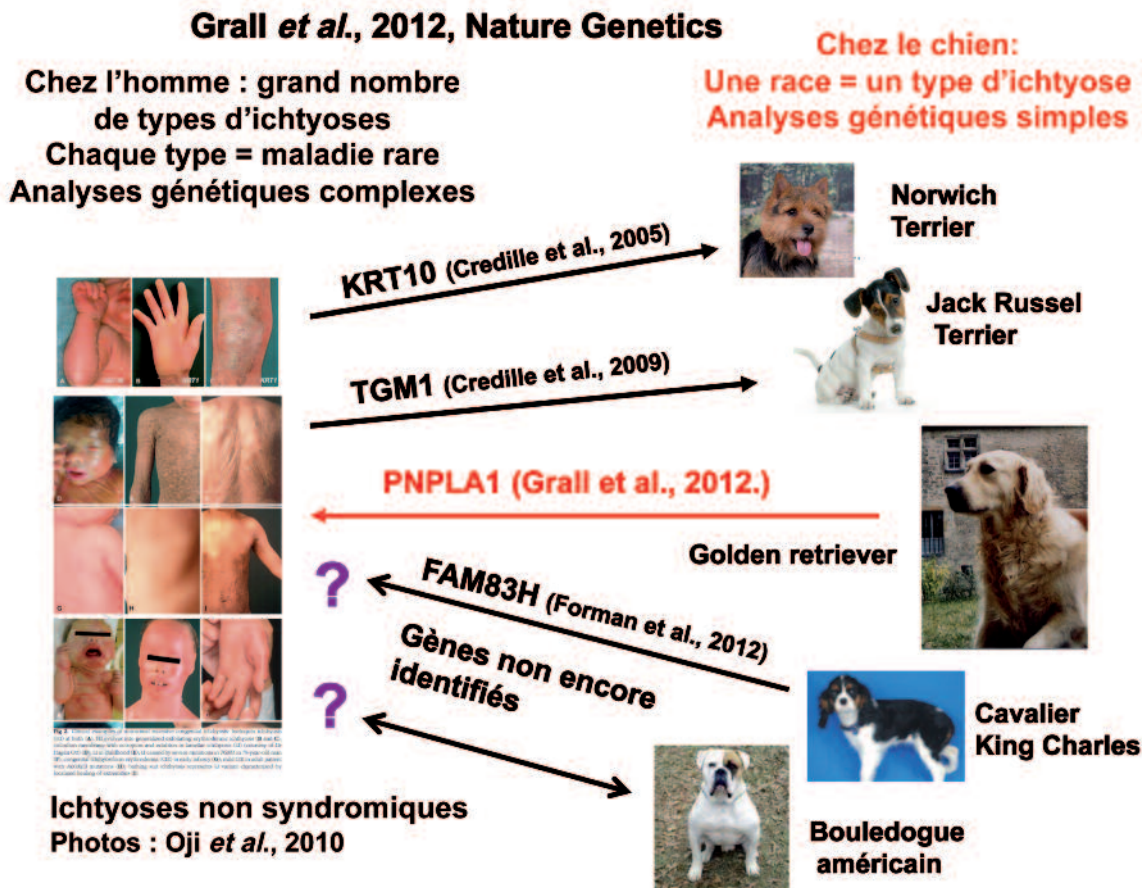
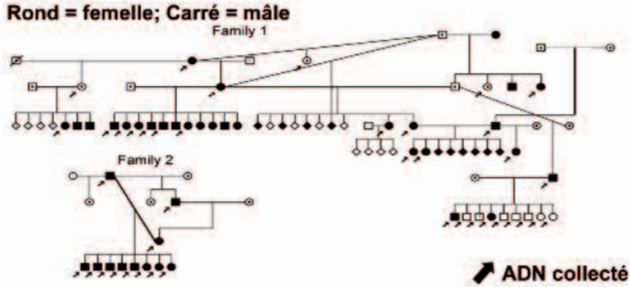


Figure 2 : Illustration de l'intérêt du chien pour décrypter les bases génétiques de maladies rares et/ou complexes chez l'homme : exemples des ichtyoses. À chaque forme humaine d'ichtyose correspond une forme canine spécifique d'une race, dont les signes cliniques sont identiques d'un chien à l'autre au sein de cette race et dont la cause génétique est unique. Dans ces exemples, plusieurs gènes responsables d'ichtyoses ont été identifiés, soit d'abord chez l'homme puis ensuite chez le chien ; soit d'abord chez le chien, permettant la découverte de nouveaux gènes chez l'homme. Plusieurs ichtyoses diagnostiquées dans d'autres races canines restent à analyser sur le plan moléculaire et représentent une source de gènes candidats à des ichtyoses encore inconnus chez l'homme.

A. Caractéristique clinique de l'ichtyose chez le Golden retriever



B. Exemple de transmission de cette maladie chez le Golden retriever
Rond = femelle; Carré = mâle



C. Protéine PNPLA1 normale chez le chien sain



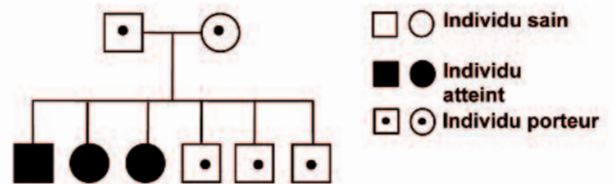
Protéine altérée chez les Golden retrievers atteints



A. Caractéristique clinique de l'ichtyose chez l'homme



B. Exemple de transmission de cette maladie chez l'homme
Rond = femme; Carré = homme



C. Protéine PNPLA1 normale chez un individu sain



Protéine altérée chez certains patients humains

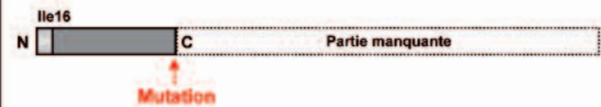


Figure 3 : Illustration de l'homologie clinique et génétique de l'ichtyose du Golden retriever et de l'ichtyose humaine de type ARCI (Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis).

A : Homologie clinique de l'ichtyose du Golden retriever avec une ARCI humaine.

B : Mode de transmission autosomique récessif détecté dans la race Golden retriever et chez une famille humaine.

C : Chez le Golden retriever et l'homme, la protéine impliquée dans cette ichtyose est la même : PNPLA1. Chez le chien, la mutation a été identifiée dans la région terminale de la protéine, alors que chez l'homme, la mutation touche le domaine enzymatique de cette protéine. Dans les deux cas, la conséquence de la mutation est une réduction de la taille de la protéine : chez le chien, 74 acides aminés sont manquants et chez l'homme, les deux tiers, perturbant ainsi l'activité de la protéine.

Ce travail de cinq années, depuis la collecte des prélèvements jusqu'à la mise en évidence du gène responsable de l'ichtyose chez le chien et l'homme et de sa fonction, est le fruit d'une étroite collaboration entre chercheurs, vétérinaires, cliniciens humains, généticiens, biochimistes, spécialistes de microscopie électronique. Les résultats récemment publiés dans la revue *Nature Genetics* (Grall *et al.* 2012) montrent que cette approche de pathologie et de génétique comparées apporte non seulement la découverte d'un nouveau gène impliqué dans les ichtyoses récessives chez le chien, permettant rapidement le développement d'un test de diagnostic/dépistage, mais encore la preuve de son implication dans une ichtyose humaine dont les causes génétiques étaient à ce jour inconnues. La découverte

du gène (PNPLA1)² chez le Golden retriever a donné lieu à un dépôt de brevet international au nom du CNRS et de l'Université de Rennes 1. Une licence a été accordée à Antagene, laboratoire européen spécialiste des tests ADN Chien/Chat, pour la commercialisation d'un test génétique de diagnostic et dépistage de l'ichtyose chez le chien.

Troubles neurologiques

Des neuropathies accompagnées d'automutilations ont été observées dans plusieurs races, les chiens présentant des symptômes cliniques similaires à ceux observés dans des neuropathies héréditaires sensibles et autonomes chez l'homme (*Hereditary*

(2) Ce gène code une protéine PNPLA1, appartenant à la famille des protéines PNPLA (de 1 à 5); celles-ci jouent un rôle dans le métabolisme lipidique de la barrière cutanée. Cette lipase est localisée entre la couche épidermique supérieure et les couches inférieures kératinisées, agissant dans la différenciation correcte des kératinocytes.

sensory and autonomic neuropathy ou HSAN) ou à des insensibilités à la douleur. La clinique et le mode de transmission de cette maladie ont été caractérisés chez l'Épagneul français (Paradis *et al.* 2005). Une analyse génétique est en cours et fait l'objet d'un travail de thèse dans l'équipe du CNRS de Rennes, en collaboration avec les Drs. É. Guaguère et M. Paradis. À l'heure actuelle, les premiers résultats sont très prometteurs et mettent en évidence un locus, encore inconnu chez l'homme, portant très probablement le gène responsable de cette maladie chez le chien et potentiellement de neuropathies humaines non encore expliquées.

Cancers

L'équipe s'est intéressée aux bases génétique d'un cancer très fréquent dans une race et pourtant rare dans la population canine en général et très rare chez l'Homme, le sarcome histiocytaire. Nous avons caractérisé le sarcome histiocytaire chez le Bouvier Bernois sur les plans clinique, épidémiologique et histologique (Abadie *et al.* 2009) et proposé un mode de transmission (figure 4). Nous avons cherché les causes génétiques de ce cancer par des analyses d'association, par l'étude génétique et statistique de 400 Bouviers bernois d'origine européenne ou américaine, avec 20 000 marqueurs, en collaboration avec le Dr.

Elaine Ostrander, (NIH, Bethesda, USA). Nous avons identifié deux locus majeurs, en cours d'analyse dans nos deux laboratoires qui ont été validés sur 1000 échantillons d'ADN de Bouviers Bernois dans le laboratoire rennais. De plus, les altérations génétiques observables dans les tumeurs histiocytaires d'une centaine de chiens atteints ont été caractérisées, en collaboration entre l'équipe du Dr. M. Breen (Université vétérinaire de Raleigh, NC, USA) et l'équipe rennaise (Hédan *et al.* 2011). La comparaison clinique et histologique entre ce type de sarcome histiocytaire chez le chien et de rares cas de sarcomes histiocytaires diagnostiqués chez l'homme est en cours, en collaboration avec le Dr. Devauchelle, CCV, Alfort, Paris et le Groupe d'étude des histiocytoses humaines (GEH, Hôpital Armand Trousseau, Paris).

Dysplasie de la hanche

La dysplasie coxo-fémorale, diagnostiquée dans de très nombreuses races de chiens, est homologue de la luxation congénitale de la hanche de l'homme. Le projet de l'analyse génétique en est à la phase de constitution des groupes de cas et de témoins et ce, dans plusieurs races. Nous faisons l'hypothèse d'une transmission multigénique de la maladie, avec un effet combinatoire de l'altération de plusieurs gènes, différents selon les races. Ce

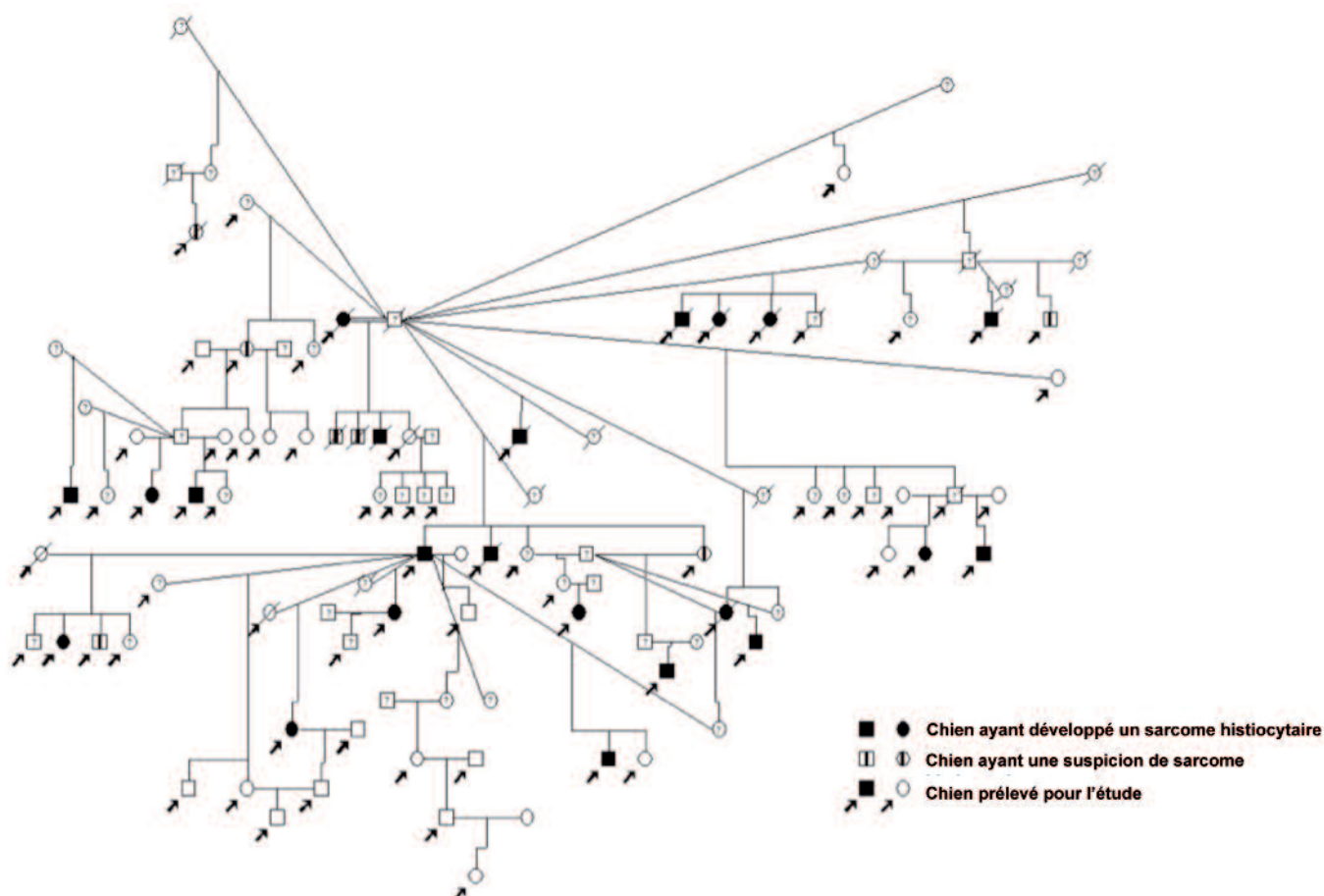


Figure 4: Exemple de pedigree de Bouvier Bernois avec transmission familiale d'un cancer, le sarcome histiocytaire. Ce pedigree illustre l'utilisation excessive d'un étalon champion qui a déclaré tardivement la maladie et l'a transmise à ses descendants, ce qui a eu pour conséquence la transmission rapide et massive de la maladie au sein de la race.

travail est réalisé en collaboration étroite avec J.P. Genevois, Professeur de chirurgie à l'École vétérinaire de Lyon, avec une équipe de généticiens du Centre Hospitalier Universitaire de Brest, travaillant sur la luxation congénitale de la hanche (LCH) ainsi qu'avec l'École des Chiens Guides de l'Ouest (ACGAO).

Au-delà des travaux de notre équipe, en collaboration avec de nombreux vétérinaires français, d'autres équipes dans le monde mènent des projets sur d'autres maladies génétiques, dans d'autres races. Les réseaux vétérinaires et la constitution de bio-banques de prélèvements sont essentiels pour concrétiser ces projets, non seulement de façon collaborative nationale, mais aussi par l'échange de pratiques cliniques et de prélèvements. L'entrée des échantillons en bio-banque permet également une veille des fréquences et de l'émergence de maladies génétiques, fruit d'une étroite collaboration entre vétérinaires et généticiens. Afin de mieux faire connaître et partager les informations sur les projets de génétique, nous avons monté un groupe de travail en collaboration avec les Docteurs vétérinaires Gilles Chaudieu et Éric Guaguère, sur la génétique canine à l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC). Ce groupe comporte des généticiens, des vétérinaires praticiens et des chercheurs s'intéressant à la génétique canine. Outre une activité d'information et de communication entre vétérinaires et chercheurs, ses objectifs visent à développer des projets de recherche en génétique et à approfondir la réflexion sur les tests génétiques canins de diagnostic et de dépistage, problématique également à l'ordre du jour à la Société Centrale Canine.

CONCLUSION

D'évidence, les analyses cliniques et génétiques réalisées chez le chien bénéficient également à l'homme et inversement. En effet, le chien doit être considéré comme un « patient », au même titre que les patients humains et non comme un « modèle expérimental ». Le décryptage des bases moléculaires de ces maladies chez le chien offre l'intérêt de travailler avec des animaux présentant des maladies spontanées, chez qui les analyses génétiques sont plus simples que chez l'homme pour qui elles requièrent, en général, d'immenses cohortes de patients pour identifier les gènes en cause. Ce nouveau concept du « chien patient » bénéficie d'abord au chien par le développement de tests génétiques, voire des thérapies adéquates ; et à l'homme par la mise en place d'essais précliniques réalisés chez le chien assurant une meilleure efficacité des traitements proposés. Un tel concept limite d'ailleurs l'utilisation de modèles expérimentaux de type rongeurs, trop souvent inadéquats pour des essais précliniques, car les maladies étudiées sont souvent induites et ne reflètent pas la progression naturelle observée chez l'homme. Chez le chien, comme la cause génétique est souvent la même, ou bien fait appel aux mêmes voies métaboliques, médecine vétérinaire et médecine humaine ne font qu'un. Le concept « *One Health* » prend dès lors tout son sens.

REMERCIEMENTS

Le CNRS, NIH, AKC-Canine Health Foundation, European commission 7^e PCRD, projet LUPA, ACGAO, Conseil Régional de Bretagne, INCa, ANTAGENE, Société Centrale Canine, Clubs de race pour les financements.

Les Dr. Gilles Chaudieu, Éric Guaguère, Patrick Devauchelle, J.P. Genevois, Jérôme Abadie, Manon Paradis, Alix Pommier, Bernard Denis pour leur participation active dans les projets de recherche exposés ici.

Les vétérinaires praticiens, les ENV, l'AFVAC, les laboratoires d'histopathologie, les éleveurs et propriétaires de chiens pour les informations et prélèvements.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Sites Internet dédiés à la génétique canine

- <http://omia.angis.org.au/> : OMIA = Online Mendelian Inheritance In Animals : le site de référence, en anglais, sur les maladies génétiques animales. On y trouve les maladies héréditaires canines, félines mais également d'autres espèces animales.
- <http://dogs.genouest.org/> : le site du laboratoire de génétique et de développement de l'Université de Rennes1 qui, outre des informations très complètes sur le génome canine, permet de télécharger les formulaires de participation aux différentes études génétiques en cours.
- www.upei.ca/cidd/intro.htm : un site très complet, en anglais, qui recense l'ensemble des affections génétiques susceptibles de sévir dans les différentes races canines.
- www.ophtalmo.veterinaire.fr : un site vétérinaire, validé par le Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires, dédié au dépistage des maladies héréditaires oculaires canines (MHOC).

BIBLIOGRAPHIE

- Abadie, J., Hédan, B., Cadieu, E., De Brito, C., Devauchelle, P., Bourgain, C., Parker, H.G., Vaysse, A., Margaritte-Jeannin, P., Galibert, F. et al. 2009. Epidemiology, pathology, and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese Mountain Dog breed. *J Hered.* 100: 19–27.
- Abitbol, M., Thibaud, J.L., Olby, N.J., Hitte, C., Puech, J.P., Maurer, M., Pilot-Storck, F., Hédan, B., Dréano, S., Brahimi, S. et al. 2010. A canine ARSG mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107: 14775–14780.
- André, C. & Galibert, F. 2005. La génétique canine: intérêt en médecine vétérinaire et humaine. *Bull Acad Vét France.* 158: 467–474.
- André, C. 2007. Chapitre 16: Génétique moléculaire. In: *Génétique et sélection chez le chien.* 2nd édition (ed. B. Denis), PMCAC et SCC publishers. pp. 271–301, Paris.
- André, C., Chaudieu, G., Thomas, A., Jongh, O., Jegou, J.-P., Chahory, S., Clerc, B., Pilorge, P., and Brenac, O. 2008. Hereditary retinopathies in the dog: genetic fundamentals and genetic tests. *Prat Med Chir Anim Comp.* 43: 75–84.
- Awano, T., Johnson, G.S., Wade, C.M., Katz, M.L., Johnson, G.C., Taylor, J.F., Perloski, M., Biagi, T., Baranowska, I., Long, S. et al. 2009. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106: 2794–2799.
- Cadieu, E., Neff, M.W., Quignon, P., Walsh, K., Chase, K., Parker, H.G., Vonholdt, B.M., Rhue, A., Boyko, A., Byers, A. et al. 2009. Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes. *Science* 326: 150–153.
- Chaudieu, G. 2001. Etude de l'atrophie progressive de la rétine chez le Border Collie: Renseignements fournis par 213 examens pratiqués chez 161 chiens. *Prat Med Chir Anim Comp.* 36: 55–73.
- Chaudieu, G. 2004. Affections oculaires héréditaires ou à prédisposition raciale chez le chien. (Ed. Point Vétérinaire). pp. 51–55.
- Cyranosky, D. 2010. Pet project. *Nature.* 466: 1036–1038.
- Denis, B. 2007. Génétique et pathologie: considérations générales. In: *Génétique et sélection chez le chien.* 2nd édition (éd. B. Denis) pp. 147–162. PMCAC et SCC, Paris.
- Derrien, T., Thézé, J., Vaysse, A., André, C., Ostrander, E.A., Galibert, F., Hitte, C. 2009. Revisiting the missing protein-coding gene catalog of the domestic dog. *BMC Genomics* 4: 10–62.
- Drogemuller, C., Karlsson, E.K., Hytonen, M.K., Perloski, M., Dolf, G., Sainio, K., Lohi, H., Lindblad-Toh, K. and Leeb, T. 2008. A mutation in hairless dogs implicates FOXI3 in ectodermal development. *Science* 321: 1462.
- Fleischer, S., Sharkey, M., Mealey, K., Ostrander, E.A., Martinez, M. 2008. Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. *AAPS J.* 10: 110–119.
- Gadoth, N. & Mass, E. 2004. Hereditary Neuropathies with self-mutilation. *J Pediatr Neur.* 2(4): 205–211.
- Galibert, F. & André, C. 2002. Le génome du chien: un modèle alternatif pour l'analyse fonctionnelle des gènes de mammifères. [The canine genome: an alternative model for mammalian gene function analysis]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 186: 1489–1502.
- Galibert, F., André, C., Hitte, C. 2004. Dog as a mammalian genetic model. *Med Sci.* 20: 761–766.
- Galibert, F. & André, C. 2006. The dog and its genome. *Med Sci.* 22: 806–808.
- Galibert, F. & André, C. 2008. The dog: A powerful model for studying genotype-phenotype relationships. *Comp Biochem Physiol. Part D Genomics Proteomics* 3: 67–77.
- Galibert, F., Quignon, P., Hitte, C., André, C. 2011. Toward understanding dog evolutionary and domestication history. *C R Biol.* 334: 190–196.
- Grall, A., Guaguère, E., Planchais, S., Grond, S., Bourrat, E., Hausser, I., Hitte, C., Le Gallo, M., Derbois, C., Kim, G.J. et al. 2012. PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in Golden retriever dogs and humans. *Nat Genet.* 44: 140–147.
- Guaguere, E., Besignor, E., Küry, S., Degorce-Rubiales, F., Muller, A., Herbin, L., Fontaine, J., André, C. 2009. Clinical, histopathological and genetic data of ichthyosis in the golden retriever: a prospective study. *J Small Anim Pract.* 50: 227–235.
- Hédan, B., Thomas, R., Motsinger-Reif, A., Abadie, J., André, C., Cullen, J. and Breen, M. 2011. Molecular cytogenetic characterization of canine histiocytic sarcoma: a spontaneous model for human histiocytic cancer identifies deletion of tumor suppressor genes and highlights influence of genetic background on tumor behavior. *BMC Cancer* 11: 201.
- Hitte, C., Madeoy, J., Kirkness, E.F., Priat, C., Lorentzen, T.D., Senger, F., Thomas, D., Derrien, T., Ramirez, C., Scott, C. et al. 2005. Facilitating Genome Navigation: Survey Sequencing and Dense Radiation Hybrid Gene Mapping. *Nature Reviews Genetics* 6: 643–648.
- Karlsson, E.K., Baranowska, I., Wade, C.M., Salmon-Hillbertz, N.H., Zody, M.C., Anderson, N., Biagi, T.M., Patterson, N., Pielberg, G.R., Kulbokas, E.J. 3rd. et al. 2007. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nat Genet.* 39: 1321–1328.
- Katz, M.L., Farias, F.H., Sanders, D.N., Zeng, R., Khan, S., Johnson G.S. and O'Brien, D.P. 2011. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol.* 2011: 198042.
- Khanna, C., Lindblad-Toh, K., Vail, D., London, C., Bergman, P., Barber, L., Breen, M., Kitchell, B., McNeil, E., Modiano, J.F. et al. 2006. The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol* 24: 1065–1066.
- Leonard, J.A., Wayne, R.K., Wheeler, J., Valadez, R., Guillen, S. and Vila, C. 2002. Ancient DNA evidence for Old World origin of New World dogs. *Science* 298: 1613–1616.
- Lequarré, A.S., Andersson, L., André, C., Fredholm, M., Hitte, C., Leeb, T., Lohi, H., Lindblad-Toh, K., Georges, M. 2011. LUPA: a European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *Vet J.* 189: 155–159.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C.M., Mikkelsen, T.S., Karlsson, E.K., Jaffe, D.B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J.L., Kulbokas, E.J. 3rd, Zody, M.C. et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438: 803–819.
- Lohi, H., Young, E.J., Fitzmaurice, S.N., Rusbridge, C., Chan, E.M., Vervoort, M., Turnbull, J., Zhao, X.C., Ianzano, L., Paterson, A.D., Sutter, N.B., Ostrander, E.A., André, C., Shelton, G.D., Ackerley, C.A., Scherer, S.W. and Minassian, B.A. 2005. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 307: 81.
- Meurs, K.M., Mauceli, E., Lahmers, S., Acland, G.M., White, S.N., Lindblad-Toh, K. 2010. Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of striatin in a canine model of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Genet.* 128: 315–324.
- Olsson, M., Meadows, J.R.S., Truve, K., Rosengren-Pielberg, G., Puppò, F., Mauceli, E., Quilez, J., Tonomura, N., Zanna, G., Docampo, M.J. et al. 2011. A Novel Unstable Duplication

- Upstream of HAS2 Predisposes to a Breed-Defining Skin Phenotype and a Periodic Fever Syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs. *PLoS Genet.* 7(3): e1001332.
- Ostrander, E.A., Galibert, F., and Patterson, D.F. 2000. Canine genetics comes of age. *Trends Genet.* 16: 117–123.
 - Paradis, M., De Jaham, C., Page, N., Sauve, F., and Helie, P. 2005. Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels. *Vet Dermatol.* 16: 87–93.
 - Parker, H.G. & Ostrander, E.A. 2005. Canine genomics and genetics: Running with the pack. *PLoS Genet.* 1: e58.
 - Parker, H.G., VonHoldt, B.M., Quignon, P., Margulies, E.H., Shao, S., Mosher, D.S., Spady, T.C., Elkhouloun, A., Cargill, M., Jones, P.G. et al. 2009. An expressed *fgf4* retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs. *Science* 325: 995–998.
 - Paoloni, M.C. & Khanna, C. 2007. Comparative oncology today. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 37: 1023–1032.
 - Rowell, J.L., Mc Carthy, D.O., Alvarez, C.E. 2011. Dog models of naturally occurring cancers. *Trends Mol Med.* 17(7): 380–388.
 - Savolainen, P., Zhang, Y.P., Luo, J., Lundeberg, J. and Leitner, T. 2002. Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs. *Science* 298: 1610–1613.
 - Seppälä, E.H., Jokinen, T.S., Fukata, M., Fukata, Y., Webster, M.T., Karlsson, E.K., Kilpinen, S.K., Steffen, F., Dietschi, E., Leeb, T. et al. 2011. *LG12* truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet.* 7: e1002194.
 - Shearin, A.L. & Ostrander, E.A. 2010. Leading the way: canine models of genomics and disease. *Dis Model Mech.* 3: 27–34.
 - Shearin AL, Hedan B, Cadieu E, Erich SA, Schmidt EV, Faden DL, Cullen J, Abadie J, Kwon EM, Gröne A, Devauchelle P, Rimbault M, Karyadi DM, Lynch M, Galibert F, Breen M, Rutteman GR, André C, Parker HG, Ostrander EA. 2012. The *MTAP-CDKN2A* Locus Confers Susceptibility to a Naturally Occurring Canine Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21: 1019–27.
 - Sutter, N. & Ostrander, E. 2004. Dog star rising: the canine genetic system. *Nat Rev Genet.* 5: 900–910.
 - Sutter, N., Bustamante, C., Chase, K., Gray, M.M., Zhao, K., Zhu, L., Padhukasahasram, B., Karlins, E., Davis, S., Jones, P.G. et al. 2007. A single *IGF* allele is a major determinant of small size in dogs. *Science* 316: 112–115.
 - Vaysse, A., Ratnakumar, A., Derrien, T., Axelsson, E., Rosengren-Pielberg, G., Sigurdsson, S., Fall, T., Seppälä, E.H., Hansen, M.S., Lawley, C.T. et al. 2011. Identification of Genomic Regions Associated with Phenotypic Variation between Dog Breeds using Selection Mapping. *PLoS Genet.* 7(10): e1002316.
 - Vilboux, T., Chaudieu, G., Jeannin, P., Delattre, D., Hedan, B., Bourgain, C., Queney, G., Galibert, F., Thomas, A., Andre, C. 2008. Progressive Retinal Atrophy in the Border Collie: A new *XLPR*. *BMC Vet Res.* 4: 10.
 - Wayne, R.K. & Ostrander, E.A., 2007. Lessons learned from the dog genome. *Trends Genet.* 23: 557–567.
 - Wilbe, M., Jokinen, P., Truvé, K., Seppala, E.H., Karlsson, E.K., Biagi, T., Hughes, A., Bannasch, D., Andersson, G., Hansson-Hamlin, H. et al. 2010. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet.* 42: 250–254.
 - Wilk, A.C., Wade, C., Biagi, T., Ropstad, E.O., Bjerkas, E., Lindblad-Toh, K. and Lingaas, F. 2008. A deletion in *nephronophthisis 4 (NPHP4)* is associated with recessive cone-rod dystrophy in standard wire-haired dachshund. *Genome Res.* 18: 1415–1421.