

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

ANNEE 2001-THESE N° 87

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES DYSIMMUNITES
DANS LA RACE BERGER ALLEMAND**

THESE

Présentée à l' UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD – LYON I
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 28 septembre 2001
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

BURNET Valérie
née le 16 06 76
à LYON 4ème



DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 15/01/2001

DEPARTEMENT	PREX	PRI	PR2	MC	Contractuel, associé & IPAC	AERC	Chargés de consult et d'enseignement.
DEPART. SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Gie, Pathologie infectieuse Parasitologie & Maladies parasitaires Qualité et Sécurité des Aliments Législation & Jurisprudence		Y. RICHARD M. PRAVE C. CHAUVE G. CHANTEGRELET	G. BOURDOISEAU P. DEMONT A. LACHERETZ	A. KODJO D. GREZEL V. GUERIN J. VIALARD L. ZENNER C. VERNOZY A. GONTHIER	M. ARTOIS PR associé	M.P. CALLAIT	
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE Anatomie Chirurgie et Anesthésiologie Dermatologie -Cancérologie Médecine interne Imagerie médicale		E. CHATELAIN J.P. GENEVOIS J.P. MAGNOL	T. ROGER D. FAU C. FOURNEL	M.A. BERTHELET S. SAWAYA E. TRONCY DREMY T. MARCHAL L. CHABANNE P. BARTHEZ	C. DECOSNE-JUNOT MC WATRELOT-VIRIEUX MC PERRON-LEPAGE ... MC A. BLAVIER MC	C. CAROZZO F. PONCE C. ESCRIOU	N. DISS M. JUNOT M. BRISSAUD S. KERDACK A. SCALA
DEPART. DES PRODUCTIONS ANIMALES Zootechnie, Ethologie & Economie rurale Nutrition et Alimentation Biot & Pêcho de la Reproduction Pêcho Animaux de Production		M. FRANCK J.P. DESCHANEL J.F. BADINAND P. BEZILLE	M. RACHAIL T. ALOGINOUWA	D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGROU P. GUERIN R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	A. DERNBURG MC contractuel N. GIRAUD MC contractuel D. LAURENT MC associé 0,2		S. BUFF T. OSSET
DEPART. SCIENCES BIOLOGIQUES Physiologie /thérapeutique Biophysique /Biochimie Cytologie et Biologie moléculaire Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament Bio-Mathématiques Langues	P. DELATOUR G. LORGUE	R. BOVIN F. GARNIER	E. BENOIT F. GRAIN P. JAUSSAUD G. KECK	J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN T. BURONFOSSE V. LAMBERT P. BERNY P. SABATIER M. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY	M. BOCQUET A. FAVIER		
DEPART. HIPPIQUE Pathologie équine Clinique équine Expertise vétérinaire		O. LEPAGE	J.L. CADORE C. FLEURY	A. LEBLOND S. MARTINOT	A. BENAMOU-SMITH MC		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur ROUSSON,
Professeur des universités, Docteur en médecine, HDR,
qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur CHABANNE,
Professeur de Médecine Interne à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON,
qui a encadré ce travail.

Sincères Remerciements.

A Monsieur le Professeur JAUSSAUD,
Maître de conférence en Pharmacie-Toxicologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON,
qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de Thèse.

Sincères remerciements.

A mes parents,

Je leur dois ce que je suis aujourd'hui.
Pour tous les bons moments et les obstacles que nous avons franchis ensemble, MERCI.
Qu'ils voient dans ce travail, le témoignage de mon infinie reconnaissance.

A Nicolas,

Pour ton aide précieuse, ta patience et ta compréhension.

A mes amis,

« Seul compte le chemin, peu importe l'endroit où il mène » (J.L. ETIENNE)
Merci à tous ceux qui de près ou de loin, m'ont accompagnée et encouragée sur cette voie
parfois semée d'embûches.
J'espère que la route est encore longue et que nous la ferons ensemble.

A tous ceux qui m'ont aidé moralement et matériellement dans l'élaboration de cette thèse.

A OPIUM,

Fidèle compagnon qui m'a inspirée ce sujet.



"OPIUM DES ECRINS DE L'ISLES"

SOMMAIRE

INTRODUCTION p.8

PARTIE I : DYSIMMUNITES AVEREES DU BERGER ALLEMAND

1. DEFICIT IMMUNITAIRE : DEFICIT SELECTIF EN IMMUNOGLOBULINE A

1.1. Les IgA : rappels p.8

- 1.1.1. Nature des IgA
- 1.1.2. Rôle des IgA dans l'immunité locale : exemple de la muqueuse intestinale
- 1.1.3. Conséquences de la déficience sélective en IgA

1.2. Etiologie et pathogénie du déficit sélectif en IgA p.9

- 1.2.1. La théorie ancienne : théorie de WHITBREAD et col.
- 1.2.2. Etude de DAY et coll.
- 1.2.3. Une étude récente : étude de GERMAN et coll.

2. LES HYPERSENSIBILITES

2.1. Généralités sur les hypersensibilités p.13

- 2.1.1. Hypersensibilité de type I
- 2.1.2. Hypersensibilité de type IV

2.2. La dermatite allergique à la piqûre de puces p.14

- 2.2.1. Epidémiologie et prédisposition
- 2.2.2. Symptômes et lésions de la DAPP
- 2.2.3. Etiologie et pathogénie de la DAPP
- 2.2.4. Physiopathologie de la DAPP

2.3. La furonculose éosinophilique p.18

- 2.3.1. Epidémiologie
- 2.3.2. Présentation clinique
- 2.3.3. Etiologie

3. LES MALADIES AUTO-IMMUNES

3.1. Données générales sur les maladies auto-immunes p.19

- 3.1.1. Définition
- 3.1.2. Etiologie

3.2. Maladies auto-immunes systémiques : le lupus érythémateux systémique p.19

- 3.2.1. Epidémiologie
- 3.2.2. Etude clinique
- 3.2.3. Physiopathologie
- 3.2.4. Etiologie

- 3.3. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes : la peau** p.25
A. Le lupus érythémateux discoïde
B. Le pemphigus érythémateux
- 3.4. Maladie auto-immune spécifique d'organe : le muscle** p.28
3.4.1. Epidémiologie
3.4.2. Etude clinique
3.4.3. Etiologie
- 3.5. Maladie auto-immune spécifique d'organe : le pancréas** p.30
3.5.1. Epidémiologie
3.5.2. Etude clinique
3.5.3. Physiopathologie

4. LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS

- 4.1. Caractéristiques générales des SLP** p.37
4.1.1. Définition
4.1.2. Présentation clinique des différents syndromes rencontrés chez le Berger Allemand
4.1.3. Physiopathologie des syndromes lymphoprolifératifs
4.1.4. Pathogénie
4.1.5. Etiologie
- 4.2. Etudes laissant présager d'une prédisposition du Berger Allemand** p.46
4.2.1. LAL
4.2.2. Myélome multiple
4.2.3. thymome

PARTIE 2 : DYSIMMUNITÉS SUPPOSÉES DU BERGER ALLEMAND

1. MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

- 1.1. L'aspergillose disséminée** p.49
1.1.1. Epidémiologie
1.1.2. Etude clinique
1.1.3. Histopathologie
1.1.4. Etiologie et pathogénie
- 1.2. L'ehrlichiose** p.51
1.2.1. Epidémiologie
1.2.2. Pathogénie
1.2.3. Présentation clinique
1.2.4. Immunité

2. MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

- 2.1. L'entérite lymphoplasmocytaire** p.56
- 2.1.1. Epidémiologie
 - 2.1.2. Etude clinique
 - 2.1.3. Etiologie et pathogénie de l'entérite lymphoplasmocytaire
- 2.2. Le syndrome de prolifération bactérienne** p.58
- 2.2.1. Epidémiologie
 - 2.2.2. Etude clinique
 - 2.2.3. Syndrome de prolifération bactérienne et dysimmunités

3. PEAU ET MUQUEUSES

- 3.1. La cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand** p.61
- 3.1.1. Epidémiologie
 - 3.1.2. Etude clinique
 - 3.1.3. Histopathologie
 - 3.1.4. Paramètres de l'immunité cellulaire et humorale
 - 3.1.5. Hypothèses étiologiques et pathogéniques
- 3.2. Les fistules anales** p.68
- 3.2.1. Epidémiologie
 - 3.2.2. Etude clinique
 - 3.2.3. Immunopathologie
 - 3.2.4. Etiologie
- 3.3. La panniculite podale idiopathique stérile** p.69
- 3.3.1. Epidémiologie
 - 3.3.2. Présentation clinique
 - 3.3.3. Importance du traitement comme outil du diagnostic étiologique
 - 3.3.4. Etiologie

4. MALADIES DE L'ŒIL ET DE SES ANNEXES

- 4.1. La kératite chronique superficielle** p.71
- 4.1.1. Particularités immunologiques de la cornée
 - 4.1.2. Epidémiologie
 - 4.1.3. Présentation clinique
 - 4.1.4. Histopathologie
 - 4.1.5. Etiologie et pathogénie
- 4.2. Infiltration lymphoplasmocytaire du bord libre de la membrane nictitante** p.74
- 4.2.1. Epidémiologie
 - 4.2.2. Présentation clinique
 - 4.2.3. Etiologie

5. MALADIES DES MUSCLES ET DU SYSTEME NERVEUX

- 5.1. Myosite éosinophilique des muscles masticateurs** p.76
- 5.1.1. Epidémiologie
 - 5.1.2. Présentation clinique
 - 5.1.3. Etiologie
- 5.2. La myélopathie dégénérative** p.77
- 5.2.1. Epidémiologie
 - 5.2.2. Présentation clinique
 - 5.2.3. Physiopathologie
 - 5.2.4. Etiologie et pathogénie

PARTIE 3 : DYSIMMUNITES DU BERGER ALLEMAND ET ASPECTS GENETIQUES

1. SYNTHESSES SUR LES DYSIMMUNITES DU BERGER ALLEMAND

- 1.1. La place du Berger Allemand dans les dysimmunités étudiées** p.81
- 1.2. A propos de l'épidémiologie** p.81
- 1.2.1. Les méthodes d'échantillonnage
 - 1.2.2. L'âge
 - 1.2.3. Le sexe
 - 1.2.5. L'environnement
- 1.3. Quels sont les organes et tissus les plus affectés ?** p.82
- 1.4. Quelles sont les dysimmunités les plus représentées chez le Berger Allemand ?**
- 1.5. Les incertitudes sur les dysimmunités** p.82
- 1.5.1. Maladies dysimmunitaires primaires ou secondaires ?
 - 1.5.2. Antigène endogène ou exogène ?
- 1.6. Recherches à entreprendre pour une meilleure compréhension des dysimmunités du Berger Allemand** p.83

2. ASPECTS GENETIQUES

- 2.1. Historique de la race Berger Allemand** p.90
- 2.2. Avantages et inconvénients de la consanguinité** p.93
- 2.2.1. Définitions
 - 2.2.2. Les effets de la consanguinité

2.2. Génétique et maladies héréditaires	p. 94
2.3.1. Mise à la reproduction d'animaux cliniquement atteints d'une anomalie	
2.3.2. Conduite à tenir : mise en place d'une politique d'éradication	
CONCLUSION	p. 95
TABLE DES FIGURES	p. 96
TABLEAUX	p. 97
BIBLIOGRAPHIE	p. 99

INTRODUCTION

De nombreuses maladies découlent d'un dysfonctionnement du système immunitaire que ce soit par défaut, les déficits immunitaires, ou par excès, ce sont les hypersensibilités et les affections auto-immunes ou enfin lors de cancérisation dans le cas des syndromes immunoprolifératifs.

La race Berger Allemand semble occuper une place de choix parmi les chiens sujets à de tels dysfonctionnements.

La progression des connaissances a permis de mieux comprendre ces maladies, de déterminer parfois l'étiologie et la pathogénie (où s'entremêlent facteurs génétiques et environnementaux) et de proposer ainsi de nouvelles approches thérapeutiques.

Cependant, de nombreuses affections pour lesquelles la race Berger Allemand apparaît comme prédisposée, demeurent encore inexplicées.

Nous nous attacherons donc dans un premier temps à étudier les dysimmunités avérées du Berger Allemand, puis nous nous intéresserons ensuite à des dysfonctionnements immunitaires supposés en envisageant les causes possibles pour chacune de ces maladies. Nous concluons ce travail par une vue synthétique sur toutes ces maladies en envisageant succinctement les liens pouvant exister entre génétique et dysimmunités dans le cas de la race Berger Allemand.

PARTIE 1 :
DYSIMMUNITES AVEREES
DU BERGER ALLEMAND

1. DEFICIT IMMUNITAIRE : DEFICIT SELECTIF EN IMMUNOGLOBULINE A (IgA)

La déficience sélective en IgA est la plus commune des déficiences immunitaires chez l'homme et ce « syndrome » le prédispose à une grande variété d'infections ou de désordres à médiation immune. Nous allons étudier ce qu'il en est dans la race Berger Allemand où ce syndrome a été décrit.

1.1. Les IgA : rappels

1.1.1. Nature des IgA (4)

L'IgA est généralement considérée comme l'immunoglobuline la plus importante dans la lutte des muqueuses contre les agents infectieux.

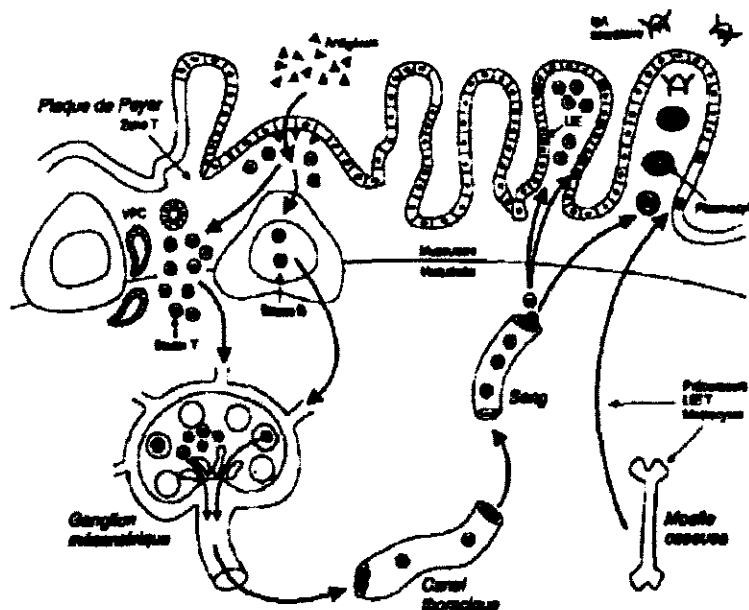
Elle apparaît sous forme monomérique ou dimérique (avec une chaîne J associée).

Les IgA sécrétoires (forme dimérique) sont synthétisés par les plasmocytes de la sous-muqueuse et le passage dans la lumière intestinale s'accompagne d'une liaison à la pièce sécrétoire produite par l'épithélium protégeant ainsi l'IgA de la protéolyse.

Les IgA chez l'homme sont principalement sous forme monomérique et sont synthétisées de façon prépondérante par les plasmocytes de la moelle osseuse, de la rate et des nœuds lymphatiques.

En revanche, chez le chien, les IgA sériques sont principalement sous forme dimérique et sont synthétisés par les plasmocytes du tissu lymphoïde. Ainsi, dans l'espèce canine, la concentration sérique refléterait la production d'IgA par le tissu lymphoïde de la sous-muqueuse. Nous verrons toutefois que ce fait est assez controversé et qu'il est actuellement remis en question.

1.1.2. Rôle des IgA dans l'immunité locale : exemple de la muqueuse intestinale (1). Figure 1.



Système lymphoïde du tube digestif d'après Bach (1)

La muqueuse intestinale a la particularité d'être soumise à l'état physiologique à des agressions antigéniques d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou alimentaire. Sa défense est partiellement assurée par des moyens non spécifiques : barrières muqueuses et sécrétions, renouvellement des épithélium, ... Un système immunitaire spécifique paraît indispensable au maintien de l'intégrité épithéliale en conditions normales. Ce système appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) est constitué de la muqueuse digestive elle-même, des îlots lymphoïdes logés dans la muqueuse et la sous-muqueuse (appelés plaque de Peyer lorsqu'ils sont volumineux), des nœuds lymphatiques mésentériques.

Les anticorps (Ac) peuvent adhérer aux micro-organismes, immobiliser les bactéries et empêcher leur réplique. Par fixation sur les pili des bactéries, ils interfèrent avec l'attachement de ces micro-organismes sur l'épithélium. D'autre part, les anticorps peuvent former des complexes immuns avec les antigènes solubles, complexes qui ne passent pas la barrière épithéliale ou qui, atteignant le système porte, se fixent sur les cellules hépatiques ou les canaux biliaires puis sont éliminés par la bile. Ceci n'est pas spécifique des IgA car les immunoglobulines des autres classes ont également cette propriété.

Les IgAs (sécrétoires), peuvent aussi amplifier les mécanismes de défense non spécifiques de la muqueuse : la protéolyse des antigènes intestinaux est considérablement meilleure chez les animaux immunisés, ce qui s'expliquerait par une interaction des complexes immuns avec les enzymes pancréatiques.

Cependant, les IgA n'interviennent pas dans l'activation du complément et leur rôle opsonisant est controversé contrairement aux IgG. Le complexe IgA-antigène bloque le transport des antigènes par les IgG et annule donc les effets phlogistiques des complexes IgG-antigènes ainsi que la phagocytose. L'action des IgA permet donc de limiter l'inflammation de la muqueuse gastro-intestinale durant l'élimination des antigènes.

1.1.3. Conséquences de la déficience sélective en IgA (1), (5)

Le rôle des IgA est également révélé par les différentes affections dont souffrent fréquemment les patients atteints de déficience sélective en IgA : affections digestives (syndrome de malabsorption, entérite régionale, colite ulcéreuse...), infections respiratoires, infections récurrentes de la peau et du tractus urinaire, allergies, maladies auto-immunes (arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique...).

Chez le chien, la déficience sélective en IgA sérique a été rapportée dans les races Berger Allemand, Beagle et Shar Pei.

Dans la race Berger Allemand, un certain nombre d'affections (que nous étudierons par la suite) telles que l'aspergillose disséminée, la furonculose anale, la pyodermite généralisée, le syndrome de prolifération bactérienne et la myélopathie dégénérative semblent suggérer un déficit immunitaire au niveau des muqueuses.

1.2. Etiologie et pathogénie du déficit sélectif en IgA

Le déficit sélectif en IgA peut-être dû soit à une réduction du nombre de lymphocytes soit à un défaut de synthèse ou de sécrétion. L'étude de BATT et coll.(2) a révélé, par l'évaluation de la densité des lymphocytes, que le nombre de plasmocytes était normal et donc que le déficit sélectif en IgA était plutôt lié à un défaut de synthèse ou de sécrétion des IgA.

1.2.1. La théorie ancienne : théorie de WHITBREAD et coll. (2')

Prenant comme axiome que le taux d'IgA sérique est représentatif du taux d'IgAs au niveau des muqueuses, la concentration en IgA sérique chez le Berger Allemand cliniquement sain a été comparée à celle de chiens croisés et de Setter Irlandais. La technique de mesure utilisée est l'immunodiffusion radiale.

La concentration en IgA sérique apparaît significativement plus basse chez le Berger Allemand (50 mg/dl) comparée aux témoins : Setter Irlandais (175 mg/dl) et croisés (180 mg/dl). Les taux d'IgG et d'IgM sont également quantifiés et ne présentent pas de variations significatives entre les différentes populations étudiées.

Cette étude suggère ainsi une production anormalement basse d'IgA par le tissu lymphoïde intestinal des Berger Allemand par rapport à d'autres races canines comme le Setter Irlandais.

1.2.2. Etude de DAY et coll. (3)

La concentration sérique de 185 chiens sains de 6 races différentes et de 210 chiens atteints d'affections chroniques (maladies auto-immunes, pyodermite, démodécie...) a été déterminée. La technique utilisée est également l'immunodiffusion radiale simple.

Cette étude a permis d'établir la valeur normale en IgA sérique chez le chien : de 20 à 160 mg/dl soit une moyenne de 44 mg/dl.

95% de la population de référence a une valeur supérieure à 22 mg/dl.

Ainsi, on considère qu'il existe un déficit sélectif en IgA pour une valeur en IgA sérique inférieure à 22mg/dl.

Chez les 42 Berger Allemand sains testés, la valeur sérique en IgA apparaît significativement plus élevée que dans les autres races et concorde avec les valeurs trouvées pour les chiens atteints de maladies chroniques.

Ainsi, cette étude suggère une anomalie primitive du métabolisme des IgA pouvant expliquer la prédisposition du Berger Allemand à certaines affections. De plus, les larges fluctuations au cours du temps du taux d'IgA dénotent une dysrégulation et peuvent avoir une signification pathologique.

1.2.3. Une étude récente : étude de GERMAN et coll. (4)

Des prélèvements de sérum, salive et larmes, ont été collectés parmi 4 groupes de chiens :

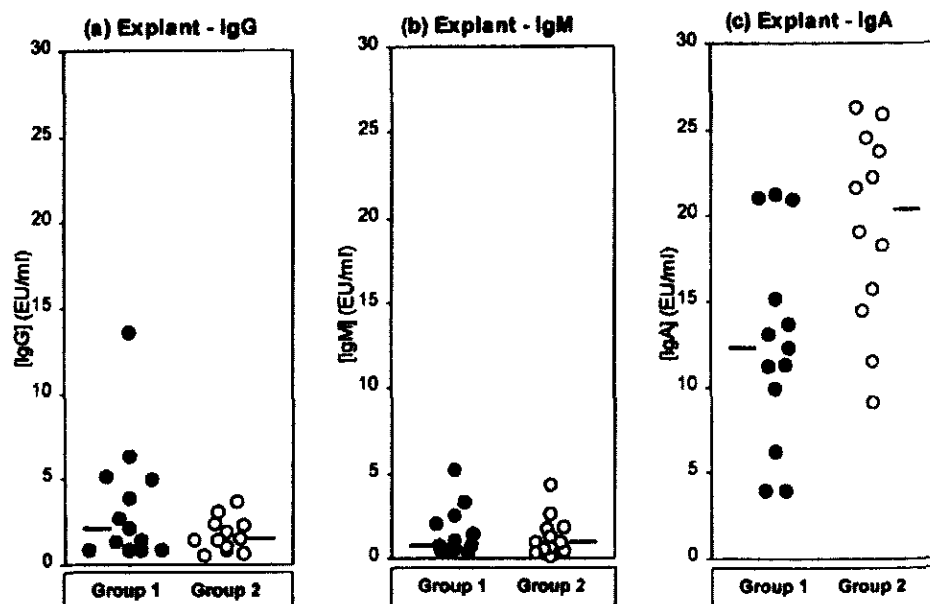
	Race	Maladie
Groupe 1	Berger Allemand	MICI
Groupe 2	Autre race	MICI
Groupe 3	Autre race	/
Groupe 4	Berger Allemand	/

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

Tableau 1 : méthode d'échantillonnage réalisée par GERMAN et coll. (4).

Des cultures de biopsie duodénales ont été réalisées sur les groupes 1 et 2 uniquement.

Figure 2 : Concentration locale en Ig à partir de cultures de biopsies duodénales d'après GERMAN et coll. (4)



La méthode ELISA a été utilisée pour mesurer les concentrations en IgA, IgG, IgM et albumine de ces échantillons.

Le statut immunitaire humoral de l'intestin a été évalué par quantification de la production d'Ig à partir d'une culture de biopsie duodénale.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations en Ig sériques, salivaires et oculaires des différentes classes d'Ig dans les 4 groupes définis. En revanche, les résultats obtenus par culture de biopsie duodénale mettent en évidence une production d'IgA diminuée pour les animaux du groupe 1 (Berger Allemand avec MICI) par rapport aux chiens du groupe 2 (Autres races avec MICI).

Ainsi, il pourrait exister une déficience locale en IgA chez le Berger Allemand atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Il reste cependant à déterminer si cette déficience relative est primitive à la maladie ou secondaire.

Cette étude suggère également que la concentration sérique en Ig ne reflète pas la sécrétion d'Ig par la muqueuse.

D'autre part, bien que les sécrétions d'Ig par les muqueuses orales et oculaires ne représentent pas réellement les événements qui se déroulent dans l'intestin, ils peuvent donner un aperçu de la sécrétion d'IgA sur les sites muqueux non affectés ; ils peuvent également fournir des informations sur le fonctionnement du système immunitaire des muqueuses.

A ce propos, DAY en 1996 a mesuré la concentration en IgA par immunoelectrophorèse dans les larmes de 2 populations : 8 Berger Allemand sains et 20 adultes d'autres races. La concentration en IgA était très diminuée chez le Berger Allemand (0.28 mg/ml contre 1.02 mg/ml pour les autres chiens).

La quantification des IgA à partir des sécrétions muqueuses serait donc un meilleur moyen d'évaluer la fonction humorale de la muqueuse que la le dosage des IgA sériques.

Cependant, les différences obtenues dans les modèles de réponse immune entre les différents sites (oral, oculaire, intestinal) remettent en question le concept d'un système immun muqueux commun.

Conclusion : il est certain qu'une déficience sélective de la production d'IgA par la muqueuse intestinale existe chez le Berger Allemand atteint d'une MICI ; des investigations complémentaires sont nécessaires pour déterminer les mécanismes moléculaires mis en jeu et prouver ou non l'existence d'un système immunitaire muqueux commun.

Les différences de résultat et d'interprétation entre les études réalisées peuvent être liées à la méthode utilisée (ELISA, immunodiffusion radiale simple), la méthode d'échantillonnage (en ce qui concerne les larmes), les facteurs environnementaux ou les différences génétiques entre les populations examinées.

Etudes	Echantillon Berger Allemand	Autres races
WHITBREAD et coll. (2')	sains	saines
DAY et coll. (3)	42 sains	185 sains et 210 malades
GERMAN et coll. (4)	Sains et malades	Sains et malades
DAY (5)	8 sains	20 sains

Tableau 2 : résumé des différentes méthodes d'échantillonnage.

Ce tableau fait apparaître un manque d'uniformité dans les études réalisées. L'étude la plus complète semble être celle de DAY et coll. (3) d'autant plus que l'effectif de l'échantillon est important. Dans l'étude de GERMAN et coll.(4), une biopsie duodénale dans les groupes 3 et 4 aurait également été intéressante pour déterminer si la production d'IgA chez le Berger Allemand sain est naturellement basse au niveau de l'intestin ou non.

2. LES HYPERSENSIBILITES (HS)

2.1. Généralités sur les hypersensibilités

L'hypersensibilité consiste en une réaction exacerbée de l'organisme soit par défaut de régulation soit par excès de stimulation antigénique. L'HS persiste tant que l'antigène est présent.

La classification schématique des HS proposée par GELL et COOMBS permet d'établir les bases immunologiques qui sous tendent ces réactions :

Type	Mécanisme	Manifestations	Allergènes
MÉDIATION HUMORALE			
Type I	Anaphylaxie	1) Manifestations locales - atopie - asthme - urticaire - rhinite, conjonctivite 2) Manifestations générales - choc anaphylactique	Allergènes - inhalés - ingérés Médicaments (en partie) Salive de puce (en partie)
Type II	HS. cytotoxique	Allo immunisation foetomaternelle transfusionnelle	
Type III	HS. à complexes immuns	- pneumonie allergique extrinsèque (phénomène d'Arthus au niveau des alvéoles pulmonaires) - Glomérulonéphrite - périarthrite noueuse - maladie sérique	Allergènes inhalés Médicaments (en partie)
MÉDIATION CELLULAIRE			
Type IV	HS. cellulaire	Dermites de contact Réaction tuberculinique	Allergènes à pénétration percutanée Salive de puce (en partie)

Classification de GELL et COOMBS

Tableau 3 : classification de GELL et COOMBS d'après CARLOTTI et HERIPRET (6).

Les mécanismes pathogéniques peuvent être résumés comme suit :

- ◆ Type I (immédiate) : des Ac de classe IgE liés aux membranes des mastocytes et des polynucléaires basophiles, entraînent la libération des médiateurs de l'inflammation.
- ◆ Type II : des Ac non IgE provoquent des phénomènes de cytotoxicité contre des cellules de l'organisme, en activant des cellules immuno-compétentes et/ou le complément.
- ◆ Type III (semi-retardée) : des complexes immuns circulants ou tissulaires provoquent l'activation du complément et une réaction inflammatoire.
- ◆ Type IV (retardée) : des lymphocytes T sensibilisés peuvent agir en l'absence d'Ac, par cytotoxicité et libération de médiateurs inflammatoires.

Nous ne décrivons que les hypersensibilités de type immédiate et retardée puisque ce sont les seules qui nous intéresseront par la suite.

2.1.1. Hypersensibilité de type I

Elle survient dans les 30 mn qui suivent l'exposition à l'allergène. Tous les individus ne font pas des HS I. Une dose très faible d'allergène suffit à provoquer une réaction.

L'HS I survient selon une modalité de réponse secondaire : le premier contact, asymptomatique est dit sensibilisant ; le deuxième contact et les suivants sont déclenchants s'il existe une durée d'au moins 3 semaines entre les deux contacts avec l'allergène.

2.1.2. Hypersensibilité de type IV

Elle correspond à une stimulation exacerbée des lymphocytes T spécifiques d'un antigène donné, en l'absence d'anticorps, conduisant en 12 à 48 heures à une accumulation de cellules mononucléées (lymphocytes et macrophages) au site de la réaction, et à une réaction inflammatoire. La réaction s'estompe en quelques jours en l'absence d'antigènes.

La lenteur de la réaction s'explique par le mécanisme : les CPA (Cellules Présentatrices d'Antigènes) migrent vers les nœuds lymphatiques où elles présentent l'antigène, activent les lymphocytes spécifiques, qui peuvent ensuite migrer au site d'injection. Il y a alors accumulation de lymphocytes et de macrophages.

Si l'antigène n'est pas éliminé, la réaction se poursuit avec formation d'un granulome.

2.2 La dermatite allergique à la piqûre de puces (DAPP)

L'infestation des chiens par les puces est très fréquente voire systématique. Cette infestation ne s'accompagne pas toujours de signes cliniques. C'est lors d'allergie aux piqûres de puces qu'existe un prurit important sans relation avec l'infestation parasitaire : il s'agit de la DAPP, principale cause de prurit chez le chien.

2.2.1. Epidémiologie et prédisposition

2.2.1.1. Réceptivité

La DAPP peut être rencontrée chez toutes les races. Cependant, des études réalisées mettent en relief la prédisposition de certaines races. (6)

BOURDEAU constate que, sur les chiens présentés à la consultation de parasitologie de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort sur une durée de 9 mois, 36% des animaux atteints de DAPP sont des Berger Allemand alors que la fréquence de la race en consultation de parasitologie n'est que de 15% tandis que le Caniche ne représente que 2.5% de cas de DAPP pour une fréquence de consultation de 9.2%.

D'autres auteurs font plutôt intervenir la longueur du pelage mais obtiennent des résultats contradictoires.

	Muller et coll.	Baker et coll.
poils longs	78%	33%
poils courts	22%	67%

Tableau 4 : Relation pelage-fréquence de la DAPP selon différents auteurs d'après (6)

CARLOTTI et HERIPRET ont réalisé une étude sur 169 chiens de la banlieue bordelaise.

	Pelage complet			Pelage long			Pelage court		
	race	exp.	ref.	race	exp.	ref.	race	exp.	ref.
Nombre	B.A	27	256	Epag.	13	121	Teck.	8	122
				Cock.	10	117	Boxer	2	52
				Sett.	14	94	Braq.	0	42
				B.Pyr.	2	31			
Total		27	256		39	363		10	216
P.100		35,5	30,6		51,3	43,5		13,2	25,9

Tableau 5 : Relation entre le pelage et la fréquence de la DAPP : comparaison des résultats de l'expérimentation avec la population canine de référence d'après CARLOTTI et HERIPRET(6).

Quatre races se détachent nettement de ce tableau : l'incidence de la maladie apparaît très forte chez le Berger Allemand et le Setter, alors qu'elle est faible chez le Caniche et le Braque.

Si l'on considère plutôt la nature du pelage :

- ◆ Race à pelage complet : le Berger Allemand
- ◆ Race à pelage long : Setter, Epagneul, Cocker, Berger des Pyrénées
- ◆ Race à pelage court : Teckel, Boxer, Braque.

Selon cette étude, il apparaît que la DAPP est plus importante chez les races à pelage long et/ou complet que chez les races à pelage court.

Ainsi la longueur et l'épaisseur du pelage augmenteraient la fréquence de la DAPP. Le Berger Allemand ainsi que le Setter seraient deux races prédisposées en raison de la nature de leur pelage.

2.2.1.2. Age

Comme la plupart des dermatites allergiques, la DAPP apparaît chez de jeunes adultes. Elle peut toutefois se manifester plus tardivement et, dans ce cas, les symptômes sont plus sévères.

2.2.1.3. Atopie (7)

La grande majorité des animaux souffrant de DAPP sont allergiques aux aéroallergènes courants. Inversement, la moitié des chiens allergiques aux acariens de poussière de maison présentent des IDR (intradermo-réaction) positives aux extraits de puces. Il est donc probable que les chiens atopiques soient prédisposés au développement d'une allergie aux piqûres de puces. Il est aussi possible qu'un épisode d'infestation par les puces soit un facteur déclenchant d'une dermatite atopique.

2.2.1.4. Environnement

Tout environnement favorable au développement de puces (chaleur, humidité) augmente le risque d'apparition d'une DAPP. De même les conditions qui vont empêcher le contrôle anti-parasitaire seront autant de facteurs de risques : présence de chats, séjours dans des lieux occupés par des animaux lourdement infestés.

2.2.2. Symptômes et lésions de la DAPP (7)

2.2.2.1. DAPP proprement dite

Le prurit est constant et peut parfois être très violent. Les démangeaisons débutent le plus souvent à la base de la queue, puis s'étendent en région dorso-lombaire, au périnée, aux cuisses et à l'abdomen. Les lésions sont de type papuleux, papulo-croûteuses associées le plus souvent à un érythème et un squamosis.

2.2.2.2. Formes particulières de DAPP

La DAPP est probablement une des principales causes de dermatite pyotraumatique récidivante. Ces lésions sont très douloureuses et sont observées essentiellement chez des animaux à sous poil dense comme le Berger Allemand.

On note également chez le Berger Allemand âgé (> 8ans), que la DAPP peut s'extérioriser sous forme de nodules fibro-prurigineux. Ils sont fermes, alopeciques et parfois pédiculés. Cette dermatose est particulièrement rare et les nodules sont nombreux et surtout localisés en région dorso-lombaire. Ils sont caractérisés sur le plan histologique par une importante acanthose, un épaissement de la couche cornée, et une fibrose dermique d'intensité variable.

2.2.3. Etiologie et pathogénie de la DAPP (6)

2.2.3.1. L'individu

Pour les différents individus d'une même espèce, un allergène ne se comporte comme tel que pour certains d'entre eux. Les sujets allergiques sont en général des polyallergiques et présentent des manifestations cliniques polymorphes (cutanées, intestinale, rhinites...). Ce terrain allergique peut être de nature génétique : on a montré chez l'homme que des jumeaux homozygotes présentent des allergies aux mêmes allergènes et que l'allergie est souvent associée à certains antigènes (Ag) d'histocompatibilité.

2.2.3.2. L'allergène (7)

Les allergènes de *Ctenocephalides felis felis* ont été étudiés chez l'homme, le cobaye et le chien.

Si l'allergène est une fraction hapténique chez le cobaye, il s'agit chez le chien d'un mélange complexe de protides de poids moléculaires variés. Ils sont contenus dans la salive de l'insecte.

Différentes techniques sont utilisées pour isoler l'allergène :

- ◆ A partir d'extraits bruts de corps totaux : il s'agit d'un mélange de protides de poids moléculaires variables, dialysés pour exclure des molécules pyrogènes ou proinflammatoires. La composition de ces extraits, et donc leur antigénicité sont variables, ce qui pose des problèmes en matière de reproductibilité en diagnostic et d'efficacité en thérapeutique. Des réactions croisées entre les extraits de corps totaux de puces et d'autres insectes sont également possibles.

- ◆ Extraits de salive : les résultats sont contradictoires. Le gain en spécificité est altéré par une faible sensibilité en pratique.
- ◆ Fraction purifiée : il existe une grande disparité des immunoglobulines E et G spécifiques de *Ctenocephalides felis felis* chez les chiens atteints de DAPP. On recense selon les auteurs une quinzaine de fractions.

Le but de l'étude est l'identification de fractions majeures, c'est-à-dire reconnues par 80% des animaux allergiques. Or dans le cas de la DAPP canine, il n'a pas été possible d'isoler des fractions reconnues dans plus de 60% des cas.

- ◆ Allergènes recombinants : la production par génie génétique d'antigènes de puces a été réalisée pour diverses fractions d'allergènes. La principale utilisation de ces antigènes est le diagnostic in vitro. Les premiers résultats sont très satisfaisants. La pureté des préparations permet d'améliorer la spécificité et la reproductibilité du diagnostic. De même sur le plan thérapeutique, la synthèse de peptides recombinants peut être intéressante pour tenter une immunothérapie curative ou préventive.

2.2.4. Physiopathologie de la DAPP (7)

Chez les animaux atteints de DAPP spontanée, on observe des réactions cutanées immédiates et/ou retardées (48h) à l'injection intradermique d'extraits de *Ctenocephalides felis felis* et une augmentation d'IgG et d'IgE spécifiques de *Ctenocephalides felis felis*. La délimitation entre HS de type immédiate et retardée n'est pas toujours tranchée.

Ainsi, la DAPP apparaît comme une forme d'HS retardée très rapide, proche des HS immédiates dites tardives par les mécanismes mis en jeu, l'infiltrat inflammatoire et la vitesse d'apparition de la réaction.

Chez les animaux vivant dans des lieux infestés et ne présentant pas de signes de DAPP, les concentrations en IgG et IgE spécifiques sont très faibles ou indétectables.

Les études expérimentales menées par HALIWELL ont montré qu'une exposition permanente aux piqûres de puces induit une réaction de tolérance. Si cette exposition est régulièrement rompue, une DAPP se développe. Les sensibilisations artificielles ont permis de montrer que l'infiltrat inflammatoire des réactions retardées comportait 10 à 20% de granulocytes basophiles.

Il s'agit donc d'une hypersensibilité cutanée à basophiles ou réaction de JONES-MOTTE, ce qui explique la possibilité d'HS immédiate et retardée.

Comme chez les animaux atopiques, il existe une véritable préactivation des mastocytes, cette préactivation les rend beaucoup plus sensibles à des stimuli spécifiques ou non.

Conclusion : Existe-t-il une réelle prédisposition du Berger Allemand à la DAPP ?

Ceci est discutable. Une seule étude en fait cas : celle de CARLOTTI et HERIPRET. D'autre part, cette éventuelle prédisposition repose sur la nature du pelage et non sur un dysfonctionnement immunitaire primitif.

En revanche, les formes particulières de DAPP sont intéressantes car on les rencontre presque exclusivement dans la race Berger Allemand. Outre la nature du pelage, il serait bon de savoir s'il existe d'autres facteurs prédisposants à ces formes cliniques de DAPP.

2.3. La furonculose éosinophilique(8)

Il s'agit d'une affection cutanée très rare où le granulocyte éosinophile domine le tableau lésionnel.

2.3.1. Epidémiologie

En 1993, est décrite une furonculose éosinophilique chez des chiens «jeunes adultes », généralement de grande race.

Dans l'étude menée par GUAGUERE et coll. (8), sur 12 chiens atteints, on note la présence de 6 Bergers Allemands. Il semble donc que cette race soit prédisposée. Cependant, ce fait est à moduler car on ne connaît pas le pourcentage de Berger Allemand dans la clientèle. D'autre part, l'effectif de la population étudiée est faible. La moyenne d'âge est de 2.9 ans. Il ne semble pas exister de prédisposition sexuelle ni d'influence saisonnière.

En revanche, les 12 chiens ont plutôt un mode de vie citadin et les circonstances d'apparition des lésions révèlent l'existence préalable d'une promenade. Le délai d'apparition des lésions après la ballade est rapide : entre 6 et 48 heures.

2.3.2. Présentation clinique

Elle se caractérise par une éruption soudaine, papulaire, nodulaire, oedémateuse, prurigineuse, ulcéralive affectant la face, les carpes, les faces internes et postérieures des cuisses.

Une éosinophilie sanguine est régulièrement observée. L'hémogramme semble revenir à la normale après guérison des lésions.

2.3.3. Etiologie

Elle est inconnue. De plus, la furonculose éosinophilique est une dermatose rare et peu étudiée.

Une HS due à des venins d'arthropodes est suspectée. En effet, les lésions cutanées ressemblent à celles associées aux HS aux piqûres de moustiques rencontrées chez le chat. Cependant, cette hypothèse explique mal les lésions observées l'hiver.

Une autre hypothèse causale possible est l'intervention de végétaux qui seraient responsables d'une dermite de contact. Les lésions observées au niveau des carpes et faces internes et postérieures des cuisses pourraient l'évoquer.

3. LES MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI)

3.1 Données générales sur les maladies auto-immunes

3.1.2. Définition (9)

On appelle MAI une maladie dans laquelle les lésions sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. La preuve de ce mécanisme est apportée chez l'animal par des expériences de transfert d'anticorps ou de lymphocytes T d'un donneur malade à un receveur sain qui développe alors les mêmes lésions que le donneur. Ces MAI sont dues à l'action de lymphocytes B et/ou T spécifiques d'autoantigènes c'est-à-dire d'épitopes ou de peptides faisant partie des constituants naturels de l'organisme. La présence de lymphocytes B et T autoréactifs est une caractéristique de tout organisme normal. Le développement d'une MAI nécessite que plusieurs facteurs soient réunis pour que le processus pathogène puisse se développer et se perpétuer. Bien que l'on ait récemment identifié certains gènes et certains facteurs d'environnement susceptibles de favoriser l'émergence d'une MAI, la plupart de ces maladies sont d'étiologie inconnue et de déterminisme multifactoriel.

3.1.2. Etiologie (9)

3.1.2.1. Génétique

L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par de très nombreux arguments. Il existe des formes familiales de MAI spécifiques ou non spécifiques d'organes. En l'absence de maladie clinique les sujets prédisposés ont une fréquence plus élevée d'autoanticorps. La plupart des maladies sont associées au phénotype DLA (Dog Leucocyte Antigen) comme le montrent des études de population et des études familiales que nous reverrons par la suite (notamment dans le cadre du Lupus Erythémateux Systémique). Les associations DLA-MAI s'expliquent très probablement par la fonction de présentation des peptides du soi par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Enfin, la meilleure preuve est apportée chez l'homme par la concordance chez les jumeaux monozygotes (diabète, LES...). Cependant, cette concordance ne dépasse pas 40 % ce qui démontre le rôle d'autres facteurs.

3.1.2.2. Facteurs d'environnement

De multiples études ont essayé de mettre en cause des microorganismes comme les rétrovirus à l'origine des MAI. Chez l'homme, il existe des variations de prévalence de plusieurs MAI en fonction des zones géographiques. Ce phénomène est également vérifié chez le chien : en cas de dermatose auto-immune, la photosensibilisation joue un rôle important.

3.2. Maladies auto-immunes (MAI) systémiques : le lupus érythémateux systémique (LES)

Le LES, MAI atteignant plusieurs organes se manifeste par une variété de signes cliniques et biologiques dont les plus caractéristiques sont de nature immunologique. Le LES canin représentant un véritable modèle du LES humain, le déterminisme génétique et les principaux

éléments diagnostiques de cette maladie auto-immune chez le chien ont été particulièrement étudiés.

3.2.1. Epidémiologie (12), (14)

De nombreux auteurs n'ont pas trouvé de prédisposition sexuelle alors que dans l'étude menée par FOURNEL et coll.(12), les mâles semblent plus souvent affectés que les femelles avec un ratio de 7/3. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 5 ans. Cependant, il faut bien distinguer l'âge où le diagnostic est réalisé de celui du début des manifestations cliniques. La maladie lupique débute donc chez le jeune adulte et il n'est pas rare de voir des LES gravement évolués sur des chiens de 5-6 ans.

Dans des études menées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, le Berger Allemand représente près de 50% des patients mais seulement 25% de la population clinique totale. Il semble donc prédisposé à cette affection. Les autres animaux atteints appartiennent essentiellement à des races moyennes ou grandes, les races petites ou géantes étant généralement peu affectées.

3.2.2. Etude clinique (12), (14)

3.2.2.1. Signes cliniques

Ils sont divers et dans de nombreux cas ne sont pas observés simultanément mais successivement au cours de l'évolution. La maladie lupique progresse d'une manière générale, sur le mode subaigu à chronique, par poussées évolutives entrecoupées de périodes de rémission. Les signes cliniques majeurs incluent :

- ◆ Une hyperthermie constante ou irrégulièrement cyclique souvent présente, au moins dans les phases aiguës.
- ◆ Une polyarthrite non érosive et non déformante : c'est le signe le plus fréquent. Elle peut-être ambulatoire. Elle affecte les faces articulaires intervertébrales, les carpes, les tarsi et plus tard dans l'évolution l'articulation temporo-mandibulaire. La fonte musculaire consécutive donne chez les chiens affectés une apparence de vieux chiens.
- ◆ Des désordres rénaux : une protéinurie ou une microhématurie sont fréquentes et signent des lésions glomérulaires. Le dépôt de complexes immuns provoque une glomérulonéphrite modérée à sévère.
- ◆ Des lésions dermatologiques : une photosensibilisation des zones exposées à la lumière (tête, zones glabres...). On note de l'érythème, des ulcérations, des lésions croûteuses, de l'hyperkératose.
- ◆ Des modifications hématologiques : les résultats divergent selon les auteurs ; LEWIS et coll. notent principalement une anémie hémolytique et une thrombopénie alors que dans l'étude menée par FOURNEL et coll.(12), l'anémie hémolytique est peu fréquente (13.3% des patients, avoisinant en cela les résultats obtenus chez l'homme), et la thrombopénie est rare chez le chien comme chez l'homme. Une leucopénie est présente dans 20% des cas.

Adénomégalie et splénomégalie sont rencontrées chez plus de 50% des patients.

D'autres manifestations cliniques (polymyosite, dermatomyosite, pleurite, péricardite, polynévrite) ont également été rapportées.

3.2.2.2. Résultats biologiques (12)

Ils sont essentiels au diagnostic.

3.2.2.2.1. Les anticorps anti-nucléaires (ACAN)

Ils représentent le support actuel du diagnostic biologique du LES dans toutes les espèces. Ils sont positifs chez 97 à 100% des chiens atteints de LES, avec un titre fréquemment supérieur à 1 :256.

Les titres les plus élevés (entre 1 :4096 et 1 :1000000) sont trouvés dans les cas les plus sévères et diminuent progressivement avec le traitement.

Cependant, les ACAN ne sont pas spécifiques du LES et peuvent être rencontrés dans d'autres maladies comme la leishmaniose (le diagnostic différentiel de ces deux maladies se fera au moyen d'une sérologie leishmaniose).

Les ACAN peuvent également être rencontrés chez le chien sain, mais la fréquence des animaux positifs reste très basse.

Cependant, des titres supérieurs à 1 :4000 sont occasionnellement trouvés chez des Berger Allemand lors de contrôles.

3.2.2.2.2. Les autres anticorps anti-nucléaires

Tableau 6 : Principales anomalies immunologiques lors du LES canin d'après CHABANNE et coll. (14)

anomalies immunologiques	fréquence (%)
anticorps anti-nucléaires :	
• Ac anti-nucléaires totaux	100
• Ac anti-ADNn	<3
• Ac anti ADN histones	66
• Ac anti histones - technique ELISA	56
- immunoblot	65r
• Ac anti ENA	40
- Ac anti Sm	16
- Ac anti RNP	8
- Ac anti type 1	20
- Ac anti type 2	9
- Ac anti SSA	4
- Ac anti SSB	0
• autres Ac anti-nucléaires	
- Ac anti HMG 1	6
- Ac anti HMG 2	18
autres anomalies immunologiques :	
• test de Coombs direct	13
• facteurs rhumatoïdes	20
• complexes immuns circulants	75
• I.F.D. sur biopsies cutanées	75

Au sein des ACAN, il existe en réalité une grande variété d'anticorps selon l'antigène nucléaire cible. On a recours à d'autres techniques que la simple immunofluorescence indirecte (IFI) pour les identifier. Ces différents types mentionnés dans le tableau 6, encore peu étudiés en médecine vétérinaire sont importants à prendre en considération car ils peuvent aider au diagnostic (critères modifiés de l'ARA (Association de Rhumatologie Américaine)).

3.2.2.2.3. Dépôts d'immuns complexes

L'observation la plus commune, par des techniques d'immunofluorescence directe sur biopsies cutanées est le dépôt d'Ig à la jonction dermoépidermique en ce qui concerne la peau saine et la peau affectée.

Dans le cas de lésions glomérulaires, on peut également mettre en évidence des dépôts d'immuns complexes.

Des immuns complexes circulants et une hypocomplémentémie ont été notés par certains auteurs.

3.2.2.3. Diagnostic

Critères	Définition
1. Érythème	érythème visible dans les régions à peau fine ou faiblement protégées par le pelage (en particulier la face)
2. Lupus discoïde	dépigmentation, érythème, érosions, ulcères, croûtes et squames affectant essentiellement la face (truffe, chanfrein, lèvres, région périoculaire)
3. Photosensibilité	aggravation des lésions cutanées par exposition aux rayons solaires
4. Ulcères buccaux	ulcération de la bouche ou du pharynx
5. Arthrite	arthrite non déformante observée sur deux ou plusieurs articulations, et caractérisée principalement par une douleur à la mobilisation (flexion-extension forcée progressive), alors que tuméfaction, épanchement ou infiltration périarticulaire sont souvent peu marqués
6. Inflammation	présence d'un épanchement cavitaire inflammatoire (pleurésie, péricardite) non septique des séreuses
7. Désordres rénaux	protéinurie persistante à 3 croix ou supérieure à 0,5 g/l ou cylindrurie ou hématurie microscopique ou hémoglobinurie
8. Troubles neurologiques centraux	en l'absence de thérapeutiques réputées convulsivantes ou de dérèglements métaboliques connus (urémie, cétose ou déséquilibre électrolytique): convulsions ou modifications comportementales
9. Désordres hématologiques	anémie hémolytique avec réticulocytose ou leucopénie (< 3000/mm ³) sur au moins deux prélèvements ou lymphopénie (<1000/mm ³) ou thrombopénie (<100000/mm ³) en l'absence de médication
10. Désordres immunologiques	présence d'anticorps anti-histones ou présence d'anticorps anti-Sm ou présence d'anticorps anti-type 1
11. Anticorps anti-nucléaires	titre anormal d'anticorps anti-nucléaires, obtenu par immunofluorescence ou autres méthodes (en l'absence de médication connue pouvant occasionner leur formation)

Tableau 7 : Critères pour le diagnostic du LES canin (adaptés des critères de l'ARA) d'après CHABANNE et coll. (14).

La diversité et la complexité des atteintes viscérales confèrent au LES une allure de syndrome plutôt que de maladie et expliquent les difficultés d'un diagnostic ponctuel.

Si l'on se réfère aux critères modifiés de l'ARA, un diagnostic définitif de LES est établi si le patient présente au moins 4 des 11 critères en question consécutivement ou simultanément durant une certaine période d'observation.

Le diagnostic de LES est probable lorsque 3 critères sont présents ou si on observe une polyarthrite et que les ACAN sont positifs. Il est important que la procédure d'évaluation inclue un diagnostic différentiel avec d'autres affections telle que la leishmaniose qui est chez le chien la maladie présentant le plus de similitudes avec le LES tant par son mode pathogénique (lésions par complexes immuns), que dans sa traduction clinique, et dans la fréquence et les titres d'ACAN rencontrés.

3.2.3. Physiopathologie (13)

Dans sa phase active, le LES est associé à une lymphopénie (1000 cellules/ μ l contre 2000 cellules/ μ l chez un chien sain).

De plus, une étude des sous-populations a révélé une diminution sélective des lymphocytes CD8+ en nombre et en pourcentage directement corrélée à la sévérité de l'atteinte.

Bien que le pourcentage de CD4+ par rapport à la population de CD8+ augmente, le nombre absolu de CD4+ diminue.

Le ratio CD4+/CD8+ est augmenté chez les chiens lupiques.

Quatre résultats d'études menées chez des chiens lupiques supportent l'hypothèse d'un déséquilibre immunologique :

- ◆ Une diminution rapide de facteur thymique soluble dans le sérum.
- ◆ La résistance à une tolérance du soi induite dans certains cas de lupus canins.
- ◆ Une déficience de la fonction des cellules tueuses concanavaleine A induites.
- ◆ Une diminution des lymphocytes CD8+ circulants.

3.2.4. Etiologie (13)

Elle est multifactorielle. Cependant, l'une des composantes essentielles est le « fond génétique » du patient.

Les facteurs génétiques jouent un rôle essentiel comme en témoignent les études effectuées chez l'homme (études familiales, liaisons avec le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)...), les études chez les modèles murins, mais aussi les observations chez le chien.

Chez le chien, des études importantes ont été entreprises à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon grâce à la création en 1978 de la lignée «Manathos » à partir de deux chiens, «Manouche » et «Athos » atteints de lupus confirmé (présentant au moins 4 des critères de ARA) sur 4 générations. Des observations ont aussi été menées sur des chiens Berger Allemand dans un élevage à Béziers où la prévalence de LES était forte.

Le suivi de ces deux lignées suggère très fortement l'existence d'une prédisposition génétique chez le chien.

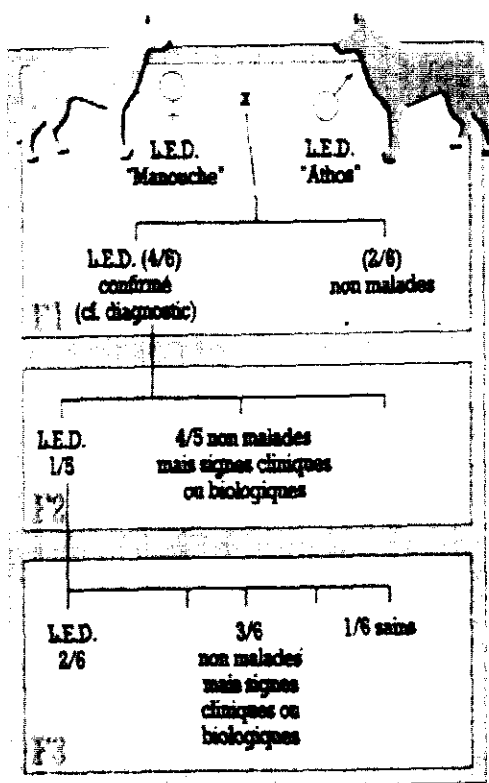


Figure 1
Généalogie de la lignée
Manabos

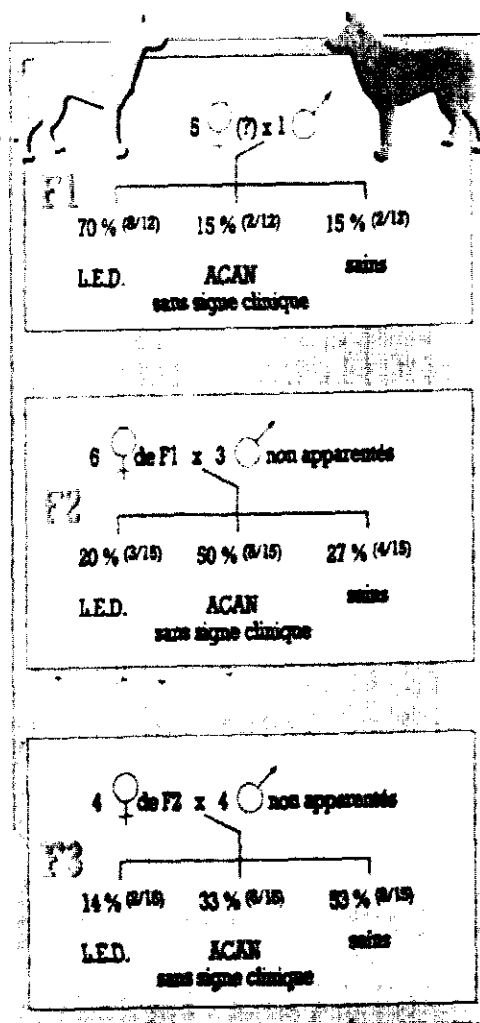


Figure 2. Généalogie de l'élevage de Béziers

Figure 3 : Généalogie des différentes lignées lupiques d'après CHABANNE et coll. (14).

L'association entre les antigènes du CMH ou DLA (Dog Leukocyte Antigen system) et la maladie a été étudiée par des méthodes immunogénétiques.

On note une association positive entre l'antigène DLA-A7 (antigène du CMH I) et le LES, alors qu'il existe une association négative entre le DLA-A1 et le DLA-B5 (antigène du CMH II).

Une autre étude montre l'association des MAI et d'un allotype particulier codant pour la fraction C4 du complément.

Chez le chien, comme chez l'homme, l'étude du polymorphisme génétique est en cours grâce à l'identification et à la caractérisation de séquences oligonucléotidiques répétitives du type (CA)_n ou (TG)_n. Cette technique, appliquée en particulier à l'analyse de co-ségrégation de ces marqueurs chez les chiens lupiques, peut permettre de localiser certains gènes impliqués dans le LES.

L'expression clinique du LES résulte d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux et infectieux comme le soleil responsable d'aggravation des lésions dermatologiques par photosensibilisation.

3.3. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes : la peau

Contrairement aux MAI systémiques, les MAI spécifiques d'organes ont le plus souvent des anticorps dirigés contre un seul type cellulaire.

Certaines dermatoses font partie de ces MAI spécifiques d'organes : ce sont des dermatoses rares (moins de 1% des motifs de consultation en dermatologie). On distingue classiquement les dermatoses auto-immunes bulleuses (pemphigus) et non bulleuses (lupus érythémateux discoïde) mais récemment, il est maintenant proposé de distinguer les dermatoses associées à la présence d'auto-anticorps à cible cutanée (pemphigus, épidermolyse bulleuse, vitiligo...) et des dermatoses associées à la présence d'auto-anticorps non spécifiques (lupus systémique, lupus discoïde, vascularites, maladie des agglutinines froides) (18').

Nous allons voir quelle place occupe le Berger Allemand au sein de ces dermatoses auto-immunes.

A. Le lupus érythémateux discoïde (LED)

Il est généralement considéré comme une variante bénigne du LES puisque l'atteinte systémique paraît absente ; le dépôt de complexes immuns se retrouve uniquement le long de la membrane basale épidermique. Il s'agit donc d'une véritable dermatose auto-immune.

3.3.A.1. Epidémiologie (19), (20)

Dans l'étude d'OLIVRY (20), qui concerne 22 chiens atteints de LED, les races les plus représentées sont le Berger Allemand (n=9.41%), les Colleys (n=4.18%). De même, ROZENKRANTZ (14) suggère une prédisposition des races à museaux longs de type Berger Allemand, Colley, Siberian Husky, Shetlands et leurs croisements.

Il s'agit de la maladie dermatologique à médiation immune la plus fréquente après le pemphigus foliacé et le lupus érythémateux systémique.

Dans l'article de ROZENKRANTZ (19), les femelles semblent plus touchées que les mâles tandis que dans l'étude menée par OLIVRY et coll., ce sont les mâles qui semblent prédisposés puisqu'ils sont représentés à 86%.

En médecine humaine, les femmes apparaissent deux fois plus touchées que les hommes.

Les âges d'apparition de la dermatose s'échelonnent de 1 à 12 ans avec une fréquence accrue pendant l'âge adulte (n=4.5, écart type=2.6).

50% des cas observés semblent s'aggraver au soleil. Pour cette raison, cette maladie peut avoir une flambée estivale et est plus courante sous les climats ensoleillés.

3.3.A.2. Etude clinique

3.3.A.2.1. Signes cliniques (20)

Le lupus érythémateux discoïde est une dermatose essentiellement faciale caractérisée par la symétrie des lésions.

L'apparition de macules dépigmentées à la jonction truffe-chanfrein associée secondairement à un érythème, à des ulcères et à des croûtes semble spécifique.

De telles lésions peuvent également se retrouver autour des yeux, sur les pavillons auriculaires ou l'extrémité des membres.

L'exposition solaire aggrave la maladie dans 50% des cas suggérant un rôle important de la photosensibilisation.

3.3.A.2.2. Diagnostic (19), (20)

Il s'agit d'une dégénérescence hydropique des cellules basales de l'épiderme.

Les modifications épidermiques histopathologiques montrent une hyperkératose épidermique et folliculaire, un épaississement de la membrane basale, des modifications vacuolaires, une dégénérescence des cellules basales, des kératinocytes ayant subi l'apoptose souvent localisés dans l'épiderme inférieur.

Les modifications dermiques montrent une infiltration subépidermique par des lymphocytes et des plasmocytes.

Une incontinence pigmentaire concernant les lésions précoces est commune lorsque les mélanocytes sont lésés. La présence de mucine en quantité excessive est quelquefois caractéristique du LED. Un examen clinique évocateur de lupus discoïde associé à une analyse histologique de la peau révélant des lésions semblables à celles décrites ci-dessus, permettent d'être certain du diagnostic. Cependant, la situation est rarement aussi nette, et il est souvent nécessaire de recourir à d'autres examens, fondés sur la recherche d'anomalies immunitaires.

De façon optimale, l'immunofluorescence directe peut révéler une bande granuleuse d'immunoglobulines et/ou de complément le long de la membrane basale. Ce phénomène est qualifié de «Lupus Band Test » positif. Cependant, l'immunofluorescence doit être prise en compte avec précaution en raison des variations de méthode selon les laboratoires et des nombreux faux positifs.

Dans l'étude de OLIVRY et coll. (20), les ACAN ont été recherchés chez 20 chiens : le résultat est positif dans 20% des cas mais à des titres très faibles (de 1 : 20 à 1 : 64).

3.3.A.3. Etiologie et pathogénie (21)

La pathogénie exacte du LED est inconnue. Plusieurs facteurs semblent prédisposants : les facteurs génétiques et environnementaux (soleil, passages viraux).

Un mécanisme proposé pour le lupus cutané implique les ultraviolets qui provoqueraient l'expression des antigènes cytoplasmiques et nucléaires à la surface des membranes cellulaires des kératinocytes. Des anticorps spécifiques (de classe IgA, IgG, IgM) se lient alors à la surface antigénique de la membrane basale et initient un processus cytotoxique : la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante. Les kératinocytes atteints délivrent des molécules messagères (cytokines) susceptibles d'attirer les lymphocytes T.

On a donc une infiltration chronique de lymphocytes T qui contribue à la cytotoxicité cellulaire. Il est expliqué que, chez l'homme, l'infiltration cellulaire des lésions cutanées dans le lupus discoïde et systémique est surtout liée aux lymphocytes T.

Les cellules T «helper » prédominent dans le LED tandis que les «killer » prédominent dans la variante systémique. Chez le chien, les lymphocytes B seraient prédominants, un fait non observé chez l'homme suggérant que ces lymphocytes B jouent un rôle important dans la pathogénie.

B. Le pemphigus érythémateux (22)

Le pemphigus érythémateux représente une forme bénigne de pemphigus foliacé. Certains auteurs ont également suggéré que le pemphigus soit à mi-chemin entre le pemphigus foliacé et le lupus érythémateux mais cette hypothèse n'est pas validée par les investigations immunologiques modernes.

3.3.B.1. Epidémiologie

Le pemphigus érythémateux a été reporté chez le chien et le chat. Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'est connue. Une prédisposition des Colley et des Berger Allemand est suspectée. Cependant, il semble qu'aucune étude épidémiologique suffisante n'ait été réalisée pour pouvoir affirmer la prédisposition.

3.3.B.2. Etude clinique

3.3.B.2.1. Signes cliniques

Cette maladie est caractérisée par des pustules et des croûtes sur la tête, une dépigmentation, de l'érythème et des ulcères au niveau du planum nasal. Les lésions primaires sont transitoires et les animaux atteints présentent typiquement des croûtes, de l'alopecie, des collerettes épidermiques. Le signe de NIKOLSKY (qui consiste à presser la peau en effectuant un mouvement de rotation pour créer un clivage et ainsi une lésion jeune) peut être présent. Le prurit et la douleur sont variables. Le planum nasal est fréquemment dépigmenté et la photosensibilisation est un facteur aggravant. Occasionnellement, on note une atteinte de la région génitale et des membres.

3.3.B.2.2. Diagnostic (22), (22')

Le diagnostic définitif de pemphigus érythémateux repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, la biopsie cutanée et des examens de laboratoire comme l'immunofluorescence. Les pemphigus foliacés et érythémateux sont caractérisés histologiquement par une acantholyse de la couche granuleuse ou sous la couche cornée avec formation de vésicules et de pustules. De plus, certains patients peuvent développer une dermatite lymphoplasmocytaire concurrente. Le test d'immunofluorescence directe des biopsies de peau a montré un dépôt d'Ig intercellulaire épidermique et de la membrane basale avec ou sans activation du complément. Mais, l'immunofluorescence indirecte est toujours négative. De faibles titres d'anticorps antinucléaires (ACAN) peuvent être détectés chez la moitié des patients.

Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont les cellules prédominantes à l'intérieur des vésicules ou des pustules. On note souvent une infiltration lichénoïde de cellules mononucléées, de plasmocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles. Mais, cette inflammation lymphoplasmocytaire lichénoïde est non spécifique et ne peut être utilisée comme marqueur spécifique pour le diagnostic de pemphigus érythémateux. D'autres résultats histopathologiques qui peuvent aider au diagnostic sont :

- ◆ L'exocytose éosinophilique et la formation de microabcès à l'intérieur de l'épiderme ou à l'extérieur des racines folliculaires.
- ◆ L'implication de la région périfolliculaire dans l'acantholyse et le processus de formation des pustules.
- ◆ La présence de cellules épidermiques acantholysées, dyskératinisées à la surface des érosions.

3.3.B.3. Etiologie (22')

Un rapport récent a établi que les UV peuvent exacerber l'acantholyse et joueraient donc un rôle prépondérant dans le développement du pemphigus érythémateux.

3.4. Maladie auto-immune spécifique d'organe : le muscle

La myasthémie grave (MG) est une affection locomotrice rare caractérisée par une faiblesse musculaire et une fatigabilité d'apparition rapide au cours de l'effort, se rencontrant chez l'homme, le chien et le chat. Elle est provoquée par la formation d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (RACH). La maladie est parfois diagnostiquée simultanément avec un thymome, un autre processus tumoral ou une autre MAI.

3.4.1. Epidémiologie (17)

Elle est décrite chez des chiens de tous âges et paraît plus rare chez le chien que chez le chat. Certaines races dont le Berger Allemand semblent prédisposées selon BERTHELIN-BAKER (17).

3.4.2. Etude clinique (17)

3.4.2.1. Symptômes

Ils sont variables.

Classiquement, on observe une fatigabilité qui s'améliore au repos. Un port anormal de la tête et une mâchoire tombante sont décrits chez le chat.

Un mégaoesophage est présent dans la plupart des cas.

Certaines MG peuvent être strictement localisées, sans faiblesse généralisée (mégaoesophage, diminution de la motricité pharyngée : dysphagie, ptyalisme, faiblesse des muscles faciaux).

Approximativement 30% des chiens atteints de mégaoesophage présentent des anticorps anti RACH et doivent être considérés comme myasthéniques.

Les complications de broncho-pneumonie par fausse déglutition sont très fréquentes et constituent la principale cause de décès chez les myasthéniques.

3.4.2.2. Tableau 8 : Diagnostic de la MG d'après BERTHELIN-BAKER (17)

Moyens diagnostique	Mode d'action	Fiabilité
Test à l'édrophonium (TENSILON®)	Anticholinestérasique. Permet un net regain des forces pendant 2 à 3 mn si le test est positif.	Présomption de MG si le test est positif. Mais d'autres affections peuvent être améliorées par cette molécule.
Electrodiagnostic	Stimulation répétitive d'un nerf moteur.	Une diminution de l'onde M d'au moins 10 % dans les 10 premières stimulations constitue une forte suspicion de MG.
Indices immunologiques	Ac anti-RACH sériques.	Taux augmenté dans 85% des cas. N'est pas corrélé à la gravité de la maladie mais a une valeur pronostic.
Biopsie musculaire	Infiltrations lymphocytaires et rares fibres nécrotiques.	Peu utilisé car trop invasif.
Radiographie du thorax	Mise en évidence de mégaoesophage, thymome, métastases ou signes de broncho-pneumonie.	Non spécifique.

3.4.3. Pathogénie (15), (16)

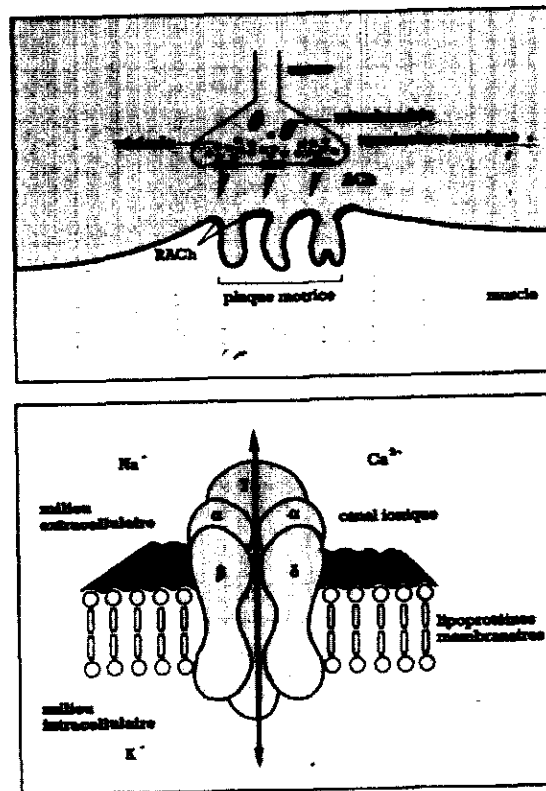


Figure 4 : Représentation schématique de la jonction neuro-musculaire et récepteurs cholinergiques d'après LEFEBVRE (15).

Le dysfonctionnement des synapses neuro-musculaires dans la MG est lié aux effets destructeurs et obstructifs des autoanticorps dirigés contre les déterminants antigéniques de la membrane post-synaptique, et plus particulièrement les récepteurs à l'ACh. Les IgG et le complément C3 apparaissent comme les agents «destructeurs» et ont été trouvés sur la membrane post-synaptique des patients atteints de myasthénie grave. On a ainsi une diminution du nombre de récepteurs, une baisse d'affinité pour le récepteur à l'ACh, un élargissement de la fente synaptique et une simplification de la membrane post-synaptique.

La diminution de surface des récepteurs à l'ACh résulte d'une augmentation de l'endocytose consécutive aux réactions croisées avec les IgG. L'activation du complément est provoquée par des changements lytiques de la membrane post-synaptique.

Les autoanticorps en cause sont des IgG hétérogènes à haute affinité. Dans la plupart des cas, ils sont dirigés contre des parties des sous-unités α considérées comme des régions immunogéniques majeures.

L'état d'auto-immunité peut également se manifester par des autoanticorps dirigés contre le tissu thyroïdien, des composants nucléaires et d'autres déterminants musculaires.

3.4.4. Etiologie

Les origines de la réponse auto-immune sont inconnues et le mécanisme peut être variable suivant les patients.

Les mécanismes postulés sont classiques de toute maladie auto-immune :

- ◆ Une déficience dans le réseau de surveillance immun.
- ◆ Des réactions croisées avec des antigènes exogènes.
- ◆ Une altération des antigènes du soi.

3.4.5. Association MG-autres maladies

La fréquence élevée (75%) des hyperplasies thymiques et des thymomes associée à la MG de l'homme, l'amélioration clinique (dans 65 à 85% des cas) faisant suite à la thymectomie ainsi que la présence d'anticorps réagissant à la fois avec le muscle strié et les cellules myoïdes thymiques, laissent supposer que le thymus joue un rôle non négligeable dans la physiopathologie de la MG.

Cette association thymome-myasthénie grave est cependant moins fréquente chez les carnivores domestiques. Chez le chien, la MG est associée au thymome dans 18 à 47% des cas selon les auteurs.

L'hyperplasie thymique est rapportée mais on ne connaît pas son incidence.

D'autres sites de production de ces anticorps semblent exister ce qui explique que la thymectomie ne résout pas toujours la maladie.

Une des explications possibles de l'association myasthénie grave avec d'autres maladies serait que, après l'initiation de la réponse immune, des cellules immunocompétentes migrent vers des organes lymphoïdes plus périphériques.

SHELTON et coll. ont montré que les nœuds lymphatiques peuvent être un site important de production d'anticorps chez les chiens myasthéniques (18).

La MG en association avec d'autres processus tumoraux tels que l'ostéosarcome et le carcinome biliaire ont également été documentés suggérant que les antigènes ACh récepteur like puissent aussi être exprimés par d'autres néoplasmes.

Conclusion : Malgré une atteinte systémique et une association fréquente à d'autres maladies, la MG est une MAI spécifique d'organes car il s'agit avant tout d'un dysfonctionnement des synapses neuro-musculaires et le caractère « généralisé » de la maladie n'est qu'une conséquence de ce dysfonctionnement.

3.5. Maladie auto-immune spécifique d'organes : le pancréas

La cause la plus fréquente d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) clinique chez le chien est l'atrophie acineuse pancréatique (AAP). Nous nous attacherons donc à décrire cette maladie et à démontrer dans quelle mesure il s'agit bien d'une maladie auto-immune spécifique d'organe.

3.5.1. Epidémiologie (25)

Il existe une grande prévalence de l'AAP chez le Berger Allemand et les recherches sur les antécédents familiaux ont montré que la maladie a un caractère héréditaire dans cette race, selon un mode autosomal récessif.

Les signes cliniques d'IPE apparaissent entre 1 et 5 ans.

Mâles et femelles sont également affectés.

Il n'existerait pas de facteurs environnementaux prédisposants.

3.5.2. Etude clinique (25)

3.5.2.1. Signes cliniques

Les animaux atteints d'IPE sont généralement amenés à la consultation pour cause de selles fréquentes, pâles et volumineuses s'accompagnant d'amaigrissement. Les fèces peuvent être semi-solides et une diarrhée liquide sévère peut apparaître de façon intermittente. Bien que souvent spectaculaire, la perte de poids peut être minime chez certains patients. On rapporte souvent une polyphagie et une coprophagie, ainsi que des borborygmes excessifs et une gêne abdominale. La moitié des chiens atteints peuvent présenter des vomissements fréquents et une polydipsie.

3.5.2.2. Diagnostic

3.5.2.2.1. *Dosage de l'immunoréactivité du trypsinogène sérique (TLI sérique)*

Ce prélèvement se fait à jeun sur prise de sang et n'est utilisable que chez le chien. La TLI sérique se rapporte à la concentration de protéines reconnues par les anticorps produits contre la trypsine, enzyme digestive pancréatique. Chez l'animal sain, la TLI sérique est due à la présence de trypsinogène, forme zymogène inactive de l'enzyme sécrétée par le pancréas à l'état de traces.

La valeur usuelle de TLI est : de 5 à 35 µg/l.

L'AAP s'accompagne d'une absence presque totale d'acini ce qui explique une chute spectaculaire de la TLI.

La TLI est un marqueur spécifique du pancréas exocrine et les affections intestinales souvent concomitantes de l'IPE (que nous étudierons dans une deuxième partie) n'affectent pas la TLI sérique car les enzymes pancréatiques passent directement du pancréas dans le sang et ne sont pas absorbées par la lumière intestinale.

3.5.2.2.2. *Activité protéolytique fécale*

Elle est utilisée depuis de longues années comme révélatrice de l'activité enzymatique pancréatique.

Cependant, ce test est moins fiable que l'évaluation de la TLI.

3.5.2.2.3. *Autres tests*

L'examen microscopique des selles pour rechercher la présence d'aliments non digérés (gouttelettes de graisse, grains d'amidon, fibres musculaires) est subjectif et peu précis. De plus, en cas d'examen positif, on ne peut différencier l'IPE des autres causes de malabsorption des graisses.

De même le test de turbidité plasmatique qui consiste à évaluer la lipémie après administration orale de lipides n'est pas fiable. Elle est souvent diminuée ou absente chez les chiens atteints de malabsorption des graisses, mais chez certains insuffisants pancréatiques, la lipémie peut apparaître visuellement après un repas gras sans ajout d'extrait pancréatique.

3.5.3. Physiopathologie (23), (24)

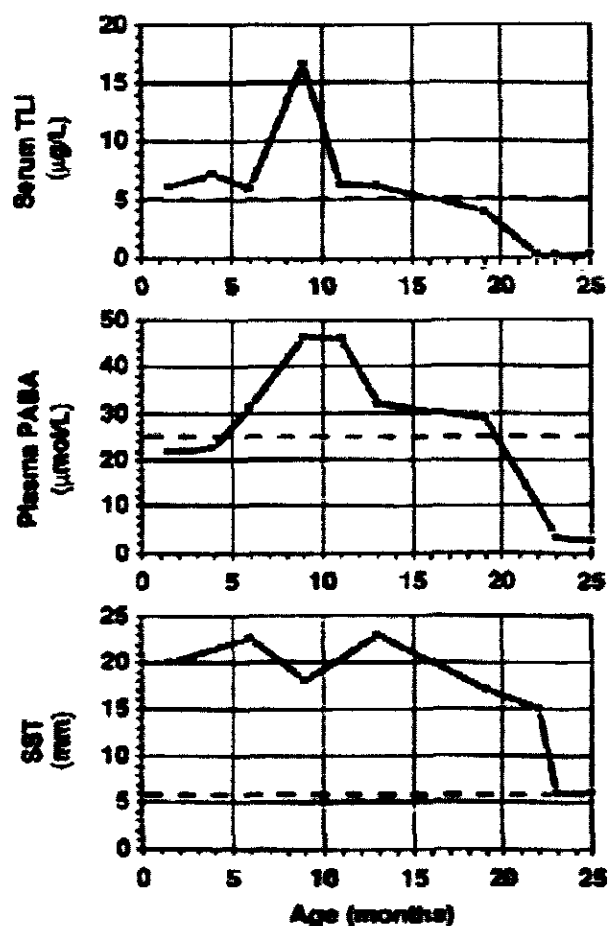
Deux études sont importantes à considérer : la première, celle de WESTERMARK et coll. (23) qui réalise une analyse séquentielle de la structure et de la fonction du pancréas au cours de l'évolution de l'atrophie acineuse pancréatique chez un Berger Allemand.

La seconde, celle de WIBERG et coll. (24) qui démontre que l'AAP est une maladie auto-immune chez le Berger Allemand.

3.5.3.1. Etude de WESTERMARK et coll. (1993). (23)

Les études ont été menées chez une chienne Berger Allemand née de parents atteint d'insuffisance pancréatique exocrine. Afin d'étudier le développement de l'AAP dans cette race, différents tests ont été réalisés au cours de la croissance du chien. Voici les principaux résultats :

Figure 5 : Evaluation des fonctions pancréatiques d'un Berger Allemand entre 6 semaines et 25 mois d'après WESTERMARK et coll.(23)



PABA : évaluation de la lipémie

STT : évaluation de l'activité protéolytique fécale

Le dosage de la TLI, de la lipémie plasmatique et de l'activité de la protéase fécale ainsi que l'étude macroscopique et histologique du pancréas n'ont pas révélé d'anomalie jusqu'à l'âge de 13 mois.

Cependant, la microscopie électronique a mis en évidence des anomalies dégénératives des cellules acineuses dès 6 semaines et qui sont devenues de plus en plus extensives avec l'âge.

A 22 mois, les examens macroscopiques et histologiques du pancréas ne révèlent toujours aucune anomalie, le dosage de l'activité protéolytique fécale est normal.

En revanche, le dosage de la TLI sérique est très diminué : 0.3 µg/l ce qui indique donc une IPE. Le chien reste néanmoins en bonne santé.

Un mois plus tard, le chien développe les signes cliniques de l'IPE. De plus, la TLI reste très basse, la lipémie et l'activité protéolytique fécale sont compatibles avec une perte importante de tissu pancréatique exocrine. Cette perte est confirmée par des examens macroscopiques et histologiques à 25 mois.

Plusieurs constatations ressortent de cette étude :

Le pancréas a une réserve fonctionnelle considérable. Donc, on ne sait pas si la maladie est congénitale ou acquise.

La présence de cellules acineuses anormales dès la sixième semaine n'est pas en faveur d'une étiologie toxique, ischémique ou virale.

3.5.3.2. Etude de WIBERG et coll.(2000) ; (24)

Des biopsies pancréatiques et des prélèvements sériques ont été réalisés chez 12 chiens atteints d'IPES (IPE Subclinique), 13 chiens souffrant d'IPE clinique et 13 chiens sains.

3.5.3.2.1. Réponse à médiation cellulaire

Les résultats immunohistochimiques montrent que la destruction du tissu pancréatique est liée à une infiltration cellulaire T, bien que la présence de nombreux lymphocytes B et d'anticorps spécifiques du pancréas dans le sérum de quelques chiens indique que des mécanismes à médiation humorale sont aussi impliqués. Ainsi, la cytotoxicité à médiation cellulaire jouerait un rôle majeur dans la pathogénie de la pancréatite atrophique lymphocytaire.

Au départ de la destruction des cellules acineuses, dans la phase subclinique, une infiltration extensive des lymphocytes T a été détectée. En général, un nombre égal de lymphocytes T CD4+ et CD8+ est retrouvé.

Les résultats sont comparables à ceux reportés au cours de maladies auto-immunes à médiation cellulaires telles que le diabète insulino-dépendant et la thyroïdite d'HASHIMOTO.

Ces désordres sont marqués par une infiltration cellulaire T avec une prédominance des CD8+ cytotoxiques au début de la destruction tissulaire. De plus, il a été démontré que les lymphocytes T «helper » et les macrophages pourraient avoir un rôle important dans la phase précoce de destruction cellulaire.

3.5.3.2.2. Réponse à médiation humorale

Dans la phase subclinique, la présence de follicules lymphoïdes et une augmentation de plasmocytes et de lymphocytes B, accompagnées d'une infiltration marquée de lymphocytes T suggèrent à la fois une réponse à médiation humorale et cellulaire.

Au cours de l'évolution de la maladie, la réponse à médiation humorale décroît.

Une gammopathie polyclonale (due à l'activation polyclonale des lymphocytes B), et l'augmentation des IgG et des IgM sériques sont caractéristiques d'une maladie auto-immune.

Dans le cas présent, seule l'augmentation des γ globulines est remarquable.

Le rôle des auto-anticorps dans la pathogénie est donc discutable.

Des anticorps dirigés contre les grains de zymogène du REG (Réticulum Endoplasmique Granuleux) ont été trouvés par immunofluorescence indirecte et par immunoblot.

Bien que les anticorps «anti-pancréas» n'aient pas été détectés chez les chiens sains, l'intensité de la réaction chez les chiens malades était si faible que l'utilité de la recherche de ces anticorps est discutable. Ces anticorps peuvent apparaître secondairement à la destruction tissulaire et peuvent ne pas être pathognomoniques de la maladie. Ils peuvent également être le résultat de la réaction auto-immune, mais pour une raison inconnue, ne peuvent être détectés chez tous les chiens atteints (il est possible que la méthode utilisée ne soit pas assez sensible pour détecter tous les anticorps).

Ainsi, pendant la phase subclinique de l'IPE, le pancréas exocrine est atteint par une inflammation lymphocytaire infiltrative qui conduit graduellement à une destruction sélective et à l'atrophie du tissu acineux. L'évolution du processus pathologique ainsi que le type de réponse immune mis en place évoquent fortement une MAI.

Tableau 9: Présentation des études menées par WIBERG et coll.

	TEMOINS	IPES	IPE
Race	8 Bergers Allemands 5 Beagles	10 Bergers Allemands 2 Rough-coated collies	11 Bergers Allemands 2 Rough-coated-collies
Age moyen	1,1 an	3 ans	3,7 ans
Sexe	9 mâles 4 femelles	7 mâles 5 femelles	11 mâles 2 femelles
Clinique	Sains cliniquement	Pas de signes d'IPE	Présence de signes d'IPE
Dosage de la TLI sérique	5,6 à 11,7 µg/l	1 à 4,7 µg/l	0,5 à 1,9 µg/l
Aspect macroscopique et Histologie pancréatique	RAS	Masse pancréatique diminuée; pancréatite avec infiltration lymphoplasmocytaire typique de l'AAP	AAP sévère

Tableau 10: Résultats

Immunité à médiation cellulaire

	TEMOINS	IPES	IPE
Architecture pancréatique	Normale	1/3 des chiens: normale 2/3 des chiens: zones de parenchyme partiellement ou totalement détruites	Atrophie acineuse pancréatique totale et atrophie du tissu adipeux
Inflammation lymphocytaire	Absence	De modérée à importante	Modérée
Lymphocyte T CD4+	Absence	Importante infiltration cellulaire à distribution multifocale dans le parenchyme	Idem
Lymphocyte T CD8+	Absence	En nombre égal aux T CD4+ mais plutôt localisé en périphérie du parenchyme atteint	Idem
Lymphocytes B CD79+	Absence	Présence	Absence
Macrophages	Absence	Présence uniquement dans les zones atteintes	Quelques macrophages présents

Electrophorèse des protéines

	TEMOINS	IPES	IPE
Dosage des immunoglobulines	Gamma: 5,1+/-0,3g/l Alpha1: 7,6+/-0,2g/l	Gamma: 6,8+/-0,7g/l Alpha1: 8+/-0,8g/l	Gamma: 7+/-0,7g/l Alpha1: 5,4+/-0,6g/l
Tracé électrophorétique	Normal	Tendance à l'élévation des gammaglobulines	Tendance à l'élévation des gammaglobulines et diminution des alpha1globulines
Dosage des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)	Normal	Normal	Normal

Détection des autoanticorps sériques

	TEMOINS	IPES	IPE
Autoanticorps spécifiques du pancréas	Absence	Faible détection au niveau des éléments cytoplasmiques granuleux des acini Dilution 1: 2 5/9 chiens +	Idem 3/10 chiens +
Autoanticorps non spécifiques du pancréas	3/13 chiens + dilution 1:20	3/9 chiens +	1/10 chiens +

4. LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS (SLP)

4.1. Caractéristiques générales des SLP

4.1.1. Définition

Les SLP appartiennent au groupe général des troubles de la prolifération des cellules hématopoïétiques (lignée érythroïde, plaquettaire, monocyttaire, lymphocytaire et granulocytaire).

Le groupe des SLP comprend schématiquement des leucémies, des lymphomes et des myélomes.

- ◆ Les leucémies affectent un ou plusieurs types hématopoïétiques et touchent des cellules souches lymphoïdes ou myéloïdes.
- ◆ Les lymphomes touchent des cellules immatures (forme aiguë) ou matures (forme chronique), des lignées lymphocytaires T ou B. On a des atteintes essentiellement médullaires ou ganglionnaires.
- ◆ Les myélomes touchent les plasmocytes de la moelle osseuse.

Le SLP est très généralement monoclonal : un seul type de cellule transformée est à l'origine de la prolifération tumorale. Ceci est facilement démontré à l'électrophorèse par un pic lorsque le clone sécrète une immunoglobuline monoclonale, plus difficilement en son absence.

4.1.2. Présentation clinique des différents syndromes rencontrés chez le Berger Allemand

Le Berger Allemand apparaît dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs comme le lymphome, le groupe des leucémies au même titre que les autres races... Mais, l'effectif de Berger Allemand dans certaines affections tumorales lymphoprolifératives apparaît sureprésenté ; c'est la raison pour laquelle nous nous attacherons à décrire plus particulièrement ces maladies que sont la leucémie aiguë lymphoïde, le myélome multiple et le thymome.

4.1.2.1. La leucémie aiguë lymphoïde (LAL) (26)

La leucémie peut se définir comme une hémopathie maligne résultant d'une prolifération cellulaire primitive dans la moelle osseuse et d'un envahissement secondaire du sang fréquent mais inconstant.

La LAL se caractérise par une infiltration maligne de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes par des blastes lymphoïdes peu différenciés.

Les leucémies aiguës, après la période occulte d'envahissement médullaire, présentent au stade déclaré une évolution galopante entraînant la mort de l'animal par insuffisance médullaire et/ou Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD).

- ◆ Le tableau clinique est typique : asthénie extrême, amaigrissement très rapide, peau et muqueuses « blanc porcelaine », purpura fréquent, hépatomégalie et splénomégalie massives.

L'hémogramme est caractérisé le plus souvent par l'apparition de cellules blastiques cancéreuses dans le sang circulant et de profondes cytopénies sur toutes les autres lignées.

- ◆ Le diagnostic s'appuie sur la brutalité d'apparition des symptômes : très mauvais état général, anémie et thrombopénie centrale. Il est supporté par la présence fréquente de cellules blastiques sur le frottis sanguin. Le myélogramme demeure cependant indispensable pour confirmer le syndrome prolifératif médullaire (blastés supérieurs à 30%) et effectuer ainsi le diagnostic différentiel avec les réactions « leucémoïdes » et les myélodysplasies, ainsi que pour le diagnostic des formes aleucémiques.

4.1.2.2. Le myélome multiple (MM) (33)

Il s'agit d'une prolifération maligne de cellules B de phénotype plasmocytaire atteignant principalement la moelle osseuse. Il s'agit d'une affection rare mais presque toujours généralisée lors du diagnostic.

L'examen clinique est souvent peu évocateur. Le motif de consultation est variable. Les signes cliniques découlent directement de la pathogénie du MM. L'envahissement de la moelle osseuse par les cellules tumorales et la libération par celles-ci d'un grand nombre de facteurs permet d'expliquer à la fois les symptômes et les complications observables lors de myélome.

- ◆ Syndrome osseux : la multiplication clonale des plasmocytes anormaux a lieu préférentiellement dans les os impliqués dans l'hématopoïèse (os plats, os longs, vertèbres). Les lésions d'ostéolyse à l'emporte-pièce sont liées à la prolifération intramédullaire des plasmocytes tumoraux et à la production locale plasmocytaire de facteurs ostéoclastiques. Elles sont retrouvées dans environ 50% des cas chez le chien et expliquent les boiteries, la douleur et les fractures spontanées.
- ◆ Syndrome rénal : il se manifeste par une polyuro-polydipsie éventuellement accompagnée de protéinurie. La protéinurie de BENCE-JONES est inconstante chez le chien. Elle échappe à la détection par bandelettes urinaires (ce sont des chaînes d'Ig légères de faible poids moléculaire). Les lésions rénales peuvent être compliquées par une hypercalcémie ainsi que par l'hyperviscosité sanguine responsable d'ischémie.
- ◆ Le syndrome hématologique : il est responsable d'un grand nombre de manifestations cliniques. Il s'agit principalement d'une anémie peu ou pas régénérative. Elle est majorée par l'hémodilution liée à l'hyperprotidémie. Les pertes par hémorragie et les infections intercurrentes aggravent la thrombopénie et la neutropénie.

La clinique doit en premier lieu orienter les examens complémentaires. Un diagnostic certain pourra être établi si l'on observe certains des critères suivants.

Tableau 11 : Principales données cliniques et biologiques lors de myélome multiple à IgA chez le chien établies à partir de 16 cas d'après WEBER et coll. (33).

Signes cliniques dominants	Fréquence*	Nombre de cas**
Abattement	78,6	11/16
Anorexie	60	15/16
Polyuro-polydipsie	28,6	14/16
Signes digestifs	40	15/16
Hémorragies	50	16/16
Signes oculaires	18,8	16/16
Boiterie-douleur-ostéolyse	50	16/16
Insuffisance rénale	33	9/16
	moyenne*	Nombre de cas
HEMOGRAMME		
Hématocrite (p.cent)	32	12/16
Num. GR (1000000/ μ l)	4,3	6/16
Hémoglobine (g/dl)	9,4	8/16
Réticulocytes (p.cent)	1,6	4/16
Plaquettes (1000/ μ l)	242	8/16
BIOCHIMIE SANGUINE		
Protéines (g/l)	105	11/16
Albumines (g/l)	16,6	8/16
Globulines (g/l)	79	6/16
Urée (g/l)	1,3	8/16
Créatinine (mg/l)	34	6/16
Calcium (mg/l)	142	9/16
ANALYSES D'URINES		
Densité	1025-1015	4/16
Protéines	+ à +++	6/16
Protéine de Bence-Jones	60% ***	13/16

* Fréquence et moyenne : établies sur le nombre de cas faisant état du paramètre

** Nombre de cas : sur les 16 étudiés faisant état du paramètre

Tableau 12 : Physiopathologie des lésions myélomateuses d'après WEBER et coll. (33).

Lésions myélomateuses	Physiopathologie
HYPERVISCOSITE	Hyperprotidémie (IgM, IgA<IgG)
OSTEOLYSE (maligne) Douleur, compressions nerveuses, hypercalcémie	Hyperactivité ostéoclastique quasi constante
ANEMIE (majoration par l'hémodilution liée à l'hyperprotidémie)	Insuffisance médullaire Diminution de la sécrétion d'érythropoïétine Influence des affections chroniques Diminution de la durée de vie des GR Saignements Hémolyse intravasculaire et/ou intratissulaire
ATTEINTE RENALE (néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale)	Précipitation des Ig à chaînes légères Infiltration néoplasique, hypercalcémie Hypoxie lors d' HVS Infections intercurrentes : pyélonéphrite...
INFECTIONS	Défaut de synthèse des Ig normales Altération des fonctions des monocytes et des polynucléaires Chimiothérapie

Tableau 13 : Critères de diagnostic du myélome multiple d'après WEBER et coll. (33)

CRITERES MAJEURS	
1.	Tumeurs plasmocytaires sur biopsie d'organes (foie, reins, rate...)
2.	Plasmocytose médullaire > 30%
3.	Pic monoclonal sérique IgG > 30g/l IgA > 20g/l
CRITERES MINEURS	
a.	Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%
b.	Pic monoclonal inférieur aux critères majeurs
c.	Lésions osseuses ostéolytiques
d.	Baisse du taux des immunoglobulines « normales »
Signes spécifiques renforçant le diagnostic : anémie, hypercalcémie, hyperurémie, déminéralisation et fractures	
DIAGNOSTIC si :	
-	2 critères majeurs
-	1 plus b ou c ou d
-	2 plus b ou c ou d
-	3 plus a
-	a plus b plus c

Tableau 14 : Pathologies significativement associées à des gammopathies monoclonales apparemment bénignes d'après WEBER et coll. (33).

DESORDRES IMMUNS Affections malignes du système immunitaire Déficits immunitaires congénitaux ou acquis Maladies auto-immunes
MALADIES INFECTIEUSES Infections bactériennes, virales ou parasitaires, aiguës ou chroniques
MALADIES SPECIFIQUES D'ORGANES (décrites chez l'homme) Neuropathies périphériques Hépatopathies Maladies de surcharge
DIVERS Syndrome de fuite capillaire

Tableau 15 : Classification clinique du myélome multiple et éléments de pronostic d'après WEBER et coll. (33).

GRADE I	faible volume tumoral hématocrite > 37% calcémie < 155mg/l pas de lésion d'ostéolyse Ig < 30g/l
GRADE II	volume tumoral moyen valeurs intermédiaires entre les grades I et III
GRADE III	Tumeur étendue hématocrite < 20% hypercalcémie lésions d'ostéolyse Ig < 50g/l
Selon les symptômes associés, chaque grade peut être subdivisé :	
a. sans symptômes systémiques	
b. avec répercussions sur l'état général :	
- coagulopathie	
- troubles neurologiques centraux	
- atteinte rénale	

4.1.2.3. Le thymome (30)

Le thymus est un organe d'une importance immunologique majeure. Histologiquement, il est constitué de cellules épithéliales et de lymphocytes natifs de la moelle osseuse. Ces lymphocytes vont maturer dans le thymus pour devenir hautement spécialisés. En effet, c'est au sein de cet organe que les lymphocytes T vont exprimer les antigènes CD4+ et CD8+. Les lymphocytes B ne dépendent pas directement du thymus mais leur activité est modifiée par les lymphocytes T.

Dans toutes les espèces, il existe une association bien définie entre la présence du thymome et les MAI dont la myasthénie grave, les cancers non thymiques et la polymyosite. Ainsi, bien que toutes ses fonctions ne soient pas connues ou incomplètement comprises, le thymus et ses sécrétions sont associées au fonctionnement normal du système immunitaire.

Il est important de souligner que ce type de tumeur est généralement non invasif, non métastatique et que l'index mitotique est bas ce qui la distingue des deux autres cancers évoqués précédemment.

Les principaux signes cliniques sont : dyspnée, toux, amaigrissement, régurgitation, vomissements, salivation, léthargie, tremblements, œdème du cou, de la tête et de la région labiale. Ces signes cliniques peuvent être liés à la présence de la masse médiastinale qui par compression de la veine cave crâniale crée « le syndrome veine cave » (œdème de la région antérieure) ou sont dus au syndrome paranéoplasique.

Un certain nombre de syndromes paranéoplasiques est décrit chez le chien sans que l'on connaisse leur mécanisme d'action exact.

Un syndrome impliquant des désordres de l'immunité a été reconnu dans 93/146 soit 63% des cas humains. Dans une étude de 15 cas de thymome canin, un syndrome paranéoplasique est rencontré dans 10 cas.

Tableau 16 : Syndrome paranéoplasique associé au thymome canin (30)

Syndrome paranéoplasique	Fréquence
Myasthénie grave	47%
Cancer non thymique	33%
Polymyosite	20%

D'autres affections comme le LES, la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite peuvent également être rencontrées.

Ce syndrome paranéoplasique pourrait s'expliquer par une défaillance dans le système de surveillance immunologique thymo-dépendante.

En général, les examens de laboratoire sont normaux, sauf dans le cas de broncho-pneumonie par fausse déglutition par exemple où l'on obtiendra une leucocytose sur l'hémogramme.

La radiographie montre une masse médiastinale crâniale qui peut déplacer la trachée dorsalement et provoquer un déplacement caudodorsal du cœur.

Un épanchement pleural peut être associé à des métastases ou au syndrome veine cave.

Les chiens atteints de MG présentent fréquemment un mégaoesophage et secondairement une broncho-pneumonie par fausse déglutition.

Le diagnostic se fait radiologiquement. Le diagnostic définitif nécessite la réalisation d'une biopsie.

L'examen microscopique montre que la glande thymique est composée de cellules épithéliales et de lymphocytes. Un thymome est une prolifération tumorale de cellules épithéliales bien que les lymphocytes T puissent être le type cellulaire dominant.

Dans l'étude de DAY (29), l'apparence microscopique de la masse thymique est un mélange de cellules thymiques épithéliales néoplasiques et de petits lymphocytes.

Dans 65% des cas, la composante épithéliale est dominante, dans 12% la population lymphoïde est prépondérante, dans 24% les deux types cellulaires sont en nombre égal.

Cependant, il semble ne pas exister de parallèle entre les résultats histologiques et les manifestations paranéoplasiques.

D'autre part, la configuration des cellules épithéliales ainsi que la proportion relative des différents types cellulaires ne sont pas corrélées à la présence ou à l'absence de myasthénie grave.

Doit-on classer le thymome dans les syndromes lymphoprolifératifs ?

Ceci est discutable car dans 65% des cas, le type cellulaire prédominant est le type épithélial.

D'autre part, le thymome n'a pas un caractère prolifératif. Cependant, aux vues de l'importance du thymus dans l'immunologie et des affections dysimmunitaires fréquemment associées, il nous a semblé intéressant de le faire figurer dans cette partie.

Tableau 17 : Résumé des symptômes des SLP

Signes d'appel	Signes cliniques	Signes histologiques
Abattement, hyperthermie, immunodépression, atteintes osseuses, troubles hématologiques (anémie, troubles de la coagulation)	Tumeur ganglionnaire, modification de l'hémogramme, troubles fonctionnels liés à la compression par une masse tumorale (dysphagie, œdème, parésie...), Taux d'immunoglobuline monoclonale sérique élevé	Anomalie du myélogramme, anomalie sur biopsie tissulaire

4.1.3. Physiopathologie des syndromes lymphoprolifératifs (26)

La prolifération clonale des cellules malignes, accompagnée ou non d'un défaut de maturation, est à l'origine d'un envahissement de la moelle osseuse et d'un étouffement des autres lignées hématopoïétiques normales.

L'insuffisance médullaire consécutive explique l'anémie et la thrombopénie responsables des troubles de l'hémostase primaire. L'anémie est également liée à la diminution de la durée de vie des hématies, à une hémolyse auto-immune et à des pertes sanguines dues à la thrombopénie.

La prolifération médullaire s'accompagne le plus souvent du passage des cellules malignes dans le sang circulant et d'une augmentation proportionnelle, sur l'hémogramme, de la lignée concernée, associée à une leucocytose globale.

Les cellules cancéreuses sont d'autant plus repérables sur le frottis sanguin qu'elles sont moins différenciées. Ce sont des cellules immatures avec un cytoplasme peu volumineux, un noyau avec une chromatine et un nucléole indistincts.

Cependant, il existe des leucémies authentiquement «aleucémiques», notamment lorsqu'elles intéressent des cellules blastiques de grande taille.

L'évolution d'emblée multicentrique explique l'infiltration des principaux organes hématopoïétiques, le foie et la rate.

Le syndrome paranéoplasique associé est la conséquence à distance des produits de sécrétion tumoraux. Il regroupe trois aspects principaux :

- ◆ Un syndrome fébrile constant, consécutif à la libération par les cellules néoplasiques de substances pyrétogènes endogènes. Il est souvent aggravé par des infections conséquentes à un système immunitaire défaillant.
- ◆ Une prédisposition particulière à la CIVD due au relargage de substances thrombogènes par les cellules blastiques.
- ◆ L'installation plus rare d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine en raison de la sécrétion en grande quantité d'une immunoglobuline monoclonale par les cellules lymphoïdes B néoplasiques (gammopathies monoclonales).

4.1.4. Pathogénie

4.1.4.1. LAL (26)

Les patients atteints de LAL ont des lymphoblastes leucémiques dénués de marqueurs des cellules B. On note également un manque de récepteurs pour les cellules de la lignée rouge. Ce sont des cellules peu différenciées.

Des paramètres immunologiques ont été étudiés chez le chien atteint de LAL. Une diminution du taux d'IgG et une diminution de la réponse anticorps après immunisation ont révélé un système immun humoral défaillant.

Une dépression marquée de l'immunité cellulaire a également été mise en évidence par diverses études : il y a augmentation de survie de greffes allogéniques de peau et diminution des réactions d'HS. Une clearance réticulo-endothéliale déficiente a également été démontrée. Cependant, on ne sait pas si cette dépression globale du système immunitaire précède la maladie ou si elle en est la conséquence.

4.1.4.2. Le myélome multiple (32)

Par son infiltration primitive de la moelle osseuse, le myélome multiple s'apparente au groupe des LLC (Leucémie Lymphoïde Chronique), même si le passage des plasmocytes malins dans le sang est inconstant et s'observe dans les formes évolutives de masse tumorale élevée. (26) L'immunoglobuline monoclonale est l'élément pathogénique majeur ; on observe selon les cas, une hétérogénéité immunohistochimique (IgG, IgA, IgM).

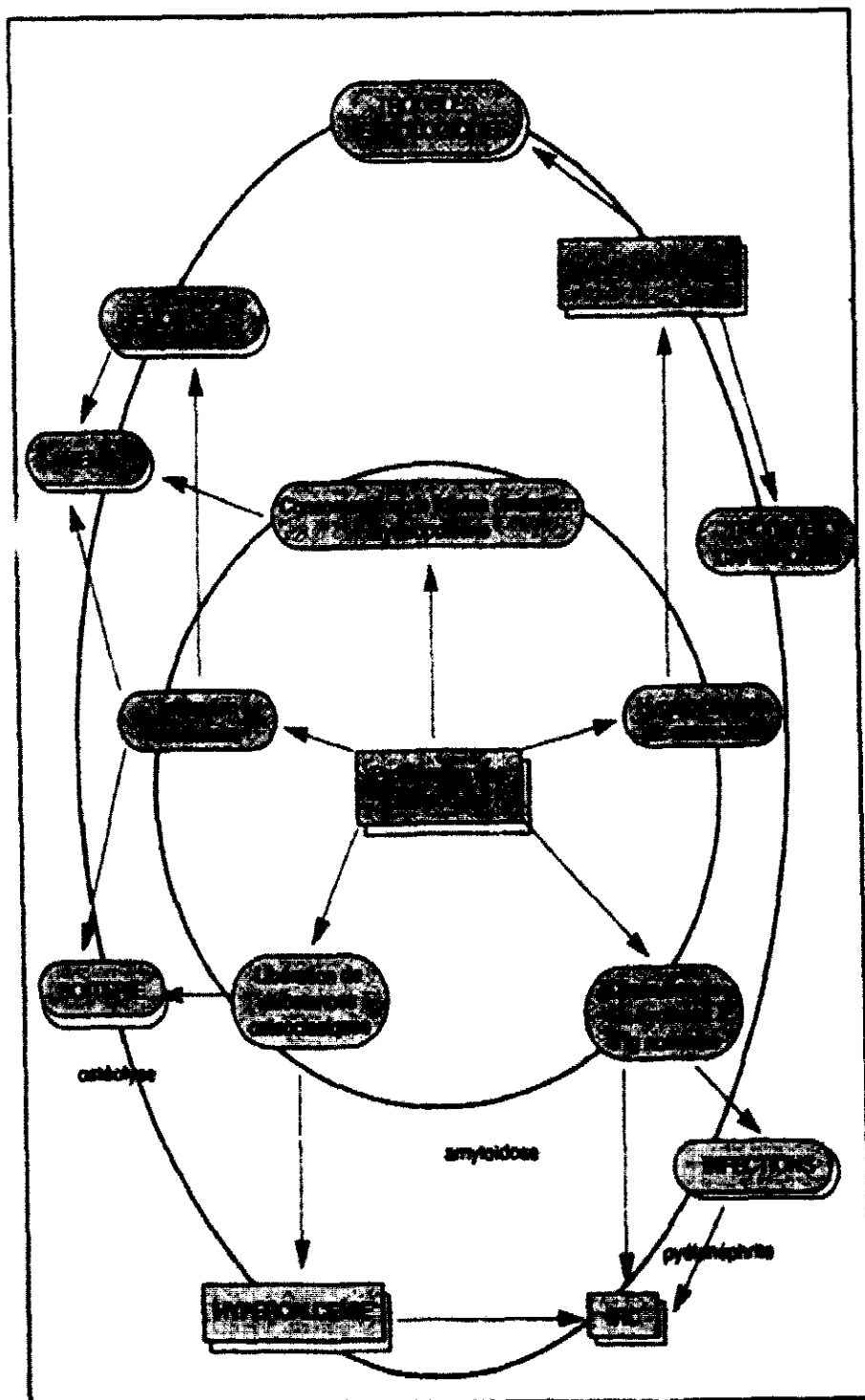
Un certain nombre d'autres facteurs sont aussi libérés par les plasmocytes. Ce sont principalement des substances à effets ostéoclastiques ou des molécules suppressives de l'érythropoïèse ou de la synthèse d'Ig normales.

Tableau 18 : Physiopathologie du myélome multiple d'après WEBER et coll. (33).

LESIONS MYELOMATEUSES	PHYSIOPATHOLOGIE
Ostéolyse	Hypersécrétion ostéoclastique quasi constante
Anémie	Insuffisance médullaire, diminution de la sécrétion d'érythropoïétine, influence des affections chroniques, durée de vie des GR diminuée.
Infections	Hypercatabolisme, déficit de synthèse des immunoglobulines normales, fonctions altérées des polynucléaires et des monocytes, rôle de la chimiothérapie
Atteinte rénale	Précipitation des immunoglobulines à chaîne légère, infiltration néoplasique, hypercalcémie, hypoxie si hyperviscosité
Hyperviscosité	Hyperprotidémie (surtout si IgA)

Figure 6 : Pathogénie du myélome multiple

Pathogénie du myélome multiple



4.1.4.3. Le thymome

Une défaillance dans le système de surveillance immunitaire serait en cause. Le mécanisme d'action exact est inconnu.

4.1.5. Etiologie

Elle est encore indéterminée chez l'homme comme chez l'animal. Des radiations ionisantes, des virus oncogènes et une grande variété d'agents chimiques ont des propriétés leucémogènes chez différentes espèces animales. Cependant, un ensemble de facteurs (génétiques, environnementaux, dysfonctionnements immuns, mutations somatiques...) bien plus qu'un seul événement sont nécessaires à la production d'une maladie.

4.2. Etudes laissant présager d'une prédisposition du Berger Allemand

4.2.1. LAL (27)

Il s'agit d'une affection rare chez le chien. Les leucémies représentent environ 10% des cancers hématopoïétiques.

Dans une étude de 30 cas, MATUS a montré une certaine prédisposition du Berger Allemand puisqu'il représente 27% des cas. Cependant, on ne connaît pas le pourcentage de Berger Allemand dans la population de référence.

Elle prédomine chez le sujet jeune d'âge moyen de 5 ans et demi.

La répartition selon le sexe apparaît totalement variable selon les études. Dans l'étude réalisée par MATUS, le ratio mâles/femelles est de 3 : 2.

4.2.2. Myélome multiple (34)

Une étude sur 60 chiens atteints de myélome multiple de 1974 à 1984 a été réalisée par la même équipe (MATUS et coll.). Le Berger Allemand semble prédisposé puisqu'il représente 21,6% des cas de myélome multiple alors que dans la méthode d'échantillonnage il ne représente que 8,8% de la population clinique.

La moyenne d'âge des chiens atteints est de 8-9 ans.

PECHEREAU et coll. (32), ainsi que WEBER et coll. (33) suggèrent une prédisposition des mâles.

De même, la génétique, les agressions répétées et la stimulation chronique du système immunitaire seraient des facteurs favorisant le développement du myélome multiple et expliqueraient en partie l'augmentation de son incidence avec l'âge.

4.2.3. Le thymome (29), (30), (31)

D'après l'article d'ARONHSON, sur 47 cas rapportés de 1970 à 1984, le Berger Allemand représente 28% des cas. L'incidence de la race Berger Allemand n'est pas connue dans cette étude. La moyenne d'âge est de 8.7 ans avec une échelle variant de 3 à 15 ans.

Il n'existe apparemment pas de prédisposition sexuelle : 55.3% de femelles et 44.7% de mâles.

Dans l'étude menée par DAY, le thymome a été diagnostiqué chez 18 chiens âgés de 10 mois à 12 ans. Le groupe comprend 5 Berger Allemand soit 28% de la population étudiée comme précédemment.

La moyenne d'âge est de 7.6 ans. Le ratio mâles/femelles est de 6/11.

Conclusion : Une apparente prédisposition du Berger Allemand est mise en avant par les différentes études citées précédemment. Cependant, ces informations sont à moduler car, dans la plupart des cas, on ne connaît pas l'incidence de la race Berger Allemand dans la population canine de référence.

Les SLP sont des maladies dues à des proliférations monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B ou T, visibles dans la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, voire dans le sang. Leur diagnostic précis est difficile, d'autant plus qu'on peut confondre avec eux certains troubles de la production des Ig. Leurs répercussions cliniques, en dehors des critères de malignité de la prolifération cellulaire, sont souvent liées à la production d'Ig anormales, monoclonales, capables entre autres de se déposer dans les tissus ou de provoquer des maladies autoimmunes.

A l'issue de cette première partie, on remarque que le Berger Allemand est un candidat sérieux aux maladies relevant d'une dysimmunité et cela dans les quatre groupes d'affections décrites (déficits immunitaires, hypersensibilités, maladies autoimmunes, syndromes lymphoprolifératifs).

Nous allons étudier dans une deuxième partie des maladies pour lesquelles l'origine immunitaire est incertaine ou des maladies dysimmunitaires difficiles à classer.

PARTIE 2 :
DYSIMMUNITES SUPPOSEES
DU BERGER ALLEMAND

1. MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

Il est évident que l'organisme n'établit pas de classification des agents infectieux. Le système immunitaire répond aux différentes sollicitations apportées par l'agent pathogène. Les caractéristiques propres à chaque agent infectieux conditionnent le type de réponse et les interactions avec l'hôte. Le Berger Allemand est soumis aux maladies infectieuses et parasitaires au même titre que les autres races. Cependant, deux affections ressortent plus particulièrement dans cette race.

Nous allons étudier pourquoi et dans quelles mesures, le Berger Allemand n'est pas un réacteur immunologique normal.

1.1. L'aspergillose disséminée

Parmi les maladies parasitaires et infectieuses, les affections fongiques interviennent généralement chez des animaux immuno-déprimés.

Les champignons du genre *Aspergillus* sont ubiquitaires dans l'environnement et ont été reconnus comme une cause occasionnelle d'affection localisée ou disséminée chez l'homme et l'animal. Chez le chien, les mycoses les plus fréquemment rapportées font intervenir *A. fumigatus* et intéressent les cavités nasales et les sinus paranasaux. Les chiens dolichocéphales, groupe auquel appartient le Berger Allemand, sont prédisposés.

Dans l'aspergillose disséminée, c'est *A. terreus*, un champignon normalement saprophyte qui est généralement impliqué.

1.1.1. Epidémiologie

Les cas recensés de 1991 à 1993 indiquent que plus de 86% des chiens appartiennent à la race Berger Allemand (41).

L'aspergillose disséminée atteint de jeunes adultes : moyenne d'âge de 3 ans dans l'étude de DAY (43), l'échelle des âges allant de 2 à 7 ans.

Aucune prédisposition sexuelle n'a été notée.

1.1.2. Etude Clinique

1.1.2.1. Signes cliniques (43)

Aspergillus peut avoir des localisations très variées dans l'organisme : voies nasales, poumons, disques intervertébraux, squelette axial, reins, rate, nœuds lymphatiques.

La symptomatologie variera en fonction des sites électifs du champignon. Les chiens présentent une douleur postérieure ainsi qu'une boiterie d'un ou des deux membres. Cette boiterie peut évoluer vers la paraplégie dans les cas les plus sévères.

Des signes cliniques non spécifiques sont associés : abattement, anorexie, perte de poids, amyotrophie, hyperthermie, vomissements. Ces signes ne rétrocedent pas aux traitements antibiotiques et anti-inflammatoires classiques.

1.1.2.2. Examens complémentaires (43)

- ◆ Signes radiologiques osseux principalement marqués par une réduction de l'espace intervertébral, plages lytiques sur les corps vertébraux, réaction périostée plus marquée en

région vertébrale ventrale. Les lésions des os longs sont de type ostéolyse, destruction corticale et réaction périostée.

- ◆ **Biochimie** : on note généralement une augmentation du taux de protéines totales. Parfois une élévation du taux d'urée et des PAL, ALAT.
- ◆ **Hématologie** : dosage des immunoglobulines par la technique d'immunodiffusion radiale. Dans l'étude de DAY et coll. (43), tous les chiens présentaient une élévation des IgG et une diminution significative des IgA est présente dans 30% des cas.

1.1.3. Histopathologie

L'analyse histopathologique du myocarde, du foie, des reins, de la rate et de la vessie a révélé de nombreux granulomes non encapsulés composés de débris cellulaires nécrotiques. Une infiltration modérée périgranulocytaire par des polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes et plasmocytes est notée (41). En ce qui concerne les plages nécrotiques et certains vaisseaux sanguins, des hyphes fongiques ramifiés ont été observés. Ils sont également présents à l'intérieur des granulomes et sont entourés d'immunoglobulines monoclonales (IgG, IgA, IgM) et de fractions de complément.

L'analyse immunohistochimique a révélé une immunoréactivité des hyphes fongiques et des conidies avec l'antisérum spécifique IgA et C3c canins. Une intense réaction IgA est notée dans le cytoplasme des plasmocytes périlésionnels.

1.1.4. Etiologie et pathogénie

1.1.4.1. Une dysrégulation de la réponse IgA

L'intense réponse IgA dans les plasmocytes périlésionnels ainsi qu'au niveau des hyphes fongiques suggère une dysrégulation de la réponse IgA comme facteur prédisposant à la maladie par altération de la barrière muqueuse (comme nous l'avons étudié dans la première partie).

1.1.4.2. Rôle de l'immunité à médiation cellulaire

La réponse immune cellulaire est rare dans toutes les lésions analysées. Ceci suggère un déficit de la réponse immunitaire cellulaire locale (42). Cependant, une corrélation statistique positive a été trouvée d'une part entre le nombre de lymphocytes T CD3+ et le nombre de macrophages lysosomiaux et d'autre part entre les lymphocytes T CD3+ et les cellules MAC 387+ infiltrant les granulomes mycosiques des viscères. Ceci signifie que les lymphocytes T jouent un rôle important dans la prolifération locale et l'activation des macrophages au sein des granulomes mycosiques. Le faible nombre de lymphocytes T au niveau des lésions peut expliquer la diminution de production de lymphokines chargées d'activer les macrophages (41).

1.1.4.3. Intervention des facteurs génétiques

Chez l'homme, l'aspergillose systémique est associée à un dysfonctionnement primitif des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes T. Elle peut également se développer suite à une thérapie immunosuppressive. Cette prédisposition pourrait être de nature génétique. DAY et coll. (41) suggèrent également l'intervention de facteurs génétiques dans le cas du Berger Allemand.

Les observations notées au cours de son étude ne sont pas incompatibles avec la mise en jeu d'un gène récessif délétère.

Conclusion : de plus amples analyses des sous-populations de lymphocytes T et des cytokines en rapport avec les macrophages des granulomes mycosiques devraient clarifier les aspects immunologiques de la maladie.

1.2. L'ehrlichiose

Ehrlichia canis membre de la famille des Rickettsiaceae est une bactérie intracellulaire parasite obligatoire des leucocytes (monocytes et polynucléaires) ou des thrombocytes.

1.2.1. Epidémiologie (62)

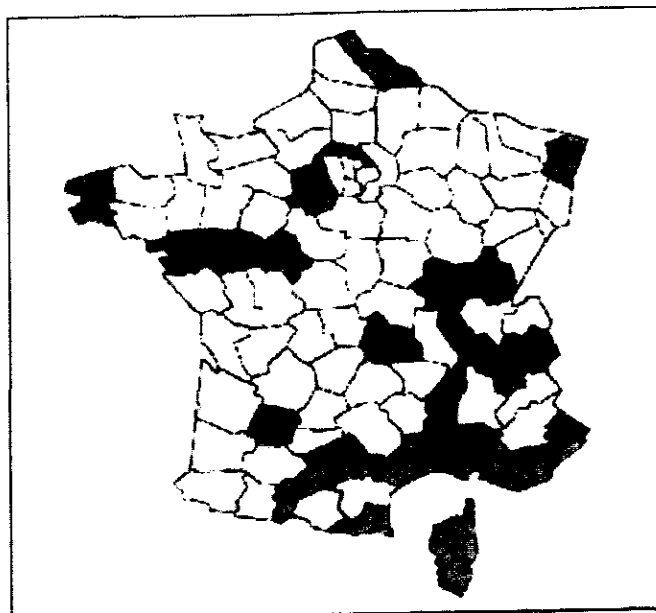
L'ehrlichiose monocyttaire caninedue à *E.canis* représente une entité clinique importante d'un point de vue épidémiologique. Cette affection atteint essentiellement le chien et les canidés sauvages.

La distribution géographique de la maladie semble calquée sur celle de son vecteur : la tique *Rhipicephalus sanguineus* présente entre 50° de latitude Nord et 35° de latitude sud. En France, l'ehrlichiose canine sévit surtout dans le Sud est méditerranéen où elle peut être à l'origine de graves épizooties dans les chenils.

Dans les régions tempérées, la répartition des cas dans le temps montre que la maladie s'observe de la fin du printemps au début de l'automne, période où l'activité du vecteur est maximum.

Sévissant de manière enzootique dans les régions où elle est bien établie, l'ehrlichiose peut revêtir un aspect épizootique lorsqu'elle arrive en milieu indemne.

Figure 1 : Départements d'origine des sérologies positives, cas autochtones et importés confondus d'après DAVOUST (62)



Toutes les races de chiens peuvent être atteintes. Cependant, le Berger Allemand semble présenter un tableau clinique plus aigu et le facteur pronostic devient alors plus mauvais. L'étude de SHARRUS et coll. portant sur 100 cas d'ehrlichiose canine a montré que le Berger Allemand semblait sureprésenté. De plus, 59% des chiens décédés sont des Berger Allemand.

Tableau 1 : Statistiques de survie descriptive chez des chiens atteints d'ehrlichiose monocyttaire d'après SHARRUS et coll. (63).

Race	Nombre de chiens	% de survie à 1 an
Chiens de race	24	79
Berger Allemand	14	29
Chiens croisés	11	81
Total	49	

Nous étudierons donc par la suite en quoi l'ehrlichiose canine est une affection plus grave chez le Berger Allemand par rapport aux autres races.

1.2.2. Pathogénie (62)

1.2.2.1. Incubation (62)

L'infection du chien a lieu lors du repas sanguin de la tique. La période d'incubation varie entre 8 et 20 jours.

1.2.2.2. Phase aiguë

La phase aiguë dure de 2 à 4 semaines. L'agent pathogène se multiplie dans les cellules mononucléées du sang et des organes contenant des cellules phagocytaires, en particulier la rate, le foie, les ganglions lymphatiques. Cette invasion entraîne une hyperplasie lymphoréticulaire qui atteint les cellules endothéliales des vaisseaux de ces organes, provoquant une inflammation.

Une thrombopénie due à une destruction périphérique d'origine immunologique s'installe. En effet, lors de l'infection des monocytes par *E. canis*, il y a production de lymphocytes B activés par un facteur d'inhibition de la migration plaquettaire. D'autre part, les lymphocytes T activés se différencient en cellules effectrices capables de détruire les monocytes infectés et les thrombocytes. Les plaquettes marquées par les anticorps sont rapidement éliminées par les cellules réticulo-endothéliales. L'évolution se fait vers un état d'équilibre immunitaire. La plasmocytose intense due à l'infection entraîne la production exagérée d'immunoglobulines.

1.2.2.3. Phase chronique

Elle est caractérisée par la persistance de l'agent pathogène et une réponse immunitaire insuffisante pour l'éliminer. En l'absence de signes cliniques, les signes hématologiques persistent, mais ils sont souvent subnormaux.

Lors d'une immunodépression (âge, stress, infection concomitante...), les cas chroniques peuvent évoluer vers une affection aiguë.

1.2.3. Présentation clinique (62)

1.2.3.1. Signes cliniques

La phase aiguë de l'ehrlichiose canine est caractérisée par des symptômes rencontrés de façon régulière : hyperthermie brutale (39.5° à 41.5°), anorexie, perte de poids, asthénie.

D'autres signes apparaissent moins fréquemment : jetage oculo-nasal, épistaxis, pétéchies sur les muqueuses, ecchymoses, hématurie, œdème des membres et du scrotum, splénomégalie, adénopathie, diarrhée, vomissements, polyarthrite, troubles nerveux, signes pulmonaires, insuffisance hépato-rénale.

Le passage à la phase chronique se caractérise par une atténuation des symptômes. Dans sa phase chronique, l'ehrlichiose présente les caractéristiques d'une MAI. On peut d'ailleurs déceler des ACAN et des anticorps anti-plaquettaires. De plus, des cas de glomérulonéphrites ont été décrits.

1.2.3.2. Signes biologiques

1.2.3.2.1. Hématologie

La thrombopénie est très fréquemment observée. On note souvent une leucopénie suivie d'une leucocytose. L'anémie n'est pas systématique.

1.2.3.2.2. Biochimie

Ils indiquent une augmentation des bêta-globulines, des transaminases (ALAT), et des phosphatases alcalines (PAL) et signalent une insuffisance hépatique.

L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une hypoalbuminémie et surtout une augmentation progressive des gammaglobulines, le plus souvent de type polyclonal. Cette hypergammaglobulinémie persiste 6 à 18 mois après l'élimination de l'agent pathogène à la suite du traitement. La protéinurie n'est rencontrée que dans 50% des cas.

1.2.3.3. Diagnostic

On peut effectuer une recherche d'*E. canis* dans le sang. La recherche de morulas dans les monocytes sous forme d'inclusions intracytoplasmiques de couleur lilas est possible par la technique de leucoconcentration à partir du deuxième jour de la phase clinique. On peut également rechercher *E. canis* sur un myélogramme. L'utilisation du test sérologique d'immunofluorescence indirecte permet aussi d'effectuer le diagnostic. Cette réaction sensible et très spécifique permet d'effectuer un diagnostic de certitude de l'ehrlichiose canine lorsque deux prélèvements réalisés à plus de 10 jours d'intervalle mettent en évidence soit une séroconversion, soit une augmentation de quatre dilutions d'immunoglobines totales. Il est également possible de mettre en évidence l'agent pathogène sur des calques d'organes.

1.2.4. Immunité

L'immunité dirigée contre *E. canis* comporte une médiation cellulaire et humorale.

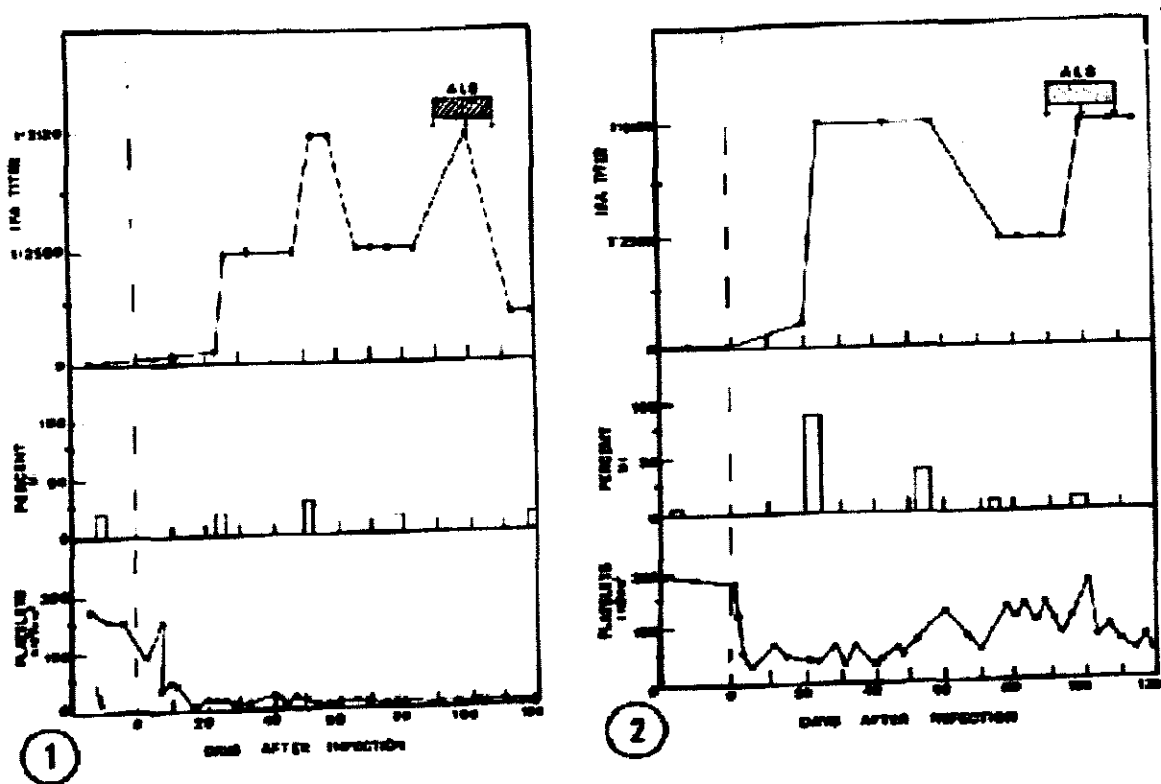
1.2.4.1. Immunité humorale

Une étude de la cinétique des anticorps spécifiques a été menée (65). Elle montre que les IgA et les IgM peuvent apparaître le septième jour après l'infection et les IgG dès le quatorzième jour, le maximum étant atteint vers le quatre vingtième jour. Le taux d'anticorps chute brutalement juste avant la mort. Les anticorps des chiens traités diminuent et disparaissent 6 à 12 mois après guérison. Il s'agit d'anticorps témoins de l'infection qui n'assurent pas de fonctions protectrices, comme l'atteste la sensibilité à la réinfection des chiens séropositifs. Cette réponse à médiation humorale ne joue donc pas un rôle important dans la protection de l'organisme et pourrait même contribuer à la pathogénie de la maladie (par exemple par formation de complexes immuns).

1.2.4.2. Immunité cellulaire

La réponse immune à médiation cellulaire a été évaluée chez 12 Berger Allemand et 5 Beagle inoculés avec *E. canis* dans l'étude de NYINDO et coll. (64).

Figure 2 : Evaluation comparée des réponses immunes à médiation humorale et cellulaire chez le Berger Allemand (1) et chez le Beagle (2) d'après NYINDO et coll. (64).



IFA : anticorps détectés par immunofluorescence indirecte
ALS : sérum antilymphocytaire
MI : inhibition de la migration

Il est montré que la réponse immunologique à l'infection ehrlichienne est différente chez le Berger Allemand comparé au Beagle. Les résultats indiquent en effet une immunosuppression spécifique due à *E. canis* chez le Berger Allemand. 58% des Berger Allemand ont développé une réponse à médiation cellulaire contre 80% des Beagle. Cette immunosuppression

spécifique apparaît de façon prépondérante dans la race Berger Allemand qui présente d'emblée un tableau clinique plus sévère. Ainsi, les Berger Allemand atteints d'ehrlichiose chronique sévère n'ont pas développé de réponse à médiation cellulaire comparativement aux Bergers Allemands et Beagle atteints d'ehrlichiose chronique modérée. Cette étude suggère ainsi que la réponse immune à médiation cellulaire joue un rôle prépondérant dans la protection de l'organisme contre *E.canis*.

Conclusion (63) Le Berger Allemand apparaît ainsi plus sensible à l'affection. Dans cette race, l'atteinte est plus sévère et le pronostic est réservé en raison d'un déficit de réponse immune à médiation cellulaire.

2. MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

Les maladies inflammatoires de l'intestin réfèrent à un groupe de désordres gastro-intestinaux chroniques caractérisés par une infiltration du tractus digestif par des cellules inflammatoires. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'entérite lymphoplasmocytaire où la race Berger Allemand semble très représentée.

2.1. L'entérite lymphoplasmocytaire

2.1.1. Epidémiologie (36), (37)

JERGENS et coll. (36) ont mené une étude rétrospective sur 56 cas de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) chez le chien. Parmi ces 56 chiens, 55% sont de race pure et la race Berger Allemand semble prédisposée avec une prévalence de 13% (les autres races étant représentées à de plus faibles pourcentages).

De même, GUILFORDS et coll. (37) confirment la forte prévalence des Bergers Allemands et des Shar peï atteints d'entérite lymphoplasmocytaire comme conséquence du déficit sélectif en IgA. Aucune prédisposition sexuelle n'a été observée.

La moyenne d'âge est de 6,3 ans selon l'étude de JERGENS et coll. mais la maladie a également été rencontrée chez des chiots de 8 mois.

2.1.2. Etude Clinique

2.1.2.1. Signes cliniques (37)

La diarrhée chronique de l'intestin grêle est le signe le plus commun chez le chien. Elle peut s'accompagner de vomissements. Les signes cliniques ont une évolution cyclique mais les épisodes deviennent de plus en plus fréquents et de plus en plus sévères au cours de l'évolution. D'autres signes cliniques souvent présents sont : une perte de poids, de l'abattement, de la déshydratation, des borborygmes. Hématémèse et méléna sont rares ainsi que les douleurs abdominales, l'ascite, le pica, la polyuro-polydipsie.

2.1.2.2. Signes biologiques (37)

Les résultats hématologiques sont non spécifiques. Une leucocytose conséquente d'un stress ou d'une affection chronique peut être observée. Occasionnellement, on remarque une éosinophilie sanguine qui n'est pas systématiquement en relation avec une infiltration de la muqueuse par des polynucléaires éosinophiles.

Dans les atteintes sévères, une hypoalbuminémie et une hypoglobulinémie peuvent apparaître comme conséquence de la malnutrition et de la fuite protéique (due à l'entéropathie exsudative).

2.1.2.3. Résultats des biopsies (37)

On note une augmentation des lymphocytes et des plasmocytes dans la lamina propria. La distribution de ces cellules peut se retrouver dans les villosités, une localisation où les plasmocytes ne sont normalement pas présents. La répartition cellulaire est généralement inégale. Des plasmocytes, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et histiocytes sont parfois

retrouvés dans la musculature de la muqueuse intestinale. La présence de polynucléaires neutrophiles est souvent associée à un foyer d'érosion ou d'ulcération. La surface épithéliale peut apparaître érodée avec une bordure en brosse peu distincte. Lors d'atteintes très sévères, on constate une atrophie villositaire. Des érosions multifocales, coalescentes, un aplatissement de la surface épithéliale et une augmentation du nombre de polynucléaires basophiles suggèrent un phénomène d'érosion récent. Les cryptes peuvent être hypertrophiques et obstruées par du mucus. Une lymphangiectasie secondaire à un œdème de la lamina propria peut également être observée.

2.1.3. Etiologie et pathogénie de l'entérite lymphoplasmocytaire (35)

De récentes études à partir de modèles animaux ont identifié des interactions entre le système immunitaire de la muqueuse, la susceptibilité génétique de l'hôte et les facteurs environnementaux (comme la microflore intestinale). Deux grandes hypothèses ont été proposées :

- ◆ La maladie est due à une réponse immune anormale. Un phénomène d'hypersensibilité de l'hôte induit par une augmentation de la perméabilité intestinale, un défaut de régulation immunitaire par le tissu lymphoïde de l'intestin ou d'autres désordres immuns primaires seraient mis en cause.
- ◆ La maladie serait initiée par une réponse immune appropriée contre un organisme pathogène entérique.

Les signes cliniques sont attribués à l'infiltration cellulaire de la muqueuse ainsi qu'aux médiateurs inflammatoires. Ces mêmes études ont montré que les signes cliniques sont également en relation avec des contractions ambulatoires géantes de l'iléon et du côlon. De nombreuses études ont été menées chez l'homme sur le rôle potentiel de la microflore bactérienne. Cependant, aucune certitude n'est encore avancée aujourd'hui.

Il se pourrait cependant que des facteurs bactériens et une réponse immune inadaptée contribuent ensemble au développement d'une entérite lymphoplasmocytaire.

Il existerait chez le chien atteint de colite lymphoplasmocytaire une augmentation des plasmocytes de la muqueuse produisant les IgA et les IgG ainsi qu'une augmentation des lymphocytes T CD3+.

Il y aurait également une augmentation des lymphocytes B CD21+, du rapport CD8+/CD4+ et des récepteurs (TCR) $\gamma\delta$ des lymphocytes T. (Etudes non publiées de SONEA et coll. (1998)). Par ailleurs, le monoxyde d'azote (NO) semblerait jouer un rôle important dans la pathogénie des MICI.

En effet, des méthodes de lavage du côlon chez des chiens atteints de colite lymphoplasmocytaire évolutive ont révélé des concentrations élevées en monoxyde d'azote et en IgG. De même, le rôle des iNOS (enzyme de synthèse du monoxyde d'azote) dans l'initiation et la perpétuation de l'inflammation de la muqueuse est démontrée chez le chien (35).

Conclusion : ce sont des affections complexes, de diagnostic souvent difficile. L'étiologie dysimmunitaire est probable. Mais, une grande variété de désordres gastro-intestinaux incluant la giardiose, le syndrome de prolifération bactérienne, les allergies alimentaires, les lymphangiectasies primitives, les néoplasies peuvent également aboutir à une gastro-entérite avec infiltration de la muqueuse par des cellules de l'inflammation.

Ainsi, l'entérite lymphoplasmocytaire (tout comme les autres MICI) restent un diagnostic d'exclusion par manque de caractéristiques.

Il faut donc continuer à explorer le rôle potentiel de la flore intestinale (*helicobacter spp...*). La possible association entre les MICI canines et l'hélicobactériose requiert d'autres investigations. Il faut également rechercher les manifestations extra intestinales potentielles. Enfin, il serait opportun de mettre au point des critères morphologiques uniformes pour le diagnostic histologique des MICI.

2.2. Le syndrome de prolifération bactérienne (SPB)

La portion proximale de l'intestin grêle contient normalement peu de bactéries. Dans le SPB, le nombre de bactéries dans le duodénum est supérieur à 100000 CFU (colony forming units) et la flore bactérienne dominante devient anaérobie, ressemblant ainsi à celle du colon.

2.2.1. Epidémiologie

RUTGERS et coll. (39) ont diagnostiqué un SPB par analyse bactérienne quantitative de jus duodéal obtenu sous endoscopie chez 41 chiens sur une population totale de 80.

Le Berger Allemand représente 24% de la population atteinte et seulement 16% de la population de référence d'où une apparente prédisposition au syndrome de prolifération bactérienne.

Dans cette étude, les mâles représentent 71% des cas de SPB mais également 73% de la population de référence. On ne peut donc pas vraiment parler de prédisposition sexuelle. L'âge moyen est de 2 ans (les âges s'échelonnant de 6 mois à 11 ans).

2.2.2. Etude Clinique

2.2.2.1. Signes cliniques

Le principal signe clinique est une diarrhée de l'intestin grêle parfois accompagnée d'une perte de poids. Les autres signes cliniques sont variables selon la cause du SPB.

2.2.2.2. Signes biologiques

La mesure de la concentration sanguine en folates et vitamine B12 reste le seul examen non invasif pour un diagnostic présomptif de SPB chez le chien. Cependant, les résultats doivent être interprétés en fonction de l'historique de la maladie, des valeurs usuelles de laboratoire, et de l'exclusion d'autres affections sous-jacentes.

Les bactéries impliquées dans le SPB consomment de la vitamine B12 et produisent des folates. Ainsi, une augmentation des folates et une diminution du taux sérique de vitamine B12 peuvent être significatives.

Tableau 2 : Valeurs usuelles d'après RUTGERS et coll. (38)

Folates	4,8-13 µg/l
Vitamine B12	200-400 ng/l

Dans l'étude de RUTGERS et coll. (39), l'augmentation des folates et la diminution du taux de vitamine B12 sérique ont une bonne spécificité (79 et 87% respectivement) mais une faible sensibilité (51 et 24% respectivement).

Ainsi, la culture bactérienne de jus duodénales reste nécessaire pour un diagnostic définitif.

La nature de la flore proliférante est importante dans la pathogénie de la maladie. De plus, elle conditionne la sévérité des altérations de la muqueuse.

La colonisation par des coliformes et des entérocoques (aérobies) peut avoir lieu sans modification apparente du métabolisme mais, les bactéries anaérobies ont un potentiel important d'altération de la bordure en brosse. D'autre part, les bactéries anaérobies, et plus particulièrement *bactéroïdes spp.*, sont la cause majeure de déconjugaison des sels biliaires provoquant ainsi la malabsorption des graisses.

2.2.3. Syndrome de prolifération bactérienne et dysimmunités

2.2.3.1. SPB et déficit sélectif en IgA (2)

BATT et coll. (2) ont mesuré la concentration sérique en immunoglobulines et la densité des plasmocytes produisant les immunoglobulines de la muqueuse intestinale dans 3 groupes de chiens : le premier est composé de chiens cliniquement sains de différentes races, le deuxième de Berger Allemand cliniquement sains et le troisième de Berger Allemand atteints de SPB. Comme nous l'avons étudié dans la première partie, la densité de lymphocytes n'a pas varié.

Figure 3: Concentration sérique en immunoglobulines dans 3 groupes de chiens d'après BATT et coll. (2)

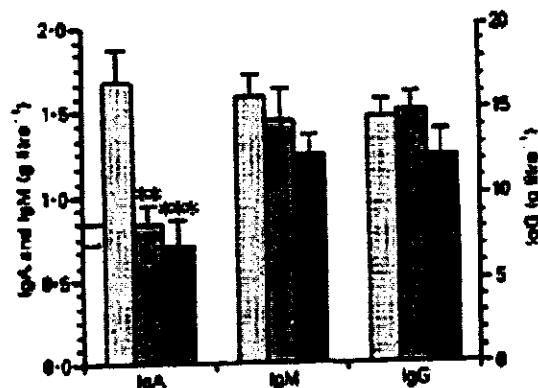


FIG 1: Serum immunoglobulin concentrations (mean \pm SEM) in 61 control dogs of various breeds (\square CVAR), 40 control German shepherd dogs (\square CGSD), and 17 German shepherd dogs with small intestinal bacterial overgrowth (\blacksquare SBO). Significance of differences from CVAR are indicated by: ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

La concentration en IgA sérique est peu différente entre les Berger Allemand sains et les Berger Allemand avec SPB.

La concentration en IgA dans le jus duodéal est significativement plus basse dans le troisième groupe de chien.

L'analyse histologique des biopsies de jéjunum révèle des changements minimes : une atrophie villositaire mineure chez quelques chiens et une infiltration lymphoplasmocytaire marquée de la lamina propria des autres animaux.

L'immunité locale de la muqueuse intestinale apparaît donc déficitaire selon cette étude alors que la présence de bactéries intraluminales devraient stimuler les défenses immunitaires. Cependant, on ne peut conclure qu'un tel déficit soit la cause du SPB : l'augmentation du nombre de bactéries intraluminales peut ne pas être suffisante pour stimuler le GALT et ainsi modifier l'activité sécrétoire. Ces mécanismes peuvent également être inefficaces du fait de l'altération des microvillosités intestinales.

La deuxième hypothèse est que le déficit sélectif en IgA serait une conséquence du syndrome de prolifération bactérienne.

Ainsi, on ne sait pas si le déficit sélectif en IgA est directement responsable du SPB ou s'il existe une relation indirecte entre les deux chez le Berger Allemand.

2.2.3.2. SPB et insuffisance pancréatique exocrine (IPE) (40)

Dans une étude réalisée par WILLIAMS et coll. (40), un SPB a été diagnostiqué par quantification des bactéries de jus duodéal dans 73% des cas d'IPE. (mais l'étude n'a été réalisée que sur 11 chiens).

Dans 50% des cas de SPB, on note la présence de bactéries anaérobies strictes en quantité importante (supérieure à 10000 CFU). Elles sont responsables d'une diminution de l'activité enzymatique de la bordure en brosse (certaines bactéries anaérobies strictes produisent des protéases qui détruisent la bordure en brosse de la muqueuse) et quelquefois d'une atrophie villositaire partielle.

Dans les autres cas (SPB aérobie ou absence de SPB), les changements de la muqueuse jéjunale des chiens sont caractérisés par une augmentation de l'activité des disaccharidases et des hydrolases lysosomiales de la bordure en brosse. Ceci n'a pas d'effets notables sur la muqueuse.

Les bactéries intraluminales peuvent ainsi directement endommager la muqueuse. Elles peuvent aussi modifier indirectement l'absorption par compétition pour les nutriments ou en changeant les facteurs intraluminaux comme la concentration des sels biliaires conjugués.

Il apparaît donc que des perturbations fonctionnelles en relation avec une microflore intestinale anormale peuvent être responsables du manque de réponse de quelques chiens au traitement à base de suppléments d'enzymes pancréatiques.

Beaucoup de facteurs caractéristiques de l'IPE peuvent prédisposer les chiens atteints au SPB :

- ◆ Le suc pancréatique canin a une action antibactérienne et l'absence de cette influence inhibitrice peut conduire à la prolifération de la microflore bactérienne.
- ◆ La malnutrition peut également favoriser la prolifération bactérienne par perturbation de la motilité intestinale et des fonctions immunes et en réduisant l'activité des enzymes de la bordure en brosse.
- ◆ L'achlorhydrie qui a été étudiée chez l'homme atteint d'IPE jouerait également un rôle non négligeable mais n'a pas été documentée chez le chien.

Le SPB devra donc être suspecté quand le traitement classique de l'IPE n'est pas satisfaisant et un traitement antibiotique actif contre les bactéries anaérobies strictes (métronidazole 10-20mg/kg/j, tylosine 20mg/kg/j) devra être entrepris de façon complémentaire.

2.2.3.3. SPB et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (39)

Chez les chiens atteints d'entérite lymphoplasmocytaire et de SPB, la prolifération bactérienne peut être la cause ou la conséquence de la MICI.

La MICI peut altérer la motilité intestinale et/ou l'immunité locale, entraînant une malabsorption des nutriments et créant un environnement favorable au développement bactérien.

En contrepartie, les antigènes bactériens peuvent causer une réaction inflammatoire au niveau de la lamina propria par toxicité directe ou via un phénomène à médiation immune.

3. PEAU ET MUQUEUSES

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la première partie, la peau et les muqueuses sont des sites particulièrement soumis aux affections dysimmunitaires. La cellulite idiopathique généralisée, la furonculose anale et la panniculite podale idiopathique stérile en sont des exemples particulièrement représentatifs.

3.1. La cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand

La pyodermite du Berger Allemand ou cellulite idiopathique généralisée a été décrite comme une entité clinique distincte. Elle se définit comme une inflammation d'origine bactérienne et pyogène des structures cutanées profondes, c'est-à-dire un envahissement du derme et de l'hypoderme suite à un processus infectieux à point de départ folliculaire, chronique et d'étiologie primaire inconnue.

3.1.1. Epidémiologie

L'étude de DENEROLLE et coll. montre qu'il existe une prédisposition du Berger Allemand à la pyodermite.

Tableau 3 : prédisposition du Berger Allemand selon l'étude de DENEROLLE et coll. (44)

	Berger Allemand	Autres races
Pyodermite superficielle	15%	85%
Pyodermite généralisée	45%	55%
Total	29%	71%

Une étude réalisée sur 23 Berger Allemand sur une période de 4 ans (44) montre que la moyenne d'âge des chiens atteints est de 7-8 ans (de 1 à 12 ans).

Selon cette même étude, il existe une prédisposition des mâles puisqu'ils représentent 87% des cas de pyodermite et seulement 66% de la population de référence.

Sur 130 chiens présentés à la consultation pour pyodermite généralisée, 58 étaient des Berger Allemand soit 45%. Cette race semble donc prédisposée au développement de la pyodermite généralisée.

3.1.2. Etude Clinique

3.1.2.1. Signes cliniques

La maladie se traduit par des lésions cutanées de localisation variable ainsi que par des signes généraux d'abattement, d'anorexie, d'hyperthermie et d'adénite généralisée.

Le type de lésions dépend de la durée d'évolution de la maladie : papules, pustules, collerettes épidermiques, érosions, ulcères, fistules, furoncles, alopecie, squames, hyperpigmentation, hyperkératose, croûtes.

3.1.2.2. Bactériologie

Les calques cutanés mettent en évidence des lésions inflammatoires, purulentes ou pyogranulomateuses. Les bactéries, généralement visibles grâce à la coloration de ROMANOWSKY sont soit en position intracellulaire (phagocytées par les polynucléaires neutrophiles), soit en position extracellulaire.

La flore pathogène est représentée pour l'essentiel par des staphylocoques coagulases positifs. Des germes de type *Proteus mirabilis* et *Streptococcus* du groupe C ont également été mis en évidence (44).

3.1.3. Histopathologie (44), (46)

Les biopsies mettent toujours en évidence une inflammation chronique et extensive avec une perte de microarchitecture tissulaire.

L'acantholyse et l'hyperkératose de l'épiderme, une nécrose épidermique occasionnelle avec présence d'ulcérations et de croûtes sont caractéristiques de folliculite et de furonculose. Dans le cas de cellulite, on a en plus infiltration pyogranulomateuse périfolliculaire ou diffuse de l'hypoderme.

3.1.4. Paramètres de l'immunité cellulaire et humorale

3.1.4.1. Immunité humorale

Tableau 4 et 5.

Dans l'étude 1, tous les chiens présentent un taux élevé d'IgG et un taux bas d'IgA. Cependant, nous avons vu que certains Berger Allemand cliniquement sains présentent un taux d'IgA naturellement bas. De plus, on ne peut conclure que le taux sérique en IgA est représentatif d'une perturbation du système sécrétoire des IgA.

Par contraste avec les expériences de DENEROLLE et coll., l'étude 2 a révélé une diminution du taux d'IgG sérique. Cette différence peut s'expliquer par une différence dans les méthodes de laboratoire, des différences dans la population étudiée (sélection plus ou moins restrictive des cas, stade de la maladie différent...). De même, la réponse IgA apparaît normale. Ces résultats diffèrent également ; il convient de prendre en compte les facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent être à l'origine de variations importantes.

Le taux d'Ig antistaphylococcique reflète l'extension et le temps d'exposition à la maladie. Cette réponse est similaire dans toutes les affections de type pyodermite.

L'étude 4 a révélé une augmentation significative des plasmocytes produisant les IgG au niveau des lésions dermatologiques par rapport aux chiens sains. Le nombre de plasmocytes sécrétant les IgA et les IgM est normal.

En ce qui concerne l'électrophorèse des protéines, on note une légère hypoalbuminémie, une élévation des α_2 et des γ globulines qui suggèrent une augmentation des immunoglobulines totales. La valeur des α_1 globulines apparaît statistiquement basse.

Tableau 4: Présentation des études récentes menées sur la calluite idiopathique généralisée du Berger Allemand

Etude n°	Auteur	Etude	Population	Méthode
1	DENEROLLE et coll. (44)	Réévaluation des paramètres immunologiques étudiés antérieurement	23 BA atteints et 12 BA sains	Immunodiffusion radiale et cytométrie en flux
2	SHEARER et coll. (47)	Evaluation de la réponse humorale	22 chiens sains et 22 chiens atteints	ELISA
3	CHABANNE et coll. (45)	Evaluation des sous populations de lymphocytes T et B	12 BA atteints et 12 BA sains	Immunodiffusion radiale et cytométrie en flux
4	DAY (48)	Evaluation de la réponse immune locale	7 BA atteints 4 Chiens non BA atteints 5 Chiens non BA sains	ELISA et comptage des cellules au microscope

BA: Berger Allemand

Tableau 5: Exploration de l'immunité

Etude	IgG	IgA	IgM
Références (44)	1550+/-500	100+/-60	150+/-50
1	2557+/-204	26+/-19	162+/-76
2	<1000	environ 20	non dosé

Résultats en mg/100ml

Etude	IgG anti Staphylocoque	IgA anti Staphylocoque	Résultats en unités ELISA
Références (47)	environ 0	environ 17U	
2	>200 U	>40 U	

Etude	Lymphocytes B CD21		Electrophorèse des protéines en g/L				
	million/L	Protéines totales	Albumine	globulines α1	globulines α2	globulines γ	
Références (44)	240+/-160	71+/-4	36,7+/-3,84	2,7+/-0,37	6,6+/-1,68	7,7+/-1,74	
1	160+/-115	70,86+/-9,54	24,48+/-4,40	1,84+/-0,93	10,92+/-2,54	15,06+/-5,87	
3	145+/-120	/	/	/	/	/	

Figure 4: Caractéristiques de l'infiltration cellulaire de la peau des chiens atteints de pyodermite généralisée d'après DAY (48)

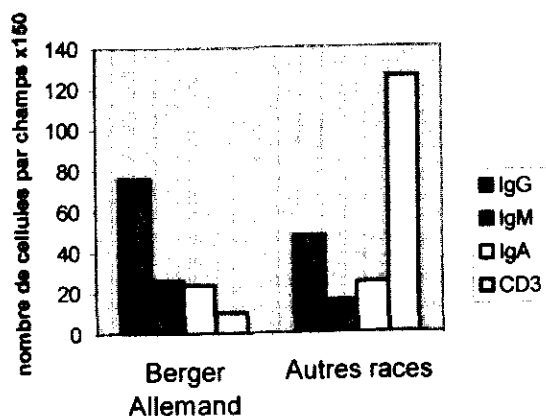


Tableau 6: Exploration de l'immunité cellulaire

Etude	Lymphocytes CD4+	Lymphocytes CD8+	Ratio CD4/CD8
Références d'après (44)	950+/-570	380+/-175	2,6+/-0,8
1	850+/-325	660+/-275	1,4+/-0,7
3	795+/-380	580+/-180	1,4+/-0,5

Résultats en million de cellules/L

3.1.4.2. Immunité cellulaire

Tableau 4 et 6, figure 4.

D'après les études 1 et 3, on note une élévation du nombre de lymphocytes CD8+ entraînant une diminution du rapport CD4+/CD8+ suggérant un déséquilibre de la réponse immune à médiation cellulaire.

Le CD21+ est un récepteur du complément de type 2. Il joue un rôle physiologique dans l'activation des lymphocytes B. Ainsi, la diminution du taux de lymphocytes B CD21+ pourrait affecter l'activité complément-dépendante.

L'étude de DAY (48) révèle un déficit cellulaire local de la population de lymphocytes T CD3+ apparemment spécifique à la race Berger Allemand. Ainsi, il suggère également un dysfonctionnement du système immunitaire à médiation cellulaire.

3.1.5. Hypothèses étiologiques et pathogéniques

La pyodermite du Berger Allemand est encore peu comprise. Le Staphylocoque coagulase + identifié dans la majorité des cas de cellulite idiopathique du Berger Allemand a également été isolé sur la peau de chiens sains. Ainsi, les bactéries impliquées sont secondairement invasives et ce sont donc les mécanismes de défense de la peau qui sont perturbés.

3.1.5.1. Hypothèse en faveur d'une hypersensibilité

Cette hypothèse est écartée par les études de DENEROLLE et coll. (44) et CHABANNE et coll. (45). En effet, la sélection restrictive des cas a permis d'exclure des agents causatifs tels que la DAPP, la démodécie, la leishmaniose ainsi que des maladies auto-immunes. De plus, le fait que cette affection soit chronique et récurrente sans raison apparente, que la réponse au traitement antibiotique soit pauvre, partielle ou temporaire suggère un syndrome d'immunodéficience sous-jacent.

3.1.5.2. Hypothèse en faveur d'une déficience humorale

Il existe une association entre la déficience sélective en IgA et certaines affections dermatologiques dans les races Shar-Pei et Beagle. Ceci n'a pas été montré chez le Berger Allemand. Ainsi, une susceptibilité accrue aux affections autres que cutanées telles que l'entérite chronique, pneumonie... qui pourrait suggérer une immunodéficience n'a pas été mise en relation avec la pyodermite du Berger Allemand. De plus, le taux d'immunoglobulines sériques totales et d'immuns complexes circulants évalués par CHABANNE et coll. (45) ont révélé une réponse humorale spécifique dynamique.

3.1.5.3. Hypothèse en faveur d'une déficience du complément

Chez l'homme, il a été prouvé que de nombreuses déficiences du complément et des syndromes de dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles augmentent la sensibilité aux infections pyogènes (49). Chez le Berger Allemand, les capacités chémotactiques et tueuses des polynucléaires neutrophiles ne semblent pas atteintes. De même, l'activité hémolytique totale du complément n'a pas montré de déficience. Le taux de C3 est significativement augmenté (45).

Cette hypothèse est donc écartée. Cependant, comme nous l'avons évoqué précédemment, l'activité du complément peut être affectée par une diminution de la population lymphocytaire B.

3.1.5.4. Hypothèse en faveur d'une déficience cellulaire

Les études de DENEROLLE et coll. (44) et SHEARER et coll. (45) ont révélé un déséquilibre des sous populations lymphocytaires T. Cependant, les lymphocytes du sang périphérique peuvent ne pas refléter les changements du système immunitaire local de la peau. De plus, on ne sait pas si ce déséquilibre est primitif ou secondaire à la maladie. Cette étude est néanmoins intéressante pour le diagnostic différentiel avec d'autres causes de pyodermites généralisées telle que le LES et la leishmaniose.

Le nombre de lymphocytes CD8+ est diminué dans le cas de LES et inchangé chez les chiens leishmaniens.

DAY (48) a montré une déficience de la réponse lymphocytaire T locale et propose différentes explications :

- ◆ Une activité lymphocytaire T locale anormale peut refléter un dysfonctionnement systémique sous-jacent de cette population lié à une déficience immunitaire primaire congénitale ou à une simple anergie secondaire à un processus pathologique chronique préexistant.
- ◆ La deuxième possibilité plus plausible aux vues des résultats est une faille dans le système de « homing » des lymphocytes T (48). Les lymphocytes T activés acquièrent au moment de leur stimulation antigénique, une mémoire topographique les conduisant électivement dans certains organes lymphoïdes. Les phénomènes qui président à ces migrations (le « homing ») ne sont que très imparfaitement élucidés. Ils impliquent : des molécules portées par des cellules endothéliales des vaisseaux : les adhésines et autres ligands dont l'intensité d'expression peut se moduler sous l'influence des cytokines. Ces molécules sont donc capables d'induire l'inflammation dermique et l'infiltration cellulaire T cutanée. Des récepteurs du « homing » sont également impliqués dont une sélectine qui semble reconnaître l'adhésine portée par les veinules post-capillaires des nœuds lymphatiques périphériques (1). Une étude plus approfondie chez le chien est nécessaire afin d'étudier les molécules spécifiques d'espèces impliquées dans l'inflammation dermique.

Conclusion : Ces différentes études donnent des arguments convaincants au fait que les Berger Allemand souffrant de pyodermite généralisée ne sont pas des réacteurs immunologiques normaux. Les modifications immunologiques semblent expliquer la récurrence des symptômes.

WISSELINK en 1989 (49) a montré le caractère héréditaire de cette affection et prouvé la transmission génétique selon un mode autosomal récessif. Comme certains déficits immunitaires primitifs, la cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand peut être associée à un gène dont l'expression requière des causes environnementales, des déséquilibres alimentaires, des médicaments ou des toxiques.

De même, la prédisposition des chiens mâles d'âge moyen avec la peau comme seul organe affecté reste à expliquer.

3.2. Les fistules anales

Les fistules périanales sont des affections suppuratives chroniques des tissus périanaux.

3.2.1. Epidémiologie (52)

Elles sont observées chez les Berger Allemand et les croisés bergers dans 80% des cas.

Aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée.

L'âge moyen d'apparition des lésions varie entre 7 et 9 ans mais des cas de furonculose anale ont été rapportés dès l'âge de un an.

3.2.2. Etude Clinique

3.2.2.1. Signes d'appels

Les signes d'appel sont de la douleur et une irritation de la région périanale. Ténésme, épreintes, signe du traîneau associé à un léchage ou à un mordillement de l'anus et un suintement odoriférant sont fréquemment observés. La douleur constante peut entraîner un changement de comportement et de l'agressivité.

3.2.2.2. Phase d'état

Les fistules périanales sont caractérisées par des trajets fistuleux mal individualisés, sans communication avec le rectum, plus ou moins profonds et coalescents. Les lésions débutent par une hyperpigmentation périanale, rapidement suivie de l'apparition de petites ulcérations suintantes. Progressivement, ces fistules s'agrandissent en largeur et en profondeur, et sont séparées par des cloisons formées d'un tissu bourgeonnant et nécrotique.

Dans les cas évolués, les fistules sont coalescentes et le processus de nécrose peut s'étendre à la base de la queue.

L'évolution est insidieuse, ce qui explique la gravité des lésions lors du diagnostic souvent tardif.

3.2.3. Immunopathologie (51)

L'examen microscopique du tissu périanal réséqué chirurgicalement n'a pas révélé de différences histologiques significatives entre le Berger Allemand et les autres races de chiens atteintes.

Les sérums collectés ont montré une élévation des immunoglobulines totales et une augmentation spécifique des IgG et des IgA dirigés contre *Staphylococcus intermedius*.

L'étude de DAY (51) met également en évidence une activation et une migration lymphocytaire T appropriées sur les sites lésionnels.

On peut noter une agrégation folliculaire et périvasculaire des lymphocytes T particulièrement prééminente dans les sacs anaux.

Les polynucléaires éosinophiles dominent les lésions, sûrement en conjugaison avec un taux élevé de lymphocytes T et de lymphocytes B porteurs d'IgA à l'intérieur des sacs anaux.

Ces résultats suggèrent que l'immunorégulation de ces tissus soit similaire à celle des autres sites muqueux. Cependant, ces lésions des sacs anaux peuvent ne pas être directement reliées à la pathogénie de la furonculose anale.

Il a été documenté que des sacculites anales préexistantes provoquent rarement des furonculoses par la suite.
L'implication des sacs anaux est souvent secondaire à l'extension de l'inflammation.

3.2.4. Etiologie

De nombreux auteurs ont examiné le rôle potentiel d'un déficit immunitaire sous-jacent. Tous sont d'accord pour dire que le candidat idéal à un tel dysfonctionnement est le système immunitaire muqueux qui peut présenter des fonctions inappropriées dans le cas d'affections particulières. Beaucoup de facteurs semblent impliqués incluant le comblement des cryptes anales par des faecolithes, l'abcédation des sacs anaux, des considérations anatomiques (comme une base de la queue épaisse) et des traumatismes par corps étrangers.

Différentes causes pas toujours satisfaisantes sont proposées : la furonculose anale peut être rapprochée de la maladie de VERNEUIL chez l'homme (lésions d'hydrosadénite supprimée) dans laquelle les perturbations génétiques, endocriniennes ou immunologiques sont incriminées.

Dans la race Berger Allemand, l'hypothèse endocrinienne ne semble pas confirmée. De nombreuses thérapies immunorégulatrices incluant la cyclosporine ont été utilisées dans le traitement de la forme fistuleuse de la maladie de CROHN chez l'homme. Des similarités entre l'apparence clinique de la furonculose anale et de la forme fistuleuse de la maladie de CROHN ont été notées par DAY et WEAVER (1992).

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur des lymphocytes T qui agit en régulant la synthèse et la libération de l'interleukine 2 et des autres cytokines produites par les lymphocytes T «helper ». Le résultat est un ralentissement des fonctions des cellules T «helper » sans effet sur les cellules T cytotoxiques.

La théorie actuelle est que le mécanisme endogène pour la régulation du processus inflammatoire succédant à l'activation de ce même processus n'est pas fonctionnel. Ce processus inflammatoire serait initié par une folliculite staphylococcique périanale avec furonculose et extension généralisée à tout le tissu de ces lésions. Ceci pourrait expliquer le succès thérapeutique à base de cyclosporine (50) qui aide le mécanisme anti-inflammatoire endogène à se mettre en place.

Conclusion : La furonculose anale représente une dermatose de classement difficile car on ne connaît pas vraiment la physiopathologie de l'affection, ni son étiologie. Les bons résultats obtenus avec un traitement à la cyclosporine suggèrent quand même fortement l'existence d'une dysimmunité, et plus précisément d'une hypersensibilité due à des antigènes bactériens.

3.3. La panniculite podale idiopathique stérile (PPSI)

Il s'agit d'une inflammation des tissus adipeux sous-cutanés des membres thoraciques et pelviens.

3.3.1. Epidémiologie

La PPSI est une dermatose rare qui a été décrite chez le Berger Allemand par GROSS et IHRKE en 1992 (53).

Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'est décrite d'autant plus que cette maladie a été très peu étudiée.

3.3.2. Présentation clinique (55)

La panniculite est caractérisée par la formation de nodules sous-cutanés variant de 1 à plusieurs centimètres de diamètre. La panniculite est localisée à la face dorsale à mi-hauteur du carpe ou du tarse d'un ou plusieurs membres. Initialement les nodules sont fermes et se ramollissent par la suite.

Les nodules sont généralement non prurigineux et non douloureux.

3.3.3. Importance du traitement comme outil du diagnostic étiologique

Dans l'étude menée par PATERSON (54), aucun cas n'a répondu favorablement au traitement antibiotique mais tous ont répondu positivement au traitement à la corticothérapie.

PATERSON montre également que la vitamine E potentialise l'action de la prednisolone et permet ainsi de diminuer les doses de corticoïdes.

L'utilisation de la vitamine E seule a permis le contrôle des signes cliniques chez un chien Berger Allemand.

La vitamine E est reconnue comme une molécule liposoluble essentielle chez le chien. Il s'agit d'un antioxydant naturel actif dans le contrôle de l'auto-oxydation endogène des acides gras polyinsaturés (phospholipides) tissulaires. Elle inhibe également la synthèse des prostaglandines. Il est donc possible que ce soient ses propriétés anti-inflammatoires qui contribuent à l'efficacité du traitement.

Une carence en vitamine E induite expérimentalement chez le chien provoque une altération des fonctions lymphocytaires in vitro.

Ainsi, bien qu'utilisée dans le traitement de maladies dysimmunitaires (Lupus, dermatomyosite, pemphigus, épidermolyse bulleuse), le mécanisme d'action de la vitamine E n'est pas clair.

3.3.4. Etiologie (54)

Chez le chien, la panniculite stérile, peut être causée par des affections pancréatiques, le lupus érythémateux, l'érythème nodosum, des corps étrangers. La panniculite stérile nodulaire est reconnue comme une variante de LES et peut être présente comme seul signe clinique ou comme une partie de lésions cutanées plus étendues (54). Il est donc possible que la PPIS soit une forme localisée secondaire du lupus érythémateux affectant le tissu adipeux sous cutané dans la région podale. Cependant, les examens de laboratoire sont normaux et les ACAN le plus souvent négatifs.

Cette affection reste donc d'étiologie inconnue malgré les investigations menées.

La réponse de ces lésions stériles aux Anti Inflammatoires Stéroïdiens (AIS) est remarquable : une résolution rapide et complète des signes cliniques est présente. Une récurrence est observée dès que le traitement est interrompu. Ceci suggère une maladie d'étiologie dysimmunitaire surtout lorsqu'on sait qu'elle est fréquemment associée à des MAI comme le lupus ou l'AAP.

4. MALADIES DE L'ŒIL ET DE SES ANNEXES

Il existe deux entités cliniques ophtalmologiques souvent associées rencontrées presque exclusivement dans la race Berger Allemand. Nous nous attacherons donc à décrire ces deux affections après avoir montré en quoi la cornée est un site privilégié pour le développement d'affections dysimmunitaires.

4.1. La kératite chronique superficielle (KCS)

La KCS, dite du Berger Allemand, est une maladie chronique inflammatoire de la cornée intervenant de façon prédominante chez le Berger Allemand, mais pas exclusivement.

4.1.1. Particularités immunologiques de la cornée (66)

L'œil, organe directement en contact avec le milieu extérieur, se trouve exposé à diverses agressions. Sa protection est assurée par un contingent de défenses spécifiques et non spécifiques. Les manifestations pathologiques de la réaction immunologique se produisent dans l'œil comme dans d'autres organes : elles conduisent à l'inflammation, dont les conséquences deviennent rapidement préjudiciables à sa structure fragile et à sa fonction sensorielle.

En ce qui concerne la cornée, les particularités à noter sont :

- ◆ Un isolement immunologique partiel : avasculaire, dépourvue de vaisseaux lymphatiques, la structure de la cornée (épithélium à haut potentiel cicatriciel, membrane de Descemet, stroma très dense formé de fibres de collagène empêchant la diffusion de certaines molécules) la classe comme un site immunologique privilégié.
- ◆ Des antigènes tissulaires spécifiques : ces antigènes sont responsables des échecs de kératoplastie. L'épithélium cornéen est la partie la plus antigénique ; vient ensuite l'endothélium puis le stroma (structure peu cellulaire). Il existe une antigénicité croisée entre l'épithélium cornéen et le cristallin qui s'explique par une origine embryologique commune.
- ◆ Les immunoglobulines dans l'œil : on trouve des immunoglobulines dans toutes les parties de l'œil, à l'exception du cristallin. Toutes les classes d'Ig sont présentes dans les tissus, sauf au niveau de la cornée où la compacité du stroma empêche la migration des particules de haut poids moléculaire comme les IgM. Comme pour beaucoup de sécrétions externes, l'IgA s'avère être l'immunoglobuline la plus abondante dans les larmes du chien. Bien que de nombreux plasmocytes soient réunis dans l'uvée et que l'on ait montré que l'œil de mammifère est capable d'une synthèse locale d'anticorps, la grande majorité des immunoglobulines oculaires provient d'une diffusion à partir du sérum.

4.1.2. Epidémiologie (67)

La kératite chronique superficielle est la forme de kératite la plus répandue. Les chiens de race Berger Allemand et croisés de Berger Allemand représentent plus de 90% des cas de KCS. On note également des atteintes chez le Berger Belge et plus rarement chez le Berger Shetland, le Caniche, le Lévrier Greyhound, le Husky Sibérien et le Teckel.

Les animaux atteints sont de jeunes adultes dont l'âge moyen d'apparition des lésions varie entre 3 et 5 ans. Aucune prédisposition de sexe n'est notée.

Les ultraviolets (UV) jouent un rôle important dans la pathogénie de la maladie. De ce fait, les chiens vivant dans des régions très ensoleillées ou en altitude sont plus exposés à la KCS.

4.1.3. Présentation clinique (67), (68)

4.1.3.1. Signes cliniques

Les signes fonctionnels (douleur, blépharospasme et photophobie) sont retrouvés, moins marqués cependant que dans les kératites aiguës, la douleur pouvant être discrète. On note aussi fréquemment l'association d'une conjonctivite chronique. (68)

Bien que l'atteinte soit bilatérale, l'évolution est souvent dissymétrique au début, la kératite étant plus avancée sur un œil que sur l'autre. On constate la première lésion au limbe inféro-temporal, en regard d'une zone de conjonctive enflammée et surchargée en pigments. A cette lésion primaire correspond après un certain temps une lésion similaire au limbe nasal. Non traités, les deux lésions progressent et se rejoignent. La partie supérieure de la cornée est ainsi la dernière à rester transparente. L'aspect de la cornée est d'abord blanchâtre, traduction de l'infiltration cellulaire. On note ensuite une néovascularisation, formation d'un tissu de granulation, en général accompagnées d'un dépôt pigmentaire. Le tissu de granulation peut se recouvrir de pigments ou prendre un aspect rouge vif. Sa présence rend la face antérieure de la cornée irrégulière. Quelquefois, son aspect bourgeonnant peut évoquer une pseudo-tumeur (67).

4.1.3.2. Evolution

L'affection peut d'emblée évoluer sur un mode aigu. Elle devient évidente pour le propriétaire du chien en deux à trois semaines. Elle peut également évoluer sur un mode chronique en mettant des mois pour se développer. On peut d'ailleurs observer sur un même individu des rythmes d'évolution différents, avec des phases évolutives brutales, correspondant en général aux périodes d'ensoleillement.

4.1.4. Histopathologie

La KCS est une vascularisation superficielle de la cornée avec du tissu de granulation dans le stroma cornéen superficiel. Le tissu fibrovasculaire invasif est accompagné de lymphocytes et de plasmocytes. Généralement, l'épithélium cornéen reste intact mais la migration de cellules pigmentaires accompagne fréquemment l'inflammation du stroma antérieur.

On note de façon constante une infiltration lymphoplasmocytaire de l'épithélium et du stroma antérieur. L'examen au microscope électronique révèle l'existence de coulées d'anticorps entre les fibres du stroma. L'immunofluorescence directe met en évidence la présence de dépôts d'immuns-complexes.

4.1.5. Etiologie et pathogénie

Elle n'est pas parfaitement établie. Beaucoup d'auteurs s'accordent à penser qu'il s'agit d'une maladie à médiation immune, surtout si l'on en croit les bons résultats des thérapies immunosuppressives (corticoïdes et cyclosporine A). D'autre part, la transmission sur un mode autosomal récessif à pénétrance incomplète a été prouvée.

Deux grandes catégories de mécanismes sont rencontrées : l'hypersensibilité, correspondant aux effets néfastes d'une réponse immunitaire normale et les dysfonctionnements du système immunitaire, avec le chapitre de l'auto-immunité.

Nous allons étudier les différents mécanismes impliqués dans la KCS.

4.1.5.1. Développement d'une réaction d'hypersensibilité (69)

La KCS est accompagnée d'une élévation du nombre de mastocytes ainsi que d'une dégranulation massive de ces cellules par rapport aux chiens atteints d'une simple kératite. De plus, il est démontré que les chiens atteints de KCS développent une réponse d'hypersensibilité cellulaire (HS IV) vis à vis des protéines de la cornée.

4.1.5.2. Une maladie auto-immune (MAI) peu commune (70), (71)

- ◆ Le développement d'une immunité cellulaire contre les antigènes cornéens est démontré. La réponse à médiation cellulaire dans la KCS a été proposée comme cause possible de la maladie mais la mise en place d'une telle réponse est courante dans bien d'autres désordres inflammatoires chroniques.
- ◆ La cornée possède des antigènes spécifiques qui peuvent être modifiés par des facteurs extérieurs. L'épidémiologie suggère que les radiations UV soient importantes dans la pathogénie. Il se pourrait que ces rayons altèrent les antigènes cornéens ce qui expliquerait la mise en place d'une réponse inflammatoire à médiation cellulaire.
- ◆ Les résultats immunohistochimiques (70) indiquent qu'il ne s'agit pas d'une maladie auto-immune dirigée contre les structures épithéliales. En effet, l'absence de dépôt d'immunoglobulines au niveau des structures épithéliales spécifiques, comme dans les maladies bulleuses ou lupiques ne plaide pas en faveur de cette hypothèse.
- ◆ Les méthodes de déposition d'immunoglobulines en périphérie du limbe indiquent que le tissu lymphoïde de la conjonctive (CALT) incluant des cellules de Langerhans peut être impliqué dans le processus pathologique. Les tissus lymphoïdes conjonctivaux sont les centres les plus importants d'activité immunologique. Les cellules de Langerhans (cellules présentatrices d'antigènes) et le CALT sont étroitement associés au limbe. Dans l'étude réalisée par WILLIAMS (70), les lymphocytes exprimant l'antigène CD4+ ont été trouvés de façon prépondérante dans les lésions de KCS. En revanche, un faible nombre de lymphocytes T CD8+ a été détecté. De plus, le ratio CD4+/CD8+ augmente de façon non négligeable du centre vers la périphérie des lésions. Un nombre significatif mais non majoritaire de lymphocytes produisant l'IFN γ est présent.
- ◆ La prédominance des lymphocytes T CD4+ dans les lésions de KCS est semblable aux caractéristiques cellulaires d'un certain nombre de situations auto-immunes.
- ◆ Selon GELATT, une origine génétique complémentaire des différentes hypothèses est également mise en avant par une expression aberrante du CMH III et du CMH IV au niveau des cellules épithéliales affectées au cours de la KCS.
- ◆ D'autre part, des autoanticorps dirigés contre des protéines épithéliales cornéennes ont été mises en évidence.

Conclusion : LA KCS n'est pas une MAI spécifique d'organe telle que nous en avons eu des exemples dans la première partie. Plusieurs facteurs doivent être réunis pour le développement d'une KCS : des facteurs génétiques étant donné la prédisposition de certaines races et l'intervention du CMH et des facteurs environnementaux (les UV). LA KCS apparaît ainsi comme une combinaison complexe de deux phénomènes immunologiques : un

phénomène d'hypersensibilité et un processus pathologique auto-immun. Les protagonistes de la réaction immunitaire sont les protéines cornéennes, le tissu lymphoïde conjonctival, les lymphocytes CD4+ et ceux produisant l'IFN γ de la cornée.

4.2. Infiltration lympho-plasmocytaire du bord libre de la membrane nictitante (ILP)

Cette affection fait référence à l'aspect histologique de la membrane nictitante enflammée. On trouve également dans la littérature le terme de conjonctivite plasmocytaire.

4.2.1. Epidémiologie (72)

Elle est observée de façon quasi exclusive chez le Berger Allemand et le Berger Belge.

Elle atteint des chiens adultes dont l'âge moyen varie de 6 à 10 ans.

Il n'existe pas de prédisposition sexuelle connue.

Tout comme la KCS, l'ILP est aggravée par une exposition aux UV. Ainsi, les chiens vivant en région montagneuse ou du sud seront plus sujets à cette affection.

4.2.2. Présentation clinique (72), (73), (74)

4.2.2.1. Signes cliniques

Elle apparaît comme une conjonctivite chronique le plus souvent bilatérale. L'affection est généralement liée à la kératite superficielle chronique mais pas de façon systématique.

Les premières lésions constantes sont une hyperhémie de la membrane nictitante et un épaissement irrégulier de son bord libre. Un écoulement séro-muqueux et un blépharospasme peuvent être présents.

Le Schirmer est de 15 à 20. L'évolution de la maladie conduit à des lésions dépigmentées en tête d'épingle qui deviennent coalescentes. Une hypertrophie folliculaire et plus rarement une conjonctivite folliculaire peuvent être présentes.

4.2.2.2. Diagnostic (72)

On établira le diagnostic en effectuant des frottis cytologiques ou des biopsies au niveau des zones suspectes.

Le frottis conjonctival indique des lymphocytes, des lymphoblastes, et des plasmocytes en grand nombre. L'histopathologie est caractérisée par une infiltration plasmocytaire sous-épithéliale, des agrégats lymphoïdes dans le chorion, parfois la présence de macrophages, de polynucléaires éosinophiles, une hyperplasie épithéliale avec dégénérescence des cellules basales et des érosions superficielles.

4.2.3. Etiologie (74)

On est donc face à une maladie à médiation cellulaire se traduisant par une migration lymphocytaire, plasmocytaire et histiocytaire dans le chorion de la membrane nictitante et répondant bien au traitement local à base de corticoïdes et /ou de cyclosporine A.

L'étiologie et la pathogénie ne sont pas connues. On sait seulement que cette affection peut apparaître seule ou en association avec d'autres affections dysimmunitaires comme la kératite chronique superficielle, la kératite ponctuée, de l'érythème, une dépigmentation de l'angle

interne des paupières supérieures. Une entité semblable peut accompagner des lésions dermatologiques de lupus érythémateux discoïde avec les mêmes lésions histologiques mais une clinique plus discrète.

5. MALADIES DES MUSCLES ET DU SYSTEME NERVEUX

Dans le groupe des affections neuro-musculaires, deux maladies : la myosite éosinophilique des muscles masticateurs et la myélopathie dégénérative sont des affections propres à la race Berger Allemand.

5.1. Myosite éosinophilique des muscles masticateurs (MEMM)

5.1.1. Epidémiologie (56)

Elle affecte principalement de jeunes Berger Allemand et les Braque de Weimar. Cette maladie est également décrite chez le Labrador et le Golden Retriever. Cependant, ces informations sont à considérer avec prudence car aucune étude statistique n'a été réalisée.

5.1.2. Présentation clinique

5.1.2.1. Signes cliniques

Elle est caractérisée par une atteinte aiguë accompagnée de fièvre et d'anorexie. Les mouvements de la mâchoire sont limités et douloureux. Une exophtalmie, une protrusion de la membrane nictitante et une congestion des vaisseaux épiscléaux sont présents.

En cas d'évolution chronique, une kératite d'exposition peut s'ensuivre.

Un gonflement des muscles temporaux et ptérygoïdiens provoque un déplacement du globe oculaire.

Le muscle masséter est également enflé et douloureux.

5.1.2.2. Signes biologiques

La numération formule révèle une éosinophilie marquée et une leucocytose.

Au cours des phases aiguës de la maladie, le taux de créatinine kinase peut être élevé.

5.1.2.3. Analyse histopathologique

On note une dégénérescence des fibres musculaires avec des infiltrations éosinophiliques et neutrophiliques et prolifération du tissu fibreux interstitiel.

Des autoanticorps contre les myofibrilles de type 2M ont été identifiés dans des sections congelées de muscle.

Dans certains cas, des autoanticorps circulants ont été détectés.

5.1.3. Etiologie

La cause de la myosite éosinophilique n'est pas claire. On suspecte néanmoins un mécanisme pathogénique à médiation immunitaire d'autant plus que les chiens répondent bien aux thérapeutiques immunosuppressives (corticoïdes, azathioprine).

Selon VILAFRANCA et coll. (57), le rôle des autoanticorps dirigés contre les protéines du tissu musculaire reste circonstanciel car, ces anticorps interviennent dans de nombreuses affections musculaires chez l'homme et sont plutôt considérés comme une conséquence de la maladie que comme une étiologie possible. Ce même auteur a mené des investigations immunohistochimiques sur l'expression du TGFβ1 (Transforming Growth Factor β1) et sur la

transformation de la protéine LTBP (Latent Transforming Growth Factor β) une protéine modulatrice du TGF β . L'étude a montré la présence de TGF β et de LTPB dans les fibres musculaires, une infiltration des leucocytes et de la matrice extracellulaire et suggère que ces deux facteurs ont un rôle dans la réparation tissulaire, l'inflammation et la fibrogénèse.

5.2. La myélopathie dégénérative (MD)

La MD est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte axonale et myélinique débutant en région thoraco-lombaire de la moelle épinière.

5.2.1. Epidémiologie

Cette maladie est plus particulièrement rencontrée chez le Berger Allemand. Presque toutes les études menées concernent cette race. Cependant, d'autres races sont également susceptibles de développer la maladie.

L'âge d'atteinte varie de 5 à 14 ans.

Aucune prédisposition sexuelle n'a été étudiée.

5.2.2. Présentation clinique (60)

5.2.2.1. Signes cliniques

La MD est caractérisée par une perte des fonctions proprioceptives conduisant à une ataxie postérieure progressive. Des signes d'hypermétrie se développent graduellement. D'autres signes de dysfonctionnement du Moto Neurone Central (MNC) indiqués par une augmentation des réflexes tendineux, un réflexe extenseur croisé positif (dû à l'absence d'inhibition du réflexe controlatéral par le MNC) et le signe de BABINSKY se développent par la suite.

Les animaux ne deviennent incontinents urinaires et fécal qu'en fin de course de la maladie.

La durée d'évolution de la maladie va de 6 mois à 1 an depuis l'apparition des premiers signes cliniques.

Dans quelques cas, un dysfonctionnement du Moto Neurone Périphérique (MNP) peut être mis en évidence. Bien que ces patients représentent moins de 10 % des chiens atteints de MD, la présence de MNP ne peut pas être utilisée comme diagnostic d'exclusion de MD.

Ces chiens présentent des réflexes tendineux diminués. Un membre est souvent plus atteint que l'autre. La plupart de ces chiens ne présentent pas changements électromyographiques suggérant que ces lésions se situent principalement dans les conduits nerveux dorsaux.

Il est à noter que d'autres affections non responsables des signes cliniques peuvent être concomitantes comme la dysplasie de la hanche, une sténose lombo-sacrée dégénérative, une hernie discale de type II modérée.

5.2.2.2. Diagnostic

Cette affection doit être suspectée chez tous les vieux chiens de grande race et plus spécialement le Berger Allemand atteint de parésie évolutive chronique. La suspicion est confirmée par l'histologie. Un diagnostic d'exclusion (incluant compressions médullaires, discospondylite, hernie discale, métaplasie osseuse, processus tumoral) est réalisé par un examen radiologique de routine et la myélographie.

Une dépression de la réponse immune cellulaire concanavaline A, phytohémagglutinine P et une diminution du pouvoir mitogène semblent de bons indicateurs de MD.

5.2.3. Physiopathologie (59), (60)

Les changements pathologiques les plus fréquemment rapportés dans la MD sont la perte de myéline et d'axones dans la moelle épinière débutant dans la région thoracique haute. On ne sait pas si le processus pathologique affecte d'abord la myéline ou l'axone. Histologiquement, le tissu vacuolisé signe la perte de myéline et la dégénérescence axonale. Un fait marquant est la raréfaction de la myéline dans la matière blanche de la moelle épinière. De plus, une sclérose causée par une augmentation des éléments cellulaires et vasculaires se développe dans les régions les plus sévèrement atteintes. Des corps circulaires granuleux éosinophiliques sont couramment observés dans des sections de moelle osseuse colorée avec de l'éosine et de l'hématoxyline.

5.2.4. Etiologie et pathogénie

L'étiologie et la pathogénie de la myélopathie dégénérative restent incertaines. La large représentation de la race Berger Allemand dans la maladie suggère une base génétique. (58) Plusieurs hypothèses sont émises : LA MD serait due soit à un déficit en vitamine B, soit à dysimmunité.

5.2.4.1. Hypothèse non immunitaire : le déficit en vitamine B12 (59)

Une diminution de vitamine B12 sérique a été rapportée dans la moitié des cas de MD du Berger Allemand. Un supplément oral de vitamine B à un niveau suffisant pour corriger la baisse sérique n'a pas éliminé les signes de MD. De plus, les auteurs n'ont pas réussi à démontrer de baisse de concentration urinaire de la vitamine B12. Ainsi, l'hypothèse d'une maladie à médiation immune semble plus évidente.

5.2.4.2. Arguments en faveur d'une dysimmunité (58), (59), (61)

La MD se rapproche de maladies à médiation immune rencontrées chez l'homme telle que la sclérose en plaque et la sclérose amyotrophique latérale. D'un point de vue clinique, la MD et la sclérose en plaques ont de nombreuses similitudes. De plus, une forme de sclérose en plaque apparue depuis une soixantaine d'année se caractérise par une myélopathie chronique et évolutive (58).

Différentes pistes dysimmunitaires ont été explorées :

BARCLAY (59) a montré qu'il existe un dépôt d'IgG et de C3 au niveau des sections de moelle épinière associé à des lésions histologiques caractéristiques. De plus, ces dépôts sont également rencontrés dans des régions non lésées. Ceci suggère que le dépôt d'IgG et de C3 précède les lésions histologiques. Ce dépôt différentiel peut expliquer l'évolution lente et chronique de cette affection. Une augmentation du taux de protéines dans le liquide cérébro-spinal est notée. Cette élévation peut correspondre à différents médiateurs de l'inflammation. Les chiens atteints de MD ont 3 à 10 fois plus de complexes immuns circulants. Ces complexes ne sont pas spécifiques de la maladie mais, ils ne sont pas rencontrés dans d'autres types de désordres neurologiques canins. On peut supposer que cette augmentation d'immuns complexes peut être mise en relation avec les dépôts d'IgG dans les lésions de MD. Un antigène circulant a été reconnu chez le chien atteint de myélopathie dégénérative. On ne connaît pas l'origine (endogène ou exogène) de l'antigène impliqué. On ne sait donc pas si la MD est une maladie auto-immune ou une hypersensibilité responsable de destruction neuronale.

Une déficience caractérisée par un déficit de la réponse mitogène thymus dépendante a été identifiée récemment (61). Les complexes immuns circulants peuvent activer les cellules tueuses comme les macrophages qui vont alors modifier les fonctions lymphocytaires T d'où une apparente déficience de la réponse immune à médiation cellulaire résultant d'une incapacité de l'hôte à contrôler la réponse inflammatoire dans le système nerveux central.

Au cours des deux précédentes parties, nous avons réalisé un catalogue de maladies par type d'affections dans un premier temps et par organes ou systèmes dans la deuxième moitié de cet exposé.

Il convient donc d'en réaliser une synthèse et de dégager les principales caractéristiques épidémiologiques et étiologiques de ces dysimmunités dans leur ensemble.

Nous nous attacherons également à décrire succinctement la sélection génétique qui a été opérée chez le Berger Allemand.

PARTIE 3 :
DYSIMMUNITES DU BERGER ALLEMAND
ET ASPECTS GENETIQUES

1. SYNTHÈSE SUR LES DYSIMMUNITÉS DU BERGER ALLEMAND

1.1. La place du Berger Allemand dans les dysimmunités étudiées

La race Berger Allemand représente un pourcentage important de la population canine en France (entre 10000 et 15000 naissances par an). La Société Centrale Canine (SCC) a enregistré 11835 naissances en l'an 2000. La race Berger Allemand présente donc l'effectif de chiot le plus important en France toutes races confondues. Il est donc normal que cette race soit très représentée au niveau des maladies dysimmunitaires.

Afin d'affirmer qu'il y a prédisposition, il est essentiel d'évaluer l'effectif de Berger Allemand dans la population canine de référence. Comme nous pouvons le constater dans le tableau 1, ceci n'a pas été réalisé dans toutes les études bibliographiques citées. Certaines affections ne sont décrites que chez le Berger Allemand ce qui nous a permis de les classer dans le groupe des prédispositions certaines.

Il pourrait être intéressant de réaliser les études épidémiologiques manquantes à l'échelon national par des enquêtes auprès des vétérinaires ou même à un niveau local (au sein de l'ENVL).

1.2. A propos de l'épidémiologie

1.2.1. Les méthodes d'échantillonnage

Pour les affections rares, on manque souvent de données épidémiologiques ce qui réaffirme la nécessité d'enquêtes à l'échelon national.

D'autre part, certains sujets ont été particulièrement étudiés mais les méthodes d'échantillonnage varient selon les auteurs et manquent ainsi d'uniformité ; c'est par exemple le cas du déficit sélectif en IgA (comme nous l'avons souligné dans la première partie).

D'autre part, certaines méthodes de sélection ne sont pas assez restrictives ce qui peut expliquer les controverses sur certaines maladies comme la cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand où SHEARER et coll. trouvent une diminution du taux d'IgG tandis que DENEROLLE et coll. ont montré une élévation de ce même taux d'anticorps.

1.2.2. L'âge

Pour certaines affections, ce critère n'est pas cité car on ne connaît pas l'âge moyen d'apparition de la maladie.

Le tableau 2 révèle que selon les dysimmunités, l'âge de développement de la maladie n'est pas le même.

Les hypersensibilités et les déficiences de l'immunité ont tendance à se développer chez des animaux plutôt jeunes (de 1 à 4 ans), les MAI sur des animaux d'âge moyen (5-6 ans), et les syndromes lymphoprolifératifs sur des animaux d'âge avancé.

1.2.3. Le sexe

La prédisposition sexuelle varie selon les études en ce qui concerne la leucémie aiguë lymphoïde et le lupus érythémateux discoïde.

Cependant, on note une prédisposition nette des mâles dans les maladies lupiques et la cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand. Il reste à savoir pourquoi. Des études

génétiques plus poussées devraient permettre de localiser les gènes impliqués. Peut-on envisager une localisation sur les chromosomes sexuels ?

1.2.4. L'environnement

L'environnement joue un rôle essentiel surtout lorsque des facteurs génétiques sont mis en cause. On citera le rôle :

- ◆ des ultraviolets dans les affections de la cornée et des annexes de l'œil.
- ◆ La photosensibilisation concernant les dermatoses auto-immunes.
- ◆ Des allergènes du milieu extérieur : salive de puce...
- ◆ Les radiations ionisantes, virus oncogènes, produits chimiques dans les syndromes lymphoprolifératifs.
- ◆ La situation géographique : liée à la biologie du vecteur dans le cas de l'ehrlichiose
- ◆ Les facteurs de stress : un chien soumis au travail sera bien plus susceptible de développer une dysimmunité qu'un chien de compagnie.

Dans certaines affections le rôle de l'environnement reste à définir : on ne connaît pas l'allergène impliqué dans la furonculose éosinophilique. Dans le cas de l'entérite lymphoplasmocytaire, il serait intéressant de pouvoir écarter toute cause alimentaire, parasitaire ou bactérienne afin de mieux comprendre cette maladie.

1.3. Quels sont les organes et les tissus les plus affectés ?

D'après le tableau 3, nous remarquons que les muqueuses, la peau, et le système hémolymphopoiétique sont les plus touchés par les dysimmunités dans la race Berger Allemand. Il est bon de rappeler que les IgA ont un rôle fondamental dans l'immunité des muqueuses et de la peau. Ainsi, on peut penser que la dysrégulation de la sécrétion d'IgA intervient dans de nombreuses affections. L'évaluation systématique de la fonction humorale locale au cours des dysimmunités de la peau et des muqueuses pourrait éventuellement aboutir à de nouvelles hypothèses étiologiques et pathogéniques.

1.4. Quelles sont les dysimmunités les plus représentées chez le Berger Allemand ?

Tableau 4.

Les maladies auto-immunes semblent très représentées au sein des dysimmunités du Berger Allemand.

Viennent ensuite les déficiences de l'immunité humorale et cellulaire.

Certaines affections restent de classement difficile car leur mécanisme pathogénique reste complexe ou mal compris. Le tableau 5 illustre cette complexité et les interactions qui peuvent exister entre les différentes affections.

1.5. Les incertitudes sur les dysimmunités

1.5.1. Maladies dysimmunitaires primaires ou secondaires ?

On a parfois beaucoup de difficultés à classer une affection dans la catégorie «dysimmunité primaire » ou «dysimmunité secondaire ». C'est le cas par exemple du déficit sélectif en IgA.

du syndrome de prolifération bactérienne, et de l'entérite lymphoplasmocytaire. Est-ce le déficit sélectif en IgA qui provoque l'entérite lymphoplasmocytaire ou l'inverse ? Le syndrome de prolifération bactérienne apparaît plutôt secondairement car des conditions favorisantes sont nécessaires au développement de la flore intestinale bactérienne.

1.5.2. Antigène endogène ou exogène ?

Pour certaines affections telles que la kératite chronique superficielle, la myélopathie dégénérative, on arrive difficilement à faire la différence entre un phénomène d'hypersensibilité et une maladie autoimmune car on ne connaît pas la nature de l'antigène.

Pour d'autres affections (furunculose éosinophilique, fistules anales, entérite lymphoplasmocytaire...), on suspecte l'intervention d'un antigène exogène mais il n'est pas toujours aisé de l'identifier (il peut exister une multitude d'antigènes responsables ou bien l'on n'est pas certains que l'antigène suspect soit impliqué dans la pathogénie).

1.6. Recherches à entreprendre pour une meilleure compréhension des dysimmunités du Berger Allemand

- ◆ Le postulat d'un système immunitaire muqueux commun est remis en cause par les études de GERMAN et coll. Il pourrait être intéressant d'évaluer les fonctions immunitaires pour chaque site muqueux chez un même animal.
- ◆ Une analyse plus poussée des sous-populations lymphocytaires T qui n'a pas été réalisée pour certaines maladies comme l'aspergillose disséminée permettrait de clarifier le rôle de l'immunité à médiation cellulaire.
- ◆ Des études sur le rôle de l'achlorhydrie dans les affections digestives du chien sont également nécessaires.
- ◆ Il serait utile d'explorer la piste dysimmunitaire dans le cas de formes particulières de DAPP car c'est surtout la race Berger Allemand qui est impliquée.
- ◆ Mieux comprendre le mécanisme d'action de la vitamine E permettrait éventuellement d'entreprendre de nouvelles thérapeutiques.
- ◆ Des études génétiques plus poussées pourraient aider à la compréhension du mécanisme pathogénique et la prédisposition sexuelle de certaines affections. Ce sont ces perspectives que nous allons maintenant envisager.

Tableau 1 : prédisposition du Berger Allemand dans les maladies dysimmunitaires.

Prédisposition certaine	% de BA dans la population malade	% de BA dans la population de référence
Déficit sélectif en IgA	Etudes menées exclusivement chez le BA, le Shar Pei et le Beagle	
DAPP	36	15
Lupus érythémateux systémique	50	25
Atrophie Acineuse Pancréatique	84	62
Myélome multiple	21,6	8,8
Aspergilliose disséminée	86% de cas recensés sur 3 ans	
Syndrome de prolifération bactérienne	24	16
Cellulite idiopathique généralisée	45	29
Fistules anales	80 % des cas	
Kératite chronique superficielle	90% des cas	
Infiltration lympho-plasmocytaire de la membrane nictitante	Exclusivement dans les races BA et Berger Belge	
Ehrlichiose	Pronostic: 29% de BA dans la population ehrlichienne et 71% de décès à 1 an.	
Myélopathie dégénérative	Essentiellement étudiée dans la race BA	

Prédisposition supposée	% de BA dans la population malade	% de BA dans la population
Furonculose éosinophilique	50	?
Lupus érythémateux discoïde	9,41	?
Pemphigus érythémateux	Suspectée. Aucune étude épidémiologique réalisée	
Myasthénie grave	Suspectée	
Leucémie aiguë lymphoïde	27	?
Tymome	28 % des cas recensés en 14 ans	
Myosite éosinophilique des muscles masticateurs	Décrite dans les races BA et Braque de Weimar. Golden Retriever et Labrador	
Entérite lympho-plasmocytaire	13	?
Panniculite podale idiopathique stérile	Dermatose rare uniquement décrite chez le BA	

BA: Berger Allemand

Tableau 2: Prédilection sexuelle et âge moyen de développement des dysimmunités dans la race Berger Allemand

Jeunes adultes		
Maladie	Age moyen	Sexe
DAPP	/	/
Déficience sélective en IgA	/	/
Furonculose éosinophilique	2,9 ans	/
Atrophie acineuse pancréatique	de 1 à 5 ans	/
Aspergillose disséminée	3 ans	/
Syndrome de prolifération bactérienne	2ans	/
Kératite chronique superficielle	de 3 à 5 ans	/
Myosite éosinophilique des muscles masticateurs	/	/

Adultes d'âge moyen		
Lupus érythémateux systémique	5 ans	70 % de mâles
Lupus érythémateux discoïde	4,5 ans	Femelles selon (19).Mâles selon (20)
Leucémie aiguë lymphoïde	5,5 ans	60% de mâles d'après (27)
Entérite lymphoplasmocytaire	6,3 ans	/

BA âgés		
Myélome multiple	8-9 ans	Mâles
Thymome	8-9 ans	/
Cellulite idiopathique généralisée du BA	7-8 ans	87% de mâles
Fistules anales	7-9 ans	/
Infiltration lymphoplasmocytaire de la membrane nictitante	6-10 ans	/
Myélopathie dégénérative	/	?

Tableau 3: Affections dysimmunitaires selon les tissus atteints

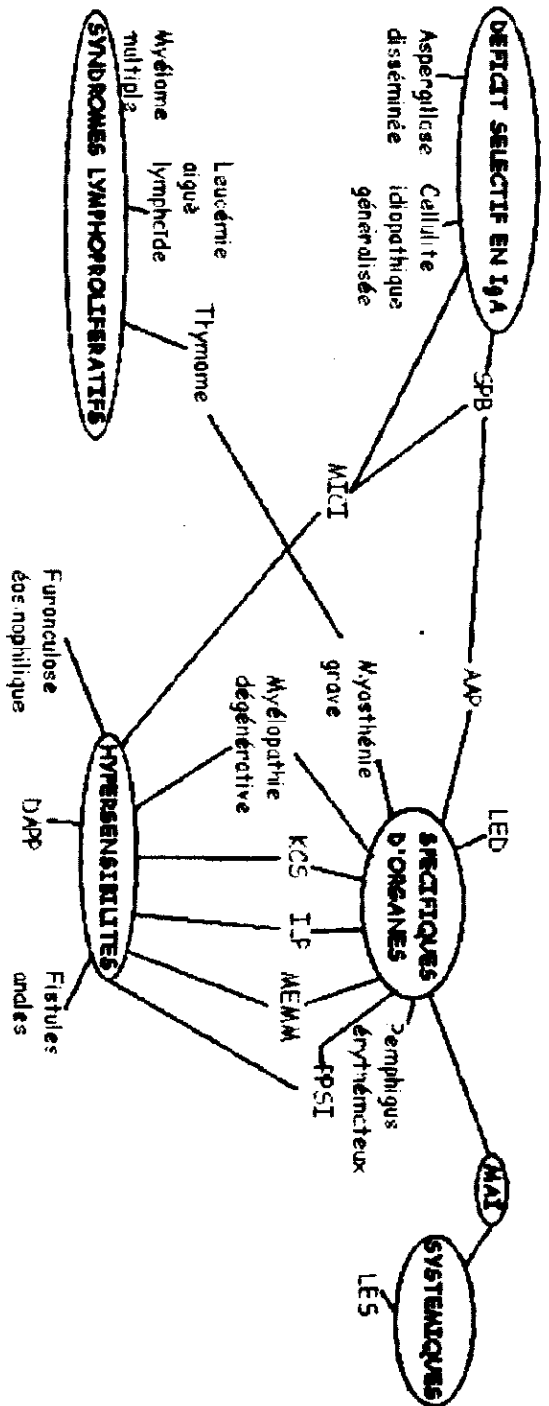
Les muqueuses	Déficit sélectif en IgA	
	Aspergillose disséminée	
	Syndrome de prolifération bactérienne	
	Entérite lymphoplasmocytaire	
	Fistules anales	
La peau	DAPP	
	Lupus érythémateux discoïde	
	Pemphigus érythémateux	
	Cellulite idiopathique généralisée	
	Panniculite idiopathique stérile	
Furonculose éosinophilique		
Les muscles	Myasthénie grave	
	Myosite éosinophilique des muscles masticateurs	
	Système nerveux	Myélopathie dégénérative
	Pancréas	Atrophie acineuse pancréatique
	L'œil et ses annexes	Kératite chronique superficielle
Système hémolympho-poiétiques		Infiltration lymphoplasmocytaire de la membrane nictitante
		Ehrlichiose
		Leucémie aiguë lymphoïde
		Myélome multiple
		Thymome
Affections systémiques	Lupus érythémateux systémique	

Tableau 4: récapitulatif des dysimmunités en fonction des hypothèses étiologiques démontrées ou probables

Déficiences immunitaires	
Déficit sélectif en IgA	Défaut de synthèse ou de sécrétion des IgA locales sur les sites muqueux.
Aspergillose disséminée	Dysrégulation de la réponse IgA. Déficit de la réponse immunitaire cellulaire locale.
Cellulite idiopathique généralisée du BA	Déficiences sélectives en IgA Déficiences de la réponse cellulaire T locale due soit à une déficience immunitaire primaire congénitale soit à une faille dans le système de "homing" des lymphocytes T
Entérite lymphoplasmocytaire	Dysrégulation de la réponse IgA.
Ehrlichiose	Déficiences dans la mise en place de l'immunité à médiation cellulaire.
Les hypersensibilités	
DAPP	Réaction cutanée allergique à la salive de puces mettant en jeu des basophiles. HS immédiate et retardée.
Furonculose éosinophilique	Hypersensibilité à des venins d'arthropodes ou dermatite de contact.
Entérite lymphoplasmocytaire	Hypersensibilité de l'hôte induite par une augmentation de la perméabilité intestinale, un défaut de régulation immunitaire par le tissu lymphoïde ou d'autres désordres immuns.
Maladies auto-immunes	
Lupus érythémateux systémique	Déséquilibre immunologique: diminution rapide de facteur thymique soluble dans le sérum, résistance à la tolérance du soi, déficience de la fonction des cellules tueuses concanavaleine A, diminution du nombre de lymphocytes T CD8+.
Lupus érythémateux discoïde	Les UV provoqueraient l'expression cytoplasmique et nucléaire des kératinocytes. Des Ac se lient alors à la surface antigénique de la membrane basale et initient un processus cytotoxique qui attire les lymphocytes T.
Pemphigus érythémateux	Ac spécifiques dirigés contre les noyaux des cellules épithéliales. Les UV peuvent exacerber l'acantholyse.
Myasthénie grave	Effets destructeurs et obstructifs des autoanticorps dirigés contre les déterminants antigéniques de la membrane post-synaptique et plus particulièrement les récepteurs à l'ACh.
Atrophie acineuse pancréatique	Inflammation lymphocytaire infiltrative. Réponse à médiation humorale et cellulaire. Prédominance des lymphocytes T CD8+ au début de la destruction cellulaire. Anticorps dirigés contre
Kératite chronique superficielle	Immunité cellulaire dirigée contre des antigènes cornéens. Combinaison complexe entre un phénomène d'hypersensibilité (provoqué par les UV) et un processus pathologique auto-immun.

Syndromes lymphoprolifératifs	
Leucémie aiguë lymphoïde	Infiltration maligne de la moelle osseuse par des blastes lymphoïdes peu différenciés
Myélome multiple	Prolifération de lymphocytes B de phénotype plasmocytaire atteignant principalement la moelle osseuse.
Thymome	Prolifération de cellules thymiques épithéliales et de petits lymphocytes. Une défaillance dans le système de surveillance immunitaire serait en cause.

Dysimmunités de classement difficile	
Fistules anales	Dysfonctionnement du système immunitaire muqueux. Le mécanisme endogène pour la régulation du processus inflammatoire succédant à l'activation de ce même processus n'est pas fonctionnel. Hypothèse d'une hypersensibilité due à des antigènes bactériens.
Panniculite podale idiopathique stérile	Fréquemment associée à des MAI. Elle serait une variante localisée du lupus érythémateux systémique.
Infiltration lymphoplasmo-cytaire de la membrane nictitante	Fréquemment associée à des MAI. Est également aggravée par les UV. Même étiologie que la KCS?
Myosite éosinophilique des muscles masticateurs	Hypersensibilité, MAI?
Syndrome de prolifération bactérienne	Apparaît secondairement à d'autres dysimmunités: entérite lymphoplasmo-cytaire, AAP, déficit sélectif en IgA.



MEMM: myosite éosinophilique des muscles masticateurs
 SPB: syndrome de prolifération bactérienne
 MCI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
 APP: atrophie aigueuse pancréatique
 LED: lupus érythémateux discoïde
 LES: lupus érythémateux systémique
 KC5: keratite chronique superficielle
 IP: infiltration lymphoplasmocytaire de la membrane nictitante
 DAPP: dermatite allergique à la pique de puce
 PPSI: panniculite podale stérile idiopathique

Tableau 5 : Classement des dysimmunités et interactions entre les différents groupes de maladies

2. ASPECTS GENETIQUES

Cette partie très succincte a pour objectif d'établir une problématique sur la relation entre l'immunité et la génétique qui sont étroitement liées, ainsi que d'apporter quelques solutions pour l'amélioration génétique du système immunitaire chez le Berger Allemand.

L'objet de ce chapitre n'est pas d'étudier en détail la génétique formelle, la génétique des populations ainsi que tous les caractères héréditaires, mais simplement de donner un aperçu global de ce qui a été réalisé dans la race Berger Allemand et ce qui pourrait être envisagé par la suite.

D'après le tableau 7, nous remarquons ainsi que beaucoup de maladies dysimmunitaires du Berger Allemand ont une origine génétique démontrée ou fortement suggérée. On peut alors se poser la question : comment un chien utilisé à l'origine comme gardien de troupeau, caractérisé par sa « rusticité », a pu devenir aussi susceptible au développement de maladies telles que nous l'avons étudié dans les deux parties précédentes. Nous ferons donc un bref rappel sur l'historique de la race, nous nous attacherons ensuite à décrire les méthodes de reproduction et de sélection génétique dans les élevages et nous envisagerons quelques solutions pour l'amélioration génétique de la race Berger Allemand.

2.1. Historique de la race BA (75)

C'est à VON STEPHANITZ, capitaine de Cavalerie dans l'armée allemande à la fin du 19^{ème} siècle que nous devons la naissance officielle de la race Berger Allemand. Il fut à l'origine de l'inscription des chiens au Livre des Origines, et avec son ami MEYER, fonda la Société Cynophile Spécialisée.

Horand Von Grafath, né en 1895 fut le premier Berger Allemand inscrit au livre des origines. C'était un grand chien mesurant environ 61 cm au garrot, 67cm de long et pesant 25 kg et possédant une forte ossature, des lignes harmonieuses et des qualités de caractères qui lui valurent d'être considéré comme la référence type pour la sélection de l'époque.

Il fut procédé alors à de nombreux accouplements entre Horand et des femelles issues de chiens de Berger des provinces allemandes. La sélection se mit en place visant à fixer les caractères de la race.

La seconde guerre mondiale mit un frein à l'évolution du Berger Allemand. Elle reprit dans la fin des années 50.

L'actuel Berger Allemand naquit du croisement des descendants de deux lignées protagonistes des années 70 : Quanto et Canto v.d. Wienerau avec celle de Mutz v.d. Pelztierfarm.

Il est difficile de savoir aujourd'hui lequel de ces 3 chiens a eu le plus d'importance dans l'évolution de la race, mais il est certain qu'ils ont modifié à eux trois les critères de beauté de la race. La race Berger Allemand apparaît comme une race très consanguine. Nous allons donc étudier les avantages et les inconvénients de la consanguinité dans la race Berger Allemand. De même, la sélection a surtout été réalisée sur la morphologie et le caractère mais très peu sur la robustesse ce qui pourrait expliquer les anomalies immunitaires que l'on rencontre fréquemment chez le Berger Allemand actuellement.

Affections dysimmunitaires à composante génétique

Organes	Affections	Déterminisme génétique
Peau et phanères	Cellulite idiopathique généralisée	Gène autosomique à allèle récessif dont l'expression dépend peut être du sexe.
	Fistules anales	?
	Panniculite podale idiopathique stérile	?
	DAPP	Origine génétique liée au CMH
	Furonculose éosinophilique	?
	Lupus Erythémateux discoïde	Gène autosomique récessif dont l'expression dépend peut être du sexe
	Pemphigus érythémateux	?
Muscle	Myasthénie Grave	?
	Myosite éosinophilique des muscles masticateurs	?
Systeme nerveux	Myélopathie dégénérative	Origine génétique supposée
Tube digestif	Insuffisance pancréatique exocrine	Gène autosomique à allèle récessif
	Entérite lymphoplasmocytaire	Origine génétique certaine non encore établie
Œil	Kératite chronique superficielle	Gène autosomique récessif à allèle récessif et pénétrance incomplète
	Infiltration lymphoplasmocytaire de la membrane nictitante	Gène autosomal récessif à pénétrance incomplète

Organes	Affections	Déterminisme génétique
Système hémolymphopoïétique	Déficiencé sélective en IgA	?
	Myélome multiple	Origine génétique supposée
	Thymome	?
	Leucémie aiguë lymphoïde	Origine génétique supposée
Affections systémiques	Lupus érythémateux disséminé	Origine génétique liée au CMH
	Ehrlichiose	?
	Aspergillose disséminée	Gène autosomique récessif à allèle récessif

2.2. Avantages et inconvénients de la consanguinité (76)

2.2.1. Définitions (76)

La consanguinité : c'est une technique de reproduction qui consiste à accoupler des géniteurs plus apparentés que la moyenne de la population à laquelle ils appartiennent.
L'élevage en race pure est obligatoirement consanguin.

Tares génétiques : anomalies portant sur la conformation ou sur une fonction. Elle peut être congénitale (éventuellement héréditaire et transmissible) ou acquise.

2.2.2. Les effets de la consanguinité

La consanguinité favorise l'homozygotie et donc l'apparition de gènes récessifs.

Tableau 7 : Avantages et inconvénients de la consanguinité.

Avantages	Inconvénients
Pour des gènes mendéliens L'homozygotie fait correspondre génotype et phénotype. L'animal devient raceur et on peut repérer les récessifs et les éliminer s'ils sont indésirables. Seul un élevage consanguin pourra commercialement garantir l'absence de tares génétiques.	La perte de gènes est inéluctable ce qui peut être de faible importance en cas de sélection judicieuse mais très grave pour la race en cas d'erreurs de sélection.
Pour des polygènes L'homozygotie va provoquer les mêmes effets que le Mendélisme et on va sélectionner des caractères de comportement, de robustesse et de fertilité.	La dégradation due à l'homozygotie ne sera perceptible que longtemps après. Il s'agit du fardeau génétique. Il faut surveiller la robustesse à chaque génération.

Pour de nombreux caractères, l'hétérozygotie confère à l'individu une valeur supérieure : on parle de «vigueur hybride ». C'est en particulier le cas pour les caractères liés à la reproduction, à la viabilité et à la résistance non spécifique aux maladies. La consanguinité qui se traduit par une diminution du taux moyen d'hétérozygotie contribue à détériorer le niveau moyen des performances pour ces caractères. De même, l'appréciation du géniteur lors d'expositions devrait tenir compte du taux de consanguinité, ce qui n'est pas possible aujourd'hui faute de données. Une seule organisation, l'association de race agréée par la SCC (Société Centrale Canine) est habilitée pour exercer le pouvoir génétique instauré par le décret du 26/02/74.

De plus, le maintien de la variabilité génétique devrait être une exigence des responsables de race.

2.3. Génétique et maladies héréditaires (77), (78)

Il reste encore beaucoup d'incertitudes sur l'hérédité de certaines maladies dont le caractère transmissible génétiquement est suggéré mais n'a pas été démontré.

2.3.1. Mise à la reproduction d'animaux cliniquement atteints d'une anomalie (77)

- ◆ L'éleveur peut être de bonne foi et ignorer que l'animal est cliniquement atteint. D'autres part, l'expression particulièrement tardive de certaines maladies comme la myélopathie dégénérative ne fait que compliquer le problème. Tel est aussi le cas de maladies relativement rares dont l'origine génétique n'a pas encore été soupçonnée comme la déficience sélective en IgA.
- ◆ L'éleveur est conscient du phénomène mais fait reproduire son chien pour transmettre les «bons gènes». Ceci est une pratique fréquente mais hautement condamnable.

2.3.2. Conduite à tenir : mise en place d'une politique d'éradication

Beaucoup de maladies héréditaires sont transmises sur un mode récessif avec une expressivité variable c'est-à-dire que les animaux sont porteurs des allèles incriminées à l'état hétérozygote et n'expriment pas forcément la maladie de manière identique. Les allèles pourront s'exprimer à la faveur d'un stress, d'une mise à l'effort prolongée... Ceci a deux conséquences majeures :

- ◆ Cela conduit généralement à une large diffusion du gène délétère dans la population concernée (dans ce cas, la race Berger Allemand).
- ◆ L'effectif important de porteurs sains, non identifiables cliniquement, représente alors un obstacle majeur à l'éradication de la maladie.

2.3.2.1. Une sélection génétique raisonnée

La lutte contre les maladies d'origine génétique ne s'improvise pas. Elle réclame énormément de compétences, de moyens et de volonté collective. Pour une lutte raisonnée, on peut préconiser plusieurs étapes : étude de la maladie, étude de la population, des possibilités d'action, évaluation des résultats suite aux mesures prises. Chaque étape montre des difficultés particulières et trouve sa solution dans la qualité des relations entre les quatre groupes d'acteurs : les responsables de la race (Société du Chien Berger Allemand), les éleveurs et les conseillers scientifiques ainsi que les vétérinaires.

Cette approche des maladies héréditaires n'est pas devenue obsolète et le simple bon sens face aux réalités économiques de l'élevage impose de continuer dans cette direction, lorsqu'il s'agit d'éradiquer certaines tares particulièrement invalidantes.

La sélection génétique repose actuellement sur une mise au travail précoce (Concours en ring ...) afin de garder les chiens les plus robustes.

2.3.2.2. Perspectives

D'autre part, le développement de la cytogénétique et de la génétique moléculaire des carnivores domestiques apportent de nouvelles perspectives dans l'approche et la compréhension de ces maladies. Chez le chien, une cartographie génomique est actuellement en cours de constitution et permettrait ainsi la localisation génétique de gènes morbides. L'étape suivante, souvent bien plus longue consiste à isoler le gène et à l'identifier. Au delà de l'identification du gène, c'est l'accès à la connaissance de la protéine déficiente qui importe. Cela peut déboucher à terme sur des possibilités de thérapie génique d'un intérêt majeur en pathologie comparée.

CONCLUSION

Le Berger Allemand apparaît donc comme une race qui présente une tendance certaine à développer des maladies de type dysimmunitaire.

Aussi, le thème "maladies dysimmunitaires du Berger Allemand" correspond-il à un vaste sujet, tel que le démontre notre étude bibliographique. De nombreux points restent cependant à élucider tant sur le plan épidémiologique que pathogénique et un travail expérimental sur ce même sujet serait intéressant pour compléter les données manquantes.

En raison de la prédisposition raciale, un support génétique à ces différentes maladies doit être retenu. Sur ce terrain, renforcé par les aléas d'une sélection raciale effectuée principalement sur des critères esthétiques, viennent certainement interférer d'autres facteurs dont les facteurs d'environnement (en raison de l'importance de cette race parmi les chiens dits utilitaires).

Les progrès récents réalisés dans le domaine de la génétique devraient permettre de mieux comprendre et de développer des stratégies thérapeutiques plus adaptées à ces maladies souvent invalidantes et de mauvais pronostic.

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon


LUC CHABANNE
Docteur Vétérinaire

VU : LE DIRECTEUR
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Pour le Directeur empêché
Le Directeur - Assesseur


Professeur Guy CHANTEGRELE

PROFESSEUR J. - F CHARY

LE PRESIDENT DE LA THESE


Vu et permis d'imprimer

LYON, le 3 SEP 1991

Pour le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,


Professeur F. MAUGUIERE

TABLE DES FIGURES

PARTIE 1

Figure 1 : Système lymphoïde du tube digestif d'après BACH (1)

Figure 2 : Concentration locale en immunoglobulines à partir de cultures de biopsies duodénales d'après GERMAN et coll. (4)

Figure 3 : Généalogie des différentes lignées lupiques d'après CHABANNE et coll. (14)

Figure 4 : Représentation schématique de la jonction neuro-musculaire et des récepteurs cholinergiques d'après LEFEBVRE (15)

Figure 5 : Evaluation des fonctions pancréatiques d'un Berger Allemand entre 6 semaines et 25 mois d'après DAVID et WILLIAMS (25)

Figure 6 : Pathogénie du myélome multiple d'après PECHEREAU et coll. (32)

PARTIE 2

Figure 1 : Départements des sérologies positives .Cas autochtones et importés d'après DAVOUST (62)

Figure 2 : Evaluation comparée des réponses à médiation humorale et cellulaire chez le Berger Allemand (1) et chez le Beagle (2) d'après NYINDO et coll. (64)

Figure 3 : Concentration sérique en immunoglobulines dans 3 groupes de chiens d'après BATT et coll. (2)

Figure 4 : Caractéristiques de l'infiltration cellulaire de la peau des chiens atteints de pyodermite généralisée d'après DAY (48)

TABLEAUX

PARTIE 1

Tableau 1 : Méthode d'échantillonnage réalisée par GERMAN et coll. (4)

Tableau 2 : Résumé des différentes méthodes d'échantillonnage

Tableau 3 : Classification de GELL et COOMBS d'après CARLOTTI et HERIPRET (6)

Tableau 4 : Relation pelage-fréquence de la DAPP selon différents auteurs d'après (6)

Tableau 5 : Relation entre le pelage et la fréquence de la DAPP : comparaison des résultats de l'expérimentation avec la population canine de référence d'après CARLOTTI et HERIPRET (6)

Tableau 6 : Principales anomalies immunologiques lors du LES canin d'après CHABANNE et coll. (14)

Tableau 7 : Critères pour le diagnostic du LES canin (adaptés des critères de l'ARA) d'après CHABANNE et coll. (14)

Tableau 8 : Diagnostic de la myasthénie grave d'après BERTHELIN-BAKER (17)

Tableau 9 : Présentation des études menées par WIBERG et coll. (24)

Tableau 10 : Résultats des études menées par WIBERG et coll. (24)

Tableau 11 : Principales données cliniques et biologiques lors de myélome multiple à IgA chez le chien établies à partir de 16 cas d'après WEBER et coll. (33)

Tableau 12 : Physiopathologie des lésions myélomateuses d'après WEBER et coll. (33)

Tableau 13 : Critères de diagnostic du myélome multiple d'après WEBER et coll. (33)

Tableau 14 : Pathologies significativement associées à des gammopathies monoclonales apparemment bénignes d'après WEBER et coll. (33)

Tableau 15 : Classification clinique du myélome multiple et éléments de pronostic d'après WEBER et coll. (33)

Tableau 16 : Syndrome paranéoplasique associé au thymome canin (30)

Tableau 17 : Résumé des symptômes des SLP

Tableau 18 : Physiopathologie du myélome multiple d'après WEBER et coll. (33)

PARTIE 2

Tableau 1 : Statistiques de survie descriptive chez des chiens atteints d'ehrlichiose monocyttaire d'après SHARRUS et coll. (63)

Tableau 2 : Valeurs usuelles d'après RUTGERS et coll. (38)

Tableau 3 : Prédisposition du Berger Allemand selon l'étude de DENEROLLE et coll. (44)

Tableau 4 : Présentation des études récentes menées sur la cellulite idiopathique généralisée du Berger Allemand

Tableau 5 : Exploration de l'immunité humorale

Tableau 6 : Exploration de l'immunité cellulaire

PARTIE 3

Tableau 1 : Prédisposition du Berger Allemand dans les maladies dysimmunitaires

Tableau 2 : Prédisposition sexuelle et âge moyen de développement des dysimmunités dans la race Berger Allemand

Tableau 3 : Affections dysimmunitaires selon les tissus atteints

Tableau 4 : Récapitulatif des dysimmunités selon les hypothèses étiologiques démontrées ou probables

Tableau 5 : Classement des dysimmunités et interactions entre les différents groupes

Tableau 6 : Affections dysimmunitaires à composante génétique

Tableau 7 : Avantages et inconvénients de la consanguinité

66. JONGH O., CLERC B. (1992)
Immunopathologie en ophtalmologie des animaux de compagnie : 1^{ère} partie.
Le Point Vet., 23, 142, 1055-1061.
67. ROZE M. (1997)
Pathologie inflammatoire de la cornée.
PMCAC spécial Ophtalmologie, 96-101.
68. CLERC B. (1997)
Ophtalmologie vétérinaire 2^{ème} édition : cornée et sclère,
édition du Point Vétérinaire, Maison-Alfort, 290-298.
69. EICHENBAUM et coll. (1986)
Immunohistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic superficial
keratitis. Am. J. Vet. Res., 147, 9, 1952-1957.
70. WILLIAMS D.L. (1999)
Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis.
Res. Vet. Sci., 67, 191-195.
71. GELLAT K.N. (1998)
Chronic superficial keratitis.
Veterinary Ophtalmology third edition,
Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 649-651.
72. GEYER G. (1998)
L'infiltration lymphoplasmocytaire du bord libre de la membrane nictitante.
PMCAC, 33, p.20.
73. STADES F.C. (1992)
Conjonctivite plasmocytaire. PMCAC, 27, suppl.n°3, p.390.
74. CLERC B. (1996)
Infiltration lympho-plasmocytaire de la membrane (I.L.P). PMCAC, 1, 77-78.
75. JALLAT C. (1994)
Evolution du standard du BA et evaluation des critères de sélection. Thèse pour l'obtention
du titre de docteur vétérinaire. Université Cl. Bernard Lyon 1. 147pp.
76. QUEINNEC G. (1988)
Avantages et inconvénients de la consanguinité en élevage canin.
Génétique et élevage canin, 2, 68-72.
77. DENIS B. (1997).
Génétique et pathologie, considérations générales.
Génétique et sélection chez le chien, PMCAC, SSNOF, 111-128.
78. JEGOU J.P. (1996)
Editorial.
Point Vet. n° spécial Affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques.

53. GROSS et IHRKE (1992)
Diseases of the panniculus. *Veterinary dermatopathology*,
Mosby year book, St Louis, 324-326.
54. PATERSON (1995)
Steril idiopathic podal panniculitis in the German Shepherd Dog : clinical presentation and
response to treatment of 4 cases. *J. Small Anim. Pract.*, 36, 498-501.
55. TORRES S.M.F. (1999)
Steril nodular dermatitis in dogs. *Vet. Clin. North Anim. Pract.*, 29, 6, 1311-1314.
56. GELATT K.N. (1999)
Myositis. *Vet. Ophthalmology* third edition,
Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 517-518.
57. VILAFRANCA M. et coll. (1995)
Muscle fibre expression of Transforming Growth Factor β 1 and Latent Transforming
Growth Factor β in canin myositis. *J. Comp. Path.*, 112, 299-306.
58. CLEMMONS R.M. (1989)
Degenerative myelopathy. *Current Vet Therapy X Small Anim.Pract.*, Kirk RW, WB
Saunders company, Philadelphia, 830-833.
59. BARCLAY K.B., HAINES D.M. (1994)
Immunohistochemical evidence for immunoglobulin and complement deposition in spinal
cord lesions in degenerative myelopathie in German shepherd dogs.
Can. J. Vet. Res., 58, 20-24.
60. CLEMMONS R.M. (1992)
Degenerative myelopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 22, 4, 965-970.
61. LEIB S.M. et coll. (1997)
Degenerative myelopathie.
Neurologic diseases, Practical Small Anim. Intern. Medicine, 572.
62. DAVOUST B. (1993)
L'ehrlichiose canine. *Le Point Vet.*, 25, 151, 43-51.
63. SHARRUS et coll. (1997)
Canine monocytic ehrlichiosis : a retrospective study of 100 cases and an epidemiological
investigation of prognostic indicators. *Vet. Rec.*, 141, 360-363.
64. NYINDO M. et coll. (1980)
Cell mediated and humoral immune responses of GSD and Beagle to Experimental
Infection with *E.canis*. *Am. J. Vet. Res.*, 41, 1, 250-253.
65. WEISSIGER et coll. (1975)
Kinetics of antibody response to *E.canis* assayed by the indirect fluorescent antibody
method. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 5, 686-694.

40. WILLIAMS D.A., BATT R.M., MC LEAN L. (1987)
Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrin pancreatic insufficiency.
JAVMA, 191, 2, 201-205.
41. PEREZ J., MOZOS E., CHACON-M DE LARA F., PANIAGUA J., DAY M.J. (1996)
Disseminated aspergillosis in a dog : an immunohistochemical study.
J. Comp. Path., 115, 191-196.
42. DAY M.J., PENHALE W.J. (1991)
An immunohistochemical study of canine disseminated aspergillosis.
Aust. Vet. J., 68, 12, 383-386.
43. DAY M.J., PENHALE W.J., EGER C.E. (1986)
Disseminated aspergillosis in dogs. *Aust. Vet. J.*, 63, 2, 55-59.
44. DENEROLLE P., BOURDOISEAU G., MAGNOL J.P., ULPAT C.,
CHABANNE L. (1998)
German shepherd dog pyoderma : a prospective study of 23 cases.
Vet. Dermatol., 9, 243-248.
45. CHABANNE L., MARCHAL T., DENEROLLE P., MAGNOL J.P., FOURNEL C.,
MONIER J.C., RIGAL D. (1995)
Lymphocyte subset abnormalities in German shepherd dog pyoderma.
Vet. Immunol. Immunopath., 49, 189-198.
46. DAY M.J., MAZZA G. (1995)
Tissue immunoglobulin G subclasses observed in immune-mediated dermatopathy, deep
pyoderma and hypersensitivity dermatitis in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 58, 82-89.
47. DAY M.J., SHEARER D.H. (1997)
Aspect of the humoral immune response to *Staphylococcus intermedius* in dogs with
superficial pyoderma, deep pyoderma and anal furunculosis.
Vet. Immunol. Immunopath., 58, 107-120.
48. DAY M.J. (1994)
An immunopathological study of deep pyoderma in the dog. *Res. Vet. Sci.*, 56, 18-23.
49. WISSELINK et coll. (1988)
Immunologic aspect of German Shepherd Dog Pyoderma.
Vet. Immunol. Immunopath., 19, 75-76.
50. GRIFFITHS L.G., SULLIVAN M., BORLAND W.W. (1999)
Cyclosporin as the sole treatment for anal furunculosis. *J. Small Anim. Pract.*, 40, 569-572.
51. DAY M.J. (1993)
Immunopathology of anal furunculosis in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, 34, 381-389.
52. GUAGUERE E. (1997)
Dermatoses anales et périanales du chien.
Encyclopédie vétérinaire- Dermatologie, Elsevier, Paris, 2, 3370, 1-9.

25. DAVID A., WILLIAMS M.A. (1992)
L'insuffisance pancréatique exocrine. *Walt. Int. Foc.*, 2, 4, 9-14.
26. FOURNEL C. et coll. (1993)
Leucémie et myélodysplasie dans l'espèce canine.
Encyclopédie Vétérinaire- Cancérologie, Elsevier, Paris, 1, 1700, 1-14.
27. MATUS et coll. (1983)
Acute lymphoblastic leukemia in the dog : a review of 30 cases. *JAVMA*, 183, 8, 859-862.
28. VONDERHAAR M.A. (1998)
Lymphosarcoma, *Cancer in dogs and cats*, Williams an Wilkins, Baltimore.
29. DAY M.J. (1997)
Review of thymic pathology in 30 dogs and 36 cats. *J. Small Anim. Pract.*, 38, 393-403.
30. ARONHSON M.G. et coll. (1984)
Clinical and pathologic features of thymoma in 15 dogs. *JAVMA*, 184, 11, 1355-1362.
31. ARONHSON M.G. (1985)
Canine thymoma. *Vet. Clin. North Small Anim. Pract.*, 15, 4, 755-767.
32. PECHEREAU D., LANORE D. et coll. (1991)
Le myélome multiple : mise au point à partir de 9 cas. *PMCAC*, 4, 369-378.
33. WEBER I. et coll. (1997)
A propos d'un cas de plasmocytome à IgM chez un chien. *Rec. Med. Vet.*, 173, 59-64.
34. MATUS et coll. (1986)
Prognostic factor for multiple myeloma in the dog. *JAVMA*, 168, 11, 1288-1292.
35. JERGENS A.E. (1999)
Inflammatory bowel disease. Current perspectives.
Vet. Clin. Small Anim. Pract., 29, 2, 501-517.
36. JERGENS A.E., MOORE F.M., HAYNES J.S., MILES K.G. (1992)
Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats :84 cases (1987-1990).
JAVMA, 201, 10, 1603-1608.
37. GUILFORD, CENTER, STROMBECK, WILLIAMS, MEYER (1996)
Idiopathic inflammatory bowel diseases. *Small Animal Gastroenterology* 3rd edition, WB Saunders company, Philadelphia, 468-470.
38. RUTGERS H.C., BATT R.M., KELLY D.F. (1988)
Lymphocytic-plasmacytic enteritis associated with bacterial overgrowth in a dog.
JAVMA, 192, 12, 1739-1741.
39. RUTGERS H.C., BATT R.M., ELWOOD C.M., LAMPORT A.L. (1995)
Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease.
JAVMA, 206, 2, 187-193.

13. CHABANNE L., FOURNEL C., MONIER J.C., RIGAL D. (1999)
Canine systemic lupus erythematosus part.II. *Comp. Cont. Educ.* 21, 5, 402-421.
14. CHABANNE L., FOURNEL C., MONIER J.C., RIGAL D. (1996)
Maladies auto-immunes : cas du LED chez le chien.
Le Point Vet. 28, n° spécial affections héréditaires et congénitales des carnivores domestiques, 517-521.
15. LEFEBVRE H. (1990)
Myasthénie grave acquise chez les carnivores domestiques. *Le Point Vet.*, vol. 22, 127.
16. HOPKINS A.L. (1992)
Canine myasthenia gravis. *J. Small Anim. Pract.* ,33, 477-484.
17. BERTHELIN-BAKER C. (1996)
La myasthénie grave. *Le Point Vet.*, vol.27, 172, 27-31.
18. SHELTON et coll. (1990)
Mitogen stimulation of canine normal and myasthenia gravis lymphocytes.
Vet. Immunol. Immunopath., 24, 1-9.
- 18'. BENSIGNOR E. (1997)
Gestion thérapeutique des dermatoses auto-immunes. *L'action Vet.* 1409, 10-15.
19. WAYNE S. et coll. (1993)
Discoïd Lupus Erythematosus.
Current Veterinary Dermatology, Craig E. Griffin and coll.,
Mosby Year Book, St Louis, 149-153.
20. OLIVRY T., ALHAIDARI, CARLOTTI D., GUAGUERE E. (1987)
Le lupus érythémateux discoïde du chien à propos de 22 observations.
PMCAC, 3, 205-212.
21. SCOTT, MILLER, GRIFFIN (1995)
Discoïd lupus erythematosus.
Immunologic skin diseases, Small Animal Dermatology 5th edition, WB Saunders company, Philadelphia, ch.8, 584-588.
22. SCOTT, MILLER, GRIFFIN (1995)
Pemphigus erythematosus
Immunologic skin diseases, Small Animal Dermatology 5th edition, WB Saunders company, Philadelphia, ch.8, 569-573.
23. WESTERMARK E., BATT R.M., VAILLANT C., WIBERG M. (1993)
Sequential study of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a german shepherd dog. *Am. J. Res.*, 54, 7, 1088-1099.
24. WIBERG M.E., SAARI S.A., WESTERMARCK E., MERI S. (2000)
Cellular and humoral immune responses in atrophic lymphocytic pancreatitis in german shepherd dogs and rough-coated collies. *Vet. Immunol. Immunopath.* ,76, 103-115.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACH J.F. (1993)
Système lymphoïde du tube digestif. Traité d'immunologie.
Med. Sci. Flammarion, Paris, 28-32.
2. BATT R.M., BARNES A., RUTGERS C., CARTER S.D. (1991)
Relative IgA deficiency and small bacterial overgrowth in German shepherd dogs.
Res. Vet. Sci., 50, 106-111.
- 2'. WHITBREAD T.J., BATT R.M., GARTHWAITE G. (1984)
Relative deficiency of serum IgA in the German shepherd dog : a breed abnormality.
Res. Vet. Sci., 37, 350-352.
3. DAY M.J, PENHALE W.J. (1988)
Serum immunoglobulin A concentrations in normal and diseased dogs.
Res. vet. Sci., 45, 360-363.
4. GERMAN A.J., HALL E.J., DAY M.J. (2000)
Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German shepherd dogs
with small intestinal disease. Vet. Immunol. Immunopath., 76, 25-43.
5. DAY M.J. (1996)
Low IgA concentration in the tears of German shepherd dogs. Aust. Vet. J., 74, 6, 433-435.
6. CARLOTTI et HERIPRET (1986)
DAPP. PMCAC suppl. n°6, 15-28.
7. PRELAUD P. (1999)
Puces.
Allergologie canine, éditions MASSON, Paris, 86-93.
8. GUAGUERE et coll. (1996)
La furonculose éosinophilique chez le chien : étude rétrospective de 12 cas.
PMCAC, 31, 413-419.
9. REVILLARD (1995)
Maladies auto-immunes : étiologie, mécanismes et perspectives thérapeutiques.
Immunologie 2^{ème} édition, De boeck université, Bruxelles, ch.26.
10. REVILLARD (1995)
Tolérance et maladies auto-immunes : modèles animaux et mécanismes.
Immunologie 2^{ème} édition, De Boeck université, Bruxelles, ch.25.
11. REVILLARD (1995)
Syndromes immunoprolifératifs.
Immunologie 2^{ème} édition, De Boeck université, Bruxelles, ch.22.
12. FOURNEL C. et coll. (1999)
Canine systemic lupus erythematosus part.I. Comp. Cont. Educ. 21, 2, 135-141.

BURNET Valérie – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES DYSIMMUNITES DANS LA RACE BERGER ALLEMAND
Thèse Vétérinaire: LYON 2001

RESUME:

Ce travail a pour but de lister les maladies dysimmunitaires du Berger Allemand, d'en étudier l'épidémiologie, la clinique, la physiopathologie ainsi que les différentes hypothèses étiologiques et pathogéniques.

Il regroupe des maladies pour lesquelles nous sommes sûrs qu'un processus immunopathologique est impliqué et des affections dont le mécanisme de développement est encore peu compris.

Enfin, une vue synthétique de ces dysimmunités ainsi que quelques données de génétique sont exposées afin de mieux comprendre ces maladies.

MOTS CLES:

-BERGER ALLEMAND	- DEFICIT IMMUNITAIRE
-IMMUNITE	- HYPERSENSIBILITE
-MALADIE AUTO-IMMUNE	- SYNDROME IMMUNOPROLIFERATIF

JURY:

Président: Monsieur le Professeur ROUSSON

1er Assesseur: Monsieur le Professeur CHABANNE

2ème Assesseur: Monsieur le Professeur JAUSSAUD

DATE DE SOUTENANCE:

28 septembre 2001

ADRESSE DE L'AUTEUR:

15, Chemin de la Grange
69680 CHASSIEU