

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2016 - Thèse n°091

***LES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES : ETAT ACTUEL
DES CONNAISSANCES ET REALISATION DE FICHES
PRATIQUES***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 18 novembre 2016
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MINARD Nicolas
Né le 21 mai 1991
à *Aubagne (13)*



VetAgro Sup



VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2016 - Thèse n°091

***LES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES : ETAT ACTUEL
DES CONNAISSANCES ET REALISATION DE FICHES
PRATIQUES***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 18 novembre 2016
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MINARD Nicolas
Né le 21 mai 1991
à *Aubagne (13)*



VetAgro Sup



LISTE DES ENSEIGNANTS DU CAMPUS VÉTÉRIINAIRE DE LYON

Mise à jour le 09 juin 2015

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	ALOGNINOUIWA	Théodore	UP Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHELEMY	Anthony	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	UP Equine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BERTHELET	Marie-Anne	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CADORE	Jean-Luc	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	COMMUN	Loïc	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESJARDINS PESSON	Isabelle	UP Equine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELLOUADJI	Zorée	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	UP Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	UP Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	UP Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	HUGONNARD	Marine	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angeli	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	LACHERETZ	Antoine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LATTARD	Virginie	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	UP Pathologie du bétail	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	UP Equine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	UP Equine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	MOUNIER	Luc	UP Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PEPIN	Michel	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	UP Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences stagiaire
M.	ROGER	Thierry	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	UP Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Serge	UP Equine	Professeur associé
Mme	SEGARD	Emilie	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	UP Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	UP Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	TORTEREAU	Antonin	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences stagiaire
M.	VIGUIER	Eric	UP Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	UP Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	UP Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

Remerciements jury

A Monsieur le Professeur BLAY,

De la faculté de médecine de Lyon,

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse.

A Monsieur le Docteur TORTEREAU,

De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,

Merci pour votre disponibilité, pour tout ce temps passé à relire et corriger les différentes versions de cette thèse et pour vos précieux conseils lors de sa rédaction.

A Madame le Docteur BELLUCO,

De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,

Merci de nous avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur PIN,

De VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,

Merci pour les photos fournies pour illustrer cette thèse.

Remerciements

A mes parents,

Merci pour votre éternel soutien et pour votre éducation, après Natacha c'est enfin à moi de bientôt devenir indépendant et de m'installer ailleurs mais ne vous inquiétez pas vous resterez mes parents adorés pour toujours. Je vous aime, profitez bien de la vie à deux de nouveau !

A ma sœur,

Merci de m'avoir toujours montré l'exemple dans la réussite, grâce à toi j'avais sans cesse un objectif à au moins égaler. Merci aussi d'être aussi attentive envers ton petit frère, je te souhaite de continuer à être heureuse ma grande sœur chérie.

A Océane,

Merci de me rendre heureux à chaque moment que je passe avec toi depuis ton arrivée à l'école, j'espère qu'on pourra continuer à être heureux ensemble encore de nombreuses années et que nos rêves se réaliseront. Merci de continuer à m'aimer malgré mes défauts et de les accepter. Je t'aime très fort mon amour !

Table des matières

TABLE DES FIGURES.....	11
TABLE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE I : CARACTERISTIQUES DES HISTIOCYTES	19
I. DEFINITION DES HISTIOCYTES	19
II. ONTOGENESE DE LA LIGNEE HISTIOCYTAIRE	19
A) ORIGINE COMMUNE DES HISTIOCYTES	19
B) DIFFERENCIATION DE LA LIGNEE MACROPHAGOCYTAIRE	20
C) DIFFERENCIATION DES CELLULES DENDRITIQUES	20
D) SCHEMA DE SYNTHESE SUR L'ONTOGENESE DES HISTIOCYTES.....	21
III. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CELLULES HISTIOCYTAIRES	23
A) LOCALISATION DES HISTIOCYTES DANS L'ORGANISME.....	23
B) CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DES MONOCYTES ET MACROPHAGES	23
1) <i>Caractéristiques morphologiques</i>	23
2) <i>Fonction</i>	25
a) Cellules sentinelles.....	25
b) Phagocytose.....	26
c) Régulation de l'inflammation.....	27
d) Présentation de l'antigène.....	28
C) CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DES CELLULES DENDRITIQUES	28
1) <i>Caractéristiques morphologiques</i>	28
2) <i>Fonction</i>	29
IV. METHODES D'ETUDE DES HISTIOCYTES	32
A) PRINCIPES DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE	32
B) MISE EN EVIDENCE DES HISTIOCYTES PAR IMMUNOHISTOCHIMIE.....	33
PARTIE II : LES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES CANINES, ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ETIOPATHOGENIQUE.....	39
I. TUMEURS HISTIOCYTAIRES D'ORIGINE LANGHERANSIENNE	39
A) HISTIOCYTOME CUTANE CANIN	39
1) <i>Définition et étiopathogénie</i>	39
2) <i>Epidémiologie</i>	40
3) <i>Etude clinique</i>	40
a) Signes cliniques.....	40
b) Examens complémentaires.....	42
c) Diagnostic différentiel.....	46
d) Traitement	49
e) Pronostic	49
B) HISTIOCYTOSE CUTANEE LANGHERANSIENNE CANINE	49
1) <i>Définition et étiopathogénie</i>	49
2) <i>Epidémiologie</i>	50
3) <i>Etude clinique</i>	50
a) Signes cliniques	50
b) Examens complémentaires.....	51
c) Diagnostic différentiel.....	51
d) Traitement	52
e) Pronostic	52
II. SARCOMES HISTIOCYTAIRES	52

A)	DEFINITION ET ETIOPATHOGENIE	52
1)	<i>Sarcomes histiocytaires localisés et disséminés</i>	53
2)	<i>Sarcome histiocytaire hémophagocytaire</i>	53
B)	EPIDEMIOLOGIE	53
C)	ETUDE CLINIQUE	55
1)	<i>Signes cliniques</i>	55
2)	<i>Examens complémentaires</i>	56
a)	Etude cytologique	56
b)	Etude morphologique	57
c)	Etude immunophénotypique	59
d)	Autres examens complémentaires	60
3)	<i>Diagnostics différentiels</i>	65
4)	<i>Traitement</i>	69
5)	<i>Pronostics</i>	71
III.	HISTIOCYTOSES REACTIONNELLES CANINES	72
A)	DEFINITION ET ETIOPATHOGENIE	72
B)	EPIDEMIOLOGIE	72
C)	ETUDE CLINIQUE	73
1)	<i>Signes cliniques</i>	73
2)	<i>Examens complémentaires</i>	76
a)	Etude cytologique	76
b)	Etude histologique	76
c)	Etude immunophénotypique	78
3)	<i>Diagnostic différentiel</i>	78
4)	<i>Traitement</i>	80
5)	<i>Pronostic</i>	81
	PARTIE III : REALISATION DE FICHES PRATIQUES CONCERNANT LES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES CANINES	83
I.	REALISATION DES FICHES	83
II.	FICHES PRATIQUES PAR TYPE DE PROLIFERATIONS	84
A)	HISTIOCYTOME CUTANE CANIN	84
B)	HISTIOCYTOSE LANGHERANSIENNE	85
C)	SARCOME HISTIOCYTAIRE LOCALISE	86
D)	SARCOME HISTIOCYTAIRE DISSEMINE	87
E)	SARCOME HISTIOCYTAIRE HEMOPHAGOCYTAIRE	88
F)	HISTIOCYTOSE REACTIONNELLE CUTANEE	89
G)	HISTIOCYTOSE REACTIONNELLE SYSTEMIQUE	90
III.	FICHES COMPARATIVES DES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES	91
A)	PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES CUTANEEES	91
B)	PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES SYSTEMIQUES	92
C)	DIFFERENCIATION DES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES	93
	CONCLUSION	95
	BIBLIOGRAPHIE :	97

Table des figures

FIGURE 1 : SCHEMA SIMPLIFIE DE L'ONTOGENESE DES CELLULES HISTIOCYTAIRES	20
FIGURE 2 : VOIES DE DIFFERENCIATION DES DIFFERENTES LIGNEES HISTIOCYTAIRES	22
FIGURE 3A : MORPHOLOGIE D'UN MONOCYTE	24
FIGURE 3B : MORPHOLOGIE D'UN MACROPHAGE.....	25
FIGURE 4 : REGULATION DE L'INFLAMMATION PAR LES MACROPHAGES	27
FIGURE 5A : MORPHOLOGIE D'UNE CELLULE DENDRITIQUE	28
FIGURE 5B : GRANULE DE BIRBECK.....	29
FIGURE 6A : PRESENTATION D'ANTIGENES PAR LE CMH II.....	30
FIGURE 6B : PRESENTATION D'ANTIGENES PAR LE CMH I.....	31
FIGURE 7 : PRINCIPE DE LA MISE EN EVIDENCE D'UN ANTIGENE PAR LE SYSTEME AVIDINE-BIOTINE- PEROXYDASE.....	33
FIGURE 8 : LA REGRESSION SPONTANEE DES LESIONS D'HISTIOCYTOME CUTANE CANIN	40
FIGURE 9 : LESION D'HISTIOCYTOME CUTANE ULCERE AU NIVEAU DE LA FACE D'UN JEUNE BOULEDOGUE FRANÇAIS.....	41
FIGURE 10 : LESION D'HISTIOCYTOME CUTANE AU NIVEAU D'UN MEMBRE ANTERIEUR D'UN BRAQUE DE WEIMAR DE 3 ANS	42
FIGURE 11 : OBSERVATION D'UN PRELEVEMENT A L'AIGUILLE FINE D'HISTIOCYTOME CUTANE (WRIGHT- GIEMSA, IMMERSION).....	43
FIGURE 12A : COUPE HISTOLOGIQUE D'UNE LESION D'HISTIOCYTOME CUTANE CANIN (HEMALUN-EOSINE, X10).....	44
FIGURE 12B : DETAIL DE COUPE HISTOLOGIQUE D'UNE LESION D'HISTIOCYTOME CUTANE CANIN (HEMALUN- EOSINE, X100)	45
FIGURE 13 : COUPES HISTOLOGIQUES D'HISTIOCYTOMES VUES AU MICROSCOPE OPTIQUE.....	46
FIGURE 14 : GAMME DE MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES RECOMMANDES EN MEDECINE VETERINAIRE POUR LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE CERTAINES TUMEURS CUTANEEES A CELLULES ROND CANINES.....	49
FIGURE 15 : NODULES ERYTHEMATEUX D'HISTIOCYTOSE CUTANEE LANGHERANSIENNE CHEZ UN CHIEN	50
FIGURE 16 : COUPE HISTOLOGIQUE D'UN NODULE CUTANE D'HISTIOCYTOSE CUTANEE LANGHERANSIENNE (HEMALUN-EOSINE, X2086).....	51
FIGURE 17 : OBSERVATIONS DE PRELEVEMENTS A L'AIGUILLE FINE DE LESIONS DE SARCOMES HISTIOCYTAIRES (WRIGHT-GIEMSA, X100)	57
FIGURE 18 : DETAIL DE COUPE HISTOLOGIQUE DE LESION DE SARCOME HISTIOCYTAIRE (HEMALUN-EOSINE, X40).....	58
FIGURE 19 : CLICHE RADIOGRAPHIQUE D'UNE MASSE CAUDO-LATERALE GAUCHE DE SARCOME HISTIOCYTAIRE CHEZ UNE CHIENNE BERGER ALLEMAND DE 6 ANS.	63
FIGURE 20A : CLICHE ECHOGRAPHIQUE D'UNE MASSE HEPATIQUE DE SARCOME HISTIOCYTAIRE CHEZ UNE CHIENNE BOUVIER BERNOIS DE 5 ANS	64
FIGURE 20B : CLICHE ECHOGRAPHIQUE DE MASSES SPLENIQUES MULTIPLES ASSOCIEES A UNE SPLENOMEGALIE DANS LE CADRE D'UN SARCOME HISTIOCYTAIRE CHEZ UNE CHIENNE BOUVIER BERNOIS DE 5 ANS	64
FIGURE 21 : LESIONS D'HISTIOCYTOSE CUTANEE CHEZ UN CHIEN EPAGNEUL DE 10 ANS	74
FIGURE 22 : LESIONS D'HISTIOCYTOSE CUTANEE CHEZ UN CHIEN D'ARRET ALLEMAND A POIL DUR MALE DE 2 ANS	75

FIGURE 23 : LESIONS CUTANEEES ET MUQUEUSES D'HISTIOCYTOSE SYSTEMIQUE CHEZ UNE CHIEN HOVAWART DE 3,5 ANS	76
FIGURE 24 : COUPE HISTOLOGIQUE D'UNE LESION D'HISTIOCYTOSE CUTANEE MONTRANT UNE ATTEINTE DU DERME ESSENTIELLEMENT PROFOND ET DU TISSU SOUS-CUTANE (HEMALUN-EOSINE, X2).....	77
FIGURE 25 : DETAILS DE COUPES HISTOLOGIQUES DE LESIONS D'HISTIOCYTOSE REACTIONNELLE (HEMALUN-EOSINE).....	78

Table des tableaux

TABLEAU I : DISTRIBUTION DES CELLULES HISTIOCYTAIRES DANS L'ORGANISME.....	23
TABLEAU II : EFFET DES PRINCIPALES CYTOKINES SECRETEES PAR LES MACROPHAGES TISSULAIRES	26
TABLEAU III : PRINCIPAUX ANTIGENES SPECIFIQUES UTILISES EN DIAGNOSTIC VETERINAIRE ASSOCIES A LA LIGNEE HISTIOCYTAIRE CHEZ LE CHIEN, UTILISATIONS ET CONDITIONS D'UTILISATION.....	34
TABLEAU IV : PROFIL IMMUNOPHENOTYPIQUE DES CELLULES HISTIOCYTAIRES NORMALES	36
TABLEAU V : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES HISTIOCYTOMES CUTANES CANINS	47
TABLEAU V(SUITE) : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES HISTIOCYTOMES CUTANES CANINS.....	48
TABLEAU VI : SITES TOUCHES LORS DE SARCOMES HISTIOCYTAIRES LOCALISES.....	54
TABLEAU VII : SIGNES CLINIQUES RENCONTRES LORS DES SARCOMES HISTIOCYTAIRES	55
TABLEAU VIII : MODIFICATIONS DES PARAMETRES SANGUINS LORS DE SARCOMES HISTIOCYTAIRES	61
TABLEAU IX : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES SARCOMES HISTIOCYTAIRES LOCALISES	66
TABLEAU X : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES SARCOMES HISTIOCYTAIRES LARGEMENT DISSEMINES.....	68
TABLEAU XI : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES SARCOMES HEMOPHAGOCYTAIRES	69
TABLEAU XII : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES HISTIOCYTOSES REACTIONNELLES CUTANEEES ET SYSTEMIQUES	79
TABLEAU XII(SUITE) : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DES HISTIOCYTOSES REACTIONNELLES CUTANEEES ET SYSTEMIQUES	80
TABLEAU XIII : COMPARAISON DES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES CUTANEEES	91
TABLEAU XIV : COMPARAISON DES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES SYSTEMIQUES	92
TABLEAU XV : IMMUNOPHENOTYPES DES HISTIOCYTES LORS DE PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES	93

Liste des abréviations

CD : Cluster of Differentiation
C/EBP- α : CCAAT/Enhancer Binding Protein- α
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CLA : Antigène associé aux lymphocytes cutanés (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen)
DAMPs : Motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (Damage Associated Molecular Patterns)
HCL : Histiocytose Cutanée Langheransienne
HCC : Histiocytose Cutanée Canine
HSC : Histiocytose Systémique Canine
ICAM : Molécule d'adhésion intracellulaire (InterCellular Adhesion Molecule)
IFN : Interféron
IL : Interleukine
iNOS : Oxyde nitrique synthase (inductible Nitric Oxyde Synthase)
IRF : Facteur de transcription régulateur des interférons (Interferon Regulatory Factor)
GM-CSF : Facteur stimulant les colonies granulo-macrophagocytaires (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor)
M-CSF : Facteur stimulant les colonies de macrophages (Macrophage Colony-Stimulating Factor)
MMP : Métalloprotéase matricielle (Matrix MetalloProteinase)
mRNA : Acide ribonucléique messenger (messenger RiboNucleic Acid)
NL : Nœuds Lymphatiques
NO : Monoxyde d'azote (Nitrous Oxyde)
SCF : Facteur cellule souche (Stem Cell Factor)
SH : Sarcome Histiocytaire
SHD : Sarcome Histiocytaire Disséminé
SHH : Sarcome Histiocytaire Hémophagocytaire
SHL : Sarcome Histiocytaire Localisé
SLPI : Inhibiteur de la sécrétion des protéases leucocytaires (Secretory Leukocyte Protease Inhibitor)
SNC : Système Nerveux Central
TGF- β : Facteur de croissance transformant β (Transforming Growth Factor- β)
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α (Tumor Necrosis Factor- α)
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

Introduction

Le terme d'histiocyte regroupe un certain nombre de populations cellulaires et sa signification a beaucoup évolué depuis la première fois où celui-ci a été employé par la communauté scientifique. Les connaissances concernant les cellules histiocytaires se sont notamment précisées grâce au perfectionnement des techniques d'immunohistochimie. Celles-ci ont permis de différencier les différentes populations histiocytaires ainsi que leurs rôles respectifs au sein du système immunitaire. Certaines de ces cellules occupent une place centrale en tant que défense de l'organisme contre les agressions, intervenant aussi bien dans l'immunité spécifique que non spécifique.

Parallèlement, plusieurs troubles concernant ces cellules ont été identifiés chez l'Homme et les animaux, notamment associées à des proliférations de ces cellules. Selon la population cellulaire atteinte et le type d'affection, l'expression clinique, le traitement mais également le pronostic varie grandement. Ainsi il est primordial pour le praticien de pouvoir les diagnostiquer de façon précise afin de proposer une démarche thérapeutique et d'améliorer le devenir de l'animal.

Nous chercherons donc dans un premier temps à présenter ces cellules histiocytaires, leur ontogénèse, leurs différentes fonctions dans l'organisme et le système immunitaire, ainsi que les méthodes utilisées pour les identifier. Dans une deuxième partie nous étudierons en détail les différents troubles histiocytaires considérés chez le chien d'un point de vue étiopathogénique, épidémiologique et clinique. Enfin dans un troisième et dernier temps des fiches synthétiques à l'usage des vétérinaires praticiens seront présentées afin de leur permettre de comprendre et de gérer plus facilement les différentes proliférations histiocytaires du chien.

Partie I : Caractéristiques des histiocytes

I. Définition des histiocytes

Le terme d'histiocyte a d'abord été utilisé pour désigner de grandes cellules retrouvées dans la rate ou les nœuds lymphatiques et morphologiquement non spécifiques, se caractérisant par la présence d'un cytoplasme granuleux, volumineux pouvant renfermer des particules ingérées et un noyau simple à plurilobé (Cline, 1994). A partir de 1924, Aschoff introduit le terme d'histiocyte pour décrire des cellules du système réticuloendothélial, regroupant alors les macrophages tissulaires capables de migrer et des cellules endothéliales spécialisées contribuant à la résistance aux pathogènes des mammifères.

Suite à la découverte des cellules dendritiques, une nouvelle définition du terme d'histiocyte est proposée à partir du 3^{ème} quart du XX^{ème} siècle. Celle-ci définit les histiocytes comme étant des cellules dérivées de la moelle osseuse appartenant aux lignées des cellules phagocytaires mononucléées aussi appelées macrophages et cellules dendritiques. Ainsi les histiocytes regroupent aujourd'hui les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques myéloïdes malgré leurs fonctions différentes au sein du système immunitaire (Affolter & Moore, 2002).

II. Ontogenèse de la lignée histiocytaire

A) *Origine commune des histiocytes*

Les histiocytes sont issus de la moelle osseuse hématopoïétique. La cellule souche hématopoïétique peut donner un précurseur lymphoïde ou myéloïde. La cellule précurseur myéloïde peut ensuite donner naissance à des cellules progénitrices de la lignée granulomonocytaire, de la lignée des macrophages et cellules dendritiques et de la lignée des mégacaryocytes et érythrocytes (Tizard, 2013).

Pour la suite nous ne nous intéresserons qu'au développement des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques, issues des cellules progénitrices d'origine myéloïde. Celles-ci sont toutes issues d'un précurseur commun exprimant le cluster de différenciation (CD) 34 (cellules CD34+) (Affolter & Moore, 2002).

Il est à noter que certaines cellules dendritiques sont cependant issues du précurseur lymphoïde (Weiss et al., 2010).

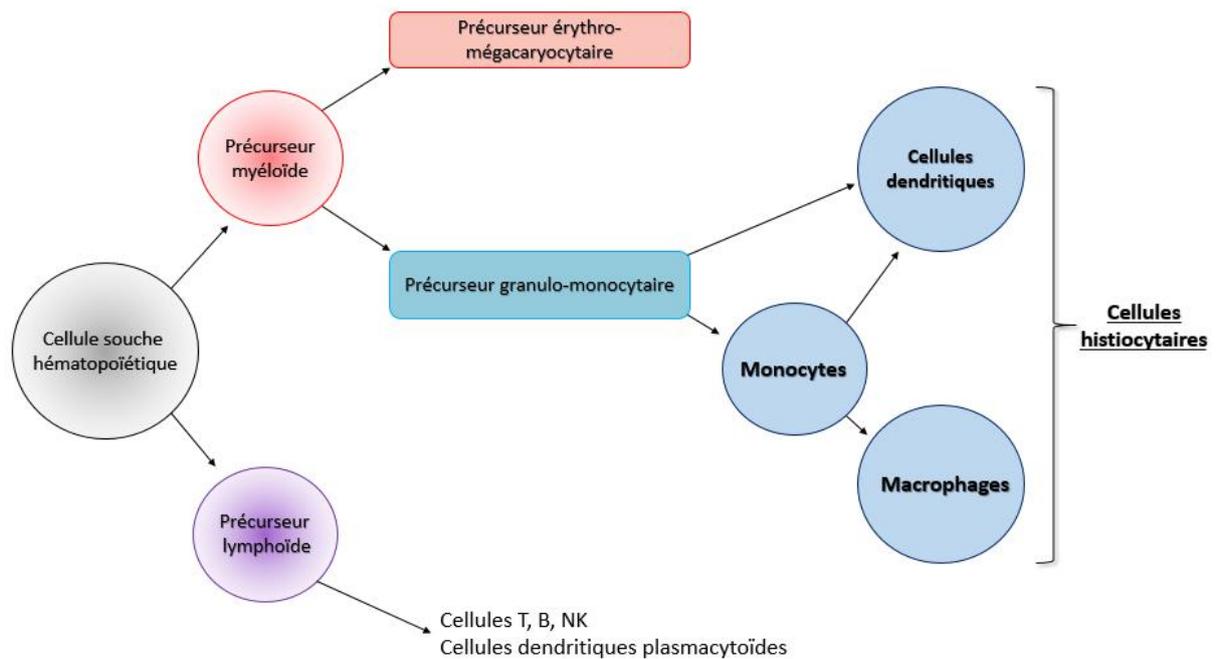


Figure 1 : Schéma simplifié de l'ontogénèse des cellules histiocytaires
(d'après Shortman, Naik, 2007)

Il est décrit une voie commune de différenciation conduisant jusqu'au monocyte circulant dans le sang périphérique. Le monocyte est capable de se différencier à la fois en macrophages et en cellules dendritiques.

De nombreuses cytokines jouent un rôle dans la création d'un microenvironnement propice au développement des différentes populations cellulaires. Sous l'influence de l'interleukine 1 (IL-1), IL-3, IL-6 et du facteur cellule souche (SCF), la cellule souche hématopoïétique CD34+ va former un précurseur granulo-monocytaire.

Ce précurseur va ensuite se différencier en monoblaste, puis en promonocyte et enfin en monocyte suite à un contrôle à la fois transcriptionnel et par des cytokines. Ainsi, le développement des monocytes est stimulé par le SCF, le facteur stimulant les colonies de macrophages (M-CSF), le facteur stimulant les colonies granulo-macrophagocytaires (GM-CSF), IL-1, IL-3, IL-6 ainsi que par une augmentation de l'expression du facteur de transcription PU.1 couplée à une diminution de CCAAT/enhancer binding protein- α (C/EBP- α) et une augmentation du facteur de transcription répondant à l'interféron γ (IRF8), qui agit avec le M-CSF par des voies encore inconnues (Weiss et al., 2010).

B) Différenciation de la lignée macrophagocytaire

Le M-CSF et le facteur de croissance des dérivés plaquettaire (PDGF) permettent alors la poursuite du développement en macrophage. L'acquisition de la maturité et de la fonction des macrophages tissulaires est ensuite permise par le microenvironnement local du tissu dans lequel ils se retrouveront (Affolter & Moore, 2002).

C) Différenciation des cellules dendritiques

Trois voies de différenciation sont décrites à partir des cellules CD34+, permettant le développement des 3 grands types de cellules dendritiques.

Sous l'action de facteurs cellules souches (c-kit et Flt-3L), du GM-CSF et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), le précurseur CD34+ se différencie en deux populations de

cellules. L'une exprime l'antigène associé aux lymphocytes cutanés (CLA) (cellules CD34+/CLA+) et l'autre non (CD34+/CLA-).

Le facteur de croissance transformant β (TGF- β) sécrété entre autres par les kératinocytes permet aux précurseurs CD34+/CLA+ de se différencier en cellules de Langherans (expression des cadhérines E et formation de granules de Birbeck observés chez certaines espèces).

Les cellules dendritiques interstitielles peuvent quant à elles être issues directement du précurseur CD34+/CLA- ou d'un monocyte par initiation de la différenciation en cellule dendritique par l'action du GM-CSF et de TNF- α , puis par le soutien de IL-4 qui permet de poursuivre cette différenciation en bloquant le développement des macrophages.

Sous l'action des facteurs c-kit, Flt-3L et surtout de IL-3, les précurseurs CD34+ peuvent également se différencier en cellules dendritiques interdigitées retrouvées dans les organes lymphoïdes secondaires, malgré leur origine myéloïde (Affolter & Moore, 2002).

D) Schéma de synthèse sur l'ontogénèse des histiocytes

Les différentes voies de différenciation des histiocytes sont résumées dans la figure 1.

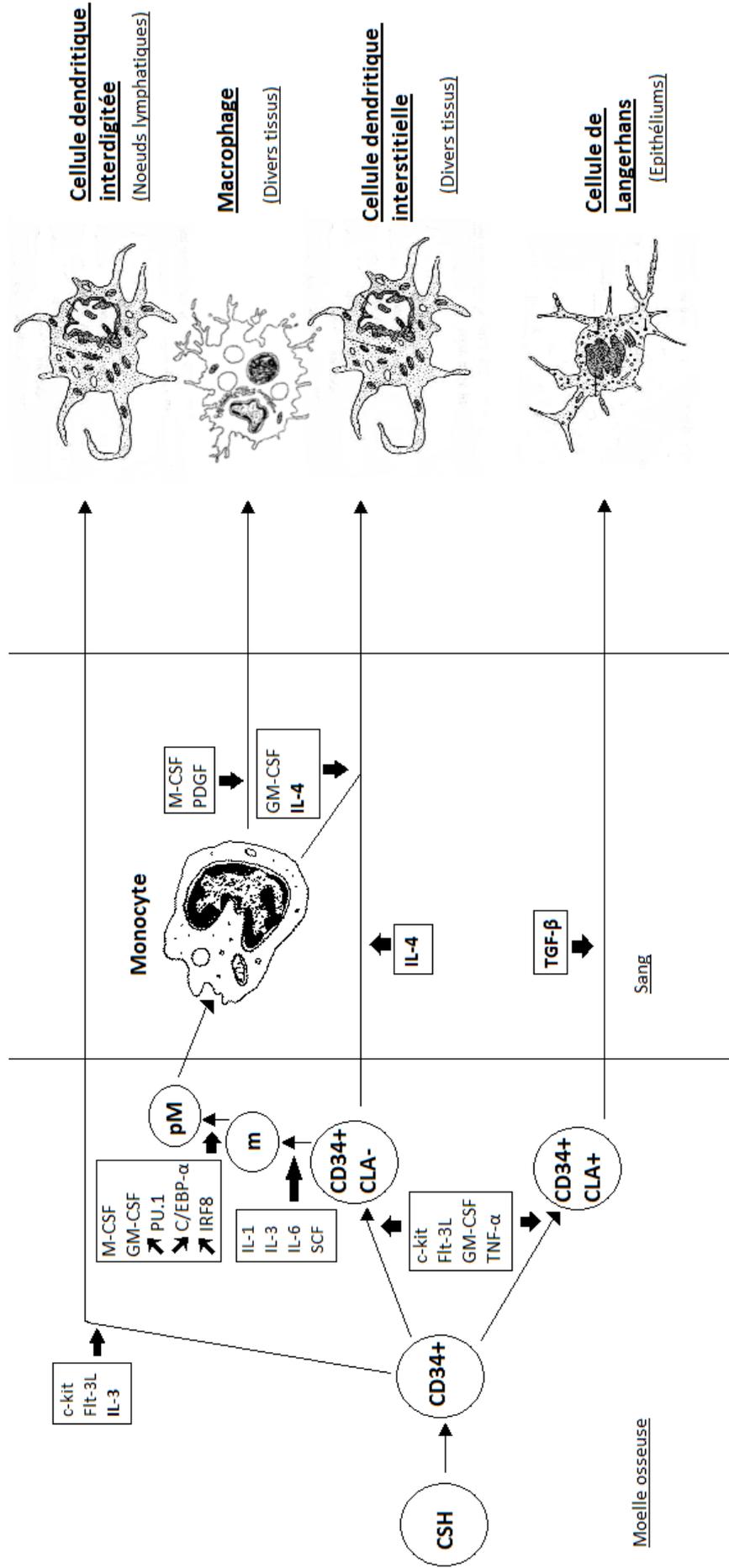


Figure 2 : Voies de différenciation des différentes lignées histiocytaires

(d'après Weiss et al., 2010 ; Affolter & Moore 2002)

CSH : cellule souche hématopoïétique ; m : monoblaste ; pM : promonocyte

III. Caractéristiques des différentes cellules histiocytaires

A) Localisation des histiocytes dans l'organisme

Les différentes cellules histiocytaires retrouvées dans l'organisme et leur localisation sont résumées dans le tableau I ci-dessous. Seules les cellules dendritiques appartenant à la lignée myéloïde sont répertoriées dans le tableau, les cellules dendritiques n'appartenant pas au système histiocytaire ne sont pas notées.

	Lignée monocytaire/macrophagique		Cellules dendritiques	
Parenchymes	Cellules de Küpffer	Foie	Interstitielles	
	Macrophages alvéolaires	Poumon		
	Macrophages	Rein		
	Ostéoclastes	Os		
	Histiocytes	Tissus conjonctifs		
Organes lymphoïdes	Macrophages	Rate	Interdigitées	Zones T des ganglions lymphatiques
		Nœuds lymphatiques		
Tissus nerveux	Microglies	Cerveau		
Epithéliums			Cellules de Langerhans	
Fluides circulants	Monocytes	Sang	Cellules dendritiques immatures	

Tableau I : Distribution des cellules histiocytaires dans l'organisme
(d'après Weiss et al., 2010 ; Tizard, 2013)

B) Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des monocytes et macrophages

1) Caractéristiques morphologiques

Les monocytes sont des cellules rondes d'environ 15µm de diamètre. Ils présentent un cytoplasme abondant au centre duquel se tient un noyau rond ou plurilobé. Le cytoplasme, d'apparence basophile et très vacuolisé en coloration de May-Grünwald et Giemsa lorsqu'ils sont observés au microscope optique, présente également lors d'une observation par microscopie électronique, des mitochondries, un grand nombre de lysosomes, du réticulum endoplasmique granuleux et des appareils de Golgi, ce qui indique une forte synthèse protéique. Les monocytes circulent pendant environ 3 jours dans le sang avant de se différencier en macrophages dans les tissus et représentent environ 5% des leucocytes sanguins (Tizard, 2013).

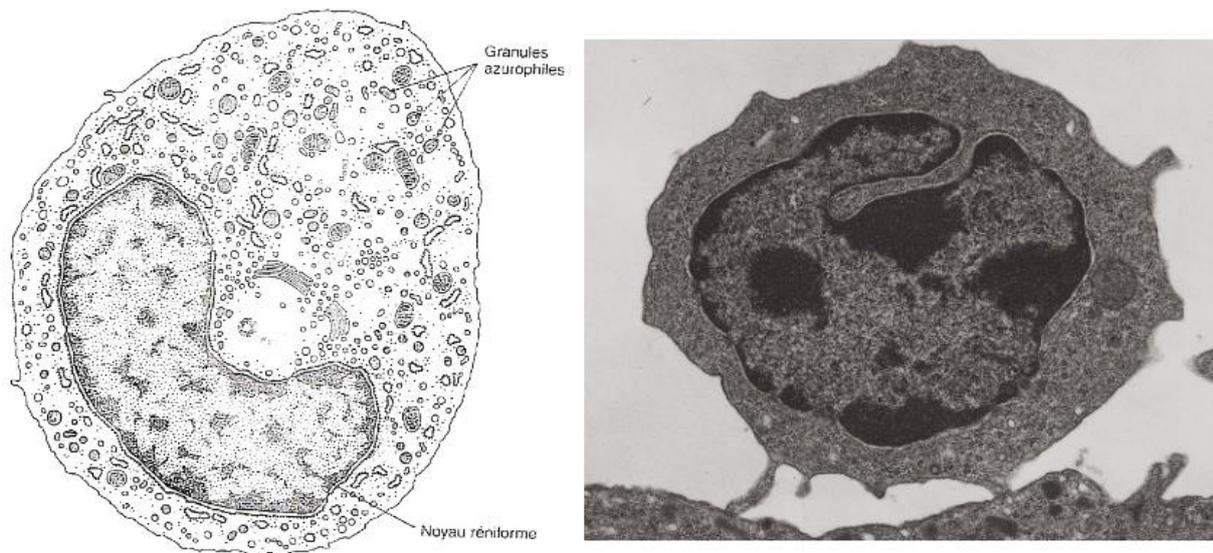


Figure 3a : Morphologie d'un monocyte
(Poirier et al., 1999 ; Cheville, 2009)

Les macrophages sont des cellules plus irrégulières dont la morphologie dépend du tissu dans lequel on les observe. Par exemple, dans les poumons suite à la différenciation en macrophages alvéolaires, ceux-ci vont s'appauvrir en réticulum endoplasmique granuleux et s'enrichir en ribosomes libres tandis que dans le système nerveux central, les cellules de la microglie ont un noyau très allongé et présentent des expansions cytoplasmiques appelées dendrites. Dans la majorité des cas, la maturation entraîne une augmentation du diamètre cellulaire (jusqu'à 20µm) ainsi qu'une augmentation de la taille de l'appareil de Golgi, du nombre de mitochondries et de lysosomes, signant une capacité accrue de synthèse de protéines. De plus, le cytoplasme est d'avantage vacuolisé et peut présenter des figures de phagocytose. Les macrophages sont également pourvus de pseudopodes leur conférant une certaine mobilité et la capacité de réaliser efficacement la phagocytose. Les macrophages sont des cellules à durée de vie relativement longue car en dehors d'inflammation ou de dommages tissulaires, ils ne se renouvellent qu'au taux de 1% par jour (Tizard, 2013).

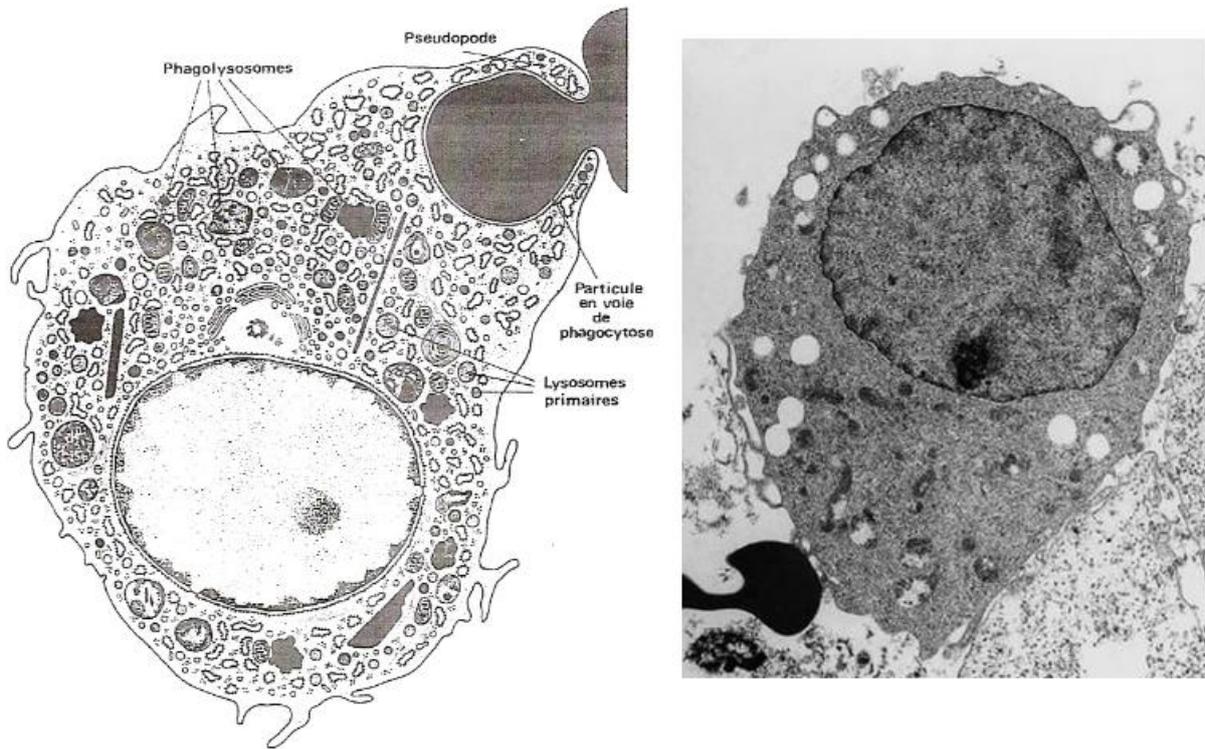


Figure 3b : Morphologie d'un macrophage
(Poirier et al., 1999 ; Day, 2011)

2) Fonction

a) Cellules sentinelles

Les macrophages tissulaires expriment de nombreux récepteurs (« pattern recognition receptors ») leur permettant de reconnaître et de répondre rapidement à la présence de bactéries et de virus. Cette réponse passe à la fois par la phagocytose mais aussi par la sécrétion de nombreuses cytokines. Les plus importantes sont les IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 et le facteur de nécrose des tumeurs α (TNF- α). Le rôle des différentes cytokines sécrétées est résumé dans le tableau 2 (Tizard, 2013).

Cytokines	Effet sur l'inflammation
IL-1	- Co-stimule des lymphocytes Th2 - Stimulation de la phase aigüe de l'inflammation
IL-6	- Favorise la différenciation des lymphocytes B - Stimulation de la phase aigüe de l'inflammation
IL-12	- Co-stimule les Lymphocytes Th1
IL-18	- Favorise la production d'interféron γ par les cellules Th1
TNF-α	- Cytotoxicité - Stimule la croissance des lymphocytes T - Stimule la phase aigüe de l'inflammation - Déclenche l'inflammation

Tableau II : Effet des principales cytokines sécrétées par les macrophages tissulaires
(d'après Tizard, 2013)

La réponse immunitaire médiée par les cellules Th1 est une réponse cellulaire faisant intervenir les macrophages, les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T. Cette réponse permet de lutter contre les agents pathogènes intracellulaires.

La réponse médiée par les cellules Th2 est une réponse faisant intervenir les anticorps et les lymphocytes B, permettant de répondre à des antigènes extracellulaires qui ne peuvent être détruits par une réponse à médiation cellulaire, comme le parasitisme.

En tant que cellules sentinelles, les macrophages tissulaires reconnaissent également les dommages tissulaires via les motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPs). La présence de ces signaux induit une sécrétion par les macrophages des différentes cytokines, à l'origine du recrutement des neutrophiles et de la régulation du processus par lequel ceux-ci recrutent les monocytes sanguins sur le lieu de l'inflammation.

b) Phagocytose

Lors d'inflammations, les monocytes sanguins adhèrent, par leurs intégrines (β 2-intégrines), aux cellules endothéliales des vaisseaux via des sélectines ICAM-1 notamment, traversent la paroi vasculaire puis migrent dans les tissus. A partir de leur entrée dans les tissus, ces cellules sont appelées macrophages. Les macrophages issus des monocytes sanguins sont le second type cellulaire à arriver sur un site inflammatoire après les neutrophiles. Les macrophages sont attirés par chimiotactisme induit par les productions bactériennes, des composants du système du complément, des DAMPs mais aussi par le contenu des granules azurophiles libérés par les neutrophiles déjà sur place. Les macrophages se lient ensuite à l'élément pathogène via des récepteurs membranaires reconnaissant les anticorps fixés préalablement sur les antigènes de surface de la particule à phagocyter. Lorsque l'adhésion a eu lieu, des lamellipodes s'étendent de part et d'autre de la particule jusqu'à l'englober totalement. Il en résulte la formation d'un phagosome. Les macrophages détruisent ensuite les bactéries par des mécanismes oxydatifs et non-oxydatifs suite à la fusion de nombreux lysosomes avec le phagosome. Contrairement aux neutrophiles, les macrophages peuvent réaliser des phagocytoses répétées.

Les macrophages sécrètent également des collagénases, des élastases et du plasminogène qui génère de la plasmine, une autre protéase, à l'origine d'une destruction

du tissu conjonctif environnant. Cette destruction locale du tissu conjonctif permet une pénétration plus efficace des tissus endommagés en facilitant la migration cellulaire (Tizard, 2013).

c) Régulation de l'inflammation

La régulation de l'inflammation par les macrophages dépend du stimulus reçu par ceux-ci.

La stimulation par un LPS bactérien et des DAMPs oriente l'activation des macrophages vers un état appelé macrophages M1. Ces macrophages possèdent une activité antimicrobienne accrue par l'augmentation de leur potentiel de phagocytose, de leur sécrétion de protéases, d'enzymes lysosomales et de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α et IL-12 qui favorisent le recrutement de lymphocytes natural killer (NK). Les lymphocytes NK sécrètent l'interféron γ (IFN γ) permettant une activation encore augmentée des macrophages M1 et de la production de monoxyde d'azote (NO) par ceux-ci. Le NO seul n'est pas fortement toxique mais il peut réagir pour produire des oxydants puissants permettant de détruire des micro-organismes (Tizard, 2013).

Une voie alternative d'activation des macrophages est permise par la stimulation par les cytokines de la voie Th2 comme IL-4, IL-10 et IL-13. Dans cette voie, les macrophages sont appelés macrophages M2. Ce sont soit des macrophages directement activés par la voie Th2 soit des macrophages initialement M1 convertis en M2 lorsque la phase aigüe de l'inflammation est terminée. Les macrophages M2 ont une activité anti-inflammatoire et permettent une réparation des tissus endommagés. Ils phagocytent les neutrophiles apoptotiques, sécrètent le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) responsable de la revascularisation du tissu endommagé et un inhibiteur de la sécrétion de protéases leucocytaires (SLPI). SLPI inhibe la sécrétion d'élastase et d'oxydants par les neutrophiles stimulés par le TNF- α , ainsi que l'activité de l'élastase. SLPI empêche également la dégradation du TGF- β qui inhibe la sécrétion de TNF- α . De plus la sécrétion d'IL-1 β par ces macrophages attire et active les fibroblastes au niveau de la zone endommagée, ce qui est à l'origine de la cicatrisation tissulaire (Tizard, 2013).

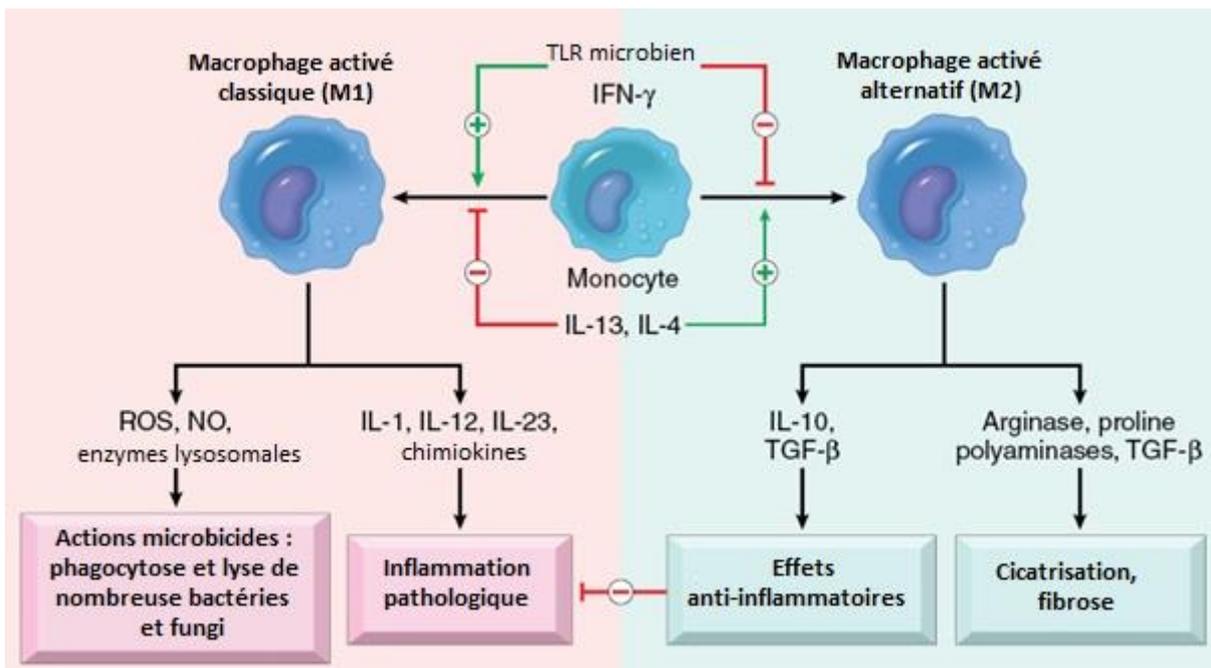


Figure 4 : Régulation de l'inflammation par les macrophages
(Zachary, McGavin, 2012)

d) Présentation de l'antigène

Une fois les particules pathogènes phagocytées, les macrophages, comme les cellules dendritiques, dégradent les complexes protéiques et fixent ainsi les antigènes aux complexes majeurs d'histocompatibilités de type II (CMH II), puis les transportent jusqu'à leur surface pour les présenter aux lymphocytes T préalablement sensibilisés. Cependant cette activité de cellule présentatrice d'antigène (CPA) est à relativiser car les macrophages sont incapables d'activer des lymphocytes T naïfs et leur présentation d'antigène est souvent inefficace car ceux-ci sont trop dégradés par les enzymes lysosomales (Tizard, 2013).

C) Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules dendritiques

1) Caractéristiques morphologiques

La morphologie des cellules dendritiques dépend de leur stade d'activation. Elles se caractérisent néanmoins toutes par un corps cellulaire de petite taille présentant de nombreux prolongements cytoplasmiques appelés dendrites, d'où leur nom. Ces dendrites augmentent l'efficacité de la capture d'antigène et maximisent la surface de contact entre les cellules dendritiques et les autres cellules (Tizard, 2013). Les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums se caractérisent également par la présence de granules de Birbeck. Ces organites ont souvent la forme d'une «raquette de tennis» et sont formés par deux membranes accolées et séparées par une zone régulièrement striée (Valladeau, 2000). Ils sont formés suite à l'internalisation de la langérine, un récepteur lectine de type C (CLR) propre à ces cellules. Cependant, les granules de Birbeck n'ont jamais été observés dans les cellules dendritiques épithéliales considérées comme cellules de Langherans chez le chien. Cette particularité serait due à une modification de la séquence en acide aminés de la langérine chez le chien responsable d'une incapacité de la langérine à se lier au mannose, ce qui bloquerait donc le processus d'internalisation (Moore, 2014).

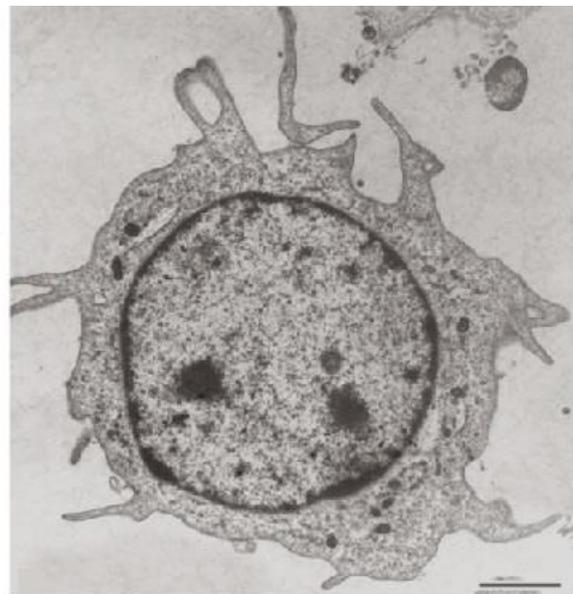
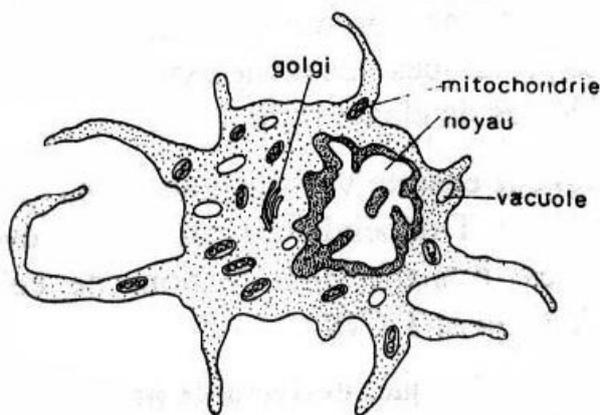


Figure 5a : Morphologie d'une cellule dendritique
(Cheville, 2009)

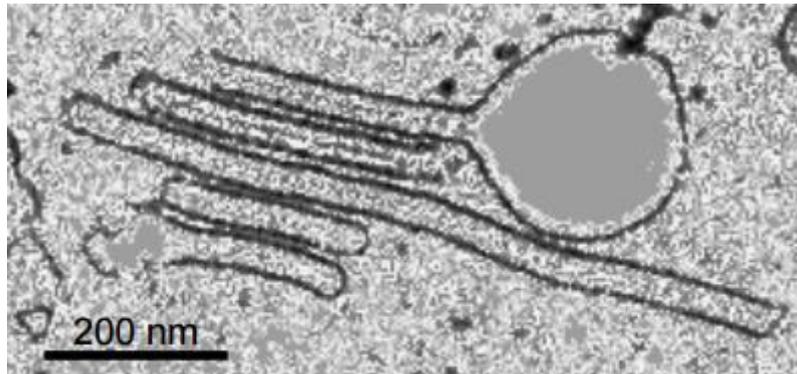


Figure 5b : Granule de Birbeck
(Valladeau, 2000)

2) Fonction

Les cellules dendritiques sont les CPA les plus efficaces du système immunitaire. Comme les macrophages, les cellules dendritiques sont attirées par les mêmes stimuli qui induisent l'inflammation. Ainsi la présentation d'antigène peut commencer rapidement après l'arrivée d'éléments pathogènes. Cette présentation d'antigène permet de développer une immunité adaptée face à une prochaine infestation par le même agent pathogène. La présentation d'antigènes peut être réalisée selon deux voies différentes.

La première est utilisée pour les antigènes extracellulaires et est médiée par le CMH II. Elle est résumée par la figure 4a. Ces molécules sont des récepteurs membranaires de surface se liant à des fragments de peptides. Ils ne sont exprimés que par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Cette voie nécessite plusieurs étapes. La première est la capture des antigènes par endocytose qui aboutit à la formation de phagosomes. Les phagosomes fusionnent ensuite avec les lysosomes contenant des protéases. Cependant, contrairement aux macrophages, les lysosomes des cellules dendritiques ont une activité protéolytique limitée et dégradent lentement les antigènes internalisés. Cela permet aux antigènes d'être dégradés en fragments protéiques de différentes tailles. Les endosomes contenant ces fragments fusionnent ensuite avec les compartiments contenant des CMH II néosynthétisés pour aboutir à la formation de compartiments lysosomaux contenant des CMH II. Les CMH II néosynthétisés sont jusque-là liés à une chaîne invariante qui occupe le site de liaison avec les antigènes du CMH II. Cette chaîne invariante permet d'éviter le transport prématuré des CMH II immatures à la surface. Lors de la fusion des lysosomes avec le compartiment contenant les CMH II, la chaîne invariante est alors remplacée par des fragments d'antigène de 12 à 24 acides aminés. Suite à cet échange, des compartiments contenant des CMH II ayant fixé un peptide sont transportés jusqu'à la surface cellulaire et les CMH II matures sont exposés aux lymphocytes T.

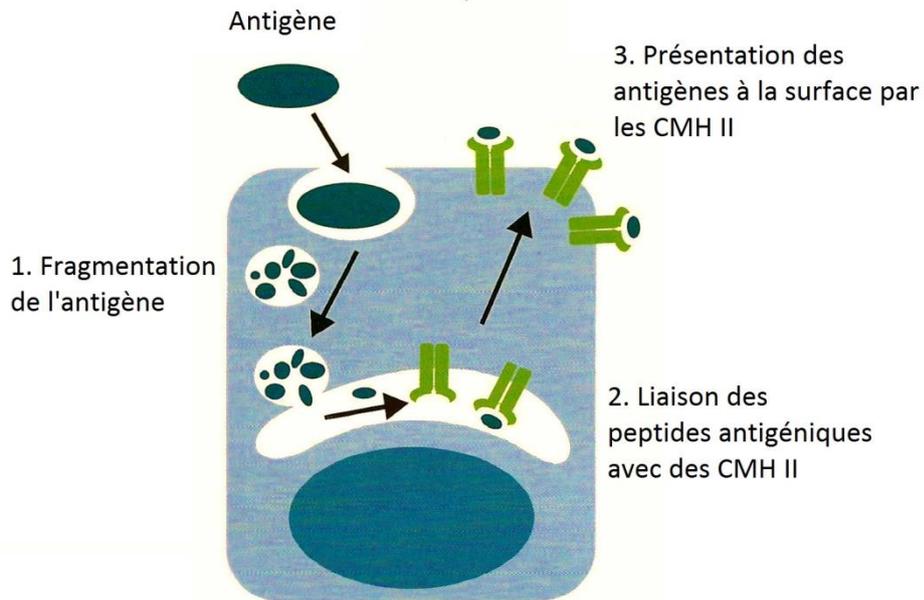


Figure 6a : Présentation d'antigènes par le CMH II
(Tizard, 2013)

La seconde voie est utilisée pour présenter les antigènes endogènes qui sont des protéines anormales produites par des cellules dysfonctionnelles ou dont la production est induite par un virus. Elle est résumée par la figure 4b. Cette voie de présentation est médiée par le CMH I. La première étape du processus est l'ubiquitination des protéines à dégrader. L'ubiquitine, polypeptide retrouvé dans toutes les cellules eucaryotes, est liée à un résidu lysine de la protéine cible. D'autres ubiquitines sont ensuite liées à la première afin de marquer la protéine à dégrader. Le protéasome, un complexe protéique à activité protéolytique, reconnaît ensuite la molécule polyubiquitinisée et la dégrade en chaîne de 8 à 15 acides aminés. Ces peptides sont ensuite transportés dans le réticulum endoplasmique pour y être recyclés ou placés au niveau du site de liaison libre d'un CMH I. Les CMH I sont ensuite transportés vers la surface et présentent l'antigène à des lymphocytes T cytotoxiques reconnaissant les peptides considérés comme étrangers.

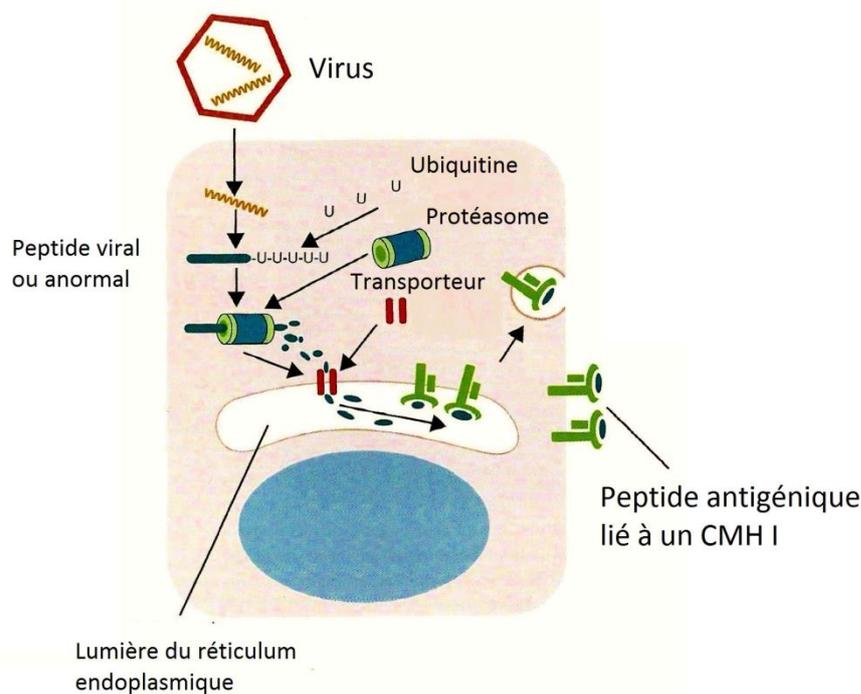


Figure 6b : Présentation d'antigènes par le CMH I
(Tizard, 2013)

Les cellules dendritiques sont considérées comme des CPA dites professionnelles pour deux raisons : la première est que ce sont les seules à pouvoir activer des lymphocyte T naïfs et sont donc indispensables pour la mise en place d'une immunité et la seconde est qu'elles ont une capacité de présentation d'antigène bien supérieure aux macrophages et aux lymphocytes B notamment grâce à la faible activité protéasique de leur lysosome qui permet une moindre dégradation des antigènes.

Une fois l'antigène présenté, les cellules dendritiques vont avoir deux rôles majeurs via leurs interactions avec les lymphocytes T : la tolérance et l'immunité.

Pour ce qui est de la tolérance, les cellules dendritiques immatures peuvent agir à deux niveaux, soit via la sélection négative par délétion des lymphocytes T autoréactifs au niveau du thymus, soit via le phénomène de tolérance périphérique. La tolérance périphérique est induite par des lymphocytes T dépourvus de ligand des molécules de co-stimulation. Ainsi l'interaction entre les cellules dendritiques et cette population de lymphocytes T ne se fait que par le CMH et est donc qualifiée « d'incomplète ». Cette interaction incomplète rend les cellules dendritiques tolérogéniques à l'origine de la formation de cellules T sécrétant l'IL-10 anti-inflammatoire.

Les cellules dendritiques permettent également la mise en place d'une immunité par activation des lymphocytes T naïfs. Cette activation nécessite la reconnaissance de deux signaux à la surface de cellules dendritiques par les lymphocytes T naïfs : l'antigène couplé au CMH mais également une molécule de co-stimulation. On parle alors de contact « complet » entre la cellule dendritique et le lymphocyte T et cela permet la libération des différentes cytokines par les lymphocytes T. Dans le cas des lymphocytes T déjà activés, la seule reconnaissance de l'antigène présenté par le CMH suffit à induire la réponse immunitaire (Fogacci-Scheiner, 2008).

IV. Méthodes d'étude des histiocytes

Comme vu précédemment, les cellules histiocytaires sont facilement reconnaissables au microscope électronique. Cependant en pratique, cette technique n'est que très peu utilisée et lorsque ces lignées interviennent dans un phénomène prolifératif, leur morphologie est grandement modifiée. La microscopie optique permet de reconnaître facilement une cellule histiocytaire. Cependant, il est fréquent de ne pas pouvoir déterminer avec précision l'origine cellulaire exacte de la cellule histiocytaire. L'immunohistochimie permet alors de compléter un examen histologique classique afin de différencier plus efficacement les types cellulaires observés.

A) Principes de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique histologique permettant de révéler les antigènes au sein d'une coupe histologique via des anticorps spécifiques dirigés contre ceux-ci et couplés à des marqueurs. Les marqueurs utilisés sont soit des fluorochromes qui produisent un signal fluorescent sous une longueur d'onde donnée ou des enzymes produisant un précipité coloré en présence du substrat adéquat. Les antigènes mis en évidence peuvent être spécifiques d'une structure, d'un contenu cytoplasmique particulier, d'un état physiologique ou d'un agent infectieux.

Les techniques immunohistochimiques peuvent s'effectuer sur du matériel fixé et inclus en paraffine ou sur des prélèvements rapidement congelés dans l'isopentane et l'azote liquide. La congélation permet la recherche d'un plus grand nombre d'antigènes, car nombre d'entre eux sont détruits lors de la fixation chimique, mais n'est pas adaptée à la pratique courante. A l'heure actuelle, la majorité des études immunohistochimiques en laboratoire d'histopathologie sont réalisées à partir d'échantillons préalablement fixés à l'aide de formol.

Après étalement des coupes sur lames, déparaffinage et inhibition des peroxydases endogènes, un anticorps primaire reconnaissant les antigènes ciblés est déposé sur le tissu et se fixe à ceux-ci s'ils sont présents. Afin d'augmenter la sensibilité de la réaction, différentes méthodes sont employées dont la plus fréquente est le système avidine-biotine-peroxydase. Un deuxième anticorps, susceptible de se fixer à l'anticorps primaire et complexé à un système avidine-biotine-peroxydase, est déposé sur le tissu. Le tissu est ensuite rincé pour éliminer les anticorps non fixés à des antigènes puis la peroxydase associée aux différents complexes antigène-anticorps primaire-anticorps secondaire peut être mise en évidence par différents chromogènes selon la coloration souhaitée. Une contre-coloration douce à l'hématoxyline est ensuite réalisée afin de pouvoir localiser topographiquement les cellules marquées (Watrelet-Virieux, 2009).

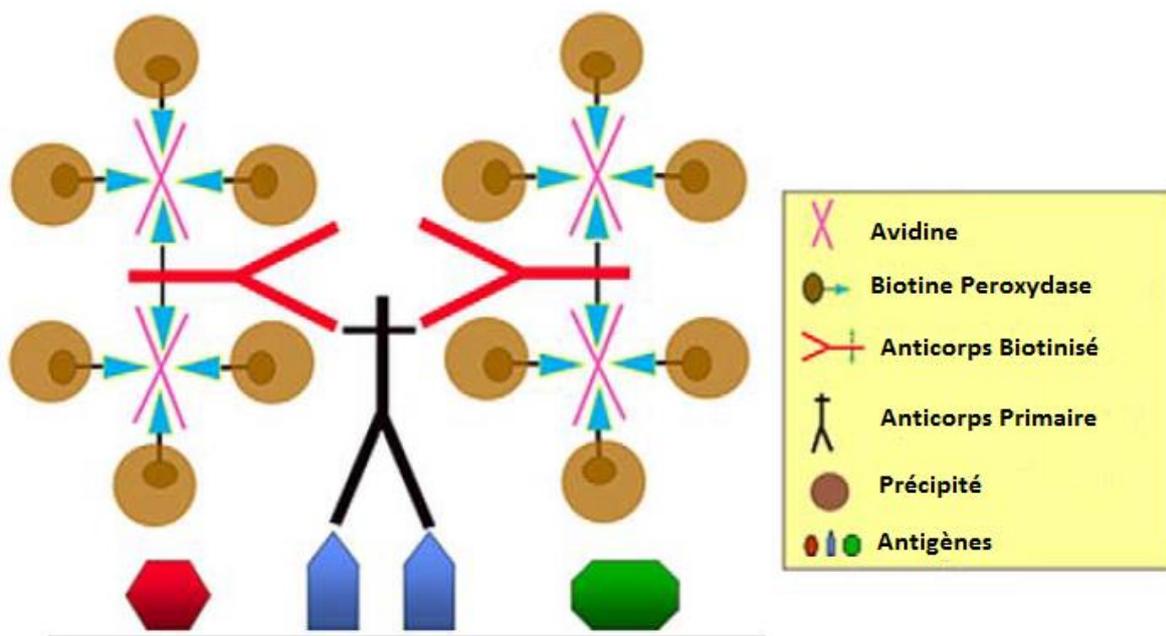


Figure 7 : Principe de la mise en évidence d'un antigène par le système avidine-biotine-peroxydase
(Ramos-Vara, Miller, 2014)

B) Mise en évidence des histiocytes par immunohistochimie

Pour la mise en évidence des cellules histiocytaires, de nombreux marqueurs immunohistochimiques peuvent être utilisés. Une liste des marqueurs les plus utiles est donnée dans le tableau ci-dessous ainsi que les cellules présentant ces marqueurs. Comme exposé précédemment, certains de ces marqueurs ne peuvent être mis en évidence que sur des coupes de tissus congelés ou frais non fixés préalablement tandis que d'autres peuvent être mis en évidence sur tout type de coupe histologique.

Marqueur cellulaire	Utilisation et cellules ciblées	Conditions d'utilisation
CD1a, b et c	Thymocytes corticaux Cellules présentatrices d'antigènes	<i>Tissus non fixés</i>
CD3	Cellules T Expression possible par les lymphocytes NK activés.	Tissus fixés ou non
CD4	Cellules T auxiliaires Lymphocytes T Cellules dendritiques activées	<i>Tissus non fixés</i>
CD14	Monocytes Macrophages	Tissus fixés ou non
CD11/CD18 (β 2-intégrine en hétérodimère)	CD11a : Cellules présentatrices d'antigènes CD11b : Granulocytes, monocytes, macrophages CD11c : Granulocytes, macrophages, cellules dendritiques myéloïdes CD11d : Macrophages, cellules T dans un environnement hématopoïétique (ex : pulpe rouge de la rate) CD18 : Exprimé en hétérodimère avec un des marqueurs CD11 précédents. Exprimé par tous les leucocytes (expression plus marquée chez les cellules myéloïdes)	CD11a, b, c : <i>Tissus non fixés</i> CD11d, CD18 : Tissus fixés ou non

Tableau III : Principaux antigènes spécifiques utilisés en diagnostic vétérinaire associés à la lignée histiocyttaire chez le chien, utilisations et conditions d'utilisation
(d'après Ramos-Vara et al., 2016 ; Raskin, 2016 ; Moore et al., 2006 ; Withrow et al., 2013)

Marqueur cellulaire	Utilisation et cellules ciblées	Conditions d'utilisation
CD45	Marqueur de surface exprimé par tous les leucocytes	Tissus fixés ou non
CD45RA	Variation du marqueur CD45 exprimé par les cellules B et les cellules T naïves. Rarement exprimé par les histiocytes.	Tissus fixés ou non
CD79a	Cellules B à tous les stades de différenciation (expression réduite pour les cellules plasmiques).	Tissus fixés ou non
CD90 (Thy-1)	Marqueur de surface cellulaire largement répandu Cellules dendritiques interstitielles. Absent chez les cellules de Langherans.	Tissus fixés ou non
Cadhérine E	Molécule d'adhésion exprimée par les épithéliums et quelques leucocytes. Cellules de Langherans	Tissus fixés ou non
Lysozyme	Enzyme contenue dans les lysosomes des macrophages.	Tissus fixés ou non
Myéloperoxydase	Enzyme contenue dans les granules azurophiles des neutrophiles, des monocytes et des macrophages.	Tissus fixés ou non
CMH II	Cellules présentatrices d'antigènes Lymphocytes	Tissus non fixés
Ki 67	Marqueur de prolifération cellulaire nucléaire exprimé pendant toutes les phases de la mitose (sauf G0 et le début de G1).	Tissus fixés ou non

Tableau III (suite) : Principaux antigènes spécifiques utilisés en diagnostic vétérinaire associés à la lignée histiocyttaire chez le chien, utilisations et conditions d'utilisation (d'après Ramos-Vara et al., 2016 ; Raskin, 2016 ; Moore et al., 2006 ; Withrow et al., 2013)

Le tableau suivant propose un profil immunophénotypique simplifié des cellules histiocytaires saines.

Marqueur cellulaire	Cellules dendritiques		Macrophages
	Cellules dendritiques interstitielles	Cellules de Langerhans	
CD1 a	+	+	+/-
b	+/-	+/-	-
c	+	+	-
CD3	-	-	-
CD4	+ (si activée) - (non activée)	-	+/-
CD11	CD11a	-	-
	CD11b	+/-	+
	CD11c	+	-
	CD11d	-	+
CD14	-	-	+/-
CD18	+	+	+
CD79a	-	-	-
CD90 (Thy-1)	+	-	-
CMH II	+	+	+/-
Cadhérine E	-	+	-
Lysozyme	+/-	+/-	+
Autres marqueurs	CD86 + (si activée)	CD86 + (si activée)	CD163, CD204 (Récepteurs scavengers)
		Langerine +	

Tableau IV : Profil immunophénotypique des cellules histiocytaires normales
(d'après Moore, 2002 ; Gross et al., 2005 ; Paździor-Czapula et al., 2015 ; Withrow et al., 2013 ; Ramos-Vara et al., 2016)

Par ce tableau on peut aisément voir certaines particularités immunophénotypiques des trois grandes lignées histiocytaires. Celles-ci permettent ensuite de rattacher les différents désordres histiocytaires à une lignée en particulier afin de mieux comprendre l'étiopathogénie de ceux-ci.

On peut donc faire ressortir 3 grands profils immunohistochimiques : les **cellules dendritiques interstitielles** sont principalement caractérisées par un profil CD1+, CD11c/CD18+, CD90+, CMH II+, les **cellules de Langerhans** par un profil CD1+, CD11c/CD18+,

CMH II+, cadhérine E+, langerine+ et les **macrophages** par un profil CD11b,d/CD18+ et généralement très positif au lysozyme.

Certains marqueurs sont variables selon les lignées cellulaires car leur expression nécessite certaines conditions ou celle-ci peut être trop faible pour être détectée à coup sûr.

Malgré le fait que certains marqueurs spécifiques de la lignée histiocytaire ne soient visualisables que sur sections fraîches ou congelées (CD1, CD11a,b,c, CMH II, CD80 et CD86), il est assez aisément possible d'identifier des histiocytes dans des tissus fixés au formol en utilisant des combinaisons de marqueurs lymphoïdes couplés au marqueur CD18 dans un contexte morphologique approprié. Par exemple en utilisant les marqueurs CD3, CD18 et CD79a, il est déjà possible de différencier les cellules leucocytaires (CD18+) des autres puis d'affiner l'identification en différenciant les cellules B (CD3-, CD18+, CD79a+), les cellules T (CD3+, CD18+, CD79a-) et les autres parmi lesquelles figurent les histiocytes (CD3-, CD18+, CD79a-). Une fois l'immunomarquage réalisé, il est parfois nécessaire d'avoir recours à des analyses moléculaires de la clonalité de certains gènes afin d'exclure certaines pathologies comme les lymphomes (Withrow et al., 2013).

Partie II : Les proliférations histiocytaires canines, étude épidémiologique, clinique, étiopathogénique

I. Tumeurs histiocytaires d'origine langheransienne

A) *Histiocytome cutané canin*

1) Définition et étiopathogénie

D'après des études ultrastructurales et immunophénotypiques, les histiocytomes cutanés proviennent d'histiocytes ayant les caractéristiques de cellules de Langherans. Ainsi les histiocytomes présentent à la fois les caractéristiques ultrastructurales des cellules dendritiques mais expriment également le CD1 et la cadhérine E qui sont des marqueurs importants des cellules de Langherans à défaut de présenter des granules de Birbeck chez le chien (Marchal et al., 1995 ; Baines et al., 2008 ; Pires et al., 2009).

Les histiocytomes apparaissent dans le derme (et peuvent envahir l'épiderme secondairement). Par conséquent, ils ne peuvent provenir directement des cellules de Langherans intra-épidermiques mais plutôt des précurseurs dermiques des cellules de Langherans similaires à ceux mis en évidence chez l'humain. Ceux-ci sont localisés en région périvasculaire du derme profond et superficiel et développent des granules de Birbeck lorsqu'ils sont cultivés en présence de TGF- β 1 (Larregina et al., 2001). Ces précurseurs n'ont pas encore été mis en évidence chez le chien mais l'hypothèse que les histiocytomes pourraient être originaires de précurseurs dermiques pourrait également expliquer le motif d'expression stratifié de la cadhérine E dans les histiocytomes, où celle-ci est d'avantage exprimée à proximité de l'épiderme riche en TGF- β 1.

Les histiocytomes sont progressivement envahis par les lymphocytes de la périphérie des lésions vers le centre de celles-ci (Cockerell, Slauson, 1979). Les premières études étaient en faveur d'une régression des lésions par un phénomène cytotoxique lié à l'observation d'une forte concentration en lymphocytes T CD8+ (Moore et al., 1996). Cependant des études plus récentes ont mis en évidence une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire et une augmentation de l'expression de diverses molécules dont des interleukines et chimiokines (IL-2, TNF- α , IFN- γ et iNOS). Les résultats de cette étude sont plutôt en faveur d'une infiltration initiale par des lymphocytes T CD4+ suivi d'une augmentation de l'expression de cytokines de la réponse Th1 et d'un recrutement de cellules anti-tumorales pour expliquer la régression spontanée des lésions (Kaim et al., 2006). De plus il a été mis en évidence que la périphérie des lésions d'histiocytome présente une augmentation de l'expression de métalloprotéases matricielles (MMP matrix metalloproteinases) -1, -9 et -14 lors des stades intermédiaires et tardifs de la régression en parallèle de l'accumulation en cellules immunitaires dans les infiltrats. Nous pouvons donc supposer que les cytokines ou d'autres médiateurs libérés par les cellules infiltrant les lésions d'histiocytome facilitent l'expression de MMP, entraînant ainsi un relâchement de la matrice extracellulaire autour des lésions et un recrutement accru de cellules responsables de la régression de la tumeur (Puff et al., 2013).

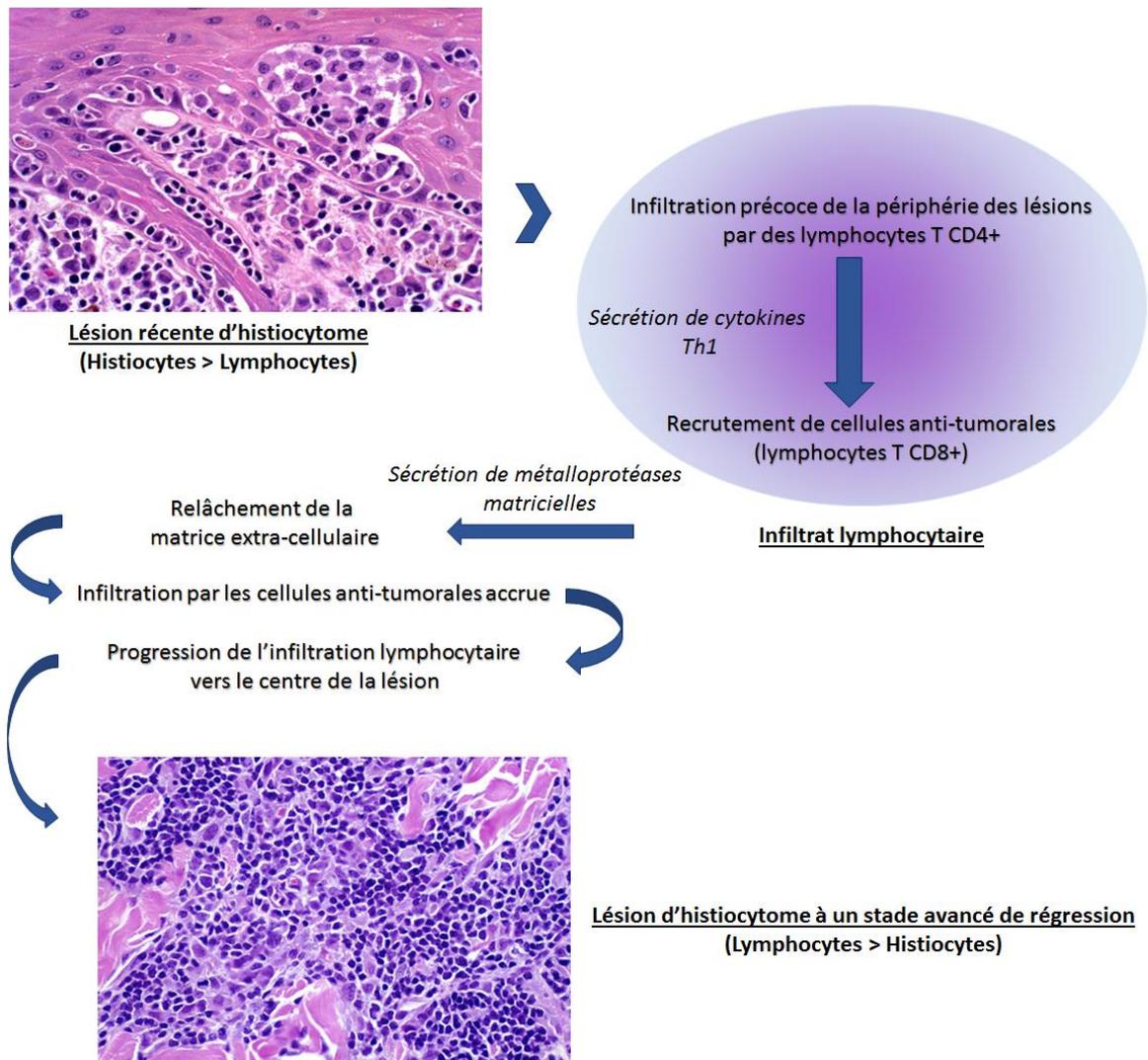


Figure 8 : La régression spontanée des lésions d'histiocytome cutané canin
(d'après Moore, 2002 ; Kaim et al., 2006 ; Puff et al., 2013)

2) Epidémiologie

Les histiocytomes sont des tumeurs cutanées communes et bénignes des chiens. Ces tumeurs représentent 7 à 14% des tumeurs cutanées rencontrées chez le chien selon les études (Withrow, Vail, 2007 ; Raskin, 2016).

Ces tumeurs touchent principalement les jeunes chiens mais elles peuvent apparaître à tout âge. L'incidence de ces tumeurs chute drastiquement après l'âge de 3 ans (Moore et al., 1996).

Toutes les races peuvent être touchées mais les chiens de race pure sont prédisposés, notamment les boxers, les teckels, les cockers spaniels, les dogues Allemands, les bergers des Shetlands et les bull terriers (Miller, Muller, 2013)

3) Etude clinique

a) Signes cliniques

Les histiocytomes sont en général des lésions solitaires bien délimitées le plus souvent en dôme, à croissance exophytique accompagnées d'une alopecie partielle à complète. Une ulcération de ces tumeurs en bouton est également possible. Les lésions

mesurent généralement moins de 2 cm de diamètre mais peuvent aller jusqu'à 4 cm de diamètre. Leur apparition est généralement rapide mais demeurent bénignes (Raskin, 2016).

Celles-ci peuvent affecter toutes les régions du corps mais la tête et en particulier les pavillons auriculaires sont touchés (Taylor et al., 1969 ; Raskin, 2016). Des cellules d'histiocytomes peuvent être observées au niveau des nœuds lymphatiques et régresser en parallèle des lésions, ce qui peut amener à suspecter cliniquement des tumeurs malignes dans un premier temps (Moore et al., 1996).



Figure 9 : Lésion d'histiocytome cutané ulcéré au niveau de la face d'un jeune Bouledogue français

(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup, Pr Didier Pin)



Figure 10 : Lésion d'histiocytome cutané au niveau d'un membre antérieur d'un Braque de Weimar de 3 ans

(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup, Pr Didier Pin)

b) Examens complémentaires

Les histiocytomes font partie des tumeurs cutanées à cellules rondes et sont aisément diagnostiqués par des analyses cytologiques et histologiques.

Etude cytologique :

Une première observation d'un échantillon de cellules prélevées à l'aiguille fine peut révéler des plages de cellules rondes pléomorphes au cytoplasme abondant. Les noyaux sont ronds à réniformes en position centrale. Le prélèvement peut également être plus ou moins envahi par des cellules inflammatoires telles que des lymphocytes selon le stade de régression de la tumeur (Raskin, 2016).

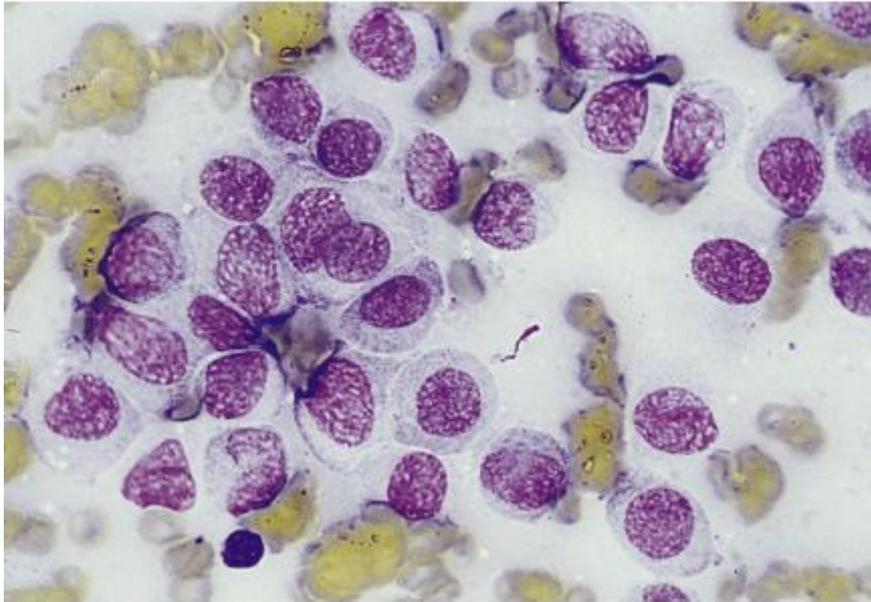


Figure 11 : Observation d'un prélèvement à l'aiguille fine d'histiocytome cutané (Wright-Giemsa, immersion)

Histiocytes à noyaux ronds, ovalaires ou indentés à chromatine fine et nucléole indistinct. Faible anisocytose et anisocaryose. Un lymphocyte est observable en bas à gauche du cliché. (Raskin, 2016)

Bien que l'aspiration à l'aiguille fine permette de suspecter le diagnostic d'histiocytome, le diagnostic de certitude est apporté par l'analyse histologique de la tumeur.

Etude morphologique

Histologiquement, les histiocytomes se caractérisent par des plages d'histiocytes pléomorphes infiltrant les tissus dermiques et sous-cutanés. Ces lésions ont un tropisme pour le derme superficiel et sont caractérisées par le terme de « Top-heavy lesions » (Moore, 2014). Des infiltrations de l'épiderme par des histiocytes solitaires ou en nids sont possibles voire fréquentes selon certaines études où celles-ci sont rencontrés dans 60% des lésions observées (Moore et al., 1996).

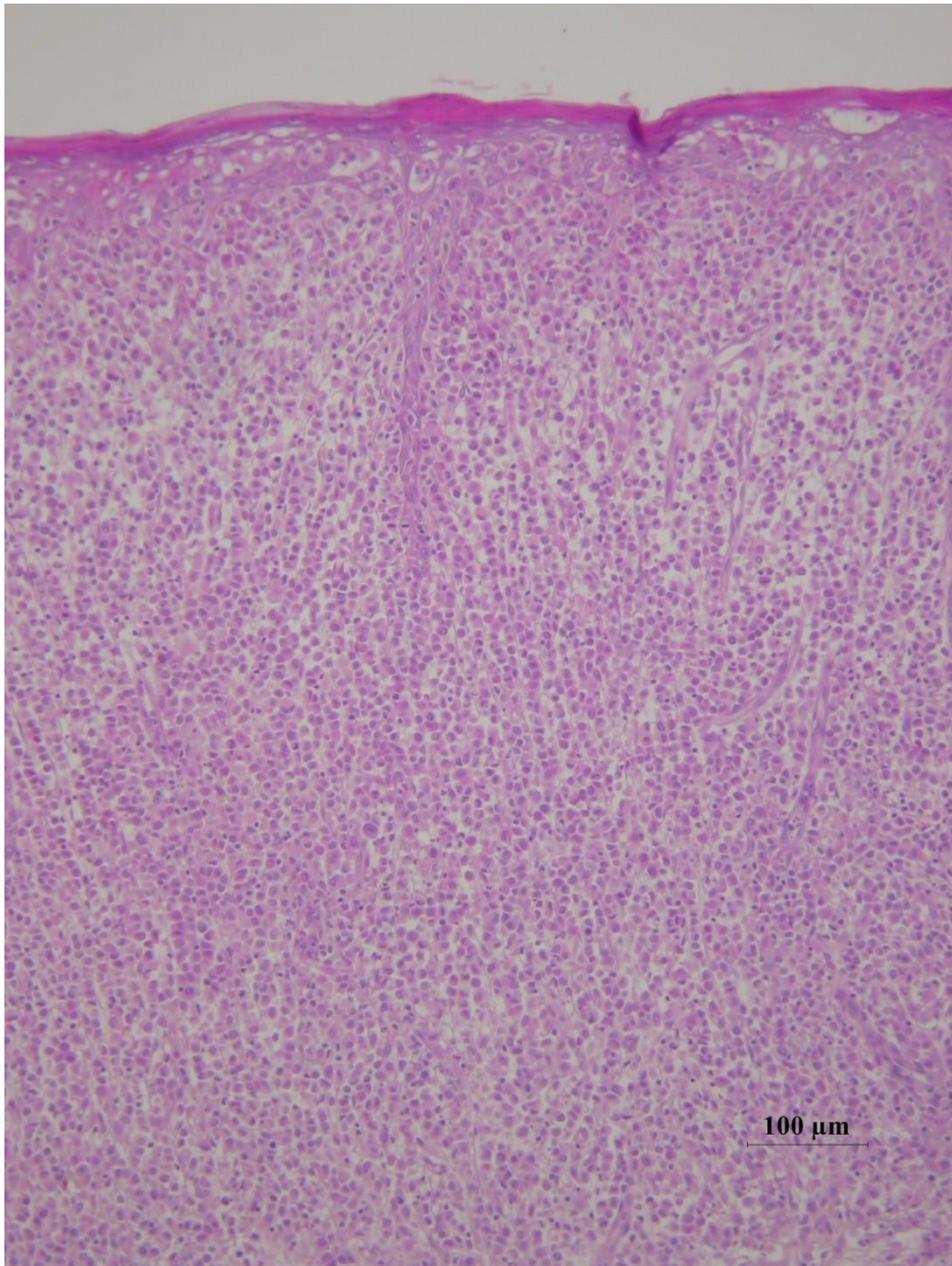


Figure 12a : Coupe histologique d'une lésion d'histiocytome cutané canin (Hémalun-Eosine, x10)

(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup)

Les cellules observées présentent des noyaux ronds à réniformes et de rares cellules multinucléées peuvent être observées. Le cytoplasme est généralement abondant et légèrement basophile. Les atypies cellulaires sont inhabituelles et l'index mitotique est variable mais fréquemment élevé (Moore, 2014).

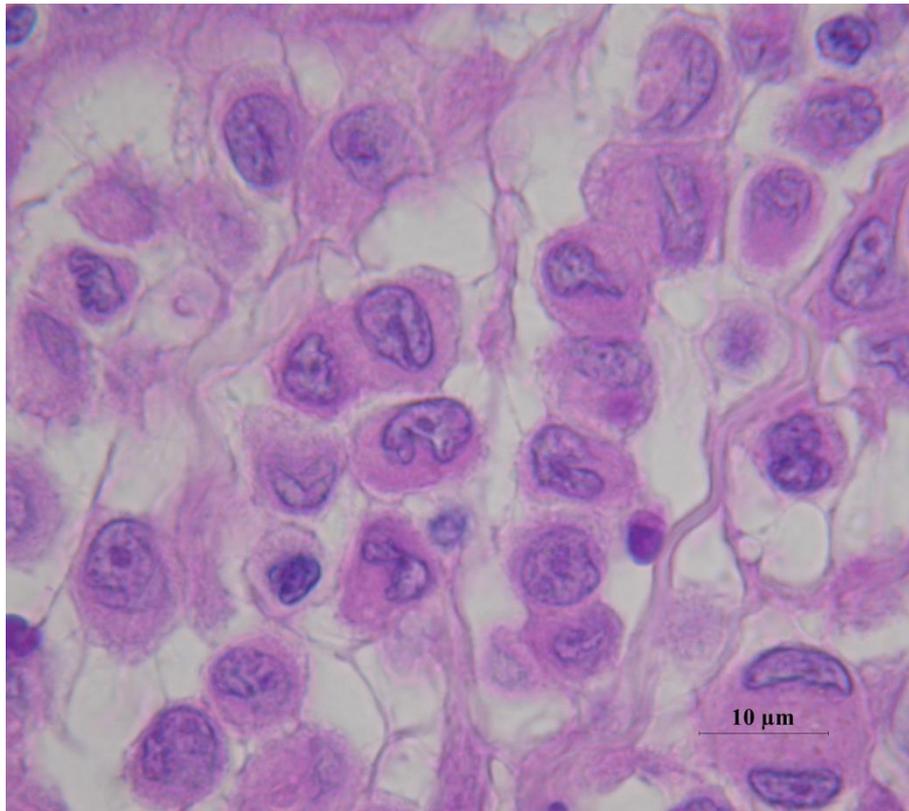


Figure 12b : Détail de coupe histologique d'une lésion d'histiocytome cutané canin (Hémalun-Eosine, x100)

(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup)

Des infiltrations lymphocytaires plus ou moins importantes des lésions peuvent être observées selon le stade de régression de la tumeur (Figure 12b). Celles-ci évoluent de la périphérie vers le centre la lésion et peuvent être accompagnées de nécrose lors des stades avancés de régression (Cockerell, Slauson, 1979). Une désorganisation de la matrice extracellulaire peut également être observée en périphérie des lésions en régression (Puff et al., 2013).

Lorsque le stade de régression est très avancé, on observe très peu d'histiocytes tumoraux parmi un grand nombre d'histiocytes et de lymphocytes T réactionnels. Ces lésions peuvent être similaires à celles observées dans un lymphome à cellules T non épithéliotrope inflammé (Moore et al., 2013).

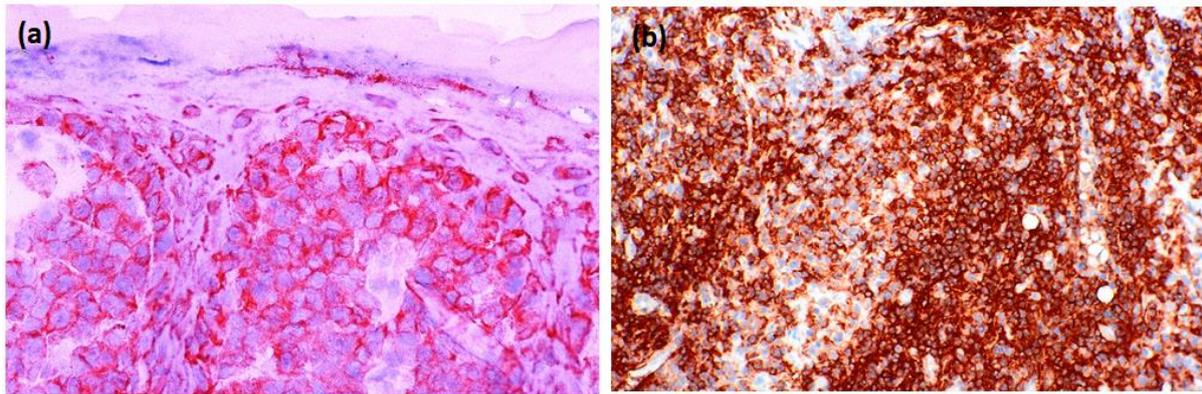


Figure 13 : Coupes histologiques d'histiocytomes vues au microscope optique

(a) Mise en évidence de la cadhérine E par immunomarquage. (b) Mise en évidence de CD8 par immunomarquage : visualisation de l'importante infiltration lymphocytaire dans une lésion d'histiocytome en stade avancé de régression.

Etude immunophénotypique

L'immunophénotypage le plus complet des histiocytomes canins est obtenu à partir de sections de tissu tumoral congelées fixées à l'acétone (Moore et al., 1996). Les histiocytes tumoraux expriment CD1a, CD1b, CD1c, CD11c/CD18, CD44, CD45 et le CMH II. Ils expriment variablement CD11b/CD18, CD54 et le lysozyme. Ils n'expriment pas CD90 (Thy-1), CD4 et CD45RA (Moore et al., 1996 ; Fulmer, Mauldin, 2007 ; Loringh van Beeck et al., 2008 ; Miller, Muller, 2013). Ils peuvent exprimer la cadhérine E (Figure 12a) (Baines et al., 2008 ; Ramos-Vara, Miller, 2011 ; Pires et al., 2009) mais certaines études montrent que cette expression n'est pas systématique ou que les anticorps utilisés pour l'étude des cadhérines E ne sont pas pertinents (Moore, 2014). De plus les cadhérines E sont à la fois exprimées par les cellules de Langherans, les kératinocytes et peuvent être exprimées par des cellules cutanées tumorales rondes de diverses lignées. Ainsi la cadhérine E est un marqueur associé à la lignée des cellules de Langherans mais non spécifique de celle-ci (Ramos-Vara, Miller, 2011).

c) Diagnostic différentiel

Généralement, le diagnostic d'histiocytome cutané est relativement aisé lorsqu'on se base sur l'anamnèse, la clinique et l'examen histologique. Cependant, il est parfois difficile de le différencier d'autres affections cutanées et d'autres hypothèses diagnostiques sont à prendre en compte. Le diagnostic différentiel de l'histiocytome cutané canin comprend ainsi les tumeurs cutanées à cellules rondes (dont les mastocytomes, les lymphomes cutanés, les plasmocytomes et les tumeurs vénériennes transmissibles canines), les mélanomes amélanotiques, les carcinomes des cellules de Merkel et les autres désordres histiocytaires à expressions cutanées. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques, non exhaustives, permettant la différenciation des histiocytomes et de certaines des principales tumeurs de leur diagnostic différentiel.

Affection	Clinique et commémoratifs	Histologie Immunohistochimie
Histiocytome cutané canin	Chien jeune Nodule solitaire Partie antérieure du corps Régression spontanée	Infiltration dermique non-encapsulée de type « top-heavy » par de nombreuses cellules rondes souvent associé à une hyperplasie épithéliale Population cellulaire homogène Mitoses fréquentes Noyaux ronds, ovales ou indentés à chromatine fine et présentant peu d'anisocaryose Cytoplasme assez abondant Infiltrat lymphocytaire des lésions plus ou moins important selon le stade de régression, présence de zones de nécrose multifocales dans les lésions anciennes Positif à : CD1, CD11c/CD18, CD45, CMH II, cadhérine E et au lysozyme
Mastocytome	Tumeur cutanée la plus fréquente Papule, nodule ou masse pédonculée solitaire peu différenciables des lésions d'histiocytome Tronc, périnée et membres Signes cliniques d'ulcération gastrique ou duodénale ou de coagulopathie possible (libération des granules mastocytaires)	Cellules rondes à noyaux ronds Granules cytoplasmique basophiles (peu visibles au grade III) Positif à la coloration au bleu de toluidine, à la chymase et à la triptase
Lymphome cutané non-épithéliotrope	Rare, chiens généralement âgés Nodules fermes souvent ulcérés, solitaires ou multiples Prurit possible Tronc, tête et extrémités Signes d'atteintes systémiques fréquents	Petites à grandes cellules à noyau rond, indenté ou convoluté, cytoplasme peu abondant et légèrement basophile Infiltrations nodulaires à diffuses du derme et éventuellement du tissu sous-cutané en plages n'impliquant ni les glandes ni les follicules pileux A cellules T : CD3+/CD8+ A cellules B : CD79a+ (extrêmement rare)
Lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fungoides)	Rare, chiens généralement âgés Nodules fermes et multiples Prurit possible Stomatite ulcérate possible Evolution lente et signes de chronicité fréquents	Petites à grandes cellules à noyau rond, indenté ou convoluté, cytoplasme peu abondant et légèrement basophile Population cellulaire pléomorphe infiltrant le derme superficiel à tendance épithéliotrope et folliculotrope Possibles microabcès de Pautrier : accumulation de plusieurs lymphocytes atypiques en vésicules intraépidermiques CD3+/CD8+

Tableau V : Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytomes cutanés canins

(Moore et al., 1996 ; Fernandez et al., 2005 ; Gross et al., 2005 ; Fontaine et al., 2009 ; Leblanc, 2011 ; Miller, Muller, 2013 ; Raskin, 2016)

Affection	Clinique et commémoratifs	Histologie Immunohistochimie
Plasmocytome	Chiens âgés Masses solitaires bien délimitées Doigts, oreilles, babines, tronc	Anisocytose et anisocaryose Noyau excentré rond à ovale à chromatine mottée Cellules multinucléées possibles Pléomorphisme important Cytoplasme basophile Absence d'épithéliotropisme et d'infiltration lymphocytaire
Tumeur vénérienne transmissible canine	Nodules dermiques ou sous-cutanés simples à multiples rougeâtres souvent hémorragiques Organes génitaux externes, tête, membres Ulcération et complications bactériennes fréquentes	Grandes cellules rondes pléomorphes à cytoplasme abondant légèrement basophile souvent vacuolisé Noyau rond à chromatine mottée présentant un à deux nucléoles Caryotype anormal (59 chromosomes au lieu de 78) Présence d'infiltration lymphocytaire et de foyers de nécrose possible Positif à : Vimentine, CD45, CD45RA, lysozyme, CMH II Index mitotique (Ki67) élevé
Mélanome amélanotique	Moyenne d'âge de 9 ans Lésions solitaires Masse cutanée ou muqueuse plus ou moins bien délimitées en relief de 0.5 à 10cm de diamètre Tête, membres, scrotum, langue, tronc	Population cellulaire pléomorphe avec présence de cellules fusiformes et de cellules rondes Plages cellulaires cohésives Positif à : MART-1, Melan-A, S100, tyrosinase, éolase spécifique des neurones (NSE), vimentine
Carcinomes des cellules de Merkel	Rare chez le chien Chiens de 7 à 14 ans Nodules dermiques fermes, rougeâtres pouvant mesurer jusqu'à 1,5 cm de diamètre Atteinte de la peau et/ou de la cavité buccale	Masses intradermiques non-encapsulées pouvant s'étendre jusqu'au tissu sous-cutané. Pas d'infiltration de l'épiderme ni des structures folliculaires. Plages de cellules monomorphes en paquets. Cellules rondes à cytoplasme modérément abondant et éosinophile, noyau central, rond à oval Atypies cellulaires rares et peu de figures de mitoses Absence d'infiltration lymphocytaire Positif à : cytokératine 20, synaptophysine, NSE, chromogranine A

Tableau V(suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytomes cutanés canins

(d'après Moore et al., 1996 ; Fernandez et al., 2005 ; Gross et al., 2005 ; Fontaine et al., 2009 ; Leblanc, 2011 ; Miller, Muller, 2013 ; Raskin, 2016)

Le diagramme suivant présente un algorithme de différenciation simplifié face à des tumeurs cutanées à cellules rondes dont le diagnostic est incertain en coloration standard à l'hémalun-éosine.

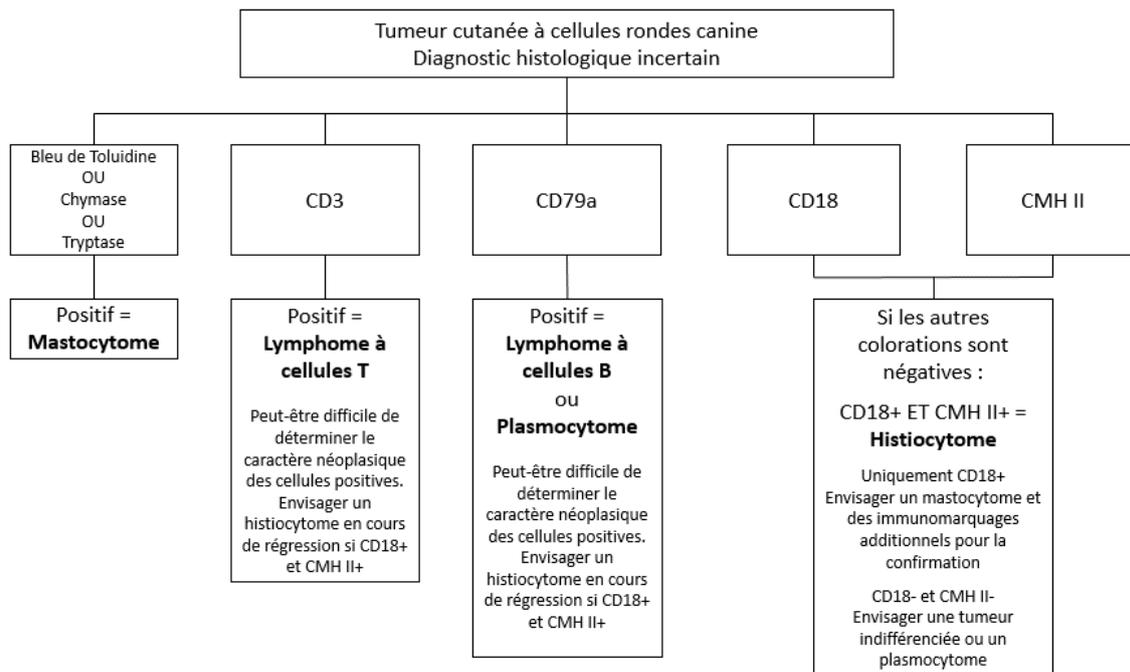


Figure 14 : Gamme de marqueurs immunohistochimiques recommandés en médecine vétérinaire pour le diagnostic différentiel de certaines tumeurs cutanées à cellules rondes canines
(d'après Fernandez et al., 2005)

d) Traitement

Dans la majorité des cas, les lésions d'histiocytomes régressent dans les 3 mois après leurs apparitions. Si celles-ci ne régressent pas, sont gênantes pour l'animal ou sont accompagnées de complications bactériennes ou ulcératives un traitement par exérèse chirurgicale ou par cryothérapie peut être curatif (Leblanc, 2011).

e) Pronostic

Le pronostic pour une lésion solitaire d'histiocytome est très bon étant donné que la lésion peut régresser spontanément en quelques semaines voire être retirée par un acte chirurgical simple. La récurrence des histiocytomes au site d'exérèse ainsi que l'apparition d'un nouveau site est très rare (Taylor et al., 1969). La régression des éventuelles infiltrations au niveau des nœuds lymphatiques est également observée en 1 à 2 mois (Moore et al., 1996).

B) Histiocytose cutanée langheransienne canine

1) Définition et étiopathogénie

Les histiocytomes sont quasiment toujours des lésions solitaires. Cependant quelques cas d'histiocytomes multiples touchant un ou plusieurs sites ont été rapportés dans la littérature (Moore et al., 1996 ; Nagata et al., 2000). Ces lésions peuvent être regroupées sous le terme d'histiocytoses cutanées langheransiennes (HCL) car la peau est systématiquement touchée même lors d'atteintes systémiques où elle reste le site primaire des lésions. L'histiocytose langheransienne est bien documentée chez l'humain en tant qu'affection ne touchant qu'un seul organe ou ayant une atteinte systémique (Simko et al., 2014 ; Grana, 2014). Ainsi cette atteinte peut être vue comme une forme disséminée de l'histiocytome cutané et peut même toucher d'autres organes que la peau.

L'étiologie des HCL canines est encore inconnue mais les similitudes avec les HCL humaines laissent supposer qu'elles seraient issues d'un déficit de régulation de l'activité des cellules histiocytaires dont résulte une accumulation et/ou une prolifération de cellules de Langherans anormales (Nagata et al., 2000).

2) Epidémiologie

La présence d'histiocytomes multiples est rare, cependant cette présentation semble être plus commune chez les Shar-Pei qui représentent 20 à 35% des cas de HCL. Cette pathologie peut cependant être rencontrée chez toutes les races de chiens (Withrow et al., 2013 ; Moore, 2014).

3) Etude clinique

a) Signes cliniques

Les lésions ressemblent fortement à des lésions multiples d'histiocytome cutané et se présentent sous forme de quelques à très nombreux nodules voire masses cutanées souvent rougeâtres et accompagnés d'alopecie et d'ulcération. Les lésions apparaissent prioritairement sur la face et les extrémités mais peuvent se généraliser à l'ensemble du corps et notamment au niveau des jonctions cutanéomuqueuses et de la cavité buccale.

Les lésions peuvent n'atteindre que la peau initialement mais peuvent progresser jusqu'aux nœuds lymphatiques associés puis aux organes internes dans de rares cas. Dans les cas d'atteinte systémique, les signes cliniques observés varient selon l'organe touché mais sont toujours accompagnés par l'expression clinique cutanée (Nagata et al., 2000 ; Moore, 2014).



Figure 15 : Nodules érythémateux d'histiocytose cutanée langheransienne chez un chien

(Moore, 2014)

b) Examens complémentaires

La réalisation de biopsies ou l'exérèse des lésions est nécessaire pour le diagnostic. Celui-ci est permis par l'étude morphologique et immunophénotypique des lésions.

Etude morphologique

L'analyse histologique des lésions d'histiocytose cutanée langheransienne révèle des plages cellulaires au niveau du derme pouvant s'étendre jusqu'aux tissus sous-cutanés et aux muscles. Lors des formes graves, les lésions présentent de fortes atypies cytologiques mais maintiennent un tropisme pour l'épiderme. Les lésions peuvent présenter d'avantage d'anisocariose et de cellules multinucléées que lors d'histiocytome uniques mais cette caractéristique n'est pas déterminante. Des histiocytes tumoraux peuvent être retrouvés au niveau des nœuds lymphatiques, ce qui péjore le pronostic. Une infiltration des organes internes peut être observée, notamment au niveau des poumons en localisation péribronchique (Moore, 2014). L'index mitotique est élevé et des figures de mitoses anormales peuvent être observées (Gross et al., 2005).

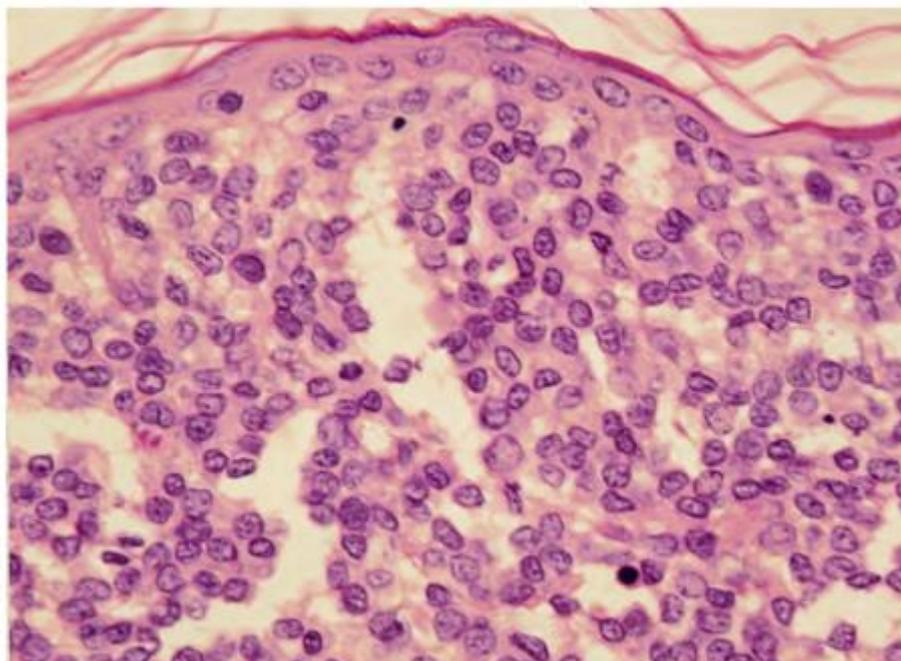


Figure 16 : Coupe histologique d'un nodule cutané d'histiocytose cutanée langheransienne (Hémalum-Eosine, x2086)

(Nagata et al., 2000)

Etude immunophénotypique

Les histiocytes tumoraux des histiocytoses langheransiennes partagent les mêmes caractéristiques immunophénotypiques que les histiocytomes. Ainsi les cellules de ces lésions sont très positives à CD1, CD11c/CD18, CD45 et CMH II, variablement positives à CD11b et au lysozyme et négatives à CD3, CD4 et CD90 (Nagata et al., 2000 ; Moore, 2014).

c) Diagnostic différentiel

Les lésions d'histiocytose cutanée langheransienne peuvent être vues comme de multiples lésions d'histiocytomes cutanés. Ainsi le diagnostic différentiel de cette pathologie est très proche de celui des histiocytomes et les lésions sont à distinguer principalement des tumeurs cutanées à cellules rondes multiples comme les lymphomes cutanés, les tumeurs

vénéériennes transmissibles canines ou encore certains mastocytomes multiples mais également des autres désordres histiocytaires à expressions cutanées diffuses voire systémiques comme les histiocytoses réactives et les sarcomes histiocytaires.

d) Traitement

Les lésions observées et le comportement clinique de cette affection sont similaires à l'histiocytose langheransienne humaine. Plusieurs traitements ont été essayés sans prouver leur efficacité. La ciclosporine A a été utilisée pour des cas où ces lésions ont été confondues avec celles d'histiocytoses réactives cutanées mais aucune réponse n'a été observée. Un traitement à base de lomustine (CCNU) s'est montré efficace dans la plupart des cas mais la réponse n'est pas durable. Le lévamisole a aussi été employé sans succès (Moore, 2014). Dans une étude, un chien atteint d'une histiocytose cutanée langheransienne a été traité avec succès suite à une administration de griséofulvine pendant 7 semaines. Cependant le chien est décédé 3 mois après l'arrêt de la griséofulvine sans qu'une autopsie ne soit réalisée (Nagata et al., 2000).

e) Pronostic

La régression progressive des lésions d'histiocytose langheransienne est commune mais elles peuvent persister jusqu'à 10 mois avant de disparaître. Environ 50% des chiens atteints d'histiocytose cutanée langheransienne ont été euthanasiés en raison de complications dans la gestion de lésions extensives ulcérées et la non régression des lésions dans un temps raisonnable. En cas d'atteinte des nœuds lymphatiques cutanés, le pronostic s'assombrit et tous les chiens concernés ont été euthanasiés. Le pronostic et l'évolution clinique des animaux présentant des lésions systémiques issues d'histiocytose cutanée langheransienne sont encore plus mauvais et rapides, tous les chiens atteints ont été euthanasiés ou sont décédés suite à ces lésions (Moore, 2014).

II. Sarcomes histiocytaires

A) Définition et étiopathogénie

Le terme de sarcome histiocytaire (SH) canin regroupe plusieurs néoplasies agressives de la lignée histiocytaire. Celles-ci partagent certaines caractéristiques morphologiques mais des origines cellulaires diverses ainsi qu'un comportement biologique variable. Les sarcomes histiocytaires ont d'abord été décrits chez les Bouviers Bernois chez qui une prédisposition familiale est décrite. Chez ces chiens, les analyses de pedigree sont en faveur d'une transmission polygénique (Moore, Rosin, 1986 ; Abadie et al., 2009 ; Padgett et al., 1995). Les avancées dans les méthodes de diagnostic, comme la démocratisation du recours à l'immunohistochimie notamment sur sections congelées, a permis de montrer que cette pathologie touche également d'autres races comme les Rottweilers, les Golden Retrievers et les Flat-Coated Retrievers (Constantino-Casas et al., 2011 ; Affolter, Moore, 2002) mais peut également toucher sporadiquement d'autres races.

Les infiltrations histiocytaires néoplasiques sont le plus souvent retrouvées au niveau de la peau et des tissus sous-cutanés, des tissus articulaires et péri-articulaires, de la rate, du foie, des poumons, de la moelle osseuse et des nœuds lymphatiques. Certains cas concernent des atteintes oculaires et du système nerveux central (SNC) (Chandra, Ginn, 1999 ; Naranjo et al., 2007 ; Affolter, Moore, 2002). Les SH peuvent se présenter sous forme de tumeurs localisées ou disséminées et sont souvent accompagnés d'un envahissement

métastatique généralisé souvent fatal. Trois grandes formes de SH sont décrites selon l'origine cellulaire et la manifestation clinique : le sarcome histiocytaire disséminé (SHD) qui est la nouvelle appellation de l'histiocytose maligne, le sarcome histiocytaire localisé (SHL) et le sarcome histiocytaire hémophagocytaire (SHH).

L'étiopathogénie des sarcomes histiocytaires reste encore inconnue mais les prédispositions raciales indiquent une probable cause génétique. Une étude récente a cependant montré une surexpression de molécules costimulatrices CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) au niveau des cellules T CD4+ et CD8+ et de PD-1 (programmed death-1) au niveau des cellules T CD8+ de la circulation sanguine périphérique des chiens atteints de sarcome histiocytaire. Cette surexpression suggère une suppression de l'immunité anti-tumorale chez les chiens atteints de sarcome histiocytaire (Tagawa et al., 2016).

1) Sarcomes histiocytaires localisés et disséminés

Les SH sont le plus souvent issus de cellules ayant le profil phénotypique des cellules dendritiques interstitielles. Celles-ci sont présentes dans la plupart des tissus à l'exception du cerveau mais sont présentes au niveau des méninges et des plexus choroïdes (D'Agostino et al., 2012). Les SH peuvent d'abord ne toucher qu'un seul tissu ou organe sous forme de lésions focales ou multifocales et sont alors considérés comme des SHL. Une fois que les lésions se disséminent au-delà du nœud lymphatique drainant le site primaire et touchent des sites distants de la lésion primaire, la pathologie est appelée SHD.

2) Sarcome histiocytaire hémophagocytaire

Le SHH est immunophénotypiquement différent des SHL et SHD. C'est une maladie proliférative des macrophages de la pulpe rouge de la rate et de la moelle osseuse de pronostic très sombre. Il se caractérise par une splénomégalie diffuse et une augmentation de la population histiocytaire au niveau de la moelle osseuse accompagnée de figures d'hémophagocytose. Les lésions envahissent ensuite le foie et le poumon par dissémination intravasculaire (Moore et al., 2006).

B) Épidémiologie

Les chiens atteints de SH sont principalement les bouviers bernois, les flat-coated et les golden retrievers et les rottweilers (Shearin, Ostrander, 2010) mais d'autres races ainsi que les chiens croisés peuvent être atteints (Dervisis et al., 2016). De plus la répartition des races atteintes semble dépendre de la région considérée pour les études car au Japon, la race des pembroke welsh corgi apparaît autant touchée que les bouviers bernois et les flat-coated retrievers (Takahashi et al., 2014). Cependant la race chez qui cette affection est la plus décrite reste le bouvier bernois qui regroupe 80% des cas de SH en France pour 1,8% de la population de chiens français en 2007. Au sein de cette race, on estime à 25% le risque qu'un bouvier bernois soit atteint d'un SH au cours de sa vie (Abadie et al., 2009). Cette maladie se manifeste généralement chez des chiens d'âges moyens à avancés mais a déjà été décrite chez des chiens de 3 ans (Withrow et al., 2013).

La prédisposition de bouviers bernois a d'abord été attribuée à une origine génétique (origine polygénique) (Padgett et al., 1995) mais des études récentes ont montré une association avec des anomalies au niveau du locus CDKN2A/B similaires à celles retrouvées chez l'humain et associée à de nombreux cancers (Shearin et al., 2012 ; Abadie et al., 2009 ;

Hedan et al., 2011). Une étude menée récemment a également montré une augmentation du risque de déclencher un SH chez les chiens ayant été atteints d'une pathologie orthopédique ainsi qu'une diminution du risque de SH chez les chiens traités chroniquement avec des anti-inflammatoires ou des chondroprotecteurs. Ces conclusions étayeraient l'hypothèse selon laquelle les états inflammatoires chroniques prédisposeraient à l'apparition de cancers et notamment les SH chez les bouviers bernois (Ruple, Morley, 2016).

Localisation	Nombre (Fréquence)
Cutanée et/ou sous-cutanée	49 (18,6%)
Os/articulation*	48 (18,3%)
Rate	43 (16,4%)
Nœuds lymphatiques	43 (16,4%)
Poumons	30 (11,4%)
Foie	28 (10,7%)
Cavité buccale	4 (1,5%)
Reins	4 (1,5%)
Doigts	3 (1,1%)
Tractus gastro-intestinal	2 (0,8%)
Autres **	9 (3,3%)

Tableau VI : Sites touchés lors de sarcomes histiocytaires localisés

* Inklus l'aisselle, le coude, le grasset, l'épaule, l'humérus, le fémur, le jarret et l'articulation temporo-mandibulaire.

** Inklus les localisations suivantes (une de chaque) : vésicule biliaire, moelle osseuse, tarse, carpe, colonne vertébrale, tibia, pelvis, radius/ulna, paupière.

(Dervis et al., 2016)

D'après le tableau précédent reprenant les localisations des lésions observées chez 180 chiens atteints de sarcomes histiocytaires lors d'une étude de Dervis et al. de 2016, il apparaît que même si la localisation des lésions est variable, celles-ci touchent principalement la peau, les tissus sous-cutanés, la rate, les nœuds lymphatiques, les poumons et le foie. Les lésions osseuses et articulaires représentent également 18,3% des lésions d'après cette même étude et plus de la moitié des SHL diagnostiqués sont de formes péri-articulaires (Dervis et al., 2016). En cas de formes disséminées, les sites touchés sont principalement la peau, les poumons, les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse, la rate ou même le cerveau. Lors d'une implication de plusieurs organes, il est difficile de déterminer si les lésions sont des métastases issues d'un seul site tumoral primaire ou si les animaux prédisposés développent plusieurs tumeurs indépendantes dans plusieurs sites (Valli, 2007).

Les SH articulaires et péri-articulaires sont les tumeurs les plus fréquentes touchant les articulations des chiens. Le grasset et l'épaule sont les articulations les plus fréquemment impliquées mais les lésions peuvent également toucher l'articulation coxo-fémorale et le carpe (Craig et al., 2002). Les antécédents de lésion traumatique au niveau des articulations sont associés au développement de sarcomes histiocytaires articulaires (van Kuijk et al., 2013). Ainsi même si aucune relation de cause à effets n'existe entre les inflammations synoviales et le développement de sarcome histiocytaire articulaire, il existe de nombreux indices de l'évolution d'un phénomène inflammatoire vers un processus néoplasique (Coussens, Werb, 2002 ; Ruple, Morley, 2016).

Les SHH sont fréquemment considérés comme des SHD malgré les mécanismes pathologiques différents. Ainsi dans certaines études, près de 13% des chiens initialement diagnostiqués comme atteints d'un SHD étaient en fait touchés par la forme hémophagocytaire de la maladie (Dervisis et al., 2016).

D'autres formes de SH existent mais sont beaucoup moins fréquentes comme les SHL du système nerveux central (SNC). Dans la seule étude de cas publiée, les Pembroke Welsh Corgi étaient surreprésentés lors de SH du SNC primaires (7 chiens sur 15). Cependant cette race n'est pas communément touchée par les SH. De plus d'après une étude rétrospective des cas de chien atteints de SH du SNC primaires (>70 chiens) de l'Université de Californie de Davis, aucun Pembroke Walsh Corgi n'était répertorié. Lors de ces cas, les lésions touchent principalement le SNC ou sont issues d'infiltrations par dissémination métastatique d'un sarcome histiocytaire disséminé. Aucune métastase extracrâniale d'un SH primitivement du SNC n'a encore été rapportée dans des études (Moore, 2014).

La leucémie des cellules dendritiques est également une forme de SH impliquant la circulation sanguine périphérique et n'a été décrite que chez deux chiens uniquement (Allison et al., 2008 ; Rossi et al., 2009). Contrairement aux SHH, cette entité fait intervenir des cellules néoplasiques d'origine dendritique et non macrophagiques.

C) Etude clinique

1) Signes cliniques

Signe clinique	Nombre (Fréquence)
Masse(s)	70 (43,2%)
Abattement	28 (17,3%)
Boiterie	19 (11,7%)
Anorexie	13 (8,0%)
Perte de poids	12 (7,4%)
Tuméfaction	4 (2,5%)
Dyspnée	3 (1,9%)
Epanchement liquidien	2 (1,2%)
Collapsus	2 (1,2%)
Autres *	9 (5,6%)

Tableau VII : Signes cliniques rencontrés lors des sarcomes histiocytaires

** Inclus les signes cliniques suivants (un de chaque) : hématurie, lymphadénopathie, distension abdominale, augmentation des bruits respiratoires, crises convulsives, régurgitations, polyuro polydipsie, troubles gastro-intestinaux, découverte fortuite.*

(Dervisis et al., 2016)

Dans les études de cas de SH, de nombreux signes cliniques ont été mis en évidence. Ainsi dans l'étude menée par Dervisis et al. en 2016 au collège de médecine vétérinaire de l'université d'état du Michigan, il a été montré que les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés lors de SHL et SHD sont la présence de masses, de l'abattement et des boiteries. D'autres signes cliniques sont également décrits et répertoriés dans le tableau VII ci-dessus. Cette diversité dans les signes cliniques de cette affection peut s'expliquer par la diversité

des sites pouvant présenter des lésions. Ces signes cliniques sont cependant non spécifiques et des investigations supplémentaires sont nécessaires afin d'établir un diagnostic. Parfois le seul signe clinique observable peut être une lymphadénopathie qui peut se manifester à un site distant des autres lésions tumorales (Withrow et al., 2013).

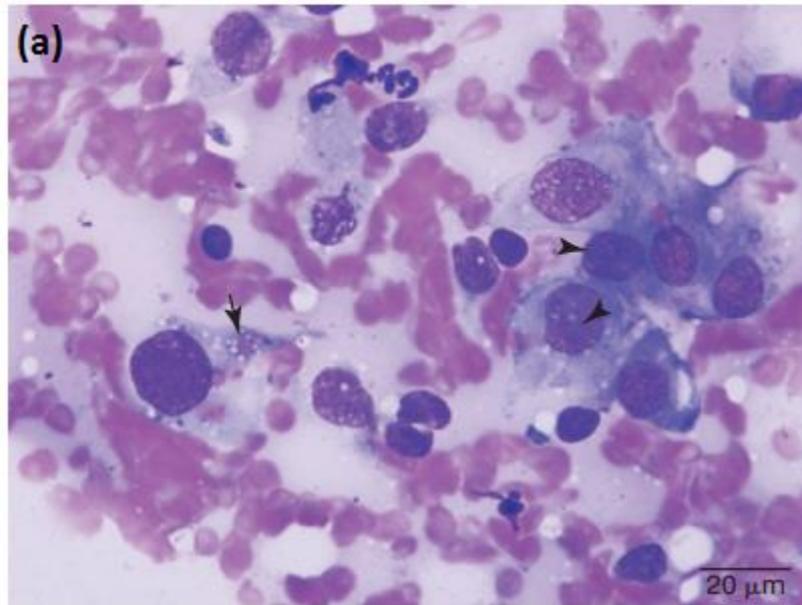
Des signes cliniques liés à une anémie ou à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent être observés dans les cas de SHH ou de leucémie des cellules dendritiques (Allison et al., 2008 ; Rossi et al., 2009).

2) Examens complémentaires

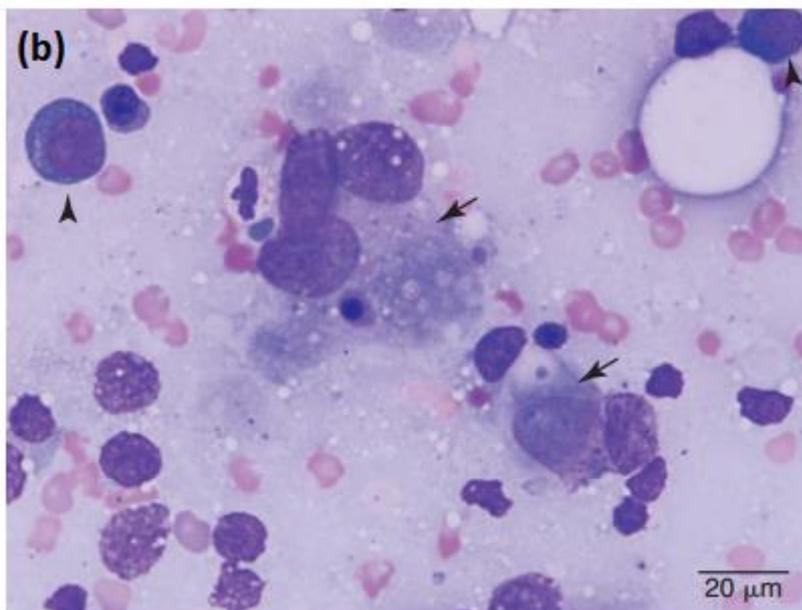
Le diagnostic de sarcomes histiocytaires se base sur une étude clinique et anamnestique mais est confirmé par des études cytologiques et histologiques de prélèvements réalisés au niveau des lésions. Divers autres examens permettent d'évaluer l'étendue des lésions et affiner le pronostic.

a) Etude cytologique

Cytologiquement les échantillons prélevés au niveau des lésions de SH sont très cellulaires. Les cellules néoplasiques sont de grande taille, leur noyau est rond, oval ou réniforme et leur cytoplasme est abondant, légèrement basophile et vacuolisé. La population cellulaire est pléomorphe et peut présenter une anisocytose ainsi qu'une anisocaryose abondante. Les figures mitotiques sont abondantes et certaines cellules peuvent présenter des figures d'érythrophagocytose et/ou se présenter sous la forme de cellules géantes multinucléées (Withrow et al., 2013).



(a) : Cellules de sarcome histiocytaire issues du foie d'un chien. On peut observer des cellules modérément fusiformes et peu cohésives à noyau proéminent (têtes de flèches). Certaines de ces cellules peuvent avoir une activité phagocytaire (flèche).



(b) : Cellules de sarcome histiocytaire hémophagocytaire issues de la moelle osseuse d'un chien. Des cellules néoplasiques à activité phagocytaire (flèches) et des précurseurs érythrocytaires (têtes de flèches) sont visibles.

Figure 17 : Observations de prélèvements à l'aiguille fine de lésions de sarcomes histiocytaires (Wright-Giemsa, x100)

(Elizabeth Little, VMD, DACVP, Laboratoires IDEXX, Langhorne, PA)

b) Etude morphologique

Les lésions primitives touchent la rate, les nœuds lymphatiques, les poumons, la moelle épinière, le système nerveux central, la peau et le tissu sous-cutané, et les tissus articulaires et péri-articulaires des membres. Les tumeurs peuvent ensuite se disséminer partout dans l'organisme mais particulièrement au niveau du foie et des poumons (en cas

d'atteinte primaire splénique) ou les nœuds lymphatiques médiastinaux (atteinte primaire pulmonaire). Les lésions, issues des cellules dendritiques interstitielles, sont typiquement des masses destructives blanchâtres à sombres avec une surface lisse. Les lésions peuvent être solitaires ou multiples dans le même organe (en particulier la rate) (Moore, 2014).

Histologiquement, les lésions de sarcome histiocytaires sont formées de plages de grandes cellules pléomorphes mononucléées et de cellules géantes multinucléées qui présentent généralement des atypies cytologiques marquées ainsi que de nombreuses figures mitotiques. Certaines lésions peuvent être formées de cellules fusiformes seules ou accompagnées des cellules décrites précédemment et ressemblent à des sarcomes à cellules fusiformes pouvant être originaire de diverses lignées cellulaires. Des figures de phagocytose d'hématies, de leucocytes et de cellules tumorales peuvent être observées mais celles-ci ne sont généralement pas dominantes sauf dans le cas de sarcome hémophagocytaire (Moore, 2014).

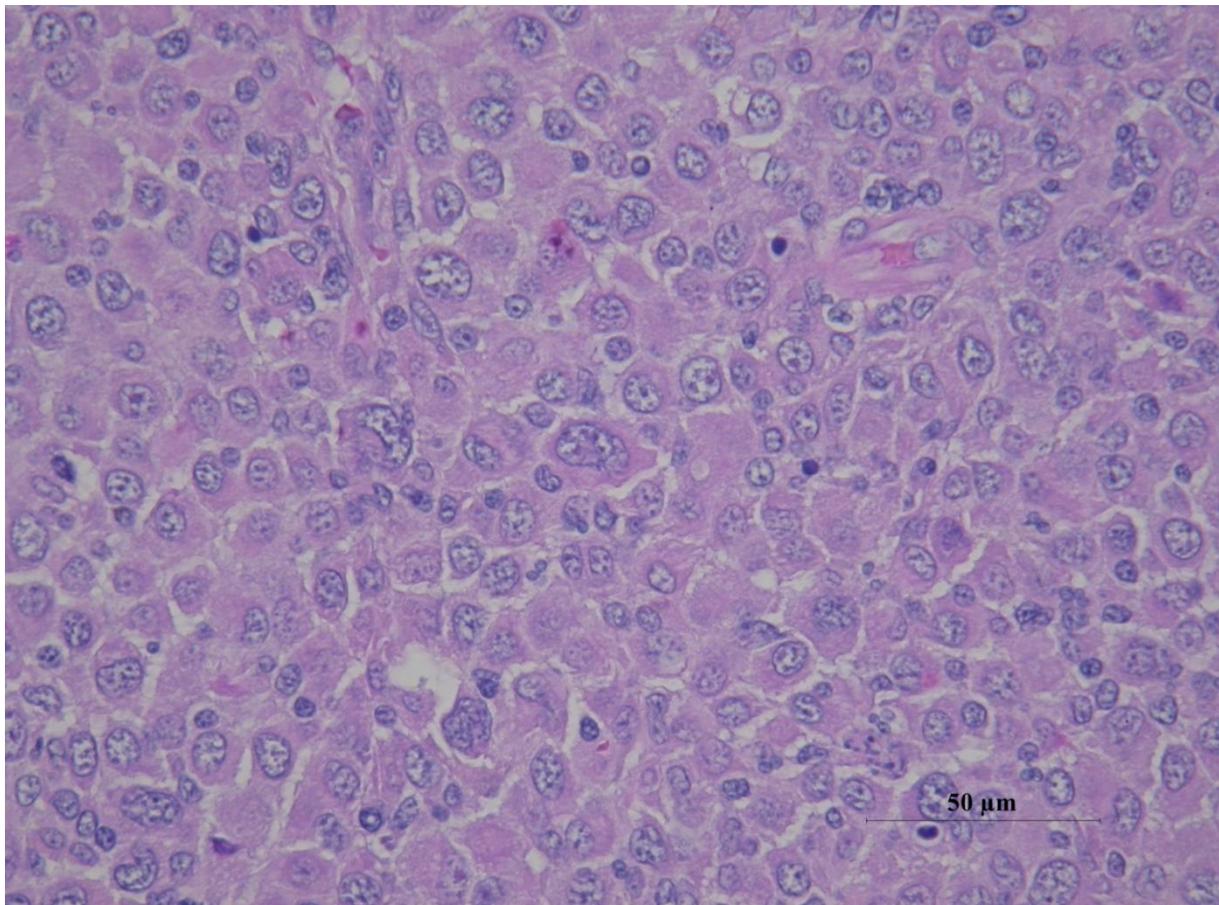


Figure 18 : Détail de coupe histologique de lésion de sarcome histiocytaire (Hémalun-Eosine, x40)

(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup)

Les **SH articulaires** apparaissent sous la forme de multiples nodules sombres localisés sous le revêtement synovial. Par conséquent ces lésions peuvent apparaître en dehors, à l'intérieur et/ou autour de l'articulation. Les lésions peuvent entourer toute l'articulation concernée. Ces nodules peuvent coalescer en masse lors de lésions avancées. La membrane synoviale est en général intacte au-dessus de la lésion. Cytologiquement, les cellules de sarcome histiocytaire articulaire sont similaires à celles de sarcomes histiocytaires d'autres sites. Cependant, une inflammation de la membrane synoviale adjacente à la tumeur peut

être observée avec une infiltration de lymphocytes, de cellules plasmiques et d'histiocytes non tumoraux (Moore, 2014 ; Craig et al., 2002).

Les lésions de **sarcome hémophagocytaire**, issues des macrophages, ne forment initialement pas de masse en tant que lésion primaire. Généralement, une splénomégalie diffuse est observée avec éventuellement quelques masses mal définies. L'étude immunophénotypique de ces masses discrètes permet de mettre en évidence des cellules dendritiques et macrophagiques. Les histiocytes tumoraux envahissent la pulpe rouge de la rate de façon plus ou moins diffuse et montrent des images d'érythrophagocytose pouvant être abondantes. Ces lésions sont accompagnées de foyers d'hématopoïèse extra-médullaire. Les cellules tumorales envahissent ensuite les sinus de la pulpe rouge et progressent jusqu'au foie et ses sinusoides. Des images d'hémophagocytose sont également observables au niveau de la vascularisation pulmonaire et de la moelle osseuse. On peut observer un asynchronisme fréquent dans la différenciation cellulaire au niveau de la rate et de la moelle osseuse ; les atypies sont plus fréquentes au niveau de la rate. Cependant même les cellules très différenciées ont un comportement agressif comme le montre l'envahissement de la vascularisation hépatique et pulmonaire (Moore et al., 2006).

Les **SH du SNC** sont majoritairement issus de la pie-mère et de l'arachnoïde (leptoméninges) et les lésions sont majoritairement des masses focales et solitaires sous-durales composées d'un grand nombre de cellules inflammatoires (lymphocytes, histiocytes et cellules plasmiques) ainsi que d'histiocytes cytologiquement atypiques en nombre variable selon les cas. Des infiltrations diffuses des méninges peuvent parfois être observées (Moore, 2014).

c) Etude immunophénotypique

Les lésions de **SHL et SHD** sont issues des cellules dendritiques et peuvent être identifiées avec certitude par une étude immunohistochimique des lésions. Les histiocytes tumoraux expriment les marqueurs de surface leucocytaires des cellules dendritiques interstitielles CD1, CMH II et CD11c/CD18. L'expression de CD4 par les histiocytes néoplasiques n'a pas été observée dans le cas des sarcomes histiocytaires (Affolter, Moore, 2002). Sur des coupes de tissus fixés au formol, les marqueurs CD18, CD3 et CD79a permettent de renforcer fortement la suspicion de SH en cas de doutes après l'étude histologique. Les macrophages et les cellules dendritiques expriment largement plus CD18 que les lymphocytes qui ne l'expriment que faiblement et qui, contrairement aux cellules histiocytaires, expriment soit CD3 soit CD79a (Withrow et al., 2013). Cependant si ces marqueurs sont retrouvés dans la plupart des lésions de SH, certaines formes présentent des immunophénotypes particuliers.

Les **sarcomes hémophagocytaires** sont mis en évidence par des marqueurs de la différenciation des macrophages de la rate et de la moelle osseuse (CD11d/CD18). Ils expriment également faiblement et variablement CD1 et CD11c (Moore et al., 2006).

Lors de **SH du SNC**, les cellules tumorales expriment CMH II, Iba1 (ionized calcium binding adaptor molecule 1) et les récepteurs *scavenger* des macrophages (CD163 et CD204). Ces récepteurs ne sont pas retrouvés dans les lésions issues de SHD au niveau des méninges (Ide et al., 2011). La distribution tissulaire et cellulaire des récepteurs *scavengers* des macrophages n'a pas encore été étudiée chez le chien. Il est donc difficile de recouper ces données avec les données des études précédentes indiquant une expression des

marqueurs des cellules dendritiques interstitielles (CD1a, CD11c et le CMH II) par les cellules néoplasiques des SH du SNC (Affolter, Moore, 2002). Les récepteurs *scavengers* des macrophages sont présents chez certains sous-ensembles des cellules dendritiques interstitielles, ce qui pourrait être un potentiel point de recoupement de ces données (Yi et al., 2011 ; Marquet et al., 2011). De plus les cellules dendritiques sont présentes dans les méninges et le plexus choroïde mais pas dans le cerveau (D'Agostino et al., 2012). Ainsi ces cellules dendritiques localisées aux méninges pourraient être à l'origine des SH du SNC.

Dans les deux cas décrits de **leucémie des cellules dendritiques** un grand nombre d'histiocytes atypiques ont été observés dans le sang périphérique (30 000 à 60 000/ μ L). Dans les deux cas les cellules étaient issues de la lignée dendritique (CD1+, CD11c+, CD11d-, CD18+, CMH II+). Une infiltration diffuse des organes (moelle osseuse, rate, foie et poumons) sans formation de masse était caractéristique d'une leucémie (Allison et al., 2008 ; Rossi et al., 2009).

d) Autres examens complémentaires

Examens sanguins

L'examen sanguin est particulièrement utile afin de détecter et suspecter un sarcome histiocytaire hémophagocytaire ou une leucémie des cellules dendritiques. La réalisation d'une numération et d'une formule sanguine permet de donner un aperçu de l'atteinte médullaire et des effets du processus néoplasique sur le système immunitaire. Les analyses biochimiques quant à elles permettent de visualiser l'état du foie ainsi que d'éventuels troubles métaboliques secondaires au développement tumoral.

Le tableau suivant reprend les paramètres sanguins évalués lors de différentes études sur des cas de sarcomes histiocytaires.

Paramètre	SHH	Leucémie des cellules dendritiques	SH non hémophagocytaire	Valeurs usuelles
Hématocrite (%)	23,5	15 à VU	39,0	40-55
Réticulocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	232,9	76,8	NR	7-65 0-200
Plaquettes ($10^3/\mu\text{L}$)	116,2	38,0 – 110,0	351,0	200-500
Leucocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	19,8	22,8 – 62,6	NR	5-15
Neutrophiles ($10^3/\mu\text{L}$)	16,2	14,3 – 27,5	NR	3-12
Cellules atypiques ($10^3/\mu\text{L}$)	NR	6,1-30,7	NR	0
PT (g/dL)	4,8	NR	NR	5,4-7,4
Alb (g/dL)	2,2	2,6	2,5	2,9-4,2 2,7-4,4
Glob (g/dL)	2,6	NR	NR	2,3-4,4
Bili (mg/dL)	0,6	0,4	NR	0-0,4 0,1-0,3
Chol (mg/dL)	123	VU	225	135-345
PAL (IU/L)	NR	248	NR	5-131
ALAT (IU/L)	NR	290	NR	11-118
Test de Coombs direct	Négatif	NR	NR	
PTT (s)	14,9	NR	NR	9-12

Tableau VIII : Modifications des paramètres sanguins lors de sarcomes histiocytaires

(d'après Moore et al., 2006 ; Rossi et al., 2009 ; Allison et al., 2008)

Lors de grandes variations des valeurs usuelles dans les différentes études, les mesures et les valeurs usuelles correspondantes sont sous la même police d'écriture. NR = Non renseigné ; VU = Valeurs usuelles.

Lors de **SHH**, les anomalies fréquemment rencontrées lors des comptages cellulaires sont une anémie hémolytique régénérative, une thrombopénie ainsi qu'une légère leucocytose. L'analyse biochimique permet de détecter une hypoprotéïnémie par hypoalbuminémie et une hypocholestérolémie. Une hyperbilirubinémie modérée peut également être observée chez près de la moitié des cas. Les tests de coagulation montrent très fréquemment un temps de céphaline activée (PTT) modérément augmenté. Contrairement aux anémies hémolytiques auto-immunes, lors SHH, le test de Coombs direct est négatif (Moore et al., 2006).

Les anomalies rencontrées dans les deux cas de **leucémies des cellules dendritiques** décrits sont quant à elles assez différentes. Une anémie non régénérative marquée probablement multifactorielle a été décrite dans un des cas (Rossi et al., 2009) tandis que le second cas ne rapporte pas d'anémie avant la mise sous traitement de chimiothérapie (Allison et al., 2008). La leucocytose neutrophilique et la présence de cellules atypiques plus ou moins marquées ainsi que la thrombopénie semblent cependant être des points communs entre les deux cas décrits. L'analyse biochimique peut également révéler une hausse des marqueurs hépatiques, une légère hyperbilirubinémie, une légère hypoalbuminémie ainsi qu'une hypocalcémie (Allison et al., 2008).

Des anomalies sanguines peuvent également être détectées lors de **SHD non hémophagocytaires**. Une anémie modérée généralement non régénérative peut être observée dans la moitié des cas environ. Une hypoalbuminémie moins marquée que lors de

SHH est fréquente, une hyperferritinémie est également souvent mise en évidence et l'hypocholestérolémie est très rarement observée (Moore et al., 2006 ; Friedrichs et al., 2010).

Examens d'imagerie médicale

En cas de suspicion d'un processus néoplasique, la réalisation d'un bilan d'extension via des clichés radiographiques et une investigation échographique sont primordiales. Ces examens complémentaires permettent également de déterminer le stade de la tumeur et donc d'affiner le pronostic et le choix du traitement à mettre en place. Il n'existe pas de classification propre aux sarcomes histiocytaires concernant le stade mais une différenciation peut être réalisée entre des stades précoces et des stades avancés voire très avancés. Un stade précoce correspond à une tumeur primaire peu développée sans atteinte des nœuds lymphatiques associés et le stade augmente selon la taille et le nombre de tumeurs, l'atteinte de nœuds lymphatiques plus ou moins éloignés ainsi que la présence ou non de métastases. Ainsi, un stade avancé signifie que les lésions sont étendues et/ou disséminées d'où un pronostic assombri pour l'animal (Withrow et al., 2013).

La radiographie est une méthode simple et peu coûteuse et présente deux intérêts majeurs. Le premier est qu'elle permet d'avoir des informations globales au niveau de la cage thoracique et éventuellement l'abdomen par exemple afin de détecter d'éventuelles masses potentiellement tumorales ou d'autres anomalies de taille d'organes. Le second intérêt majeur de la radiographie est qu'elle permet de visualiser efficacement les os et en particulier le squelette appendiculaire. Ainsi, dans le cas des sarcomes histiocytaires articulaires ou péri-articulaires où les lésions apparaissent dans les articulations et/ou autour des articulations du squelette appendiculaire, la radiographie est une méthode efficace de détecter des lésions (Craig et al., 2002). De plus, le diagnostic différentiel de sarcome histiocytaire doit être pris en compte lors d'observation de lésions osseuses agressives à la radiographie chez des Rottweilers ou des Golden Retrievers au-dessus d'un âge moyen et présentant des boiteries ou des déficits neurologiques liés à la moelle épinière (Schultz et al., 2007). Cependant la superposition des structures à la radiographie peut être un problème conséquent lors de l'observation de certaines structures comme la tête ou le squelette axial. Dans ces cas, les examens tomodensitométriques et d'imagerie par résonance sont d'avantage indiqués (Withrow et al., 2013).

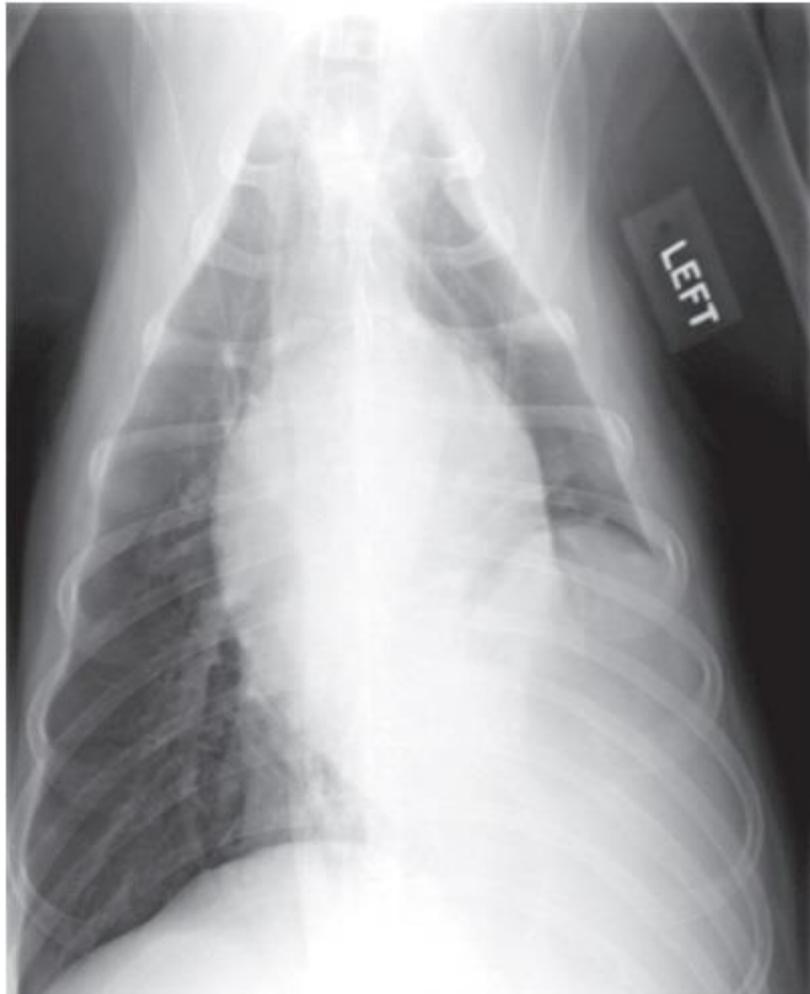


Figure 19 : Cliché radiographique d'une masse caudo-latérale gauche de sarcome histiocytaire chez une chienne berger allemand de 6 ans.

(Dr. LP de Lorimier, Hôpital Vétérinaire Rive-Sud, Québec Canada, Withrow et al., 2013)

L'échographie est également un examen de choix, en particulier lorsqu'il s'agit de rechercher d'éventuelles masses abdominales. Cette méthode est plus sensible que la radiographie pour détecter certaines anomalies des tissus mous et des nœuds lymphatiques et donc l'étude de la malignité de certaines lésions. L'examen échographique n'est pas très spécifique en ce qui concerne la détermination de la malignité des lésions basé sur l'aspect sonographique de celles-ci. Cependant cet examen permet de réaliser de façon rapide, précise et efficace des biopsies ou des aspirations à l'aiguille fine échoguidées au niveau des masses observées qui permettront une étude morphologique des lésions (Withrow et al., 2013).



Figure 20a : Cliché échographique d'une masse hépatique de sarcome histiocytaire chez une chienne bouvier bernois de 5 ans
 (Echothèque du service d'imagerie CHEVAC, Vetagro Sup)



Figure 20b : Cliché échographique de masses spléniques multiples associées à une splénomégalie dans le cadre d'un sarcome histiocytaire chez une chienne bouvier bernois de 5 ans
 (Echothèque du service d'imagerie CHEVAC, Vetagro Sup)

3) Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel des sarcomes histiocytaires localisés dépend principalement de l'organe ou du tissu touché. Ainsi les sarcomes histiocytaires cutanés sont à différencier des autres désordres histiocytaires à expression cutanée diffuse (histiocytose réactive cutanée, histiocytose langerhansienne), des mélanomes amélanotiques mais aussi de certaines tumeurs cutanées à cellules rondes décrites précédemment. La forme péri-articulaire est quant à elle à différencier des sarcomes des cellules synoviales, la forme pulmonaire de la granulomatose pulmonaire lymphomatoïde et les autres formes viscérales sont à ne pas confondre avec les divers sarcomes des tissus mous qui existent. Une liste non exhaustive des principaux troubles entrant dans le diagnostic différentiel des SHL et quelques-unes de leurs caractéristiques sont reprises dans le tableau suivant.

Affection	Commémoratifs Clinique	Histologie Immunohistochimie
Sarcome histiocytaire localisé	Chiens de plus de 3 ans Bouvier bernois, Flat Coated retrievers, Rottweilers Cutané : Masses cutanées ou sous-cutanées Articulaire/péri-articulaire : Boiterie Pulmonaire : Toux, respiration ronflante Autres signes : crises convulsives (SNC), signes non spécifiques (abattement, anorexie, perte de poids)	Population cellulaire pléomorphe : cellules rondes à cytoplasme basophile abondant et vacuolisé, cellules fusiformes et cellules géantes multinucléées possibles. Anisocaryose et anisocytose fréquentes. CD45+, CD18+, CD1+, CD11c+/CD18+, CMH II+
Sarcome des cellules synoviales	Rare Chiens de grande race Âge variable Masse près d'une articulation ou d'un tendon, boiterie Grasset surtout, puis coude, épaule... Masse ferme, zones fluctuantes Evolution ± rapide (1 mois à 1 an) Métastases fréquentes	Cellules tumorales de 2 types : - Synoviocytes A (ressemblent aux macrophages) - Synoviocytes B qui sont des cellules fusiformes (fibroblastes) Fréquence variable des cellules géantes polynucléées Noyaux excentrés, ronds à ovales, de taille variable Index mitotique variable Positif à : Vimentine, cytokératine Quelques cellules CD18+ dans une majorité de cellules CD18-
Granulomatose pulmonaire lymphomatoïde canine	Jeunes à moyennement âgés Ø prédisposition Respiration ronflante, abattement, ... Radiographies : Consolidation pulmonaire, granulomes pulmonaires, adénomégalie trachéo-bronchique Examen sanguin : Leucocytose, basophilie	Infiltrations tumorales angiocentriques et angiodestructive au niveau du parenchyme pulmonaire Grandes cellules mononucléées indifférenciées et pléomorphes (plasmacytoïdes) associé à un nombre variable de lymphocytes, éosinophiles, cellules plasmatiques (composante inflammatoire) Variablement CD3+/CD8+
Mélanome amélanotique	Moyenne d'âge de 9 ans Lésions solitaires Masse cutanée ou muqueuse plus ou moins bien délimitées en relief de 0.5 à 10cm de diamètre Tête, membres, scrotum, langue, tronc	Population cellulaire pléomorphe avec présence de cellules effilées et de cellules rondes Plages cellulaires cohésives Positif à : MART-1, Melan-A, S100, tyrosinase, énéolase spécifique des neurones (NSE), vimentine

Tableau IX : Diagnostic différentiel clinique et histologique des sarcomes histiocytaires localisés

(d'après Affolter, Moore, 2002 ; Craig et al., 2002 ; Meuten, 2002 ; Bonagura, Kirk, 2008 ; Weiss et al., 2010 ; Miller, Muller, 2013 ; Withrow et al., 2013 ; Raskin, 2016 ; Nishiya et al., 2016)

Affection	Clinique, commémoratifs	Histologie Immunohistochimie
Sarcome des tissus mous	Chiens d'âges moyens à avancés Plus fréquent dans les grandes races Masses cutanées ou sous-cutanées plus ou moins fermes non douloureuses pouvant être adhérentes au plan sous-jacent Tronc, extrémités, organes internes Les signes cliniques dépendent des organes touchés et de l'étendue des lésions Capacité métastatique faible à modérée dans les premiers grades	Cellules rondes à fusiformes entourées de fibres de collagène Apparence histologique très variable selon l'origine des cellules tumorales
DONT		
Sarcome anaplasique à cellules géantes (ancien histiocytome fibreux malin)	Tumeurs simples à multiples, fermes et mal délimitées Membres, organes abdominaux, poumons nœuds lymphatiques	Population cellulaire pléomorphe : fibroblastes, cellules histiocytaires rondes à polygonales, cellules géantes multinucléées Localement invasif
Histiocytose langheransienne	Chien jeunes Prédisposition des Shar Peï Nodule ou masses multiples souvent rougeâtres, alopéciques voire ulcérées Lymphadénopathie et signes non spécifiques possibles Partie antérieure du corps, jonctions cutané-muqueuses	Infiltration dermique non-encapsulée de type « top-heavy » par de nombreuses cellules rondes Population cellulaire homogène Cytoplasme abondant, noyaux ronds, ovales ou indentés, anisocaryose et cellules multinucléées possibles Index mitotique élevé, mitoses possiblement anormales Positif à : CD1, CD11c/CD18, CD45, CMH II, cadhérine E et au lysozyme
Histiocytose réactionnelle cutanée	Nodules cutanés et sous-cutanés multiples fermes et non prurigineux, souvent érythémateux et parfois ulcérés Tête, tronc, extrémités, périnée, scrotum	Lésions « bottom heavy » (derme moyen à profond) peu organisées → ≠ granulome Population cellulaire mixte : cellules dendritiques interstitielles activées et lymphocytes à infiltration angiocentrique CD1a+, CD4+ , CD90(Thy-1)+, CD11c+/CD18+, CMH II+

Tableau IX(suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique des sarcomes histiocytaires localisés

(d'après Affolter, Moore, 2002 ; Craig et al., 2002 ; Meuten, 2002 ; Bonagura, Kirk, 2008 ; Weiss et al., 2010 ; Miller, Muller, 2013 ; Withrow et al., 2013 ; Raskin, 2016 ; Nishiya et al., 2016)

Les SHD sont principalement à différencier de certains types de lymphomes. Pour ce faire, l'étude histologique et en particulier immunohistochimique est souvent nécessaire. Les différences entre ces deux entités sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Affection	Clinique	Histologie Immunohistochimie
Sarcomes histiocytaires disséminés	Chiens de 3 à 11 ans Bouvier bernois, Flat Coated Retrievers, Rottweilers Masses cutanées, lymphadénopathies, signes non spécifiques (abattement, anorexie, perte de poids...)	Plages de grandes cellules pléomorphes mononucléées et de cellules géantes multinucléées Noyaux ronds à réniformes, cytoplasme abondant pouvant contenir des figures d' érythrophagocytose Anisocytose et anisocaryose marquées Positifs à : CD1, CD11/CD18, CMH II (Très positif à CD18)
Lymphomes multicentriques à grandes cellules	Chien de 5 à 10 ans Boxer, Berger Allemand, Beauceron, Labrador, Golden Retriever Polyadénomégalie Foie, rate et/ou moelle osseuse Signes cliniques non spécifiques (abattement, perte de poids, anorexie) Toux et oedèmes possibles en cas d'obstruction par les NL	Population homogène de larges cellules lymphoïdes à nucléoles proéminent et cytoplasme moyennement abondant et très basophile Effacement de l'architecture normale des NL et rupture de la capsule nodulaire Positifs à : CD18 (faiblement), CD3/CD8 (cellules T), CD20/CD79a (cellules B)

Tableau X : Diagnostic différentiel clinique et histologique des sarcomes histiocytaires largement disséminés

(d'après Doliger, 2003 ; Weiss et al., 2010 ; Withrow et al., 2013 ; Couto, Moreno, 2014)

La présentation atypique de certains sarcomes histiocytaires comme la forme hémophagocytaire ou la leucémie des cellules dendritiques nécessite de les différencier de certaines anémies plutôt que de phénomènes néoplasiques. Ainsi ces types de sarcomes peuvent être confondus avec les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) ou encore le syndrome de Evans. Les principales caractéristiques permettant de différencier ces affections sont reprises dans le tableau suivant.

Affection	Clinique Examens sanguins	Histologie Immunohistochimie
Sarcome hémophagocytaire	Chiens adultes à âgés Anémie hémolytique régénérative, thrombopénie, leucocytose Hypoprotéïnémie (hypoalbuminémie), hypocholestérolémie, hyperbilirubinémie modérée PTT \uparrow Test de Coombs direct négatif	Splénomégalie sans formation de masses bien délimitées Images d'érythrophagocytose au niveau de la rate et de la moelle osseuse. Nombreux macrophages dans les échantillons de rate et de moelle osseuse (CD1+/-, CD11c-, CD11d+, CMH II+)
Leucémie des cellules dendritiques	Chiens modérément âgés Anémie non régénérative possible, leucocytose neutrophilique, thrombopénie PAL, ALAT \uparrow Hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie légères	Infiltration diffuse des organes (moelle osseuse, rate, foie, poumons) sans formation de masse Atypies cellulaires fréquentes dans le sang périphérique Cellules atypiques issues de la lignée dendritique (CD1+,CD11c+,CD11d-,CMH II+)
Anémie hémolytique auto-immune	Abattement, anorexie, muqueuses pâles +/- ictère, tachypnée, tachycardie Hépatosplénomégalie, lymphadénomégalie Hyperbilirubinémie marquée Test de Coombs direct positif	Anomalies principalement dans le sang périphérique : Anisocytose, polychromie, réticulocytose et érythrocytes nucléés La présence de sphérocytes est très en faveur d'une AHAI
Syndrome de Evans	Anémie hémolytique auto-immune associée à une thrombopénie à médiation immune (troubles de la coagulation pouvant se traduire par des pétéchies et des ecchymoses) Test de Coombs direct positif	Figures d'AHAI ET Hyperplasie mégacaryocytaire et érythroïde possible Diagnostic d'exclusion des autres causes de thrombocytopenie

Tableau XI : Diagnostic différentiel clinique et histologique des sarcomes hémophagocytaires

(d'après Moore et al., 2006 ; Allison et al., 2008 ; Rossi et al., 2009 ; Weiss et al., 2010)

4) Traitement

Plusieurs traitements sont disponibles lors de sarcomes histiocytaire avec une efficacité variable. Ceux-ci peuvent être classés en deux grandes catégories, les traitements curatifs et palliatifs.

Les traitements curatifs comprennent la thérapie cellulaire, la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie et les thérapies multimodales.

Une étude de 1997 menée sur quatre chiens atteints de SHD a montré qu'un traitement à base d'administration intraveineuse de cellules T cytotoxiques dérivées d'une souche leucémiques humaines (TALL-104) pouvait être efficace. Ces cellules sont préalablement irradiées par des rayons gamma avant l'injection afin d'éviter leur multiplication anarchique. Ces cellules ont une activité tumoricide non restreinte au CMH sans pour autant lyser les cellules des tissus sains. Les chiens de cette étude ont reçu plusieurs injections de cellules irradiées associée dans deux des cas à de la ciclosporine. Un chien était atteint d'une forme cutanée avancée réfractaire à la chimiothérapie avec une implication pulmonaire tandis que les trois autres ne présentaient que des lésions multiples sous-cutanées, cutanées et ganglionnaires sans atteinte des organes internes. Une rémission complète a été obtenue dans les quatre cas malgré la nécessité de combiner la chimiothérapie et la thérapie cellulaire dans un de ces cas. De plus aucun des trois chiens ayant reçu la thérapie cellulaire n'ont développé de troubles viscéraux dans les 9 à 22 mois de suivi. Le chien atteint de la forme avancée est mort 14 mois après sa rémission complète mais l'autopsie n'a pas mis en évidence de néoplasie (Visonneau et al., 1997).

La chimiothérapie peut également être envisagée pour le traitement de SH. En 2007, une étude a notamment permis d'évaluer l'efficacité de la lomustine (CCNU). Dans cette étude, 56 chiens présentaient des lésions de SH et 3 seulement des résidus microscopiques de lésions suite à des traitements de chimiothérapie antérieurs sans utilisation de lomustine. 46% des cas atteints de lésions ont répondu positivement à un traitement à base de 60 à 90 mg/m² de lomustine même si celle-ci est de courte durée avec une médiane de rémission de 85 jours chez les chiens ayant répondu au traitement. Les 3 chiens présentant des lésions résiduelles ont subi une rechute mais ont survécu 433 jours ou plus après le début du traitement à la lomustine. Ainsi la lomustine semble être une molécule de chimiothérapie efficace dans le cadre des SH (Skorupski et al., 2007). Une étude récente a également mis en évidence une certaine efficacité de l'association lomustine/doxorubicine avec ou sans cyclophosphamide pour le traitement des sarcomes histiocytaires en guise d'alternative aux protocoles n'utilisant qu'un agent de chimiothérapie. Lors de ces thérapies, les chiens traités reçoivent une dose de 70mg/m² de lomustine per os la première semaine et 30mg/m² de doxorubicine par voie intra-veineuse la 3^{ème} semaine. Lorsque les chiens traités recevaient du cyclophosphamide, celui-ci était administré à la dose totale de 250mg/m² sur 3 jours avec une première administration 3 jours après l'administration de doxorubicine. Ce protocole est maintenu jusqu'à rémission complète des lésion ou au maximum pendant 6 cycles en raison de cardiotoxicité de la doxorubicine (Cannon et al., 2015).

La chirurgie peut être considérée seule dans le cadre de SHL ou de SHD lorsque les tumeurs se situent dans des sites où l'exérèse large est possible. Lors d'atteinte d'articulation, l'amputation de celle-ci et donc souvent du membre associé est à favoriser afin de maximiser l'efficacité de la chirurgie. La chirurgie est le plus souvent utilisée dans le cadre d'un traitement multimodal afin d'améliorer l'efficacité de celui-ci, en particulier si les marges sont douteuses (Kudnig, Séguin, 2012). Lors de SHH, une splénectomie peut être envisagée avant la mise en place d'une chimiothérapie. Cependant, la présence de microfoyers métastatiques entraîne généralement une récurrence du phénomène néoplasique (Bonagura, Kirk, 2008).

Des protocoles de radiothérapies peuvent également être employés lors de SH afin d'accroître la médiane de survie des animaux traités (Fidel et al., 2006). Cependant cette méthode est le plus souvent intégrée dans des protocoles de thérapie multimodale. La

radiothérapie peut être utilisée en expositions fractionnées hebdomadaires (8Gy par semaine pendant 3 semaines) ou par expositions fractionnées normalisées (3Gy par jour pendant 18 jours) (Dervisis et al., 2016).

Les thérapies multimodales peuvent associer la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie ainsi que l'administration de corticostéroïdes. Une étude de 2009 a montré que l'association d'un traitement local agressif, par exérèse totale des tumeurs ou partielle accompagnée d'une radiothérapie, associé à une chimiothérapie à base de lomustine permet d'accroître significativement l'espérance de vie des chiens traités par rapport à l'utilisation isolée des différentes thérapies dans le cadre des SHL (Skorupski et al., 2009). L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie permet également une augmentation de la médiane de survie par rapport à l'utilisation séparée des deux méthodes (Fidel et al., 2006).

Des traitements palliatifs peuvent également être utilisés à visée symptomatique (anti-acides, anti-émétiques...), analgésique (AINS, opioïdes, corticostéroïdes) ou pour limiter les complications (antibiotiques) mais ne permettent en aucun cas une rémission clinique des animaux traités (Dervisis et al., 2016).

5) Pronostics

Le pronostic des SH est généralement sombre à très sombre mais celui-ci peut varier selon le type de SH et selon les traitements mis en place.

Le type de SH considéré est important pour déterminer le pronostic. Les SHD ont un pronostic bien plus sombre que les SHL, quel que soit le traitement mis en place. Lorsque des traitements curatifs sont utilisés, la médiane de survie en cas de SHD varie de 85 à 106 jours selon les études, tandis que celle des SHL varie de 406 à 568 jours (Skorupski et al., 2007, 2009 ; Dervisis et al., 2016). La forme périarticulaire semble également avoir un meilleur pronostic que les autres formes de SH avec une médiane de survie de 391 jours contre 128 jours pour les autres formes. Cependant la présence de métastases assombri le pronostic des SH périarticulaires avec une médiane de survie de 253 jours contre 980 jours en l'absence de mise en évidence de métastases (Klahn et al., 2011). Ainsi la détection précoce de ces tumeurs est très importante afin d'améliorer très significativement l'espérance de vie de l'animal. D'autres paramètres cliniques assombrissent également le traitement comme la présence d'anémie, de thrombopénie, d'hypoalbuminémie et d'hypocholestérolémie. Ainsi la médiane de survie après le diagnostic d'un SHH n'est que de 4 semaines (Moore et al., 2006 ; Skorupski et al., 2007).

Le type de traitement mis en place est également à prendre en compte pour établir un pronostic. Les médianes de survies en cas de mise en place d'un traitement palliatif varient de 17 à 39 jours selon les études (Fidel et al., 2006 ; Dervisis et al., 2016).

D'après certaines études, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes comme la prednisolone semble également être associée à un risque de décès augmenté de 2,14 fois. Cependant les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure sur l'effet négatif des corticostéroïdes car il est impossible de déterminer si le risque de décès accru est dû à leur administration ou à une confusion avec d'autres facteurs. L'administration de corticostéroïdes peut ainsi être associée aux chiens présentant les pires états cliniques entraînant une absence de réponse à la chimiothérapie ou d'avantage d'effets secondaires gastro-intestinaux conduisant à une interruption prématurée de la chimiothérapie. Une

épreuve aléatoire prospective en aveugle serait nécessaire pour confirmer ou rejeter cette hypothèse (Dervisis et al., 2016). Outre le fait d'être associée à un pronostic généralement plus sombre, l'administration de corticostéroïdes chez les chiens atteints de SH péri-articulaires est également associée à un développement tumoral plus rapide et donc un risque de mortalité plus élevé (Klahn et al., 2011).

III. Histiocytoses réactionnelles canines

A) Définition et étiopathogénie

L'histiocytose cutanée est une prolifération bénigne des cellules dendritiques dermiques périvasculaires confinée à la peau et au tissu sous-cutané, affectant rarement les nœuds lymphatiques locorégionaux. L'histiocytose systémique est une forme disséminée de la forme cutanée qui implique la peau (en particulier les jonctions cutané-muqueuses), les muqueuses oculaires et nasales et les nœuds lymphatiques périphériques (Miller, Muller, 2013 ; Moore, 2014). Les lésions peuvent également toucher les poumons, la rate, le foie et la moelle osseuse.

La cause des histiocytoses réactionnelles cutanées et systémiques reste encore inconnue. Cependant une cause dysimmunitaire est fortement suspectée en raison de la réponse positive de certains cas à une thérapie immunosuppressive (Moore, 2014). L'efficacité des traitements à base de leflunomide et de ciclosporine, deux molécules inhibitrices des lymphocytes T, suggère que ces cellules jouent un rôle important lors de cette pathologie (Affolter, Moore, 2000). Deux mécanismes ont été proposés quant à cette dérégulation immunitaire. Le premier ferait intervenir une augmentation de la production de cytokines proinflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-12, IFN- γ) par les lymphocytes T en raison d'une accumulation persistante de cellules dendritiques. Le second serait basé sur des interactions inappropriées entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T causées par une régulation anormale des ligands présentés par les deux types cellulaires (Zaba et al., 2009).

B) Epidémiologie

Dans le cas de la forme exclusivement cutanée de l'histiocytose réactionnelle, aucune prédisposition raciale n'est rapportée mais d'après une étude sur 32 chiens, les golden retrievers, les dogues allemands et les bouviers des Flandres étaient les races les plus communes (Palmeiro et al., 2007). L'incidence de l'atteinte des nœuds lymphatiques n'est pas connue non plus car ceux-ci ne sont pas communément prélevés lorsque des biopsies cutanées sont réalisées sauf en cas d'adénomégalie marquée. Les chiens de 2 à 11 ans sont touchés mais cette pathologie semble apparaître d'avantage chez les jeunes et aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée (Withrow et al., 2013 ; Moore, 2014).

La forme systémique est une pathologie rare décrite pour la première fois chez le Bouvier Bernois et un mode d'héritabilité polygénique a été prouvé. Ces études ont également montré une prédisposition raciale des rottweilers, des Irish wolfhound, des golden retrievers et des labradors (Moore, 1984 ; Padgett et al., 1995 ; Affolter, Moore, 2000). L'âge d'apparition des lésions est compris entre 3 et 9 ans (Miller, Muller, 2013). Des sarcomes histiocytaires touchent des chiens de mêmes lignées de Bouvier Bernois précédemment atteintes d'histiocytose systémique, mais l'évolution d'histiocytose systémique en sarcome histiocytaire n'a pas été observée (Moore, Rosin, 1986).

C) Etude clinique

1) Signes cliniques

Les lésions d'histiocytose cutanée se présentent le plus souvent comme des nodules cutanés ou sous-cutanés multiples pouvant aller jusqu'à 4 cm de diamètre accompagnés de croûtes ou d'aires de dépigmentation. Les lésions solitaires sont rares. L'ulcération de ces lésions est commune. Les lésions peuvent régresser en un endroit et réapparaître en un autre simultanément. Ces lésions touchent la face, le museau, le cou, le tronc, les extrémités des membres (incluant les coussinets), le périnée et le scrotum (Moore, 2014 ; Mays, Bergeron, 1986 ; Palmeiro et al., 2007). Les lésions observées ne sont en général pas accompagnées de prurit (Raskin, 2016). Les lésions peuvent également atteindre la truffe et la muqueuse nasale pour donner une lésion décrite comme un « nez de clown » (Withrow et al., 2013). L'atteinte des muqueuses est signe d'une forme plus agressive d'histiocytose réactionnelle cutanée et peut souvent évoluer vers une forme systémique.



Figure 21 : Lésions d'histiocytose cutanée chez un chien Epagneul de 10 ans
(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup, Pr Didier Pin)



Figure 22 : Lésions d'histiocytose cutanée chez un chien d'arrêt allemand à poil dur mâle de 2 ans

(a) Gonflement marqué et dépigmentation du septum nasal donnant l'aspect de « nez de clown » (b) Nodules érythémateux coalescents au niveau du scrotum.

(Palmeiro et al., 2007)

Les lésions d'histiocytose systémique peuvent apparaître au niveau de la peau avec des sites de prédilection similaires à la forme cutanée et peuvent également toucher les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse, la rate, le foie, les poumons et les muqueuses oculaires et nasales. La principale différence avec la forme cutanée est la palpation de nœuds lymphatiques de tailles augmentées et l'implication d'un autre organe que la peau. Les signes cliniques varient selon la sévérité et l'étendue des lésions mais un abattement, une anorexie, une perte de poids, une conjonctivite ou une respiration ronflante sont des signes communs lors d'atteintes d'organes internes (Withrow et al., 2013). L'évolution clinique peut être ponctuée de phases de rémission parfois spontanées en particulier en début d'évolution (Moore, 2014).

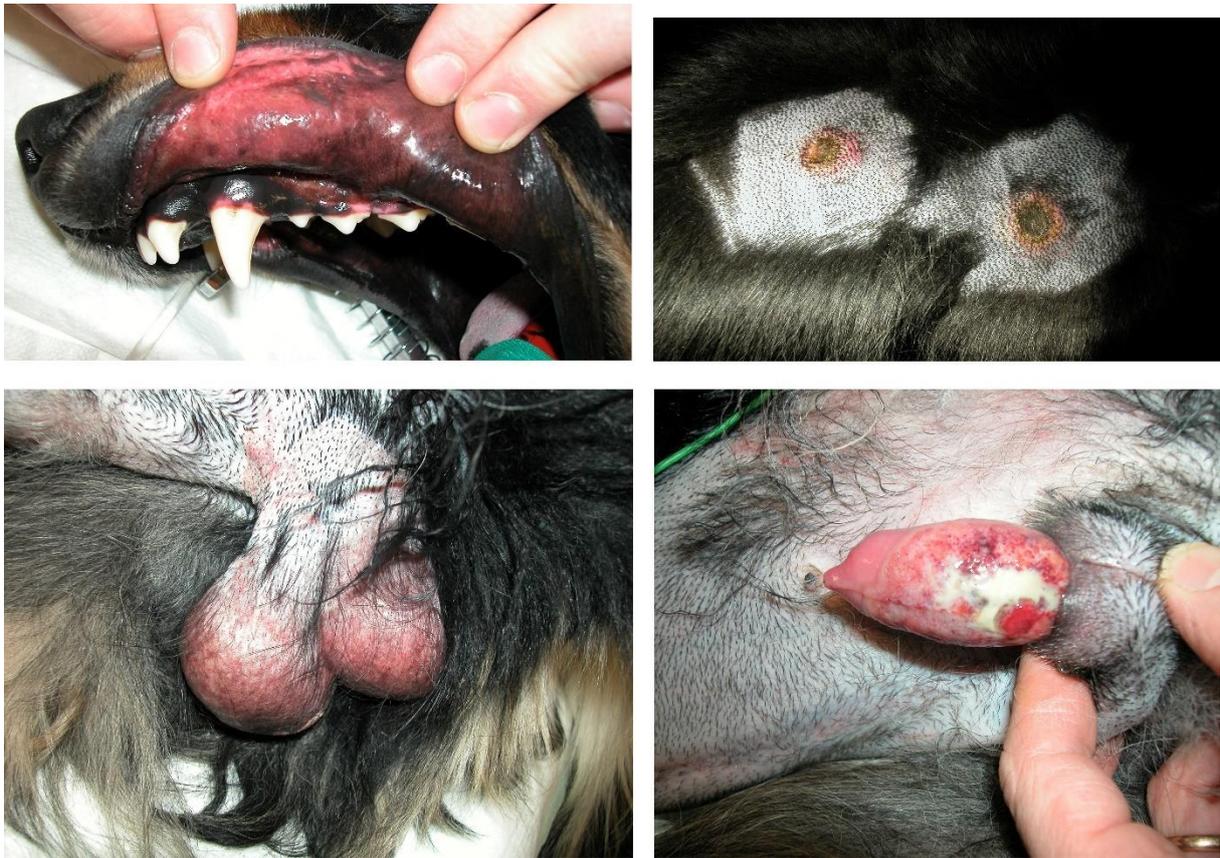


Figure 23 : Lésions cutanées et muqueuses d'histiocytose systémique chez une chien hovawart de 3,5 ans
(Unité de Pathologie Morphologique et Clinique, VetAgro Sup, Pr Didier Pin)

2) Examens complémentaires

a) Etude cytologique

D'un point de vue cytologique, les lésions d'histiocytoses cutanées présentent un mélange d'histiocytes réactifs et de lymphocytes matures. Les histiocytes se présentent sous la forme de grandes cellules pâles rondes à ovales au cytoplasme abondant et au noyau rond à réniforme. Un nombre variable de cellules inflammatoires peut être observé ainsi que de très rares cellules géantes ou figure d'érythrophagocytose (Miller, Muller, 2013).

Les lésions d'histiocytose systémique sont cytologiquement plus anormales. Le cytoplasme des histiocytes présents est abondant, granuleux et vacuolisé et des figures de mitoses anormales sont fréquentes. Dans certains cas, de nombreuses figures de phagocytoses de cellule de la lignée blanche ou rouge sont observables. Des cellules inflammatoires d'autres lignées sont également souvent observables comme des lymphocytes, des éosinophiles et des neutrophiles (Withrow et al., 2013)

b) Etude histologique

Histologiquement, les lésions d'histiocytose cutanée se présentent sous la forme d'infiltrats nodulaires à diffus du derme et du tissu sous-cutané. L'infiltrat touche préférentiellement le derme moyen à profond ainsi que le tissu sous-cutané et est caractérisé par le terme « Bottom-heavy lesion ». Celui-ci est constitué majoritairement

d'histiocytes pléomorphes à noyau rond à réniforme et au cytoplasme pâle et éosinophile abondant variablement vacuolisé. Les lymphocytes composent également près de la moitié des cellules de l'infiltrat avec un nombre variable de neutrophiles, d'éosinophiles et de cellules plasmiques. Des plages locales de nécrose peuvent être observées (Palmeiro et al., 2007). L'infiltration se caractérise également par une organisation angiocentrique voire angioinvasive des lésions formant ainsi des vascularites lympho-histiocytaires. Ces vascularites peuvent entraîner un infarctus des tissus environnant et contribuer à l'ulcération des lésions cutanées. Les lésions irradient des vaisseaux atteints et coalescent pour former des masses en particulier dans le derme profond et le pannicule sous-cutané (Gross et al., 2005 ; Miller, Muller, 2013).

Les lésions peuvent également toucher les nœuds lymphatiques drainant la peau. Les histiocytes infiltrent sélectivement le paracortex et les sinus. Lors de lésions sévères, le cortex ainsi que les travées lymphatiques et la capsule sont masqués par des infiltrations histiocytaires. Des infiltrations périganglionnaires sont également possibles (Palmeiro et al., 2007 ; Moore, 2014).

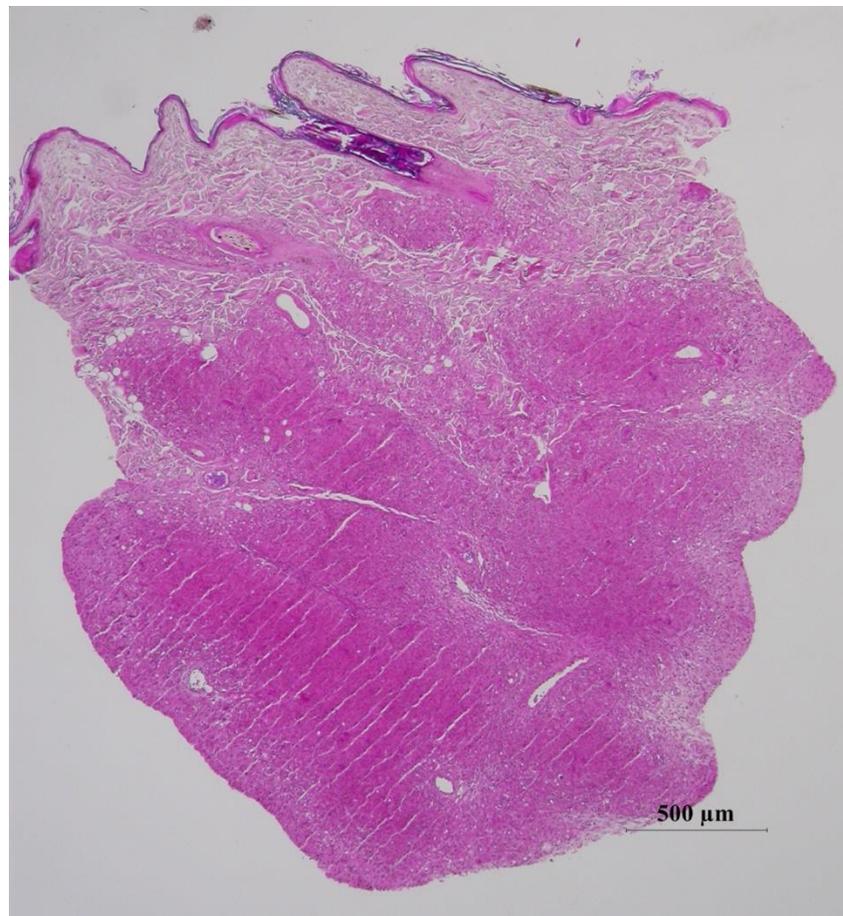


Figure 24 : Coupe histologique d'une lésion d'histiocytose cutanée montrant une atteinte du derme essentiellement profond et du tissu sous-cutané (Hémalum-Eosine, x2).
(Unite de Pathologie Morphologique et clinique, VetAgro Sup)

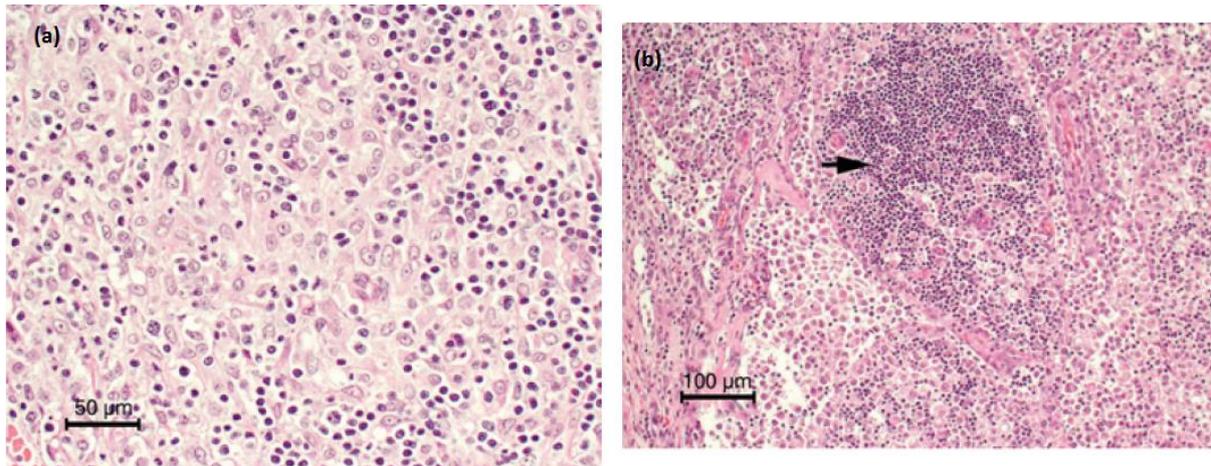


Figure 25 : Détails de coupes histologiques de lésions d'histiocytose réactionnelle (Hémalun-Eosine).

(a) Infiltrat cellulaire dermique : plages d'histiocytes au cytoplasme abondant avec présence de lymphocytes activés.

(b) Infiltrat cellulaire d'un nœud lymphatique : l'architecture normale du nœud lymphatique est effacée par les plages de cellules histiocytaires. Les cellules histiocytaires envahissent les sinusoides et partiellement le paracortex. La flèche indique un reliquat de follicule lymphoïde.

(Palmeiro et al., 2007)

Lors d'histiocytose systémique, les lésions cutanées sont similaires à l'histiocytose réactionnelle cutanée. Cependant d'autres organes peuvent être atteints et présenter des lésions angiocentriques où l'infiltration s'étend de façon à masquer les tissus environnants. Les lésions peuvent n'être que microscopiques mais peuvent également être présentes sous forme de masses (Moore, 2014).

c) *Etude immunophénotypique*

L'étude immunophénotypique des cellules observées permet d'établir le diagnostic de certitude des histiocytoses réactionnelles. L'immunophénotype des histiocytes est le même lors des formes cutanées et systémiques. Sur des coupes fraîches ou congelées, les marqueurs propres aux cellules dendritiques interstitielles comme CD1a, CD11c/CD18, CMH II et CD90 (Thy-1) peuvent être mis en évidence. Les histiocytes réactionnels expriment également CD4, un marqueur de l'activation des cellules dendritiques. Contrairement aux tumeurs d'origines langheransiennes, les histiocytes n'expriment pas la cadhérine E. Cependant, CD1a, CD4 et CD11c ne peuvent être mis en évidence à partir de sections de tissus fixées au formol contrairement à CD90, CD18 et le CMH II (Moore, 2014 ; Raskin, 2016). L'étude de coupes fraîches ou congelées est donc nécessaire afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

3) Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des histiocytoses réactionnelles fait intervenir de nombreux désordres prolifératifs cutanés et/ou systémiques dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant.

Affection	Clinique	Histologie Immunohistochimie
Histiocytose réactionnelle	<p>Cutanée : Nodules cutanés et sous-cutanés multiples fermes et non prurigineux, souvent érythémateux et parfois ulcérés Tête, tronc, extrémités, périnée, scrotum</p> <p>Systémique : Signes cutanés, lymphadénopathie et/ou signes non spécifiques</p>	<p>Lésions « bottom heavy » (derme moyen à profond) peu organisées → ≠ granulome Population cellulaire mixte : cellules dendritiques interstitielles activées et lymphocytes à infiltration angiocentrique Population lymphocytaire inflammatoire → Différenciation avec les lymphomes par étude de la clonalité des lymphocytes (PCR sur le réarrangement du récepteur γ des cellules T)</p> <p>CD1a+, CD4+, CD90(Thy-1)+, CD11c+/CD18+, CMH II+</p>
Lymphome cutané à cellules T non-épithélotrope vasotropique/angiotropique (Granulomatose lymphomatoïde)	<p>Rare, chiens généralement âgés Nodules cutanés et sous-cutanés récurrents/ plaques noirâtres fluctuantes évoluant vers des ulcères avec perte de matière. Face, jonctions cutanéomuqueuses, tronc Possible détresse respiratoire (atteinte pulmonaire)</p>	<p>Population cellulaire pléomorphe montrant des figures de réponse inflammatoire granulomateuse angiocentrique Grandes cellules pléomorphes à cytoplasme clair et au noyau irrégulier, figures mitotiques observables avec une vasoinvasion Agrégats tumoraux angiocentriques et multinodulaires coalescents en un infiltrat diffus du derme profond et du sous-cutané Plages de nécrose ischémique sous les zones ulcérées</p> <p>Immunophénotype de cellules T : CD3+/CD8+</p>
Histiocytose cutanée langheransienne	<p>Chiens jeunes Prédisposition des Shar Peï Nodule ou masses multiples souvent rougeâtres, alopeciques voire ulcérées Lymphadénopathie et signes non spécifiques possibles Partie antérieure du corps, jonctions cutanéomuqueuses</p>	<p>Infiltration dermique non-encapsulée de type « top-heavy » par de nombreuses cellules rondes Population cellulaire homogène Cytoplasme abondant, noyaux ronds, ovales ou indentés, anisocaryose et cellules multinucléées possibles Index mitotique élevé, mitoses possiblement anormales</p> <p>Positif à : CD1, CD11c/CD18, CD45, CMH II, cadhérine E et au lysozyme</p>
Mastocytome cutané	<p>Tumeur cutanée la plus fréquente Papule, nodule ou masse pédonculée rarement multiples Tronc, périnée et membres Signes cliniques d'ulcération gastrique ou duodénale ou de coagulopathie possible lors de la libération du contenu des granules mastocytaires</p>	<p>Cellules rondes à noyaux ronds Granules cytoplasmique basophiles (peu visibles au grade III)</p> <p>Positif à la coloration au bleu de toluidine, à la chymase et à la triptase</p>

Tableau XII : Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytoses réactionnelles cutanées et systémiques

(d'après Gross et al., 2005 ; Bonagura, Kirk, 2008 ; Keller, Moore, 2012 ; Miller, Muller, 2013)

Affection	Clinique	Histologie Immunohistochimie
Dermatites nodulaires granulomateuses/pyogranulomateuses DONT :	Papules, nodules ou plaques suppurées ou non Etiologie très variée (causes septiques et non septiques)	Nombreux macrophages et cellules dendritiques associés à un nombre variable de lymphocytes et de neutrophiles Formation de granulomes : Tumeur de nature inflammatoire riche en tissu conjonctif, en vaisseaux et en cellules inflammatoires
Xanthome cutané	Associé à des anomalies secondaires du métabolisme des lipides Très rare chez les chiens Papules jaunâtres et nodules multiples Tête, membres, queue, abdomen	Infiltrations histiocytaires nodulaires à diffuses avec présence de lymphocytes, d'éosinophiles, de neutrophiles et de cellules plasmatiques Accumulation de lipides extra-cellulaires
Sarcoïdose canine	Papules, plaques et nodules érythémateux non prurigineux Peau (atteinte des poumons, nœuds lymphatiques, yeux aussi décrits chez l'humain) Partie crâniale du corps	Lésions de « granulomes nus » : infiltrats lymphoïdes éparse Lésions dominées par les macrophages et les cellules épithélioïdes (cellules de grande taille à cytoplasme éosinophilique abondant et à limites indistinctes, à noyau clair, allongé et à chromatine fine) Lésions au niveau du derme superficiel et moyen et touchant parfois le sous-cutané

Tableau XII(suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytoses réactionnelles cutanées et systémiques

(d'après Gross et al., 2005 ; Bonagura, Kirk, 2008 ; Keller, Moore, 2012 ; Miller, Muller, 2013)

4) Traitement

La forme cutanée répond généralement assez bien aux traitements immunosuppresseurs et des régressions spontanées des lésions sont possibles. L'exérèse chirurgicale peut être efficace dans une minorité des cas mais les lésions réapparaissent généralement à d'autres localisations. Environ 50% des cas d'histiocytoses réactionnelles cutanées répondent positivement à une corticothérapie à dose immunosuppressive. La majorité de ces cas nécessite cependant un traitement continu tout au long de leur vie afin d'éviter les récives même si une rémission complète a été décrite après administration intra-lésionnelle de corticoïdes (Leblanc, 2011 ; Withrow et al., 2013). Des rémissions spontanées peuvent également être observées dans certains cas bien que les récives soient fréquentes. Les traitements sur le long terme pouvant être mis en place afin de prévenir les récives sont multiples, mais une étude menée sur 32 chiens présentant une rémission complète des lésions après leur traitement initial a montré récemment que l'association de tétracycline et de niacinamide était une option efficace en phase de maintenance. Cette étude a également montré que les chiens présentant une histiocytose cutanée avec des lésions au niveau de la truffe sont atteints d'une forme plus agressive que les autres formes cutanées avec un risque de récive plus élevé. Lors des cas réfractaires à

la corticothérapie, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs comme le léflunomide, l'azathioprine ou la ciclosporine A associée au kétoconazole se sont montrés efficaces (Palmeiro et al., 2007).

Lors d'histiocytose réactionnelle systémique, les lésions peuvent régresser et réapparaître aléatoirement mais aucune rémission complète spontanée n'est décrite. Celle-ci nécessite généralement des traitements à long terme. Contrairement à la majorité des cas d'histiocytose réactionnelle cutanée, la corticothérapie immunosuppressive est inefficace (Leblanc, 2011). Un contrôle à long terme peut cependant être obtenu grâce à des traitements à base d'azathioprine, de ciclosporine A ou de léflunomide (Withrow et al., 2013).

5) Pronostic

Le pronostic de la forme cutanée est assez bon si un traitement efficace est mis en place. Ce pronostic peut devenir réservé car la progression de cette affection tend à ne plus répondre à la corticothérapie ni aux différents traitements immunosuppresseurs avec le temps (Moore, 2014 ; Leblanc, 2011).

Le pronostic de la forme systémique est quant à lui réservé car malgré la possibilité de phases de rémissions lorsqu'un traitement efficace est mis en place, les récurrences sont fréquentes et la majorité des chiens sont euthanasiés suite à des récurrences répétées entraînant des états cliniques compliqués et/ou une réponse aux traitements plus discrète avec le temps (Miller, Muller, 2013).

Partie III : Réalisation de fiches pratiques concernant les proliférations histiocytaires canines

I. Réalisation des fiches

Lors de cette partie nous reprendrons les différents points évoqués dans les parties précédentes afin de réaliser des fiches aisément consultables lors de la pratique de la médecine vétérinaire. Le but de ces fiches est de réaliser une synthèse concernant les proliférations histiocytaires afin d'apporter au lecteur qu'est le vétérinaire praticien, les informations cliniques majeures concernant celles-ci.

Les premières fiches présentent toutes les proliférations précédemment décrites dans ce travail séparément afin de permettre au lecteur de retrouver les informations essentielles concernant la clinique ainsi que la prise en charge recommandée pour celles-ci. Ces informations sont synthétisées afin d'être accessibles en une lecture rapide de deux pages au maximum pour chaque entité.

Les fiches présentées en seconde partie ont plutôt une visée comparative entre les différentes proliférations histiocytaires afin de les différencier plus facilement lorsque des doutes persistent au niveau du diagnostic.

II. Fiches pratiques par type de proliférations

A) *Histiocytome cutané canin*

Définition : Tumeur cutanée bénigne commune issue des cellules de Langherans.

Commémoratifs : Jeunes chiens (<3 ans) sans prédisposition raciale.

Signes cliniques : Nodule solitaire localisé au niveau de partie crâniale du corps. Masse à croissance rapide (1 à 4 semaines).

Diagnostic différentiel :

- Tumeurs cutanées à cellules rondes : mastocytome cutané, lymphosarcome, mycosis fungoïde, plasmocytome, tumeur vénérienne transmissible canine
- Mélanome amélanotique
- Carcinome des cellules de Merkel

Examens à réaliser :

- Cytologie : Grandes cellules rondes à noyaux ronds à réniformes et au cytoplasme légèrement basophile abondant. Présence de plus ou moins nombreux lymphocytes selon le stade de régression.

- Histologie, immunohistochimie : Plages d'histiocytes infiltrant le derme superficiel voire l'épiderme (lésions caractérisées de « Top heavy »). Atypies cellulaires très rares, index mitotique souvent élevé. Infiltrations lymphocytaires plus ou moins importantes, depuis la périphérie des lésions vers le centre, accompagnées de zones de nécrose lors des stades de régression avancés.

Immunophénotype de cellules de Langherans (CD1+, CD11c/CD18+, CMH II+, langérine +).

Traitement : Retrait de la masse par chirurgie ou cryothérapie si celle-ci est gênante ou ne régresse pas.

Pronostic : Très bon, régression spontanée en quelques semaines à quelques mois.

B) Histiocytose langheransienne

Définition : Tumeurs cutanées à systémiques peu fréquentes issues des cellules de Langherans.

Commémoratifs : Chiens jeunes. Surreprésentation des Shar-Pei.

Signes cliniques : Nodules multiples pouvant coalescer en masses cutanées d'apparence rougeâtre et fréquemment accompagnés d'alopecie ou d'ulcération. Lésions pouvant être similaires à des histiocytomes multiples mais atteinte des jonctions cutané-muqueuses possible. Dissémination aux organes internes possible avec atteinte des nœuds lymphatiques dans un premier temps.

Diagnostic différentiel :

- Tumeurs cutanées multiples à cellules rondes : mastocytome cutané multiple, lymphosarcome, mycosis fungoïde, tumeur vénérienne transmissible canine
- Mélanome amélanotique
- Carcinome des cellules de Merkel

Examens à réaliser :

- Cytologie (masses cutanées +/- systémiques + NL) : Grandes cellules rondes à noyaux ronds à réniformes et au cytoplasme légèrement basophile abondant. Présence de plus ou moins nombreux lymphocytes selon le stade de régression.

- Histologie, immunohistochimie : Plages d'histiocytes infiltrant le derme superficiel voire l'épiderme (lésions caractérisées de « Top heavy »). Atypies cellulaires communes (anisocaryose, cellules multinucléées), index mitotique souvent élevé, figures de mitoses parfois anormales. Infiltrations lymphocytaires plus ou moins importantes, depuis la périphérie des lésions vers le centre, accompagnées de zones de nécrose lors des stades de régression avancés.

Immunophénotype de cellules de Langherans (CD1+, CD11c/CD18+, CMH II+, langérine +).

Traitement : Aucun à ce jour en dehors de traitements symptomatiques et la prise en charge des complications dues à l'ulcération des lésions.

Pronostic : Réserve en cas de forme cutanée exclusive. Régression possible des lésions à long terme mais euthanasie souvent envisagée avant la rémission complète en raison des nombreuses complications et du caractère ulcératif des lésions.

Pronostic assombri en cas de lésions systémiques ou ganglionnaires (aucune régression spontanée encore décrite lors de cas avec atteinte des nœuds lymphatiques).

C) *Sarcome histiocytaire localisé*

Définition : Tumeurs malignes issues des cellules dendritiques interstitielles localisée à un seul organe voire également aux nœuds lymphatiques associés.

Commémoratifs : Chiens de plus de 3 ans. Prédisposition des Bouviers Bernois, des Flat-Coated Retrievers et des Rottweilers. Augmentation du risque d'apparition de la forme péri-articulaire chez les chiens présentant ou ayant présenté un épisode articulaire traumatique.

Signes cliniques :

- Forme cutanée : Masses cutanées et/ou sous-cutanées souvent multiples
- Forme péri-articulaire : Boiterie
- Autres formes : Signes cliniques non spécifiques tels que l'abatement, l'anorexie, la perte de poids, la toux, les vomissements ou une lymphadénopathie selon l'organe touché. Signes neurologiques possibles en cas d'atteinte du SNC.

Diagnostic différentiel :

- Forme cutanée : lymphomes cutanés, mélanome amélanotique, histiocytose langheransienne, histiocytose réactive cutanée
- Forme péri-articulaire : sarcomes des cellules synoviales
- Autres formes : sarcomes des tissus mous, granulomatose pulmonaire lymphomatoïde canine

Examens à réaliser :

- Cytologie : Grandes cellules rondes aux noyaux ronds à réniformes, cytoplasme abondant, légèrement basophile et vacuolisé. Anisocytose et anisocaryose fréquentes et cellules multinucléées possibles. Index mitotique élevé. Figures d'érythrophagocytose possibles.

- Histologie, immunohistochimie : Plages d'histiocytes néoplasiques présentant des atypies cellulaires marquées. Cellules rondes à fusiforme. Index mitotique élevé. Possibles figures de phagocytoses de cellules des lignées blanche et/ou rouge.

Immunophénotype de cellules dendritiques interstitielles (CD1+, CD11c/CD18+, CMH II+).

- Radiographies : 3 vues thoraciques (2 profils et 1 face) afin de détecter une éventuelle dissémination. Radiographies des articulations touchées en cas de forme péri-articulaire.

- Echographie abdominale : Examen des organes abdominaux en vue d'une détection d'éventuelles masses ou organomégalie montrant une dissémination des tumeurs.

Permet la réalisation de prélèvements échoguidés des lésions potentiellement observées.

Traitement : Exérèse chirurgicale de la tumeur avec réalisation de marges larges. Chimiothérapie (lomustine +/- doxorubicine) et/ou radiothérapie.

Pronostic : Réservé. Pronostic de la forme péri-articulaire légèrement meilleur que lors d'atteinte d'autres localisations avec une médiane de survie d'environ 1 an. Progression des lésions assez rapide vers une forme disséminée en cas d'absence de traitement efficace.

D) Sarcome histiocytaire disséminé

Définition : Tumeurs malignes issues des cellules dendritiques interstitielles s'étant disséminées à des organes au-delà des nœuds lymphatiques drainant le site de lésion primaire.

Commémoratifs : Chiens de plus de 3 ans. Prédisposition des Bouviers Bernois, des Flat-Coated Retrievers et des Rottweilers.

Signes cliniques : Nombreux signes cliniques non spécifiques différents selon les organes touchés.

Signes les plus fréquemment observés : abattement, anorexie, perte de poids.

Autres signes : masses, boiterie, toux, vomissements, lymphadénopathie.

Signes neurologiques possibles en cas d'atteinte du SNC.

Diagnostic différentiel :

- Lymphomes multicentriques à grandes cellules
- Autres sarcomes ayant métastasé
- Histiocytose réactive systémique
- Sarcome histiocytaire hémophagocytaire

Examens à réaliser :

- Examens sanguins : Anémie modérée généralement non régénérative, leucocytose neutrophilique, thrombocytopenie, marqueurs hépatiques augmentés, hyperferritinémie, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie, hypercalcémie.

- Radiographies thoraciques : Opacification pulmonaire interstitielle diffuse avec des plages d'opacité liquidienne et/ou des masses focales ou multifocales. Possibilité de détection d'une lymphadénopathie en zone sternale, médiastinale crâniale et/ou trachéobronchique.

- Echographie abdominale : Hépatomégalie, splénomégalie, échogénicité hétérogène du foie et/ou de la rate ou des nodules discrets voire des masses au niveau de ces organes fréquents.

Permet la réalisation de prélèvements échoguidés.

- Cytologie : Grandes cellules rondes aux noyaux ronds à réniformes, cytoplasme abondant, légèrement basophile et vacuolisé. Anisocytose et anisocaryose fréquentes et cellules multinucléées possibles. Index mitotique élevé. Figures d'érythrophagocytose possibles.

- Histologie, immunohistochimie : Plages d'histiocytes néoplasiques présentant des atypies cellulaires marquées. Cellules rondes à fusiforme. Index mitotique élevé. Possibles figures de phagocytoses de cellules des lignées blanche et/ou rouge.

Immunophénotype de cellules dendritiques interstitielles (CD1+, CD11c/CD18+, CMH II+).

Traitement : Chimiothérapie (Iomustine +/- doxorubicine) associée ou non à une radiothérapie.

Pronostic : Sombre à très sombre selon l'étendue des lésions.

E) Sarcome histiocytaire hémophagocytaire

Définition : Prolifération maligne issue des macrophages de la pulpe rouge de la rate et de la moelle osseuse.

Commémoratifs : Chiens de plus de 3 ans. Prédisposition des Bouviers Bernois, des Retrievers et des Rottweilers.

Signes cliniques : Muqueuses pâles sans ictère, tachypnée, tachycardie, abattement, adénomégalie.

Diagnostic différentiel :

- Leucémie des cellules dendritiques (forme leucémique de SHD)
- Anémie hémolytique auto-immune
- Syndrome de Evans

Examens à réaliser :

- Examens sanguins : Anémie régénérative, leucocytose, thrombocytopénie, hypoalbuminémie, hypocholestérolémie. Test de Coombs direct négatif et temps de céphaline activée augmenté.

- Echographie abdominale : Splénomégalie avec infiltrations diffuses, possible infiltration hépatiques et lymphadénopathies.

- Cytologie (prélèvements sur rate et/ou moelle osseuse) : Macrophages très pléomorphes présentant des figures d'érythrophagocytose.

- Histologie, immunohistochimie : Infiltration diffuse de la pulpe rouge de la rate ou de la moelle osseuse par des macrophages. Nombreuses figures d'érythrophagocytose. Atypies cellulaires fréquentes au niveau de la rate.

Immunophénotype de macrophages (CD1a +/-, CD11d/CD18+, CMH II+, lysozyme+).

Traitement : Aucun traitement efficace n'a encore été décrit à ce jour. Il est recommandé de tenter une chimiothérapie à la lomustine lors d'essais thérapeutiques.

Pronostic : Très sombre, temps de survie allant de quelques jours à 1 ou 2 mois.

F) Histiocytose réactionnelle cutanée

Définition : Prolifération probablement dysimmunitaire issue des cellules dendritiques interstitielles activées n'impliquant que la peau et rarement les nœuds lymphatiques associés.

Commémoratifs : Chiens de 2 à 11 ans sans prédisposition raciale.

Signes cliniques : Nodules à masses cutanés ou sous-cutanés multiples souvent croûteux et dépigmentés généralement non prurigineux avec ulcération possible. Régression et réapparition spontanées des lésions communes. Atteinte de la face, du cou, du tronc, de l'extrémité des membres, du périnée et du scrotum. Forme intermédiaire entre les formes cutanée et systémique lors d'atteinte de la truffe (« nez de clown ») avec un comportement plus agressif que la forme cutanée classique.

Diagnostic différentiel :

- Sarcome histiocytaire (forme cutanée)
- Histiocytose langerhansienne
- Lymphome cutané à cellules T non-épithéiotrope vasotrope
- Mastocytomes cutanés multiples
- Dermatitis nodulaires granulomateuses

Examens à réaliser :

- Cytologie : Mélange d'histiocytes réactifs (grandes cellules rondes à ovales à noyau rond à réniforme et au cytoplasme pâle et abondant) et de cellules inflammatoires (principalement des lymphocytes).

- Histologie : Infiltrats nodulaires à diffus du derme moyen à profond voire du tissu sous-cutané (lésions dites « Bottom-heavy »). Population cellulaire mixte, environ 50% d'histiocytes et 50% de lymphocytes ainsi que d'autres cellules inflammatoires. Infiltrats angiocentriques voire vaso-invasifs pouvant créer des vascularites lympho-histiocytaires accompagnées de zones de nécroses ischémiques.

Immunophénotype de cellules dendritiques interstitielles activées (CD1a+, CD4+, CD11c/CD18+, CD90(Thy-1)+, CMH II+).

Traitement :

- Initial : prednisolone (0,5 à 2mg/kg) efficace dans 50% des cas. Traitement à base d'azathioprine ou d'une association tétracycline/niacinamide en complément d'une corticothérapie ou seuls possibles. Dans les cas réfractaires à la corticothérapie, envisager l'utilisation de léflunomide, de ciclosporine A associée au kétoconazole.

- Maintenance : associations tétracycline/niacinamide, ciclosporine/kétoconazole, azathioprine et/ou prednisolone.

Pronostic : Bon à réservé. Rémission complète des lésions fréquente mais mise en place d'une résistance à la corticothérapie et aux différents traitements commune. Temps de survie de plusieurs mois à plusieurs années selon les cas. Rémission spontanée des lésions possible dans de rares cas.

G) Histiocytose réactionnelle systémique

Définition : Prolifération probablement dysimmunitaire issue des cellules dendritiques activées pouvant impliquer la peau ainsi que des organes internes.

Commémoratifs : Chiens de 3 à 9 ans. Prédisposition des Rottweilers, Irish Wolfhounds, Golden retrievers et Labradors.

Signes cliniques : Nodules à masses cutanés ou sous-cutanés multiples souvent croûteux et dépigmentés généralement non prurigineux avec ulcération possible associées à une adénomégalie périphérique voire une atteinte de l'état général. Phases de rémissions spontanées communes en début d'évolution. Atteinte de la face, de la truffe, du cou, du tronc, de l'extrémité des membres, du périnée et du scrotum, des nœuds lymphatiques, de la moelle osseuse, de la rate, du foie, et des muqueuses oculaires et nasales. Signes cliniques non spécifiques en cas d'atteinte d'organes internes (abattement, anorexie, perte de poids, respiration ronflante, ...).

Diagnostic différentiel :

- Sarcome histiocytaire disséminé
- Histiocytose langheransienne disséminée
- Sarcoïdose canine

Examens à réaliser :

- Radiographies thoraciques : Opacification pulmonaire interstitielle diffuse avec des plages d'opacité liquidienne et/ou des masses focales ou multifocales. Détection possible d'une lymphadénopathie en zone sternale, médiastinale crâniale et/ou trachéobronchique.

- Echographie abdominale : Examen des organes abdominaux en vue d'une détection d'éventuelles masses ou organomégalies montrant une dissémination des foyers de proliférations.

Permet également de réaliser des prélèvements échoguidés.

- Cytologie : Mélange d'histiocytes réactifs (grandes cellules rondes à ovales à noyau rond à réniforme et au cytoplasme pâle et abondant) et de cellules inflammatoires (principalement des lymphocytes, des éosinophiles et des neutrophiles). Figures de mitoses anormales fréquentes.

- Histologie, immunohistochimie : Infiltrats nodulaires à diffus du derme moyen à profond voire du tissu sous-cutané (lésions dites « Bottom-heavy ») au niveau cutané. Population cellulaire mixte, environ 50% d'histiocytes et 50% de lymphocytes ainsi que d'autres cellules inflammatoires. Infiltrats angiocentriques voire angio-invasifs pouvant créer des vascularites lympho-histiocytaires accompagnées de zones de nécroses ischémiques pouvant cacher l'architecture normale des tissus.

Immunophénotype de cellules dendritiques interstitielles activées (CD1a+, CD4+, CD11c/CD18+, CD90(Thy-1)+, CMH II+).

Traitement : Traitement immunosuppresseur à base d'azathioprine, de ciclosporine A et/ou de léflunomide.

Pronostic : Réserve à sombre selon la réponse au traitement.

III. Fiches comparatives des proliférations histiocytaires

A) Proliférations histiocytaires cutanées

	Histiocytome	HLC	SHL	HCC
Epidémiologie	<3 ans Ø prédisposition raciale	Ø prédisposition raciale mais surreprésentation des Shar Pei	>3 ans Bouvier bernois, flat coated/golden retrievers, rottweilers	2 à 11 ans Ø prédisposition raciale
Localisation	Tête, partie antérieure du corps	Partie antérieure du corps, jonctions cutané-muqueuses	Tête, tronc, extrémités, périnée, scrotum	Tête, tronc, extrémités des membres
Aspect	Nodule solitaire	Nodules ou masses multiples érythémateuses, alopecique voire ulcérées	Nodules ou masses multiples	Nodules multiples accompagnés de croûtes ou de dépigmentation
Cytologie	Grandes cellules rondes Lymphocytes +/-	Grandes cellules rondes	Grandes cellules rondes Anisocytose, anisocaryose	Grandes cellules rondes Lymphocytes +
Histologie	« Top-heavy lesion » Plages d'histiocytes Peu d'atypies cellulaires Index mitotique élevé Lymphocytes +/-	« Top-heavy lesion » Plages d'histiocytes Atypies cellulaires Atteinte des NL possible Index mitotique élevé	Plages d'histiocytes rond et/ou fusiformes Atypies cellulaires (cellules géantes multinucléées) Index mitotique élevé	« Bottom-heavy lesion » Infiltrat vasocentrique vasoinvasif
Malignité	Non	+/-	Oui	Non
Pronostic	Très bon	Réservé	Réservé, métastases fréquentes	Bon à réservé selon la réponse au traitement

Tableau XIII : Comparaison des proliférations histiocytaires cutanées

B) Proliférations histiocytaires systémiques

	HLC	SH	SHH	HSC
Epidémiologie	∅ prédisposition raciale mais surreprésentation des Shar Pei	>3 ans Bouvier bernois, flat coated/golden retrievers, rottweilers	>3 ans Bouvier bernois, retrievers, rottweilers	3 à 11 ans Grandes races Prédisposition familiale apparente
Localisations	Peau, jonctions cutanéomuqueuses, NL, poumons, rate, foie	Un à plusieurs organes atteints parmi : peau, rate, foie, poumons, articulations, NL, cerveau, moelle osseuse	Rate, moelle osseuse, NL, poumons, foie	Jonctions cutanéomuqueuses, muqueuse oculaire et nasale, NL, poumons, rate, foie, moelle osseuse
Signes cliniques / Détection	Nodules à masses cutanées associées à une adénomégalie voire une atteinte de l'état général	Signes non spécifiques dépendant du ou des organes touchés Abattement, anorexie, boiterie, troubles neurologiques, masses, toux, ...	Muqueuses pâles sans ictère, abattement, adénomégalie, Splénomégalie diffuse avec d'éventuelles masses mal définies, anémie hémolytique	Nodules cutanés, ulcérations cutanéomuqueuses Anorexie, perte de poids, respiration ronflante, conjonctivite, adénomégalie, Phases de rémission spontanées
Cytologie	Grandes cellules rondes	Grandes cellules rondes à fusiformes Anisocytose, anisocaryose Figures mitotiques Erythrophagocytose	Macrophages spléniques atypiques Erythrophagocytose	Grandes cellules rondes Lymphocytes + Mitoses atypiques et phagocytose possibles
Histologie	Plages d'histiocytes Atypies cellulaires Atteinte des NL possible Index mitotique élevé	Plages d'histiocytes rond et/ou fusiformes Atypies cellulaires (cellules géantes multinucléées) Index mitotique élevé	Infiltration diffuse de la rate et/ou de la moelle osseuse Erythrophagocytose	Population cellulaire mixte (histiocytes et lymphocytes) Infiltration angiocentrique
Autres examens (autres que radiographie thoracique et échographie abdominale)		Analyses sanguines : Leucocytose Thrombocytopenie PAL, ALAT ↗ Albumine ↘ Hypercalcémie et hyperferritinémie possibles	Analyses sanguines : Anémie hémolytique régénérative Thrombocytopenie Leucocytose Protéines totales ↘ Albumine ↘ Cholestérol ↘ Bilirubine ↗ PTT ↗ Test de Coombs direct : Négatif	
Malignité	+/-	Oui	Oui	Non
Pronostic	Réservé	Sombre à très sombre	Très sombre	Réservé à sombre selon la réponse au traitement

Tableau XIV : Comparaison des proliférations histiocytaires systémiques

C) Différenciation des proliférations histiocytaires

Type de tumeur histiocytaire	Marqueurs immunohistochimiques		Population cellulaire associée
	Forte expression	Expression variable	
Histiocytome et HLC	<u>CD1</u> , <u>CD11c</u> /CD18, <u>CMH II</u> , CD45, langérine	<u>CD11b</u> , lysozyme, cadhérine E	Cellules de Langherans
SHH	CD11d /CD18, <u>CMH II</u> , lysozyme	<u>CD1a</u>	Macrophages
SHL et SHD	<u>CD1</u> , <u>CD11c</u> /CD18, <u>CMH II</u>		CDi
HCC et HSC	<u>CD1a</u> , CD4 , <u>CD11c</u> /CD18, CD90 (Thy-1) , <u>CMH II</u>		CDi activées

Les marqueurs soulignés correspondent à ceux ne pouvant être mis en évidence que sur tissu frais ou congelés. Les marqueurs en **gras** correspondent à des marqueurs importants pour la différenciation des différentes lignées histiocytaires.

Tableau XV : Immunophénotypes des histiocytes lors de proliférations histiocytaires

CONCLUSION

Nous avons donc vu que le terme de cellule histiocytaire regroupe un large panel de cellules immunitaires réparties dans l'ensemble de l'organisme et celles-ci jouent un rôle immunitaire important. Aujourd'hui, la physiologie des cellules histiocytaires saines est assez bien connue mais des progrès sont encore à réaliser quant à la connaissance de leurs différents dysfonctionnements. Aujourd'hui la connaissance des différentes lignées cellulaires a permis l'identification précise de plusieurs désordres majeurs ainsi que leur population cellulaire d'origine. Ces connaissances ont également permis de déterminer certains schémas pathogéniques globaux et donc des traitements adaptés à ces différentes entités cliniques, même si leur efficacité reste aléatoire dans certaines situations.

Ce travail a également permis de réaliser des fiches pratiques permettant d'avoir accès facilement et rapidement aux connaissances générales actuelles concernant les proliférations histiocytaires identifiées à ce jour. Ces fiches ont pour vocation à aider le vétérinaire praticien à identifier ces différentes entités et à en comprendre leur nature, leur comportement, leur pronostic et leurs possibilités thérapeutiques. En effet, les proliférations histiocytaires restent mal connues et peuvent être sources d'inquiétudes tant pour le praticien que le propriétaire du chien.

Malgré les nombreuses avancées concernant les désordres histiocytaires ces dernières années, les mécanismes pathogéniques restent encore mal compris. La connaissance parfaite de ces mécanismes pourrait permettre de mettre en place des traitements plus efficaces qu'actuellement en ce qui concerne les pathologies les plus agressives dont les traitements n'ont pas une efficacité suffisante. Actuellement, les objectifs principaux en matière de recherche concernant les désordres histiocytaires sont le développement de marqueurs diagnostiques plus sensibles et spécifiques pouvant être utilisés en routine ainsi que l'étude génomique des différentes tumeurs histiocytaires afin de comprendre l'origine et les variations entre les expressions cliniques de ces tumeurs. Ces études des mécanismes transcriptionnels et traductionnels pourraient également permettre le développement de nouvelles thérapies ciblées plus efficaces que les thérapies employées actuellement.

Une meilleure connaissance des désordres histiocytaires canins peut également passer par l'identification d'analogies avec les pathologies d'origine histiocytaire décrites chez l'Homme et réciproquement.

Thèse de M MINARD Nicolas

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire

Dr ANTOIN TOUTEREAU

Le Président de la thèse

Pr Jean-Yves BLAY

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 09 NOV. 2016

Pour Le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur Pierre COLHAT

Le Directeur général
VetAgro Sup

VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

1 Avenue Bourgelat
69623 VILLEURBANNE
Tél : 04 72 43 10 00



Bibliographie :

ABADIE, Jérôme, HÉDAN, Benoit, CADIEU, Edouard, DE BRITO, Clotilde, DEVAUCHELLE, Patrick, BOURGAIN, Catherine, PARKER, Heidi G., VAYSSE, Amaury, MARGARITTE-JEANNIN, Patricia, GALIBERT, Francis, OSTRANDER, Elaine A. et ANDRÉ, Catherine, 2009. Epidemiology, Pathology, and Genetics of Histiocytic Sarcoma in the Bernese Mountain Dog Breed. In : *Journal of Heredity*. 2009. Vol. 100, n° Suppl 1, p. S19-S27. DOI 10.1093/jhered/esp039.

AFFOLTER, V. K. et MOORE, P. F., 2000. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. In : *The American Journal of Dermatopathology*. février 2000. Vol. 22, n° 1, p. 40-48.

AFFOLTER, V. K. et MOORE, P. F., 2002. Localized and Disseminated Histiocytic Sarcoma of Dendritic Cell Origin in Dogs. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 janvier 2002. Vol. 39, n° 1, p. 74-83. DOI 10.1354/vp.39-1-74.

AFFOLTER & MOORE, 2002. Histiocytes in skin diseases. In : *Advances in veterinary dermatology*. S.l. : Blackwell. p. 111-130.

ALLISON, Robin W., BRUNKER, Jill D., BRESHEARS, Melanie A., AVERY, Anne C., MOORE, Peter F., AFFOLTER, Verena K. et VERNAU, William, 2008. Dendritic cell leukemia in a Golden Retriever. In : *Veterinary Clinical Pathology*. juin 2008. Vol. 37, n° 2, p. 190-197. DOI 10.1111/j.1939-165X.2008.00042.x.

BAINES, S. J., MCINNES, E.F. et MCCONNELL, I., 2008. E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. In : *Veterinary Record*. 2008. Vol. 16, p. 509-513.

BONAGURA, John D. et KIRK, Robert Warren, 2008. *Kirk's current veterinary therapy. XIV*. Philadelphia, Pa. : Elsevier Saunders. ISBN 978-0-7216-9497-9.

CANNON, C., BORGATTI, A., HENSON, M. et HUSBANDS, B., 2015. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. In : *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2015. Vol. 56, n° 7, p. 425-429. DOI 10.1111/jsap.12354.

CHANDRA, A. M. S. et GINN, P. E., 1999. Primary Malignant Histiocytosis of the Brain in a Dog. In : *Journal of Comparative Pathology*. juillet 1999. Vol. 121, n° 1, p. 77-82. DOI 10.1053/jcpa.1998.0296.

CHEVILLE, Norman F., 2009. *Ultrastructural pathology: the comparative cellular basis of disease*. 2nd ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-8138-0330-2.

CLINE, M. J., 1994. Histiocytes and histiocytosis. In : *Blood*. 1 novembre 1994. Vol. 84, n° 9, p. 2840-2853.

COCKERELL, G. L. et SLAUSON, D. O., 1979. Patterns of lymphoid infiltrate in the canine cutaneous histiocytoma. In : *Journal of Comparative Pathology*. avril 1979. Vol. 89, n° 2, p. 193-203. DOI 10.1016/0021-9975(79)90058-6.

CONSTANTINO-CASAS, F., MAYHEW, D., HOATHER, T. M. et DOBSON, J. M., 2011. The Clinical Presentation and Histopathologic–Immunohistochemical Classification of Histiocytic Sarcomas in the Flat Coated Retriever. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 mai 2011. Vol. 48, n° 3, p. 764-771. DOI 10.1177/0300985810385153.

COUSSENS, Lisa M. et WERB, Zena, 2002. Inflammation and cancer. In : *Nature*. 19 décembre 2002. Vol. 420, n° 6917, p. 860-867. DOI 10.1038/nature01322.

COUTO, Guillermo et MORENO, Néstor, 2014. *Guide pratique d'oncologie canine et féline*. Paris : Ed. Med'com. ISBN 978-2-35403-211-1.

CRAIG, L. E., JULIAN, M. E. et FERRACONE, J. D., 2002. The Diagnosis and Prognosis of Synovial Tumors in Dogs: 35 Cases. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 janvier 2002. Vol. 39, n° 1, p. 66-73. DOI 10.1354/vp.39-1-66.

D'AGOSTINO, Paul M., GOTTFRIED-BLACKMORE, Andres, ANANDASABAPATHY, Niroshana et BULLOCH, Karen, 2012. Brain dendritic cells: biology and pathology. In : *Acta neuropathologica*. novembre 2012. Vol. 124, n° 5, p. 599-614. DOI 10.1007/s00401-012-1018-0.

DAY, Michael J, 2011. *Clinical Immunology of the Dog and Cat* [en ligne]. London : Manson Publishing Ltd. [Consulté le 1 septembre 2016]. ISBN 978-1-84076-631-8. Disponible à l'adresse : <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=409553>.

DERVISIS, N. G., KIUPEL, M., QIN, Q. et CESARIO, L., 2016. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma: Prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. In : *Veterinary and Comparative Oncology* [en ligne]. juin 2016. [Consulté le 7 juillet 2016]. DOI 10.1111/vco.12252. Disponible à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/vco.12252>.

DOLIGER, Stéphane, 2003. *Vade-mecum de cancérologie vétérinaire*. Paris : Éditions MED'COM. ISBN 978-2-914738-18-7.

FERNANDEZ, N. J., WEST, K. H., JACKSON, M. L. et KIDNEY, B. A., 2005. Immunohistochemical and Histochemical Stains for Differentiating Canine Cutaneous Round Cell Tumors. In : *Veterinary Pathology*. 1 juillet 2005. Vol. 42, n° 4, p. 437-445. DOI 10.1354/vp.42-4-437.

FIDEL, J., SCHILLER, I., HAUSER, B., JAUSI, Y., ROHRER-BLEY, C., ROOS, M. et KASER-HOTZ, B., 2006. Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers: a summary of 37 cases (November 1998-March 2005). In : *Veterinary and Comparative Oncology*. juin 2006. Vol. 4, n° 2, p. 63-74. DOI 10.1111/j.1476-5810.2006.00090.x.

FOGACCI-SCHEINER, C., 2008. *Cellules dendritiques et immunothérapie anticancéreuse. Etude bibliographique* [en ligne]. Thèse. S.l. : s.n. [Consulté le 15 mars 2016]. Disponible à l'adresse : <http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19382074124911002569>.

FONTAINE, J., BOVENS, C., BETTENAY, S. et MUELLER, R. S., 2009. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. In : *Veterinary and Comparative Oncology*. 1 mars 2009. Vol. 7, n° 1, p. 1-14. DOI 10.1111/j.1476-5829.2008.00176.x.

FRIEDRICH, K.R., THOMAS, C., PLIER, M., ANDREWS, G.A., CHAVEY, P.S. et YOUNG, K.M., 2010. Evaluation of Serum Ferritin as a Tumor Marker for Canine Histiocytic Sarcoma: Ferritin in Canine Histiocytic Sarcoma. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2010. Vol. 24, n° 4, p. 904-911. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0543.x.

FULMER, Amanda K. et MAULDIN, Glenna E., 2007. Canine histiocytic neoplasia: An overview. In : *The Canadian Veterinary Journal*. octobre 2007. Vol. 48, n° 10, p. 1041-1050.

GRANA, Nanette, 2014. Langerhans cell histiocytosis. In : *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. octobre 2014. Vol. 21, n° 4, p. 328-334.

GROSS, Thelma Lee, IHRKE, Peter J., WALDER, Emily J. et AFFOLTER, Verena K. (éd.), 2005. *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*. 2nd ed. Ames, Iowa : Blackwell Science. ISBN 978-0-632-06452-6. SF992.S55 S563 2005

HEDAN, Benoit, THOMAS, Rachael, MOTSINGER-REIF, Alison, ABADIE, Jerome, ANDRE, Catherine, CULLEN, John et BREEN, Matthew, 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. In : *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11, p. 201. DOI 10.1186/1471-2407-11-201.

IDE, Tetsuya, UCHIDA, Kazuyuki, KAGAWA, Yumiko, SUZUKI, Kazuhiko et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2011. Pathological and Immunohistochemical Features of Subdural Histiocytic Sarcomas in 15 Dogs. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1 janvier 2011. Vol. 23, n° 1, p. 127-132. DOI 10.1177/104063871102300123.

KAIM, Ute, MORITZ, Andreas, FAILING, Klaus et BAUMGÄRTNER, Wolfgang, 2006. The regression of a canine Langerhans cell tumour is associated with increased expression of IL-2, TNF- α , IFN- γ and iNOS mRNA. In : *Immunology*. août 2006. Vol. 118, n° 4, p. 472-482. DOI 10.1111/j.1365-2567.2006.02394.x.

KELLER, Stefan M. et MOORE, Peter F., 2012. A novel clonality assay for the assessment of canine T cell proliferations. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 janvier 2012. Vol. 145, n° 1-2, p. 410-419. DOI 10.1016/j.vetimm.2011.12.019.

KLAHN, Shawna L., KITCHELL, Barbara E. et DERVISIS, Nikolaos G., 2011. Evaluation and comparison of outcomes in dogs with periarticular and nonperiarticular histiocytic sarcoma. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 2011. Vol. 239, n° 1, p. 90-96. DOI 10.2460/javma.239.1.90.

KUDNIG, Simon T. et SÉGUIN, Bernard (éd.), 2012. *Veterinary surgical oncology*. Chichester, West Sussex : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-8138-0542-9.

LARREGINA, A. T., MORELLI, A. E., SPENCER, L. A., LOGAR, A. J., WATKINS, S. C., THOMSON, A. W. et FALO, L. D., 2001. Dermal-resident CD14+ cells differentiate into Langerhans cells. In : *Nature Immunology*. décembre 2001. Vol. 2, n° 12, p. 1151-1158. DOI 10.1038/ni731.

LEBLANC, Amy, 2011. Neoplastic and Nonneoplastic Tumors. In : *Small Animal Dermatology* [en ligne]. 3rd. S.l. : Elsevier. p. 428-489. [Consulté le 3 août 2016]. ISBN 978-1-4160-5663-8. Disponible à l'adresse : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416056638000148>.

LOORINGH VAN BEECK, Frank A., ZAJONC, Dirk M., MOORE, Peter F., SCHLOTTER, Yvette M., BROERE, Femke, RUTTEN, Victor P. M. G., WILLEMSE, Ton et VAN RHIJN, Ildiko, 2008. Two canine CD1a proteins are differentially expressed in skin. In : *Immunogenetics*. juin 2008. Vol. 60, n° 6, p. 315-324. DOI 10.1007/s00251-008-0297-z.

MARCHAL, T., DEZUTTER-DAMBUYANT, C., FOURNEL, C., MAGNOL, J.P. et SCHMITT, D., 1995. Immunophenotypic and Ultrastructural Evidence of the Langerhans Cell Origin of the Canine Cutaneous Histiocytoma. In : *Cells Tissues Organs*. 1995. Vol. 153, n° 3, p. 189-202. DOI 10.1159/000147733.

MARQUET, Florian, BONNEAU, Michel, PASCALE, Florentina, URIEN, Celine, KANG, Chantal, SCHWARTZ-CORNIL, Isabelle et BERTHO, Nicolas, 2011. Characterization of Dendritic Cells Subpopulations in Skin and Afferent Lymph in the Swine Model. In : *PLoS ONE* [en ligne]. 27 janvier 2011. Vol. 6, n° 1. [Consulté le 6 juillet 2016]. DOI 10.1371/journal.pone.0016320. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029332/>.

MAYS, M. B. et BERGERON, J. A., 1986. Cutaneous histiocytosis in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 1986. Vol. 188, n° 4, p. 377-381.

MEUTEN, Donald J. (éd.), 2002. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. Ames, Iowa : Iowa State Press. ISBN 978-0-8138-2652-3.

MILLER, William Howard et MULLER, George H. (éd.), 2013. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7th ed. St. Louis, Mo : Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4160-0028-0.

MOORE, 2002. Canine histiocytosis. In : [en ligne]. 2002. Disponible à l'adresse : <http://www.histiocytosis.ucdavis.edu/>.

MOORE, P. F., 1984. Systemic Histiocytosis of Bernese Mountain Dogs. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 novembre 1984. Vol. 21, n° 6, p. 554-563. DOI 10.1177/030098588402100602.

MOORE, P. F., 2014. A Review of Histiocytic Diseases of Dogs and Cats. In : *Veterinary Pathology*. 1 janvier 2014. Vol. 51, n° 1, p. 167-184. DOI 10.1177/0300985813510413.

MOORE, P. F., AFFOLTER, V. K. et VERNAU, W., 2006. Canine Hemophagocytic Histiocytic Sarcoma: A Proliferative Disorder of CD11d+ Macrophages. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 septembre 2006. Vol. 43, n° 5, p. 632-645. DOI 10.1354/vp.43-5-632.

MOORE, P. F. et ROSIN, A., 1986. Malignant Histiocytosis of Bernese Mountain Dogs. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 janvier 1986. Vol. 23, n° 1, p. 1-10. DOI 10.1177/030098588602300101.

MOORE, P. F., SCHRENZEL, M. D., AFFOLTER, V. K., OLIVRY, T. et NAYDAN, D., 1996. Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis that expresses CD1 and specific beta 2-integrin molecules. In : *The American Journal of Pathology*. mai 1996. Vol. 148, n° 5, p. 1699-1708.

MOORE, Peter F., AFFOLTER, Verena K. et KELLER, Stefan M., 2013. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. In : *Veterinary Dermatology*. février 2013. Vol. 24, n° 1, p. 204-e45. DOI 10.1111/j.1365-3164.2012.01106.x.

NAGATA, M., HIRATA, M., ISHIDA, T., HIRATA, S. et NANKO, H., 2000. Progressive Langerhans' cell histiocytosis in a puppy. In : *Veterinary Dermatology*. 2000. Vol. 11, n° 4, p. 241-246.

NARANJO, Carolina, DUBIELZIG, Richard R. et FRIEDRICH, Kristen R., 2007. Canine ocular histiocytic sarcoma. In : *Veterinary Ophthalmology*. mai 2007. Vol. 10, n° 3, p. 179-185. DOI 10.1111/j.1463-5224.2007.00534.x.

NISHIYA, Adriana, MASSOCO, Cristina, FELIZZOLA, Claudia, PERLMANN, Eduardo, BATSCHINSKI, Karen, TEDARDI, Marcello, GARCIA, Jéssica, MENDONÇA, Priscila, TEIXEIRA, Tarso et ZAIDAN DAGLI, Maria, 2016. Comparative Aspects of Canine Melanoma. In : *Veterinary Sciences*. 19 février 2016. Vol. 3, n° 1, p. 7. DOI 10.3390/vetsci3010007.

PADGETT, G. A., MADEWELL, B. R., KELLER, E. T., JODAR, L. et PACKARD, M., 1995. Inheritance of histiocytosis in Bernese mountain dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. 1 mars 1995. Vol. 36, n° 3, p. 93-98. DOI 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02838.x.

PALMEIRO, Brian S., MORRIS, Daniel O., GOLDSCHMIDT, Michael H. et MAULDIN, Elizabeth A., 2007. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. In : *Veterinary Dermatology*. 1 octobre 2007. Vol. 18, n° 5, p. 332-340. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00615.x.

PAŹDZIOR-CZAPULA, Katarzyna, ROTKIEWICZ, Tadeusz, OTROCKA-DOMAGAŁA, Iwona, GESEK, Michał et ŚMIECH, Anna, 2015. Morphology and immunophenotype of canine cutaneous histiocytic tumours with particular emphasis on diagnostic application. In : *Veterinary Research Communications*. mars 2015. Vol. 39, n° 1, p. 7-17. DOI 10.1007/s11259-014-9622-1.

PIRES, Isabel, QUEIROGA, Felisbina Luisa, ALVES, Anabela, SILVA, Filipe et LOPES, Carlos, 2009. Decrease of E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytoma appears to be related to its spontaneous regression. In : *Anticancer Research*. juillet 2009. Vol. 29, n° 7, p. 2713-2717.

POIRIER, J., RIDADEAU-DUMAS, J.L., CATALA, M., ANDRE, J.M. et BERNARDIN, J.M., 1999. Le système immunitaire. In : *Biologie moléculaire*. Masson. S.l. : s.n. p. 430.

PUFF, C., RISHA, E. et BAUMGÄRTNER, W., 2013. Regression of Canine Cutaneous Histiocytoma is Associated with an Orchestrated Expression of Matrix Metalloproteinases. In : *Journal of Comparative Pathology*. août 2013. Vol. 149, n° 2-3, p. 208-215. DOI 10.1016/j.jcpa.2013.01.014.

RAMOS-VARA, J. A. et MILLER, M. A., 2011. Immunohistochemical Expression of E-cadherin Does Not Distinguish Canine Cutaneous Histiocytoma From Other Canine Round Cell Tumors. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 mai 2011. Vol. 48, n° 3, p. 758-763. DOI 10.1177/0300985811398251.

RAMOS-VARA, J. A. et MILLER, M. A., 2014. When Tissue Antigens and Antibodies Get Along Revisiting the Technical Aspects of Immunohistochemistry—The Red, Brown, and Blue Technique. In : *Veterinary Pathology Online*. 1 janvier 2014. Vol. 51, n° 1, p. 42-87. DOI 10.1177/0300985813505879.

RAMOS-VARA, José A., AVERY, Paul R. et AVERY, Anne C., 2016. Chapter 17 - Advanced Diagnostic Techniques. In : MEYER, Denny J. (éd.), *Canine and Feline Cytology (Third Edition)* [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. p. 453-494. [Consulté le 2 août 2016]. ISBN 978-1-4557-4083-3. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455740833000176>.

RASKIN, Rose E., 2016. Chapter 3 - Skin and Subcutaneous Tissues. In : *Canine and Feline Cytology (Third Edition)* [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. p. 34-90. [Consulté le 3 août 2016]. ISBN 978-1-4557-4083-3. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455740833000036>.

ROSSI, Silvia, GELAIN, Maria Elena et COMAZZI, Stefano, 2009. Disseminated histiocytic sarcoma with peripheral blood involvement in a Bernese Mountain dog. In : *Veterinary Clinical Pathology*. 1 mars 2009. Vol. 38, n° 1, p. 126-130. DOI 10.1111/j.1939-165X.2008.00104.x.

RUPLE, A. et MORLEY, P.s., 2016. Risk Factors Associated with Development of Histiocytic Sarcoma in Bernese Mountain Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2016. p. n/a-n/a. DOI 10.1111/jvim.13964.

SCHULTZ, Ryan M., PUCHALSKI, Sarah M., KENT, Michael et MOORE, Peter F., 2007. Skeletal Lesions of Histiocytic Sarcoma in Nineteen Dogs. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1 novembre 2007. Vol. 48, n° 6, p. 539-543. DOI 10.1111/j.1740-8261.2007.00292.x.

SHEARIN, Abigail L., HEDAN, Benoit, CADIEU, Edouard, ERICH, Suzanne A., SCHMIDT, Emmett V., FADEN, Daniel L., CULLEN, John, ABADIE, Jerome, KWON, Erika M., GRÖNE, Andrea, DEVAUCHELLE, Patrick, RIMBAULT, Maud, KARYADI, Danielle M., LYNCH, Mary, GALIBERT, Francis, BREEN, Matthew, RUTTEMAN, Gerard R., ANDRÉ, Catherine, PARKER, Heidi G. et OSTRANDER, Elaine A., 2012. The MTAP-CDKN2A Locus Confers Susceptibility to a Naturally Occurring Canine Cancer. In : *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. juillet 2012. Vol. 21, n° 7, p. 1019-1027. DOI 10.1158/1055-9965.EPI-12-0190-T.

SHEARIN, Abigail L. et OSTRANDER, Elaine A., 2010. Leading the way: canine models of genomics and disease. In : *Disease Models & Mechanisms*. 2010. Vol. 3, n° 1-2, p. 27-34. DOI 10.1242/dmm.004358.

SHORTMAN, Ken et NAIK, Shalin H., 2007. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. In : *Nature Reviews Immunology*. janvier 2007. Vol. 7, n° 1, p. 19-30. DOI 10.1038/nri1996.

SIMKO, Stephen J., GARMEZY, Benjamin, ABHYANKAR, Harshal, LUPO, Philip J., CHAKRABORTY, Rikhia, LIM, Karen Phaik Har, SHIH, Albert, HICKS, M. John, WRIGHT, Teresa S., LEVY, Moise L., MCCLAIN, Kenneth L. et ALLEN, Carl E., 2014. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. In : *The Journal of pediatrics*. novembre 2014. Vol. 165, n° 5, p. 990-996. DOI 10.1016/j.jpeds.2014.07.063.

SKORUPSKI, K. A., RODRIGUEZ, C. O., KRICK, E. L., CLIFFORD, C. A., WARD, R. et KENT, M. S., 2009. Long-term survival in dogs with localized histiocytic sarcoma treated with CCNU as an

adjuvant to local therapy*. In : *Veterinary and Comparative Oncology*. juin 2009. Vol. 7, n° 2, p. 139-144. DOI 10.1111/j.1476-5829.2009.00186.x.

SKORUPSKI, Katherine A., CLIFFORD, Craig A., PAOLONI, Melissa C., LARA-GARCIA, Ana, BARBER, Lisa, KENT, Michael S., LEBLANC, Amy K., SABHLOK, Aarti, MAULDIN, Elizabeth A., SHOFER, Frances S., COUTO, C. Guillermo et SØRENMO, Karin U., 2007. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. février 2007. Vol. 21, n° 1, p. 121-126.

TAGAWA, Michihito, MAEKAWA, Naoya, KONNAI, Satoru et TAKAGI, Satoshi, 2016. Evaluation of Costimulatory Molecules in Peripheral Blood Lymphocytes of Canine Patients with Histiocytic Sarcoma. In : BAYRY, Jagadeesh (éd.), *PLOS ONE*. 22 février 2016. Vol. 11, n° 2, p. e0150030. DOI 10.1371/journal.pone.0150030.

TAKAHASHI, Masashi, TOMIYASU, Hirotaka, HOTTA, Eri, ASADA, Hajime, FUKUSHIMA, Kenjiro, KANEMOTO, Hideyuki, FUJINO, Yasuhito, OHNO, Koichi, UCHIDA, Kazuyuki, NAKAYAMA, Hiroyuki et TSUJIMOTO, Hajime, 2014. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Dogs with Histiocytic Sarcomas in Japan. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. mai 2014. Vol. 76, n° 5, p. 661-666. DOI 10.1292/jvms.13-0414.

TAYLOR, Dee O. N., DORN, C. Richard et LUIS, Osman H., 1969. Morphologic and Biologic Characteristics of the Canine Cutaneous Histiocytoma. In : *Cancer Research*. 1 janvier 1969. Vol. 29, n° 1, p. 83-92.

TIZARD, Ian R., 2013. *Veterinary immunology*. 9th ed. St. Louis, Mo : Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4557-0362-3.

VALLADEAU, J., 2000. La Langerine et les granules de Birbeck des cellules de Langerhans. In : *Médecine/sciences* [en ligne]. 2000. Vol. 16, n° 8-9. [Consulté le 20 janvier 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1769/2000_8-9_979.pdf?sequence=2.

VALLI, Victor E., 2007. *Veterinary comparative hematopathology*. 1st ed. Ames, Iowa : Blackwell Pub. ISBN 978-0-8138-0924-3.

VAN KUIJK, L., VAN GINKEL, K., DE VOS, J.p., BREARLEY, M.j., BUTINAR, J., GIELEN, I., VAN GARDEREN, E., CHIERS, K. et VERHOEVEN, P.s., 2013. Peri-articular Histiocytic Sarcoma and Previous Joint Disease in Bernese Mountain Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 mars 2013. Vol. 27, n° 2, p. 293-299. DOI 10.1111/jvim.12059.

VISONNEAU, S., CESANO, A., TRAN, T., JEGLUM, K. A. et SANTOLI, D., 1997. Successful treatment of canine malignant histiocytosis with the human major histocompatibility complex nonrestricted cytotoxic T-cell line TALL-104. In : *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. octobre 1997. Vol. 3, n° 10, p. 1789-1797.

WATRELOT-VIRIEUX, 2009. Apport de l'histochemie et de l'immunohistochemie en dermatologie. In : *Le nouveau praticien vétérinaire*. Juin 2009. n° 41.

WEISS, Douglas J., WARDROP, K. Jane et SCHALM, Oscar William (éd.), 2010. *Schalm's veterinary hematology*. 6th ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-8138-1798-9.

WITHROW, Stephen J. et VAIL, David M. (éd.), 2007. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 4th ed. St. Louis, Mo : Saunders Elsevier. ISBN 978-0-7216-0558-6.

WITHROW, Stephen J., VAIL, David M. et PAGE, Rodney L. (éd.), 2013. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 5. ed. St. Louis, Mo : Elsevier. ISBN 978-1-4377-2362-5.

YI, Huanfa, GUO, Chunqing, YU, Xiaofei, GAO, Ping, QIAN, Jie, ZUO, Daming, MANJILI, Masoud H., FISHER, Paul B., SUBJECK, John R. et WANG, Xiang-Yang, 2011. Targeting the immunoregulator SRA/CD204 potentiates specific dendritic cell vaccine-induced T cell response and antitumor immunity. In : *Cancer research*. 1 novembre 2011. Vol. 71, n° 21, p. 6611-6620. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-11-1801.

ZABA, Lisa C., KRUEGER, James G et LOWES, Michelle A., 2009. Resident and « inflammatory » dendritic cells in human skin. In : *The Journal of investigative dermatology*. février 2009. Vol. 129, n° 2, p. 302-308. DOI 10.1038/jid.2008.225.

ZACHARY, James F. et MCGAVIN, M. Donald (éd.), 2012. *Pathologic basis of veterinary disease*. 5th ed. St.Louis, Mo : Elsevier. ISBN 978-0-323-07533-6. SF769 .T464 2012

MINARD Nicolas

**LES PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES : ETAT ACTUEL DES
CONNAISSANCES ET REALISATION DE FICHES PRATIQUES**

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 18 Novembre 2016

RESUME :

Cette thèse a pour but de présenter les connaissances actuelles relatives aux proliférations histiocytaires chez le chien, qui représentent des entités cliniques peu fréquentes pour certaines, dont le diagnostic et la gestion peuvent se révéler complexes.

La première partie de ce travail apporte une synthèse sur la biologie des cellules classées comme « cellules histiocytaires » normales ainsi que sur les méthodes permettant de les étudier et de le mettre en évidence, notamment les techniques morphologiques.

La seconde partie présente l'ensemble des connaissances (épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques) de ces proliférations chez le chien en les classant par leur origine cellulaire ainsi que la démarche diagnostique et les difficultés liées au diagnostic différentiel de ces proliférations.

La troisième partie de ce travail vise à proposer des résumés des différentes formes de proliférations histiocytaires sous forme de fiches pratiques synthétiques à destination des vétérinaires praticiens afin de leur permettre d'aborder ces entités en clientèle courante.

MOTS CLES :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| - Chien | - Tumeurs |
| - Cellules -- Prolifération | - Sarcome |
| - Macrophages | - Cellules dendritiques |

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
1er Assesseur :	Monsieur le Docteur Antonin TORTEREAU
2ème Assesseur :	Madame le Docteur Sara BELLUCO

DATE DE SOUTENANCE : 18 Novembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR :

16 Chemin de St Pierre
13 390 AURIOL