

# étiologie et pathogénie de la dermatite atopique canine

Pierre-Antoine Germain

Clinique vétérinaire des Hutins  
74160 Saint-Julien en Genevois

La dermatite atopique canine est une affection dont l'étiologie et la pathogénie sont complexes et multifactorielles.

Une bonne connaissance des différents mécanismes impliqués et des différentes options thérapeutiques permet de mieux gérer ces cas chroniques et difficiles.

La dermatite atopique canine est, selon la définition la plus communément admise, une dermatite inflammatoire prurigineuse chronique à prédisposition génétique, caractérisée par des localisations lésionnelles préférentielles, et associée à des anticorps Ig E, le plus souvent dirigés contre des aéroallergènes [9].

Cette définition n'exclut pas l'action d'autres allergènes, en particulier les allergènes alimentaires.

- C'est une affection relativement commune, avec une prévalence estimée à 10 p. cent, malgré des variations significatives en fonction des races [9].

- L'étiologie et la pathogénie de cette affection sont complexes et font intervenir de nombreux facteurs, intrinsèques et extrinsèques. Des études récentes ont permis d'appréhender de façon plus précise ces différents facteurs, et de développer ainsi une gestion thérapeutique de cette dermatose plus rationnelle et plus efficace.

- Cet article développe les différents mécanismes impliqués dans l'apparition de la dermatite atopique canine, et les hypothèses concernant son étiopathogénie.

La gestion thérapeutique est proposée dans un 2<sup>nd</sup> article\*.

## UNE AFFECTION GÉNÉTIQUE HÉRÉDITAIRE

- L'existence d'une composante génétique dans l'étiopathogénie de la dermatite atopique canine (D.A.C.) est largement acceptée. Celle-ci se traduit chez le chien par une forte prédisposition raciale et familiale.

- Les races les plus fréquemment citées sont le West Highland White terrier (photo 1), le Shar-Pei, le Jack Russel terrier, le Fox



1 Dermatite atopique canine chez un West Highland White terrier.

- Noter la lichénification importante ainsi que la présence d'un exsudat au niveau des plis axillaires (photo P.-A. Germain).

terrier, le Bouledogue français, le Dalmatien et le Labrador retriever [9].

Dans cette dernière race, l'hérédité de cette maladie (le risque pour un chiot issu de parents atteints de développer la maladie) a été estimée à 0,56.

- Des lignées expérimentales de chiens atopiques ont pu être sélectionnées et des études sur le mode de transmission génétique de la dermatite atopique canine chez ces chiens, ont montré qu'il s'agissait très probablement d'un déterminisme multiallélique. En effet, des gènes différents sont impliqués chez les chiens sensibilisés dans la production d'Ig E spécifiques d'allergènes, la production totale d'Ig E et l'expression clinique de la maladie [9].

- L'étude du complexe majeur d'histocompatibilité de chiens atopiques et non atopiques a montré une plus forte prévalence chez les malades des gènes DL-A3 et R 15 [9].

## UNE MALADIE IMMUNOLOGIQUE

- La pathogénie de la dermatite atopique est essentiellement liée à une réaction immunologique systémique.

- Celle-ci se traduit par l'expression de cytokines et l'infiltration de cellules inflammatoires au niveau cutané (encadré 1).

## LE RÔLE DES ALTÉRATIONS DE L'ÉCOSYSTÈME CUTANÉ

- Des anomalies de composition de la barrière épidermique, notamment du film hydrolipidique, ont été observées chez des patients atopiques. Elles pourraient entraîner une augmentation des pertes d'eau transépidermiques, favoriser la pénétration

## Objectif pédagogique

■ Connaître les principales caractéristiques étiologiques et pathogéniques de la dermatite atopique canine.



Le 1<sup>er</sup> prix éditorial 2007

## NOTE

\* cf. l'article "Comment traiter la dermatite atopique chez le chien" du même auteur, dans ce numéro.

## Essentiel

■ La dermatite atopique est une affection multifactorielle qui associe des facteurs intrinsèques (génétiques, immunologiques) et extrinsèques (micro-environnement cutané, allergènes).

■ La composante immunologique de la dermatite atopique canine est complexe et fait intervenir de nombreux acteurs du système immunitaire, au niveau cutané comme au niveau systémique.

NOUVEAUTÉS

**Encadré 1 - Principaux acteurs cellulaires et biochimiques impliqués dans la pathogénie de la dermatite atopique canine**

**Les principales cellules impliquées**

- Plusieurs types cellulaires sont impliqués dans la pathogénie de la dermatite atopique canine (D.A.C.) :
  - les **cellules de Langerhans** : ce sont des cellules dendritiques qui assurent un rôle de sentinelles au niveau de l'épiderme\*. Elles capturent des antigènes, qu'elles présentent ensuite au système immunitaire ;
  - les **lymphocytes T-helper (Th)** : ils jouent un rôle important dans les réactions immunologiques, essentiellement grâce à la production de cytokines qui régulent la réaction immunitaire. Deux grandes populations de Th semblent exister, Th1 et Th2. Les premiers favorisent une réaction immunitaire de type cellulaire et les seconds une réaction de type humoral (*figure*) ;
  - les **lymphocytes B** : ils produisent les anticorps, dont les Ig E [12] ;
  - les **mastocytes et les éosinophiles** : ces deux cellules synthétisent et relarguent de nombreux médiateurs de l'inflammation tout au long de la réaction inflammatoire.
- Les **sujets atopiques présentent plusieurs anomalies immunologiques susceptibles d'expliquer l'apparition de la**

**dermatite atopique.**

- Ils montrent une polarisation de la réponse immunitaire vers la voie Th 2 en début d'évolution de la maladie. La voie Th 2 est associée à la synthèse de cytokines, qui favorisent une réaction de type allergique : on observe, entre autres, une production plus importante d'Ig E, expression de récepteurs de haute affinité pour les Ig E par les cellules de Langerhans, et préactivation des mastocytes [9]. La notion de balance Th 1/Th 2 est cependant insuffisante pour expliquer toutes les observations et n'est probablement qu'un des éléments responsables de l'apparition de la maladie. En effet, dans la phase chronique des lésions de D.A.C., la polarisation Th 2 devient moins nette, probablement suite aux complications infectieuses fréquemment observées.
- D'autre part, certains sous-types de lymphocytes T auraient une action immunorégulatrice et permettraient de limiter les réactions immunologiques exubérantes. Cette population de lymphocytes T pourrait être altérée chez les sujets atopiques.
- Les mastocytes des chiens atopiques

pourraient avoir une teneur en histamine supérieure à celle des animaux sains.

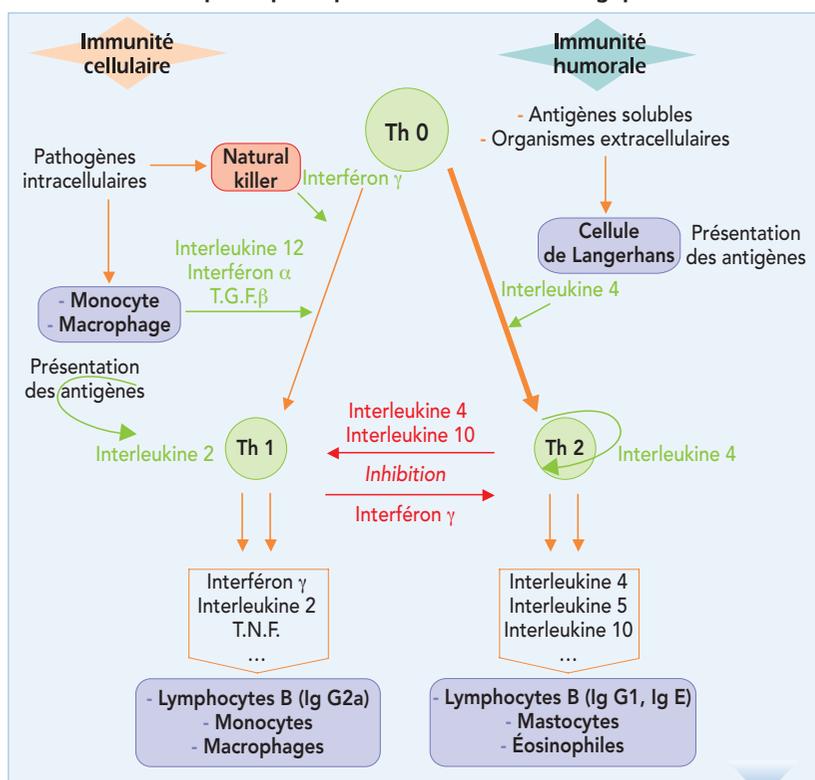
**Le rôle des Ig E**

- Chez le chien, il n'existe pas de différence de concentrations en Ig E totales entre les individus sains et les atopiques.
- En revanche, il est possible de mettre en évidence des concentrations significativement plus élevées d'Ig E spécifiques d'aéroallergènes chez les individus atopiques. Plus spécifiquement, des Ig E de très haute affinité pour les allergènes de *Dermatophagoïdes farinae* ont été identifiées.

**Les anomalies biochimiques**

- De nombreux médiateurs de l'inflammation sont synthétisés ou relargués au niveau des lésions cutanées chez les sujets atopiques : histamine, sérotonine, éicosanoïdes, cytokines, ...
- Chez l'Homme, il a été montré que certains sujets atopiques présentent un défaut en delta 6 désaturase, ce qui peut entraîner une diminution de la synthèse de P.G.E. 1, une prostaglandine aux propriétés anti-inflammatoires. Cette anomalie n'a pas été identifiée chez le chien.

**Figure - Balance Th 1/Th 2 : les individus atopiques présentent une polarisation vers la voie Th 2, ce qui les prédispose à des réactions allergiques**



- La stimulation antigénique initiale joue un rôle important dans le déroulement de la réaction immunitaire.

- Chez les animaux atopiques, une prédisposition à développer une réaction de type Th2 est observée.

**NOTE**

\* cf. l'article "Comprendre la structure et l'embryogenèse de la peau" de D. Pin, dans ce numéro, et l'article "Le système immunitaire cutané" de D. Pin, 2007;34;231-4.

transcutanée des allergènes, et faciliter l'adhésion et la prolifération de micro-organismes pathogènes [3, 7, 9].

- Chez des enfants atopiques, une corrélation significative a été mise en évidence entre les pertes en eau transépidermiques et le risque d'apparition d'une sensibilisation vis-à-vis d'aéroallergènes [1]. Le résultat de cette modification, sur le plan clinique, est la xérose cutanée, signe clinique retrouvé presque systématiquement chez l'Homme.

• Chez le chien, ces anomalies de la cornéogénèse pourraient être plus importantes dans certaines races comme le West Highland White Terrier ou le Shar-Pei [14].

**LE RÔLE DES ALLERGÈNES**

- Les allergènes sont des molécules susceptibles d'entraîner une réaction allergique chez un individu prédisposé. Un allergène majeur est défini comme un composant d'un extrait brut qui entraîne une réaction allergique chez une majorité des individus qui réagissent à l'extrait brut.

- Les allergènes sont désignés, selon la nomenclature de l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S.), en utilisant les trois premières lettres du genre, la première lettre de l'espèce et un chiffre qui correspond à la chronologie de purification et d'identification de cet allergène (ex : Der f 1 est le premier allergène purifié issu de *Dermatophagoides farinae*).

- La voie majeure de pénétration des aéroallergènes est la voie percutanée, mais il a été montré qu'il était également possible de provoquer des lésions cutanées (érythème et papule) prurigineuses, en faisant ingérer à des chiens sensibilisés ces mêmes aéroallergènes [4].

- De nombreux aéroallergènes sont réputés être impliqués dans la D.A.C. Il peut s'agir d'allergènes saisonniers, tels les pollens d'arbres ou de graminées, ou non saisonniers, tels les acariens de la poussière, les acariens de stockage ou les squames.

- Les allergènes produits par les acariens sont d'origine enzymatique. Ils proviennent principalement des déjections, ou plus rarement des débris des exuvies des mues ou des cadavres des acariens eux-mêmes.

- Ces allergènes peuvent présenter une antigénicité croisée importante, y compris entre des espèces différentes.

- Les acariens de la poussière de maison sont les plus fréquemment responsables et, parmi eux, les allergènes dus à *Dermatophagoides farinae* sont les plus allergisants chez le chien (tableau) [8].

- Les sensibilisations aux autres acariens (*D. pteronyssinus*, *D. microcera*, *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*...) sont beaucoup moins fréquentes.

- Une sensibilisation vis-à-vis des acariens de stockage est fréquemment rencontrée chez les chiens atopiques, mais il est difficile, à l'heure actuelle, de savoir si ces résultats de tests allergiques correspondent à une réelle sensibilisation, ou à une réaction croisée due à leur forte communauté antigénique avec les acariens de la poussière.

- Les pollens allergisants sont de type anémophiles (transportés par le vent). Il peut s'agir de pollens d'arbre, de graminées ou d'herbacées. Leur rôle varie de façon très significative en fonction de la situation géographique : bouleau en Europe du nord, cyprès sur le pourtour méditerranéen et cèdre du Japon au Japon [6, 13].

- Les allergènes alimentaires ou trophallergènes pourraient être impliqués dans 30 p. cent des cas de D.A.C. [2]. Les aliments les

Tableau - Allergènes majeurs d'aéroallergènes isolés chez le chien et chez l'Homme [16]

Origine	Homme	Chien
• <i>D. farinae</i>	- Der f 1 - Der f 2	- Der f 15 - Der f 18 - Der f 2
• <i>Cryptomeria japonicum</i>	- Cry j 1	- Cry j 1
• <i>D. pteronyssinus</i>	- Der p 1 - Der p 2	-
• Chat	- Fel d 1	-
• Ambrosie	- Amb 1	-



2 Furunculose localisée sur un carpe chez un chien atopique. - La dermatite atopique est une cause fréquente du "granulome de léchage" (photo P.-A. Germain).

plus souvent incriminés dans les études sur les hypersensibilités alimentaires chez le chien sont des viandes (bœuf, poulet, agneau), l'œuf, les produits laitiers et le soja, mais toute protéine d'origine animale ou végétale est potentiellement allergisante.

Les trophallergènes identifiés chez le chien sont dans leur grande majorité des protéines de haut poids moléculaire, de 40 à 70 kD, ce qui explique l'intérêt des aliments hydrolysés. Les principaux allergènes de la viande de bœuf seraient chez le chien les chaînes lourdes des immunoglobulines G, qui sont aussi retrouvées dans le lait de vache [5].

- Certains micro-organismes, tels *Malassezia pachydermatitis*, pourraient agir directement à titre d'allergènes dans la genèse de la D.A.C. [9].

- Les piqûres de puces peuvent, soit par effet de sommation, soit par l'effet de superantigènes salivaires, être à l'origine de poussées de D.A.C. [15].

- Il est probable que dans les cas chroniques de D.A.C., un phénomène d'autosensibilisation intervienne [17].

#### LE RÔLE DES INFECTIONS MICROBIENNES

- Des infections bactériennes ou fongiques sont fréquemment observées chez les chiens atteints de dermatite atopique canine (D.A.C.), en raison des altérations épidermiques constitutives ou secondaires au prurit (photo 2).

#### Essentiel

- Des concentrations significativement plus élevées d'Ig E spécifiques d'aéroallergènes sont mises en évidence chez les individus atopiques.

- De nombreux aéroallergènes sont impliqués : pollens d'arbres ou de graminées, acariens de la poussière, acariens de stockage, squames.

- Des infections bactériennes ou fongiques sont fréquemment observées chez les chiens atteints de dermatite atopique canine.

#### NOUVEAUTÉS

## Références

1. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, coll. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - dertermining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008;63:205-10.
2. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract*, 2002; 43:203-7.
3. Inman AO, Olivry T, Dunston SM, coll. Electron microscopic observations of the stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol*, 2001; 38:720-3.
4. Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol*, 2006; 17:306-12.
5. Martin A, Sierra MP, Gponzalz JL, coll. Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Vet Dermatol*, 2004;15:349-56.
6. Massuda K, Sakaguchi M, Saito S, coll. Seasonal atopic dermatitis in dogs sensitive to a major allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Vet Dermatol*, 2002;13:53-9.
7. Mc Ewan NA. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 2000;68:279-83.
8. Nuttall TJ, LambJR, Hill PB. Characterisation of major and minor Dermatophagoides allergens in canine atopic dermatitis. *Res Vet Sci*, 2001;71:51-7.
9. Olivry T. The ACVD Task Force on canine atopic dermatitis. Elsevier science, Oxford, 2001;242 pp.
10. Olivry T, Marsella R, Maeda S, coll. Mechanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. In: *Advances in veterinary dermatology*, Blackwell Publishing, Oxford, 2005;5:11-6.
11. Pin D. Comprendre la structure et l'embryogenèse de la peau. *Le Nouveau Praticien Vét. Hors-série Affections cutanées* 2008;8:252-7.
12. Pin D. Le système immunitaire cutané. *Le Nouveau Praticien Vét.* 2007;(7)34:231-4.
13. Prélaud P. Allergologie canine. Paris, Masson, 1999;176 pp.
14. Prélaud P. Dermatite atopique : particularités raciales. *Prat Méd Chir Anim Comp*, 2001;36:301-7.
15. Prélaud P, Olivry T. Étiopathogénie de la dermatite atopique canine. *Prat Méd Chir Anim Comp*, 1998;33:315-29.
16. Prélaud P, Power HT. Syndrome dermatite atopique. In: *Guide pratique de dermatologie canine*, Kalianxis, Italie, 2006;233-57.
17. Valenta R, Natter S, Seiberler S, coll. Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 1998;111:1178-83.

Ces infections ont pour effet de renforcer les réactions inflammatoires locales ainsi que le prurit.

- ***Staphylococcus intermedius* est très largement incriminé dans les poussées de dermatite atopique.** Lors d'infection cutanée, cette bactérie peut en effet synthétiser la protéine A, responsable d'une activation des mastocytes cutanés.

Certaines souches sont aussi susceptibles de produire des superantigènes qui exacerbent la réaction allergique. Ces molécules sont capables d'activer de façon non spécifique de nombreux lymphocytes, jusqu'à 10 000 fois plus qu'un antigène normal, ce qui entraîne une synthèse encore plus importante de cytokines [9].

- **La dermatite atopique est la principale cause de dermatite à *Malassezia*.** D'autre part, certains chiens atopiques développent une forte réponse Ig E aux antigènes de ces levures, ce qui exacerbe la gravité des lésions et le prurit [9].

## LES HYPOTHÈSES SUR L'ÉTIOLOGIE ET LA PATHOGÉNIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE

Ces différentes données permettent d'établir des hypothèses concernant l'étiologie et la pathogénie des lésions de la dermatite atopique selon deux phases : une phase aiguë et une phase chronique [10].

### La phase aiguë de la dermatite atopique canine

- **Un défaut de barrière épidermique facilite le contact des allergènes et des micro-organismes avec les cellules présentatrices d'antigènes de l'épiderme (cellules de Langerhans) et les kératinocytes.**
- Les cellules de Langerhans capturent les allergènes, puis migrent vers les nœuds lymphatiques régionaux.
- Les kératinocytes sont activés par les cellules de Langerhans et les micro-organismes, et relarguent des chémokines et des cytokines.
- Des mastocytes recouverts d'Ig E spécifiques d'allergènes relarguent, après contact avec les allergènes, de l'histamine, des protéases, des chémokines, des cytokines, ainsi

que d'autres médiateurs de l'inflammation.

- **La présence de ces différentes molécules entraîne un afflux rapide de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de lymphocytes Th 2 et de cellules dendritiques dermiques.**

- Les éosinophiles sont activés et dégranulent après exposition aux médiateurs pro-inflammatoires et aux allergènes.

- Les lymphocytes Th 2 et les mastocytes relarguent des cytokines de type 2 qui favorisent la production d'Ig E et la survie des éosinophiles.

### La phase chronique

- **Les proliférations microbiennes contribuent à l'inflammation chronique en synthétisant des super antigènes**, qui induisent une stimulation polyclonale de lymphocytes T, en activant directement les kératinocytes et les cellules de Langerhans par l'intermédiaire des P.A.M.P. (*Pathogen-associated molecular patterns*) et des T.L.R. (*Toll-like receptors*) ou en agissant en tant qu'allergènes.

- Le prurit consécutif à la phase aiguë entraîne des traumatismes et la synthèse de neuromédiateurs, qui contribuent à l'installation d'une inflammation chronique.

- Le relargage des chémokines provoque le recrutement et l'activation de nombreux leucocytes qui, à leur tour, synthétisent de nouvelles chémokines et d'autres médiateurs de l'inflammation, dans une sorte de cercle vicieux.

- À ce stade, la peau est infiltrée par des lymphocytes Th 1 et Th 2, spécifiques ou non des allergènes présents initialement.

- **Les mécanismes de régulation de la réponse inflammatoire sont incapables d'inhiber celle-ci, ce qui conduit à une persistance des lésions chroniques de D.A.C.**

## CONCLUSION

- L'étiologie et la pathogénie de la dermatite atopique canine (D.A.C.) sont des domaines en constante évolution.

- Les travaux récents ont permis de mettre en évidence de nombreux points communs avec la dermatite atopique de l'Homme, ce qui ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche. □

## NOUVEAUTÉS

## formation continue

1. Les chiens atopiques sont prédisposés à présenter une réaction de type Th2 :  oui  non
2. L'hérabilité de la dermatite atopique canine est peu importante :  oui  non
3. Les complications infectieuses jouent un rôle majeur dans la pathogénie de la phase chronique de la D.A.C. :  oui  non