#### ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2006 - Thèse n° 75

#### « ETUDE DES VASCULARITES CHEZ LE CHEVAL »

#### **THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I (Médecine - Pharmacie) et soutenue publiquement le 6 Octobre 2006 pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

CROISIER Franck Né le 27 Mars 1981 à NANCY (54)



## Mise à jour : 05/04/2006

# Directeur: Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR2	MC	Contractuel, Associé,	AEDO	Chargés de consultations
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE					IPAC et ISPV	VENC	et d'enseignement
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE D. GREZEL			
Pathologie infectieuse			A. LACHERETZ M. ARTOIS	J. VIALARD			
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER			
Qualité et Sécurité des Aliments		G. CHANTEGRELET	P. DEMONT C. VERNOZY	A. GONTHIER			
Législation et Jurisprudence			A. LACHERETZ	0.0000000000000000000000000000000000000			
Bio-Mathématiques				P. SABATIER ML. DELIGNETTE K. CHALVET-MONFRAY			
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA			K. BENREDOUANE
Chirurgie et Anesthésiologie		JP. GENEVOIS	D. FAU E.VIGUIER D. REMY		G. CHANOIT (MCC) S. JUNOT (MCC) K. PORTIER (MCC) C. DECOSNE-JUNOT (MCC)	C.CAROZZO	N. GAY C. POUZOT
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie		JP. MAGNOL	C. FLEURY	T. MARCHAL	C. BOULOCHER (MCC)		
Hématologie		C. FOURNEL			D. WATRELOT-VIRIEUX (MCC) P. BELLI (MCA) D. PIN (MCA)		L. POUDEROUX
Médecine interne		JL. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE	M. HUGONNARD (MCC)		I. BUBLOT
Imagerie Médicale					J. SONET (MCC)		E. SEGARD
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						7	
Zootechnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER			
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON			
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN	S. BUFF P. GUERIN	A. C. LEFRANC		
Pathologie Animaux de Production		P. BEZILLE	T. ALOGNINOUWA	R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND			G. LESOBRE P. DEBARNOT D. I ALIRENT
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES							
Physiologie/Thérapeutique				J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN			
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER					
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN	V. LAMBERT			
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament			P. JAUSSAUD P. BERNY	T. BURONFOSSE			
Langues					C. FARMER R. SULLIVAN		
DEPARTEMENT HIPPIQUE							
Pathologie équine		JL. CADORE		A. LEBLOND	M. GLANGL		E. MOREAU
Clinique équine		O. LEPAGE		A. BENAMOU-SMITH			
Expertise nécropsique			C. FLEURY				

#### A Monsieur le Professeur Paul BOULETREAU,

De la Faculté de Médecine de Lyon, Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Avec toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

#### A Monsieur le Professeur Jean Luc CADORE,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail et de me guider tout au long de sa réalisation. Merci pour vos conseils si précieux, votre admirable dévouement et votre disponibilité. En témoignage de toute ma reconnaissance pour votre passion pour la médecine et le soin avec lequel vous vous appliquez à nous la transmettre.

#### A Monsieur le Professeur Yves RICHARD,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Qui m'a fait l'honneur d'accepter sans hésitation de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse. Sincères remerciements.

#### A monsieur le Docteur Didier PIN,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Qui m'a fait le plaisir d'accepter de m'aider dans l'élaboration de ce travail Pour votre disponibilité, votre regard consciencieux et aiguisé. Sincères remerciements.

#### A Anne Laure,

Matendre et douce Princesse,

Pour l'Amour que tu m'apportes, parce que tes tendres attentions illuminent ma vie. Pour ton réconfort dans mes moments de doute, pour ton soutien de chaque instant, A tous les magnifiques moments que nous avons déjà passés ensemble, Parce qu'à tes côtés, même les instants les plus simples paraissent magiques, Pour tout ce qui nous reste à vivre, l'un avec l'autre, main dans la main ...

Et même si au cun mot n'est assez fort pour décrire mes sentiments, je n'ajouterai que ceux-ci :

Je t'aime.

Pour votre Amour et votre soutien sans faille,

Pour m'avoir toujours encouragé,

Pour avoir cru en mes rêves et m'avoir donné les moyens de les réaliser,

Merci Mère Nouchette, Merci P'pa d'avoir toujours été là pour moi,

Je ne vous remercierai jamais assez.

Trouvez dans ce travail un bien modeste témoignage de mon Amour.

A Benjamin et Joe,

Où est passé le temps où nous nous chamaillions à lon gueur de journée,

Parce qu'on a toujours besoin d'un grand frère,

Même si l'on est si différents, on est parfois si proches,

Parce que si j'en suis là maintenant, c'est sans doute un peu à cause de toi

Merci à toi aussi d'avoir cru en moi,

Merci à ma Belle sœur pour ses corrections d'anglais.

Je vous souhaite à toi et à Joe, tout le bonheur du monde et longue vie au Haras de Castille!

A Papy et Mamie,

Merci pour votre gentillesse et pour l'Amour que vous avez toujours su nous donner,

Pour tous ces doux moments passés en votre compagnie,

Pour le bonheur dont vous nous comblez.

A Pépère Pierre et à Mamie Suzanne,

Où que vous soyez j'espère que vous êtes fiers de moi.

A Elisabeth,

Merci de m'avoir hébergé et soutenu pour ce concours Véto,

J'y suis finalement arrivé.

#### A mes oncles et tantes : Maryse et Patrick, Bernard et Liliane, Dominique et Patrice,

Pour tous les week ends, tous les Noëls, et toutes les vacances passés ensemble,

Parce que la Famille ça ne se remplace pas,

Parce que vous m'avez toujours soutenu,

Pour toutes fois où je n'ai pas pu venir parce que je révisais,

Puissions nous toujours rester unis.

A mes cousines : Marionnette, Coco et Cécile,

Pour toutes les parties de franche rigolade que nous avons eu ensemble,

Que vous réussissiez toutes dans la voie que vous avez choisie.

A Parrain et Martine,

Même si je n'ai pas choisi les vaches, j'essayerai quand même de te donner des conseils et je ne serais pas contre venir traire de temps en temps.

A Simone et Christian,

Pour m'avoir accueilli à bras ouverts. Merci de me faire me sentir si bien à Communay,

Merci d'avoir une fille si parfaite.

J'espère que vous m'appréciez, car vous risquez de devoir me supporter encore longtemps ...

A Douggy,

Merci d'être un beauf si bien, je ne pouvais pas mieux tomber,

Un jour tu comprendras que l'on doit dire « bêu gnet »

#### A tous les enseignants de cette belle école qu'est l'ENVL,

Merci de m'avoir transmis ce savoir et de m'avoir fait partager votre passion.

#### A tous les enseignants qui ont brillamment animé ma scolarité, depuis mes débuts, Vous avez tous été une pierre angulaire qui m'a permis de me construire.

Merci, car sans vous, je n'en serais sans doute pas là.

#### A tous les vétérinaires qui m'ont ouvert les portes de leur cabinet,

Et plus particulièrement aux Docteurs Trousselard, Vin, Besnier, Marchal, Donnay, Archambeau, Ceruti, Pons, Leclerc, Louf, Gutton et tous ceux que j'oublie.

Pour avoir accompagné mes premiers pas dans notre profession si passionnante, pour votre investissement passé et à venir dans ma formation.

#### Aux vétérinaires et au personnel du Surgi Care Center for Horses,

Pour leur patience, leur accessibilité et leur sympathie.

#### Aux vétérinaires et au personnel de la Littleton Large Animal Clinic,

Pour m'avoir fait découvrir quelque chose d'une autre dimension,

Et plus particulièrement au Docteur Swanson, pour m'avoir appris à manier le lasso.

#### Aux Docteurs Kent Sullivan et Deborah Kemper,

Pour leur gentillesse, leur confiance,

Pour le merveilleux mois passé en leur compagnie sous le soleil de Californie.

#### A mes amis de Lycée

A Robby, Ludo et au Matthieu, j'aimerais vous voir plus souvent, car ensemble on formait une vraie équipe de « Friends », mais le principal c'est que je garde des souvenirs plein la tête. A Sam, Neness, Anne Laure et Danielle, pour ces soirées télé, ces anniversaires, ces réveillons ... que de bons moments

#### A mes amis de Prépa,

A WB, KO, PO, Minhou, qui m'ont permis de passer de formidables moments pendant ces deux années difficiles. On se retrouvera dans la profession.

A ma famille de LLK : mon Carré, mon gros Kobby, mon fils et mes deux bizuths, je vous souhaite tous beaucoup de réussite.

#### A mes amis de l'Ecole,

A Fluff, pour tous les bons moments passés ensemble, au ski, à la mer ou dans la Drôme, pour cette belle amitié qui s'est créée. Prends soin de Manue.

A Manue, surveille bien Fluff il en a besoin, c'est encore un p'tit.

A Kro, pour ces soirées à la sono, et cette passion invétérée pour les enceintes (N'en oublie pas Aurélie quand même !)

A Phoebe, qui est irremplaçable, mais ce n'est pas parce que tu es à Nantes qu'on t'oublie.

A Zilou, pour sa gentillesse et sa générosité, toujours prête à rendre service.

A Camille la Chenille, Cyber et Confiotte, les 3 CCC, que de bons moments avons-nous passés ensemble

A Moucham et Actif, pour ces parties de C&C et parce que les écureuils de Corée c'est cool.

A Monsieur Serpent, en te souhaitant plein de bonheur avec tes reptiles ;-)

A Kubsy, Francis l'hélicoptère, Milou, Seb et Amandine, Simon et Catherine, Boro, Slippy, au Père Vouillot, Anthony, Estelle et Aurélien, Magali, Julie, Marie Do, Amélie et Cindy, Claire, Papaye, Celine et Yannick, Dura, Yse et ceux que j'oublie.

#### A ma famille de Marcy,

Annélie, ma vénérable ancienne, je n'aurais pas pu trouver mieux pour mon entrée à l'Ecole. Laure, ma maman de clinique, merci pour ta patience,

Neige, ma fi'otte, j'espère que tu auras retenu les quelques petits trucs que j'aurai pu t'apprendre. Anne, ma poulotte, qui n'est malgré tout, pas une si mauvaise poulotte.

Peps, mon 2<sup>ème</sup> poulot d'adoption, en lui souhaitant bon courage.

Henri, tu es et tu resteras la mascotte irremplaçable de cette Ecole, merci de mettre l'ambiance.

#### A toute la promotion OBI,

A toute les boums, crémaillères, anniversaires, repas de promo ...

A notre revue, la plus belle des revues.

A tous les zOBIs car c'est vraiment une promotion de ... FOLIE!

On se retrouvera.

#### A tous mes co-internes,

Cette année sera dure mais je suis content de la partager avec vous. Serrons nous les coudes et on y arrivera tous ensemble !

Je suis sûr qu'après une année comme celle là, il ne pourra en reste qu'une amitié durable et sincère.

#### A mes chers compagnons à quatre pattes qui comptent tant,

Maillot, Coca, avec vous ce fut le début d'une passion naissante : les animaux.

Squaw, même si tu m'as fait si peur, tu m'as appris beaucoup et tu as toujours été à mes côtés.

Les 3 petits Bostons, vous m'avez apporté de doux moments.

Satine, qui m'appris que rien ne sert de stresser, il suffit de s'allonger sur le canapé.

Quelange, Quidam, Vicomte, Cybelle et tout l'élevage de Castille qui a suivi : c'est bien le cheval qui est la plus belle conquête de l'Homme.

A Brian,

Parce que l'effet Placebo, y'a rien de mieux pour décompresser!

#### TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION......9

#### ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES VASCULARITES

#### **Première partie : DEFINITION ET ORIGINE DES VASCULARITES**

I.	DE	FINITION ET PREMIERES DESCRIPTIONS HISTORIQUES DE LA MALADIE	15
A.		Une affection connue sous differents noms.	15
В.		LES PREMIERES DESCRIPTIONS NECROPSIQUES.	17
C.		LES PREMIERES HYPOTHESES CONCERNANT LA PATHOGENIE	17
D.		LES PREMIERES ETAPES DE LA COMPREHENSION DE LA PATHOGENIE DES VASCULARITES	18
II.	ET	TOLOGIE DES VASCULARITES	19
A.		LES VASCULARITES INFECTIEUSES	20
	1.	L'artérite virale	
	2.	L'anémie infectieuse	
	3.	Autres affections virales	
	4.	L'ehrlichiose du cheval.	
	5.	La babésiose (ou piroplasmose)	
	6.	La borréliose (ou maladie de Lyme)	
	7.	Le purpura hémorragique	
В.		LES VASCULARITES NON INFECTIEUSES	44
	1.	Les réactions médicamenteuses	44
	2.	Les vascularites paranéoplasiques	46
	3.	Les vascularites à médiation immune idiopathiques	46
	4.	Les vascularites photoinduites	
	5.	Les vascularites leucocytoclasiques du canon et du paturon	
	6	Los vascularitos nóonatalos	

#### Deuxième partie : PATHOGENIE DES VASCULARITES

I.	RAPPELS D'IMMUNOLOGIE	57
A.	L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE III.	57
	1. Une réaction à base de complexes immuns	57
	2. Une réaction inflammatoire	
	3. Une réaction locale ou systémique	
B.	Le phenomene d'Arthus	59
C.	LA MALADIE SERIQUE	66
II.	PATHOGENIE DES VASCULARITES	68
A.	Donnees historiques	68
	1. Les vascularites, des maladies non contagieuses	68
	2. Les vascularites, des affections liées aux Streptocoques	68
	3. Les vascularites, des affections agissant sur les vaisseaux sanguins	69
	4. Les vascularites, des réactions anaphylactiques	69
	5. Les vascularites, des affections qui touchent les parois vasculaires	70
B.	AUTRES HYPOTHESES SUR LA PATHOGENIE DES VASCULARITES	71
C.	CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA PATHOGENIE DES VASCULARITES	72
	1. Les vascularites, une affection à complexes immuns	72
	2. Les vascularites, une réaction d'hypersensibilité	
	3. Les vascularites, des affections déclenchées par l'expression de molécules d'adhésion et la synth	
	4. Les mécanismes à médiation anticorps : rôle dans les vascularites	
	5. La mort cellulaire par apoptose dans les vascularites	
	6. Guérison des vascularites	
	7 Chronicité des vascularites	

#### Troisième partie : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES VASCULARITES

I.	ETUDE COMPARATIVE DES VASCULARITES CHEZLES AUTRES ESPECES	81
A.	LES VASCULARITES CHEZ L'HOMME	
	1. Les classifications des vascularites chez l'Homme	81
	2. Les vascularites, une affection multisystémique	84
	3. Les vascularites des artères de gros calibre	
	4. Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre	86
	5. Les vascularites des vaisseaux de petit calibre	
	6. Les traitements mis en place chez l'Homme	
	7. Pronostic et évolution	
В.	LES VASCULARITES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES	94
	1. La vasculopathie familiale du Berger Allemand	
	2. La vasculopathie du Greyhound	
	3. La vascularite post vaccinale	
	4. Les vascularites médicamenteuses	
	5. La maladie des agglutinines froides	
	6. Les traitements utilisés chez les Carnivores domestiques	05
II.	ASPECTS CLINIQUES ET ETUDE DES LESIONS MACROSCOPIQUES DES VASCULARI	
A.	LES ORGANES AFFECTES PAR LES VASCULARITES	
	1. Atteinte dermatologique	
	2. Atteinte du tractus digestif	97
	3. Atteinte pulmonaire	98
	4. Atteinte rénale	98
В.	Observations cliniques	99
	1. Une affection accompagnée d'ædème	99
	2. Une affection accompagnée de pétéchies	99
	3. Une affection pouvant toucher tous les organes	100
	4. Une affection ayant des répercutions sur l'état général	
	5. Une affection entraînant des modifications des paramètres hématologiques et biochimiques.	
III.	EXAMENS BIOLOGIQUES	102
A.	Analyses hematologiques	100
л.	1. Le mécanisme de coagulation	
	3. Les cellules de la lignée blanche	103
B.	Analyses biochimiques	103
	1. Paramètres sanguins	103
	2. Paramètres urinaires	

IV.	DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES VASCULARITES	105
A.	BIOPSIE CUTANEE	105
	1. Intérêts	105
	2. Réalisation	105
В.	RAPPELS SUR LA COMPOSITION DES VAISSEAUX SANGUINS CUTANES	107
	1. Organisation générale	107
	2. Le lit microvasculaire	108
C.	Examen histopathologique	
	1. Généralités	
	2. Les lésions caractéristiques d'une vascularite	
	3. Lésions aiguës, lésions chroniques	
	4. Les éléments diagnostiques de vascularites à l'histopathologie	
	5. La classification des vascularites	115
D.	MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	116
E.	DIAGNOSTIC PAR IMMUNOFLUORESCENCE.	116
V. A. B. C. D.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.  AFFECTIONS ACCOMPAGNEES D'OEDEMES.  AFFECTIONS ACCOMPAGNEES DE PURPURA.  AFFECTIONS PRESENTANT DES ULCERES.  AFFECTIONS PRESENTANT DE L'URTICAIRE.	118 120 121
E.	LES PODODERMATITES (GALE CHORIOPTIQUE).	
F.	AFFECTIONS ACCOMPAGNEES D' UN TEST D' IMMUNOFLUORESCENCE POSITIF	
	1. Le lupus érythémateux	
	2. La pemphigoïde bulleuse	
VI.	TRAITEMENT DES VASCULARITES	124
A.	RAPPELS HISTORIQUES	124
B.	Objectifs du traitement	
	1. Généralités et traitement symptomatique	
	2. Antibiothérapie	
	3. Corticothérapie	126
C.	LIMITES DU TRAITEMENT	129
D.	Pronostic	130

#### CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ETUDE DES VASCULARITES : PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

I.	CAS CLINIQUE N°1: EDGAR ALLAN WHOA	135
A.	COMMEMORATIFS	135
В.	Anamnese	
C.	Examen clinique a l'admission.	
D.	HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES	
E.	HOSPITALISATION	
F.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
G.	Evolution	
H.	DISCUSSION	
II.	CAS CLINIQUE N°2: GRINDAMOUR	143
A.	Commemoratifs	143
B.	Anamnese	
C.	EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION.	
D.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
E.	RECOMMANDATIONS FAITES LORS DE LA SORTIE DU CHEVAL	
F.	RECOMMANDATIONS FAITES APRES RECEPTION DES RESULTATS DE BIOPSIE	
G.	Evolution	
H.	DISCUSSION	
III.	CAS CLINIQUE N°3: FOR YOU DE LA LONG	149
A.	Commemoratifs	149
В.	Anamnese	150
C.	Examen clinique a l'admission.	
D.	HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES	
E.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
F.	Traitement	153
G.	Evolution	
H.	DISCUSSION	154
IV.	CAS CLINIQUE N°4: JADE DE CANTEPIE	155
Α.	Commemoratifs	
B.	Anamnese	
C.	EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION.	156
D.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
E.	Traitement	159
F.	Evolution	
G.	DISCUSSION	160
COI	NCLUSION	161
	OSSAIRE	
KIK	BLIOGRAPHIE	165

#### TABLE DES ILLUSTRATIONS

#### LISTE DES TABLEAUX ———

Tableau I: Tableau comparatif des differents agents pouvant causer des vascularites	54
TABLEAU II : SEQUENCE D'EVENEMENTS CONDUISANT A LA VASCULARITE LEUCOCYTOCLASIQUE	78
TABLEAU III: CRITERES DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY	82
TABLEAU IV: DEFINITION DES VASCULARITES SELON LA CONVENTION DE CHAPEL HILL	83
$TABLEAUV: TABLEAURE CAPITULATE DESPRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES ETBIOLOGIQUES DESVASCULARITES CHEZL'HOMME \dots \\$	92
TABLEAU VI: FREQUENCE RESPECTIVE DES DIFFERENTES VASCULARITES CHEZ L'HOMME	93
TABLEAU VIII: PROTOCOLE DE CORTICOTHERAPIE	127
Tableau IX : Diagnostic differentiel du cas clinque n° 1	138
Tarleau X : Diagnostic differentiel du cas n° 3.	151

#### LISTE DES FIGURES ——

FIGURE 1 : DIAGRAMME ETIOLOGIQUE DES VASCULARITES CUTANEES CHEZ L'HOMME	19
FIGURE 2 : DEPOT DES COMPLEXES IMMUNS DANS LES PAROIS DES VAISSEAUX	
Figure 3: Reaction d'Arthus	60
FIGURE 4 : EVOLUTION DU TAUX D'AC ET D'AG LORS DE LA MALADIE SERIQUE	66
FIGURE 5: MECANISMES MIS EN JEU DANS LA MALADIE SERIQUE	67
FIGURE 6 : MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DES VASCULARITES CUTANEES	77
FIGURE 7 : NOMENCLATURE DE CHAPEL HILL	84
FIGURE 8: SCHEMA DE LA STRUCTURE DES VAISSEAUX SANGUINS	109
FIGURE 9 : LES DIFFERENTES CAUSES D'OEDEME	119
FIGURE 10 : LES DIFFERENTES CAUSES DE PETECHIES ET D'ECCHYMOSES	120

#### ———— LISTE DES PHOTOGRAPHIES —————

Photo 1: Artere musculeuse chez un poulain atteint d'AVE	22
PHOTO 2: PETITE ARTERE MUSCULEUSE CHEZ UN POULAIN ATTEINT D'AVE.	22
PHOTO 3: CORPS D' INCLUSION CYTOPLASMIQUE EHRLICHIA EQUI D' APRES [66]	32
Photo 4 : Babesia Equi	35
Photo 5 : Babesia equi, forme en croix de Malte	35
Photo 6 : Babesia caballi.	35
Photo 7 : Dermacentor nitens	
PHOTO 8 : DIAGNOSTIC DIRECT DE BORRELIOSE PAR MISE EN EVIDENCE DE BORRELIA BURGDORFERI A L'EXAMEN MICROSCOPIQUE	39
Photo 9 : Petechies sur les muqueuses et le bout du nez	
Photo 10 : Vascularite du Canon et du paturon	
PHOTO 11: PETECHIES LORS D'UNE VASCULARITE CHEZ L'HOMME	84
PHOTO 12: BIOPSIE CUTANEE SUR UN MEMBRE OEDEMATIE	
Photo 13: Vascularite. Histologie de l'epiderme.	
Photo 14: Vascularite. Histologie du derme superficiel	
PHOTO 15: VASCULARITE. HISTOLOGIE DU DERME PROFOND	
PHOTO 16: VASCULARITE NECROSANTE	
PHOTO 17: VASCULARITE. MISE EN EVIDENCE D'UN DEPOT D'IGG AU NIVEAU DE PAROIS VASCULAIRES	
PHOTO 18: OEDEME DES BOULETS ET CANONS	
PHOTO 19: DISPARITION DE L'OEDEME DES BOULETS ET CANONS,	
PHOTO 20: FACES PLANTAIRE ET LATERALE DU POSTERIEUR GAUCHE.	
PHOTO 21: VUE D'ENSEMBLE EPIDERME - DERME. HYPERKERATOSE ET CROUTE.	
PHOTO 22: DERME SUPERFICIEL. VAISSEAU AVEC INFILTRAT LEUCOCYTAIRE ET EXTRAVASATION DE GLOBULES ROUGES	
PHOTO 23: VUE RAPPROCHE D'UN VAISSEAU DU DERME AVEC INFILTRAT LEUCOCYTAIRE	
PHOTO 24: FOR YOU DE LA LONG. VASCULARITE LEUCOCYTOCLASIQUE DE L'ANTERIEUR DROIT	
PHOTO 25: Anterieur droit faces mediale et laterale Lichenification cutanee avec squamosis	
PHOTO 26 : DERME DEGENERESCENCE FIBRINOÏDE ET LEUCYTOCLASIE DE PNN	
PHOTO 27: CROUTE - EPIDERME - DERME HYPERKERATOSE ORTHOKERATOSIQUE ET	
PHOTO 28: RAMOLLISSEMENT DU SABOT DE L'ANTERIEUR DROIT EN COMPARAISON A L'ANTERIEUR GAUCHE SAIN	
PHOTO 29 : JADE A SON ARRIVEE A LA CLINEQUINE	
PHOTO 30: HYPERKERATOSE DU DERME AVEC LESION EN PUSTULE	
PHOTO 31 : DEGENERESCENCE FIBRINOÏDE ET LEUCOCYTOCLASIE DE PNN	
PHOTO 32: THROMBUS INTRAVASCULAIRE	
PHOTO 33: JADE LE LUNDI 22 AOUT. PEAU PRESENTANT DES PETECHIES	160

#### INTRODUCTION

Les Vascularites chez le cheval désignent des affections caractérisées par des inflammations et des nécroses des vaisseaux sanguins quelle que soit leur type et leur taille, sans prédisposition d'âge, de race ou de sexe. Jusqu'à présent, aucun facteur génétique prédisposant aux vascularites n'a été découvert.

Un nombre important de vascularites spécifiques ou non spécifiques est connu dans toutes les espèces mais cette affection reste relativement rare chez les chevaux.

En effet, en médecine humaine, et dans une moindre mesure chez les petits animaux, beaucoup de syndromes différents sont reconnus alors qu'en médecine équine, il existe peu de descriptions.

En médecine humaine, de nombreuses classifications des vascularites ont été proposées basées sur les signes cliniques et les résultats d'anatomopathologie mais aussi en fonction de l'étiologie.

En général, chez les chevaux, les vascularites se développent secondairement à une infection primaire, un processus néoplasique ou suite à l'exposition à un toxique et elles possèdent les mêmes caractéristiques que les vascularites par hypersensibilité chez les hommes.

L'atteinte cutanée prédomine souvent mais peut être le symptôme initial d'une vascularite systématique.

Ainsi, pour le clinicien, les cas de vascularites sont un véritable défi diagnostique et thérapeutique.

Nous verrons donc, dans une première partie, une étude bibliographique des vascularites. Ainsi, après avoir défini les vascularites, nous expliquerons leur origine puis nous nous intéresserons à leur pathogénie.

Ensuite, nous évoquerons le diagnostic des vascularites qui passe d'abord par la reconnaissance des lésions à la fois macroscopiques et microscopiques. L'examen paraclinique de choix pour les vascularites est bien sûr l'histologie. Nous envisagerons également le diagnostic différentiel des vascularites.

Enfin, nous aborderons le sujet du traitement des vascularites et leur pronostic.

Puis, avant de conclure, la deuxième partie permettra d'apporter une application pratique à cette recherche, par l'analyse de plusieurs cas cliniques pertinents.

### ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES VASCULARITES

# Première partie DEFINITION ET ORIGINE DES VASCULARITES

#### I. Définition et premières descriptions historiques de la maladie

On retrouve dans la littérature des descriptions des vascularites dès le XVIIIème siècle. Cependant, au fil des années la description s'est affinée et un diagnostic de certitude est désormais envisageable.

On peut s'intéresser à la définition du purpura hémorragique donnée par Hutyra, Marek et Manninger en 1946 [58] qui permet de contraster les descriptions que l'on retrouve dans les ouvrages anciens à la conception actuelle de la maladie.

Ces auteurs définissent cette affection comme « une maladie du cheval à caractère aigu, non contagieuse, provenant probablement d'une intoxication bactérienne et caractérisée par un œdème extensif touchant les tissus sous cutanés, avec des hémorragies à l'intérieur de ceux-ci, ainsi que dans les muqueuses et les organes internes »

Selon Hutyra et co. (1946) l'essentiel des caractéristiques du purpura hémorragique et ses particularités ont déjà été détaillées par Hering (1841-1850). Cependant, à la même période, 2 articles ont été publiés en Europe avec notamment une description très détaillée de Bouley (1842) [8] et un papier de Hertwig (1846) (repris par Schmidt en 1918) [100]

En recherchant dans les ouvrages les plus anciens pour une description des observations nécropsiques, on se heurte à des obstacles. L'un d'eux vient du fait qu'autrefois, les auteurs confondaient fréquemment deux ou plusieurs entités dans la description d'une seule maladie, d'autre part, certains termes autrefois utilisés sont maintenant obsolètes et leur signification est inconnue pour un lecteur contemporain.

#### A. Une affection connue sous différents noms

William Gibson (1680 ?- 1750) a décrit en 1735 une « fièvre putride » accompagnée de petites hémorragies et en 1810, John Lawrence (1753 – 1839) annonce que ces hydropisies (terme désuet qui désignait les œdèmes et les épanchements non inflammatoires des cavités naturelles et des séreuses) peuvent être dues à une maladie antécédente.

De la même manière, à une période différente, cette maladie a été introduite sous ce que l'on a appelé « l'anasarque idiopathique du cheval » (Bouley 1842), « la fièvre putride », « la fièvre typhoïde du cheval », ou encore « l'anthrax » et elle a parfois été associée à la scarlatine chez l'homme (Hutyra et co, 1946) [58]

C'est le vétérinaire John Field Jr. qui a laissé le premier une définition de la maladie, publiée après sa mort. Elle a d'abord été décrite sous le nom de « pyrecchy mose » puis plus tard sous le nom de purpura hémorragique. L'ouvrage le plus ancien où l'on retrouve ce terme date du 15 Septembre 1828. Dans le même livre (Field 1843), on trouve un autre document daté du 28 Octobre 1839 qui est plus probablement le résumé d'un document donnant un aperçu général du purpura hémorragique.

Ainsi, d'après Field on peut parler de purpura hémorragique « lorsque des pétéchies apparaissent sur la peau, avec ou sans fièvre. »

L'auteur fait déjà le constat que les pétéchies peuvent se trouver sur « la peau, les muqueuses, le parenchy me des organes internes tels que les poumons et les reins, ou encore le cerveau, les tuniques de l'intestin et aussi les muqueuses des grandes cavités. »

Les symptômes décrits par Field sont « des effusions sous la peau, de forme irrégulière, sur les postérieurs ou les antérieurs, ou les parties ventrales de l'abdomen, augmentant de taille lentement ou soudainement, des pétéchies sur la membrane schneiderienne (membrane pituitaire), des gonflements des naseaux et des lèvres, des ecchymoses de la conjonctive, une tuméfaction douloureuse des antérieurs et des postérieurs occasionnée par une extravasation sous les fascias ou à l'intérieur des cellules musculaires, occasionnant des déplacements limités, l'incapacité de plier les membres suffisamment pour se relever quand le cheval est à terre, des exsudations sanguines de la peau et dans cet état, des répercussions sur les grandes fonctions : une tachypnée, une transpiration partielle, un pouls rapide, vibrant et fort, et des excrétions limitées. »

Les premières observations avaient ainsi permis de constater qu' « au fur et à mesure que la maladie progresse, les gonflements deviennent confluents, avec des dépôts de lymphe et de sang, au niveau des membres, des naseaux et en dessous des yeux. Un jetage sérohémorragique apparaît au niveau des naseaux, la membrane schneiderienne (pituitaire) devient presque noire, les muqueuses non touchées ou la bouche sont plutôt pâles, la respiration est bruyante du fait de l'effusion dans les naseaux, le pouls devient plus rapide et plus faible, le cheval gratte, ou se regarde les flancs, ou balance sa tête anxieusement d'un côté à l'autre, parfois on peut observer un peu de jetage hémorragique, ou éventuellement de l'hématurie, mais ceci n'est pas commun chez le cheval. »

De plus, Field rapporte que « le cheval chancelle si l'on essaie de le faire marcher, son sang devient plus fluide et pâle, de plus si on réalise une prise de sang et qu'on le centrifuge rapidement il n'incorpore pas les particules de chyle comme il le devrait.

L'urine du cheval contient plus d'albumine, elle est visqueuse et coagule avec l'acide nitrique et la chaleur.

La peau est souvent détendue, parfois à tel point que lors de flexion, cela occasionne de très larges ulcères. »

Field remarque que la durée de l'affection est « habituellement de 3 à 7 jours. Si le cheval survit durant cette période, bien que les circonstances soient favorables, il peut y avoir des rechutes et la maladie peut même être mortelle s'il y a des dépôts dans les organes vitaux ou à cause d'un épuisement des ressources vitales. »

#### B. Les premières descriptions nécropsiques

Dans ses écrits, Field rapporte des examens nécropsiques très détaillés lors desquels « on peut observer un sang foncé voire noir sous la peau ou les fascias, ou dans les fibres musculaires donnant un aspect violacé ou noir aux endroits où cela se produit, et un ton plus clair aux autres parties du muscle. Beaucoup d'effusion de lymphe est présente dans les structures touchées. On observe des dépôts plus extensifs dans les muscles qui ne sont pas mobilisés tels que les psoas ou les pectoraux si le cheval reste tranquille. On trouve aussi des ecchymoses sur la plèvre et dans les poumons, de pétéchies au niveau de la vessie, et des tâches hémorragiques sur le côlon, le caecum ou encore l'intestin grêle. Le cœur est aussi touché, et on trouve divers dépôts de sang sur le cerveau et le cervelet. »

#### C. Les premières hypothèses concernant la pathogénie

On retrouve dans les écrits de Field des hypothèses concernant la pathogénie de cette maladie :

- (1) Une augmentation de la fluidité du sang
- (2) Une dilatation de la lumière des capillaires, permettant au sang de passer au travers
- (3) Un assouplissement des tuniques des vaisseaux, diminuant l'impulsion ordinaire du sang à l'intérieur de ceux-ci
- (4) Une augmentation du débit sanguin, entraînant une rupture des vaisseaux sains
- (5) Une obstruction des capillaires
- (6) Deux ou plus de ces causes combinées

Il remarque cependant que « la pluralité des signes de cette maladie ne permet pas d'expliquer ce phénomène grâce à l'une ou l'autre des causes ci-dessus. La façon la plus rationnelle de l'expliquer semble être celle qui parle d'une altération des conditions et des capacités vitales du sang. »

Selon Field, il existe des causes prédisposantes et les vascularites touchent plus facilement « un animal débilité par une maladie inflammatoire antérieure, modérée ou sévère, un mauvais état ou des irritations fréquentes. Mais cela peut aussi se produire chez des animaux ne présentant aucun signe prédisposant »

Field précise que le pronostic « doit être réservé, et ne peut être considéré comme favorable que quand la fièvre a disparu et quand l'œdème se limite aux membres, qu'on n'observe aucune difficulté à se déplacer, quand la diurèse est importante.

En revanche, si la quantité d'urine est peu importante, visqueuse, et qu'elle est émise en petite quantité, si la distension des membres due à l'effusion sous les fascias est très douloureuse, si il y a beaucoup d'extravasation sanguine au niveau du nez et de la tête, de l'effusion sous la membrane schneideirienne (...) alors le pronostic est défavorable et d'autant plus, si on observe également des symptômes sur les organes internes. »

Cette description historique décrit la vascularite comme « une maladie du plus grand intérêt d'un point de vue pathologique, et demandant beaucoup d'investigations et apparemment due à un état morbide du sang et des fluides. »

C'est la description générale la plus ancienne que l'on ait trouvée, et elle n'apparaît pas citée plus tard dans la littérature.

De plus, c'est une description particulièrement lucide de la maladie si l'on considère les moyens limités de l'époque.

#### D. Les premières étapes de la compréhension de la pathogénie des vascularites

Dès 1949, Biggers dans son étude écarte l'hypothèse d'un problème dans le mécanisme de coagulation du sang car il montre que le temps de coagulation des chevaux atteints de vascularite est normal et qu'on retrouve du calcium et de la fibrine, qui sont deux facteurs impliqués dans le mécanisme de coagulation, en quantité normale.

Harvey et Marchant, dans leur étude en 1950, montrent qu'un des mécanismes des vascularites est une augmentation dans la perméabilité capillaire [54]. En effet, ils remarquent une chute permanente de la concentration de l'albumine plasmatique à un niveau anormal et ils remarquent que le contenu protéique du fluide d'œdème est plus élevé (1g/100mL) que si on le compare à un œdème d'origine nutritionnelle ou un syndrome néphrotique.

#### II. Etiologie des vascularites

De nombreux cas de vascularites ne permettent pas d'identifier une cause précise chez les chevaux. De même chez l'Homme, environ 50% des cas de vascularites nécrosantes sont idiopathiques [113].

Le stimulus antigénique des vascularites peut être aussi bien un agent infectieux, un médicament, une toxine, une protéine endogène ou exogène et les dommages des parois vasculaires résultent de mécanismes immunopathogéniques.

Bien que de nombreux cas de vascularites aient été documentés en médecine vétérinaire, ils ne sont pas rigoureusement classés selon leur pathogénie et des signes cliniques distincts, comme ils le sont en médecine humaine.

Nous détaillerons, dans une première partie, les vascularites infectieuses ou post infectieuses qui comportent en chef de file le purpura hémorragique. Ce sont des vascularites secondaires à une infection, et cet agent infectieux peut agir directement et indirectement grâce à des mécanismes immuns sur les parois des vaisseaux sanguins.

Dans une seconde partie, nous envisagerons les vascularites non infectieuses comme les vascularites photoinduites ou médicamenteuses.

Pour chaque cause, nous verrons l'épidémiologie, les signes cliniques, les modes de transmission, la pathogénie ainsi que le diagnostic.

Nous donnerons également ici les détails quant aux traitements particuliers à mettre en place pour se débarrasser des infections primaires. Les recommandations pour le traitement des vascularites à proprement parler seront données plus tard.

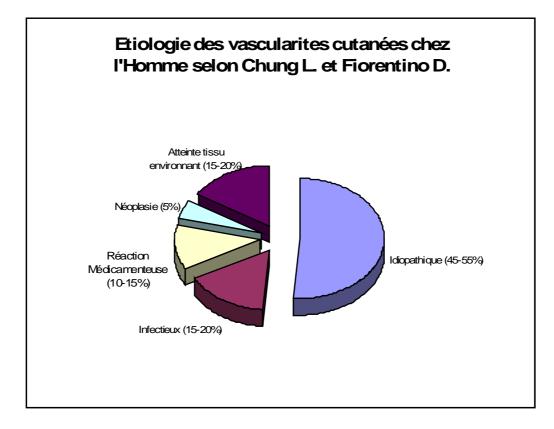


Figure 1 : Diagramme étiologique des vascularites cutanées chez l'Homme d'après Chung L. et Fiorentino D. [13]

#### A. Les vascularites infectieuses

#### 1. L'artérite virale

Le virus de l'artérite équine induit des panvascularites, occasionnellement associées avec une éruption maculo papuleuse.[29]

#### a) Epidémiologie

L'artérite virale équine (AVE) est une maladie due à un Togavirus, virus à ARN, du genre des Arterivirus, et elle est très répandue chez les chevaux partout dans le monde, bien que sa prévalence varie beaucoup selon les pays et les races (certaines études annoncent jusqu'à 75% des chevaux atteints dans certaines populations.)

Autrefois, on pouvait rencontrer une épizootie tous les 10-15 ans dans les grands effectifs équins. La plupart des études sérologiques sur les populations équines ont montré que la majorité des infections à l'AVE sont subcliniques voire inapparentes. Il est possible que l'artérite virale soit sous diagnostiquée et parfois confondue avec différentes pathologies respiratoires.

#### b) Signes cliniques

Les signes cliniques de l'artérite virale apparaissent après une période d'incubation de 3 à 5 jours et incluent la fièvre (jusque 42°C), un épiphora, de l'œdème des membres, une faiblesse générale, de la somnolence, une démarche chancelante, de la diarrhée et des avortements. La fièvre peut persister jusqu'à 9 jours, elle peut être continue ou intermittente avec des pics d'hyperthermie le soir. On objective souvent une leucopénie ly mphocytaire.

A la fièvre est associé un jetage nasal séreux ainsi qu'une conjonctivite caractéristique avec photophobie, blépharospasme, épiphora et chémosis. La conjonctivite est souvent subictérique à ictérique.

Des éruptions maculo papulaires ou urticantes, particulièrement du cou et du thorax peuvent également être observées.

Un œdème palpébral se développe souvent en même temps que l'œdème des membres et il se produit parfois un épanchement dans les gaines tendineuses.

L'anorexie, la dépression, la dyspnée, des épisodes de colique ainsi que des pertes de poids, ont été rapportés dans les cas les plus sévères.

Les juments sont infectées par voie vénérienne au contact d'un étalon et développent aussi bien une infection aigue qu'une infection chronique.

Les avortements ont lieu pendant ou immédiatement après l'épisode fébrile. Les juments gestantes sont généralement sévèrement affectées et jusqu'à 90% avortent dans le dernier trimestre, 3 à 8 semaines après l'infection.

Habituellement, l'avortement se déroule 5 à 30 jours après la réponse fébrile de la jument et peut ou non être associé à d'autres signes cliniques.

Des facteurs propres à l'hôte tels que l'âge et l'immunité ainsi que la dose et la pathogénie du virus déterminent la sévérité des manifestations cliniques.

La plupart des manifestations cliniques dues à une artérite virale apparaissent chez les chevaux jeunes, vieux ou débilités, ce qui correspond à des individus ayant un système immunitaire compromis.

#### c) Transmission

Le virus est transmis par contact direct et par les sécrétions. On peut l'isoler à partir de la salive, des sécrétions nasales, du sperme et au cours de la phase de virémie, du sang.

Il est aussi probablement excrété dans l'urine et les fèces.

Les auges, les abreuvoirs et la litière souillés par la salive ou les sécrétions nasales sont également des sources possibles d'infection.

Une transmission indirecte par le personnel semble se produire parfois mais n'a pas d'importance en pratique.

Le rôle éventuel des insectes piqueurs est mal connu.

Il n'a pas été trouvé de réservoir naturel de virus.

En revanche, des chevaux ne présentant pas de symptômes ou seulement des symptômes légers ou atypiques peuvent répandre la maladie.

### d) Pathogénie

Des études sur la transmission par aérosols indiquent que la multiplication initiale du virus se déroule dans les macrophages des bronches, puis est suivie par une virémie et une dissémination dans les petites artères et ensuite les veinules.

Le virus se multiplie dans les macrophages et les cellules endothéliales à travers tout le corps et semble avoir une prédilection pour la media des petites artères musculeuses. Bien que la nécrose des artères avec une musculeuse bien développée soit l'unique lésion de l'artérite virale, l'inflammation des vaisseaux aux parois plus fines, tels que les capillaires, les veines et les vaisseaux lymphatiques, tient plus d'importance en ce qui concerne l'apparition des symptômes. L'infection des cellules endothéliales de l'intima engendre une nécrose fibrinoïde avec infiltration lymphocytaire de la tunique de la media suivie par un œdème et une infiltration lymphocytaire de l'adventice.

La thrombose des vaisseaux affectés est rare, mais quand elle est présente, elle apparaît plutôt dans les poumons et les intestins.

#### e) Diagnostic

Le diagnostic clinique est impossible dans les cas isolés non typiques mais il est facile dans les formes typiques et graves.

Cependant, il faut toujours penser à l'artérite virale quand plusieurs chevaux d'une écurie font en peu de temps une affection fébrile avec conjonctivite, léger ictère et œdème des membres mais sans signes respiratoires marqués.

Le diagnostic de l'artérite virale équine peut être fait par évaluation sérologique et séroconversion après 21-28 jours.

L'isolement du virus peut être réalisé précocement lors de l'apparition des symptômes par une culture d'écouvillon phary ngé ou grâce à une hémoculture.

On peut aussi réaliser des analyses sur de la semence ou sur le placenta ou les liquides fœtaux.

On peut également utiliser une RT-PCR pour rechercher la présence du virus.[89]

Autre possibilité, un test à l'immunoperoxidase sur des biopsies de peau, particulièrement dans les zones d'œdème ou d'éruptions maculo papuleuses, permet de mettre en évidence le virus.[28]

En fait, lors des phases précoces de l'infection, le virus n'est pas présent ou seulement en petite quantité à l'intérieur des vaisseaux sanguins [29]. Pour cela, on conseille donc de réaliser plus qu'un prélèvement.

Le diagnostic différentiel doit surtout éliminer l'anémie infectieuse, la peste équine, des affections respiratoires et la babésiose.

En ce qui concerne l'anémie infectieuse, l'épidémiologie et la symptomatologie sont généralement différentes.

L'évolution et la moindre mortalité de l'artérite virale doivent permettre de la distinguer de la peste équine africaine.

Attention, car certains cas d'artérites virales peuvent également s'accompagner d'une complication respiratoire.

Enfin la babésiose se différencie par son caractère non contagieux, par l'intensité de l'ictère et la gravité de l'anémie.

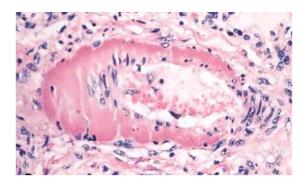


Photo 1 : Artère musculeuse chez un poulain atteint d'AVE. Nécrose fibrinoïde de la média et oedème périvasculaire avec un infiltrat lymphocytaire. D'après [29]

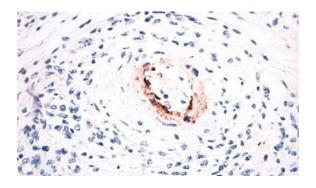


Photo 2 : Petite artère musculeuse chez un poulain atteint d'AVE. Nécrose vasculaire de l'intima et de la média avec un infiltrat périvasculaire lymphocytaire et de l'œdème. D'après [29]

### f) Traitement

Un repos absolu, poursuivi 3-4 semaines après la disparition des signes cliniques est absolument essentiel et il doit être suivi d'un retour progressif au travail.

Le traitement est purement symptomatique :

purgation en cas de constipation, absorbants et astringents per os en cas de diarrhée, antiinfectieux en cas de complications bactériennes.

Un traitement des troubles oculaires n'est généralement pas nécessaire.

Une prophylaxie efficace est difficile à réaliser. Les mesures d'isolement prises par les autorités sportives sont généralement inefficaces car trop tardives.

# 2. L'anémie infectieuse

C'est une maladie multisystématique causée par un rétrovirus, qui affecte seulement les Equidés. Elle est caractérisée par des poussées fébriles intermittentes, un amaigrissement, un affaiblissement progressif, une anémie de gravité variable et une tendance aux hémorragies et aux oedèmes.

Il n'y a pas de prédisposition d'âge, de sexe ou de race.

Les Lentivirus sont généralement associés à des maladies chroniques qui progressent insidieusement et touchent les systèmes hématologique et neurologique chez les animaux et chez l'homme.

En revanche, l'anémie infectieuse est une affection qui se développe rapidement et dont les signes cliniques peuvent apparaître sous 2 à 4 semaines. Cependant, l'expression clinique est variable et elle est probablement due à des facteurs individuels, à la virulence de la souche virale et à la dose infectante. Ainsi, l'AIE peut présenter un nombre important de formes cliniques allant du subaigu au chronique, et parfois même certains chevaux ne paraissent pas affectés.

Tous les chevaux infectés restent virémiques et sont porteurs du virus tout au long de leur vie. Le sang des chevaux infectés est la principale source de transmission du virus. La contamination fait intervenir des vecteurs ou peut également être iatrogénique (due à des actes vétérinaires mal réalisés ou non stériles) [26].

En réalité, le taon est de loin l'agent de transmission qui joue le plus grand rôle de par son habilité à transférer beaucoup de sang et de virus.

#### a) Epidémiologie

La maladie a probablement une répartition mondiale mais certaines régions comme l'Amérique centrale et le nord de l'Amérique du Sud sont particulièrement infectées.

Aux USA et au Canada, on admet un taux d'infection moy en de 3-6% de l'ensemble des chevaux. L'infection n'est actuellement pas très répandue en Europe Occidentale mais semble l'être davantage en Europe de l'Est.

Les nouvelles introductions de l'infection semblent en rapport avec les transports de chevaux de boucherie.

Une enquête rétrospective sur les 20 dernières années a permis de caractériser le profil épidémiologique de l'anémie infectieuse équine (AIE) en France. L'incidence est faible avec moins de 200 cas déclarés au cours de ces 20 dernières années, le taux de prévalence est inférieur à 0,01 % pour une population estimée à 800 000 individus [27].

Seules les années 1993 et 1994 ont été caractérisées par une épizootie. Dans l'ensemble la maladie garde un profil sporadique.

En 2005, 4 cas ont été recensés et un seul présentait les symptômes cliniques.

A l'intérieur d'une région infectée, la fréquence d'apparition de la maladie varie en fonction de facteurs géographiques. En effet, la fréquence des cas est en relation avec la répartition des insectes piqueurs. Ceci explique la répartition régionale et saisonnière (été, automne) de la maladie.

### b) Les signes cliniques

L'expression clinique de l'anémie infectieuse est variable et de nombreux équidés ne présenteront jamais de signes cliniques.

Dans la plupart des cas, les équidés parviennent à contrôler cliniquement la maladie dont les symptômes associés sont hyperthermie, thrombopénie, anémie et anorexie. Ils sont fréquemment accompagnés d'un abattement, d'un comportement apathique et d'une baisse de l'état général. Plus occasionnellement, des oedèmes en parties déclives (poitrail, abdomen, extrémités distales des membres) et des lésions hémorragiques de type purpura sont observées.

Les chevaux qui vont présenter des signes cliniques peuvent passer par 3 stades : aigu, chronique, ou porteur asymptomatique.

La sévérité et la durée des signes cliniques peuvent varier selon que l'on soit dans un cas aigu ou un cas chronique.

Le stade aigu est souvent associé à une phase de virémie qui survient habituellement 1 à 4 semaines après l'infection.

Principalement lors du stade aigu, on peut observer une hyperthermie assez prononcée (supérieure à 41°C), une thrombopénie, des signes de dépression, et une perte d'appétit.

Les chevaux atteints d'une thrombopénie sévère peuvent développer des pétéchies au niveau des muqueuses, de l'épistaxis, et un œdème ventral qui peut être fatal.

Cependant, la plupart des chevaux survivent au stade aigu et traverse une brève période de convalescence (5 à 30 jours), pendant lesquels le niveau de virémie diminue et les signes cliniques se résolvent.

L'état chronique est caractérisé par des cycles récurrents et intermittents de virémie, fièvre, thrombopénie, dépression dont la sévérité diminue après 1 an.

La nature récurrente de cette maladie est due aux variations antigéniques du virus qui ne sont pas reconnues par le système immunitaire. Des échappements temporaires de la réponse immunitaire permettent au virus de se répliquer.

Les chevaux qui survivent au stade chronique deviennent des porteurs asymptomatiques, sinon ils peuvent mourir au cours de ces rechutes, ou atteindre un état débilité caractérisé par de l'anémie, l'œdème ventral, une perte de poids progressive, et finalement la mort.

Le passage à l'état de porteur asymptomatique est temporairement associé au développement d'une immunité humorale et cellulaire. Cependant, malgré une réponse immunitaire importante, les chevaux infectés sont incapables de se débarrasser du virus et demeurent infectés toute leur vie

Le niveau de réplication du virus est suffisant chez les porteurs sains pour permettre la transmission à un cheval non infecté et éventuellement sa mort.

L'administration de médicaments immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, peut précipiter la réplication virale et la résurgence de la maladie chez les porteurs sains.

### c) Pathogénie

Les trouvailles anatomopathologiques lors de cas d'anémie infectieuse varient selon le stade et reflètent la réponse immunitaire de l'hôte.

La thrombopénie est l'anomalie la plus fréquente, elle est due aux immunoglobulines G et M (IgG et IgM) qui se fixent sur les plaquettes, et aux macrophages, présents dans les tissus lymphoïdes tels que le foie, la rate et les nœuds lymphatiques, qui les éliminent de la circulation.

Parallèlement, on pense que les plaquettes circulantes sont activées et hypofonctionnelles. Les plaquettes activées peuvent former des agrégats ou dégénérer.

L'anémie souvent associée à des récurrences chroniques de la maladie proviendrait de différents mécanismes débilitants de la maladie.

Le virus est notamment capable d'inhiber l'érythrop oïèse dans la moelle osseuse.

De plus, le virus ou les complexes virus-anticorps peuvent absorber les érythrocytes, activer le complément, ce qui engendre une hémoly se intra vasculaire.

D'autre part, les érythrocytes entourés du complément (???) peuvent aussi être phagocytés, ce qui entraîne une hémolyse extra vasculaire.

L'anémie hémolytique, si elle est sévère, peut entraîner une hyperbilirubinémie et un ictère.

Le test de Coombs direct, qui détecte la présence d'anticorps à la surface des érythrocytes, peut être positif pendant les épisodes de la maladie.

L'utilisation d'anticorps spécifiques du complément améliore la détection.

Une augmentation des lactate déshydrogénase et glucose-6-phosphate déshydrogénase reflète une régénération de la moelle osseuse en réponse à l'anémie.

Une hypergammaglobulinémie non spécifique est aussi trouvée chez la plupart des chevaux atteints, y compris chez les porteurs sains.

Une leucopénie modérée, une ly mphocytose et une monocytose peuvent aussi être observées lors de phases actives de la maladie.

Lorsque des chevaux meurent d'anémie infectieuse les trouvailles nécropsiques, reflétant l'immunopathogénie de cette maladie, sont les suivantes : ly mphadénopathie, splénomégalie, hépatomégalie, architecture hépatique lobulée prononcée, ecchy moses au niveau des muqueuses et des viscères, œdème sous cutané dans la région ventrale, et thrombose des petits vaisseaux.

L'histopathologie révèle typiquement un infiltrat de cellules mononucléées au niveau de la région du système porte hépatique, ainsi que les surrénales, la rate, les nœuds lymphatiques, les méninges et les poumons. On trouve typiquement des hémosidérophages dans les nœuds lymphatiques, le foie, la rate et la moelle osseuse.

Le dépôt d'immuns complexes engendre fréquemment des glomérulonéphrites.

### d) Diagnostic

Un diagnostic clinique de suspicion peut se baser sur:

- les accès fébriles récidivants d'étiologie indéterminée
- l'amaigrissement sans cause apparente avec appétit relativement bon
- la faiblesse de l'arrière train au stade initial d'une affection fébrile
- l'anémie marquée dans une affection fébrile sans signe de localisation
- les pétéchies de la face inférieure de la langue

En l'absence de moyens de laboratoire, un diagnostic est généralement possible sur la base des lésions. Celles-ci comprennent de l'anémie, une rate de couleur claire, une accentuation de la trame hépatique, une hypertrophie des ganglions lymphatiques.

Les signes histologiques comprennent une prolifération lymphoïde, des infiltrations périvasculaires et une infiltration du foie par des cellules mononucléées.

Il peut se produire une nécrose des cellules hépatiques et une glomérulonéphrite.

Il existe également une hémosidérose hépatique et une dépigmentation de la rate.

Différents tests diagnostiques sont reconnus mais tous permettent une détection dans le sérum des anticorps anti p 26 qui est une protéine du core du virus.

Parmi ces tests, on compte le test d'immudiffusion sur gel agar plus connu sous le nom de Test de Coggins développé en 1972 par le scientifique du même nom. En France, il est considéré comme unique critère de référence pour déclarer un équidé infecté par AIE.

On peut observer chez la plupart des chevaux une séroconversion lors du test de Coggins sous 45 jours après l'infection.

Il existe également un test ELISA de compétition (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ou un test ELISA utilisant des antigènes de synthèse.

D'autres tests pour rechercher des anticorps anti protéine virale existent tels que le Western Blot ou un test d'immunofluorescence qui est rapide et simple.

Un autre test potentiellement utile est le test par PCR (réaction par polymérisation en chaîne), il est basé sur la détection des acides nucléiques viraux. Ce test est très spécifique mais peut donner de faux négatifs si les amorces utilisées diffèrent de la séquence génétique actuelle du virus. Par ailleurs, on a montré que selon les régions, les séquences génétiques du virus varient, ce qui semble compromettre l'utilisation de ce test comme test de référence.

## e) Transmission

La transmission peut se faire de plusieurs manières, bien que la transmission par un vecteur soit la plus commune, les tabanidés étant la cause la plus fréquente.

Le virus ne se réplique pas dans l'insecte. Cependant, le pouvoir pathogène du virus est conservé dans le sang qui se trouve dans le proboscis du tabanidé pendant plusieurs heures, ce qui permet la transmission à un autre cheval.

Par ailleurs, une transmission iatrogénique avec par exemple des aiguilles contaminées, des instruments chirurgicaux, des râpes à dents, des tubes nasogastriques est également possible.

Le risque de transmission à un cheval sain augmente quand la source de sang contaminé provient d'un cheval présentant des signes cliniques.

Les transmissions transplacentaires, par le colostrum, par le lait ou par voie vénérienne sont aussi documentées.

Les poulains nés de mères infectées peuvent acquérir des anticorps contre le virus grâce au transfert colostral. Les anticorps colostraux sont généralement indétectables avant 6 mois chez les poulains sains nés de juments infectées.

Les poulains nés de juments présentant des signes cliniques sévères pendant la gestation sont plus susceptibles d'être infectés.

Les chevaux porteurs sains peuvent maintenir un niveau de réplication du virus bas à modéré et par conséquent peuvent servir de réservoir pour les autres chevaux.

## f) Prophylaxie

Il n'existe actuellement pas de traitement ou de vaccin disponible pour l'anémie infectieuse équine. Par conséquent, ce sont uniquement des mesures de contrôle qui sont utilisées pour éviter la propagation de la maladie.

Dans de nombreux pay s, la prophy laxie est réglementée par la police sanitaire. Un nombre croissant de pays exige un test de Coggins négatif à l'importation.

Les vétérinaires doivent veiller à ne pas contribuer à la diffusion de la maladie.

Il faut aussi veiller à combattre les vecteurs grâce à une hy giène stricte des locaux et au moyen d'insecticides.

### g) Réglementation française

L'anémie infectieuse est sur la liste des maladies réputées contagieuses et soumise à déclaration obligatoire, elle est inscrite au code rural comme vice rédhibitoire sous sa seule forme sérologique, avec ou sans symptômes.

La réglementation en vigueur (décret et arrêtés ministériels du 23 septembre 1992) prévoit la prise d'Arrêté Préfectoral Portant Déclaration d'Infection (APPDI) sur le seul résultat du test de Coggins, le marquage et l'abattage des équidés atteints.

Le test de Coggins est obligatoire pour l'exportation vers les Etats-Unis et vers d'autres pays.

Les analyses se font à partir de prélèvements sur tube sec dans trois laboratoires en France : le laboratoire central de Recherches Vétérinaires à Maisons Alfort, le laboratoire vétérinaire départemental (LVD) de Caen et le LVD de Martinique à Fort de France.

Les chevaux ne sont considérés indemnes que si ils ont été contrôlés négatifs, deux fois consécutives, à trois mois d'intervalle.

# 3. Autres affections virales

D'autres virus peuvent donner des lésions vasculaires comme par exemple la peste équine, qui est due à un Orbivirus qui se localise au niveau de l'endothélium et des macrophages.

De la même manière, les chevaux atteints du virus Hendra, qui est un Morbillivirus, présentent de sévères hémorragies pulmonaires et des lésions vasculaires systémiques ressemblant aux vascularites dues à l'AIE, avec la formation de syncytia endothéliaux et des virus localisés à l'intérieur de l'endothélium.

Les Arbovirus, agents des encéphalites équines de l'Est, de l'Ouest ou Vénézuélienne peuvent causer des vascularites cérébrales ou viscérales.

Toutes ces affections sont caractérisées par des vascularites systémiques.[29]

## 4. L'ehrlichiose du cheval

Seule l'ehrlichiose à *Anaplasma phagocytophila* (plus connue sous le nom de *Ehrlichia equi*) sera traitée ici car c'est la seule qui donne des lésions de vascularite chez le chev al.

C'est une rickettsiose qui a été rapportée pour la première fois à la fin des années 60 en Californie du Nord [45]. On pense que cette maladie est transmise par les tiques.

Les manifestations cliniques incluent la fièvre, une anorexie partielle, de la dépression, un œdème des membres, des pétéchies, un ictère, de l'ataxie et des difficultés à se déplacer.

Les changements hématologiques révèlent une thrombocytopénie, une diminution de l'hématocrite et une leucopénie marquée qui touche d'abord les lymphocytes puis les granulocytes.

On retrouve cette maladie aux Etats-Unis, au Canada, au Brésil et en Europe du Nord.

L'incidence de cette maladie est très basse et la mortalité est rare.

Les chiens, les chats, les moutons, les chèvres ainsi que les singes sont susceptibles d'être touchés, mais le réservoir naturel de l'infection demeure inconnu.

### a) Agent causal

L'agent responsable de l'ehrlichiose est *Anaplasma phagocytophila* (autrefois appelé *Ehrlichia equi*). On trouve ces organismes à l'intérieur du cytoplasme des cellules infectées et plus fréquemment dans les granulocytes.

Ces inclusions sont composées d'une ou plusieurs cocci ou cocci bacilles d'environ 0,2 µm de diamètre regroupées en structures plus larges (0,5 µm de diamètre) appelée Morula.

Ces corpuscules sont visibles au microscopes à immersion et apparaissent colorés en bleu foncé à bleu-gris après une coloration Giemsa ou Whright's Leishman. [72]

## b) Epidémiologie

Les chevaux représentent un cul de sac épidémiologique pour l'ehrlichiose, et il est peu probable que les chevaux servent de réservoir à la maladie dans la mesure où la présence de l'organisme chez l'animal affecté se limite à la phase aiguë.

Il n'y a pas de prédisposition d'âge pour cette maladie, mais les signes cliniques sont moins sévères chez les chevaux de moins de 4 ans [92].

La distribution de cette maladie semble correspondre à la distribution des tiques de genre Ixodes.

#### c) Signes cliniques et hématologiques

La période d'incubation chez les chevaux infectés expérimentalement varie de un à neuf jours. La sévérité des signes cliniques dépend de l'âge du cheval et de la durée de la maladie.

En général, les chevaux de plus de 4 ans développent les signes suivants : fièvre, dépression, œdème des membres, anorexie partielle, pétéchies, ictère, ataxie et difficulté à se déplacer voire parfois un décubitus.

Chez les chevaux de moins de 4 ans les signes cliniques sont moins marqués et chez les moins de 1 an, ils sont parfois frustres [45].

Durant les 2 premiers jours de l'infection, la fièvre est souvent importante allant de 39,5°C à 41,5°C. La fièvre diminue souvent après six jours et l'œdème se résout sous deux semaines. La mort est rare.

Les anomalies de laboratoire incluent une leucopénie, une thrombopénie, une anémie et un ictère.

Le diagnostic différentiel inclus le purpura hémorragique, une atteinte hépatique, l'anémie infectieuse, l'artérite virale et les encéphalites.

## d) Pathogénie

Les lésions macroscopiques observées chez les chevaux sont des hémorragies, habituellement des pétéchies et des ecchymoses, ainsi que de l'œdème.

L'oedème se développe rapidement et peut ne toucher que les parties distales des membres, mais aussi inclure la partie ventrale de l'abdomen et le fourreau.

Les hémorragies sont plus courantes dans les tissus sous cutanés, les fascias, et l'épimy sium des parties distales des membres.

Histologiquement, les petites artères et les veines sont inflammées, plus particulièrement au niveau du tissu sous cutané, des fascias, des nerfs des membres, des ovaires, des testicules et du plexus pampiniforme.

Les lésions vasculaires peuvent être prolifératives, nécrosantes, accompagnées de gonflement de l'endothélium et des muscles lisses, de thrombose, d'accumulation périvasculaire de monocytes et de lymphocytes majoritairement et dans une moindre mesure de neutrophiles et d'éosinophiles.

Des lésions inflammatoires modérées vasculaires et interstitielles ont aussi été rapportées pour les reins, l'encéphale, le œur et les poumons.

La tachy cardie ventriculaire et les contractions ventriculaires prématurées observées parfois sont rattachées à une vascularite du my ocarde.

Par ailleurs, les chevaux également atteints d'une affection bactérienne peuvent présenter une exacerbation des lésions préexistantes.

#### e) Immunité

Une étude immunologique concernant *Anaplasma phagocytophila* révèle qu'en réponse à l'infection, une immunité de type cellulaire ainsi qu'une immunité de type humorale sont présentes.

Chez les chevaux naturellement infectés, le titre en anticorps atteint son maximum 19 à 81 jours après l'apparition des signes cliniques.

L'immunité persiste jusqu'à 2 ans et ne semble pas dépendre du statut immunitaire du porteur.

Le sang d'un cheval ay ant été infecté et ay ant récupéré n'est pas infectieux.

#### f) Diagnostic

Le diagnostic se base sur la répartition géographique de la maladie, les signes cliniques, les anomalies concernant l'hématologie et surtout par la présence de corps d'inclusion cytoplasmique (cf. Photo 3) dans les neutrophiles et les éosinophiles, visibles sur une lame colorée au Giemsa, Wright-Giemsa, Wright-Leishman, ou à l'acide périodique de Schiff.

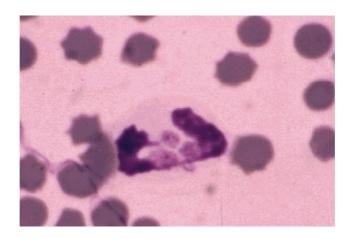


Photo 3 : Corps d'inclusion cytoplasmique *Ehrlichia equi* D'après [66]

Les inclusions correspondent à un groupe de coccobacilles, qui varient de 0,2 à 5µm de diamètre. Le nombre de cellules qui contiennent des morula varie de moins de 1% à 20 à 50% des neutrophiles après 3 à 5 jours d'infection.

Altemativement, un test de fluorescence indirecte visant les anticorps est aussi envisageable Récemment, de nombreux tests PCR ont été développés et se sont révélés très sensibles et très spécifiques. L'utilisation de la PCR est notamment intéressante pour la détection précoce des cas ou au contraire lors de test tardif puisque le nombre de microorganismes est trop faible pour une détection au microscope.

### g) Traitement et prévention

L'ehrlichiose est souvent accompagnée de signes bénins et les chevaux récupèrent après deux semaines sauf en cas de complications secondaires.

Pusterla et Madigan [86] préconisent un traitement à base d'oxytétracy cline à 7 mg/Kg SID pendant 5 à 7 jours.

Une amélioration en ce qui conceme l'appétit et la fièvre doit être visible dans les 12 heures qui suivent. Si, dans les 24 heures suivant l'injection, aucune amélioration n'est notée, il faut chercher l'origine du problème ailleurs.

Dans de très rares cas, des chevaux traités moins de 7 jours risquent une rechute sous 30 jours.

Parfois même, on peut observer une guérison sous 2 à 3 semaines même sans traitement mais alors la perte de poids, l'œdème et l'ataxie seront plus sévères et plus longs.

Les inclusions cytoplasmiques sont dures à trouver chez les chevaux traités après le premier jour et ne sont plus présentes sous 48 à 72 heures.

Des traitements de soutien tels qu'une fluidothérapie, un apport d'électrolytes, des bandes de repos, et un confinement en box sont intéressants lors des cas les plus sévères.

Le pronostic est excellent dans les cas qui ne présentent pas de complication, ce qui différent des autres maladies devant faire partie du diagnostic différentiel.

Il n'existe encore pas de vaccin efficace.

Etant donné que le réservoir est inconnu, le seul mode de prévention est le contrôle des tiques ainsi que des précautions sanitaires pour éviter le passage de sang d'un animal infecté à un cheval sensible.

# 5. La babésiose (ou piroplasmose)

C'est une affection aiguë ou chronique transmise par les tiques, attaquant les hématies de l'hôte et provoquant de la fièvre, une anémie hémolytique et de l'ictère.

En canine, la babésiose est accompagnée de lésions cutanées dans 2,7% des cas et cela comprend des lésions d'hémorragies, d'œdème ou d'urticaire et de nécrose des extrémités.[11]

# a) Epidémiologie

La babésiose se rencontre surtout dans les régions tropicales et subtropicales mais aussi dans les régions tempérées offrant des conditions de vie favorables aux tiques vectrices (prairies marécageuses, boisées ou buissonneuses).

La babésiose n'est pas très répandue en Europe Occidentale à l'exception de certaines régions de France et d'Italie, où elle est un problème sérieux.

En France, les babésioses sont endémiques dans le Sud du pays, avec une prédominance des affections à *Babesia equi* sur la bordure méditerranéenne. Elles sévissent aussi dans les vallées du Rhône et de la Loire, ainsi que dans les Pays de Loire et la Normandie.

La maladie a pris de l'importance quand les USA n'ont autorisé l'importation que des animaux à sérologie négative pour la babésiose.

## b) Agent étiologique

Deux espèces de babésies infectent le cheval : *Babesia equi* et *Babesia caballi*. Parfois on peut observer une infestation mixte.

Babesia equi mesure 1,5-4 µm de diamètre, elle est ronde, ovoïde ou en forme de poire ; on en trouve souvent une par hématie, on peut cependant en trouver jusqu'à quatre disposées en croix de Malte (Photos 4 et 5)

La parasitémie est parfois importante avec une infestation concernant jusqu'à 80% des hématies. La longueur des protozoaires est généralement inférieure au ray on de l'hématie

Le parasite se met le mieux en évidence sur des frottis de sang par coloration Giemsa ou par immunofluorescence.

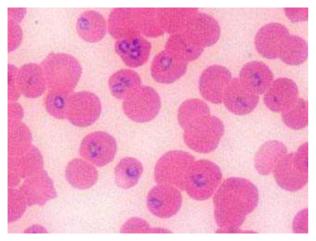


Photo 4: Babesia equi

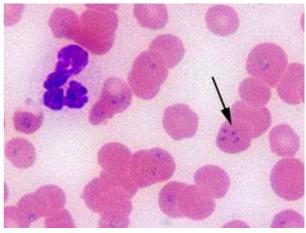


Photo 5 : Babesia equi, forme en croix de Malte

Babesia caballi mesure jusqu'à 6 µm de long et elle est ainsi généralement plus grande que le rayon de l'hématie. Une parasitémie supérieure à 4-5% des hématies peut être considérée comme importante. Les parasites sont généralement groupés par paires dans les hématies. (Photo 6)

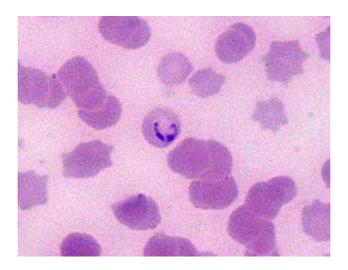


Photo 6 : *Babesia caballi*. D'après [97]

### c) Transmission

La babésiose est transmise uniquement par les tiques et principalement par Dermacentor nitens.



 ${\bf Photo}~7: {\it Dermacentor~nitens}$ 

L'évolution des babésies dans les tiques est imparfaitement connue.

Les chevaux semblent être plus sensibles à la babésiose que les ânes. Le statut immunitaire de la population d'équidés est important et, dans les régions où la babésiose est enzootique, seuls les chevaux nouvellement introduits expriment une forme clinique aiguë. Les équidés autochtones acquièrent une bonne résistance mais des réinfections répétées semblent nécessaires pour son

maintien. L'immunité dure tant que des antigènes babésiens stimulent les défenses humorales et cellulaires.

# d) Pathogénie

L'invasion des hématies par les parasites et la multiplication de ceux ci provoquent une destruction massive des hématies.

Dans les cas les plus sévères, l'hématocrite peut tomber au dessous de 5%.

L'hémoly se provoque un ictère, une hémoglobinémie et une hémoglobinurie (urines foncées).

# e) Signes cliniques

Après une incubation de 6 à 21 jours, la maladie débute par de la fièvre (jusqu'à 41,5°C). L'appétit est conservé et les chevaux restent d'abord vifs en dépit de la fièvre. Ils ne commencent

à présenter de l'abattement et une démarche instable qu'au bout de plusieurs jours.

Babesia equi semble provoquer le plus souvent une fièvre intermittente et Babesia caballi une fièvre continue.

Il app araît toujours un ictère intense parfois accompagné de pétéchies sur les muqueuses.

Il se forme des oedèmes sur les membres et le corps.

Si l'affection devient chronique, l'animal devient porteur sain et c'est plus fréquemment le cas avec *Babesia equi*.

L'infestation avec *Babesia caballi* a une plus grande tendance à guérir spontanément.

Les formes suraiguës peuvent provoquer la mort en 2-3 jours.

### f) Diagnostic

Le diagnostic clinique est difficile lors de la phase initiale. Il peut être confirmé par la mise en évidence du parasite, qui est plus facile du 2ème au 7ème jour de la maladie.

La mise en évidence de *Babesia caballi* demeure néanmoins souvent impossible (étant donné la faible parasitémie).

Le diagnostic peut être confirmé par des méthodes sérologiques (fixation du complément).

Il faut toujours penser à la babésiose dans les régions d'enzootie.

Dans les cas suraigus, le diagnostic différentiel doit inclure la peste équine, la trypanosomose, l'anémie infectieuse et la leptospirose.

#### g) Pronostic

Le pronostic est plus grave lors d'infestation à *Babesia equi* que dans celle à *Babesia caballi*. Cependant il reste réservé en général.

# h) Traitement et prophylaxie

On utilise de l'acriflavine à raison de 5mL de solution à 5% pour 100 Kg de poids vif en IV qui est efficace sur *B. equi* et *B. caballi* en 8 à 12h.

Le diminazène acéturate est efficace sur *B. caballi* mais pas sur *B. equi* et on l'injecte à raison de 3,5 mg/Kg en IM en plusieurs points.

On peut également utiliser de l'imidocarbe :

- Pour B. caballi à la dose de 2,2 mg/Kg en IM deux fois 24h d'intervalle
- Pour *B. equi* à la dose de 4mg/Kg en IM quatre fois à 72h d'intervalle mais avec 50-60% de réussite

On peut aussi utiliser l'oxytétracycline à la posologie de 10 mg/Kg qui sera efficace particulièrement contre *B. equi*.

La prophy laxie consiste à améliorer les pâturages en les défrichant et à lutter contre les tiques.

# 6. La borréliose (ou maladie de Lyme)

## a) Epidémiologie

Cette maladie, due à une bactérie du groupe des Spirochètes, *Borrelia burgdorferi*, a été décrite en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie chez plusieurs espèces dont l'Homme. La transmission se faisant principalement par l'intermédiaire d'acariens de la famille des Ixodidés, la maladie sévit dans les aires de répartition des tiques (zones à végétation dense, broussailleuses et humides).

En France, la maladie peut être contractée sur tout le territoire.

# b) Signes cliniques

Dans un grand nombre de cas, l'infection est asymptomatique. Ainsi, seule une sérologie positive traduit le passage de l'infection.

Les manifestations cliniques sont multiples et variées et regroupées en deux phases : une phase non spécifique, suivie d'une phase plus caractéristique avec des arthrites et d'autres signes rapportés seuls ou en association avec ces arthrites, c'est-à-dire des complications cardiaques, une encéphalite (avec comportement altéré, tête pendante associée à une paralysie de la queue, une dysphagie), une glomérulonéphrite, de la toux, des lésions oculaires et des avortements.

La phase primaire survient environ 8 jours après la morsure de la tique et se traduit par des signes non pathognomoniques comme de l'hyperthermie, de l'asthénie, de l'anorexie et une baisse de forme accompagnée de fourbure.

Lors de la phase secondaire on peut observer :

- Des arthrites intermittentes, avec boiteries et difficulté à se déplacer. Elles touchent principalement les grosses articulations, qui sont alors tuméfiées, chaudes, douloureuses et sont souvent accompagnées d'un oedème des membres.
- D'autres signes cliniques qui peuvent apparaître seuls ou en association avec les arthrites ; à savoir, des complications cardiaques, une encéphalite, une glomérulonéphrite, de la toux, des lésions oculaires et des avortements.

### c) Diagnostic

Le diagnostic clinique est très difficile à établir car c'est une maladie protéiforme.

On peut établir un diagnostic direct par mise en évidence de l'agent pathogène. On prélève soit du sang sur anticoagulant, soit du liquide sy novial, du liquide céphalo rachidien, des urines, du colostrum ou alors des organes tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, les reins, les poumons, le cerveau ou les yeux.

On effectue d'abord une recherche des germes par examen microscopique. Ensuite, on peut confirmer le diagnostic par l'utilisation d'anticorps monoclonaux marqués.

Le diagnostic indirect est aussi possible par immunofluorescence ou test ELISA



Photo 8 : Diagnostic direct de borréliose par mise en évidence de Borrelia burgdorferi à l'examen microscopique. D'après [34]

# d) Traitement et prophylaxie

Pour la prophy laxie, il faut éliminer les vecteurs dans l'environnement et sur l'animal. Pour le moment il n'existe pas de vaccin destiné au cheval.

Le traitement de choix est à base de pénicillines et de tétracyclines. On utilise la pénicilline à la dose de 22000 UI/Kg IM BID pendant 3 semaines et les tétracyclines à une dose de 6 à 12 mg/Kg IV SID pendant 3 semaines.

Certains auteurs préconisent de changer d'antibiotique si aucune amélioration ne survient au bout de 10 jours de traitement.

L'utilisation concomitante d'anti inflammatoires recueille des opinions très divergentes.

# 7. Le purpura hémorragique

### a) Etiologie

Le purpura hémorragique est un phénomène aigu, très certainement immuno induit, qui donne une vascularite leucocytoclasique neutrophilique nécrosante, généralement après une affection respiratoire, le plus souvent une infection à *Streptococcus equi* [5]. Cependant, le purpura hémorragique peut survenir suite à une infection à d'autres Streptocoques, à *Rhodococcus equi*, à Influenza, à EHV I et plus rarement à d'autres infections chroniques bactériennes ou virales.

Mais le purpura hémorragique peut aussi survenir sans qu'il y ait de signes d'une infection préalable.

Bien que l'incidence soit basse (moins de 10% des affections respiratoires à Streptocoque, et moins de 1% des cas d'Influenza), le purpura hémorragique est un problème important pour les vétérinaires équins [74].

## b) Signes cliniques

Les signes cliniques classiques de purpura sont des œdèmes des extrémités distales accompagnés ou non de quelques pétéchies sur les muqueuses. La sévérité de l'affection est très variable selon les cas.

Les cas les plus sévères, assez facilement reconnaissables, sont caractérisés par un œdème important, de nombreuses pétéchies et des ecchymoses, de la fièvre, de la tachycardie, de la tachypnée, de l'anorexie et une rapide perte de poids.

Un cheval présentant une forme plus modérée sera décrit au mieux comme ayant une sensibilité musculaire. Une raideur au niveau de l'encolure ou une démarche inhabituelle sont souvent des signes d'appel. Le patient marche comme s'il était en crise aiguë de fourbure.

De façon assez surprenante, la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire sont normales ou très légèrement élevées et l'appétit est conservé.

Des lésions d'urticaire peuvent apparaître partout sur le corps de l'animal. Tous les muscles sont tendus et sensibles à la palpation. Un œdème marqué et froid est présent sur un ou plusieurs membres, le prépuce, et la partie ventrale de l'abdomen. Des pétéchies touchant les muqueuses orale et nasale peuvent être observées. Les membres deviennent douloureux et oedématiés et on peut observer un exsudat de la peau. A ce stade, la maladie peut s'aggraver ou, dans certains cas, les signes régressent en une semaine environ.

#### c) Evolution et pronostic

L'évolution de la maladie ainsi que son taux de mortalité varient énormément selon les formes.

Ainsi, les formes modérées durent 7 à 10 jours et les formes plus sévères demandent au moins 4 semaines de convalescence.

90% des cas présentent des lésions cutanées. Lorsque les cas se compliquent de nécrose cutanée, la période de convalescence s'étend à 2 ou 3 mois.

Bien que la plupart des chevaux répondent bien à un traitement approprié, certains cas semblent réfractaires. La mort est souvent secondaire à l'apparition de fourbure ou de complications septiques.

### d) Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du purpura hémorragique doit comprendre l'anémie infectieuse, l'artérite virale, une thrombopénie idiopathique primaire, une insuffisance cardiaque congestive, la babésiose et l'anthracose.

Le purpura hémorragique n'est pas un purpura thrombopénique. En effet, la numération plaquettaire est tout à fait normale chez les chevaux atteints et on ne note pas d'anomalies dans le profil de coagulation.





Photo 9 : Pétéchies sur les muqueuses et le bout du nez d'après [39]

Un œdème consécutif à de la nécrose fibrinoïde dans les vaisseaux sanguins du système pulmonaire ou gastrointestinal peut engendrer une détresse respiratoire ou des coliques.

La plupart des cas de purpura hémorragique apparaissent après un épisode aigu d'infection à *S. equi* (épisode de gourme) 2 à 4 semaines après l'apparition des signes cliniques. Des complexes immuns contenant des IgA et la protéine M de *S. equi* ont été retrouvés dans le sérum de chevaux atteints de purpura hémorragique.

Mais le purpura apparaît aussi chez des chevaux ay ant une infection asymptomatique à *S. equi*, ou ceux ay ant d'importants abcès, ou encore ceux ay ant été sensibilisés à *S. equi* auparavant et qui auraient été réexposés à l'organisme et aussi parfois des chevaux ay ant été vaccinés contre *S. equi*.

La culture d'écouvillons nasopharyngés ou des poches gutturales peut mettre en évidence la présence de *S. equi* chez des chevaux ay ant des infections discrètes ou en phase de convalescence d'un épisode aigu de gourme. En effet, la bactérie reste présente dans l'organisme 3 à 6 semaines après la fin des signes cliniques.

Les chevaux présentant un purpura hémorragique après avoir été infecté par *S. equi* présentent une réponse anticorps contre la protéine streptococcale plus marquée que chez les chevaux qui n'ont pas développé de purpura.

Les chevaux affectés ont une concentration plasmatique élevée en C3 et en complexes immuns circulants IgA – prot M de S. equi

Une étude a montré que chez 2 chevaux atteints de purpura, on observait une réduction importante des IgG spécifiques à *S. equi* pendant la phase aigue de purpura, puis un retour à la normale pendant la phase de convalescence, ceci confirmant l'hypothèse d'un mécanisme immuno induit.

Certains chevaux atteints de purpura hémorragique développent une anémie modérée (avec un hématocrite de 20 à 25%) qui peut être due à une fuite de fluide ou une augmentation de la destruction des érythrocytes.

Il a été suggéré que la stratégie vaccinale contre la gourme pouvait augmenter le risque de vascularite à médiation immune suite à une exposition à *Streptococcus equi*.[56, 81] Le sérum des animaux ayant été atteints de gourme présente un taux d'anticorps bactéricides et précipitants anti *Streptococcus equi* très élevé [9].

# e) Pathogénie

Au départ, plusieurs mécanismes immuns ont été suggérés pour expliquer la pathogénie du purpura hémorragique; notamment un phénomène auto-immun, un dépôt de complexes immuns ou encore une réaction d'hypersensibilité envers les antigènes streptococciques.

Dans leur étude, GALAN et TIMONEY [38] ont détecté et caractérisé les complexes immuns dans le sérum des chevaux atteints de purpura hémorragique après un épisode de gourme. Les complexes immuns dans le sérum ont été séparés grâce à une méthode de précipitation différentielle utilisant du polyéthylène glycol. Ensuite, l'isotype de l'immunoglobuline et les antigènes streptococciques impliqués dans les complexes immuns ont été identifiés par la méthode de Western blot. Enfin, ces résultats ont été comparés à ceux de chevaux ayant été infectés par Streptococcus equi mais n'ayant pas développés de purpura.

GALAN et TIMONEY [38] ont prouvé que l'isotype majoritairement impliqué dans les complexes immuns lors de purpura était l'IgA. De plus, ils ont remarqué que le niveau sérique de cette immunoglobuline était anormalement élevé chez les animaux atteints. Ces conclusions, en combinaison avec la clinique et la pathogénie de cette maladie, sont proches de ce qui a été décrit chez l'Homme pour le purpura de Henoch-Schonlein [61, 67]

Des infections virales et bactériennes du tractus respiratoires sont considérées comme la source des antigènes intervenant dans cette maladie [7], bien que pour le moment aucun antigène n'ait été identifié avec certitude.

Les IgA contenues dans les complexes immuns circulants ont été également retrouvées dans de nombreux désordres immunologiques chez l'Homme.

Seulement une petite proportion des individus ayant été atteints de gourme, à savoir 1 à 5 %, ont un risque de développer un purpura hémorragique [38]. A l'heure actuelle, les facteurs individuels qui prédisposent au développement du purpura demeurent encore inconnus. Cependant, au moins

deux facteurs semblent nécessaires : une lésion qui serve de source d'antigène streptococcique et un niveau sérique élevé en IgA.

L'antigène M a été détecté dans le pus des abcès de chevaux atteints de gourme, ainsi l'antigène que l'on retrouve dans les complexes immuns lors de purpura pourrait provenir d'un foyer purulent qui n'a pas été complètement drainé.

Les bases immunologiques nécessaires à l'explication de l'élévation des IgA sériques dans les cas de purpura ne sont pas comprises. Une explication possible pourrait être une expansion incontrôlée de la population de cellules B qui produisent les IgA contre l'antigène protéique de *S. equi* ou alors un défaut dans les mécanismes d'élimination des IgA.

Normalement, les complexes à IgA sont rapidement éliminés de la circulation par le foie au moy en de récepteurs spécifiques [91].

Un défaut dans la clairance, par exemple dans le cas de maladie hépatique, pourrait être un facteur important dans l'accumulation des complexes dans la circulation [99]. Ceci a été envisagé en humaine mais, en ce qui concerne l'étude de GALAN et TIMONEY, aucun problème hépatique n'a été noté chez les chevaux étudiés.

Il semblerait que l'antigène de *S. equi* doive subir des dégradations ou tout du moins un traitement avant d'être capable de donner une réponse IgA exagérée.

Dans leur étude SWEENEY et co. [111] rapportent 20,3% de complications après un épisode de gourme (74 chevaux touchés) dans une ferme de 253 trotteurs. Parmi ces 15 cas de complications on comptera 4 cas de purpura hémorragique (26,7%). Un des chevaux atteints de purpura sera euthanasié à cause d'une nécrose extensive de la peau au niveau des extrémités distales.

Les chevaux présentant un risque élevé de développer un purpura hémorragique ont un titre élevé en anticorps antiprotéine M (SeM). Des animaux avec un titre supérieur à 1:3200, ne devraient pas être vaccinés [110].

# B. Les vascularites non infectieuses

## 1. Les réactions médicamenteuses

Les chevaux sont les animaux les plus touchés par des réactions médicamenteuses à manifestations cutanées (4,1% des cas de dermatologie à l'Université de Cornell aux Etats-Unis) suivis par les chiens (2%) et les chats (1,6%) [65].

Les réactions médicamenteuses peuvent résulter de l'administration de médicaments par voie orale, parentérale, percutanée, ou respiratoire [105].

Certains médicaments peuvent se comporter comme des antigènes à eux seuls, d'autres, ne sont que des haptènes et nécessitent d'être conjugués pour avoir un pouvoir immunologique.

Beaucoup de médicaments peuvent être responsables de vascularites, en particulier des antibiotiques tels que les  $\beta$  lactamines, les sulfamides, ou les phénicols, mais aussi des antalgiques, des anti-inflammatoires ou encore des antiparasitaires[65].

Dans le cadre de la pathologie iatrogène, il faut rappeler les vascularites survenant après des tests cutanés, une désensibilisation, une vaccination, ou encore une injection de produit de contraste iodé.

Ainsi, chez les chevaux, plusieurs cas de vascularites suite à une injection médicamenteuse ont déjà été rapportés, notamment suite à l'utilisation de l'antitoxine tétanique ou de pénicilline.

Il est assez difficile de confirmer le diagnostic d'une éruption médicamenteuse étant donné le manque de spécificité des tests de laboratoire. Habituellement, c'est davantage l'anamnèse qui nous permet d'inclure une réaction médicamenteuse dans les hypothèses.

Le diagnostic des vascularites médicamenteuses est un diagnostic d'exclusion basé sur la relation temporelle entre le moment de l'exposition à un médicament et le moment de l'apparition des signes cliniques.

Peu de données sont disponibles en ce qui concerne les chevaux, mais il est possible de faire l'analogie avec ce qui se passe chez l'homme.

Même si en ce qui concerne les vascularites médicamenteuses, l'atteinte cutanée est prédominante, des localisations viscérales restent possibles.

Trois formes ou sous types de vascularites médicamenteuses se différencient selon :

- la nature et la durée du traitement causal
- l'expression clinique cutanée, articulaire, viscérale ou autre
- les signes biologiques
- l'aspect histologique
- l'évolution ou le pronostic

#### a) Forme commune

La forme commune, c'est-à-dire cutanée, survient en moyenne trois semaines après le début du traitement médicamenteux causal. Elle est révélée, six fois sur dix, par un purpura palpable déclive, typique et/ou par une éruption maculo papuleuse.

Chez l'Homme, dans 30% des cas, des arthralgies ou plus rarement des arthrites sont inaugurales. L'atteinte articulaire a surtout été décrite chez l'enfant. Elle prédomine, elle aussi, au niveau des membres inférieurs.

Les atteintes viscérales sont, en règle générale, absentes.

Chez l'Homme, le purpura est palpable car à l'extravasation hémorragique s'ajoute une inflammation locale et une thrombose. Généralement bilatéral, le purpura prédomine dans les parties déclives.

L'histologie montre un infiltrat à polynucléaires au début, avec des débris de noyau dits « poussière nucléaire » d'où le nom de leu cocytoclasie. Ils se déposent dans la paroi des petits vaisseaux et des veinules ainsi qu'en zone péri vasculaire. Plus tard, les cellules mononuclées prédominent. Une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux peut également être observée.

Le traitement est limité au repos et à l'arrêt du médicament causal. Il suffit généralement à guérir la vascularite en trois à quatre semaines.

Parfois, en raison des douleurs, on donne des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf si l'un d'eux est l'agent causal, rarement des corticoïdes, exceptionnellement des immunodépresseurs.

### b) Vascularites médicamenteuses urticariennes

Elles sont révélées et caractérisées par l'urticaire vasculaire. Elle s'associe au purpura et aux maculopapules de la forme commune. Les signes articulaires sont fréquents et les atteintes viscérales non rares. Le mécanisme est celui de la maladie sérique.

On observe de petites zones bien délimitées du derme et de l'épiderme qui présentent de la nécrose par coagulation, des microhémorragies, un œdème riche en protéines, et des dépôts de fibrine, tout ceci étant le résultat de dommages vasculaires.

La nécrose fibrinoïde, l'épaississement, l'œdème ainsi que la hyalinisation des parois des vaisseaux sanguins sont associés à un infiltrat plus ou moins important entourant et pénétrant les vaisseaux du derme.

L'aspect leucocytoclasique, caractérisé par la présence de leucocytes dégénérés dans les parois vasculaires, est transitoire et souvent n'est plus présente au moment de la biopsie.

Plus communément, un infiltrat pléocellulaire composé d'histiocytes, de lymphocytes, et de quelques neutrophiles est observé à l'intérieur des parois des vaisseaux et autour de ceux-ci, quelque soit leur taille.

Occasionnellement, on peut observer des thrombi intravasculaires.

Ce n'est que l'interrogatoire et la chronologie des manifestations qui permettront d'évoquer le diagnostic ainsi que l'étude de la littérature, aucun test de laboratoire ne permettant d'affirmer la responsabilité de tel ou tel médicament.

# 2. Les vascularites paranéoplasiques

Les vascularites paranéoplasiques provenant d'antigènes issus de cellules tumorales ont été décrites dans d'autres espèces, mais sont rares chez le cheval; probablement parce que les maladies néoplasiques systémiques sont rares elles mêmes.[63]

Chez l'Homme, l'association vascularite-affection maligne est rare. Les observations les plus souvent rapportées concernent les hémopathies malignes. La responsabilité d'une tumeur dans l'apparition d'une vascularite est difficile à affirmer du fait des facteurs médicamenteux ou infectieux souvent associés.

# 3. Les vascularites à médiation immune idiopathiques

Des vascularites idiopathiques, avec une pathogénie non caractéristique et une évolution clinique imprévisible ont déjà été décrites chez les chevaux [90].

Les signes cliniques peuvent inclure de la fièvre, une perte de poids, des boiteries, de l'alopécie, un squamosis, une hypopigmentation de la peau, accompagnés ou non d'oedèmes et d'hémorragies sur différentes parties du corps.

Une sérologie positive pour le facteur rhumatoïde ou des anticorps antinucléaires peut indiquer l'implication d'un organe plutôt que de la peau.

On pense que ces syndromes idiopathiques sont similaires aux vascularites nécrosantes systémiques rencontrées chez l'Homme [90].

Werner et co. rapportent dans leur article la possibilité d'une vascularite suite à une envenimation par une piqûre d'arthropode ou une morsure de serpent [113].

# 4. Les vascularites photoinduites

La vascularite photoinduite est une maladie rare qui affecte les chevaux âgés, pendant les mois d'été, dans les régions où l'ensoleillement est important. C'est une forme inhabituelle de photosensibilisation.

### a) Etiologie et pathogénie

Un doute subsiste quant à savoir si cette maladie est vraiment « photoactivée » et si les vaisseaux superficiels sont affectés. En effet, il peut paraître surprenant que les lésions soient localisées uniquement aux extrémités des membres alors qu'a priori ce ne sont pas les zones du corps les plus exposées au soleil.

De plus, la nature de l'agent photodynamique demeure inconnue. On ne reconnaît pas chez les chevaux affectés, d'exposition à un agent photosensibilisant et leur fonction hépatique est normale [109].

Un test d'immunofluorescence directe peut mettre en évidence des dépôts d'IgG et de C3 dans les parois des vaisseaux affectés. Cependant, la réponse est-elle purement immunologique ou est-ce une réponse non spécifique à une porphyrine inconnue ?

#### b) Signes cliniques

Les lésions se limitent aux zones non pigmentées et aux extrémités des membres.

Les membres touchés sont oedémateux, douloureux, avec un érythème variable et présentent un exsudat séreux et des croûtes.

Des érosions et des ulcérations peuvent se développer.

Les lésions sont prurigineuses plus que douloureuses.

La part la plus importante de cette maladie correspond aux oedèmes, qui sont plus importants que ce à quoi on pourrait s'attendre.

Les vascularites photoinduites sont des affections sporadiques et affectent en général un seul animal. Les autres chevaux de la même pâture, ayant des extrémités non pigmentées, demeurent non affectés.

#### c) Diagnostic

Les vascularites photoinduites doivent être considérées dans le diagnostic différentiel de toutes les maladies inflammatoires de peau touchant uniquement les extrémités non pigmentées.

Le diagnostic différentiel inclut principalement les formes plus conventionnelles de photosensibilisation spécialement si une autre zone non pigmentée est touchée en plus des extrémités des membres (comme par exemple le bout du nez)

Des tests de la fonction hépatique permettront d'éliminer les photosensibilisations hépatogènes.

Les photosensibilisations dues à un contact avec des plantes variées (phytodermatite) représentent aussi une part importante du diagnostic différentiel.

Une anamnèse détaillée doit être prise afin de noter éventuellement une exposition à un agent photosensibilisant, soit dans la pâture, soit lors d'une sortie.

Une évaluation histologique de biopsies de peau révèle des changements dégénératifs des parois des vaisseaux du derme superficiel avec parfois des thromboses et des infiltrats inflammatoires de nature variable.

### d) Prise en charge des cas de vascularites photoinduites

La gestion de ces cas consiste à prévenir une nouvelle exposition des zones affectées aux ultra violets et à réduire l'inflammation. Les animaux atteints doivent rester en box pendant les heures d'ensoleillement. De plus, on peut également utiliser des bandages pour éviter toute radiation des ultra violets sur la peau affectée.

Une administration parentérale de corticoïdes est indiquée pour réduire l'inflammation.

Des traitements topiques à base de corticoïdes, avec ou sans adjonction d'antibiotiques, sont d'intérêt limité.

Des doses élevées de corticoïdes sont nécessaires pendant au moins deux semaines. Le dosage est ensuite diminué progressivement pendant les deux à quatre semaines qui suivent.

Un traitement sy mptomatique peut être ajouté incluant une tonte de la région affectée et des bains afin de faciliter l'élimination des débris et des croûtes.

Toute préparation à base de topique irritant doit être évitée.

La plupart des cas de vascularite photoinduite, s'ils sont traités rapidement comme indiqué plus haut, répondront favorablement et ne nécessiteront pas davantage de soins.

Dans de rares cas, on observera des rechutes qui demanderont plus de soins.

# 5. Les vascularites leucocytoclasiques du canon et du paturon

Bien qu'elles soient souvent décrites, il est assez difficile de savoir s'il s'agit d'une entité propre tant les hypothèses quand au mécanismes sont proches de celles concernant les vascularites photoinduites.

C'est une maladie sporadique de la peau chez les chevaux mais elle est probablement sous diagnostiquée.

Ce sont plus souvent les chevaux âgés qui sont touchés sans prédisposition de sexe.

Les extrémités non pigmentées sont plus fréquemment affectées et la maladie sévit habituellement en été dans les régions ensoleillées.

Bien que cette maladie touche de nombreux chevaux, les Shires et les Clydesdales (races britanniques de chevaux de traits) semblent être plus sévèrement touchés et présenter des formes débilitantes [37].

L'étiologie et la pathogénie demeurent incertaines, mais des dépôts d'IgG et/ou de la portion C3 du complément ont été détectés dans les stades précoces par un test d'immunofluorescence directe dans les vaisseaux affectés.

On a écarté l'hypothèse d'une pénétration percutanée mais le fait que les parties non pigmentées soient impliquées suggère un rôle des ultraviolets.

Cependant cette maladie n'est pas une véritable photosensibilisation.

Les cas cliniques connus à ce jour n'ont pas permis de mettre en évidence d'agent photosensibilisant et la fonction hépatique est habituellement normale.

## a) Signes cliniques

Les signes cliniques correspondent à l'apparition en aigu d'un érythème, de suintements, de croûtes, qui sont clairement limités aux parties blanches de l'extrémités des membres (et plus particulièrement, la face latérale des postérieurs).

Les parties pigmentées des membres sont rarement, voire jamais, affectées.

Ce problème est plus douloureux que prurigineux.

Les érosions, les ulcérations et l'œdème sont plus importants qu'ils n'y paraissent. L'exsudat prend différents aspects et l'élimination des croûtes est assez difficile.



Photo 10 : Vascularite du canon et du paturon d'après [83]

La maladie débute souvent chez les jeunes chevaux, progresse tout au long de la vie de l'animal et se termine souvent par l'apparition de lésions persistantes et une incapacité à se déplacer. Cela apparaît d'abord comme de petites zones, bien démarquées, avec de multiples ulcérations dans le creux du paturon d'un seul ou de plusieurs membres. Ces ulcérations sont couvertes par des croûtes et saignent fréquemment, particulièrement lorsque le cheval est à l'exercice. Initialement ces petites lésions répondent au traitement topique mais souvent on observe des récidives, qui sont chaque fois plus sévères et plus importantes. Ces lésions multiples se rejoignent souvent, formant de larges zones d'ulcération. Il se peut même qu'elles soient chroniquement infectées, produisant alors une quantité importante d'exsudat et engendrant un épaississement important de la peau. Avec le temps, ces lésions s'étendent, allant jusqu'à atteindre la peau jusqu'au genou ou au jarret. Les chevaux sévèrement touchés présentent souvent un gonflement généralisé des quatre membres.

Chez les chevaux plus âgés, affectés chroniquement, cet élargissement des extrémités distales des membres devient permanent et est accompagné par un épaississement de la peau, et l'apparition de larges nodules durs et bien délimités. Ces nodules peuvent devenir très gros (de la taille d'une balle de golf voire plus) et entraîner un problème mécanique car ils interfèrent avec le mouvement.

# b) Etiologie

On a pendant longtemps recherché la cause de ce problème, mettant en doute une origine bactérienne ou fongique ou encore une irritation causée par des plantes ou des toxiques. On a même envisagé l'implication des fanons, car ils conservent l'humidité et par conséquent constituent un milieu idéal, chaud et humide, pour permettre la croissance bactérienne et fongique. Ces dernières années, on a aussi pensé que cette affection était reliée à une photosensibilité car les

lésions étaient plus flagrantes sur les membres blanc (en fait on trouve aussi des lésions sur les membres pigmentés mais elles sont simplement plus difficiles à mettre en évidence)

A la fin des années 1980, le Docteur Stannard de l'université de Davis a fait des analyses microscopiques de ces lésions et les a classées comme « Vascularites Leucocytoclasique du canon et du paturon ».

## c) Diagnostic différentiel

Lors du diagnostic différentiel, on devra inclure dans les hypothèses :

- Une folliculite bactérienne du paturon (due a différentes souches de *Staphylococcus* spp)
- Une dermatophilose (*Dermatophilus congolensis*)
- Une photosensibilisation, spécialement due aux plantes
- Une dermatite actinique (effectuer des tests de la fonction hépatique)
- Un pemphigus foliacé

Tous les chevaux présentant des lésions dermatologiques limitées aux zones non pigmentées doivent subir un test de la fonction hépatique.

### d) Diagnostic de certitude

Pour établir un diagnostic de certitude il faut se fier à l'aspect clinique : l'atteinte de la face latérale des paturons non pigmentés est typique.

Les biopsies sont souvent non spécifiques, à moins qu'elles soient réalisées dans les stades les plus précoces.

L'observation d'une vascularite leucocytoclasique et de nécroses des parois vasculaires associées à de la thrombose ainsi qu'une dégénérescence hyperplasique de l'épiderme sont des signes diagnostiques.

Dans les cas chroniques, une hyperplasie papillomateuse a été rapportée.

#### e) Traitement

L'usage de corticoïdes à dose importante permet une immunosuppresion. L'administration est quotidienne pendant 2 semaines puis on diminue ensuite la posologie sur 4 semaines. L'utilisation de crème émolliente et de kératolytiques tels que l'acide salicy lique peut être utile.

On observe parfois des rechutes occasionnelles pendant, ou peu de temps après, le traitement, nécessitant davantage de corticostéroïdes.

La protection des zones exposées à la lumière, en contenant le cheval en boxe pendant la journée ou en utilisant des bandages, est indispensable.

L'application de crème contenant des antiseptiques, des antibiotiques et des stéroïdes ainsi qu'une protection solaire de niveau +20, peut être utile.

# 6. Les vascularites néonatales

Quelques auteurs et notamment SCOTT et MILLER [104] rapportent le cas de poulains de moins de 4 jours, présentant une affection ulcérative cutanéo muqueuse.

Les signes cliniques progressent sur une période de 10 à 14 jours, touchant la muqueuse orale, les lèvres, les paupières, les naseaux, les pavillons auriculaires, les marges anales, et les extrémités distales des membres.

Tous ces poulains présentent une thrombopénie et une neutropénie. On observe un suintement de ces lésions et la formation de croûtes et elles finissent par cicatriser avec des soins locaux, après une période de 3 à 4 semaines.

Lors de biopsies, l'examen histopathologique montre des hémorragies dans le derme, une vascularite leucocytoclasique et une dermatite nécrosante.

La pathogénie exacte de ce syndrome rare reste incomprise. On suppose que des affections non diagnostiquées, une vaccination ou des administrations de médicaments à la jument lors de la gestation, aient formés des complexes immuns qui ont été transmis au poulain. Certaines poulinières peuvent avoir plusieurs poulains atteints, mais aussi des poulains sains lors des naissances suivantes si on leur administre un autre colostrum que celui de la mère.

Ainsi, les vascularites peuvent avoir une origine primaire comme lors des vascularites photoinduites ou elles peuvent être secondaire à une infection (virale ou bactérienne). Nous retiendrons que la forme la plus fréquente de vascularite reste le purpura hémorragique qui apparaît comme une séquelle d'une affection respiratoire.

Nous venons de voir que les vascularites peuvent avoir des origines variées, mais souvent des signes cliniques assez semblables. Intéressons nous maintenant à la pathogénie des vascularites et aux mécanismes qui entrent en jeu lors de cette affection.

AFFECTION	EPIDEMIOLOGIE	SIGNES CLINIQUES	TRANS MISS ION	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT
Artérite Virale Equine	<ul> <li>Prévalence = 75 %</li> <li>Sou vent subclinique</li> <li>Touche animaux immu nodépiimés</li> </ul>	- hyperthermie jusque 42°C continue ou intermittente - épiphora conjonctivite subictérique à ictérique jetage nasal séreux cedème des membres faiblesse générale avortements	- Contact direct - Sécrétions (salive, sécrétions næales, sperme) - Transmission indirecte (outils souillés, auges)	- Sérologie et séroconversion après 2 lj séroconversion après 2 lj - Test immu nopéroxidase sur biopsies cutanées - Ecouvillon phany ngé ou nasal - Hémoculture	- traitement symptomatique - repos pendant 34 semaines
Anémie Infectieuse	- vinus à ARN - pas très répandu en Europe Occidentale	nraladie non remarquée au début fièvre > 40°C rémittente ou intermittente faiblesse musculaire ictère, congextion des muqueuses pétédies surla langue insuffisance cardiaque après effort appétit diminué	<ul> <li>insecte piqueur +++</li> <li>iatrogène</li> <li>Infection par sécrétion rare</li> </ul>	Test de Coggins entre 10 jours et 2 mois après l'infection	- maladie à déclaration obligatoire - corticoïdes et immunos uppresseurs contre indiqués - pronostic défavorable si aigu
Ehrlichiose	- Ricketsiose - Incidence très bæse - Mortalité rare	- fièvre - anorexie - dépression - ædème - pétédhies sur les muqueuses	- transmis par les tiques	- mise en évidence des inclusions dans les PNN et PNE - PCR	- oxytétracycline 2,4 mg/Kg IV BID
Babésiose	<ul> <li>B equi ≠ B cab alli</li> <li>Régions tropicales et subtropicales</li> <li>France: Méditerranée, Vallée du Rhône, Valléede la Loire et Norman die</li> </ul>	- Fièvre et abattement - ictère - pétédhics - oedèmes - hémoglobinémie - hémoglobinurie	- transmis par les tiques principalement Demacentor nitens	- mise en évidence du parasite dans les hématics - sérologie (fixation du complément)	- acriflavine 0,05 mL/Kg sol à 5% IV - bénéril 3,5 mg/Kg IM -oxytétracydine 10 mg/Kg

DIAGNOSTIC  - mise en évidence de l'agent pathogène par microscopie et grâce à des Ac monoclonaux marqués
DIAGN  mise en évid l' agent path microscopie Ac monoclo Hiagnostic in

Tableau I : Tableau comparatif des différents agents pouvant causer des vascularites



# I. Rappels d'immunologie

Les vascularites correspondent à une hypersensibilité de type III, c'est-à-dire à un excès de production de complexes Ag-Ac précipitants (dépôts tissulaires et/ou vasculaires). Le mécanisme est celui de la réaction d'Arthus (au niveau local) ou de la maladie sérique (au niveau systémique). Revenons à présent sur quelques bases d'immunologie dans le but de mieux comprendre la pathogénie des vascularites, afin de faire le lien avec l'étude étiologique vue précédemment.

### A. L'hypersensibilité de type III

### 1. Une réaction à base de complexes immuns

Elle est également connue sous le nom d'hypersensibilité semi retardée, elle implique la formation et le dépôt de complexes immuns. Ces derniers apparaissent lors de nombreuses réponses immunitaires protectrices et sont ensuite éliminés par phagocytose. Cependant, si leur durée de vie augmente anormalement ou si leur production est excessive, ils peuvent précipiter dans les vaisseaux et/ou les tissus, en entraînant des réactions de nécrose et d'inflammation [106].

La plupart des réactions d'HS3 sont des complications de maladies infectieuses ou parasitaires chroniques, dans lesquelles de grandes quantités d'antigène provoquent une production excessive d'anticorps.

Plus rarement, les réactions d'HS3 sont à l'origine de maladies auto-immunes, quand l'antigène inducteur est un auto-antigène.

### 2. Une réaction inflammatoire

Notons bien que le seul dépôt de complexes immuns n'est pas suivi de lésions cellulaires. Ces lésions sont la conséquence de l'activation d'une réaction inflammatoire et de la sécrétion locale de médiateurs humoraux.

En effet, les complexes immuns provoquent une forte activation du complément, entraînant des phénomènes de cytolyse et provoquant l'accumulation et l'activation de cellules immunocompétentes. Les tissus les plus fragiles sont les reins et les poumons (dépôt des complexes immuns dans les capillaires).

De nombreux processus inflammatoires sont déclenchés par les complexes immuns. Ceux-ci peuvent se lier au complément, entraînant la libération des facteurs C3a et C5a qui ont des propriétés anaphylatoxiques et chimiotactiques. Ils induisent la libération d'amines vasoactives par les mastocytes et les basophiles, avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité vasculaire et un afflux de polynucléaires.

Les complexes immuns peuvent aussi se fixer sur les récepteurs Fc des plaquettes et provoquer leur agrégation, la formation de microcaillots et la libération d'amines vasoactives ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La localisation tissulaire des complexes rend difficile leur phagocytose par les polynucléaires attirés; ces derniers libèrent leurs enzymes lysosomiales au niveau des tissus avec pour conséquence une atteinte tissulaire.

La simple libération dans le sang ou dans le liquide interstitiel de ces enzymes ly sosomiales ne produit pas de réaction inflammatoire car les inhibiteurs sériques les neutralisent rapidement ; par contre, lorsque les phagocytes entrent en contact avec des complexes « piégés » dans un tissu, ces inhibiteurs ne peuvent pas agir et les enzymes peuvent ainsi endommager le tissu.

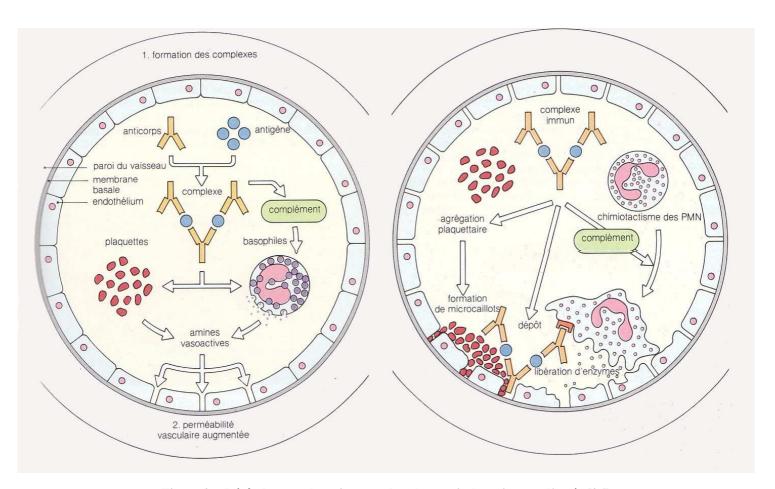


Figure 2 : Dépôt des complexes immuns dans les parois des vaisseaux d'après [96]

La localisation des dépôts de complexes immuns dans des zones particulières de l'arbre vasculaire (bifurcations, embranchements) souligne l'importance des facteurs hémodynamiques dans le développement des lésions.

### 3. Une réaction locale ou systémique

On reconnaît deux types de complexes immuns :

- S'il y a un excès en anticorps, les complexes immuns se forment directement dans le tissu où l'antigène correspondant est présent, engendrant ainsi des lésions inflammatoires de plus en plus importantes lors de contacts répétés et pouvant aller jusqu'à la nécrose : on parle de phénomène d'Arthus.
- S'il y a un excès d'antigènes circulants, il y a formation de complexes immuns solubles dans la circulation qui vont ensuite se déposer dans les vaisseaux de différents organes. On est en présence d'un phénomène généralisé, on parle de maladie sérique.

Rappelons maintenant quelques généralités sur le phénomène d'Anthus qui est le prototype d'une réaction locale d'hypersensibilité semi retardée de type III, puis la maladie sérique qui correspond à une réaction systémique du même type.

### B. Le phénomène d'Arthus

#### a) La découverte du Phénomène d'Arthus

En 1903, Maurice Arthus observe chez le lapin que l'administration par voie sous cutanée (SC) et de façon répétée, à une semaine d'intervalle, de sérum de cheval entraîne à partir de la 3ème ou 4ème semaine l'apparition d'un phénomène inflammatoire local. En quelques heures, dans le site de réinjection, se constituent un oedème et une infiltration cellulaire de la peau.

Si on continue les injections, la réaction devient de plus en plus forte, pour enfin s'accompagner de phénomènes hémorragiques locaux et d'une nécrose tissulaire.

On peut remplacer le sérum de cheval (mélange complexe d'Ag) par des Ag plus simples tels que les albumines sériques hétérologues et l'injection SC révélatrice de l'hypersensibilité par une injection intradermique (ID). Dans ce cas, la papule initiale disparaît rapidement et ce n'est que 1 à 2 heures après, qu'un gonflement plus important se forme localement. La peau devient hyperhémique et peut se parsemer de pétéchies. La zone d'oedème sous cutané ainsi que l'érythème continuent à s'accroître pendant plusieurs heures, puis lentement le phénomène s'estompe.

Comme la réaction apparaît dans l'heure ou les quelques heures qui suivent l'injection, on qualifie cette hypersensibilité (HS) de différée (ou de rapide) pour la différencier de l'hypersensibilité du type anaphy laxie qui est l'hypersensibilité immédiate proprement dite.

Le phénomène d'Arthus décrit au niveau de la peau, peut être reproduit dans n'importe quel tissu, à condition de faire l'injection déclenchante révélatrice dans ce tissu.

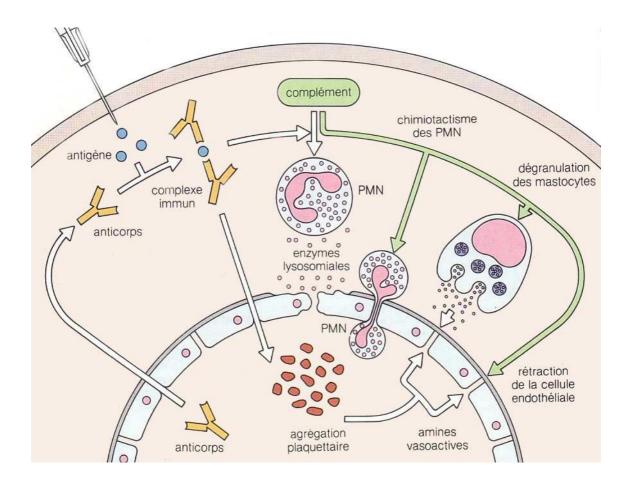


Figure 3: Réaction d'Arthus d'après ROITT [85]

# b) La réaction d'Arthus, un phénomène initial spécifique d'origine immunologique

#### (1) Intervention d'Ac circulants

Le phénomène d'Arthus est en rapport avec un mécanisme immunologique dont le support est constitué par des Ac précipitants. Ainsi, l'intensité et la durée de la réaction varient-elles avec le taux de ces Ac. Enfin, le phénomène d'Arthus passif peut être obtenu avec des Ac purifiés homologues ou hétérologues, mais non avec un sérum provenant d'un animal sensibilisé dont les Ac ont été éliminés (précipitation, immuno-adsorbtion).

Des Ac libres et circulants sont en cause, ce que met bien en évidence l'expérience de Bénacerraf et Kabat qui injectent par voie IV le sérum d'animaux sensibilisés à des animaux indemnes, puis en ID l'Ag en un seul ou en plusieurs endroits. La quantité d'Ag reçue est donc multipliée par le nombre d'injections.

Lorsque les auteurs font plusieurs injections de l'Ag dans différents sites, ils notent que l'intensité des phénomènes d'Arthus diminue au niveau de chaque point d'injection avec le nombre de ces injections. Avec un nombre élevé, les réactions peuvent même ne plus être visibles. Cette expérience montre que les Ac en cause sont circulants.

En effet, dans le cas d'une seule injection d'Ag, ils peuvent s'accumuler localement en quantité suffisante pour donner une réaction patente.

Au contraire, si ces Ac se répartissent en plusieurs endroits au niveau des injections multiples d'Ag, dans chacune de ces zones, les Ac sont à un taux insuffisant pour provoquer une réaction d'Arthus macroscopiquement appréciable.

### (2) Intervention de complexes Ag/Ac insolubles

On a noté que l'injection à des animaux de complexes antigène-anticorps préformés ne reproduisait pas systématiquement la maladie sérique à complexes immuns telle qu'elle est décrite typiquement. Cela suggère qu'un élément essentiel est nécessaire à la mise en place de cette pathologie.

Cochrane [19, 20] a démontré que des complexes immuns préformés pouvaient causer des dépôts dans les parois des veinules d'un cochon d'Inde, si des agents entraînant une vasodilatation étaient administrés simultanément.

Par ailleurs, un prétraitement des animaux avec des antihistaminiques qui préviendraient l'augmentation de perméabilité vasculaire permet aussi de prévenir le dépôt de complexes immuns.

Le rôle des complexes Ag/Ac insolubles dans la constitution des lésions du phénomène d'Arthus, est mis en évidence en injectant un complexe Ag/Ac produit in vitro, directement dans la peau de l'animal naïf.

L'activité du complexe Ag/Ac formé in vitro dépend de la possibilité pour ce complexe de former un réseau, donc de la valence de l'Ag et des quantités respectives d'Ag et d'Ac entrant dans la composition du complexe.

Les plus actifs des CI sont ceux formés en léger excès d'Ac, donc qui précipitent.

# c) La réaction d'Arthus, des phénomènes secondaires réactionnels inflammatoires non spécifiques

#### (1) Description des phénomènes

Le caractère oedémateux et hémorragique de la réaction d'Arthus suggère que l'action des complexes Ag/Ac s'exerce au niveau des vaisseaux cutanés. Cela est confirmé par l'étude chronologique de la réaction, soit en examinant in vitro des coupes histologiques de lésions traitées par des Ag ou des Ac marqués, soit in vivo en employant des chambres transparentes implantées dans l'oreille du lapin ou dans des tissus vascularisés transparents tels que le mésentère du cobaye ou la poche juguale du hamster.

Quelques minutes après l'injection, l'Ag partiellement libre et partiellement combiné aux Ac, se localise autour des vaisseaux où l'on trouve ensuite des quantités croissantes de complexes Ag/Ac et complément. Ceux-ci sont dans les parois des petits vaisseaux de la région, principalement entre les cellules endothéliales et la lame basale.

Ces cellules endothéliales, grâce à leurs récepteurs pour le C3a, C4a, C5a et le Fc des IgG, vont être activées par les CI et fixer les leucocytes.

Ces différentes interactions incitent les cellules endothéliales à sécréter des facteurs à propriétés procoagulantes et à exprimer ou hyper-exprimer des molécules d'adhésion sur lesquelles se fixent plaquettes et leucocytes. (LTB4 = Leucotriène B4 et PAF = Platelet Activating Factor)

Ainsi, le LFA1 (Lymphocyte function associated antigen 1) des plaquettes se lient aux ICAM (immunocellular adhesive molecule) des cellules endothéliales, ce qui peut entraîner une fusion entre ces 2 types cellulaires.

Différents facteurs (dont C3a, C5a et C6 b-7) provoquent une forte contraction des cellules endothéliales qui vont saillir dans la lumière des vaisseaux et laisser un espace entre-elles, découvrant ainsi le sous-endothélium.

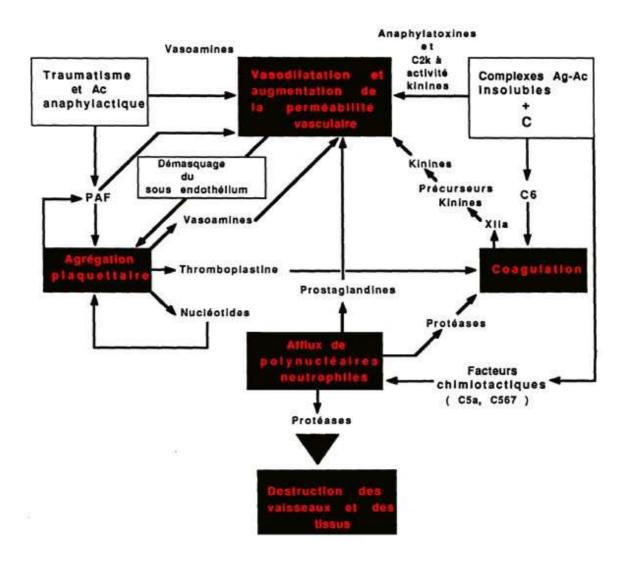
Lorsque les plaquettes atteignent cette zone sous-endothéliale, se produisent les principaux phénomènes de coagulation dépendant des plaquettes.

De plus, très précocement, des leucocytes vont affluer dans cette zone et phagocyter les complexes Ag/Ac (notamment sous-endothéliaux). Les PN, attirés sur place par les facteurs chimiotactiques résultant notamment de l'activation du C, vont se fixer sur les cellules endothéliales.

Les PN traversent les capillaires par diapédèse, mais ils détruisent la lame basale et la lamina elastica inteme des plus gros vaisseaux. De cette façon, les PN et les autres éléments du sang vont sortir des vaisseaux et former un infiltrat à PN prédominants.

Le thrombus, associé à une vasodilatation des vaisseaux en amont, aggrave l'extravasation. On obtient ainsi un ralentissement dans les capillaires et les veines en 15 min, puis un oedème macroscopique en 1 à 2 heures, enfin des phénomènes hémorragiques par rupture des veinules sous-jacentes à la thrombose totale. Lorsque ces thromboses sont suffisamment importantes pour produire l'arrêt circulatoire dans une zone assez étendue de tissus, cette région se nécrose. Hémorragie et nécrose sont apparentes macroscopiquement en 6 à 10 heures. L'infiltration granulocytaire est maximum en 12 à 48 heures. Après ce laps de temps, on voit apparaître des cellules macrophagiques (toujours en très faible pourcentage par rapport aux PN) qui persistent plusieurs jours jusqu'à la revascularisation et la régénération de la région atteinte. Des éosinophiles sont également présents. Au bout de 24 à 48 heures, la majorité des complexes Ag/Ac a été éliminée. Les seuls qu'on peut encore rencontrer, sont situés dans les PN et les macrophages.

Le point de départ du phénomène d'Arthus est donc une lésion des vaisseaux par des complexes Ag/Ac. Tous les autres phénomènes qui en dérivent (dépôt de plaquettes et de fibrine, infiltration par les leucocytes, hémorragie et nécrose), responsables de l'apparition macroscopique de la réaction d'Arthus sont non spécifiques et peuvent être provoqués par toute agression de la paroi des vaisseaux cutanés (brûlures, traumatismes, substances chimiques irritantes etc...).



# (2) Rôle des facteurs de la coagulation dans la constitution des lésions du phénomène d'Arthus

Comme l'une des étapes du phénomène d'Arthus est la formation d'un thrombus progressivement croissant, le phénomène d'Arthus peut être inhibé ou réduit par un traitement anticoagulant, par exemple à l'aide d'héparine, avant la réinjection de l'Ag.

La coagulation est mise en oeuvre par différents mécanismes : activation des cellules endothéliales, agrégation des plaquettes, libération de protéases par les PN et production de facteurs accélérateurs de la coagulation.

# (3) Rôle du Complément dans la constitution des lésions du phénomène d'Arthus

L'intervention du complément (C) dans le phénomène d'Arthus est attestée par les constatations suivantes :

- Des animaux décomplémentés expérimentalement "in vivo" (injection de gammaglobulines agrégées, ou de venin de cobra) ou génétiquement déficients en certains facteurs du C n'ont plus de réaction d'Arthus. Cette inhibition persiste aussi longtemps que le taux de C reste bas. Si l'on administre du sérum frais riche en C à ces animaux, on voit se développer le phénomène d'Arthus très rapidement dans la zone où avait été au préalable injecté l'Ag sans succès.
- Avec des sérums marqués anti-facteurs du C, on constate que ces facteurs (essentiellement ceux de la voie directe) s'accumulent au niveau des complexes Ag/Ac qui infiltrent les parois vasculaires.
- Au cours du phénomène d'Arthus, le taux du C circulant diminue transitoirement.

La participation prépondérante du C dans le phénomène d'Arthus implique que les Ac responsables de ce phénomène activent le C par la voie directe. D'ailleurs, le fragment F(ab')2 provenant d'IgG est incapable de fixer le C et de provoquer un phénomène d'Arthus. Cependant, les Ac de l'anaphylaxie, que nous avons vu précédemment, bien que ne fixant pas le C, participent aux phases initiales du phénomène d'Arthus, en entraînant le déversement par les mastocytes de substances vasoactives dont le PAF. Celui-ci, en agrégeant les plaquettes, provoque leur lyse avec libération de leur contenu en vasoamines. Or, ces dernières et les médiateurs produits par les mastocytes, augmentent la perméabilité capillaire et favorisent le phénomène d'Arthus en permettant l'accumulation rapide d'une grande quantité d'Ac fixant le C dans la zone où a été injecté l'Ag.

En plus des Ac de l'anaphylaxie, d'autres facteurs peuvent jouer le même rôle. Ainsi, le microtraumatisme constitué par l'injection de l'Ag, augmente la perméabilité vasculaire et permet la rencontre rapide entre l'Ag introduit localement et l'Ac circulant. Enfin, la libération des anaphylatoxines C3a et C5a après activation du C aboutit au même résultat, mais un peu plus tardivement.

Le C, en dehors de cet effet favorisant l'arrivée des Ac, intervient comme élément inflammatoire par les facteurs chimiotactiques C3a, C5a et le complexe C567 (C5a est plus chimiotactique que C3a qui est plus anaphylatoxique), et accélérateur de la coagulation par le C6 activé.

# (4) Rôle des polynucléaires dans la constitution des lésions du phénomène d'Arthus

Ce rôle, fortement évoqué par l'aspect histologique des lésions, apparaît comme essentiel lorsqu'on étudie le phénomène d'Arthus chez des animaux ay ant subi une déplétion expérimentale en poly nucléaires (PN).

L'élimination des leucocytes par les rayons X, le benzène, les moutardes à l'azote ou par des Ac antiPN, inhibe la réaction d'Arthus.

Quand on essaye de produire le phénomène d'Arthus pendant la période où les PN sont en petit nombre ou absents, il n'y a que les premières phases de la réaction qui se manifestent : formation du complexe Ag/Ac localisé dans les parois des vaisseaux et activation du C, mais il y a peu de thrombi plaquettes-leucocytes et pas de nécrose vasculaire.

Les complexes sont par la suite lentement éliminés des espaces tissulaires par les macrophages, mais ils persistent dans la paroi des vaisseaux jusqu'à réapparition des PN. Si des PN sont introduits avant leur réapparition spontanée, il va y avoir une rapide thrombose et une brutale réaction inflammatoire. La paroi des vaisseaux est alors envahie par ces cellules qui vont phagocyter les complexes Ag/Ac et l'on va voir se constituer une nécrose segmentaire de ces vaisseaux.

Donc, l'invasion des tissus par les PN apparaît comme responsable des dommages ultimes produits dans les parois vasculaires.

Les PN ont, au début, une action bénéfique : celle de capter et de détruire les complexes Ag/Ac. Malheureusement, ces PN vont ensuite déverser les protéases de leurs ly sosomes dans les tissus avoisinants. Cette libération sera d'autant plus massive que les complexes seront fixés sur une surface étendue (lame basale) non phagocytable.

L'action de ces enzy mes sur les tissus (notamment la lame basale et le reste de la paroi des vaisseaux) est optimale si le pH du milieu est acide, ce qui est le cas (la circulation étant ralentie, le métabolisme se fait par gly coly se anaérobie très acidifiante). Le résultat de ce phénomène est une vascularite nécrosante.

L'élastase, la protéinase 3 et la cathepsine G des PN déversées au contact des lames basales (notamment celles des glomérules rénaux) se fixent à leur niveau car les lames basales sont des polyanions, et les enzymes des cations. La lame basale est alors gravement dégradée.

Comme les enzymes précédentes, la myéloperoxydase des PN a la capacité de se lier aux lames basales. Elle y produit l'activation du système H202-halide qui devient agressif pour les tissus et, de plus, rend fonctionnelles des métalloprotéinases inactives (collagénase et gélatinase).

### C. La maladie sérique

Elle est également connue sous le nom de maladie à complexes immuns circulants (CIC).

Elle est définie par l'ensemble des réactions survenant après administration de sérum xénogénique. Elle est apparue comme une complication de la sérothérapie notamment antidiphtérique.

Si son intérêt clinique a diminué depuis que la sérothérapie xénogénique est tombée en désuétude, son intérêt demeure important sur le plan théorique par le modèle de la maladie aiguë à complexes immuns qu'elle réalise.

Toute production d'anticorps s'accompagne pendant quelques jours de la présence dans le sang de complexes immuns. Ces complexes immuns sont constitués d'un mélange, en proportion variable, de molécules d'antigène et d'anticorps.

Dans les premiers jours, les complexes sont en excès d'antigène, puis après quelques jours en excès d'anticorps.

Certains complexes immuns peuvent se révéler pathogènes et induire diverses lésions dans les vaisseaux et les tissus.

C'est une maladie systémique caractérisée par la présence de CIC (de faible poids moléculaire) ne se formant qu'en excès d'Ag. Ces complexes circulants vont se loger dans les organes filtres et notamment le rein, les artérioles, les poumons et les articulations, provoquant ainsi des glomérulo-néphrites, des artérites, des polyarthrites, et des alvéolites.

Quand les CIC sont embolisés, il y a activation du complément et libération de substances phlogogènes, à savoir C3a et C5a, qui jouent un rôle chimiotactique sur les PNN, qui à leur tour libèrent leurs enzymes lysosomiales à l'origine des lésions observées.

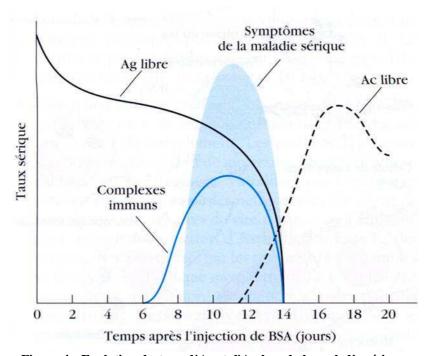


Figure 4 : Evolution du taux d'Ac et d'Ag lors de la maladie sérique

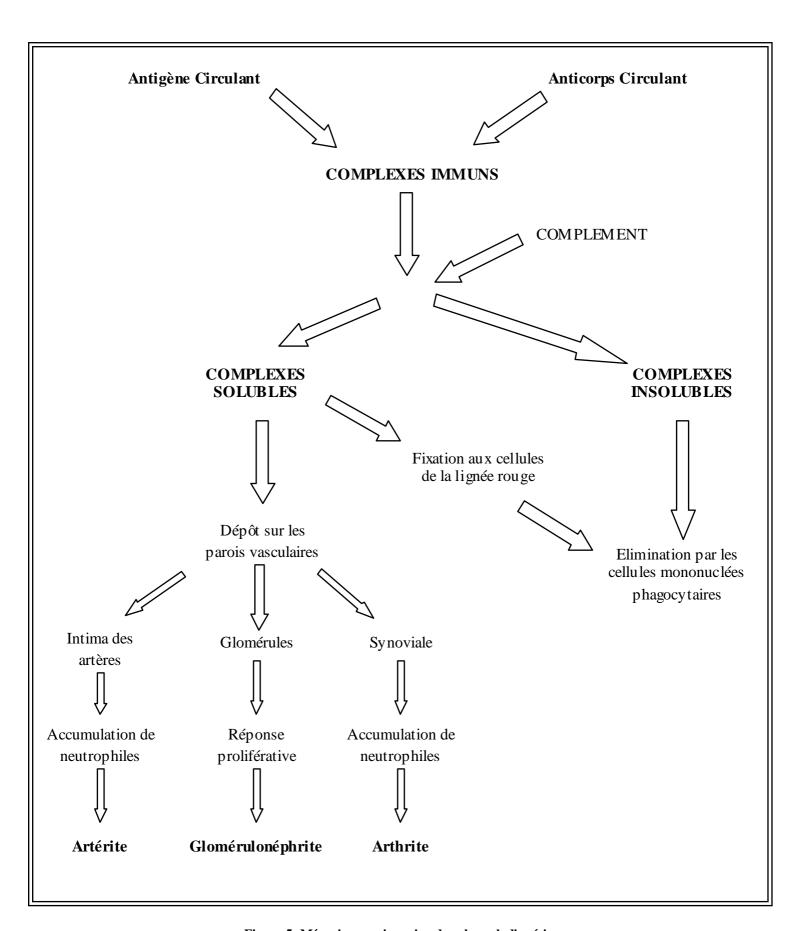


Figure 5: Mécanismes mis en jeu dans la maladie sérique

### II. Pathogénie des vascularites

### A. Données historiques

La question de l'étiologie a été évoquée pour la première fois dans la 2ème moitié du XIXème siècle. La première suggestion était de dire que la maladie provenait du développement d'une toxine d'origine inconnue, produite très lentement dans le tube digestif (Hentwig 1846, repris par Schmidt en 1918 [100]) En conséquence de cette hypothèse, de nombreux médicaments agissant sur l'intestin ont été administrés par voie orale avec pour espoir de combattre l'agent responsable de la maladie à son site de production, et ainsi prévenir son absorption dans la circulation.

De la même manière, d'autres ont pensé que la maladie était due à une substance toxique, de nature inconnue, présente dans le sang ou les organes. Ainsi, Dierckerhoff (1887) utilisa l'iodine par voie intratrachéale dans l'espoir de neutraliser l'«hypothétique poison». Cette idée a aussi mené à l'administration de nombreux composés iodés, bien que leur efficacité n'était pas incontestée [100].

# 1. Les vascularites, des maladies non contagieuses

Hering et Haubner (tous les 2 cités par Hutyra et co. [59]) ont montré que la maladie ne pouvait pas être transmise d'un animal affecté à un animal sain par l'inoculation de diverses sécrétions et de sang. De plus, Arloing (cité par Hutyra [58]) a démontré que la transmission de l'agent infectieux ne faisait pas suite à une transfusion directe de sang. Par ailleurs, on savait que la pathologie était souvent secondaire à d'autres infections de types variés.

Par conséquent, Dieckerhoff (1887) a suggéré que cette pathologie était le résultat de la production d'une toxine par un micro-organisme dans le pus ou la partie nécrotique laissée lors de l'infection primaire.

# 2. Les vascularites, des affections liées aux Streptocoques

Le travail de Lignières (1895) a montré que, bien que les streptocoques n'engendraient pas directement la maladie, ils lui étaient souvent associés.

Mouilleron et Rossignol (1898) ainsi que Cormier (cité par Hutyra et co. [58]) ont aussi montré que les streptocoques étaient concernés.

La preuve principale apportée par l'Ecole Vétérinaire Française pour montrer l'importance des streptocoques dans cette affection, semble être basée sur l'affirmation que le sérum antistreptococcique est efficace pour lutter contre cette maladie.

Taubitz (1936) a aussi réussi, et ce malgré quelques échecs, à traiter cette affection grâce à un sérum contre *Streptococcus equi*. Parallèlement, dans certains cas les sulfamides ont été annoncés comme efficaces contre cette affection. Une revue totale des travaux bactériologiques conduits principalement en France à la fin du XIXème siècle a été publiée par Drouin (1906)

# 3. Les vascularites, des affections agissant sur les vaisseaux sanguins

Cadéac (cité par Hutyra et co. [59]) considère cette affection comme une intoxication qui se produit chez les animaux débilités, comme le résultat d'une toxine vasodilatatoire produite par différentes bactéries.

Hutyra et co. [58] ont suggéré que cette affection était éventuellement due à des dommages des parois des vaisseaux sanguins par une toxine circulatoire qui réduirait leur élasticité et leur résistance. Ceci a aussi été suggéré par Bemelmans (1935), qui croy ait que la toxine était élaborée par un diplo streptocoque, qui a une action neurotropique, causant une atonie des nerfs vasomoteurs ce qui engendre une dilatation des vaisseaux sanguins et des hémorragies.

### 4. Les vascularites, des réactions anaphylactiques

Bien que quelques unes des expressions utilisées dans ces travaux anciens ont peu ou pas de sens et ne donnent pas de définition précise, leurs conclusions générales semblent affirmer qu'il s'agit d'une maladie causée par une toxine bactérienne (probablement de streptocoque), élaborée sur les sites nécrotiques ou en présence de pus, résultant d'une infection primaire, qui pénètre dans la circulation et altère le fonctionnement normal des parois vasculaires.

Plusieurs personnes ayant travaillé sur cette maladie ont pensé qu'elle était de nature anaphylactique. Ceci a notamment été suggéré par Marek, Ritzenthaler et Greig (tous les 3 cités par Hutyra et co. [58], Scheltenkow (1935) et Davies (1946))

Marek a réussi à reproduire ce mécanisme expérimentalement en injectant une série d'extraits streptococciques un mois après une série de doses sensibilisantes.

Cependant, Schmidt (cité par Hutyra et co. [59]) bien qu'incriminant lui aussi une toxine bactérienne, affirme qu'un contact répété avec la toxine n'est pas nécessaire.

Ritzenthaler a reproduit cette infection, de la même manière que Marek, en injectant du blanc d'œuf, il a ensuite transmis l'infection d'un animal infecté à un autre qui ne l'était pas. Ce travail est intéressant, bien que contradictoire aux trouvailles de Hering et Haubner.

Malheureusement, ces résultats sont mentionnés sans plus de détail par Hutyra et co. qui ne donnent pas d'informations sur la méthode employée pour la transmission.

Il est possible que cela soit les transfusions répétées provenant du cheval affecté qui aient entraînées la transmission de la maladie.

Le cas clinique de Gooch (1937) confirme cela, en effet, il traite d'un poulain qui a contracté la maladie après avoir tété sa mère infectée, ceci pouvant confirmer une transmission passive.

Scheltenkow (1935) décrit un problème dans le sérum des chevaux, et là encore, c'est l'hypothèse d'une maladie d'origine anaphy lactique qui est retenue.

Davies (1946) considère cette pathologie comme anapohylactoïde et comme étant probablement due à une libération d'histamine

# 5. <u>Les vascularites, des affections qui touchent les parois</u> vasculaires

King (1949) [62] tire comme conclusions de ses observations anatomopathologiques et histologiques que des dommages causés à l'endothélium des capillaires engendrent une perméabilité anormale aux colloïdes du plasma, et que cela constitue un point important de la pathogénie du purpura hémorragique.

A quel point les dommages sur l'endothélium sont ils importants et quelles parties du corps sont touchées ?

Dans son étude [62], King a pu observer macroscopiquement de l'œdème au niveau des fascias sous cutanés, dans la cavité péritonéale, dans la graisse péricardique, les fascias intermusculaires, la paroi stomacale, la paroi duodénale.

A cela se rajoute les observations microscopiques qui ont aussi révélé la présence d'œdème dans les muscles squelettiques, dans les poumons, dans la sous-séreuse du petit intestin, dans la capsule de la rate. On peut raisonnablement affirmer que typiquement, l'œdème est généralisé à l'ensemble de l'organisme.

L'estimation de la sévérité des dommages au niveau de l'endothélium des capillaires est un problème purement biochimique

Harvey et Marchant (1949) ont examiné un échantillon du fluide dû à l'œdème et ils ont montré que les petites molécules telles que l'albumine avaient passé l'endothélium assez facilement, alors que les plus grosses molécules comme les globulines n'avaient traversé l'endothélium qu'en petite quantité. Ces résultats confirment que l'endothélium a été endommagé mais ne permet pas d'établir une conclusion à propos de la sévérité des lésions.

Ne pouvant répondre quant à la sévérité des lésions, il est difficile de dire à quel point cela intervient dans la pathogénie.

King [62]a envisagé de rattacher la pathogénie du purpura hémorragique à celle que l'on retrouve dans un grand groupe contenant pourtant des pathologies très différentes (Moon 1944) telles qu'un traumatisme extensif, les urgences abdominales comme les volvulus intestinaux et les intoxications métaboliques. Dans toutes ces pathologies, le problème commence par des dommages sévères et étendus au niveau de l'endothélium des capillaires à cause d'une toxine visant les capillaires, entraînant ainsi une perméabilité anormale aux colloïdes du plasma. Les événements qui suivent ce dommage initial s'organisent de la façon suivante : perturbation de l'équilibre hydrique, formation d'oedèmes et effusions dans les cavités séreuses, hémoconcentration et réduction du volume sanguin circulant, distribution sanguine aux organes vitaux aux dépends des autres organes, tendance à une insuffisance de compensation. Ces problèmes circulatoires engendrent davantage de dommages sur l'endothélium des capillaires du fait de l'anoxie, la relaxation de l'endothélium des capillaires entraîne une congestion capilloveineuse, une stase, la dissolution des parois des capillaires donne des pétéchies et des ecchy moses, ce qui aboutit à des problèmes circulatoires avancés voire fatals.

Si l'on considère la nécropsie et l'histologie seules, cette hypothèse de pathogénie semble convenable. Par ailleurs, pour rentrer dans ce groupe, Moon (1944) affirme que la pathologie doit être accompagnée d'œdème, d'effusions dans les séreuses, d'hémorragies, et de congestion capillo veineuse, ce qui correspond à beaucoup de points communs avec le purpura équin.

Cependant, pour certaines raisons on peut penser que tous les cas de purpura hémorragique ne suivent pas cette pathogénie.

En effet, alors que la plupart des trouvailles nécropsiques et histologiques lors de purpura rassemblent les caractéristiques données par Moon (1944), certains cas plus rares n'ont rien en commun avec le schéma donné.

Dans le groupe que définit Moon (1944) l'insuffisance rénale est une complication très commune mais ce n'est apparemment pas le cas pour le purpura hémorragique.

A moins qu'il y ait eu une hémorragie considérable, tous les cas de Moon sont caractérisés par une hémoconcentration fluctuante mais définie, alors que pour le purpura, l'hémoconcentration est possible mais une anémie sévère est bien fréquente. (Biggers et co. 1949 [5])

Cette dernière objection montre que tous les cas de purpura hémorragique ne peuvent pas avoir une pathologie telle que celle décrite plus haut.

Probablement que dans le purpura hémorragique, la pathologie diffère car même si l'endothélium des capillaires est endommagé très largement, il n'est pas aussi endommagé que dans le groupe de Moon. Cependant, on ne peut pas exclure que, dans certains cas de purpura, la pathogénie agisse de la même manière.

La conclusion que fait King (1949), à savoir que l'endommagement de l'endothélium des capillaires est un facteur important dans la pathogénie du purpura hémorragique chez les équidés, introduit un autre problème : quelle est la cause de cette endommagement ? [62]

### B. Autres hypothèses sur la pathogénie des vascularites

Initialement, on a aussi pensé qu'une toxine était libérée par *Streptococcus equi*, la streptolysine O, causant des dégâts sur les parois vasculaires ce qui conduisait à des hémorragies et de l'œdème des tissus adjacents.

Une deuxième théorie suggère qu'il s'agit d'un désordre de type hypersensibilité de type I (réaction anaphylactique) et /ou hypersensibilité de type III (phénomène d'Arthus).

Une autre théorie suggère qu'il s'agit d'une hypersensibilité de type II (cytotoxicité) et que l'anémie initiale est due à une hémolyse auto immune.

# C. Connaissances actuelles sur la pathogénie des vascularites

A côté d'une atteinte directe de la microcirculation par un agent infectieux (emboles septiques), différents mécanismes peuvent provoquer des lésions inflammatoires, immunologiquement induites, dans la paroi vasculaire.

La physiop athogénie des vascularites repose sur des mécanismes à médiation immune. Les vascularites mettent en jeu initialement un antigène, un anticorps et l'activation complémentaire.

C'est la formation de complexes immuns qui active la cascade du complément, engendrant une réponse inflammatoire aiguë.

La veinule post capillaire est le siège de phénomènes complexes qui mettent en jeu les inter relations leucocytes/cellules endothéliales. La synthèse, par les neutrophiles et les cellules endothéliales, de médiateurs de l'inflammation active le complément, libère des radicaux libres de l'oxygène et des enzymes protéolytiques, ce qui résulte en une nécrose tissulaire.

Si des vaisseaux de taille variable peuvent être atteints par le processus inflammatoire, la cellule endothéliale de la veinule post capillaire est la cible initiale de la plupart des vascularites leucocytoclasiques.

### 1. Les vascularites, une affection à complexes immuns

Le ou les antigènes initiateurs d'une vascularite sont, la plupart du temps, indétectables au moment où la vascularite s'exprime cliniquement.

De nombreux antigènes exogènes, ce qui inclut les organismes infectieux (bactéries, virus, agents fongiques), les médicaments et les vaccins, peuvent engendrer des vascularites à complexes immuns.

De même, des antigènes endogènes, comme décrit dans le lupus érythémateux systémique chez l'Homme et l'arthrite rhumatoïde, peuvent engendrer des vascularites à complexes immuns suite à la formation d'anticorps anti antigènes du soi.

Des dépôts d'IgG, IgM, de C3, de C4 et de C1q sont identifiables à l'intérieur et autour des vaisseaux par technique d'immunofluorescence directe.

L'IgM est la seule immunoglobuline constamment associée au C3. Ceci peut être expliqué par le fait que les réactifs immunologiques ne persistent que pendant une courte période dans les vaisseaux. [15]

La mise en évidence de complément et d'immunoglobulines dépend du moment où la biopsie est réalisée et n'est pas spécifique des vascularites.

Les complexes immuns liés à la présence d'un antigène restent solubles et circulants jusqu'à ce que les turbulences du flux, aux bifurcations vasculaires, ou des substances vasoactives favorisent leur dépôt sur les parois vasculaires. [25]

Des complexes immuns solubles s'accumulent dans les parois des vaisseaux, ensuite le complément est activé, on observe un chimiotactisme des granulocytes ainsi qu'un relargage d'enzymes lysosomiales, tout ceci aboutissant à une nécrose des parois vasculaires.

Il faut toutefois noter que dans certaines vascularites infectieuses, l'agent infectieux lui-même, par son tropisme vasculaire, est responsable directement des lésions.

### 2. Les vascularites, une réaction d'hypersensibilité

Il existe de nombreux arguments, que ça soit chez l'Homme ou chez les animaux, plaidant en faveur de l'intervention d'un phénomène d'Arthus ou d'une maladie sérique dans les vascularites.

Les complexes immuns deviennent insolubles en excès d'anticorps (phénomène d'Arthus) et sont solubles en faible excès d'anticorps (maladie sérique).

Ce sont les complexes solubles, donc circulants, qui sont responsables des vascularites.

Ils se fixent sur les parois vasculaires sous l'effet de la stase (ce qui permet de comprendre leur localisation au niveau des membres), des remous sanguins à la bifurcation des vaisseaux et grâce à la synthèse de substances vasoactives à partir des polynucléaires basophiles.

Au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires, des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et pour la fraction C3b du complément permettent la fixation des complexes immuns.

Les diverses fractions du complément ainsi activées génèrent des facteurs chimiotactiques, les anaphylatoxines C3a, C5a qui attirent les polynucléaires neutrophiles et basophiles.

Les basophiles riches en histamine augmentent la perméabilité vasculaire et permettent aux complexes immuns et aux leucocytes de migrer à travers la paroi des vaisseaux. Les neutrophiles sont activés par la liaison de leurs récepteurs aux complexes immuns.

Une fois activés, les neutrophiles polymérisent l'actine et rigidifient leur membrane cellulaire. Ils sont alors capables de relarguer des enzymes protéolytiques, spécialement des collagénases et des élastases, ainsi que des radicaux libres qui endommagent les parois vasculaires et les tissus périvasculaires.

D'autres mécanismes sont également responsables de nécrose vasculaire.

Le complexe d'attaque membranaire (C5-9) du complément joue un rôle majeur dans l'altération des cellules endothéliales.

Des lymphocytes T peuvent également exercer un rôle cytotoxique direct contre les cellules endothéliales en association avec le mécanisme de cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC = antibody dependant cellular cytotoxicity).

Des complexes immuns, formés d'un léger excès d'antigènes, se déposent sur les parois des vaisseaux sanguins dans les régions où la perméabilité est plus importante.

La libération par les plaquettes d'amines vasoactives ou des IgE complexées à des mastocytes sont les causes les plus probables d'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Le facteur d'activation plaquettaire pourrait lui aussi jouer un rôle.

Le dépôt d'immuns complexes, activés par le complément, entraîne la formation de la portion C5a, qui est agent chimiotactique pour les neutrophiles.

L'infiltration de neutrophiles libère des enzymes lysosomiales et d'autres enzymes cytoplasmiques, telles que l'élastase et la collagénase, qui endommagent directement les parois vasculaires.

On observe alors une fuite de la paroi vasculaire et la lumière est compromise, ce qui engendre un œdème, des hémorragies, une thrombose et une ischémie dans les tissus irrigués.

En dehors de la nécrose des parois vasculaires, les vascularites entraînent un dysfonctionnement vasculaire caractérisé par une augmentation de la vasoconstriction et la formation d'agrégats plaquettaires ce qui contribue à l'ischémie vasculaire [90].

L'endothélium endommagé libère de l'endotheline, qui est un polypeptide qui cause la contraction de la musculeuse sous jacente, et produit moins de substance dilatatoire telles que le facteur endothélial de relaxation.

L'atteinte des parois vasculaires entraîne aussi une diminution de la production de prostacy cline, qui sert habituellement à maintenir une vasodilatation et une non réactivité plaquet taire.

Par conséquent, le dysfonctionnement endothélial contribue à amplifier le dysfonctionnement vasculaire dû à la vascularite elle-même.

# 3. Les vascularites, des affections déclenchées par l'expression de molécules d'adhésion et la synthèse de cytokines

Les molécules d'adhésion et les cytokines relarguées par les cellules endothéliales et les polynucléaires activés sont un facteur clé de la phase d'induction des vascularites.

Les molécules d'adhésion constituent un vaste groupe de ligands/récepteurs à la surface cellulaire dont le rôle est d'induire des interactions cellules/cellules et cellules/matrice extracellulaire.

Les molécules d'adhésion interagissent d'une façon séquentielle pour permettre aux polynucléaires neutrophiles de migrer en dehors des vaisseaux.

La première étape est le roulement des neutrophiles sur l'endothélium vasculaire, suivi d'un arrêt des neutrophiles, puis d'une adhésion ferme.

Le roulement des neutrophiles est sous la dépendance des sélectines P et E. Sialyl Lewis X et sélectine L présents à la surface des neutrophiles sont les ligands des sélectines P et E.

L'histamine synthétisée par les basophiles recrutés par l'activation complémentaire, favorise le roulement leucocytaire au niveau des veinules post capillaires en favorisant l'expression de la sélectine P.

La sélectine P contenue à l'intérieur des corps de Weibel-Palade est transloquée vers la surface de la cellule endothéliale grâce à la thrombine et aux fractions complémentaires C5b-9, alors que le  $TNF\alpha$  et l'IL1 induisent l'expression de la sélectine E. L'expression de la sélectine E culmine entre 4 et 6h après stimulation et disparaît après 24h.

Il est possible de préciser la séquence des événements grâce à l'injection intra cutanée d'histamine. En quelques minutes après l'injection, se produisent une adhésion des complexes d'Igs, puis un dépôt de complément et enfin, l'expression de sélectine E.

L'adhésion leucocytaire à la cellule endothéliale induit un remaniement de l'actine du cytosquelette sous l'effet de la sélectine E.

L'adhésion par les sélectines est rapidement remplacée par une interaction forte médiée par ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) et VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1).

Enfin, PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) joue un rôle clé dans l'initiation de la migration inter endothéliale leucocytaire. PECAM-1 joue le rôle de fermeture éclair moléculaire qui permet la progression des leucocytes dans l'espace inter endothélial avec un minimum de fuites de solutés et en dissociant les jonctions adhérentes par un mécanisme encore inconnu.

# 4. <u>Les mécanismes à médiation anticorps : rôle dans les</u> vascularites

Des mécanismes à médiation anticorps seraient impliqués dans les vascularites, mettant notamment en jeu les anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), les anticorps anticellules endothéliales et les anticorps anticardiolipines (ACA).

### 5. La mort cellulaire par apoptose dans les vascularites

La mort cellulaire par apoptose intervient dans la physiopathologie des vascularites en plus du phénomène de leucocytoclasie.

La mort cellulaire par apoptose concerne à la fois les neutrophiles et les cellules endothéliales.

La mort cellulaire résulte de l'exposition brève des neutrophiles à certains agents comme l'oxyde nitrique (NO) et l'IL8.

L'activité NO synthase inductible est détéctable dans les infiltrats périvasculaires et dans les cellules endothéliales au cours des vascularites.

L'apoptose des cellules endothéliales peut également être induite par la protéinase 3 à sérine et l'élastase des polynucléaires neutrophiles.

### 6. Guérison des vascularites

La résolution spontanée des vascularites est habituelle dans les vascularites à IgG alors que les vascularites à IgA comportent plus fréquemment une évolution chronique avec atteinte rénale.

La résolution des lésions est liée à la prédominance au sein des tissus, de cytokines anti inflammatoires, parmi lesquelles l'inhibiteur d'IL1, TGFβ1, PGE2 et IL10.

Le TGF\(\beta\)1 inhibe la production d'IL8 et emp\(\hat{e}\)che \(\delta\)galement la migration des neutrophiles en dehors de l'espace vasculaire.

La présence d'IL10 induit un effet suppresseur naturel des réponses inflammatoires cutanées.

### 7. Chronicité des vascularites

Les vascularites peuvent avoir une évolution chronique avec des épisodes de récurrence. La persistance de l'inflammation est due en grande partie aux produits de dégradation de la fibrine, aux leucocytes dégénérés, au collagène dégradé et aux Igs agrégés.

Il n'y a pas d'augmentation du nombre de cellules inflammatoires exprimant un phénomène ly mphocytaire T dans les formes chroniques de vascularites.

Toutefois, l'augmentation du nombre de cellules exprimant HLA-DR et VCAM-1 est l'indice d'une évolution à long terme de la maladie.

### a) Causes prédisposantes à la chronicité

Les facteurs qui déterminent la sensibilité individuelle aux vascularites demeurent inconnus. Une prédisposition génétique, des mécanismes d'immunorégulations altérés, et la quantité, la taille et le type des composants du complément dans les complexes immuns circulants sont très importants dans la détermination du risque potentiel pour développer des vascularites. En effet, l'ensemble de ces facteurs détermine à quelle vitesse les complexes immuns sont éliminés par le système phagocytaire mononucléé (MPS).

Les différences innées et acquises en ce qui concerne le nombre et l'activité des récepteurs pour le complément et les IgG sur les érythrocytes et les macrophages sont peut être encore plus significatives en ce qui concerne la potentialité du risque. En effet, ceci peut affecter le comportement des complexes immuns et leur distribution.

#### b) Localisation des lésions

Des facteurs physiques telles que les turbulences du flux sanguin, la pression hydrostatique à l'intérieur des vaisseaux, et des dommages préalables de l'endothélium déterminent la taille, le type et la localisation des vaisseaux sanguins impliqués dans les vascularites.

Ainsi, on constate que les veinules postcapillaires sont souvent affectées et que le tégument est le site le plus commun pour les lésions de vascularite.

Les lésions de vascularites leucocytoclasiques, superposables dans leur genèse et leur aspect histopathologique à celles du phénomène d'Arthus, s'accompagnent de microthromboses. Cette activation de la coagulation concourt à expliquer la thrombopénie parfois constatée. [11]

L'inflammation, puis la destruction des parois vasculaires des vaisseaux dermiques entraînent une intense extravasation sanguine responsable des oedèmes et des suffusions hémorragiques constatées.

# DES EQUILIBRE IMMUNO LOGIQUE: EXC ES D'ANTIGENES OU ALTERATION DE L'ANTIGENICITE (infections virales, bactériennes ou parasitaires, néoplasies, vaccins, médicaments, lupus érythémateux systémique) FORMATION DE COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS DEPOT DE COMPLEXES IMMUNS AGREGATION PLAQUETTAIRE le long des membranes basales des vaisseaux et des tissus épithéliaux dans tout l'organisme ACTIVATION DU COMPLEMENT FORMATION DE **MICROTHROMBI** LIBERATION D'AMINES AGREGATION DES VASOACTIVES POLYNUCLEAIRES **THROMBOSE IS CHEMIE** VASODILATATION PHAGOCYTOSE DES OEDEME **COMPLEXES IMMUNS** RELARGAGE D'ENZYMES LYSOSOMIALES **HEMORRAGIE NECROSE** LESIONS VASCULAIRES ET **TISSULAIRES**

Figure 6 : Mécanisme physiopathologique des vascularites cutanées

PHASE D'INITIATION	<ul> <li>Signal antigénique</li> <li>Formation d'immuns complexes</li> <li>Activation complémentaire</li> <li>Chimioattraction des neutrophiles, des basophiles</li> <li>Activation des cellules endothéliales</li> </ul>
PHASE D'INDUCTION	<ul> <li>TNFα, IL1, IL6, GM-CSF</li> <li>Chimiokines: IL8, MCP-1, Groα</li> <li>Molécules d'adhésion:         <ul> <li>Roulement: P et E sélectine</li> <li>Arrêt: VCAM-1</li> <li>Adhésion ferme: ICAM1</li> </ul> </li> </ul>
PHASE EFFECTRICE	<ul> <li>migration trans endothéliale :         Molécules d'adhésion         Gradient chimiotactique         Histamine, NO</li> <li>Destruction tissulaire         Altération des cellules endothéliales induite par le CAM         Activation neutrophilique :         enzy mes protéoly tiques,         métabolites toxiques de l'oxy gène</li> </ul>
RESOLUTION	<ul> <li>Inhibiteurs d'IL1</li> <li>TGFβ</li> <li>PGE2</li> <li>IL10</li> <li>IT10</li> </ul>
CHRONICITE	<ul> <li>Produits de dégradation de la fibrine</li> <li>Leucocytes altérés</li> <li>Collagène dégradé</li> <li>Igs agrégés</li> </ul>

Tableau II : Séquence d'événements conduisant à la vascularite leucocytoclasique

Les mécanismes de la formation des complexes immuns et de la cascade inflammatoire ayant été expliqués, on peut désormais mieux comprendre le type de lésions rencontrées lors de vascularites.

Le diagnostic des vascularites va passer par une reconnaissance des lésions macroscopiques, ainsi qu'une identification de lésions pathognomoniques à l'histologie.

Une fois le diagnostic posé, on pourra envisager la mise en place d'un traitement, tout en se rappelant bien les mécanismes immuns mis en cause afin de définir des objectifs à atteindre.

# Troisième partie

# DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES VASCULARITES

## I. Etude comparative des vascularites chez les autres espèces

# A. Les Vascularites chez l'Homme

Chez l'Homme, la périartérite noueuse fût la première forme de vascularite décrite et c'était il y a 140 ans, par KUSSM AUL et MAIER.

Aujourd'hui, on compte chez l'Homme de nombreuses maladies appartenant aux vascularites. Cependant, le cadre des vascularites regroupe des affections réunies uniquement par un fait histopathologique commun : une atteinte vasculaire comme lésion essentielle. Mais ceci ne confère qu'une unité très artificielle car la clinique, l'histopathologie et les mécanismes varient considérablement. Il faut aussi tenir compte de la localisation des lésions et de la taille et du type des vaisseaux atteints et de l'existence d'anomalies biologiques, particulièrement immunitaires.

La plupart des classifications prennent en compte des critères cliniques et histologiques.

Les critères histologiques comprennent le calibre des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de division ; vaisseaux dits de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et post capillaires ; vaisseaux de moyen calibre occupant une position intermédiaire) et la nature de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire).

Deux classifications sont communément employées, la classification de l'American College of Rheumatology et la nomenclature de Chapel Hill [51].

### 1. Les classifications des vascularites chez l'Homme

En 1990 l'ACR propose des critères de classification pour 7 formes de vascularite :

- Artérite à cellules géantes
- Artérite de Takayasu
- Granulomatose de Wegener
- Syndrome de Churg-Strauss
- Panartérite noueuse
- Purpura de Henoch-Schönlein
- Vascularites d'hypersensibilité

Ces critères sont basés sur l'analyse de 1000 patients avec une vascularite définie. Ils sont établis en sélectionnant des éléments caractéristiques d'un type de vascularite mais absents ou rares dans les autres types. Ces critères ont une sensibilité et spécificité élevées dans l'artérite à cellules géantes, dans l'artérite de Takayasu et dans le syndrome de Churg-Strauss. Malheureusement, ils ne permettent pas de distinguer la périartérite noueuse de la polyangéite

microscopique.

**Périartérite noueuse (PAN)**. Critères de l'American College of Rheumatology (1990). Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 86 %

Amaigrissement > 4 kg

Livedo reticularis

Douleur ou sensibilité testiculaire

Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs

Mono- ou polyneuropathie

Pression diastolique > 90 mmHg

Insuffisance rénale (urée > 400 mg l-1 ou créatininémie > 15 mg l-1)

Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)

Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)

Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

**Granulomatose de Wegener**. Critères de l'American College of Rheumatology (1990). Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %

Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavemes, infiltrats fixes)
Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

**Syndrome de Churg et Strauss**. Critères de l'American College of Rheumatology (1990). Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %

Asthme

Éosinophilie sanguine >10 %

Antécédent d'allergie

Infiltrats pulmonaires labiles

Douleur ou opacité sinusienne

Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Tableau III : Critères de l'American College of Rheumatology D'après [49] La conférence internationale de Consensus de Chapel Hill, a proposé une nomenclature plus homogène.

Cette classification été élaborée en 1994 par un groupe de spécialistes (rhumatologues, néphrologues, anatomopathologistes). La nomenclature repose sur la nature et le calibre des vaisseaux touchés. Trois groupes principaux ont été individualisés : vascularites des vaisseaux de gros, moyen et petit calibre.

	Va	scularite des gros vaisseaux
Artéritegiganto-cellul	aire	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses branches majeures, avec prédilection pour les branches extra-crâniennes de la carotide interne. Touche fréquemment les artères temporales. Survient chez les patients de plus de 50 ans, et est fréquemment associée à la polymyalgia rheumatica.
Artérite de Takayasu		Inflammation granulomateuse de l'aorte et de ses branches majeures. Survient le plus souvent les patients de moins de 50 ans.
	Vascular	ite de vaisseaux de taille moyenne
Polyartérite noueuse		Inflammation nécrosante des artères de moyen et petit calibre, sans glomérulonéphrite
Maladie de Kawasaki		Artérite touchant les grosses, moyennes et petites artères et associé à une atteinte mucocutanée et ganglionnaire. Les artères coronaires sont souvent touchées. Survient surtout chez les enfants
	Vas	scularite des petits vaisseaux
Granulomatose de Wegener	nécrosante des	granulomateuse touchant letractus respiratoire et vascularite s vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, res). Une glomérulonéprite nécrosante est fréquente.
Syndrome de Churg- Strauss	respiratoire et	granulomateuse et riche en éosinophiles touchant le tractus vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre. un asthme et une éosinophilie.
Polyangéite microscopique	vaisseaux (cap	crosante avec peu ou pas de dépôts immuns, touchant les petits illaires, veinules, artérioles). Une glomérulonéphrite et capillarite nt souvent présentes.
Purpura de Hennoch- Schönlein		ec des dépôts à prédominance IgA, touchent les petits vaisseaux.  fait une atteinte cutanée, digestive, glomérulaire et articulaire.
Vasculite cryoglobulinémique	vaisseaux et as	ec des dépôts immuns de cryoglobulines, touchant les petits sociée à des cryoglobulines dans le sérum. La peau et les nt fréquemment touchés.
Angéite cutanée leucocytoclasique	Angéite cutane glomérulonéph	ée leucocytoclasique isolée, sans vascularite systémique ou nrite.

Tableau IV : Définition des vascularites selon la convention de Chapel Hill D'après [82]

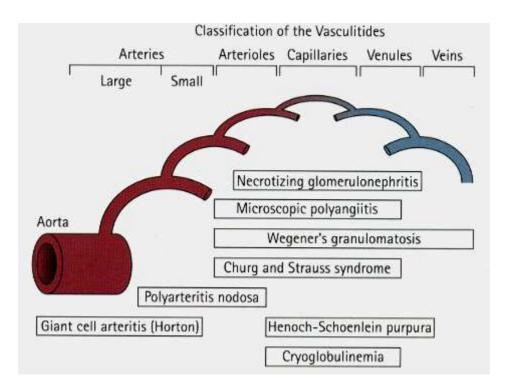


Figure 7 : Nomenclature de Chapel Hill

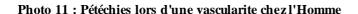
## 2. Les vascularites, une affection multisystémique

Dans la mesure où l'on trouve des vaisseaux de petit calibre dans tous les organes du corps, tous les organes peuvent potentiellement être touchés par les vascularites leucocytoclasiques. La peau n'est donc que le miroir de ce qui peut être une maladie systémique généralisée. [98]

### a) Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée est très fréquente chez l'Homme et les lésions se manifestent principalement par des pétéchies et des oedèmes, qui touchent préférentiellement les extrémités. On remarquera que le type et la localisation des lésions correspondent à ce que l'on retouvre

chez les chevaux.





#### b) Atteinte rénale

Les vascularites du rein sont fréquentes chez l'homme et constituent la menace la plus importante. Une recherche de protéinurie et d'hématurie doit être réalisée dès lors que le diagnostic de vascularite est posé. Dans ce cas, il faut évaluer la créatinine sérique, la clearance de la créatinine et les protéines urinaires sur 24 heures. Il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale avec ou sans nécrose des petites artères. On pourra éventuellement envisager une biopsie rénale si les résultats de laboratoire révèlent des anomalies afin d'évaluer le type et l'étendue de l'atteinte rénale.

### c) Atteinte articulaire

Une atteinte articulaire est possible chez certains patients et se manifeste par de la douleur, des gonflements et des rougeurs. Elle se situe principalement au niveau des articulations périphériques, genoux, chevilles mais aussi, mains, poignets

### d) Atteinte du tractus gastrointestinal

Les manifestations digestives sont observées dans 25 à 60 % des cas [33]

Une douleur gastro intestinale est particulièrement présente dans les cas de Schönlein-Henoch de vascularites leucocytoclasiques.

On observe parfois des saignements gastro intestinaux très importants pouvant nécessiter des transfusions sanguines.

### e) Atteinte pul monaire

Des lésions infiltrantes sont visibles au niveau des poumons, parfois diffuses, parfois nodulaires. Elles sont mises en évidence par des examens radiologiques des patients. Des effusions pleurales ont également été décrites.

#### f) Atteinte ner veuse

Une atteinte neurologique, soit centrale, soit périphérique, a parfois été observée.

Des symptômes tels que des maux de tête, de la diplopie et de la dysphagie peuvent apparaître. Si l'atteinte est périphérique, les patients peuvent avoir une perte des fonctions motrices ou sensorielles.

#### g) Atteinte d'autres organes

L'atteinte d'autres organes est moins commune, mais des péricardites et des hémorragies rétiniennes ont été rapportées.

### 3. Les vascularites des artères de gros calibre

### a) Maladie de Takayasu

C'est la plus fréquente des artériopathies inflammatoires du sujet jeune. C'est une aorto-artérite non spécifique touchant l'aorte, les artères qui en naissent et les artères pulmonaires. L'atteinte de la crosse aortique est responsable de la rétinopathie ischémique, des complications neurologiques et de l'atteinte axillo-sous-clavière qui est classiquement à l'origine de l'abolition des pouls aux membres supérieurs. L'atteinte de l'aorte thoraco-abdominale se traduit, le plus souvent, par une hypertension rénovasculaire par sténose uni- ou bilatérale des artères rénales. Cette vascularite n'est pas nécrosante et la paroi vasculaire est le siège de cellules géantes. Elle est classée en formes distinctes selon la topographie des atteintes vasculaires.

### **b**) Artérite à cellules géantes (maladie de Horton)

Cette vascularite, particulière par sa topographie, atteint préférentiellement les artères de gros et moyen calibre, principalement du territoire céphalique. Elle peut être plus diffuse.

Histologiquement, l'atteinte vasculaire intéresse les trois tuniques, avec un infiltrat inflammatoire essentiellement mononucléé, une destruction du tissu élastique et une réaction histiocytaire à son contact. On constate un épaississement de l'intima constitué d'une prolifération fibroblastique, et des cellules géantes peuvent être observées au contact de la limitante élastique interne. La maladie de Horton survient dans la majorité des cas chez les sujets âgés. Sa présentation clinique, très polymorphe, impose de pratiquer, comme pour toute vascularite, une biopsie afin d'en affirmer le diagnostic.

### 4. Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre

#### a) Périartérite noueuse

C'est une vascularite inflammatoire qui touche les artères de petit et moyen calibre, avec des lésions segmentaires et transmurales siégeant volontiers aux bifurcations artérielles. L'architecture normale de la paroi vasculaire est détruite, et la lésion peut être le siège d'une dilatation anévrismale, pouvant être objectivée par une artériographie, ou d'une thrombose. La PAN est habituellement idiopathique mais elle peut être la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). D'ailleurs, la PAN-VHB est la forme la plus caractéristique des PAN mais elle représente moins de 5% de l'ensemble des PAN [48].

#### **b)** Maladie de Kawasaki

Il s'agit d'une vascularite des artères de gros et moyen calibre, d'étiologie inconnue, qui touche préférentiellement le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans (moyenne d'âge: 1 an), plus rarement l'adulte. Le syndrome de Kawasaki réalise un syndrome adéno-cutanéo-muqueux fébrile. Sa gravité est liée à l'atteinte cardiaque et au développement d'anévrismes coronaires qui peuvent être à l'origine de mort subite. Cependant, le pronostic global est bon (2% de mortalité) [50] notamment si le diagnostic est rapidement porté.

### 5. Les vascularites des vaisseaux de petit calibre

### a) Les vascularites d'hypersensibilité

Elles sont également connues sous le nom de vascularites cutanées leucocytoclasiques ou maladie de Gougerot-Ruiter dites encore vascularites cutanées allergiques (VCA).

Les VCA sont définies comme des maladies essentiellement cutanées, à type de purpura infiltré frappant les petits vaisseaux du derme superficiel et moyen, caractérisées par un infiltrat de polynucléaires avec nucléoclasie et nécrose. C'est le type de vascularite le plus proche de ce que l'on peut retrouver chez les chevaux.

Les allergènes responsables des VCA sont nombreux : agents infectieux (streptocoque B, virus de l'hépatite B, virus grippal, BK, parasites), médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires, aspirine, antithyroïdiens, dérivés quinidiniques, barbituriques, anti vitamine K ...), produits chimiques (insecticides, herbicides, antigènes de désensibilisation) [16].

On peut rencontrer des VCA au cours de maladies générales comme la colite ulcéreuse et le maladie de Crohn, l'hépatite chronique active et la cirrhose biliaire primitive des hémopathies (Hodgkin, lymphomes) et des cancers viscéraux.

La plupart des angéites d'hypersensibilité répondent à la suppression de la substance antigénique responsable.

Il ne faut pas, néanmoins, espérer faire la preuve du rôle direct de telle ou telle immunisation spécifique dans tous les cas de VCA. On doit se contenter, en règle générale, de relever la corrélation chronologique avec la survenue d'une infection ou la prise d'un médicament. Dans bien des cas, aucun facteur déclenchant précis ne peut être retrouvé même chez les malades dont les rechutes s'étalent sur plusieurs années.

De façon caractéristique, contrairement à ce qui a été observé dans la périartérite noueuse, le stade histologique des différentes lésions est homogène chez un même sujet. Les lésions les plus communes sont observées au niveau de la peau.

Les lésions vasculaires sont caractérisées par des dépôts de complexes immuns et de complément dans les parois vasculaires. L'infiltrat est constitué par des polynucléaires neutrophiles ou parfois des cellules lymphocytaires.

Les manifestations cliniques suivent l'atteinte histologique et sont essentiellement cutanées, prédominant aux membres inférieurs.

Des atteintes viscérales proches de celles observées au cours des périartérites noueuses peuvent s'associer à l'atteinte cutanée.

Plus de la moitié des cas chez l'homme suivent un épisode d'infection à des streptocoques hémolytiques.

Le purpura anaphylactoïde a récemment été rapporté comme une maladie touchant les gens ayant un déficit en facteur 2 du complément. De nombreux cas suivent une infection streptococcique ou à Influenza alors que d'autres peuvent être dues à des allergies médicamenteuses.

### b) Polyangéite microscopique

C'est une vascularite des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules, sans granulome extravasculaire. La capillarite est responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire. S'y associent d'autres atteintes viscérales touchant surtout la peau, les muscles, les articulations, le poumon (hémorragie alvéolaire) et l'appareil digestif. Une certaine confusion a longtemps régné entre PAN et polyangéite microscopique, alors que ces deux maladies sont distinctes et ont des mécanismes pathogéniques différents, la polyangéite étant associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

### c) Angéite granulomateuse allergique ou syndrome de Churg et Strauss

Elle se caractérise, cliniquement, par l'existence d'un asthme grave, d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une angéite nécrosante, cliniquement proche de la PAN, touchant les artères et les veinules de petit calibre. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes gigantocellulaires, périvasculaires et surtout extravasculaires s'associent aux lésions vasculaires. Les trois éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires), caractéristiques de l'affection, ne coexistent pas toujours sur le même site biopsique.

### d) Granulomatose de Wegener

Il s'agit d'une vascularite systémique dont les lésions siègent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures, du poumon et des reins. La triade histologique classique de la GW associe des granulomes des voies aériennes supérieures et/ou inférieures, une vascularite nécrosante ou granulomateuse des artères de petit calibre et des veines et une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale. Une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire, est l'atteinte rénale la plus fréquente et la plus typique. Les ANCA sont présents dans environ 90% des GW actives, il s'agit typiquement de c-ANCA ayant une spécificité anti-PR3 (anti protéinase 3).

### e) Purpura rhumatoï de de Schönlein-Henoch

Cette vascularite est le plus souvent présente chez l'enfant, touchant essentiellement la peau, le tube digestif, les articulations et les reins. La présentation clinique habituelle est un purpura vasculaire infiltré, siégeant aux membres inférieurs, parfois aux mains et à la face, favorisé par l'orthostatisme associé à des arthralgies et des douleurs abdominales. Histologiquement, le purpura rhumatoïde est caractérisé par une vascularite aiguë des artérioles et des veinules dans le derme superficiel et l'intestin. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgA dans la paroi des artérioles et des glomérules rénaux. Le pronostic, habituellement bon, dépend de la gravité de l'atteinte rénale (néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA) et de la sévérité des atteintes digestives. Ces dernières sont habituellement bénignes chez l'enfant mais sont la première cause de mortalité chez l'adulte.

### f) Maladie de Buerger

Appelée aussi thrombo-angéite oblitérante, c'est une vascularite des hommes jeunes, tabagiques, touchant principalement les artères et les veines de moyen et petit calibre des quatre membres, exceptionnellement les vaisseaux cérébraux et viscéraux. À l'artério graphie, l'atteinte des artères sous-poplitées est presque constante, et les lésions sont strictement sous-poplitées dans plus de 80% des cas.

### g) Cryoglobulines

Ces immunoglobulines sériques précipitent à des températures inférieures à 37°C et sont associées à une vascularite caractérisée, histologiquement, par une nécrose fibrinoïde de la paroi des petits vaisseaux et un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles dont certains peuvent être pycnotiques (leucocytoclasie). Il existe des dépôts hyalins intravasculaires avec, en immunofluorescence, un dépôt d'immunoglobulines dont la composition est celle du cryoprécipité. On distingue trois types de cryoglobulines. Les cryoglobulines de type I sont composées d'immunoglobulines monoclonales, le plus souvent une IgM, plus rarement une IgG; elles s'observent au cours des hémopathies lymphoïdes. Dans 75% des cas, les cryoglobulines sont mixtes, composées d'au moins deux variétés d'immunoglobulines, Les cryoglobulines mixtes de type II, avec un composant monoclonal, sont le plus souvent IgM-IgG; le constituant monoclonal est l'IgM possédant une activité anti-IgG. Les cryoglobulines mixtes de type III ne contiennent aucun constituant monoclonal et sont habituellement composées d'IgM et d'IgG. Elles s'observent au cours des affections auto-immunes (lupus, polymyosites, PAN), de nombreuses maladies infectieuses, notamment au cours de l'hépatite C qui est retrouvée dans plus de 50% des cas [13].

#### h) Vascularites associées aux cancers et hémopathies

Elles représentent 3 à 8 % des vascularites. Bien que le caractère paranéoplasique de ces vascularites ne puisse pas toujours être affirmé, l'évolution parallèle des deux affections suggère un lien de causalité. La survenue de la vascularite peut parfois précéder la découverte du cancer de plusieurs mois. Plusieurs types de vascularite peuvent se rencontrer, les plus fréquentes étant les vascularites leucocytoclasiques ; des vascularites du type de la PAN, granulomateuses ou proches du purpura rhumatoïde ont été aussi rapportées. Les manifestations cutanées et la fièvre sont les symptômes les plus courants, les atteintes articulaires ou neurologiques étant plus rares. Les hémopathies associées aux vascularites sont principalement les leucémies à tricholeucocytes et les myélodysplasies, ainsi que les lymphomes malins, hodgkiniens ou non. Quand aux tumeurs solides, elles sont préférentiellement bronchiques, colique ou rénales. L'évolution de la vascularite est généralement marquée par une corticosensibilité et une autonomie vis-à-vis de la néoplasie sous-jacente. Le mécanisme de ces vascularites est inconnu.

### 6. Les traitements mis en place chez l'Homme

Il est fonction de plusieurs facteurs : sévérité de la maladie, évolution probable, résultats des expériences passées.

### a) La thérapeutique classique

En humaine, le traitement des vascularites repose sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Ainsi, on associe fréquemment les corticoïdes et la cyclophosphamide.

Le traitement doit être prolongé (plus de 18 mois pour la Granulomatose Wegener) car les récidives sont fréquentes.

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg/K g/j puis après 3-4 semaines la posologie est diminuée.

Le cyclophosphamide est prescrit par voie orale à 2 mg/K g/j et la dose est ensuite adaptée en fonction de la réponse thérapeutique, de la survenue d'effets secondaires et de l'âge du patient.

#### b) Les nouvelles thérapeutiques

Désormais, on utilise aussi les immuno globulines par voie intra veineuse. Ce traitement est envisagé chez les patients qui rechutent d'une vascularite à ANCA. Les immuno globulines sont administrées par voie intra veineuse à la dose de 2 g/K g chaque mois.

Par ailleurs, on utilise aussi communément l'azathioprine comme traitement d'entretien car elle semble efficace et elle est bien tolérée. Elle induit moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide. La dose thérapeutique initiale est de 2 à 3 mg/Kg/j.

Le méthotrexate est également employé à une dose hebdomadaire de 0,3 mg/Kg/j. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide et le traitement peut être responsable d'effets secondaires (toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire

transitoire...) mais néanmoins de bons résultats ont été obtenus et on expérimente de nouveaux protocoles.

La cyclosporine paraît efficace mais ne devrait pas être utilisée en première ou seconde ligne thérapeutique.

De nouveaux médicaments (my cophénolate mofétil, deoxy spergualine ou encore leftunomide) font leur apparition et ont été utilisés chez des patients réfractaires à une association corticoïdes-cy clop hosp hamide.

De la même manière, les anti  $TNF\alpha$  pourraient avoir une indication en rattrappage des vascularites ne répondant pas au traitement classique.

Même si jusqu'à présent les échanges plasmatiques n'avaient pas présenté d'indication dans les vascularites, il semblerait néanmoins qu'ils puissent présenter un bénéfice pour la fonction rénale. [10, 69]

Lorsque la vascularite est due à une infection virale, comme par exemple pour la périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B, la corticothérapie est abandonnée au profit d'un traitement antiviral (vidarabine, interféron  $\alpha$  2 b).

### 7. Pronostic et évolution

Le Five Factor Score (FFS) est un score qui a été établi pour donner un pronostic lors de vascularite[50]. Il prend en compte les points suivants :

- Protéinurie > 1g/24h
- Créatinémie > 140µmol/L
- Atteinte gastro intestinale spécifique de la vascularite
- Atteinte spécifique du système nerveux central
- Cardiomy opathie spécifique

Un point est attribué à chaque manifestation clinique ou signe biologique.

La mortalité est de 12% à 5 ans lorsque le FFS = 0 ; 25% lorsqu'il est égal à 1 et 50% lorsqu'il est égal ou supérieur à 2.

Par ailleurs, l'évolution des vascularites est variable et le taux de rechute varie de 5% dans la périartérite noueuse due au VHB à 23,4% dans le syndrome de Churg-Strauss [46], 34% dans la polyangéite microscopique à plus de 50% dans la maladie de Wegener [47, 57].

	Articul.	SG	Peau, muqueuses	SNP	SNC	Rein	Poumons	Tube digestif	Oeil	ORL	Foie, rate, pancréas	Coeur	Biologie
Vascularite hypersensibilité	(+)	++++	+ + + +	(+)	-	(+)	(+)	(+)	-		1	1	
Cryoglobuline mixte	+	+	+++	+	-	+	-	+	-	-	+ (SGOT SGPT)	-	Cry o y pe II, III, HCV, FR
Mac Duffe	+	-	++++	-	-	+	•		-	-		-	Anti-Clq abaissé, CH50
Purpura rhumatoïde	+	+	++++	-	<del>+</del>	++	-	+++ (invagination, hém orragies)	-		-	-	Hyper IgA
Behçet	+	-	+ (aphtes)	-	(+)	-	(+) (ané wismes)		+++	-	-	-	-
Е, попе их	+	-	++++		-		(+) atteinte pulm onaire (S. Soffgren)		-			-	
S. de Cogan	+	-	1	(+)	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-
PAN	+	++	(+) (nodules gangrères)	++++	+	(+) (HTA)		++ (perforations)	-	1	+ (infarctus)	++	Hyperleu cocytose PN
Churg et Strauss	+	++	+	+	-	-	+++ (asthme)	+	-	++ (polypes)			Hyperleu cocytose éo sino ANCA-P
Micro-PAN	(+)	++	++	++	-	+++ (GNRP)	+++ (hém orragie alvéolaire)	++	-	-	•	+	ANCA-P
Wegener	+	++	+++	++	+	+++ (GNRP)	+ (nodules)	+	++	++++	-	(+)	ANCA-C
Takayasu	(+)	++	+ (gangrènes)	1	+	-	-	-	+		ı	(+) HTA	-
Horton	++ (PPR)	+++	-	-	(+) (AVC)	•	+ (toux)		+++ (amaurose)	-	++ (phosphatases alcalines	+ (IdM)	VS
Purpura hyperglob.	+	+++ (purpura)	-		-	+			+ (courant granuleux)	-			FR, FAN, S SA, SSB, cry oglob.
SAPL (syndrome des anti- phosp holi pides)	(+) (arthralgies)	•	++		+++ (AVC)	+ (rein vasculaire)	-	(+)	•		+ (infarctus)	(MPI)	ТРНА, АСС

Tableau V: Tableau récapitulatif des principales manifestations cliniques et biologiques des vascularites chez l'Homme (d'après[77])

DIAGNOSTIC	Fréquence (n = 1000)	Diagnostic histologique (n = 258)
Périartérite noueuse	11,8	20,1
Churg et Strauss	2,0	2,3
Wegener	8,5	10,1
Vascularites d'hypersensibilité	9,3	16,6
Schönlein-Henoch	8,5	4,7
Horton	21,4	18,2
Takay asu	6,3	1,2
Kawasaki	5,2	0
Autres	27,0	26,7

 $Tableau\ VI: Fr\'equence\ respective\ des\ diff\'erentes\ vascularites\ chez\ l'Homme\ d'après\ BACH\ (1993)$ 

## B. Les vascularites chez les Carnivores domestiques

Une vascularite se développe souvent suite à une maladie infectieuse telle que la Péritonite infectieuse féline (PIF), la coronavirose canine, la parvovirose, la leishmaniose [6], la dirofilariose, l'ehrlichiose [22], des réactions médicamenteuses (par voie entérale et parentérale, y compris les vaccins), le lupus érythémateux, la maladie de Lyme [2, 64], une dermatomy osite, une néoplasie.

Certaines races, comme le Colley, le Rottweiller, le Jack Russel Terrier, le Berger Allemand, le Scottish Terrier ou encore le Teckel, pourraient être prédisposées aux vascularites.

La prédisposition de certaines races semble indiquer une composante génétique dans l'étiologie de certaines formes de vascularites, comme cela a été suggéré en médecine humaine, étant donné les associations avec le système HLA (complexe majeur d'histocompatibilité)[108].

Les symptômes cutanés sont caractérisés par des lésions évocatrices d'un trouble vasculaire : ecchymoses, pétéchies, purpura, bulles ou pustules hémorragiques puis ulcères.

Les lésions siègent préférentiellement au niveau des vaisseaux de petit calibre. En pratique, les extrémités des membres ou des pavillons auriculaires, ainsi que l'extrémité de la queue, la truffe ou le scrotum sont souvent touchées. Cliniquement, il s'agit de lésions ulcératives à l'emporte-pièce, parfois nécrotiques et hémorragiques.

Des vascularites cutanées ont été décrites dans des cas d'arthrite rhumatoïde [68], de lupus érythémateux systémique ou encore d'hypersensibilité staphylococcique [103].

Par ailleurs, des polyartérites avec atteinte des méninges et des coronaires et accompagnées de lésions cutanées ont rapportées dans des meutes de beagles [53].

## 1. La vasculopathie familiale du Berger Allemand

Elle se manifeste sous la forme de lésions oedémateuses, ulcérées et croûteuses, localisées sur le chanfrein, les pavillons auriculaires et la queue. Les coussinets sont épaissis. Une dépigmentation est fréquemment notée.

Les animaux atteints sont des chiots âgés de quelques semaines.

Des symptômes généraux sont associés : abattement, fièvre, lymphadénopathie.

Les animaux présentent parfois une guérison spontanée vers l'âge de 4-5 mois.

Dans le cas contraire, il faut envisager une corticothérapie.

Un rapport avec la vaccination a été suggéré car les lésions sont apparues, dans certains cas, quelques jours après la première injection vaccinale.

## 2. La vasculopathie du Greyhound

Elle est associée à des lésions cutanées localisées au niveau des tarses avec un œdème, un purpura et, rapidement, l'apparition d'ulcérations.

Les ulcères ont tendance à guérir en quelques mois.

Dans certains cas, des lésions rénales sont associées, caractérisées par des vomissements, de la diarrhée, une polyuro-polydypsie et un abattement.

## 3. La vascularite post vaccinale

Elle survient souvent suite à une vaccination antirabique [114].

Les lésions consistent en une alopécie localisée au point d'injection. La peau peut apparaître hyperpigmentée et croûteuse.

On assiste soit à une guérison spontanée des lésions, soit à une généralisation des lésions avec atteinte du chanfrein, des pavillons auriculaires et des extrémités.

## 4. Les vascularites médicamenteuses

Suite à la prise de certains médicaments, une réaction d'hypersensibilité peut apparaître, isolée ou associée à une polyarthrite, de la fièvre, une lymphadénopathie, des lésions cutanées, une glomérulite, une rétinite, une polymyosite et des atteintes hématologiques (anémie, thrombopénie ou leucopénie).

De telles réactions ont été rapportéesées avec de nombreux antibiotiques ou anti infectieux (association triméthoprime-sulfamides, lincomycine, érythromycine, céphalosporines, pénicillines).

La race Doberman semble particulièrement sensible à l'association triméthoprime sulfamides. [55].

## 5. La maladie des agglutinines froides

La maladie des agglutinines froides est due à une agglutination d'immuno globulines dans les vaisseaux de petit calibre situés au niveau des extrémités, lors de temps froid ou du contact avec une substance froide. Les vaisseaux sanguins ainsi thrombosés ne permettent plus le passage du sang et on observe une cyanose précédant des pertes de substance des coussinets.

## 6. Les traitements utilisés chez les Carnivores domestiques

Le traitement dépend de la cause, ce qui nécessite d'identifier l'origine des troubles. Or, bien souvent, les vascularites demeurent idiopathiques et le recours à des immunomodulateurs est alors indiqué.

La corticothérapie, à doses immunosuppressives, sera donc le traitement de première intention.

L'association tétracy clines-nicotinamide est utilisée.

Dans les cas les moins sévères, on utilise aussi la pentoxifylline à 10 mg/Kg, qui possède une action sur déformabilité des cellules sanguines et probablement diminue aussi l'expression des molécules d'adhésion au niveau des parois vasculaires. De plus, cette molécule présente l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables.

Dans les cas les plus sévères, on utilise de la prednisone ou de la prednisolone par voie systémique à une posologie initiale de 2 à 4 mg/Kg/j par voie orale. Les corticostéroïdes peuvent être ou non administrés en association avec la pentoxify lline.

Pour les cas réfractaires aux glucocorticoïdes, des sulfones tels que la dapsone (utilisée chez l'Homme pour la dermatose bulleuse auto immune) (1mg/Kg 4 fois par jour chez le chien, 1 mg/Kg 1 fois par jour et en prenant des précaution chez le chat) ou la sulfasalazine (utilisée également chez l'Homme pour la polyarthrite rhumatoïde) (20 à 40 mg/Kg par voie orale toutes les 8H chez le Chien)

La combinaison des corticostéroïdes et de la dapsone peut être synergique.

Les cyclophosphamides se sont avérés utiles dans certains cas et la colchicine est souvent bénéfique chez l'Homme.

L'azathioprine a des effets bénéfiques chez certains chiens.

Dans certains cas, le traitement peut être arrêté au bout de 4 à 6. Chez d'autres patients, une thérapie de maintenance doit être poursuivie avec des administrations à des doses plus basses et à une fréquence réduite.

# II. Aspects cliniques et étude des lésions macroscopiques des vascularites

# A. Les organes affectés par les vascularites

Les vascularites peuvent survenir dans n'importe quel vaisseau, quel que soit le site, et peuvent par conséquent affecter une zone très localisée ou un organe, tel que la peau mais aussi de multiples organes.

La quasi-totalité des organes peut être touchée de façon modérée ou sévère, entraînant ainsi un nombre quasi infini de signes cliniques avec autant de diagnostics différentiels. C'est dire à quel point les vascularites représentent un défi diagnostique pour le vétérinaire.

On ne sait pas bien expliquer pourquoi dans certains cas la pathologie reste localisée et dans d'autres elle est plus générale.

Clairement, les signes cliniques dépendent des organes touchés et de l'extension de cette pathologie.

Lors de vascularites, l'atteinte sy stématique peut engendrer des signes cliniques insignifiants ou au contraire donner des signes variés comme de l'arthralgie, une douleur abdominale ou encore une hématurie.

Chez les chevaux, il semblerait que les veinules post capillaires soient les vaisseaux les plus affectés. Cependant, certaines maladies sont plus spécifiques d'autres vaisseaux comme par exemple l'artérite virale.

## 1. Atteinte dermatologique

Chez le cheval, la plupart des cas sont au moins accompagnés de signes dermatologiques, mais leur nature non spécifique peut rendre le diagnostic définitif parfois difficile.

Ainsi, les lésions cutanées se trouvent plus communément sur les extrémités des membres, les pavillons auriculaires, les lèvres et la région périorbitaire.

Les lésions sont principalement du purpura, de l'œdème, de l'érythème, de la nécrose, des ulcères et des croûtes.

# 2. Atteinte du tractus digestif

Dans certains cas, le tractus digestif peut également être touché avec une muqueuse intestinale qui devient oedématiée et hémorragique. Ces signes sont observables lors de palpation abdominale transrectale et s'ils sont accompagnés de diarrhée ou de dysentérie, cela signe un pronostic sombre [44].

D'autre part, des lésions bulleuses, ainsi que des ulcères ont déjà été rapportés au niveau de la cavité buccale [113].

Dans leur étude, GUNSON et ROONEY [52] présentent un cas dont les symptômes principaux sont une dyspnée et des signes de coliques. L'autopsie révélera de nombreuses zones épaissies, hémorragiques et de nécrose au niveau de l'intestin ainsi qu'au niveau de la muqueuse laryngée et

de plusieurs muscles squelettiques. Ce cas atypique de purpura équin ressemble d'assez près à une maladie humaine connue sous le nom de purpura anaphylactoïde de Henoch-Schönlein. Une des manifestations les plus communes du purpura de Henoch-Schönlein sont des coliques causées par des hémorragies éparses et souvent de la nécrose de l'intestin. Et, dans ce cas, les lésions cutanées sont souvent absentes, comme dans le cas rapporté par GUNSON et ROONEY (1977). Cependant, dans de nombreux cas de purpura de Henoch-Schönlein, on rencontre une glomérulonéphrite et cela n'a pas été rencontré chez ce cheval. De plus, l'autre différence est que le purpura de Henoch-Schönlein est souvent une pathologie qui touche les enfants alors que dans ce cas, le cheval était mature.

WOODS et co. rapportent dans leur étude [115] un cas de vascularite qui accompagne une entérite granulomateuse équine. Les auteurs pensent que l'entérite granulomateuse et la vascularite cutanée proviennent du même stimulus pathologique, causant une inflammation granulomateuse dans le tractus digestif et produisant des complexes immuns circulants qui se déposent au niveau du réseau vasculaire cutané ce qui explique la vascularite observée.

Ainsi, lors d'atteinte de l'appareil digestif, des signes de coliques s'ajoutent aux symptômes habituellement observés.

#### 3. Atteinte pulmonaire

Dans une étude, KAESE et ses collaborateurs [60] décrivent 4 cas chez lesquels une atteinte pulmonaire était visible avec notamment de nombreuses zones d'hémorragie et d'inflammation autour des vaisseaux sanguins.

## 4. Atteinte rénale

Chez l'Homme et chez de nombreux animaux, la glomérulonéphrite est une trouvaille fréquente qui accompagne les affections à médiation immune et le cheval ne fait pas exception. Des lésions glomérulaires ont déjà été rapportées comme liées à des désordres immuns mais ROBERTS [95] fût le premier à décrire un cas de glomérulonéphrite associé à un purpura, en 1982. Dans ce cas, l'atteinte rénale était caractérisée par une protéinurie et une azotémie et l'atteinte a été exacerbée par l'utilisation de diurétiques.

BIGGERS et INGRAM en 1948 avaient déjà fait référence à de possibles effets sur le rein [4] et KING [62] avait mis en évidence une dystrophie tubulaire et la présence de cylindres, sans toutefois noter d'atteinte glomérulaire.

## B. Observations cliniques

# 1. Une affection accompagnée d'ædème

Parmi les signes cutanés, le plus fréquent est l'œdème cutané et des tissus sous cutanés et il est plus généralement observable au niveau des extrémités distales, de la face et de la partie ventrale de l'abdomen.

Dans l'étude de Morris [79], l'œdème représentait le signe le plus important et touchait 94,7% des cas (18 chevaux sur 19)

Cependant, Garcia-Seco et co. [39] rapportent un cas de vascularite qui ne s'accompagne pas d'œdème sous cutané aussi bien au niveau macroscopique que microscopique. Dans ce cas, le diagnostic de certitude est dû aux changements histologiques observés sur la biopsie cutanée.

L'hypothèse la plus probable est que la mise en place de l'ischémie et de la nécrose a été si rapide que cela a conduit à un purpura et une vascularite leucocytoclasique sans formation d'œdème.

Dans les cas les plus graves, l'œdème peut s'étendre aux parties proximales des membres et aussi causer un gonflement de la région phary ngée qui peut engendrer des bruits respiratoires.

Les zones oedémateuses sont nettement démarquées, elles présentent le signe du godet, sont chaudes et douloureuses.

Les lésions ne sont généralement pas symétriques [63]. De plus, la présence d'œdème bien qu'évocatrice, n'est pas spécifique.

La topographie lésionnelle des atteintes dermatologiques pourrait s'expliquer par la survenue préférentielle des vascularites leucocytoclasiques au niveau des régions déclives et des extrémités où la stase sanguine faciliterait le passage transvasculaire des complexes immuns circulants.[17]

Sans signes cutanés, le diagnostic se rapporte alors à l'examen histopathologique des biopsies cutanées.

# 2. Une affection accompagnée de pétéchies

Un purpura (extravasation de globules rouges dans les tissus environnants) et l'apparition de croûtes peuvent également être observés. De même, les zones affectées peuvent présenter des escarres. Les muqueuses et la sclère sont souvent hyperhémiques et présentent de nombreuses pétéchies et ecchymoses.

Les pétéchies et ecchymoses sont dues à des dommages des vaisseaux sanguins et non à une thrombopénie.

.

Dans les cas les plus sévères, la nécrose peut affecter certaines zones engendrant des lésions bulleuses et ulcératives et une desquamation de la peau, plus particulièrement sur les parties distales des membres.

Bien que les lésions cutanées prédominent, tous les organes peuvent être affectés, engendrant ainsi des signes très différents selon l'organe touché.

## 3. Une affection pouvant toucher tous les organes

Les lésions des muscles et des articulations contribuent à l'apparition de boiterie et d'immobilisme et dans les cas les plus sévères, peut ressembler à la rhabdomy olyse.

Les lésions concemant le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire et le système nerveux peuvent engendrer respectivement des coliques, une détresse respiratoire et des déficits neurologiques. L'atteinte de l'appareil respiratoire peut entraîner une dyspnée nécessitant une trachéostomie.

Dans certains cas de vascularites, un dysfonctionnement rénal ainsi qu'une glomérulonéphrite ont été décrits.[30, 95]

Dans le cas d'une atteinte rénale, la créatinine sérique peut être élevée et des analyses urinaires révèlent une hématurie ou une protéinémie ou les deux.

Dans quelques cas rares, certains chevaux développent une forme sévère de purpura hémorragique caractérisé par une vascularite leucocytoclasique dans de nombreux tissus et qui progresse jusqu'à l'infarcissement [60].

Les signes de purpura infarcissant inclus une tuméfaction musculaire, un inconfort abdominal, une neutrophilie, une hypoalbuminémie et une activité sérique en créatine kinase élevée.

Il ne s'agit pas du résultat d'une infection à une souche particulière de *S. equi*, dans la mesure où dans son étude [60], KAESE démontre que différentes souches sont trouvées sur différents chevaux ay ant les mêmes symptômes.

## 4. Une affection ayant des répercutions sur l'état général

Les chevaux affectés sont souvent dépressifs et présentent des difficultés à se déplacer. La tachycardie, la tachypnée, la fièvre et la perte de poids sont choses communes dans les cas sévères et peuvent être rattachés à la pathologie sous jacente.

Des complications secondaires telles que de la fourbure, une thrombophlébite et des infections localisées sont également fréquentes.

# 5. <u>Une affection entraînant des modifications des paramètres hématologiques et biochimiques</u>

Les changements hématologiques et biochimiques lors de vascularites sont souvent dus à la cause sous jacente, à la durée de la maladie, aux autres organes touchés ou encore à des complications secondaires mais ne sont pas caractéristiques.

Une inflammation chronique est présente, caractérisée par une neutrophilie, une anémie modérée, une hyperglobulinémie et une hyperfibrinogénémie. Le comptage plaquettaire est souvent normal à moins que simultanément à la vascularite, on ait une coagulopathie et une anémie par consommation ou encore une thrombopénie à médiation immune.

On rapporte fréquemment dans certains cas de purpura hémorragique, un accroissement modéré de l'activité de la CK et de l'AST [87]. Cependant dans son étude, KAESE [60] décrit plusieurs cas chez lesquels, les activités de la CK et de l'AST sont très fortement augmentées.

## III. Examens biologiques

Dans le but de préciser la nature, la cause et le retentissement d'une vascularite, des explorations biologiques limitées et orientées par les données cliniques et histologiques complèteront un interrogatoire minutieux.

Elles pourront dans certains cas être suivies d'examens paracliniques plus invasifs, comme par exemple la ponction ou la biopsie rénale devant une altération prolongée et/ou prononcée de la fonction rénale.

Le diagnostic doit permettre un diagnostic différentiel entre les différentes causes possibles de vascularites mais aussi avec d'autres affections engendrant des anomalies cutanées et/ou des pétéchies. Il est donc conseillé de faire systématiquement un hémogramme, une électrophorèse des protéines, une analyse biochimique, un profil de coagulation, une analyse d'urine, et éventuellement des tests pour diagnostiquer un problème hormonal.

On pensera également à faire une recherche de parasites, qu'il s'agisse d'ectoparasites, d'affection fongique ou bactérienne.

Environ 60% des chevaux ont au moins un de ses éléments correspondant à une maladie inflammatoire chronique: neutrophilie leu co cytoclasique, hyperfibrin o génémie, hypergammaglobulinémie, et anémie légère à modérée.

Les anomalies hématologiques et biochimiques ne sont pas spécifiques et dépendent de l'affection primaire, de la sévérité et du nombre d'appareils affectés.

## A. Analyses hématologiques

# 1. Le mécanisme de coagulation

Les vascularites ne sont pas des maladies thrombocytopéniques et le mécanisme de coagulation est normal chez les chevaux qui en sont atteints. [5]

Une erreur de traduction de l'étude de Wittman et Contis en 1924 semble être à l'origine de l'association fréquente d'une thrombocy topénie à la vascularite.

Biggers et ses collaborateurs ont prouvé en 1949 que les temps de coagulation n'étaient pas augmentés chez de chevaux atteints de purpura. [5]

Le profil de coagulation et la numération plaquettaire sont souvent normaux, ce qui permet de différencier les cas avec des pétéchies et des ecchymoses des coagulopathies par consommation et les thrombocytopénies à médiation immune, bien que les vascularites puissent parfois être associées avec ces anomalies.

## 2. Les cellules de la lignée rouge

Une anémie modérée est parfois observée et elle sera d'origine inflammatoire.

Des fluctuations dans la numération des cellules sanguines ont souvent été observées par Biggers et ses collaborateurs [5]. Ces derniers ont réussi à mettre en évidence que ces périodes d'hémoconcentration coïncidaient avec des modifications des oedèmes. Cette remarque a permis de conforter l'hypothèse selon laquelle, des dommages de l'endothélium capillaire engendraient une perméabilité anormale de ceux-ci et à permis d'apporter des éléments de compréhension quand à la pathogénie des vascularites.

## 3. Les cellules de la lignée blanche

Mielke en 1913, Wittman et Contis en 1924 puisJennings et Highet en 1947 avaient déjà affirmé qu'une leucocytose principalement due à une neutrophilie était observée lors de vascularites. Ces affirations ont été confirmées par les travaux de Biggers[5].

Seuls les chevaux sévèrement atteints présentent des modifications de leur numération formule avec une neutrophilie, une anémie modérée, une hypoalbuniémie, une hyperglobulinémie et une hyperfibrinogénémie.

## B. Analyses biochimiques

#### 1. Paramètres sanguins

Dès 1950, on élimine l'hypothèse d'un défaut de coagulation dans la mesure où HARVEY et MARCHANT [54] démontre que les temps de coagulation demeurent normaux sur des chevaux atteints de purpura. De plus, deux des paramètres intervenant dans la coagulation, à savoir le calcium et la fibrine, sont présents en quantité normale.

D'autre part, ils démontrent qu'il existe bel et bien une augmentation de la perméabilité capillaire puisque d'une part, toutes les analyses révèlent une diminution de l'albumine plasmatique à un niveau anormalement bas et que d'autre part, la concentration en protéines de l'exsudat est élevée (1g/100 mL) (alors que la concentration normale en protéines d'un transudat lors d'œdème d'origine nutritionnelle ou néphrotique est de 0,2 g/ 100 mL ou moins)[54]

La biochimie peut dans certains cas révéler une concentration élevée en créatine kinase notamment lors des cas de purpura avec infarcissement.

Les chevaux qui présentent des signes de my algie peuvent avoir des activités en Créatine Kinase (CK) Aspartate aminotransferase (ASAT) modérément voire assez élevées

Les chevaux avec des lésions rénales peuvent avoir une concentration sérique élevée en Créatinine.

# 2. Paramètres urinaires

Dans certains cas on pourra objectiver une protéinurie et une hématurie, signant une atteinte rénale.

Si au cune lésion de glo mérulon éphrite n'est présente, les paramètres urinaires sont normaux.

## IV. Diagnostic histopathologique des vascularites

La définition des vascularites étant avant tout histologique, c'est la biopsie d'une lésion cutanée récente (moins de 24 heures) et infiltrée qui affirmera le diagnostic. En effet, une vascularite est caractérisée par une inflammation segmentaire des vaisseaux de petit calibre du derme superficiel avec œdème endothélial, puis par une infiltration massive de polynucléaires avec leucocytoclasie, destruction vasculaire et nécrose fibrinoïde.

L'identification de dermatoses à médiation immune demande une attention toute particulière dans le choix des lésions pour les études histopathologiques et immunopathologiques. De nouvelles lésions juxtaposant un tissu sain constituent un échantillon idéal pour la mise en évidence d'immunoglobulines ou de complément fixés sur les tissus.

L'histologie standard permettra de préciser le type de vaisseaux atteints, le caractère plus ou moins nécrotique de leur paroi, la présence d'une dégénérescence fibrinoïde, l'altération de l'endothélium, la nature des cellules composant l'infiltrat et son éventuelle organisation en granulome.

L'immunofluorescence cutanée directe pourra mettre en évidence, au niveau de la paroi des vaisseaux dermiques, des dépôts de fibrine et, avec une fréquence plus variable, des dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément.

# A. Biopsie cutanée

## 1. <u>Intérêts</u>

Bien que, de façon générale, les vétérinaires praticiens envisagent différentes approches thérapeutiques avant d'envisager de faire une biopsie cutanée, il faut se rappeler que plus la lésion sera chronique, moins le pathologiste pourra faire une interprétation utile.

La valeur d'une biopsie diminue considérablement si elle n'est utilisée qu'en dernière option dans l'établissement du diagnostic.

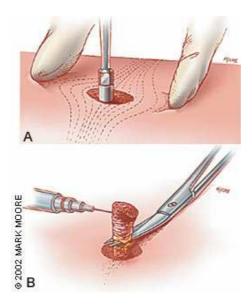
On doit retenir comme principe général d'une biopsie, que celle-ci doit être réalisé précocement dans l'évolution de la maladie; c'est-à-dire moins de 3 semaines après l'apparition des signes cliniques, afin d'éviter d'obtenir des changements trompeurs et non spécifiques associés à la chronicité de la lésion.

#### 2. Réalisation

On doit réaliser au préalable, une sédation ainsi qu'une anesthésie locale (sans adrénaline) au moyen d'une infiltration locale ou d'un bloc nerveux loco-régional. Ceci est en général satisfaisant chez la plupart des chevaux.

On utilise des trépans à biopsie (ou Biopsy punch®), faciles à utiliser, d'un diamètre de 6 à 10 mm. Le punch est placé sur la peau et on effectue une rotation dans un sens, avec une pression ferme, jusqu'à ce que l'on sente que la résistance a lâché ce qui signifie que l'on a pénétré le tissu sous cutané. La biopsie est ensuite saisie, par sa partie profonde, au moyen d'une pince à dents de souris et l'on coupe la base du tissu attaché au moyen de ciseaux.





Il est essentiel que le site de biopsie ne soit soumis à aucune préparation afin de ne pas enlever les croûtes et certains éléments pathologiques.

Un minimum de 3 échantillons devrait être soumis, dans la mesure du possible, et il peut être utile de joindre un échantillon de peau saine pour effectuer une comparaison.





Photo 12 : Biopsie cutanée sur un membre oedématié (Cliché F. Croisier)

Les récipients contenant les biopsies doivent être correctement étiquetés et remplis avec une quantité suffisante de fixateur (on utilise en général du formol à 10%) soit 10 fois le volume de la masse à fixer.

En plus d'une coloration de routine pour un examen histopathologique, il peut être approprié de réaliser des colorations spéciales pour l'identification de micro-organismes lorsqu'une affection d'origine infectieuse est suspectée ou de l'immunohistochimie lorsque des affections auto immunes sont suspectées.

Ainsi, la plupart des laboratoires utilisent une procédure d'immunofluorescence qui requiert une fixation dans le milieu de Michel. Celui préserve l'antigénicité des tissus mais cause de sévères dommages au niveau de la morphologie des tissus et par conséquent ces prélèvements ne sont bien souvent pas satisfaisants pour une évaluation histologique.

Certains laboratoires utilisent également la technique de l'immunoperoxidase pour évaluer la présence d'immunoglobulines cutanées. Cette technique est fiable comme analyse immunohistochimique et peut être utilisée sur des biopsies fixées au formol.[35]

Il est essentiel que les pièces de biopsie soient accompagnées d'une anamnèse complète et détaillée avec la description des lésions ainsi que le diagnostic différentiel.

Ce n'est qu'avec ces éléments que le pathologiste a des chances d'interpréter correctement les changements pathologiques observés et, si possible, d'offrir un diagnostic définitif au clinicien.

## B. Rappels sur la composition des vaisseaux sanguins cutanés

#### 1. Organisation générale

La microcirculation de la peau est un système complexe et dynamique qui a son importance pour le métabolisme, la régulation de la température et la défense de l'organisme contre la pénétration d'agents infectieux [107].

Les vaisseaux sanguins cutanés sont disposés en 3 plexus communiquant de veines et artères :

- Le plexus profond se trouve à l'interface du derme et du tissu sous cutané. Des ramifications de ce plexus descendent dans le tissu sous cutané et permettent une vascularisation des parties profondes des follicules pileux et des glandes sébacées.
- Le plexus moyen qui se situe au niveau des glandes sébacées. Il donne des collatérales vers le muscle arrecteur, et une collatérale descendante et une ascendante qui alimentent la partie moyenne du follicule, et se divise ensuite pour donner le plexus superficiel.
- Le plexus superficiel forme les circuits capillaires immédiatement sous l'épiderme et l'alimente puisqu'il est avasculaire. Il participe également à la nutrition des follicules pilleux.

La large capacité d'adaptation du flux sanguin permet à la peau de conserver ou d'éliminer rapidement la chaleur.

## 2. Le lit microvasculaire

Le lit microvasculaire est composé de trois segments : les artérioles, les capillaires artériels et veineux, et les veinules post capillaires.

La microscopie électronique est nécessaire pour identifier ces différents segments.

- Les artérioles sont composées de cellules endothéliales entourées par deux couches de cellules musculaires lisses.
- Les capillaires artériels et veineux n'ont pas de muscles lisses qui les entourent.
- La majorité des vaisseaux du demne superficiel sont des veinules postcapillaires, ce qui correspond au segment le plus réactif de la microcirculation et c'est aussi le site à partir duquel les cellules inflammatoires migrent de l'espace intra vasculaire pour aller dans les tissus, et où les cellules endothéliales laissent des espaces, augmentant ainsi la perméabilité vasculaire pendant l'inflammation

Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ont une origine mésenchymateuse et sont caractérisées par les éléments suivants :

- une membrane basale et des inclusions intracy top las miques (les corps de Webel-Palade)
- la présence d'un récepteur au facteur VIII (de Willebrand), d'activateurs du plasminogène et de prostaglandines
- le CD31 (PECAM = platelet endothelial cell adhesion molecule = molécule d'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales)
- leur pouvoir de phagocytose

Les cellules endothéliales sont positionnées stratégiquement entre le compartiment intravasculaire et les tissus et servent de régulateurs au transfert de leucocytes.

L'expression des sélectines (Sélectines P et E) et des membres de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1 = molécule 1 d'adhésion aux cellules vasculaires) sont régulées au niveau des cellules endothéliales par les stimulations inflammatoires et permettent le recrutement, l'adhésion et la migration des leucocytes depuis le courant sanguin.

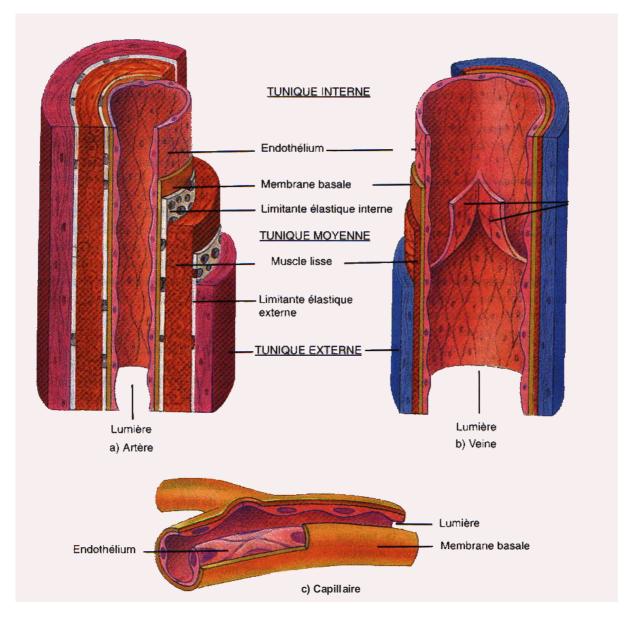


Figure 8: Schéma de la structure des vaisseaux sanguins

## C. Examen histopathologique

#### 1. Généralités

Comme nous l'avons vu précédemment, les vascularites correspondent à une réaction d'Arthus ou réaction d'hypersensibilité de type III qui fait intervenir des complexes immuns.

Ainsi, histologiquement, les vascularites se traduisent par une inflammation segmentaire des vaisseaux de petit calibre du derme superficiel avec œdème endothélial puis une infiltration massive de polynucléaires, présence de débris nucléaires de neutrophiles (leucocytoclasie), destruction vasculaire et nécrose fibrinoïde [79, 102]

## 2. Les lésions caractéristiques d'une vascularite

Lors de l'examen anatomop athologique d'une vascularite, sont observés :

- Une inflammation traduite par la présence de leucocytes dans et autour des vaisseaux. Les leucocytes sont la plupart du temps des polynucléaires neutrophiles (PNN), mais on peut trouver, suivant les formes cliniques, des éosinophiles, des lymphocytes ... La nature des cellules infiltrantes peut être une indication sur le type du processus pathogénique en cause et sur le stade évolutif de la lésion vasculaire. La lyse vasculaire est responsable d'une dispersion de débris nucléaires (leucocytoclasie, PNN à noyau pycnotiques). Dans certains cas, il y a formation d'un granulome caractérisant les vascularites granulomateuses.
- La nécrose des parois vasculaires avec dégénérescence fibrinoïde : elle correspond à une modification de la substance fondamentale au contact de l'infiltrat et contient, outre de la fibrine, des immunoglobulines, des fractions du complément, des débris plaquettaires et diverses protéines plasmatiques. Le gonflement et la prolifération endothéliale peuvent se compliquer de thrombose.
- D'autres aspects qui sont inconstants : hémorragies périvasculaires responsables des lésions purpuriques susceptibles de laisser une hémosidérose séquellaire, hyalinisation de la paroi vasculaire et fibrose observée surtout dans les lésions évoluant vers la cicatrisation.

## a) Au ni veau de l'épi derme

On observe fréquemment une hyperplasie modérée de l'épiderme, avec hyperkératose orthokératosique et des foy ers de parakératose. [14]

On peut aussi observer des érosions de l'épiderme, des ulcérations et, occasionnellement, des agrégats intraépidermiques de neutrophiles.

Une spongiose (c'est-à-dire un œdème intercellulaire de l'épiderme) et parfois une dégénérescence hydropique de l'épiderme sont fréquents.

On peut observer à un degré variable une exostose ly mphocytaire et neutrophilique.

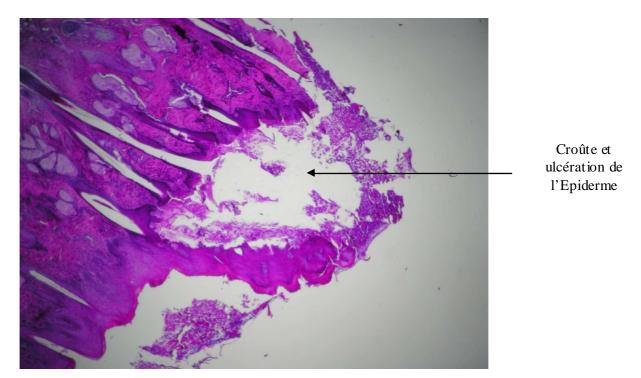


Photo 13 : Vascularite. Histologie de l'épiderme.

## b) Au ni veau du derme superficiel

Dans le derme superficiel, on trouve un infiltrat cellulaire périvasculaire plus ou moins marqué. Cet infiltrat cellulaire est constitué principalement de lymphocytes et de neutrophiles, accompagnés occasionnellement de mastocytes, de cellules plasmatiques, de macrophages, de mélanophages et d'éosinophiles.

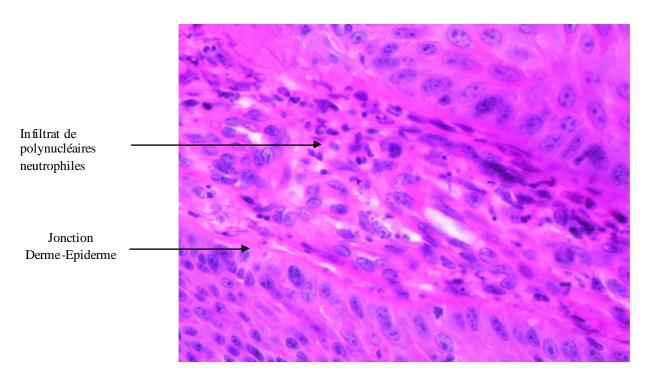


Photo 14 : Vascularite. Histologie du derme superficiel

#### c) Au ni veau du derme profond

Dans le derme profond, les vaisseaux sanguins présentent de la nécrose fibrinoïde, qui varie de nécrose modérée et focale de la média à une nécrose sévère affectant l'ensemble de la paroi vasculaire, associée avec un infiltrat de polynucléaires et une vascularite py cnotique.

Une réaction granulomateuse autour des vaisseaux dégénérés apparaît composée de macrophages, macrophages épithélioïdes, quelques rares cellules géantes multinuclées, des éosinophiles et des lymphocytes [80].

On a pu aussi observer une légère hypertrophie de la musculeuse et une hyperplasie de la média des petites artérioles non affectées.

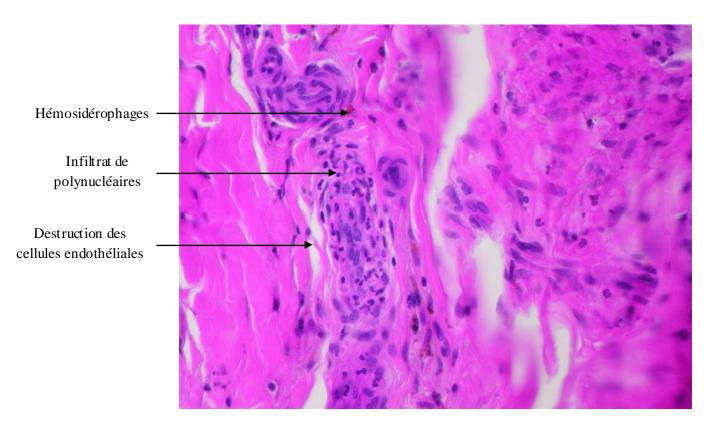


Photo 15: Vascularite. Histologie du derme profond

## 3. Lésions aiguës, lésions chroniques

Rappelons l'importance de réaliser des biopsies précocement lors de l'apparition des signes cliniques.

En effet, une inflammation neutrophilique est présente dans les premiers stades de la maladie, une biopsie de lésions plus chronique peut révéler des infiltrats mixtes composés de lymphocytes, macrophages et/ou éosinophiles et rendre ainsi le diagnostic plus délicat.

En cas de lésions aiguës, les modifications histopathologiques consistent en des zones circonscrites de nécrose de coagulation au niveau de l'épiderme et du derme, avec des micro hémorragies, un œdème et des dépôts de fibrine. Les parois vasculaires apparaissent épaissies et hyalinisées. La présence de cellules inflammatoires dans la paroi des vaisseaux sanguins est variable.

En cas de lésions chroniques on remarque surtout des modifications liées à l'ischémie.

Dans les cas plus avancés, il n'est pas rare de trouver une nécrose totale de l'épiderme et du derme rendant toute reconnaissance de vaisseau totalement impossible.

Quand les cellules inflammatoires à l'intérieur des parois et autour des vaisseaux du derme sont principalement des lymphocytes, l'hypothèse d'une infection virale doit être envisagée.

La coloration par immunoperoxidase pour l'herpèsvirus équin 1 (EHV 1) et l'artérite virale équine (AVE) peuvent parfois donner un diagnostic dans ce cas.

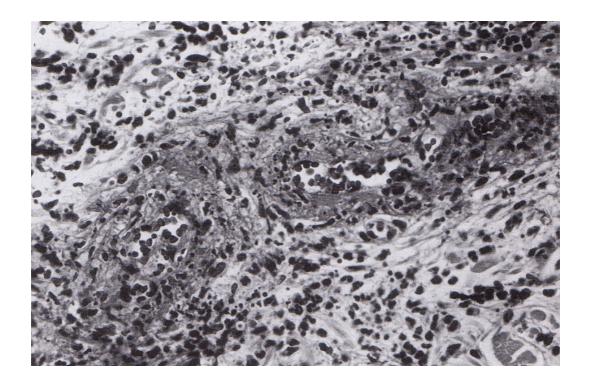


Photo 16: Vascularite nécrosante d'après Scott MILLER [106]

## 4. Les éléments diagnostiques de vascularites à l'histopathologie

Cox [23] affirme qu'au moins deux des critères suivants doivent être présents pour faire un diagnostic histopathologique :

- nécrose des parois vasculaires
- polynucléaires concentrés dans les parois vasculaires
- dépôts fibrinoïdes au niveau des parois vasculaires
- hémorragies au niveau des parois vasculaires
- thrombus
- prolifération locale de fibroblastes périvasculaires

Scott et co. [108] quant à eux, retiennent comme anomalies histopathologiques caractéristiques de vascularites cutanées les éléments suivants :

- Un nombre important de leucocytes au niveau des parois vasculaires, et plus particulièrement si le vaisseau est une artériole ou une grosse veinule.
- S'il s'agit d'une veinule postcapillaire, on observe plus de leucocytes au niveau de la paroi que dans le derme adjacent.
- Des hémorragies intramurales et périvasculaires, un œdème important, et des dépôts de fibrine
- La présence de signes de leucocytoclasie à l'intérieur des parois vasculaires
- La présence de signes évidents de dommages vasculaires en plus de l'œdème et de la proéminence des cellules endothéliales.
- Une infiltation cutanée évidente
- Une atrophie des follicules pileux, des glandes sébacées et de l'épiderme, reflétant une ischémie chronique.

Cependant, bien qu'habituellement caractéristiques, les lésions microscopiques sont fréquemment assez variables, cette variabilité dépendant à la fois de la sévérité de la réaction et du moment auquel la biopsie a été faite. [98]

## 5. La classification des vascularites

Les vascularites peuvent se classer en fonction du type de cellules inflammatoires en cause.

La forme la plus fréquente est la vascularite neutrophilique. Cette forme se subdivise en vascularite leucocytoclasique (avec dégénérescence des neutrophiles) et en vascularite non leucocytoclasique (pas de dégénérescence des neutrophiles). Les vascularites neutrophiliques sont le plus souvent associées à un mécanisme d'hypersensibilité de type III.

Le dépôt de complexes immuns dans la paroi vasculaire est responsable d'une activation du complément, avec attraction de cellules inflammatoires, libération d'anaphylatoxines, d'enzy mes lysosomiales et de radicaux libres, à l'origine d'une nécrose fibrinoïde de la paroi.

Les vascularites lymphocytaires sont plus rares. Une cytotoxicité liée à des modifications vasculaires et suspectée : les cellules cytotoxiques provoqueraient une destruction des cellules endothéliales directement ou par induction d'une apoptose

Les vascularites éosinophiliques sont également rares et leur pathogénie est mal comprise. On les associe le plus souvent à des réactions vis-à-vis de piqûres d'insectes ou de morsures d'arthropodes.

Les vasculopathies sont des sortes de vascularites au sein desquelles aucune cellule inflammatoire n'est mise en évidence, elles sont très difficiles à diagnostiquer.

## D. Microscopie électronique

Le microscope électronique va permettre de déterminer le type de vaisseau impliqué, l'évolution de la lésion et les cellules inflammatoires qui jouent le rôle le plus important. Ainsi, on arrive à la conclusion que les vascularites touchent surtout des vaisseaux qui ont la taille et les caractéristiques des veinules postcapillaires. Les vaisseaux touchés ont une taille qui varie de 8µm à 30µm, une couche de muscles lisses fine et de nombreux péricytes. Les modifications observées précocement sont un gonflement endothélial, dû à une augmentation de l'activité métabolique et phagocytaire plutôt qu'à la nécrose directement. Les polynucléaires ont été observés premièrement dans le tissu interstitiel du derme entre les vaisseaux sanguins et non à l'intérieur des parois vasculaires. On observe aussi fréquemment des cellules mononuclées qui semblent jouer un rôle important dans la phagocytose des débris cellulaires. Dans certains cas, on pourra observer des agrégats plaquettaires dans la lumière et passant entre les cellules endothéliales des vaisseaux.

## E. Diagnostic par immunofluorescence

La démonstration de la présence d'immuno globuline à l'intérieur des parois vasculaires au moy en de techniques d'immuno fluorescence a été réalisée pour la première fois par Mellors et Ortega [76] dans les artères d'un patient atteint de périartérite noueuse. Une des études les plus importantes sur l'immunofluorescence des formes cutanées de vascularites leu cocytoclasiques a été publiée par Schroeter et co. [101] et ils mettent en évidence une ou plusieurs immuno globulines chez 15 des 26 patients étudiés.

Plus la lésion est étudiée tôt, plus la probabilité d'obtenir un résultat positif à l'immunof luorescence est élevée.

Les tests d'immunofluorescence directe pratiqués peuvent montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément à l'intérieur et autour des parois des vaisseaux.

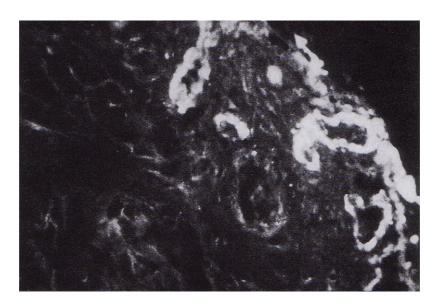


Photo 17 : Vascularite. Mise en évidence d'un dépôt d'IgG au niveau de parois vasculaires grâce à un test d'immunofluorescence direct (d'après [105])

Les cellules inflammatoires phagocytent rapidement les complexes contenant les immunoglobulines et les tests ne sont positifs que sur des biopsies de lésions ayant entre 4 et 24h d'âge.

Lors des expérimentations sur la réaction d'Arthus chez les lapins, Cochrane et co. [21] ont démontré que l'antigène était éliminé par les polynucléaires sous 24 heures.

Chez le cochon d'Inde, Cream et co. [24] ont montré que les complexes immuns se formaient 20 minutes après l'injection intra dermique de l'antigène et qu'ils étaient complètement éliminés après 18 heures.

Par ailleurs, on peut plus facilement mettre en évidence le C3 que les immuno globulines, probablement parce que c'est l'élément d'amplification de la cascade du complément.

La valeur de l'immunofluorescence directe (IFD) pour le diagnostic de vascularite doit être tempérée par :

- la notion qu'une IFD peut être négative si la lésion prélevée est apparue depuis plus de 24 heures
- la difficulté d'interprétation d'un marquage fluorescent qui peut intéresser d'autres structures que des vaisseaux, voire se fixer sur des cellules inflammatoires (éosinophiles)
- la possibilité d'observer des dépôts d'IgG et de C1q ou C3 ainsi qu'au cours d'autres affections cutanées.

Ces techniques donnent donc des résultats très variables, en particulier de nombreux faux négatifs mais aussi des faux positifs. Ils ne peuvent en aucun cas être interprétés seuls. Le lien anatomo-clinique est primordial. Ils doivent être employés avec parcimonie d'autant plus que ce sont des examens coûteux.

# V. Diagnostic différentiel

Parce que la plupart des cas de vascularites chez le cheval sont secondaires à une affection sous jacente, un examen détaillé ainsi que des examens complémentaires poussés devraient permettre de découvrir l'origine de cette maladie et éliminer les autres affections.

De nombreux tests biologiques ont été développés pour détecter la présence de complexes immuns circulants. Ces tests se sont avérés décevants en pratique clinique. Surtout, aucun ne permet d'établir le caractère pathogène des complexes détectés. (C. BOITARD dans Traité d'Immunologie de BACH)

Un autre test envisageable est le test agar-agar pour la détection de la protéine M streptoccocale. Il permet ainsi de mettre en évidence une infection streptoccocale antérieure passée inaperçue.

## A. Affections accompagnées d'oedèmes

Les oedèmes peuvent avoir plusieurs origines :

- une augmentation de pression hydrostatique intra capillaire
- une diminution de la pression oncotique du plasma
- une augmentation de la pression oncotique interstitielle
- une diminution du drainage ly mphatique

Ainsi, à partir de là, lors de suspicion de vascularite on devra penser à inclure dans le diagnostic différentiel les affections suivantes :

- Les insuffisances cardiaques congestives (insuffisance valvulaire, my ocardite)
- Les obstructions et congestions veineuses (thrombophlébite, bandage trop serré, tumeur, Immobilité, CIVD)
- Les cas de cellulite (staphy locoques, clostridies, HS cutanée)
- Les obstructions lymphatiques
  - (lymphangite ulcérative, lymphadénite infectieuse, lymphosarcome)
- Les hypoalbuminémies (parasitisme, épanchements, pertes protéiques, carences, hémodilution)
- Les chocs (hémorragique, endotoxinique)
- les autres causes d'oedèmes (œdème péri-partum, rupture du tendon prépubien, malnutrition)

Le diagnostic différentiel des différentes causes d'oedèmes passera par la recherche de modification de l'examen clinique général aussi bien au niveau de l'appareil cardio vasculaire, respiratoire, digestif que my oarthrosquelettique. On devra rechercher d'éventuelles répercussions sur l'état général. Des examens complémentaires pourront être réalisés afin de préciser le diagnostic avec en première ligne des analyses sanguines. On réalisera donc une numération formule sanguine pour objectiver toute modification de la lignée blanche ou de la lignée rouge.

Une analyse biochimique avec dosage des protéines totales, du fibrinogène, de la bilirubine, de l'urée et de la créatinine permettra d'objectiver d'éventuelles anomalies au niveau des reins et du foie.

Enfin ces analyses pourront être accompagnées d'examens d'imagerie, de sérologies, de bactériologies ou encore de biopsies.

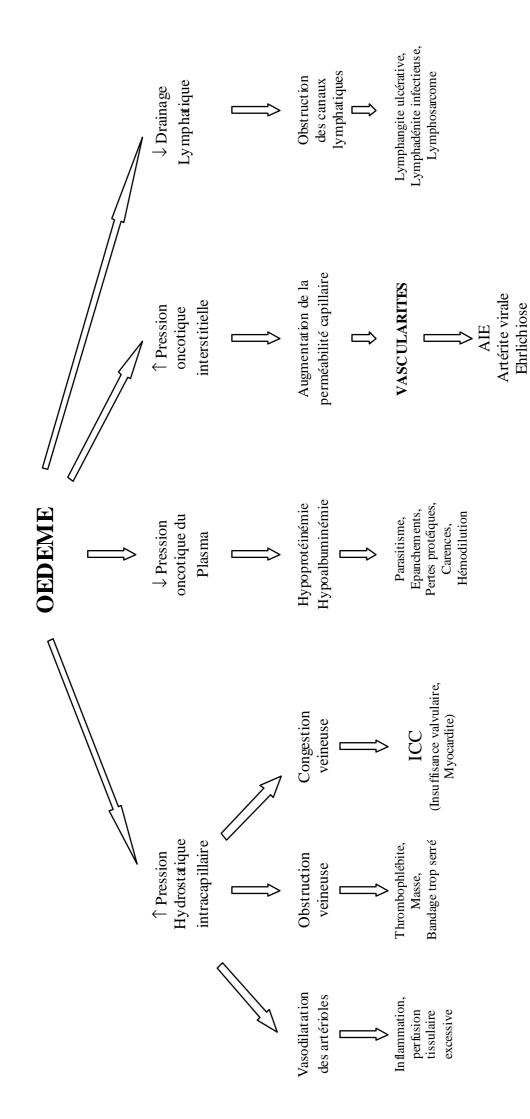


Figure 9 : Les différentes causes d'oedème

Vascularites photoinduites Vascularites idiopathiques

Purpura hémorragique

Piroplasmose

# B. Affections accompagnées de purpura

Le purpura est un ensemble de macules hémorragiques dû à du sang extravasé dans le derme. De couleur rouge pourpre secondairement brunâtre, il ne s'efface pas à la vitropression. Il peut prendre divers aspects : pétéchial (éléments punctiformes et lenticulaires) ; ecchy motique (nappes bleu-violacé de larges dimensions parfois à contours géographiques et ou réticulés)

On distingue les purpuras non inflammatoires, sans atteinte de la paroi vasculaire et les purpuras vasculaires par lésions de la paroi vasculaire.

Donc, dans le diagnostic différentiel des vascularites on doit prendre en compte les purpuras thrombopéniques, les purpuras par thrombus intracapillaires (CIVD) et les purpuras par fragilité capillaire.

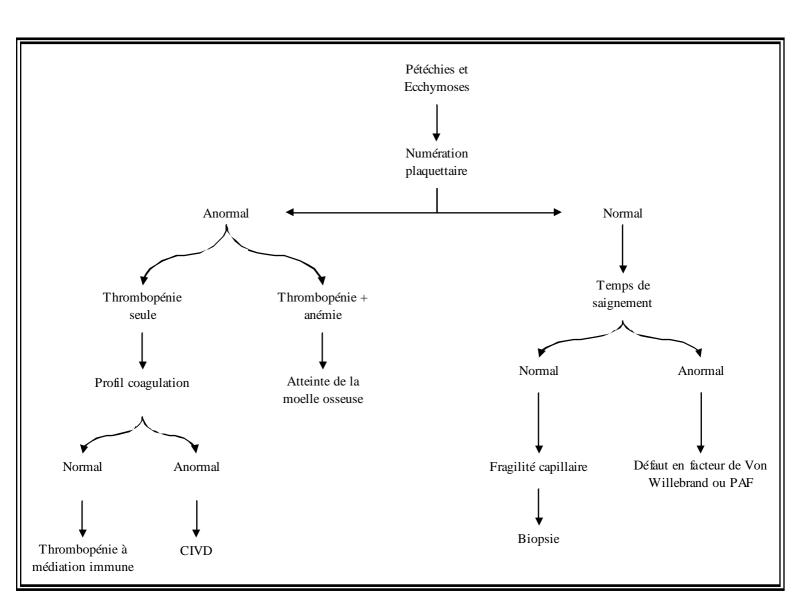


Figure 10 : les différentes causes de pétéchies et d'ecchymoses

## C. Affections présentant des ulcères

Un ulcère est une perte de substance atteignant le derme et parfois l'hypoderme. Les causes peuvent être multiples :

- Causes physiques : brûlures, agents caustiques, dermatite de contact
- Causes tumorales : sarcoïde de Jackson, nombreuses tumeurs
- Causes immunitaires : pemphigus vulgaire, pemphigoïde bulleuse
- Causes infectieuses : lymphangite ulcéreuse, cellulite infectieuse, candidose

## D. Affections présentant de l'urticaire

L'urticaire est une réaction très fréquente chez le cheval qui accompagne de nombreuses affections. L'urticaire peut être due à certains aliments ou médicaments, à des piqûres d'insectes ou à une réaction d'hypersensibilité à IgE.

En règle générale, les lésions disparaissent rapidement en quelques heures à quelques jours mais on observe parfois des cas de passage à la chronicité avec formation de croûtes.

# E. Les pododermatites (gale chorioptique)

Elle débute en général au niveau de la région inférieure des membres, d'où le nom de gale des paturons, puis les lésions peuvent occasionnellement remonter jusqu'au ventre.

Le prurit, les dépilations et les croûtes sont les signes habituels. Une lichénification et des infections secondaires peuvent apparaître. Le prurit tend à diminuer pendant les mois chauds pour s'exacerber en hiver. Le tableau clinique se complète souvent d'une extrême agitation de l'animal. Le cheval est souvent présenté pour boiteries ou coliques (gratte et frappe des pieds). Rarement ont été rapportés des signes généraux avec perte de poids, irritabilité et faible tolérance à l'effort.

L'examen de choix qui va permettre d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse est la mise en évidence du parasite par raclage. Cependant, attention un raclage négatif n'exclut pas la maladie.

# F. Affections accompagnées d'un test d'immunofluorescence positif

Si lors du test d'immunofluorescence directe on trouve des IgG et le complément au niveau de la membrane basale de la zone affectée, on pensera premièrement à un lupus érythémateux et à la pemphigoïde.

Jusqu'à 25 % des gens atteints de vascularites nécrosantes possèdent des anticorps anti noyau dans leur sérum [36].

De la même manière, chez les chevaux affectés, quelques rapports de vascularites ont montré des titres en anticorps anti-noyau (ANA) bas (1:10-1:40), bien que la signification de cette découverte demeure inconnue.

Des titres positifs en ANA peuvent aussi être trouvés dans d'autres maladies à médiation immune aussi bien que chez des chevaux sains.[80]

## 1. Le lupus érythémateux

Le lupus érythémateux est une maladie chronique à médiation immune connue chez les hommes, les chiens, les chats et les animaux de laboratoires.

L'expression clinique du Lupus érythémateux peut être très diverse et aller d'une bénigne dermatite érythémateuse à une maladie multisy stémique fatale accompagnée ou non de lésions cutanées.

C'est une affection associée à la production d'autoanticorps, très rarement décrite chez le cheval. L'étiologie semble être multifactorielle : prédisposition génétique, désordres immunologiques (déficit en lymphocytes T suppresseurs, hyperactivité des lymphocytes B), infections virales et déséquilibres hormonaux semblent rentrer en cause.

Les manifestations cliniques sont très variables : troubles cutanés, ulcérations buccales et des jonctions cutanéo-muqueuses, polyarthrite, hyperthermie transitoire, anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie, glomérulonéphrite, protéinurie et lymphadénopathie.

Les symptômes cutanés sont une alopécie symétrique plus ou moins étendue, un état kérato-sébornhéique, une panniculite, une leucodermie et une leukotrichie.

L'évolution est imprévisible mais l'affection est généralement chronique et progressive, avec des phases d'exacerbation et d'autres de rémission.

Le diagnostic de certitude se fait par biopsie cutanée. Celle-ci montre une dégénérescence hydropique des cellules basales de l'épithélium, un épaississement focal de la membrane basale, une incontinence pigmentaire et la présence de cellules inflammatoires mononucléées sous épidermiques.

L'anémie hémolytique auto-immune apparaît de manière précoce. Le test de Coombs est positif. Le dosage des AcAn est difficile à interpréter. Il peut être positif chez des animaux sains, dans un grand nombre d'affections ou durant certains traitements (pénicilline, tétracy clines, sulfonamides...). Un titre élevé indique généralement une affection à médiation immune plus que des maladies inflammatoires non spécifiques. Il existe très peu de données concernant ce dosage chez le cheval.

Le traitement est à base de glucocorticoïdes. Utilisés seuls ils sont généralement efficaces. L'association avec d'autres molécules immunosuppressives (azathioprime, cyclophosphamide) peut être nécessaire dans les cas réfractaires.

Des lésions cutanées de vascularite nécrosante ont été rapportées dans des cas de lupus érythémateux systémique chez l'Homme avec une prévalence de 10 à 20% des cas [43].

## 2. La pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est une affection autoimmune rare et sévère chez le cheval. C'est une affection bulleuse muco-cutanée douloureuse, caractérisée par la formation de bulles à la jonction dermo-épidermique, d'apparition brutale, associée à une atteinte systémique.

La cavité buccale et les jonctions cutanéo-muqueuses présentent des bulles puis des ulcères, parfois limités par une collerette épidermique. Un œdème des membres et de la portion ventrale de l'abdomen peut être observé. Le signe de Nikolsky (décollement provoqué par le frottement cutané en peau saine) est positif. Les modifications hématologiques et biochimiques sont variables. Lors d'atteinte sévère, les chevaux souffrent d'anorexie, de dépression et pressentent une hyperthermie.

Le diagnostic de certitude est histopathologique.

On observe une dermatite bulleuse sous épidermique et une inflammation modérée.

L'immunofluorescence directe montre la présence d'immunoglobulines et/ou de complément en bande, le long de la membrane basale.

L'immunofluorescence indirecte peut être positive mais trop peu de cas sont rapportés pour l'utiliser.

Il faut employer une thérapeutique immunosuppressive agressive (corticoïdes à 2 mg/kg/j). Cependant, aucune guérison n'a été rapportée dans l'espèce équine, peut être en raison d'un diagnostic généralement tardif.

#### VI. Traitement des vascularites

## A. Rappels historiques

Les différentes méthodes pour traiter le purpura hémorragique ont été recensées pour la première fois par Schmidt en 1918, qui donne une bibliographie quasi exhaustive de la littérature européenne.

Il a classé les méthodes utilisées jusque cette date, en 7 groupes, selon les changements thérapeutiques considérés comme désirables pour lutter contre cette maladie.

Cette classification permet déjà d'avoir un aperçu de l'étiologie et de la physiopathogénie de cette pathologie.

La classification de Schmidt est la suivante :

- (1) éliminer l'agent supposé responsable dans le tractus digestif
- (2) neutraliser le poison dans le sang ou les organes pour permettre son élimination grâce à une activité des organes augmentée
- (3) éliminer l'éventuel organisme pathogène du sang ou des organes grâce à l'utilisation de médicaments
- (4) utiliser une sérothérapie
- (5) réduire le volume sanguin et changer la pression sanguine
- (6) changer l'état des parois vasculaires
- (7) restaurer le volume sanguin

Si l'on regarde de plus près les solutions proposées, on se rend compte que les traitements 1 à 4 ont pour but d'éliminer la cause primaire, alors que les traitements 5 à 7 sont purement symptomatiques.

Ces propositions semblent dérivées de spéculations sur les signes cliniques et ne sont pas basées sur une observation quantitative des changements fonctionnels qui surviennent lors de la maladie.

## B. Objectifs du traitement

Le traitement du purpura hémorragique et des autres vascularites idiopathiques doit permettre d'agir à 4 niveaux :

- éliminer le stimulus antigénique
- supprimer la réponse immunitaire
- réduire l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins
- subvenir au soutien de l'animal

Nous ne nous intéresserons ici qu'au traitement de la vascularite en tant que tel. Le traitement des affections sous jacentes, pouvant être à l'origine de la vascularite devrait bien sûr être mis en place au préalable mais cette notion a déjà été développée précédemment.

## 1. Généralités et traitement symptomatique

Quelque soit la cause, en général, les vascularites demandent un nursing important et celui-ci doit être mis en place immédiatement.

L'œdème peut être minimisé grâce à l'hydrothérapie, et des bandes élastiques sont souvent utiles pour les membres.

Le furosémide (0,5-1 mg/Kg IV q 12h) peut aider à réduire l'œdème dans les cas les plus sévères.[95]

Des anti inflammatoires non stéroïdiens tels que la flunixine méglumine (1,1 mg/KG IV, IM ou PO q 12h) ou la phénylbutazone (2,2 – 4,4 mg/Kg IV ou PO q 12h) sont indiqués pour leur rôle analgésique chez les chevaux présentant une boiterie, des signes de colique, de myalgie, ou n'importe quelle autre douleur. Les AINS peuvent aussi permettre de réduire l'inflammation dans les vaisseaux touchés.

Les animaux qui deviennent vraiment dépressifs, cessent de boire, présentent de la dysphagie due à un œdème phary ngé nécessitent l'administration de fluides que ce soit par voie intraveineuse ou par le tube naso gastrique.

Une trachéotomie est parfois indiquée lors de détresse respiratoire, si l'œdème touche les cavités nasales, le pharynx et le larynx

Toute médication administrée au moment de l'apparition des symptômes devrait être arrêtée ou si la médication est nécessaire, une autre molécule devrait être choisie appartenant à une autre famille.

Un examen poussé devrait être réalisé pour identifier la cause primaire.

## 2. Antibiothérapie

Il est impératif de réaliser une culture bactérienne ainsi qu'un antibiogramme avant le début du traitement.

Cependant, puisque la plupart des cas de purpura hémorragique sont une séquelle d'une infection à *S. equi*, la pénicilline (pénicilline procaïne G 22 000 – 44 000 U/kg IM q 12 h ou sodium ou potassium pénicilline 22 000 – 44 000 U/Kg IV q 6h) devrait être administrée pour au minimum 2 semaines à moins qu'il y ait une contre indication.

Si des abcès sont présents, ils doivent être drainés.

Si une bactérie GRAM – est suspectée ou isolée, un antibiotique approprié doit être utilisé.

L'antibiothérapie est aussi conseillée pour limiter ou prévenir les complications bactériennes secondaires telles qu'une cellulite, une ténosynovite, une arthrite, une pneumonie ou une thrombophlébite.

## 3. Corticothérapie

#### a) Intérêts

L'administration par voie systématique de glucocorticoïdes est importante dans la mesure où le purpura hémorragique et les vascularites d'origine indéterminée sont à médiation immune. Par ailleurs, les glucocorticoïdes par voie systémique permettent de réduire l'inflammation des parois des vaisseaux touchés et l'œdème qui en résulte.

#### b) Choix de la molécule et Posologie

La dexaméthasone (0.05-0.2 mg/Kg IM) ou IV q 24h) ou la prednisolone (0.5-1.0 mg/Kg IM) ou IV q 24h) peuvent être utilisées. Cependant, l'expérience clinique montre que la dexaméthasone est plus efficace notamment en début de traitement.

On doit utiliser la dose minimale qui permet d'obtenir une diminution de l'œdème et des signes clinques. Après une amélioration des signes cliniques et stabilisation, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée de 10% par jour pendant 10 à 21 jours.

Dans l'étude de Morris [79], la durée moy enne du traitement à base de corticoïdes est de 14 jours (+/- 5,3). Cependant, il n'est pas rare que les chevaux atteints de purpura hémorragique requièrent 4 à 6 semaines de corticothérapie avant que l'œdème ne se résolve définitivement.

Quand on atteint une dose de dexaméthasone de 0,01 à 0,04 mg/Kg par jour, un traitement par voie orale peut prendre le relais. Ainsi, on peut utiliser de la prednisolone à 10 fois la dose de la dexaméthasone.

La biodisponibilité de la prednisolone par voie orale n'est que de 50%, ainsi une administration par voie orale d'une dose équivalente à celle administrée par voie parentérale peut entraîner une rechute.

La prednisolone est peu absorbée dans le tractus gastro intestinal et n'est pas détectable dans le sang des chevaux ayant reçu une administration orale, par conséquent cette voie d'administration n'est pas recommandée.

La prednisone est transformée en prednisolone au niveau hépatique. Cependant, la prednisone administrée par voie orale montre une faible absorption, une excrétion rapide et une faible conversion hépatique en prednisolone [84]. La prednisone par voie orale n'est donc pas un traitement immunosuppresseur de choix chez le cheval.

L'utilisation des corticoïdes pour le traitement des vascularites demeure controversé [90], mais cependant l'expérience clinique suggère que les chevaux atteints de purpura hémorragique ou de vascularite idiopathique répondent favorablement à la corticothérapie.

PHASE D'INDUCTION	1 <sup>er</sup> PROTOCOLE : PREDNISOLONE 0,5-1 mg/Kg/j IM ou IV	2 <sup>ème</sup> PROTOCOLE : DEXAMETHASONE 0,05-0,2 mg/Kg/j IM ou IV	
	Le traitement est poursuivi à cette posologie jusqu'à une diminution des signes cliniques et une stabilisation		
PHASE DEGRESSIVE	La phase dégressive vise à réduire la dose jusqu'à une dose de maintenance : Réduction de 10% des doses chaque jour Jusqu'à détermination de la dose minimale		
PHASE D'ENTRETIEN	PREDNISOLONE 0,1-0,4 mg/Kg/j PO		

Tableau VII: Protocole de corticothérapie

Il ne faut pas réduire trop vite ou trop fortement la dose de glucocorticoïdes sous risque de recrudescence de la maladie et résistance au traitement. Le problème est qu'il n'existe aucun critère objectif pour décider du moment où le traitement peut être réduit à une dose inférieure.

#### c) Association d'immunosuppresseurs aux corticoï des

A la thérapie immunosuppressive à base de corticoïdes, on peut éventuellement ajouter de l'azathioprine ou du chlorambucil.

L'utilisation de l'azathioprine est peu décrite chez le cheval du fait de son coût et de sa toxicité. L'azathioprine engendrerait de l'anémie, une leucopénie, une thrombopénie, des lésions cutanées, des vomissements, des pancréatites et surtout des diarrhées parfois hémorragiques.

Cependant, d'après Vandenabeele et co., il semblerait que l'azathioprine ait peu d'effets délétères chez le cheval, ce qui rend cette molécule intéressante pour le traitement des vascularites.

L'azathioprine peut être utilisée dans le traitement des vascularites en association avec des glucocorticoïdes. La posologie de l'azathioprine est de 2,5 mg/Kg/j jusqu'à rémission des signes cliniques puis l'azathioprine est administrée en alternance avec les glucocorticoïdes à la posologie de 2,5 mg/Kg toutes les 48h pendant un mois ou plus si nécessaire.

La pentoxifylline, un dérivé de la méthylxanthine, a des effets à la fois immunomodulateurs et rhéologiques qui semblent intéressants pour le traitement des vascularites.

La pentoxifylline possède une action sur la déformabilité des cellules sanguines et probablement diminue aussi l'expression des molécules d'adhésion au niveau des parois vasculaires et pourrait être une molécule utilisée dans l'avenir. La pentoxifylline améliore la perfusion sanguine périphérique et diminue l'inflammation en diminuant l'agrégation plaquettaire, en diminuant la réponse leucocytaire aux IL-1 et  $TNF\alpha$  et intervient aussi sur la diminution de production des  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-4 et IL-12.[1]

#### d) Cas particuliers

#### (1) L'artérite virale

Les chevaux atteints d'artérite virale ne requièrent pas de traitement particulier car la plupart des cas récupèrent spontanément. Les glucocorticoïdes sont contre indiqués car les dommages causés aux parois des vaisseaux résultent d'une atteinte virale.

Occasionnellement, les chevaux présentant une atteinte sévère de l'appareil respiratoire profond auront besoin d'une antibiothérapie pour prévenir ou traiter des infections bactériennes secondaires.

Les chevaux infectés par l'artérite virale infectieuse le sont pour toute leur vie. Les glucocorticoïdes sont contre indiqués car ils peuvent engendrer une augmentation de la réplication virale et donc les signes cliniques.

#### (2) L'ehrlichiose

Les chevaux atteints d'ehrlichiose peuvent bénéficier d'un traitement à base de glucocorticoïdes, cependant ils doivent être traités avec de l'oxytétracy cline pour l'élimination du parasite

Les chevaux atteints de vascularites photoactives doivent rester en box la journée pour éviter une exposition aux rayons du soleil. L'inflammation vasculaire doit être traitée avec des glucocorticoïdes par voie systématique de la même manière que le purpura hémorragique Des applications de topiques contenant des glucocorticoïdes avec ou sans antibiotiques sont inefficaces. Des solutions topiques irritantes ne doivent pas être utilisées.

# C. Limites du traitement

La gestion des vascularites est basée sur une séquence de quatre étapes : la confirmation du diagnostic avec une biopsie cutanée, la recherche d'une maladie systémique, la détermination de la cause ou d'une maladie associée, le traitement basé sur la localisation et la sévérité des lésions.

L'une des principales difficultés du traitement c'est de connaître le diagnostic étiologique de la vascularite car rappelons le, 50% des vascularites demeurent idiopathiques. Il est donc difficile d'identifier l'antigène responsable de la vascularite.

Par ailleurs, une autre difficulté dans le traitement des vascularites ce sont les surinfections bactériennes au niveau des lésions ulcérées de la peau qui doivent être traitées avant la mise en place de la corticothérapie. Bien souvent d'ailleurs, on préconisera de poursuivre une antibiothérapie large spectre pendant tout le temps de la corticothérapie pour éviter des surinfections opportunistes dues à l'immunodépression.

Une des limites majeures du traitement des vascularites est le risque de fourbure.

En effet, la fourbure en gendrée par une administration massive et/ou prolongée de glucocorticoïdes est bien documentée.

Le type de glucocorticoïdes utilisés, la voie d'administration ainsi que la posologie et la durée du traitement doivent être soigneusement réfléchis.

Un cheval présentant déjà de la fourbure ou ayant de la fourbure de façon chronique ne devrait pas recevoir de glucocorticoïdes. Des alternatives doivent alors être envisagées.

Un autre point qui peut être une limite au traitement c'est le coût de celui-ci.

En effet, pour un cheval moyen de 500 Kg, un traitement à base de dexaméthasone revient à 5€ par jour, si l'on adjoint de l'azathioprine, ilfaut ajouter 10€ par jour. Sachant que pour éviter les rechutes, la durée moyenne du traitement est de 4 semaines, cela revient à plus de 400€ de traitement immuno modulatateur. A cela, il faudra rajouter, les anti inflammatoires, les antibiotiques

### D. Pronostic

Le pronostic des vascularites dépend de la maladie qui en est l'origine.

Avec un traitement précoce et agressif, le pronostic du purpura hémorragique et des autres vascularites est bon, particulièrement si l'antigène en cause du stimulus peut être identifié et éliminé.

La plupart des cas se résolvent en moins d'un mois, cependant les chevaux qui présentent une hypergammaglobulinémie ont souvent besoin de 4 à 8 semaines de traitement à base de glucocorticoïdes

Certains cas, particulièrement ceux chez qui le stimulus antigénique ne peut être identifié, rechute de façon répétitive en l'absence d'un traitement continu à base de corticostéroïdes.

Les complications secondaires à la nécrose et à la desquamation, telles que la cellulite, la ténosynovite, l'arthrite septique, la boiterie et l'apparition d'un tissu de granulation chronique, peuvent prolonger la convalescence et donc limiter l'avenir sportif du cheval.

Dans les cas les plus sévères et aigus (tel que le purpura anaphylactique) de larges zones confluentes de nécrose et d'hémorragie dans le tractus gastro intestinal et/ou les poumons peuvent entraîner une mort rapide.

On rapporte que pas moins de 30% des cas sont morts ou ont été euthanasiés à cause de séquelles importantes.

Comme annoncé précédemment, les cas dus à l'artérite virale ou à l'ehrlichiose ont un bon pronostic et ces maladies confèrent une immunité à l'hôte, évitant ainsi toute réinfection.

Les chevaux atteints d'anémie infectieuse demeurent infectés toute leur vie et peuvent présenter des rechutes de façon récurrente.

Les chevaux atteints de vascularite idiopathique ont une réponse au traitement imprévisible et certains ont un mauvais pronostic.

De la même manière en médecine humaine, une résolution inadéquate des vascularites est souvent due à un défaut d'identification du stimulus antigénique ou de la non élimination complète de l'antigène.

Bien que la plupart des cas aboutissent à une rémission spontanée, certains engendrent une maladie cutanée débilitante ou développent une vascularite systématique nécrosante avec un mauvais pronostic.

La plupart des cas de vascularites photoactives répondent favorablement au traitement.

Le seul signe clinique ou paramètre hématologique anormal qui peut être pris en compte pour le pronostic est la fièvre. En effet si la température rectale dépasse 38,9°C, le pronostic s'assombrit (odd ratio de 17,81p<0,05)

Dans l'étude de Morris [79], le taux de survie des chevaux atteints de vascularites cutanées est de 63,1% (12/19).

Sur les 7 chevaux qui sont morts, 4 ont été euthanasiés du fait que la maladie ne se résolvait pas, 2 chevaux ont été euthanasiés à cause de séquelles débilitantes (sy novite tibiotarsale, thrombophlébite fémorale) et le dernier est mort suite à une sévère colique.

Dans l'étude de PUSTERLA [87], on observé une guérison chez 92% des chevaux atteints de purpura hémorragique, suite à un traitement composé de corticostéroïdes, antibiotiques et avec la mise en place de bandes de repos. Dans cette étude, les 3 chevaux qui sont morts présentaient des zones importantes d'hémorragies dans de multiples tissus.

Lors de vascularite infarcissante, le taux de mortalité est beaucoup plus élevé que dans les cas simples [38, 60, 87], indiquant la difficulté à diagnostiquer et à traiter ces cas.

En effet, dans l'étude de KAESE [60], parmi les 5 chevaux présentés à la consultation, 3 ont été examinés pour des signes de colique, et les 2 autres ont été présentés à cause d'une boiterie et d'une raideur musculaire. Par conséquent, dans tous les cas, le diagnostic de purpura hémorragique n'a pas été immédiat. Or on sait qu'une des conditions de la bonne réussite du traitement est la précocité de sa mise en place.

Le pronostic est corrélé à une éventuelle atteinte systémique, notamment rénale (protéinurie, hématurie) [63].

CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ETUDE DES VASCULARITES : PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

# I. Cas clinique n°1 : Edgar Allan Whoa

Edgar Allan Whoa est un cheval hongre Paint de 8 ans présenté à la consultation à Surgi Care Center for Horses (Brandon, Floride) le 6 M ars 2006 pour hyperthermie et léthargie accompagné d'œdème au niveau des membres et du poitrail.

### A. Commémoratifs

Edgar Allan Whoa est un cheval d'équitation américaine.

Il vit en box et partage un paddock avec un jeune cheval. Ce jeune cheval a d'ailleurs présenté un épisode d'hyperthermie modérée et de légère dépression le lendemain de sa vaccination mais l'évolution a été favorable.

Il est correctement vermifugé 5 fois par an.

Il n'a jamais été vacciné contre la gourme mais est à jour de ses vaccinations contre le tétanos, la grippe, West Nile, l'encéphalite équine de l'Est et l'encéphalite équine de l'Ouest. Lors de sa dernière injection, le 27 Février 2006, il a présenté une réaction importante au point d'injection dans l'encolure mais cet incident a été sans suite.

# B. Anamnèse

Les propriétaires rapportent l'apparition, Vendredi  $3\,\mathrm{Mars}\ 2006$  entre  $12\mathrm{h}$  et  $16\mathrm{h}$ , d'un gonflement local sur la face médiale de l'antérieur gauche. Par ailleurs Edgar était également léthargique et sa température était de  $40^\circ\mathrm{C}$ 

Suite à ses observations, le vétérinaire traitant met en place un traitement à base de: Penicilline Procaine G (PPG®) à 22000 UI/Kg IM BID pendant 2 jours et Flunixine de méglumine (Banamine ®) à 1,1 mg/Kg PO SID pendant 2 jours.

Le Vendredi et le Samedi la température rectale d'Edgar varie entre 38,9 et 39,5°C

Compte tenu la persistance de l'hyperthermie, le vétérinaire rajoute de la Gentamicine (Gentacin®) à 6,6 mg/Kg à partir de Dimanche

Etant donné qu'aucune amélioration n'est visible le Lundi, que l'œdème a progressé au niveau de l'antérieur gauche, et que Edgar est toujours anorexique, il est référé à Surgi Care.

Il est a noté qu'Edgar a participé à un show équestre en Georgie 2 semaines auparavant, mais aucune anomalie n'a été détectée à son retour.

Aucun antécédent de gourme n'est rapporté par les propriétaires.

Le dernier Test de Coggins de Edgar a été réalisé en Novembre 2005 : Il est négatif pour l'Anémie Infectieuse.

Aucun autre cheval n'est malade en ce moment dans l'élevage.

### C. Examen clinique à l'admission

A l'admission sa température est de 39,7°C, sa fréquence cardiaque est de 44 battements par minute, sa fréquence respiratoire est de 20 mouvements par minute.

Les appareils respiratoire et cardiovasculaire ne présentent pas d'anomalie le jour de la consultation. On note une légère diminution des bruits gastro intestinaux dans tous les quadrants.

On note un oedème sévère des membres antérieur gauche et postérieur droit depuis la base jusqu'à la partie distale et un oedème plus modéré ne touchant que les parties distales des membres antérieur droit et postérieur gauche. On observe également de l'œdème au niveau du poitrail.

#### NFS à l'admission

GR = 6,09 M/ $\mu$ L Ht = 27,7% Hb = 10,5 g/dL Proteines totales = 70 g/L Fibrinogène = 800 Leucocytes = 16 190 / $\mu$ L Neutrophiles = 12 830/ $\mu$ L Lymphocytes = 2070/ $\mu$ L Monocytes = 1100/ $\mu$ L Eosinophiles = 180 / $\mu$ L Basphiles = 10/ $\mu$ L Plaquettes = 282 000/ $\mu$ L

#### Biochimie:

Urée = 9 mg/dL Creat = 1,5 mg/dL Ca = 11,6 mg/dL TP = 7,1 g/dL Alb = 2,7 g/dL Glob = 4,4 g/dL AST = 316 U/L ALKP = 155 U/L GGT = 23 U/L TBIL = 3 mg/dL Glu = 108 mg/dL CK = 549 U/L (HIGH) LDH = 986 U/L

On note donc une leucocytose neutrophilique avec une légère anémie.

Compte tenu du risque infectieux le cheval est placé en box d'isolation.

Les consignes sont :

- Courbe de température aux 2h
- Surveiller FC et FR aux 4h
- Hy drothérapie des 4 membres pdt 20 min 4 fois par jour

- Bandes de repos sur les 4 membres 12h ON/ 12h OFF

On met en place un traitement à base de :
Penicilline potassium 25 mL QID IV
Gentamicine (6,6 mg/Kg) 32 mL SID IV
Flunixine de méglumine (1,1 mg/Kg) 10 mL BID IV
Metronidazole (20 mg/Kg) 14 comprimés PO TID
Oméprazole (4mg/Kg) PO SID

# D. Hypothèses diagnostiques

Les éléments symptomatiques majeurs sont :

- Une réaction locale importante suite à la vaccination une semaine plus tôt
- De la léthargie
- De l'hyperthermie à près de 40°C
- Un œdème progressif des membres et du poitrail
- Une légère anémie
- Une hyperfibrinogénémie à 8 g/L
- Une leucocytose neutrophilique à plus de16000 GB/μL (stress)
- Une concentration élevée en Créatine Kinase (549 U/L)

Compte tenu de ces éléments on peut formuler les hypothèses suivantes :

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES	ELEMENTS EN FAVEUR	ELEMENTS EN DEFAVEUR	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
Artérite Virale	<ul><li>hyperthermie</li><li>léthargie</li><li>oedèmes</li></ul>	<ul> <li>conjonctivite</li> <li>épiphora</li> <li>jetage nasal séreux</li> <li>leucopénie</li> <li>cheval débilité</li> </ul>	<ul> <li>Sérologie et Séroconversion</li> <li>Mise en évidence du virus (hémoculture ou écouvillon)</li> <li>RT-PCR</li> <li>Test immunopéroxidase sur biopsies cutanées</li> </ul>
Ehrlichia equi	<ul><li>hyperthermie</li><li>léthargie</li><li>oedèmes</li><li>anémie</li></ul>	<ul><li>ictère</li><li>thrombopénie</li><li>leucopénie</li></ul>	<ul> <li>Mise en évidence de corps d'inclusion cytoplasique dans les PNN et PNE</li> <li>PCR</li> </ul>
Ehrlichia risticii (Potomac Horse Fever)	- hyperthermie - léthargie	<ul><li>diarrhée</li><li>colique</li><li>leucopénie</li><li>fourbure</li></ul>	
Babésiose	<ul><li>hyperthermie</li><li>léthargie</li><li>anémie</li><li>oedèmes</li></ul>	<ul><li>ictère</li><li>localisation</li><li>hémo globinurie</li></ul>	<ul> <li>M ise en évidence du parasite dans les hématies</li> <li>Sérologie (fixation complément)</li> </ul>
Masse abdominale	- oedèmes	- transit	- écho graphie abdominale - paracentèse abdominale
Purpura Hémorragique	<ul> <li>oedème</li> <li>hyperthermie</li> <li>léthargie</li> <li>CK élevé</li> <li>leucocytose</li> <li>neutrophilique</li> </ul>	<ul><li>pétéchies</li><li>affection respiratoire</li></ul>	- biop sie cutanée - recherche Ac anti <i>S. equi</i>
Vascularite idiopathique	<ul> <li>œdème</li> <li>léthargie</li> <li>leucocytose</li> <li>neutrophilique</li> <li>réaction vaccinale</li> </ul>	- pétéchies	- biopsie cutanée

Tableau VIII : Diagnostic différentiel du cas clinque n°1

Ce tableau nous montre les différents examens complémentaires à réaliser pour affirmer ou infirmer les différentes hypothèses.

# E. Hospitalisation

Le 7 Mars, Edgar Allan Whoa retrouve une température normale variant entre 37,6 « t 37,9° C

Le 8 M ars, on note un nouvel épisode d'hyperthermie à 39,4°C Une nouvelle analyse hématologique est réalisée le 9 Mars

```
GR = 6.08 \ \text{M/}\mu\text{L} Hb = 10.4 \ \text{g/dL} Ht = 27.6 \% Leucocytes = 12.4 \ \text{K/}\mu\text{L} Plaquettes = 186 \ \text{K/}\mu\text{L} Ly \ \text{mphocytes} \ 1300/\mu\text{L} (19\%) Neutrophiles \ (Segs) = 9900/\mu\text{L} (62\%) Neutrophiles \ immatures \ (Bands) = 370/\mu\text{L} (5\%) Monocytes = 870/\mu\text{L} (14\%)
```

Etant donné le pic d'hyperthermie et la persistance de la leucocytose un changement de traitement de traitement est décidé.

Oxytétracy cline (20 mg/Kg) 18 mL SID IV

Banamine 6 mL BID IV

Le 12 Mars au soir un nouvel épisode d'hyperthermie à 39°C est noté. Cette hyperthermie sera persistante quelques jours et atteindra même 39,8°C le 14 Mars.

Compte tenu ce nouvel épisode d'hyperthermie, l'antibiotique est changé. Enrofloxacine (Baytril) 25 mL (5,5 mg/Kg) IV SID.

# F. Examens complémentaires

Le 6 Mars 2006:

- Sérologie Potomac Horse Fever IFA: négatif
- Sérologie Ehrlicha equi IFA : négatif
- Sérologie Artérite Virale SN : négatif

Le 9 Mars 2006

- ELISA Ac anti prot M Strep equi : négatif

Le 13 Mars 2006

- Hémoculture : négatif

#### Le 14 Mars 2006

- Echographie abdominale : pas d'anomalie majeure
- Paracentèse abdominale : couleur jaune citrin Prot < 2g/L d= 1.013 GR < 5000/µL

 $\label{eq:Leucocytes} Leucocytes = 1320/\!\mu L \ (49\% \ Neutrophiles \ 8\% \ Lymphocytes \ 43\% \ Macrophages) \\ = TRANSUDAT$ 

#### Le 15 M ars 2006

- Biopsies cutanées (au niveau du canon et du paturon) et analyse histopathologique

L'examen histopathologique des biopsies cutanées permet de conclure à une « Vascularite à médiation immune »

Les lames examinées sont composées d'épiderme et de derme.

Le derme très superficiel, juste en dessous de la jonction dermo-épidermique, présente un nombre augmenté de petits capillaires et de veinules dilatés. Quelques capillaires présentent des dépôts fibrinoïdes et on note un épaississement des parois vasculaires ainsi qu'une hyalinisation de celles-ci. Par ailleurs, on observe une extravasation d'érythrocytes. On note aussi la présence d'images de carry orhexis avec des débris nucléaires. Il n'y a pas d'infiltrat ou de réaction leucocytaire visible. On ne distingue pas de vaisseau lymphatique dilaté. L'épiderme apparaît sain.

Les changements observés sur ces lames sont très subtils. En fait il aurait été très difficile de savoir que le cheval présentait de l'œdème à la simple lecture des lames. Cependant, les lésions de vascularites peuvent être plus ou moins visibles selon les régions.

En général, on voit des changements dégénératifs dans les vaisseaux qui sont accompagnés d'une inflammation visible.

La plupart des cas de vascularites présentent d'avantage de dommages vasculaires ainsi que des infiltrats leucocytaires. Cependant, aussi subtiles soient ces lésions on ne peut définitivement pas éliminer l'hypothèse d'une réaction immunitaire précipitante.

Une explication possible quant au caractère subtil des lésions observées, c'est le temps que l'on a attendu avant de réaliser les biopsies cutanées. Et au moment des biopsies, l'œdème avait déjà commencé à diminuer.

Suite aux résultats histologiques des biopsies, confirmant une vascularite, la mise en place d'une corticothérapie est décidée.

On administre donc de la Dexamethasone à 0,05 mg/Kg (25 mg) IV SID pendant 5 jours, puis à 0,025 mg/Kg (12,5 mg) IV SID pendant 5 jours, puis à 0,01 mg/Kg (6mg) pendant 5 jours, puis à 0,01 mg/Kg (6mg) 1 jour sur 2 pendant 5 jours.

Rapidement, après la mise en place de la corticothérapie, on observe une bonne amélioration clinique. En effet, au bout de 10 jours de traitement, on n'observe déjà plus aucun œdème sur les membres (Cf Photos 15 et 16).





Photo 18 : Oedème des boulets et canons photos prises le 14/03/06 (Clichés F. Croisier)





Photo 19: Disparition de l'oedème des boulets et canons, photos prises le 24/03/06 après 10 jours de corticothérapie (Clichés F. Croisier)

### G. Evolution

Au bout de 10 jours, EDGAR ne présentait plus du tout d'œdème. Sa corticothérapie a néanmoins été continuée pendant 10 jours de plus conformément aux recommandations laissées par le vétérinaire et ce, afin d'éviter une rechute.

Aux dernières nouvelles, EDGAR a repris sa carrière de cheval d'équitation américaine et depuis il n'a jamais représenté de signes équivalents.

### H. Discussion

On peut s'interroger, à la vue de ce cas clinique, sur les raisons qui ont motivé la réalisation d'une sérologie Potomac Horse Fever (*Ehrlichia risticii*) alors qu'habituellement, cette affection ne présente pas les caractéristiques d'une vascularite. C'est en tenant compte du facteur épidémiologique que l'on peut comprendre cette décision.

De la même manière, l'épidémiologie permet d'expliquer pourquoi aucune recherche de borréliose ou de piroplasmose n'a été réalisée.

En effet, ce cas clinique ayant été rencontré en Floride, la prévalence de la porréliose et de la piroplasmose est faible par rapport à celle de la Potomac Horse Fever.

Par ailleurs, au vu des résultats, on pourra retenir comme cela a déjà été expliqué plus tôt, l'intérêt de réaliser des biopsies cutanées le plus tôt possible afin d'obtenir un meilleur diagnostic histopathologique. En effet, ici, les lésions étaient subtiles car déjà chroniques et donc plus caractéristiques.

Si l'on reprend les commémoratifs avec attention, on pourra remarqué que EDGAR a présenté son épisode d'œdème des membres une semaine après avoir été vacciné. En sachant, que lors de la vaccination une réaction locale importante avait été objectivée, on peut s'interroger sur un éventuel lien de cause à effet entre la vaccination et la vascularite.

# II. CAS CLINIQUE n°2: GRINDAMOUR

Grindamour est un cheval hongre de 11 ans qui a été présenté à la consultation à l'ENVL en Janvier 2005 pour engorgement chronique des 4 membres.

### A. Commémoratifs

Grindamour est un cheval de loisir. Il vit en box et est nourri à base de foin de graminées et de luzerne, de granulés et d'orge.

Il est correctement vacciné (Grippe, Tétanos et Rhinopneumonie) et vermifugé (4 fois par an avec Equest, Furexel, Dorcit).

### B. Anamnèse

Grindamour a été présenté à la consultation en 2001 pour engorgement persistant des 4 membres depuis plusieurs mois.

Cet engorgement était associé à une pyodermite sur les pâturons postérieurs, apparue après l'engorgement. Une crise d'urticaire a également été notée.

La pyodermite des paturons a été traitée avec de la Bétadine savon® (polyvidone iodée), de l'Ekyflogyl® (pommade à base de prednisolone et diméthyl sulfoxide) et de la Fucidine® (pommade à base d'acide fusidique).

En mars 2002, Grindamour a été présenté une seconde fois à l'ENVL pour un traitement de fond de la babésiose.

Depuis le 19 Octobre 2004, Grindamour a présenté de nouveau un engorgement des membres. Celui-ci a commencé par ne toucher que le postérieur gauche, puis le lendemain les deux postérieurs étaient atteints et le surlendemain les 4 membres.

Cet engorgement se résout au travail.

Une hématologie a été réalisée le 22 Octobre par son vétérinaire traitant et elle n'a pas révélé d'anomalie significative.

Un traitement à base de Diurizone® (anti inflammatoire et diurétique à base de dexaméthasone et d'hydrochlorothiazide), d'Ekyrénal® (draineur hépato rénal à base d'extraits végétaux) et de dexaméthasone a été réalisé, sans amélioration durable de l'engorgement.

Les sérologies envoyées au laboratoire pour la babésiose à *B. equi*, la maladie de Lyme, la leptospirose, l'ehrlichiose, l'anémie infectieuse équine et l'artérite virale sont revenues négatives. Seu le la sérologie à *B. caballi* est positive au 1/80 en IFI et négative en fixation du complément lors de l'analyse du 27/10/2004 mais elle revient négative le 10/11/2004

Un traitement à base de Terramycine® (oxytétracycline) a été entrepris pendant 9 jours et une légère amélioration a été notée. Cependant, l'engorgement au niveau des membres et les croûtes au niveau des paturons persistent.

# C. Examen clinique à l'admission

Les membres postérieurs sont légèrement en gorgés. On note la présence de lésions croûteuses sur les canons et les paturons, ponctuelles ou en foyers, non prurigineuses mais sensibles au contact.

Le reste de l'examen clinique ne présente aucune anomalie significative.





Photo 20 : Faces plantaire et latérale du postérieur gauche. Engorgement du boulet accompagné de lésions croûteuses. (Clichés D. Pin)

# D. Examens complémentaires

- Consultation de dermatologie avec le Dr Vétérinaire Pin : L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'émettre les hypothèses suivantes :
  - py odermite (à Staphy locoques, dermatophy lose),
  - vascularite
  - pemphigus
  - gale chorioptique

On réalise donc les examens complémentaires suivants :

- Raclages cutanés : négatifs
- Echographie des membres pelviens : images compatibles avec une vascularite ou une lymphangyte (nombreux vaisseaux sous cutanés au débit ralenti, en face plantaire, dilatation liquidienne des gaines tendineuses)
- Biopsies cutanées (région métatarsienne et paturons des membres pelviens):

  L'examen histopathologique montre une atteinte vasculaire témoignant d'une vascularite chronique dont l'origine reste indéterminée.
- Electrophorèse des protéines : les valeurs sont dans les limites de la normale.

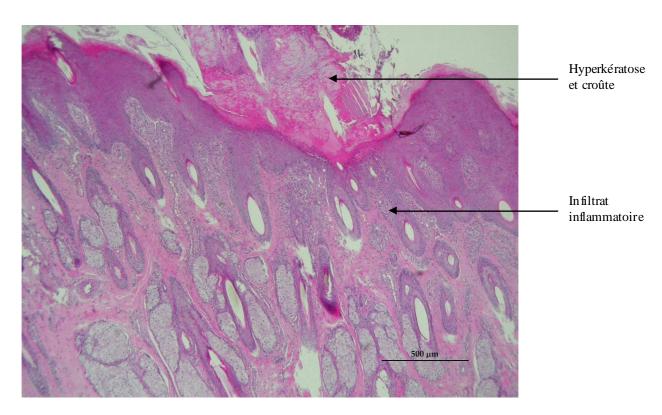


Photo 21 : Vue d'ensemble Epiderme - Derme. Hyperkératose et croûte. Présence d'un infiltrat inflammatoire au niveau du derme superficiel. (Cliché D. Pin)

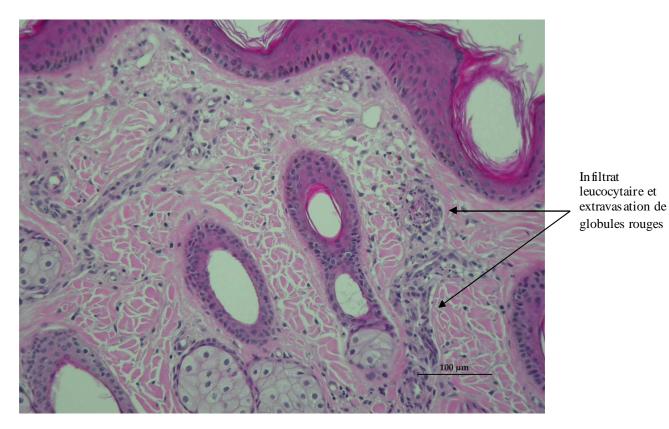


Photo 22 : Derme superficiel. Vaisseau avec infiltrat leucocytaire et extravasation de globules rouges (cliché D. Pin)

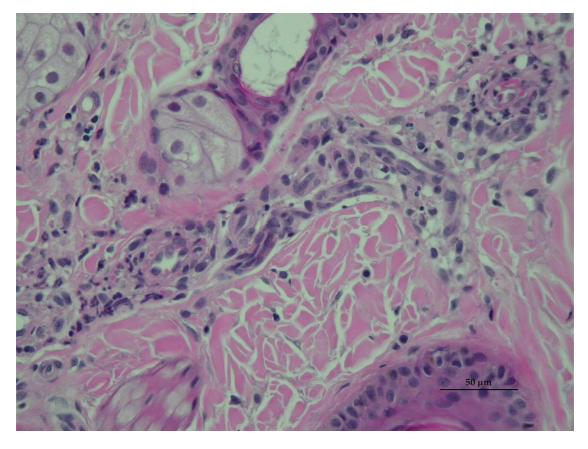


Photo 23 : Vue rapproché d'un vaisseau du derme avec infiltrat leucocytaire (Cliché D. Pin)

### E. Recommandations faites lors de la sortie du cheval

- Administrer du triméthoprime sulfamides (Avémix®) à 25 mg/K g (soit 130g) deux fois par jour par voie orale pendant 3 semaines
- Soins locaux de la pyodermite des paturons : continuer le traitement à base de pero xy de de benzoy le (Paxcutol®) et hy drater la peau avec un réhy dratant cutané (Humiderm®)

# F. Recommandations faites après réception des résultats de biopsie

- Poursuivre le traitement local jusqu'à guérison. Ajouter éventuellement de la crème à base de rifaximine (Fatrox®) dans de la vaseline en topique.
- Corticothérapie : 1 mg/K g de prednisolone *per os* ou 0,05 mg/K g de dexaméthasone en injectable, une fois par jour pendant 10 jours, puis demi dose une fois par jour pendant 10 jours, puis une demi dose un jour sur deux pendant 10 jours.
- Pendant la corticothérapie, une antibiothérapie de couverture est conseillée (triméthoprime sulfamides = Avémix®)

### G. Evolution

L'antibiothérapie et les soins locaux ont permis une amélioration des lésions.

Une corticothérapie a ensuite été mise en place par le vétérinaire traitant avec au départ de la dexaméthasone par voie injectable puis passage à de la prednisone *per os* durant la phase dégressive.

La corticothérapie n'a pas permis d'améliorer davantage les signes cliniques. Seule la crème à base de rifaximine a eu une action bénéfique sur les plaies du paturon.

Cependant, un autre vétérinaire, voyant GRINDAMOUR a suggéré aux propriétaires d'essayer de l'homéopathie et de changer le cheval d'environnement.

Quelques mois après un changement d'écurie et d'alimentation et après avoir mis en place un traitement homéopathique, une amélioration a été constaté jusqu'à une rémission totale des signes cliniques.

Aujourd'hui GRINDAMOUR va mieux et a repris son activité de cheval de loisir.

### H. Discussion

Face à ce cas on peut se demander si la corticothérapie a été mise en place suffisant longtemps. Par ailleurs, il s'agissait de lésions très chroniques, et comme bien souvent le traitement est d'autant plus efficace qu'il est mis en place précocement.

D'autre part, il semblerait que le changement d'écurie, qui a surtout permis une amélioration de l'hygiène de vie du cheval, est un point positif à prendre en compte dans les recommandations pour le traitement des vascularites.

De même, à ce changement d'environnement a été associé un changement d'alimentation. Et même si dans les études réalisées jusqu'à présent, il est peu souvent fait mention des allergènes alimentaires, il est peut être probable que ceux-ci jouent également un rôle dans la pathogénie des vascularites.

Enfin, les médecines parallèles demeurent parfois d'autres alternatives thérapeutiques.

# III. CAS CLINIQUE n°3: FOR YOU DE LA LONG

For You de la Long est un cheval hongre, Selle Français de 14 ans, présenté à la consultation à l'ENVL en Septembre 2004 pour un problème dermatologique chronique de l'antérieur droit présent depuis plus de 18 mois.



Photo 24 : For You de la Long. Vascularite leucocytoclasique de l'antérieur droit (Cliché D. Pin)

# A. Commémoratifs

For You de la Long est un cheval Selle Français utilisé par ses propriétaires pour faire de l'attelage. Il vit en paddock et stabulation avec d'autres chevaux qui ne présentent aucun problème dermatologique. Il est à jour de ses vaccinations contre la grippe, le tétanos et la rhinopneumonie et il est vermifugé 2 fois par an (au printemps et à l'automne).

### B. Anamnèse

Cette atteinte de l'antérieur droit est apparue 18 mois auparavant et a déjà motivé la réalisation de nombreux examens complémentaires par le vétérinaire traitant. Ainsi, une examen histologique de biopsie cutanée a révélé une inflammation non spécifique, une analyse bactériologique a mis en évidence la présence de bactéries du genre *Staphylococcus* et une culture fongique a permis l'isolement d'un *Microsporum canis*.

Des traitements, avec notamment de l'enilconazole (IMAVERAL ®) et de la cortisone, ont permis d'avoir une amélioration transitoire.

# C. Examen clinique à l'admission

On note au niveau de l'antérieur droit une lichénification cutanée avec squamosis qui part du bourrelet coronaire, prend toute la balzane et remonte jusqu'au niveau du carpe. Ces lésions sont accompagnées par la présence d'un érythème, de dépilations, de croûtes mais aucun prurit n'est associé.

Le bourrelet périoplique est anormalement dépressible. Une avulsion de la corne est visible sur 6 cm entre la pince et la mamelle du sabot, due à un ramollissement de la corne du sabot. Aucune boiterie n'accompagne ces lésions.

Le reste de l'examen clinique ne révèle pas d'anomalie.





Photo 25 : Antérieur droit faces médiale et latérale Lichénification cutanée avec squamosis (Clichés D. Pin)

# D. Hypothèses diagnostiques

Les éléments symptomatiques majeurs sont :

- Une évolution chronique
- Une absence de répercussion sur l'état général
- Une localisation particulière qui correspond à la balzane
- Des lésions cutanées particulières : érythème, lichénification, croûtes, squamosis et dépilations associés à un ramollissement du bourrelet coronaire.
- Une absence de prurit

Compte tenu ces éléments on peut formuler les hypothèses suivantes :

ORIGINE	HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES	ELEMENTS EN DEFAVEUR	EXAMENS COMPLEMENTAIRES
PARASITAIRE	Gale chorioptique Ou Gale du paturon	Pas de prurit Hivernal	M ise en évidence du parasite = Raclage
FONGIQUE	Dermatophytes	Hivernal (guérison spontanée possible l'été) Non réponse au traitement à l'énilconazole	<ul><li>Examen direct des poils</li><li>Culture fongique</li><li>Lumière de Wood</li></ul>
BACTERIENNE	Py odermites (dermatop hilose, py odermite à Stap hy locoques)		Cytologie de surface et/ou du pus
	Pemphigus foliacé	Absence de généralisation	
IMMUNOLOGIQUE	Vascularite leucocytoclasique		Biopsies et examens histopathologiques
	Dermatites de contact		

Tableau IX : Diagnostic différentiel du cas n°3

Ce tableau nous montre les différents examens complémentaires à réaliser pour affirmer ou infirmer les différentes hypothèses.

# E. Examens complémentaires

- Raclages cutanés : absence d'ectoparasites
- Calques cutanés : présence de coques
- Biopsies cutanées (3 sur le bourelet coronaire, 1 dans le creux du paturon), réalisées après anesthésie tronculaire de type sésamoïdienne abaxiale :

  L'examen histopathologique montre une pododermatite associée à une vascularite leucocytoclasique et à une infection bactérienne.

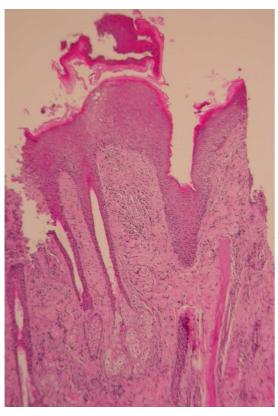


Photo 27 : Croûte - Epiderme - Derme Hyperkératose orthokératosique et infiltrat inflammatoire périvasculaire Coloration HE, G X100 (Cliché D. Pin)

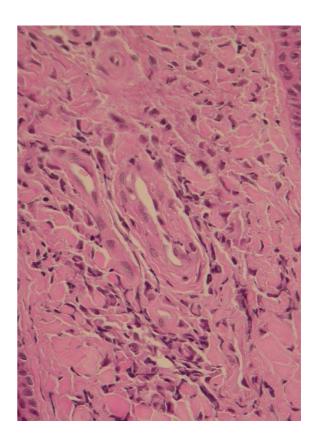


Photo 26 : Derme Dégénérescence fibrinoïde et leucytoclasie de PNN Coloration HE, G X100 (Cliché D. Pin)

Il s'agit une dermatite du paturon liée à une vascularite leucocytoclasique compliquée d'une infection bactérienne de surface.

### F. Traitement

Une antibiothérapie par voie générale est mise en place afin de lutter contre l'infection bactérienne de surface. Pour cela, on administre du triméthoprime sulfamides (AVEMIX®) à 25 mg/Kg deux fois par jour pendant 3 semaines.

Ceci est accompagné d'un traitement local au moyen d'un shampoing quotidien au peroxy de de benzoyle (PAXCUTOL®) suivi de l'application d'un réhy dratant cutané (HUMIDERM®)

L'apparition d'un œdème du membre antérieur droit 4 jours après le début du traitement motive l'administration d'anti inflammatoires non stéroïdiens : phénylbutazone (EQUIPALAZONE ®) à 2,2 mg/K g deux fois par jour pendant 4 jours puis une fois par jour pendant 2 jours.

Une fois les résultats histologiques des biopsies obtenus, une corticothérapie est démarrée à base de dexaméthasone (AZIUM®) à la posologie de 0,4 mg/K g/j IM ou IV.

La dose d'induction est maintenue jusqu'à la rémission (soit au bout de 7 à 21 jours) puis la corticothérapie est poursuivie à dose régressive jusqu'à 0,05 mg/K g/j

Il est important de surveiller l'apparition d'éventuelles rechutes lors de la diminution de dose de corticoïdes.

### G. Evolution

Le traitement permet d'obtenir une légère amélioration partielle. La peau apparaît plus propre mais l'œdème de l'antérieur droit, le ramollissement du bourrelet coronaire ainsi que les lésions dermatologiques situées sur la balzane droite persistent.

Après sa sortie de la clinique équine de l'ENVL, For You de la Long est suivi par son vétérinaire traitant. Celui-ci note l'apparition d'un ramollissement de la corne. Le traitement à base de dexaméthasone est poursuivi et il ajoute un traitement local à base de lait dermatologique HYDRADERM ® anti-inflammatoire (à base de prednisolone) et anti-histaminique (à base de diphénhy dramine).

Ce traitement entraîne une amélioration passagère.

A la suite de cela, l'état du sabot se détériore. Les traitements instaurés aident parfois à freiner l'évolution voire à améliorer l'état de l'antérieur droit mais l'aggravation est inexorable.

Au fur et à mesure des semaines, la paroi du sabot devient de plus en plus molle. La couche externe ou périople disparaît complètement. Le cheval manifestant de plus en plus d'inconfort et étant donné que les traitements demeurent infructueux, en commun accord avec les propriétaires, l'euthanasie est décidée fin Novembre 2005.



Photo 28 : Ramollissement du sabot de l'antérieur droit en comparaison à l'antérieur gauche sain (Cliché M. Payan)

# H. Discussion

Bien que For You de la Long présentait plusieurs balzanes, une seule était atteinte.

Cette silhouette est fréquemment observée lors de vascularite leucocytoclasique du canon et du paturon. En effet, même si l'on attribue la cause à un mécanisme de photoinduction, on peut penser que les rayonnements ultraviolets sont peut-être nécessaires mais non suffisants au déclenchement de cette affection.

Une implication de *Staphylococcus intermedius* [93]est suspectée comme facteur étiologique. La présence de nombreux coques lors des raclages pourrait appuyer cette hypothèse mais malheureusement, la nature de ces coques n'a pas été établie.

Par ailleurs, l'atteinte d'une seule balzane serait également en faveur de l'hypothèse d'un mécanisme pathogénique local et non systémique.

# IV. CAS CLINIQUE n°4: JADE DE CANTEPIE

Jade est une jument Selle Français de 9 ans présentée à la consultation le mardi 8 Août 2006 pour des troubles récidivants d'en gorgement des membres et d'hyperthermie.

### A. Commémoratifs

Jade est une jument utilisée par ses propriétaires pour faire du concours complet. Elle vit en box et paddock, elle est à jour de ses vaccinations contre le Tétanos et la Grippe et ses propriétaires la vermifuge 4 fois par an.

### B. Anamnèse

En septembre 2005, les propriétaires remarquent la présence d'un œdème au niveau des quatre membres accompagné d'un ictère ainsi que d'hyperthermie ce qui motive la consultation chez leur vétérinaire traitant. Celui-ci réalise 2 injections de Carbesia ® (imidocarbe) et de Finadyne ® (flunixine de méglumine). Un désengorgement transitoire des membres est observé mais, après une semaine de repos, la jument est retrouvée en suppression d'appui et avec une plaie au niveau de postérieur gauche.

Des radiographies ainsi qu'une écho graphie du jarret sont réalisées mettant en évidence une tendinite de la corde du jarret. Après quelques jours de mise au repos, l'engorgement des quatre membres réapparaît accompagné d'un oedème sternal et abdominal. L'examen plus attentif des membres permet de mettre en évidence des crevasses dans le creux du paturon des deux postérieurs. Différents traitements à base de Bactrim ® (triméthoprime sulfamides), d'Avémix ® (triméthoprime sulfamides), de Tribrissen ® (triméthoprime sulfamides), d'Equipalazone ® (phénylbutazone), de G4 ® (gentamicine) et de Baytril ® (enrofloxacine) ont été mis en place mais n'ont pas permis d'obtenir d'amélioration.

Des examens sérologiques ont été entrepris par le vétérinaire traitant mais sont revenus négatifs pour *Babesia caballi*, *Babesia equi*, l'anémie infectieuse, l'artérite virale, la maladie de Lyme et l'Ehrlichiose.

Un examen bactériologique a été effectué sur des prélévements du creux du paturon mettant en évidence un *Pseudomonas aeruginosa* ce qui a motivé la mise en place d'un traitement à base d'Excenel ® (ceftiofur) et de Cortizème ® (lait dermique à base de néomycine et de prednisolone)

La semaine précédant sa consultation à l'ENVL, l'état général de Jade s'est détérioré, elle a perdu du poids et fait, à intervalles assez réguliers, des pics d'hyperthermie jusqu'à 39°C.

# C. Examen clinique à l'admission

A son arrivée, Jade présente un œdème des 4 membres beaucoup plus marqué au niveau des postérieurs, s'étendant des boulets jusqu'aux jarrets. Sa température rectale est de 37,5°C. Son postérieur droit est porté en avant et présente une plaie sur la face dorsale du boulet de laquelle s'échappe un exsudat jaunâtre mousseux. Les pouls digités sont augmentés sur les 4 membres.

Le reste de l'examen général révèle de multiples morsures sur le thorax et le dos, un réseau vasculaire sous cutané très développé et la présence d'une bulle sur le naseau droit.

Par ailleurs, la palpation des mamelles met en évidence une masse polylobée, dure, de la taille d'une noix sur la face latérale de la mamelle droite et du liquide s'échappant de ses mamelles est recueilli.

L'observation microscopique de ce liquide montre d'assez nombreuses bactéries.





Photo 29 : Jade à son arrivée à la Clinéquine (Clichés F. Croisier)

# D. Examens complémentaires

- NFS = aucune anomalie majeure si ce n'est une leucocytose à 15830 globules blancs/mm3
- Radio graphies du postérieur droit
- Echographie des postérieurs
- Biopsies cutanées du canon et du paturon et examen histologique : dermatite nécrosante et hémorragique multifocale marquée avec une vascularite leucocytoclasique modérée
- Biopsie de la bulle et examen histologique : vésicopustule focale du nez
- Bactériologie du derme profond : mise en évidence d'un Streptocoque hémolytique du groupe C et quelques colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles au Ceftiofur, à la gentamicine, à l'enrofloxacine, aux quinolones de 3<sup>ème</sup> génération, aux tétracyclines et à la rifampicine.

L'examen histopathologique des biopsies cutanées du canon et du paturon révèle :

- un épiderme nettement et diffusément hyperplasique avec une hyperkératose orthokératosique associée.

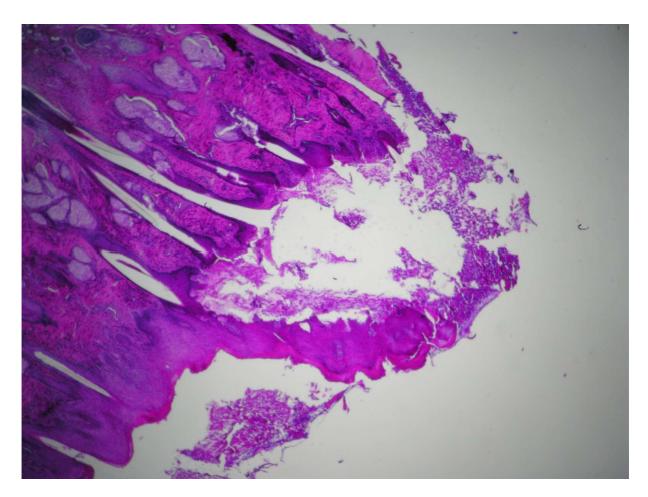


Photo 30 : Hyperkéra tose du derme avec lésion en pustule (Cliché A. Nicolier)

- zones de nécrose multifocales, extensives avec accumulation d'hématies et de quelques cellules inflammatoires de type polynucléaires neutrophiles et formation de vésicules hémorragiques intra épidermiques.

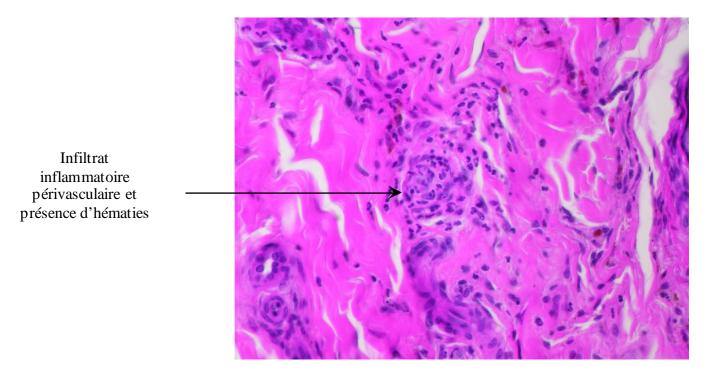


Photo 31 : Dégénérescence fibrinoïde et leucocytoclasie de PNN (Cliché A. Nicolier)

- de rares vaisseaux contiennent dans leur lumière des thrombi de fibrine

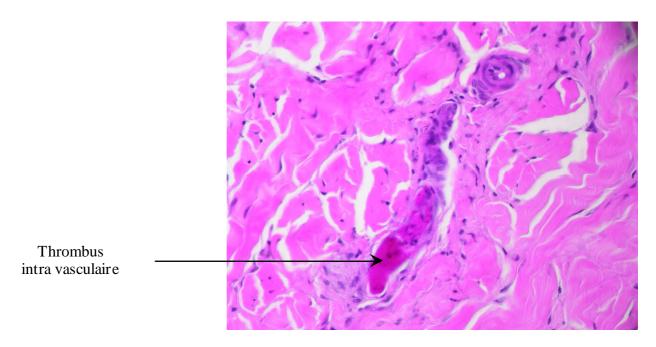


Photo 32 : Thrombus intravasculaire (Cliché A. Nicolier)

### E. Traitement

On applique au départ un pansement humide sur les plaies de Jade afin de drainer celles-ci. De plus, on met en place un traitement à base d'enrofloxacin (Baytril 10% solution buvable®) jusqu'à guérison de la plaie.

On met également en place une corticothérapie afin de juguler la vascularite avec 280 mg (soit 0,5 mg/Kg/j) de prednisone (Cortancyl ®) pendant 10 jours, puis 140 mg (soit 0,25 mg/Kg/j) pendant les 10 jours suivants, puis 70 mg (soit 0,12 mg/Kg/j) les 10 jours suivants, puis 70 mg toutes les 48h (soit 0,12 mg/Kg/48h) pendant 10 jours.

On prendra soin de contrôler l'apparition de fourbure suite à la corticothérapie (en contrôlant la chaleur des pieds, l'augmentation des pouls digités ou l'apparition de difficultés à se déplacer)

## F. Evolution

La cicatrisation des plaies a été assez rapide, l'antibiothérapie a donc été arrêtée vers la mi Septembre.

En revanche, 3 semaines après sa sortie, alors que la corticothérapie était encore à 0,5 mg/Kg/j de prednisone, JADE a présenté un épisode de rechute. L'œdème est devenu plus important, des pétéchies sont apparues au niveau des canons, la peau est suintante et la jument a plus de mal à se déplacer.

A l'aide d'hydrothérapie, d'un traitement diurétique et anti-inflammatoire à base d'hydrochlorthiazide et de dexaméthasone (Diurizone®) et d'un traitement anti-inflammatoire à base de phénylbutazone (Equipalazone®), les propriétaires parviennent à faire diminuer l'œdème.

Le 17 Septembre, une seconde rechute avec les mêmes symptômes est observée, un traitement identique est mis en place.

A ce jour, l'état JADE est stable, mais elle présente toujours un engorgement des membres. Les propriétaires prévoient de ramener JADE à la Clinéquine pour réévaluation.





Photo 33 : Jade le lundi 22 Août. Peau présentant des pétéchies. (Clichés F. Croisier)

# G. Discussion

On peut s'interroger quant au choix de la molécule utilisée. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la prednisone par voie orale n'est pas le traitement immunosuppresseur de choix chez le cheval dans la mesure où elle présente une faible absorption, une faible métabolisation en prednisolone et une excrétion rapide.

Suite à l'évolution de ce cas, il pourra être envisagé de changer de molécule et/ou d'adjoindre des immunomodulateurs.

### **CONCLUSION**

Les vascularites chez le cheval constituent un ensemble d'affections assez vaste. Effectivement, ces inflammations des vaisseaux sanguins peuvent avoir de nombreuses origines et s'exprimer de multiples façons. Ainsi, les vascularites constituent un défi diagnostique et thérapeutique pour le clinicien. En effet, selon la cause et la localisation de l'atteinte, ce syndrome peut prendre des formes bien différentes. En même temps, le diagnostic étiologique de ce syndrome peut aussi poser problème tant les différences peuvent être subtiles. Par ailleurs, les vascularites peuvent avoir une origine primaire ou secondaire, il conviendra donc toujours de rechercher la cause primaire.

On sait désormais que les vascularites sont des réactions à médiation immune et que c'est la formation de complexes immuns et leur dépôt au niveau des parois vasculaires qui entraînent la nécrose de celles-ci. [5]

Chez les chevaux, les vascularites se manifestent principalement par des signes cutanés, avec notamment l'apparition d'un œdème des membres, de pétéchies et de zones cutanées nécrosées. C'est donc la biopsie cutanée, suivie d'une analyse histologique, qui au regard de l'anamnèse, vont nous permettre d'établir notre diagnostic. Le traitement passera donc par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur et de soins palliatifs, le tout devant être contrôlé de près par le vétérinaire, afin d'adapter le dosage des médicaments et d'éviter toute rechute.

Mais il reste encore quelques points à éclaircir notamment l'explication de la localisation et de la répartition des lésions. De plus, il faut garder à l'esprit, qu'actuellement 50% des vascularites demeurent encore idiopathiques.

Chez le cheval, contrairement à l'Homme, toutes les vascularites décrites touchent des vaisseaux de petit calibre et principalement au niveau du derme.

En définitive, on peut se demander si les vétérinaires équins n'en sont pas simplement au commencement de la découverte des vascularites et de leur mécanisme et que tôt ou tard, on arrivera à mettre en évidence d'autres phénomènes tels que ceux décrits en médecine humaine.

Le professeur responsable de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

> Professeur Jean-Luc Cadoré Département des Animaux de Compagnie Medecine Interne Dipl. E.C.V.I.M. (C.A.)

Le président de la thèse

Vu : Le Directeur de l'Ecole National

Vétérinaire de Lyon

Pour Le Président de l'Université Le Président du Comité de Coordination

Des Etudes Médicales Professeur F.N GILLY

# **GLOSSAIRE**

**Epimysium**: Enveloppe de tissu conjonctif en gainant un muscle strié, en continuité avec les structures d'insertion de ce muscle (tendon, périoste...) et jouant un rôle essentiel dans la transmission des contractions.

**<u>Fibrinoïde</u>**: Se dit d'une nécrose, d'une infiltration ou d'un dépôt. Cet adjectif désigne la présence, au sein d'un tissu de dépôts présentant l'aspect de la fibrine aux colorations usuelles. [11]

<u>Hydropisie</u>: Terme désuet qui désignait les oedèmes et les épanchements non inflammatoires des cavités naturelles et des séreuses.

<u>Hyperkératose</u>: Epaississement anormal de la couche cornée de l'épiderme:

- Orthokératose : kératinisation de morphologie normale, c'est-à-dire avec cornéocytes anucléés.
- Parakératose : kératinisation avec persistance des noyaux.
- Dyskératose :kératinisation anormale, prématurée ou imparfaite des kératinocytes, aboutissant à la formation de kératinocytes globuleux généralement autolytiques.

<u>Hyperplasie ou Acanthose</u>: Augmentation de l'épaisseur de la couche non cornée de l'épiderme en gendrée par une augmentation du nombre de cellules épidermiques.

<u>Leucocytoclasie</u>: Désigne la présence de débris de granulocytes qui ont été fragmentés à l'intérieur de la paroi des vaisseaux.

<u>Leucodermie</u>: Tache cutanée blanche, en rapport avec un trouble de la fonction pigmentaire et ne s'accompagnant d'aucune modification cutanée.

Leucotrichie : Décoloration des poils.

#### Panniculite:

<u>Nécrose</u>: Terme morphologique désignant les différentes modifications macroscopiques ou microscopiques qui résultent de la mort d'une cellule ou d'un tissu. La nécrose cellulaire s'accompagne généralement de modifications du cytoplasme (qui devient éosinophile et parfois vacuolaire) et du noyau qui peut se condenser et devenir très coloré. Parfois, au contraire, il se dissout progressivement ou se rompt en de multiples fragments.

<u>**Œdème**</u>: Augmentation de l'espace entre les vaisseaux sanguins et le collagène périvasculaire ou entre les faisceaux de collagène dermique, due à une accumulation de sérosité.

### **BIBLIOGRAPHIE**

#### 1. AFFOLTER, V.K. (2004)

Cutaneous Vasculitis and Vasculopathy.

in 29 th World Congress of the World Small animal Veterinary Association. 2004. Rhodes, Greece.

#### 2. APPEL, M. (1990)

Lyme disease in dogs and cats.

Comp Compend. contin. Educ. Pract. Vet. 12: p. 617-627.

#### 3. BENNET, P.M., KING, A.S. (1948)

Studies on equine purpura hemorrhagica: II. Symptomatology. Br Vet J. **104**: p. 414-420.

#### **4. BIGGERS, J.D., INGRAM P.L.** (1948)

Studies on equine purpura haemorrhagica: I. Review of literature.

Br Vet J. 104: p. 214-220.

#### 5. BIGGERS, J.D., INGRAM P.L., MURRAY, C.E. (1949)

Studies on equine purpura haemorrhagica : IV. Haematology.

Br Vet J. **105**: p. 191-200.

### 6. BLAVIER, A., KEROACK, S., DENEROLLE, P., GOY-THOLLOT, I., CHABANNE, L., CADORE, J.L., and BOURDOISEAU, G. (2001)

Atypical forms of canine leishmaniosis.

Vet J. **162**(2): p. 108-20.

#### 7. BORGES, W.H. (1972)

Anaphylactoid purpura.

Med Clin North Am. **56**(1): p. 201-6.

#### 8. **BOULEY, M.H.** (1842)

Rec. Méd. vét. **19**(81): p. 445.

#### 9. BRYANS, J.T., MOORE, B.O. (1972)

*Group C streptococcal infections of te horse.*,

in Streptococci and streptococcal diseases, recognation, understanding and management, L.W. Wannamaker, Matsen, J.M., Editor. 1972, Academic Press: London. p. 327-337.

#### 10. CALLEN, J.P. (1998)

Cutaneous vasculitis.

Arch Dermatol. 134: p. 355-357.

## 11. CAPELLI, J.L., GHERNATI, I., CHABANNE, L., MAGNOL, J.P., DELVERDIER, A. (1996)

La babésiose canine, maladie à complexes immuns : à propos d'un cas de vascularite à manifestations cutanées.

Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. 31: p. 231-239.

#### 12. CARLSON, G.P. (2002)

Diseases of the hemaopoietic and hemolymphatic systems, in Large animal internal medecine 3rd edn., B.P. Smith, Editor. 2002, Mosby, C.V.: St. Louis. p. 1043.

#### 13. CHUNG, L., FIORENTINO, D. (2005)

Cutaneous Vasculitis.

Dernière mise à jour: March 2005 [Site visité le 05/06/06];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cutaneous-vasculitis.pdf.

#### 14. CLAUDY, A. (1998)

Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis.

Eur J Dermatol. **8**(2): p. 75-9.

#### 15. CLAUDY, A. (1998)

Physiopathologie de la vasculite leucocytoclasique.

Ann Dermatol Venereol. 125(11): p. 791-6.

#### 16. CLAUDY, A., JULLIEN, D. (2001)

Les vasculites cutanées : aux frontières de l'allergie

Aspects nosologiques et physiopathologiques et prise en charge clinique.

Rev. fr. Allergol. 41: p. 278-284.

#### 17. CLAUDY, A.L. (1990)

Vascularites leucocytaires: nouveaux concepts physiopathologiques.

Ann Dermatol Venereol. **117**(5): p. 419-22.

#### 18. COCHRANE, C.G. (1971)

Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues.

J Exp Med. 134(3 Pt 2): p. 75s-89s.

#### 19. COCHRANE, C.G. (1963)

Studies on the Localization of Circulating Antigen-Antibody Complexes and Other Macromolecules in Vessels. I. Structural Studies.

Tracionolecules in vessels. I. Siruciurai studie

J Exp Med. **118**: p. 489-502.

#### 20. COCHRANE, C.G. (1963)

Studies on the Localization of Circulating Antigen-Antibody Complexes and Other Macromolecules in Vessels. Ii. Pathogenetic and Pharmacodynamic Studies.

J Exp Med. **118**: p. 503-13.

#### 21. COCHRANE, C.G., WEIGLE, W.O., and DIXON, F.J. (1959)

The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis.

J Exp Med. **110**: p. 481-94.

### 22. COWELL, R.L., TYLER, R.D., CLINKENBEARD, K.D., and MEINKOTH, J.H. (1988)

Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs.

J Am Vet Med Assoc. 192(8): p. 1093-5.

#### 23. COX, A.J. (1971)

Pathologic changes in hypersensivity angiitis,

in The skin, E.B. Helwig, Mostofi, F.K., Editor. 1971,

Williams & Wilkins: Baltimore. p. 279-292.

#### **24.** CREAM, J.J., BRYCESON, A.D., and RYDER, G. (1971)

Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man.

Br J Dermatol. **84**(2): p. 106-9.

#### 25. CRICKX, B., BELAICH, S. (1999)

Purpuras et Vasculites,

in Dermatologie et MST. 3e éd., J.H. Saurat, Grosshans, E., Laugier, P., Lachapelle, J.M., Editor. 1999,

Masson: PARIS. p. 655-665.

#### 26. CRUCIÈRE, C. (1983)

Anémie Infectieuse des Equidés : virologie, pathogénie et diagnostic.

Prat. Vet. Eq. **15**(3): p. 99-102.

#### 27. DAUPHIN, G., CORDONNIER, N., ZIENTARA, S. (2005)

Actualités : L'anémie infectieuse chez les équidés.

Nouvelles Editions Vet. et Al. **5**(3): p. 62-67.

#### 28. **DEL PIERO, F.** (2000)

Diagnosis of equine arteritis virus infection in two horses by using monoclonal antibody immunoperoxidase histochemistry on skin biopsies.

Vet Pathol. **37**(5): p. 486-7.

#### 29. **DEL PIERO, F.** (2000)

Equine viral arteritis.

Vet Pathol. 37(4): p. 287-96.

#### 30. DIVERS, T.J., TIMONEY, J.F., LEWIS, R.M., and SMITH, C.A. (1992)

Equine glomerulonephritis and renal failure associated with complexes of group-C streptococcal antigen and IgG antibody.

Vet Immunol Immunopathol. **32**(1-2): p. 93-102.

#### 31. DIVERS, T.J., TIMONEY, J.F. (1992)

Group C streptococcal antigen-antibody immune complex disease in horses. in Proceedings. 10 th Annu Am Coll Vet Intern Med Forum.

#### 32. DIXON, F.J., VAZQUEZ, J.J., WEIGLE, W.O., and COCHRANE, C.G. (1958)

Pathogenesis of serum sickness.

AM A Arch Pathol. 65(1): p. 18-28.

#### 33. DOUTRE, M.S., BEYLOT, J. (1997)

Les vascularites cutanées.

Rev. fr. Allergol. **37**(5): p. 669-677.

#### 34. DUCKWORTH, D., CRANDALL, R., RATHE, R. (2006)

"BUGS" Index - Organisms - Borrelia burgdorferi.

Dernière mise à jour:19/07/2006 [Site visité le 23/08/06];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://medinfo.ufl.edu/year2/mmid/bms5300/images/d7125.jpg.

#### 35. DUNSTAN, R.W., MITCHELL, D. S. (1992)

Skin Biopsies in the diagnosis of inflammatory skin disease,

in Current Therapy in Equine Medicine, 3rd ed, S. W.B., Editor. 1992, Robinson, N.E.: Philadelphia.

#### 36. FAUCI, A.S. (1980)

Vasculitis,

in Clinical immunology, C.W. Parker,

WB Saunders Co: Philadelphia. p. 473-519.

#### 37. FERRARO, G.L. (2001)

Pastern dermatitis in Shires and Clydesdales.

Journal of Equine Veterinary Science. 21(11): p. 524-527.

#### 38. GALAN, J.E. and TIMONEY, J.F. (1985)

Immune complexes in purpura hemorrhagica of the horse contain IgA and M antigen of Streptococcus equi.

J Immunol. **135**(5): p. 3134-7.

### 39. GARCIA-SECO, E., COSTA, L.R.R., MCCLURE-BLACKMARE, J.M., FOIL, C.S. (2002)

*Necrotising vasculitis without subcutaneous oedema in a miniature horse.* 

Equine vet.Educ. **14**(5): p. 243-246.

#### 40. GELFAND, E.W., CLARKSON, J.E., and MINTA, J.O. (1975)

Selective deficiency of the second component of complement in a patient with anaphylactoid purpura.

Clin Immuno 1 Immuno 2 athol. 4(2): p. 269-76.

#### 41. GIBSON, L.E. and SU, W.P. (1995)

Cutaneous vasculitis.

Rheum Dis Clin North Am. **21**(4): p. 1097-113.

#### 42. GIGUERE, S. (1997)

Vasculitis,

in Current Therapy in Equine Medecine. 4th edn., N.E. Robinson,

Saunders, W.B.: Philadelphia. p. 292-295.

#### 43. GILLIAM, J.N. and SMILEY, J.D. (1976)

Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders.

Ann Allergy. **37**(5): p. 328-39.

#### 44. **GREATOREX, J.C.** (1969)

Urticaria, Blue Nose and Purpura Haemorrhagica in Horses.

Equine Vet. Journal. 1: p. 157-159.

#### 45. GRIBBLE, D.H. (1969)

Equine ehrlichiosis.

J Am Vet Med Assoc. **155**(2): p. 462-9.

# 46. GUILLEVIN, L., COHEN, P., GAYRAUD, M., LHOTE, F., JARROUSSE, B., and CASASSUS, P. (1999)

Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore). **78**(1): p. 26-37.

# 47. GUILLEVIN, L., DURAND-GASSELIN, B., CEVALLOS, R., GAYRAUD, M., LHOTE, F., CALLARD, P., AMOUROUX, J., CASASSUS, P., and JARROUSSE, B. (1999)

*Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients.* Arthritis Rheum. **42**(3): p. 421-30.

### 48. GUILLEVIN, L., HUONG DU, L.T., GODEAU, P., JAIS, P., WECHSLER, B. (1988)

Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients.

Br J Rheumatol. 27: p. 258-264.

#### 49. GUILLEVIN, L., MAHR, A., and COHEN, P. (2003)

Les vascularites necrosantes systemiques: classification et strategies actuelles de traitement.

Rev Med Interne. **24**(3): p. 172-82.

#### 50. GUILLEVIN, L., MAHR, A., COHEN, P. (2003)

Les Vascularites Nécrosantes Systémiques : Classification et Stratégies actuelles de Traitement.

La revue de médecine interne. 24: p. 172-182.

#### 51. GUILLEVIN, L.E.C. (2006)

Groupe Français d'Etude des Vascularites.

Dernière mise à jour:20/09/06 [Site visité le 22/09/06];

Site consultable à l'adresse suivante: <a href="http://www.vascularite.com/">http://www.vascularite.com/</a>.

#### **52. GUNS ON, D.E. and ROONEY, J.R.** (1977)

*Anaphylactoid purpura in a horse.* Vet Pathol. **14**(4): p. 325-31.

#### 53. HARTCOURT, R.A. (1978)

Polyarteritis in the dog: A case report.

Vet Rec. 102: p. 519-522.

#### 54. HARVEY, D.G. and MARCHANT, R.H. (1950)

Studies on equine purpura haemorrhagica: V. Some biochemical aspects. Br Vet J. **106**(4): p. 162-72.

#### 55. HARVEY, R.G. (1987)

Possible sulfadiazine-trimetoprim induced polyarthritis.

Vet Rec. **120**: p. 537.

#### 56. HEATH, S.E., GEOR, R.J., TABEL, H., and MCINTOSH, K. (1991)

Unusual patterns of serum antibodies to Streptococcus equi in two horses with purpura hemorrhagica.

J Vet Intern Med. **5**(5): p. 263-7.

### 57. HOFFMAN, G.S., KERR, G.S., LEAVITT, R.Y., HALLAHAN, C.W., LEBOVICS, R.S., TRAVIS, W.D., ROTTEM, M., and FAUCI, A.S. (1992)

Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients.

Ann Intern Med. 116(6): p. 488-98.

#### 58. HUTYRA, F., MAREK, J., MANNINGER, R. (1946)

Special Pathology and Therapeutics of the Diseases of Domestic Animals. ed. B. Russel, Tindall, Cox. Vol. 5th Edition, London.

#### 59. HUTYRA, F., MAREK, J., MANNINGER, R. (1938)

*Special Pathology and Therapeutics of the Diseases of Domestic Animals.* ed. B. Russel, Tindall, Cox. Vol. 4th Edition. London.

### 60. KAESE, H.J., VALBERG, S.J., HAYDEN, D.W., WILSON, J.H., CHARLTON, P., AMES, T.R., and AL-GHAMDI, G.M. (2005)

*Infarctive purpura hemorrhagica in five horses.* J Am Vet Med Assoc. **226**(11): p. 1893-8, 1845.

### 61. KAUFFMANN, R.H., HERRMANN, W.A., MEYER, C.J., DAHA, M.R., and VAN ES, L.A. (1980)

Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schonlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. Am J Med. **69**(6): p. 859-66.

#### 62. KING, A.S. (1949)

Studies on equine purpura haemorragica: III. Morbid anatomy and histology Br Vet J. **105**: p. 35-54.

#### 63. KNOTTENBELT, D.C. (2002)

*Vasculitis : just what does it mean ?* Equine vet.Educ. **14**(5): p. 247-251.

#### 64. KORNBLATT, A.N., URBAND, P.H., and STEERE, A.C. (1985)

Arthritis caused by Borrelia burgdorferi in dogs.

J Am Vet Med Assoc. **186**(9): p. 960-4.

#### 65. LARSON, C.E. (2005)

Cutaneous Drug Reactions.

in 30 th World Congress of the World Small animal Veterinary Association. Mexico City, Mexico.

#### **66.** LEUTENEGGER, C. (1999)

Ehrlichia: HGE & EGE.

eDernière mise à jour:14/09/99 [Sité visité le 04/05/06];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://www.vetmed.ucdavis.edu/VBDP/granulocytic/HGE-EGE.html.

#### 67. LEVINSKY, R.J. and BARRATT, T.M. (1979)

*IgA immune complexes in Henoch-Schonlein purpura.* Lancet. **2**(8152): p. 1100-3.

#### 68. LEWIS, R.M. and BOREL, Y. (1971)

Canine rheumatoid arthritis; a case report.

Arthritis Rheum. **14**(1): p. 67-74.

#### 69. LOTTI, T., COMACCHI, C., GHERSETICH, I. (1996)

Cutaneous necroziting vasculitis.

Int. J. Dermatol. 35: p. 457-474.

#### **70.** MACKEL, S.E. and JORDON, R.E. (1982)

Leukocytoclastic vasculitis. A cutaneous expression of immune complex disease. Arch Dermatol. **118**(5): p. 296-301.

#### 71. MADIGAN, J.E. and GRIBBLE, D. (1987)

Equine ehrlichiosis in northern California: 49 cases (1968-1981). J Am Vet Med Assoc. **190**(4): p. 445-8.

#### 72. MADIGAN, J.E., GRIBBLE, D.H. (1987)

Equine erhlichiosis in northern California: 49 cases (1968-1981). J Am Vet Med Assoc. **190**: p. 445-448.

#### 73. MANNING, T. (1987)

Skin diseases, Section 15,

in Current Therapy in Equine Medicine, 2nd Edn, N.E. Robinson,

W.B. Saunders: Philadelphia. p. 619-648.

#### 74. MANNING, T., SWEENEY, C. (1986)

Immune-mediated Equine skin disease.

Comp Compend. contin. Educ. Pract. Vet. 8(12): p. 979-986.

### 75. MATHIESON, P.W., QASIM, F.J., ESNAULT, V.L., and OLIVEIRA, D.B. (1993)

Animal models of systemic vasculitis.

J Autoimmun. **6**(2): p. 251-64.

#### **MELLORS, R.C. and ORTEGA, L.G.** (1956)

Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man.

Am J Pathol. **32**(3): p. 455-99.

#### 77. MEYER, O. (2006)

Aspects cliniques pratiques des vascularites

Proposition d'un arbre décisionnel pour le praticien.

Dernière mise à jour:07/07/2006 [Site visité le 12/07/2006];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://perso.orange.fr/corine.bensimon/vascularites.htm.

#### 78. MORIELLO, K.A., DEBOER, D.J., SEMRAD, S.D. (1998)

Vasculitis and purpura hemorrhagica,

in Equine Internal Medecine, S.M. Reed, Bayly, W.M.,

Saunders, W.B.: Philadelpia. p. 550-551.

#### 79. MORRIS, D.D. (1987)

Cutaneous vasculitis in horses: 19 cases (1978-1985).

J Am Vet Med Assoc. **191**(4): p. 460-4.

### 80. MORRIS, D.D., MILLER, W.H., JR., GOLDS CHMIDT, M.H., and TRENKA-BENTHIN, S. (1983)

Chronic necrotizing vasculitis in a horse.

J Am Vet Med Assoc. **183**(5): p. 579-82.

#### 81. O'DEA, J.C. (1969)

Comments on vaccination against strangles.

J Am Vet Med Assoc. **155**(2): p. 427-31.

#### 82. PANTALEO, G. (2006)

Vasculites.

Dernière mise à jour:26/07/06 [Site visité le 02/08/06];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://www.chuv.ch/ial/ial\_home/ial\_clinique/ial\_clin\_prof/ial\_clin\_prof immuno/ial\_info\_prof ma\_vasculites.htm.

#### **83.** PAS COE, R.R.R., KNOTTENBELT, D.C. (1999)

Manual of Equine Dermatology.

W.B. Saunders. LONDON.

### 84. PERONI, D.L., STANLEY, S., KOLLIAS-BAKER, C., and ROBINSON, N.E. (2002)

Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses.

Equine Vet J. **34**(3): p. 283-7.

#### 85. PHILIP, S., LEE, W.C., LIU, S.K., WU, M.H., and LUE, H.C. (2004)

A swine model of horse serum-induced coronary vasculitis: an implication for Kawasaki disease.

Pediatr Res. **55**(2): p. 211-9.

#### 86. PUSTERLA, N., MADIGAN, J.E. (2002)

Equine Granulocytic Ehrlichiosis,

in Current Therapy in Equine Medecine, 5th Edn, Robinson, N.E.

W.B. Saunders.: Philadelphia. p. 78-80.

### 87. PUSTERLA, N., WATSON, J.L., AFFOLTER, V.K., MAGDESIAN, K.G., WILSON, W.D., and CARLSON, G.P. (2003)

Purpura haemorrhagica in 53 horses.

Vet Rec. **153**(4): p. 118-21.

#### 88. RADOSTITS, O.M., GAY, C.C., BLOOD, D.C., HINCHCLIFF, K.W. (1999)

Purpura hemorrhagica,

in Veterinary Medecine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. 8th edn., O.M. Radostits, Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W.,

Billière Tindall: London. p. 1713-1714.

# 89. RAMINA, A., DALLA VALLE, L., DE MAS, S., TISATO, E., ZUIN, A., RENIER, M., CUTERI, V., VALENTE, C., and CANCELLOTTI, F.M. (1999)

Detection of equine arteritis virus in semen by reverse transcriptase polymerase chain reaction-ELISA.

Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 22(3): p. 187-97.

#### 90. REED, S.M., BAYLY, W.M. (1998)

Equine Internal Medicine.

ed. W.B. Saunders., Philadelphia.

#### 91. RIFAI, A. and MANNIK, M. (1984)

Clearance of circulating IgA immune complexes is mediated by a specific receptor on Kupffer cells in mice.

J Exp Med. **160**(1): p. 125-37.

#### 92. **RIKIHISA, Y.** (1991)

The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases.

Clin Microbiol Rev. **4**(3): p. 286-308.

### 93. RISBERG, A.I., WEBB, C.B., COOLEY, A.J., PEEK, S.F., and DARIEN, B.J. (2005)

Leucocyto clastic vasculitis associated with Staphylococcus intermedius in the pastern of a horse.

Vet Rec. 156(23): p. 740-3.

#### 94. ROBERTS, D. (1968)

Idiopathic thrombocytopenic purpura in a horse.

Veterinary Medicine, Small Animal Clinician: VM, SAC. 63(3): p. 224-224.

#### 95. ROBERTS, M.C. and KELLY, W.R. (1982)

Renal dysfunction in a case of purpura haemorrhagica in a horse.

Vet Rec. **110**(7): p. 144-6.

#### 96. ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. (1985)

Immunologie Fondamentale et appliquée.

ed. Medsi. Paris.

#### 97. RUSSELL, Z.E., MOORE, H., LEROY, B.E., LATIMER, K.S. (2005)

Equine Babesiosis - A Review.

Dernière mise à jour:13/04/05 [Site visité le 18/08/06];

Site consultable à l'adresse suivante:

http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/edwards/index.htm.

### 98. SAMS, W.M., JR., THORNE, E.G., SMALL, P., MASS, M.F., MCINTOSH, R.M., and STANFORD, R.E. (1976)

Leukocytoclastic vasculitis.

Arch Dermatol. 112(2): p. 219-26.

#### 99. SANCHO, J., EGIDO, J., SANCHEZ-CRESPO, M., BLASCO, R. (1982)

Detection of monomeric and polymeric IgA containing immune complexes in serum and kidney from patients with alcoholic liver disease.

Clin. Exp. Immunol. **47**: p. 327.

#### 100. SCHMIDT, J. (1918)

Arch. wiss, prakt. Tierheilk. 44(supplement): p. 286.

## 101. SCHROETER, A.L., COPEMAN, P.W., JORDON, R.E., SAMS, W.M., JR., and WINKELMANN, R.K. (1971)

Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease.

Arch Dermatol. **104**(3): p. 254-9.

#### 102. SCOTT, D.W. (1988)

Vasculitis,

in Large Animal Dermatology, D.W. Scott,

Saunders, W.B.: Philadelphia. p. 321-324.

#### 103. SCOTT, D.W., MACDONALD, J.M., SCHULTZ, R.D. (1978)

Staphylococcal hypersensivity in the dog.

JAAHA. 14: p. 766-779.

#### 104. SCOTT, D.W., MILLER, W.H. (2003)

Congenital and Hereditary Skin Diseases, in Equine Dermatology,

W.B. Saunders., Editor. 2003: Philadelphia.

#### 105. SCOTT, D.W., MILLER, W.H. (2003)

*Immune-Mediated disorders*,

in Equine Dermatology

W.B. Saunders, Editor. 2003: Philadelphia. p. 475-547.

#### 106. SCOTT, D.W., MILLER, W.H. (2003)

Skin immune system and allergic skin diseases,

in Equine Dermatology,

W.B. Saunders., Editor. 2003: Philadelphia. p. 395-474.

#### 107. SCOTT, D.W., MILLER, W.H. (2003)

Structure and Function of the Skin,

in Equine dermatology, W.B. Saunders, Editor. 2003: Philadelphia. p. 1-58.

#### 108. SCOTT, D.W., MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E. (2001)

*Muller and Kirk's Small Animal Dermatoly, 6th Edn.* ed.. W.B. Saunders, Philadelphia. 1528p.

#### 109. SCOTT, D.W., WALTON, D.K., SLATER M.R. ET AL (1987)

*Imune mediated dermatoses in Domestic Animals : Ten Years after - Part II.* Comp Compend. contin. Educ. Pract. Vet. **9**: p. 539-553.

#### 110. STANNARD, A.A. (1983)

Photoactivated Vasculitis,

in Current Equine Therapy in Medicine, 1st Edn, N.E. Robinson,

W.B. Saunders: Philapdelphia.

#### 111. SWEENEY, C.R., TIMONEY, J.F., NEWTON, J.R., and HINES, M.T. (2005)

Streptococcus equi infections in horses: guidelines for treatment, control, and prevention of strangles.

J Vet Intern Med. **19**(1): p. 123-34.

## 112. SWEENEY, C.R., WHITLOCK, R.H., MEIRS, D.A., WHITEHEAD, S.C., and BARNINGHAM, S.O. (1987)

Complications associated with Streptococcus equi infection on a horse farm.

J Am Vet Med Assoc. **191**(11): p. 1446-8.

#### 113. TIMONEY, J.F. (1993)

Strangles.

Vet Clin North Am Equine Pract. 9(2): p. 365-74.

#### 114. WERNER, L.L., GROSS, T.L., and HILLIDGE, C.J. (1984)

Acute necrotizing vasculitis and thrombocytopenia in a horse.

J Am Vet Med Assoc. **185**(1): p. 87-90.

### 115. WILCOCK, B.P. and YAGER, J.A. (1986)

Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. J Am Vet Med Assoc. **188**(10): p. 1174-7.

### 116. WOODS, P.R., HELMAN, R.G. SCHMITZ, D.G. (1993)

*Granulomatous enteritis and cutaneous arteritis in a horse.* J Am Vet Med Assoc. **203**(11): p. 1573-1575.

#### **CROIS IER Franck**

#### ETUDE DES VAS CULARITES CHEZ LE CHEVAL

Thèse vétérinaire : Lyon, 2006

#### **RESUME:**

Cette étude est composée d'une première partie bibliographique qui permet de rappeler les points fondamentaux sur les vascularites; et d'une seconde partie dans laquelle plusieurs cas cliniques sont présentés.

Les vascularites sont des inflammations et des nécroses des vaisseaux sanguins qui font intervenir un mécanisme d'hypersensibilité de type III. Chez le cheval, les lésions de vascularites se situent principalement dans les petits vaisseaux du derme; ainsi, ce sont principalement des manifestations cutanées qui seront visibles. Néanmoins, la pathogénie des vascularites touchant les parois vasculaires, tous les organes peuvent être atteints.

Les vascularites sont dues à un dépôt de complexes immuns au niveau des parois vasculaires, puis à l'activation d'une cascade de l'inflammation. Le stimulus antigénique à l'origine de cette affection peut être de plusieurs natures : un agent infectieux (viral ou bactérien), une toxine ou encore un médicament. Cependant, dans près de 50% des cas l'étiologie demeure inconnue.

Ainsi, l'intérêt de ce sujet demeure dans la difficulté diagnostique et thérapeutique que représente les vascularites, qui sont souvent des affections méconnues du vétérinaire.

#### **MOTS-CLES:**

- Vascularite - Affection cutanée - Immuns complexes

- Purpura - Maladie infectieuse - Cheval

#### JURY:

Président : Monsieur le Professeur P. BOULETREAU

1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur J.L. CADORE 2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Y. RICHARD

Membre invité: Monsieur le Docteur D. PIN

**DATE DE SOUTENANCE :** Le 06 Octobre 2006

**ADRESSE DE L'AUTEUR:** 12 bis rue d'Alsace

88170 GIRONCOURT SUR VRAINE