RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 019

SUIVI CLINIQUE ET EXPLORATION LONGITUDINALE DE LA FONCTION BARRIERE DE LA PEAU ET DE LA SENSIBILISATION A DES AEROALLERGENES D'UNE POPULATION DE LABRADOR RETRIEVERS ET GOLDEN RETRIEVERS A LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS PRECOCES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par
FAUGIER Corentin

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 019

SUIVI CLINIQUE ET EXPLORATION LONGITUDINALE DE LA FONCTION BARRIERE DE LA PEAU ET DE LA SENSIBILISATION A DES AEROALLERGENES D'UNE POPULATION DE LABRADOR RETRIEVERS ET GOLDEN RETRIEVERS A LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS PRECOCES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire
Par

FAUGIER Corentin

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon *(01-04-2021)*

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-François Nicolas,

De l'université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de notre travail, pour votre gentillesse et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Didier Pin,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'encadrer mon travail en tant que premier assesseur. Pour votre patience, votre calme et vos conseils, toujours avisés. Je vous remercie pour avoir apporté votre regard critique et pour m'avoir permis d'améliorer ce travail de thèse. Qu'il soit l'occasion d'exprimer ma plus grande reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Antonin Tortereau,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'être mon second assesseur de thèse. Merci pour m'avoir transmis votre passion de la pathologie clinique avec patience et toujours dans la bonne humeur. Pour votre gentillesse, je vous présente mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Marion Mosca,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Veuillez trouver par ce travail l'expression de ma plus sincère gratitude. Je vous remercie pour le temps consacré à répondre à mes nombreuses questions et pour votre disponibilité. Votre enthousiasme et votre gentillesse m'ont motivé tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre bienveillance, que ce travaille témoigne de mon profond respect.

Table des figures *11*

Table des tableaux *13*

Liste des abréviations : *15*

Introduction *17*

I. La peau saine chez le chien *19*

I.1. Structure de la peau **19**

I.1.1. Epiderme 20

I.1.1.1. Couche basale 20

I.1.1.2. Couche épineuse 21

I.1.1.3. Couche granuleuse 21

I.1.1.4. Couche cornée 21

I.1.2. Cornification 22

I.1.2.1. Grains de kératohyaline 22

I.1.2.2. Lamelles lamellaires ou corps d'Odland 23

I.1.2.2. Desmosomes et cornéodesmosine 25

I.1.2.3. Jonctions serrées 27

I.2. Fonction de la peau **28**

I.2.1. Barrière physique et mécanique 28

I.2.2. Barrière chimique 29

I.2.2.1. Gradient d'eau 29

I.2.2.2. Gradient de pH 30

I.2.3. Barrière biologique 30

I.2.3.1. Flore commensale 31

I.2.3.2. Immunité innée et immunité adaptative 31

I.2.3.2.1. Kératinocytes 31

I.2.3.2.2. Cellules dendritiques 31

I.2.3.2.3. Mastocytes 31

I.2.3.2.4. Lymphocytes 32

I.2.3.2.5. Granulocytes 32

II. La dermatite atopique du chien *33*

II.1. Épidémiologie **33**

II.1.1. Prévalence 33

II.1.2. Facteur génétique de prédisposition 33

II.1.3. Facteurs de risque 34

II.2. Phénotype lésionnel **34**

II.3. Pathogénie **36**

II.3.1. Facteurs intrinsèques 36

II.3.1.1. Modification de composition et structure de la couche cornée 36
II.3.1.2. Modification du pH 37
II.3.1.3. Modification de l'équilibre protéases-inhibiteurs 37
II.3.1.4. Anomalies des jonctions serrées 38
II.3.1.5. Altération de la filaggrine 39
II.3.2. Microbiote cutané 39
II.3.3. Dérèglement du système immunitaire 40

II.4. Évaluation de l'intégrité de la peau adaptée à la dermatite atopique 42
II.4.1. Évaluation quantitative 42
II.4.1.1. Mesure du taux d'hydratation 42
II.4.1.2. Mesure du pH 43
II.4.1.3. Mesure de la perte insensible en eau (PIE) 44
II.4.2. Evaluation qualitative 45
II.4.2.1. CADESI 45
II.4.2.2. Score de prurit 46

II.5. Manifestations cliniques 47
II.5.1. Prurit et lésions 48
II.5.2. Comorbidités 49
II.5.2.1. Dermatite à Malassezia 49
II.5.2.2. Pyodermite 50
II.5.2.3. Otites 50
II.5.2.4. Conséquences du prurit chronique 50
II.5.2.5. Atteinte oculaire 50

II.6. Diagnostic 51
II.6.1. Critères cliniques 51

II.7. Traitements 52
II.7.1. Topique 52
II.7.1.1. Amélioration de la qualité de la peau et du pelage 53
II.7.1.1.1. Hydratants cutanés et émollients 53
II.7.1.1.2. Acides gras et précurseurs des céramides 53
II.7.1.2. Réduction du prurit et des lésions cutanées 53
II.7.1.2.1. Dermocorticoïdes 53
II.7.1.2.2. Inhibiteur de la calcineurine 54
II.7.1.3. Hygiène cutanée 54
II.7.2. Systémique 55
II.7.2.1. Antiprurigineux 55
II.7.2.1.1. Oclacitinib 55
II.7.2.1.2. Lokivetmab 55
II.7.2.2. Immunomodulateurs 56
II.7.2.2.1. Ciclosporine 56
II.7.2.2.2. Glucocorticoïdes 56
II.7.3. Identification des facteurs déclencheurs de poussée prurigineuse 57

II.7.3.1. Traitement antiparasitaire externe rigoureux 57
II.7.3.2. Eviction des facteurs déclencheurs 57

III. Partie expérimentale 57

III.1. Contexte 57

III.2. Matériel et méthodes 58

III.2.1. Groupe 58
III.2.2. Protocole expérimental 58

III.3. Résultats 60

III.3.1. CADESI-04 : Score lésionnel 60
III.3.2. Score de prurit 60
III.3.3. PIE 61
III.3.3.1. Abdomen 61
III.3.3.2. Oreille 61
III.3.3.3. Corrélation avec le CADESI-04 63
III.3.3.4. Corrélation avec le score de prurit 64
III.3.4. Taux d'hydratation 65
III.3.4.1. Abdomen 66
III.3.4.2. Oreille 67
III.3.4.3. Corrélation avec le CADESI-04 67
III.3.4.4. Corrélation avec le score de prurit 69
III.3.5. Mesure de pH 70
III.3.5.1. Abdomen 71
III.3.5.2. Oreille 72
III.3.5.3. Corrélation avec le CADESI-04 73
III.3.5.4. Corrélation avec le score de prurit 74

III.4. Discussion 75

Conclusion 78

Bibliographie 80

Table des figures

Figure 1 : Structure de la peau (2) 19
Figure 2 : Structure de l'épiderme adapté de (1) 20
Figure 3 : Processus de cornification (2) (texte traduit) 22
Figure 4 : Grains de kératohyaline contenant de la filaggrine vus en microscopie électronique dans une peau de chien (flèches noires)(6) 23
Figure 5 : Corps lamellaire épidermique de peau humaine vu au microscope électronique à transmission (Echelle: 200nm) (5) 23
Figure 6 : Les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique à l'interface entre couche granuleuse et cornée (6) 24
Figure 7 : Représentation schématique de la lamelle lipidique intercornéocytaire sous forme de modèle « Sandwich » au sein de la couche cornée (7) 24
Figure 8 : Mécanisme de synthèse et d'intégration des lipides dans les membranes et corps lamellaires (8) 25
Figure 9 : Architecture moléculaire du desmosome (8) 26
Figure 10 : Photo en microscopie optique d'une peau saine de Beagle montrant des desmosomes, la cornéodesmosine et des cornéodesmosomes (flèches blanches)(6) 27
Figure 11 : Photo, en microscopie électronique, de jonctions serrées de cellules épithéliales intestinales(Flèches noires) (12) 28
Figure 12 : Transfert des mélanosomes aux kératinocytes par les mélanocytes (5) 29
Figure 13 : Représentation schématique des gradients physiologiques au sein de l'épiderme considérés comme majeurs sur le plan fonctionnel (7) 30
Figure 14 : Silhouettes lésionnelles canines de chiens atopiques en fonction de la race(35) 35
Figure 15 : Comparaison des lamelles lipidiques chez un chien sain (photo de gauche) et chez un chien atopique sur une peau non lésionnelle (photo de droite) (39) 36
Figure 16 : Conformation des lipides dans les différents états orthorhombique (1), hexagonal (2) et liquide (3) (7) 37
Figure 17 : Représentation schématique de jonction serrée et de ses composants(1) 38
Figure 18 : Comparaison des populations bactériennes dans différentes zones chez des chiens sains (« Healthy ») et allergiques (« allergic », atteints de DA selon les critères de Favrot) (56) 40
Figure 19 : Pathogénie de la dermatite atopique (63) (Texte traduit) 42
Figure 20 : Fonctionnement du cornéomètre adapté de (64) 43
Figure 21 : Fonctionnement du condensateur à chambre fermée, Biox Aquaflux (69) 44
Figure 22 : Représentation de la PIE 44
Figure 23 : Zones observées dans la réalisation du CADESI-04 ((77) 46
Figure 24 : Echelle d'évaluation du prurit chez le chien (texte traduit)(79) 47
Figure 25 : Exemple de lésion primaire de chiens atteints de DA(1) 49
Figure 26 : Mesure de la PIE sur le pavillon auriculaire (F.Coignot) 59
Figure 27 : Mesure du pH sur l'abdomen (F.Coignot) 59

Figure 28 : Evolution du CADESI par chien, en fonction du temps 60
Figure 29 : Evolution du score de prurit, par chien, en fonction du temps 60
Figure 30 : Evolution des valeurs de PIE de l'abdomen au cours du temps et répartition par chien 61
Figure 31 : Evolution des valeurs de PIE de l'oreille au cours du temps et répartition par chien 61
Figure 32 : Grille de lecture de la PIE en fonction du CADESI-04 63
Figure 33 : Lien entre la PIE de l'oreille et de l'abdomen et le score lésionnel 63
Figure 34 : Grille de lecture de la PIE en fonction du score de prurit 64
Figure 35 : Lien entre la PIE de l'abdomen (gauche) et de l'oreille (droite) et le score de prurit 65
Figure 36 : Evolution du taux d'hydratation de l'abdomen en fonction du temps et répartition par chien 66
Figure 37 : Evolution du taux d'hydratation de l'abdomen en fonction du temps et répartition par chien 67
Figure 38 : Grille de lecture du taux d'hydratation en fonction du CADESI-04 68
Figure 39 : Lien entre le taux d'hydratation de l'oreille, de l'abdomen et le score de prurit 69
Figure 40 : Grille de lecture du taux d'hydratation en fonction du score de prurit 69
Figure 41 : Lien entre le taux d'hydratation de l'abdomen et de l'oreille et le score de prurit 70
Figure 42 : Evolution du pH cutané de l'abdomen par chien et en fonction du temps 71
Figure 43 : Evolution du pH cutané de l'oreille par chien et en fonction du temps 72
Figure 44 : Grille de lecture du pH en fonction du CADESI-04 73
Figure 45 : Lien entre le pH de l'oreille, de l'abdomen et le CADESI 73
Figure 46 : Grille de lecture du pH en fonction du score de prurit 74
Figure 47 : Lien entre le pH de l'abdomen, de l'oreille et le score de prurit 75

Table des tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif simplifié des principaux gènes mis en évidence pour la DA chez le chien 33
Tableau 2 - Facteurs liés à la DA....34
Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques de la dermatite atopique ; adapté de (81) 48
Tableau 4 : Premier ensemble des critères de Favrot (20) 51
Tableau 5 : Second ensemble des critères de Favrot (89) 52
Tableau 6 : Synthèse des traitements antimicrobiens topiques de la pyodermite superficielle (97)...55

Liste des abréviations :

DA : Dermatite Atopique

SB : *Stratum basale,* couche basale

SS : *Stratum spinosum*, couche épineuse

SG : *Stratum granulosum*, couche granuleuse

SC : *Stratum corneum*, couche cornée

FLG : Filaggrine

PIE : perte insensible en eau

proFLG : Profilaggrine

DAMPs : Damage Associated Molecular Pattern ; motif moléculaire associé aux dommages

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Pattern ; motif moléculaire associé aux pathogènes

TLR : Toll-like receptor

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin ; Lymphopoiétine thymique stromale

TNFα : Tumor Necrosis Factor

Th : Lymphocyte T helper

TCD4 : Lymphocyte T CD4

TARC : Thymus Activation Regulated Cytokine

WHWT : West Highland White Terrier

CADESI : Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index

CADLI : Canine Atopic Dermatitis Lesion Index

SCORAD : SCOring Atopic Dermatitis

ARNm : Acide RiboNucléique messager

CPEK : Canine Progenitor Epidermal Keratinocyte

TGFß : Transforming Growth Factor

TEWL : TransEpidermal Water Loss

PIE : Perte insensible en eau

JAK : JAnus Kinase

Introduction

La dermatite atopique est une dermatose chronique, inflammatoire, prurigineuse, existant chez le chien et chez l'Homme. A l'intersection entre les facteurs génétiques et environnementaux, sa complexité la rend difficile à définir. En effet, elle résulte d'un défaut de la barrière cutanée ayant pour conséquence une mise en contact, intense et anormale, du système immunitaire avec des molécules de l'environnement. Ceci mène à une réponse inflammatoire continue et d'intensité croissante.

L'altération de la fonction barrière peut être mesurée cliniquement grâce à différents paramètres comme le taux d'hydratation, le pH et la perte insensible en eau de la couche cornée. Les chiens atteints de dermatite atopique ont une altération importante la barrière épidermique. Il a été montré, chez les enfants nouveau–nés, qu'un dépistage des sujets susceptibles de développer une dermatite atopique est possible à partir de l'âge de deux jours et de deux mois.(1)

Son caractère chronique rend son dépistage précoce intéressant puisqu'on espère limiter l'impact, la sévérité et l'évolution de la maladie en la prenant en charge le plus tôt possible.

La prise en charge permet d'anticiper l'apparition des signes cliniques, de limiter leur sévérité et d'améliorer la qualité de vie des individus atteints.

Au cours de cet exposé nous nous intéresserons tout d'abord à la peau et sa fonction de barrière e décrivant la relation entre la structure de la peau et son caractère de barrière. Ensuite, nous parlerons de la dermatite atopique et de la modification de la barrière cutanée observée chez les chiens atteints de dermatite atopique.

Enfin, dans la partie expérimentale, nous nous intéresserons au suivi de chiens de races prédisposées à la dermatite atopique, à la recherche de biomarqueurs permettant un dépistage précoce de la dermatite atopique chez les individus jeunes.

Partie 1 : Rappels

I. La peau saine chez le chien

La peau est l'organe qui est en contact avec le milieu extérieur. Elle sert de barrière et d'interface avec l'extérieur mais permet aussi de maintenir l'homéostasie de l'organisme. La peau saine est imperméable aux protéines et aux microorganismes. Elle permet de conserver la forme du corps même lors des mouvements et a une activité de perception et de sécrétion. Elle permet le maintien de l'hydratation, de limiter les agressions externes physiques (stress mécanique, température), chimiques (produits chimiques) et biologiques (aéroallergènes, agents infectieux). Elle assure, de plus, des fonctions métaboliques et immunologiques. Sa surface est colonisée par des bactéries variées qui forment le microbiote cutané.

I.1. Structure de la peau

La peau est composée de trois parties, l'épiderme, le derme et l'hypoderme ainsi que de leurs annexes. Les annexes sont les glandes apocrines et les glandes sébacées, les follicules pileux et leurs poils. (Figure 1)

Chez le chien, mis à part la truffe, les coussinets et les jonctions cutanéomuqueuses, où la peau est glabre, la peau est recouverte de poils.

La structure qui joue le rôle de barrière est l'épiderme, en particulier sa partie la plus superficielle. Nous nous intéresserons exclusivement à celui-ci par la suite.

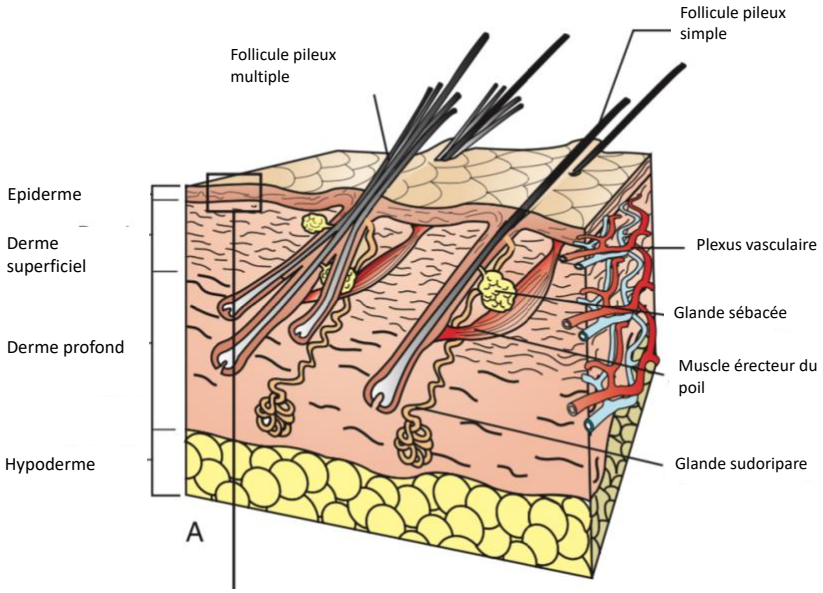

Figure 1 : Structure de la peau (2)

I.1.1. Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. Les quatre couches de l'épiderme sont définies par la position, la forme, la polarité, la morphologie et l'état de différenciation des kératinocytes.

L'épiderme n'est pas vascularisé et est relié au derme par la lame basale. Il est composé de la couche basale (*stratum basale)*, de la couche épineuse *(stratum spinosum)*, de la couche granuleuse *(stratum granulosum)* et de la couche cornée *(stratum corneum).* Il existe, parfois, une cinquième couche, la couche claire *(stratum lucidum),* dans les épidermes épais tels que celui des coussinets.

Les couches assurant le rôle de barrière sont les deux plus superficielles, la couche cornée et la couche granuleuse. (Figure 2, encadré rouge) Nous nous intéresserons, en particulier, à ces couches par la suite.

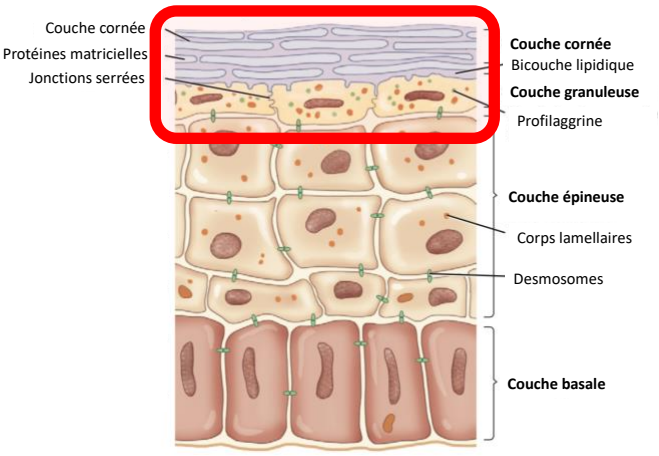

Figure 2 : Structure de l'épiderme adapté de (1)

I.1.1.1. Couche basale

La couche basale (*stratum basale,* SB) est formée de cellules cuboïdes à cylindriques, de grande taille, reposant sur la membrane basale. Celle-ci sépare l'épiderme du derme, elle fait partie de la jonction dermo-épidermique.

Les cellules de la couche basale ont deux rôles, l'adhérence avec le derme et la multiplication. Certaines cellules destinées à se diviser permettent le renouvellement des cellules de l'épiderme.

Les cellules sont liées entre elles par des protéines d'adhésion. Les desmosomes permettent l'adhésion entre les kératinocytes, les hémidesmosomes permettent l'adhérence à la lame basale. D'autres structures de cohésion existent, comme les jonctions gap et les plaques focales d'adhésion. La couche basale comprend, aussi, des cellules à rôle particulier, les mélanocytes et les cellules de Merkel.

I.1.1.2. Couche épineuse

La couche épineuse (*stratum spinosum*, SS) est constituée des cellules issues des mitoses des kératinocytes de la couche basale. Le début de la différenciation des kératinocytes en cornéocytes se fait dans cette couche par modification de l'expression génétique.

Elle est constituée d'une ou deux couches de cellules dans une peau velue. Son épaisseur est plus importante au niveau des coussinets ou de la truffe, où elle peut approcher 20 couches de cellules.

Elle contient les cellules de Langerhans et les lymphocytes T, impliqués dans l'immunité cellulaire.

I.1.1.3. Couche granuleuse

La couche granuleuse (*stratum granulosum*, SG) est d'épaisseur variable : une à deux couches de cellules, dans la peau munie de poils, entre quatre et huit, dans une peau glabre.

Les cellules et leurs noyaux sont aplatis et basophiles. Des grains de kératohyaline sont inclus dans le cytoplasme. Ces grains contiennent des molécules de profilaggrine (proFLG). Après déphosphorylation, la proFLG est hydrolysée en monomères de filaggrine (FLG) qui permettent l'agrégation des filaments de kératine par un mécanisme inconnu. (3) Simultanément, les organites et le noyau des cellules sont dégradés.

Les corps lamellaires, synthétisés par les kératinocytes de la couche granuleuse, commencent à relâcher leur contenu lipidique dans l'espace intercellulaire, par fusion des membranes plasmiques avec l'enveloppe des corps lamellaires, au pôle apical des cellules. Les enzymes contenues dans les granules convertissent les précurseurs des lipides intercellulaires en céramides, acides gras libres et cholestérol..

I.1.1.4. Couche cornée

La couche cornée (*stratum corneum*, SC), la couche la plus superficielle, est en desquamation constante. Elle est composée de kératinocytes totalement différenciés entourés d'une matrice extracellulaire lipidique.

Les cellules sont aplaties, anucléées et s'appellent des cornéocytes. La membrane plasmique des cornéocytes est remplacée par une enveloppe cornée, doublée d'une enveloppe lipidique cornéocytaire. Il ne reste que les filaments de kératine au sein des cellules ce qui leurs confèrent une résistance mécanique importante : 85% des protéines des kératinocytes sont de la kératine. (4)

L'enveloppe cornée est composée de molécules provenant à la fois des grains de kératohyaline et des corps lamellaires et des transglutaminases. On peut comparer la couche cornée à un mur, dans lequel les cornéocytes représentent les briques et la matrice intercellulaire lipidique est le mortier, assurant en partie l'étanchéité.

Il y a un équilibre entre la desquamation de la couche cornée et la prolifération de la couche basale. (5)

Elle comprend, à sa surface, le microbiote cutané. Il est composé de germes commensaux (bactéries, principalement, levures et virus).

I.1.2. Cornification

Le processus de cornification a lieu dans tout l'épiderme mais les étapes importantes se situent dans les couches cornée, granuleuse et la partie superficielle de la couche épineuse. (Figure 3)

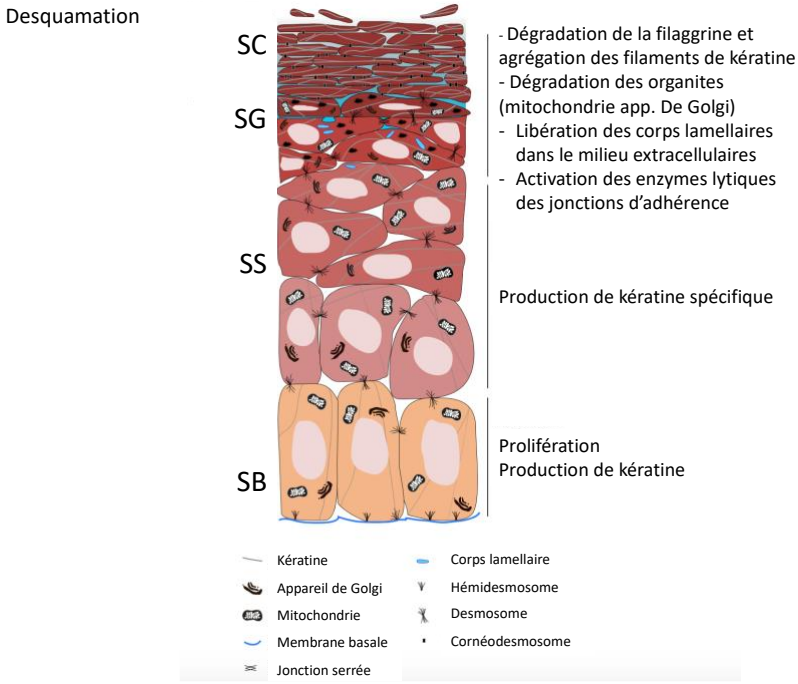

Figure 3 : Processus de cornification (2) (texte traduit)

I.1.2.1. Grains de kératohyaline

Au cours de la cornification, les cellules mortes que sont les cornéocytes sont intégrées dans une architecture supracellulaire interconnectée.

Les filaments de kératine viennent renforcer le cytosquelette cellulaire déjà présent. Ceux-ci sont fixés sur les desmosomes, permettant l'adhésion entre les cellules et formant un réseau de kératine intercellulaire. En parallèle, tous les organites (appareil de Golgi, mitochondries, réticulum endoplasmique, lysozymes et noyau) sont, progressivement, dégradés. Les grains contiennent de nombreuses molécules (profilaggrine, loricrine, involucrine, caspase 14, kallikréine) qui participent à la cornification. (Figure 4) La caspase 14 entraine une déphosphorylation de la profilaggrine en filaggrine qui liera les filaments de kératine.

La présence de ces protéines dans l'enveloppe cornée lui confère une résilience et résistance au stress mécanique et permet l'adhésion des lamelles lipidiques à l'enveloppe cornée, doublée de l'enveloppe lipidique cornéocytaire, au moyen de liaisons covalentes entre des résidus lysine et les céramides. Ceci permet de limiter la perte d'eau pouvant circuler au travers de ces structures par la voie paracellulaire.

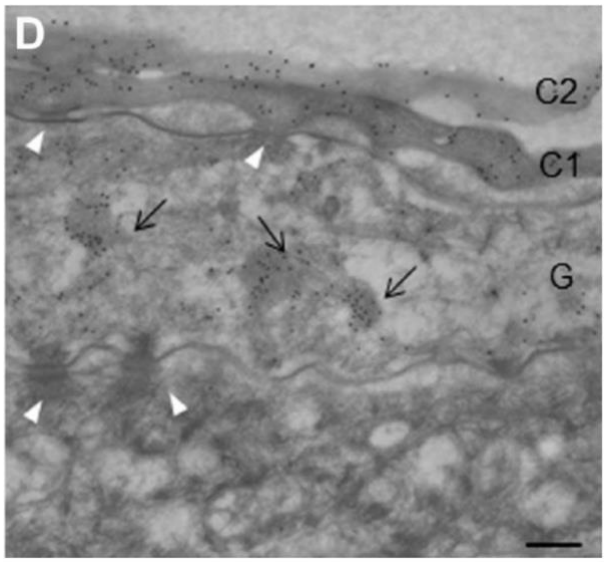

Figure 4 : Grains de kératohyaline contenant de la filaggrine vus en microscopie électronique dans une peau de chien (flèches noires)(6)

I.1.2.2. Lamelles lamellaires ou corps d'Odland

A la limite entre la couche granuleuse et la couche cornée, les kératinocytes présentent des organites particuliers. Ils sont appelés corps lamellaires, grains lamellaires ou corps d'Odland. (Figure 5)

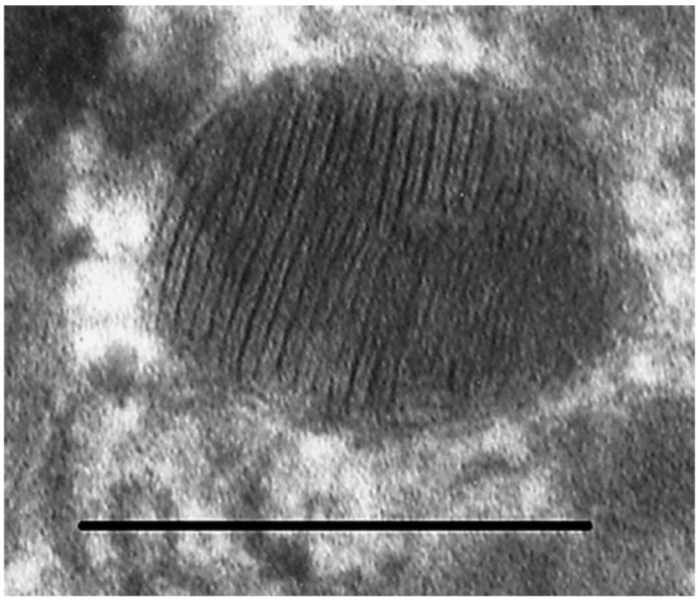

Figure 5 : Corps lamellaire épidermique de peau humaine vu au microscope électronique à transmission (Echelle: 200nm) (5)

Ces granules intracellulaires contiennent tous les composants de la future matrice lipidique ainsi que des enzymes hydrolytiques.

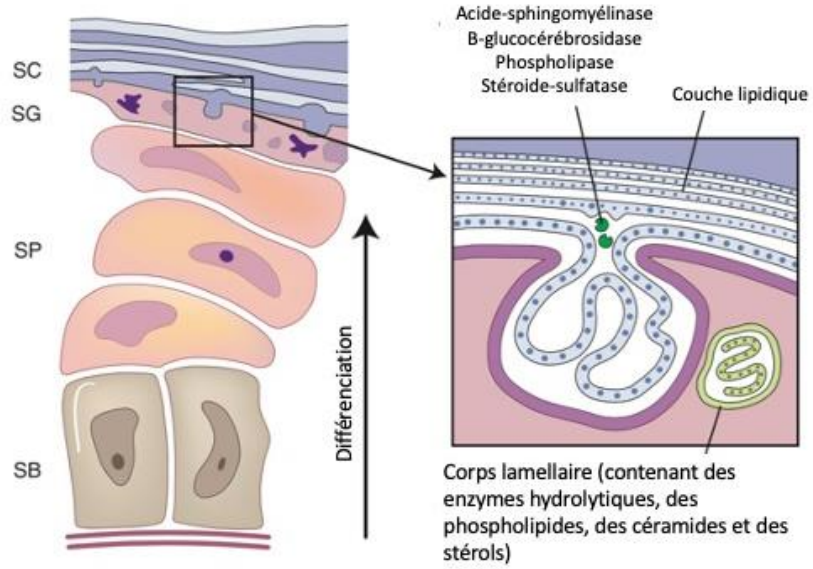

Figure 6 : Les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique à l'interface entre couche granuleuse et cornée (6)

Les corps lamellaires contiennent des lipides polaires, principalement, du cholestérol, des phospholipides, des glucosylcéramides et des sphingomyélines. Les membranes des corps lamellaires fusionnent avec la membrane des kératinocytes pour relarguer leur contenu dans l'espace intercellulaire où ils sont transformés par la glucocérébrosidase, la sphingomyélinase et la phospholipase A2 en AG libres et céramides. (Figure 6)

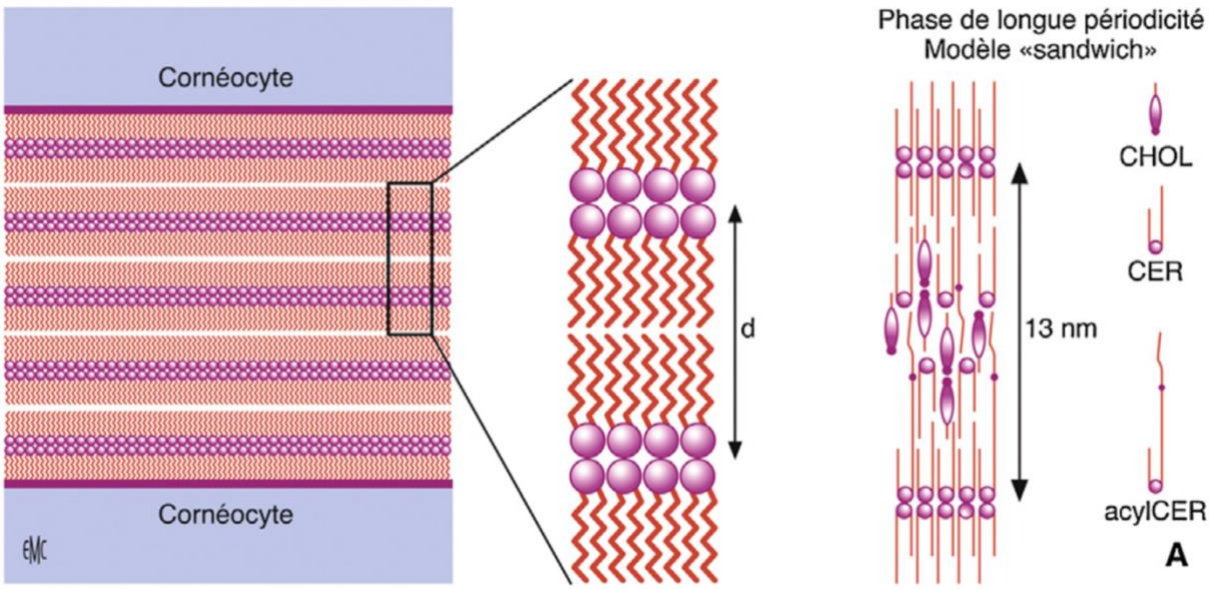

Figure 7 : Représentation schématique de la lamelle lipidique intercornéocytaire sous forme de modèle « Sandwich » au sein de la couche cornée (7)

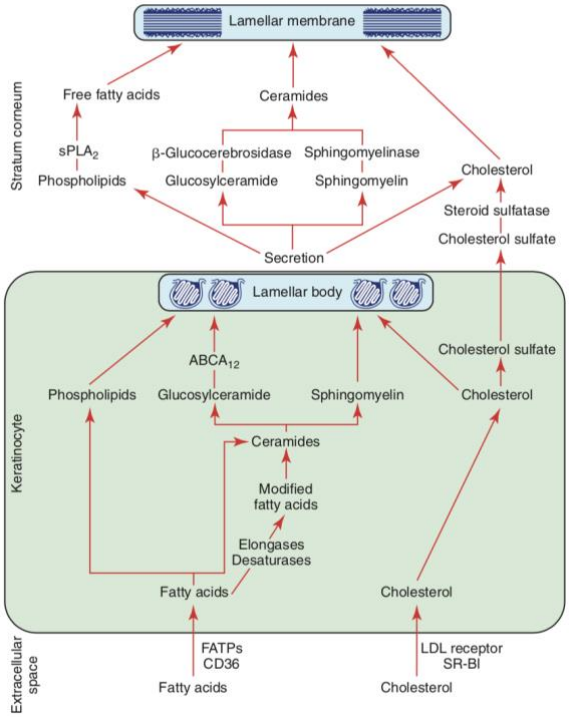

Figure 8 : Mécanisme de synthèse et d'intégration des lipides dans les membranes et corps lamellaires (8)

Les lipides sont à longues chaines et peuvent se lier de manière covalente à l'enveloppe cornée, par l'intermédiaire de l'enveloppe lipidique cornéocytaire, ce qui lui confère une résistance importante. De plus, ces lipides sont hydrophobes et participent à l'imperméabilité de l'épiderme. (Figures 7 et 8)

Une fois le processus de cornification terminé, une activité protéique est quand même nécessaire pour la desquamation des cornéocytes, afin de rompre les liaisons avec la matrice extracellulaire et, surtout, entre les cornéocytes. Cette fonction est remplie par les kallikréines, des protéases à sérine à action semblable à celles des enzymes chymotryptiques. Les précurseurs de ces protéases, contenus dans les corps lamellaires, sont libérés dans l'espace intercellulaire. Ces enzymes sont efficaces dans les conditions d'hydratation et de pH physiologiques de la couche cornée.

I.1.2.2. Desmosomes et cornéodesmosine

Les desmosomes, présents dans de nombreux organes et dans l'épiderme, sont des structures d'adhérence des kératinocytes entre eux qui permettent la construction d'un réseau de tension au sein de l'épiderme car les filaments de kératine s'y fixent par l'intermédiaire d'un complexe protéique intracellulaire d'où émergent des cadhérines (desmogléines et desmocollines) transmembranaires.

Les souris porteuses d'une mutation du gène de la cadhérine, bloquant la synthèse de la protéine, ont une fonction barrière altérée et une perte insensible en eau tellement augmentée qu'elle en est létale. (7) L'efficacité de ces protéines transmembranaires dépend de la concentration en calcium.

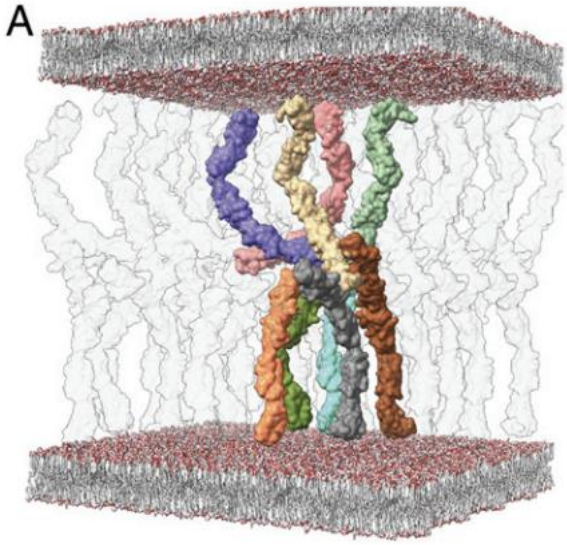

Figure 9 : Architecture moléculaire du desmosome (8)

Les desmogléines et les desmocollines (éléments colorés dans la Figure 9) sont compris entre deux bicouches lipidiques que sont les membranes des cellules impliquées dans le desmosome.

La cornéodesmosine est une glycoprotéine d'adhésion, produite par les kératinocytes. Elle est incorporée dans les grains d'Odland. Après déversement dans l'espace intercellulaire, elle se fixe sur les desmosomes. (9) (Figure 10) Elle joue un rôle clé dans la cohésion des cornéocytes. Il est nécessaire qu'elle soit dégradée pour la desquamation des cornéocytes. (10)

Sa structure moléculaire, chez le chien, est similaire à celle décrite chez l'homme et la souris, mais légèrement plus courte. (6)

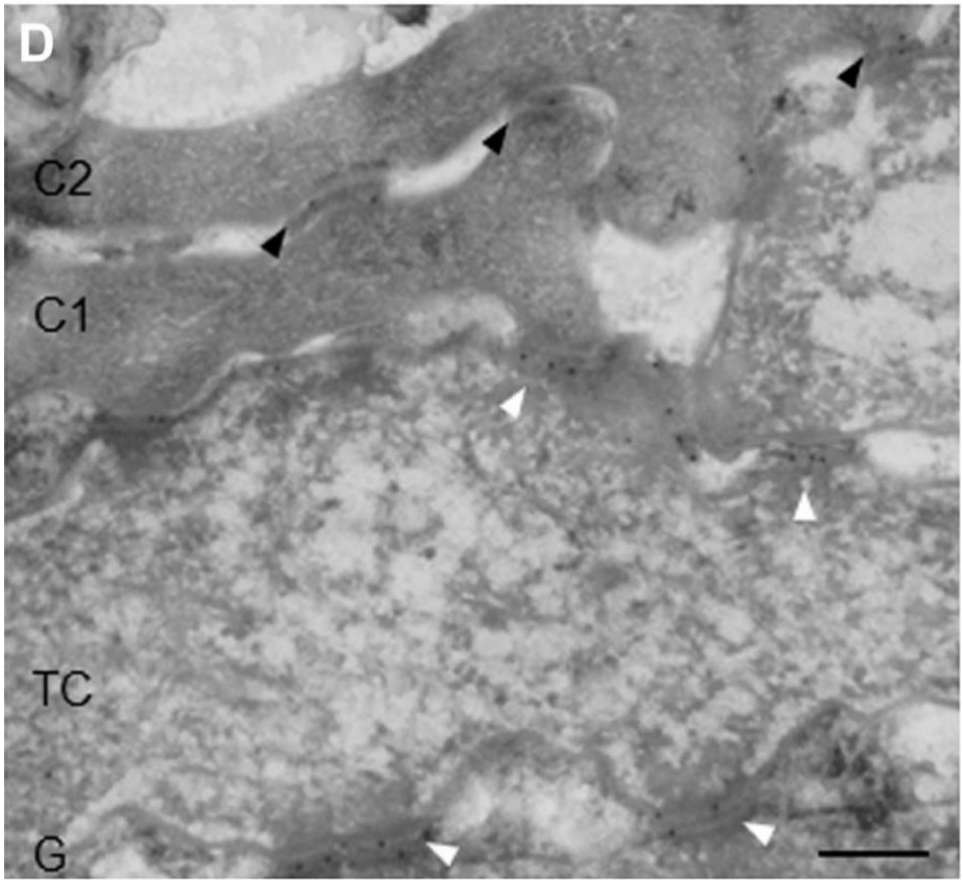

Figure 10 : Photo en microscopie optique d'une peau saine de Beagle montrant des desmosomes, la cornéodesmosine et des cornéodesmosomes (flèches blanches)(6)

I.1.2.3. Jonctions serrées

Les jonctions serrées sont des jonctions intercellulaires, localisées sur les parties latérales apicales d'une grande variété de cellules épithéliales polarisées. Elles ont une structure complexe et sont formées de protéines transmembranaires, les claudines, les occludines, les molécules d'adhésion des jonctions (junctionnal adhesion proteins, JAM) ainsi que d'autres protéines moins représentées. Les feuillets externes des membranes de deux cellules voisines fusionnent, formant une barrière physique. (Figure 11) Elles assurent une perméabilité sélective de la voie paracellulaire pour les ions, l'eau et les molécules de petites tailles. Elles jouent un rôle important dans la polarité des cellules. Elles régulent aussi la migration des cellules inflammatoires par la voie paracellulaire. (11)

Figure 11 : Photo, en microscopie électronique, de jonctions serrées de cellules épithéliales intestinales(Flèches noires) (12)

I.2. Fonction de la peau

I.2.1. Barrière physique et mécanique

La cohésion cellulaire, la desquamation et la coloration des mélanosomes assurent la fonction barrière de l'épiderme.

La cohésion entre les cellules est assurée par les desmosomes, les jonctions d'adhérence et les jonctions serrées. Les cellules sont donc reliées entre elles et avec la matrice extracellulaire. L'architecture supracellulaire et la différenciation des cellules composant les différentes couches confèrent à la peau une élasticité et une résistance lui permettant de conserver sa forme.

La desquamation permanente est aussi un mécanisme de défense de l'organisme des agressions extérieures. Dans la dermatite atopique, le grattage, engendré par le prurit, est une forme d'agression physique que subit la peau.

Les mélanocytes de l'épiderme répartissent les mélanosomes entre les kératinocytes qui les environnent. Les mélanosomes se localisent dorsalement au noyau afin de protéger l'ADN des rayonnements ultraviolets. (Figure 12)

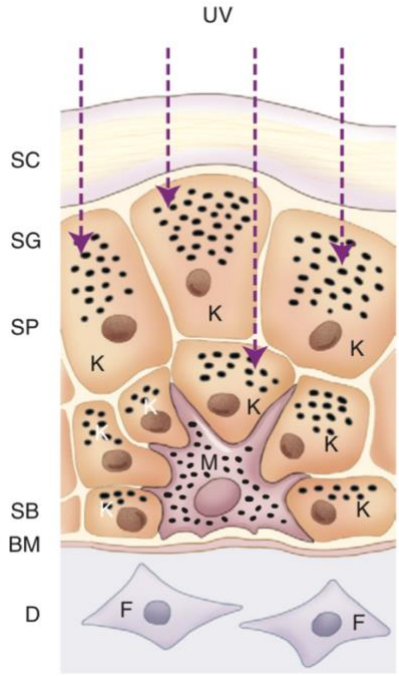

Figure 12 : Transfert des mélanosomes aux kératinocytes par les mélanocytes (5)

La peau saine est normalement recouverte de pelage dont la densité dépend de la zone du corps considérée. L'épiderme est percé d'ostioles folliculaires par où émergent les poils et permettent l'épanchement du mélange formé par le sébum et la sécrétion des glandes sudoripares apocrines. Ces ostioles peuvent être la porte d'entrée d'agents pathogènes.

Le pelage est constitué du poil de garde et du sous-poil. En plus de son rôle de protection mécanique, le poil joue aussi un rôle photoprotecteur.

I.2.2. Barrière chimique

I.2.2.1. Gradient d'eau

Le taux d'hydratation est le reflet de la quantité d'eau comprise dans les cellules ainsi que dans l'espace intercellulaire. Le taux est, d'environ, 70%, à la base de l'épiderme, il chute aux alentours de 25%, entre la couche granuleuse et la couche cornée, pour atteindre 15%, dans la couche cornée. (13)

Ce gradient est permis par la faible perméabilité des différentes couches, au passage de l'eau et des molécules, grâce aux jonctions intercellulaires, en particulier les jonctions serrées, et à la composition hydrophobe de la couche. La différence de gradient est très importante entre la base et la surface de l'épiderme.

Le taux d'humidité du milieu extérieur varie entre 10 et 80%, en fonction de la zone géographique et de la saison. La peau change de composition, en fonction des conditions du milieu extérieur, afin d'assurer, au mieux, l'homéostasie hydrique. L'augmentation du gradient par une diminution de l'humidité relative extérieure provoque une modification de la desquamation cutanée. (14)

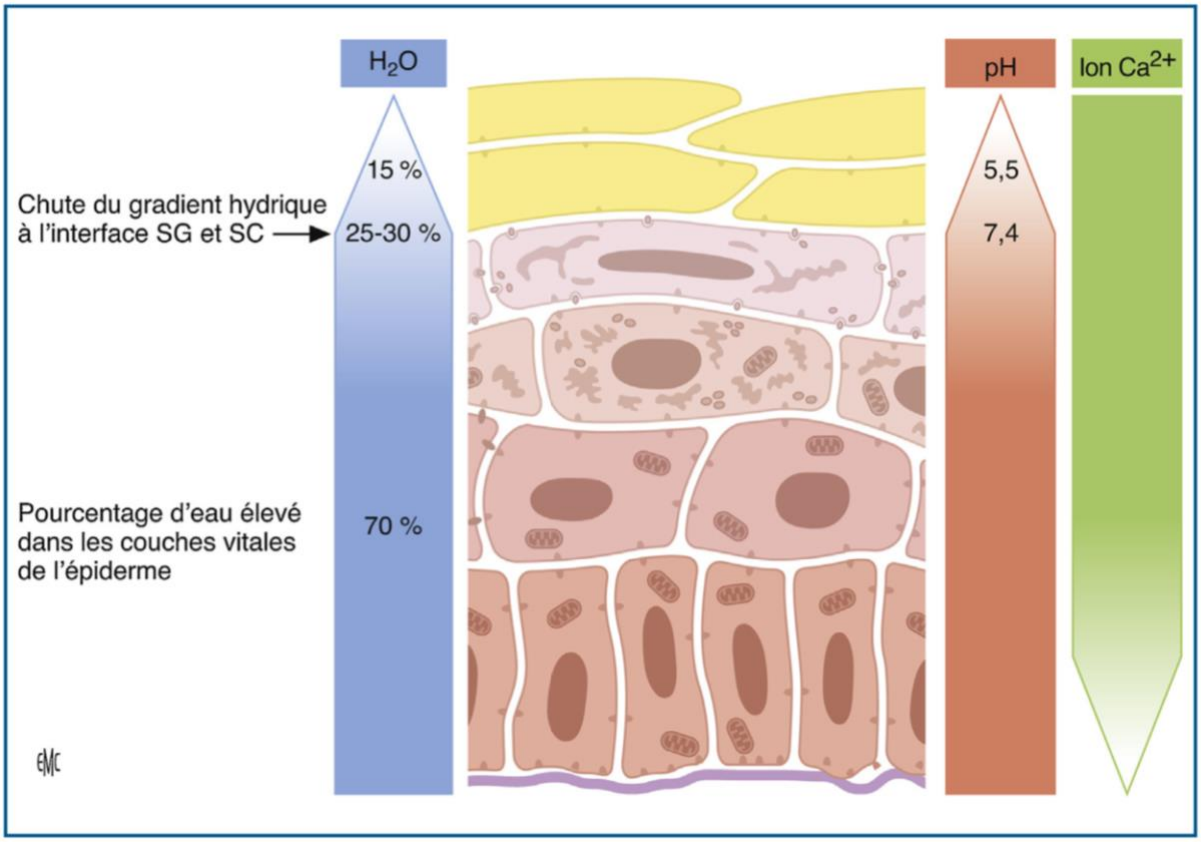

Figure 13 : Représentation schématique des gradients physiologiques au sein de l'épiderme considérés comme majeurs sur le plan fonctionnel (7)

I.2.2.2. Gradient de pH

A la surface de la peau, le pH est, généralement, compris entre 5,5 et 9,2. Un pH acide favorise le développement d'un microbiome physiologique, empêchant, par compétition, le développement de micro-organismes pathogènes.

Si la surface de la peau s'alcalinise, elle devient un milieu propice à des infections cutanées par des micro-organismes comme *M. pachydermatis* ou les staphylocoques à coagulase positive, notamment. (15)

Le pH cutané favorise une activité enzymatique optimale à la surface de la peau. Le pH et l'hydratation sont maintenus, entre autres, par des facteurs naturels d'hydratation.

La filaggrine est dégradée en acides aminés hygroscopiques comme l'arginine, l'histidine et la glutamine qui sont transformés en facteurs naturels d'hydratation. Ces facteurs s'accumulent dans l'espace intercellulaire et maintiennent l'hydratation, par effet osmotique. De plus, certains sont des acides qui diminuent le pH de la peau.

I.2.3. Barrière biologique

Si la barrière cutanée, première ligne de défense est franchie, le système immunitaire, inné puis adaptatif, prend le relais. Pour cela, les acteurs cellulaires responsables de la reconnaissance des pathogènes (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et mastocytes) sont activés par les

détecteurs de dangers, que sont les TLR, sur lesquels se fixent les signaux de dangers, que sont les PAMPs et les DAMPs.

I.2.3.1. Flore commensale

A la surface de la peau, se trouve une flore symbiotique de micro-organismes. Elle est, principalement, constituée de bactéries et, dans une moindre mesure, de champignons et de virus. Cette flore est constamment présente en surface et dans la lumière des follicules pileux.

L'équilibre bactérien dépend de paramètres cutanés, tels que le pH et l'hydratation.

I.2.3.2. Immunité innée et immunité adaptative

La première interaction entre les cellules sentinelles, les kératinocytes, et les antigènes induit la réponse immunitaire. L'orientation de la réponse immunitaire dépend, entièrement, de cette première interaction. Elle est régulée par la production de facteurs de l'inflammation (comme certaines cytokines), le maintien de la barrière cutanée et le recrutement des leucocytes.

I.2.3.2.1. Kératinocytes

Les kératinocytes sont les briques du mur qu'est la barrière cutanée. Ce sont les premières cellules à être en contact avec les antigènes. Elles sont immunologiquement et métaboliquement actives. Elles produisent un grand nombre de médiateurs de l'inflammation (interleukines) et de récepteurs à ces médiateurs.

Il a été montré, chez l'homme, qu'une fois mises en contact avec les antigènes, bactériens ou autres, elles produisent la lymphopoïétine stromale thymique ou thymic stromal lymphopoietin (TSLP) qui est un activateur puissant de la prolifération des cellules dendritiques épidermiques.(16)(17) Chez le chien, la production de TSLP par les kératinocytes est activée par la détection de motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen associated molecular patterns, PAMPs). La TSLP promeut l'induction d'une voie Th2 par les cellules dendritiques cutanées. (18)

I.2.3.2.2. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques de la peau du chien sont, principalement, les cellules dendritiques dermiques et les cellules de Langerhans. Ces dernières sont présentes dans l'épiderme uniquement. Elles sont la deuxième population de cellules sentinelles après les kératinocytes.

Elles possèdent de longs dendrites s'insinuant dans entre les kératinocytes, dans l'ensemble de l'épiderme. Elles phagocytent les antigènes au contact de leur membrane puis migrent dans les ganglions lymphatiques locorégionaux, grâce au chimiotactisme, où elles présentent les antigènes aux lymphocytes, déclenchant la réponse immune spécifique, à médiation humorale et cellulaire, qui est fonction du type d'antigène détecté par la CPA.

Les cellules dendritiques ont aussi un rôle clé dans la transition entre l'immunité innée et l'immunité acquise.

Ces populations (cellules de Langerhans et cellules dendritiques dermiques) sont en nombre augmenté dans la peau de chiens atteints de dermatite atopique. (19) Elles jouent un rôle crucial dans la mise en place de la réaction allergique. Elles sont responsables de la phase de sensibilisation.

I.2.3.2.3. Mastocytes

Les mastocytes ont en réserve des médiateurs de l'inflammation (histamine, TNFalpha, sérotonine, tryptase) mais sont capables d'en synthétiser *de novo*. Les mastocytes déversent le contenu de leurs granules dans l'espace intercellulaire selon deux mécanismes, l'un dépendant des IgE, l'autre indépendant des IgE. La dégranulation des mastocytes est responsable du maintien et de l'exacerbation de la réaction inflammatoire et du prurit, notamment.

On ne sait toujours pas si les mastocytes des chiens atteints de dermatite atopique ont un seuil de dégranulation plus bas que celui des mastocytes des chiens sains et si les mastocytes sont recrutés, ou prolifèrent localement, lors d'inflammation, chez les chiens atteints de dermatite atopique.

I.2.3.2.4. Lymphocytes

Depuis les années 2000, il a été montré, chez l'Homme, que la réponse immunitaire dans la dermatite atopique, est une réponse mixte. Elle est modulée par les lymphocytes T helper 1, T helper 2 et T helper 22 (resp. Th1, Th2 et Th22).

Dans la peau de chien sain, les lymphocytes T sont présents en faible nombre ($CD8^+$ dans l'épiderme et $CD4^+$ dans le derme). Les deux types de cellules sont présentes dans le derme de la peau, lésionnelle et non lésionnelle, de chien atteint de dermatite atopique.

Tout comme les autres cellules inflammatoires, les lymphocytes sont recrutés lors d'inflammation. En particulier, dans un modèle canin, expérimental, de dermatite atopique « induite », la population de lymphocytes T est augmentée. (20)

Les lymphocytes sont recrutés par le biais de la chimiokine régulée par le thymus et rétrocontrolée (Thymus and activation regulated chimiokine, TARC/CCL17). La production de cette chimiokine par les kératinocytes est augmentée dans la DA. (21)

I.2.3.2.5. Granulocytes

Les granulocytes rencontrés dans le derme sont principalement des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles. Le nombre de cellules est variable d'une étude à l'autre selon qu'elles utilisent des chiens présentant une dermatite atopique spontanée ou des modèles expérimentaux de DA induite. Ceci pourrait expliquer la difficulté à établir le rôle des granulocytes dans la dermatite atopique du chien.

II. La dermatite atopique du chien

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse, inflammatoire, chronique. Elle présente une composante génétique et une composante immunologique. Les facteurs environnementaux jouent un rôle primordial dans le déclenchement et l'entretien de l'inflammation.

II.1. Épidémiologie

II.1.1. Prévalence

Les études épidémiologiques de la prévalence de la dermatite atopique sont peu nombreuses chez le chien ce qui rend difficile son évaluation. Une étude de 1999, aux États-Unis, de 31 000 chiens, donne une prévalence de 8,7% (22).

II.1.2. Facteur génétique de prédisposition

Plusieurs races sont plus représentées que les autres dans la population de chiens atopiques : West Highland White Terrier (WHWT), Labrador et Golden Retriever, Bouledogue français et Boxer (23)(24).

Cependant, il apparaît que la dermatite atopique présente, chez le chien comme chez l'homme, un polymorphisme génétique important. Une combinaison d'allèles délétères serait à l'origine de la dermatite atopique. Il est difficile de mettre en évidence les prédispositions génétiques, puisque les protocoles d'études et les races représentées sont différents d'une région du monde à l'autre (25). Il faudrait étudier une race et comparer des chiens atteints avec des chiens sains.

Une étude, de 2004, de chiens d'assistance aux personnes handicapées (principalement des Labradors et des Golden retrievers) a montré une héritabilité de 0,47 de la dermatite atopique. Le risque de développement de la dermatite atopique chez un individu est, donc, à 50% déterminé par son génotype. (26) La même étude a montré que si les deux parents sont atteints de dermatite atopique, le risque de développer une dermatite atopique est important, modéré si seulement l'un des parents est atopique et faible si aucun des parents n'est atopique.

Chez l'Homme, il a été montré que le gène de la filaggrine est muté dans 20 à 50% des cas. Une étude de 2011, chez le chien, n'a pas pu mettre en évidence de région chromosomique associée, spécifiquement, à la dermatite atopique chez le WHWT. (27) En revanche, une étude, de 2010, a montré qu'il existe une anomalie d'expression de la filaggrine chez certains chiens atteints, suggérant une délétion C-terminale, due à une mutation non-sens.

Il a été montré, dans une étude de génome total, de 2019, chez le WHWT, qu'il existe une région de 2,7 Mb du chromosome CFA3, regroupant 27 gènes, dont la modification est associée à la dermatite atopique chez le chien. (28)

De nombreux gènes sont impliqués dans la dermatite atopique (Tableau 1).

Tableau 1 - Récapitulatif simplifié des principaux gènes mis en évidence pour la DA chez le chien

Gène	Race	Domaine concerné
S100A8 (29)	Toutes races	Inflammation

rTSLP(30)	Toutes races	Inflammation, prurit
Filaggrine (30)	Labrador (Grande-Bretagne)	Barrière cutanée
INPPL1 et MS4A2 (30)	Akita Inu (Japon)	Barrière cutanée
RAB3C, PROM1(30)	Labrador	Inflammation
RAB7A(27)	Labrador et WHWT (Grande-Bretagne)	Inflammation
SORCS2(30)	Berger Allemand (Grande Bretagne)	Inflammation
CD83(27)	WHWT	Réponse immunitaire
PKP2(31)	Berger allemand	Barrière cutanée
PTPN22(32)	WHWT	Réponse immunitaire

II.1.3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risques, identifiés, notamment dans une population de Labradors et de Golden retrievers, en 2019, sont présentés dans le Tableau 2 (33).

Une autre étude, d'une population de chiens, en Finlande, a comparé la présence de signes cliniques, évalués par les propriétaires, avec l'environnement et le phénotypes des sujets de l'étude (24).

Tableau 2 - Facteurs liés à la DA

Facteurs de risque	- Croissance dans un environnement urbain - Animal stérilisé - Animal mâle - Traitements antiparasitaires réguliers - Pelage blanc - Environnement nettoyé très régulièrement (diminution de la quantité d'allergènes)
Facteurs protecteurs	- Ration ménagère de la mère pendant la lactation - Présence d'autres chiens dans le foyer - Lieux de promenades divers (foret, champs, plages) - Naissance dans un milieu rural ou dans le foyer actuel

Cependant, même si certains facteurs sont identifiés, il subsiste de grandes sources de biais et d'erreurs. Notamment, les éléments déclencheurs sont difficiles à identifier.

II.2. Phénotype lésionnel

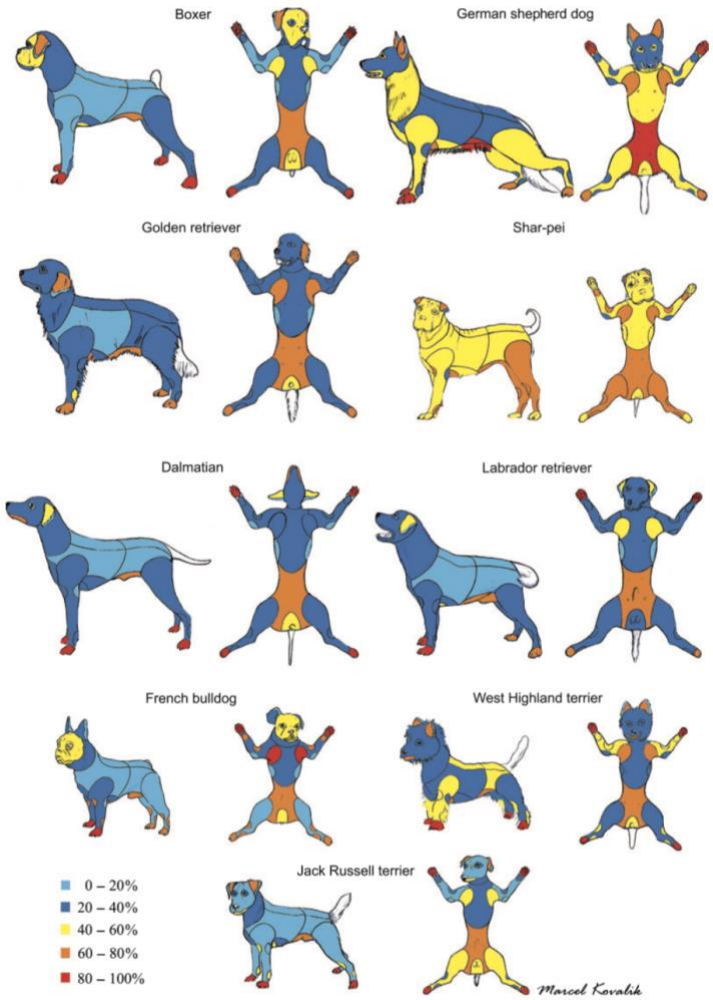

Figure 14 : Silhouettes lésionnelles canines de chiens atopiques en fonction de la race(35)

Sur les silhouettes, chaque couleur représente une fréquence d'atteinte, des zones colorées, chez les chiens atteints de DA, en fonction de la race. L'étude, de 2010, dont elles sont issues montre qu'il existe des différences de phénotypes de dermatite atopique entre les races. Le Berger allemand présente, souvent, des lésions de la face ventrale de l'abdomen, le WHWT des lésions des espaces interdigités et le Bouledogue français des plis axillaires. (Figure 14)

Il faut, cependant, garder en tête les biais possibles de cette étude dont la population n'est pas forcément représentative de la population mondiale.

On constate que, même si les fréquences des zones atteintes sont différentes, la cartographie des lésions est la même. Les zones prurigineuses sont la face, les oreilles, les espaces interdigités, les plis axillaires et les plis inguinaux. Les seuls phénotypes avec des zones atypiques sont celui du WHWT, avec une atteinte dorsolombaire, et celui du Shar Peï, avec une forme généralisée.

L'apparition des premiers signes cliniques de la dermatite atopique se fait avant l'age de 3 ans. En fonction des études, l'âge moyen d'apparition va de 1,7 à 2,7 ans. (34)(35). L'âge d'apparition peut aussi varier avec la race. (36)

Une étude, de 2020, de WHWT, a montré que 50% des chiens (24/47) avaient des lésions de dermatite atopique avant l'âge de 6 mois, 74% (35/47) avaient des lésions avant l'âge d'un an et seuls 4% (2/47) avaient des lésions entre deux et trois ans d'âge. (37) Ceci suggère que la dermatite atopique, même si elle n'est pas détectée tôt, touche les chiens dès leur plus jeune âge.

II.3. Pathogénie

La pathogénie de la dermatite atopique fait intervenir plusieurs axes. Le point de départ est un dysfonctionnement de la barrière cutanée. Que ce soit les jonctions intercellulaires, la composition de la bicouche lipidique ou l'agrégation des filaments de kératine, la conséquence est une barrière cutanée à perméabilité augmentée.

A cause de cette perméabilité augmentée, le système immunitaire est constamment stimulé par la mise en contact avec des antigènes de l'environnement ayant pénétré l'épiderme. Il développe une réaction inflammatoire à l'origine des lésions observées.

II.3.1. Facteurs intrinsèques

II.3.1.1. Modification de composition et structure de la couche cornée

Chez l'homme, comme chez le chien, les lamelles lipidiques sont plus courtes, désorganisées et plus fines, laissant des béances dans l'espace intercellulaire. Ces anomalies sont observées dans les zones lésionnelles et les zones non lésionnelles. (38)(39)

Ce sont, notamment, les céramides du SC qui sont en quantité moins importante et ont des structures modifiées. (40) (Figure 15)

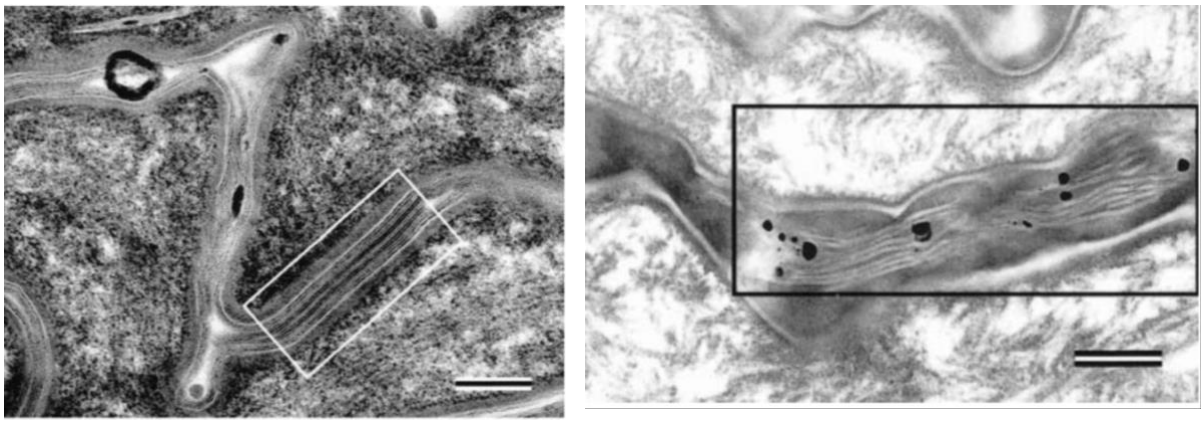

Figure 15 : Comparaison des lamelles lipidiques chez un chien sain (photo de gauche) et chez un chien atopique sur une peau non lésionnelle (photo de droite) (39)

Cette anomalie lésionnelle est retrouvée chez des Beagles modèles de dermatite atopique. Les lésions semblent aggravées par des provocations allergéniques.(41)

L'organisation des lipides dans la couche cornée d'une peau saine est orthorhombique. Il a été montré, chez l'Homme, que la peau atopique présente des lipides à organisation hexagonale. (42) (Figure 16)

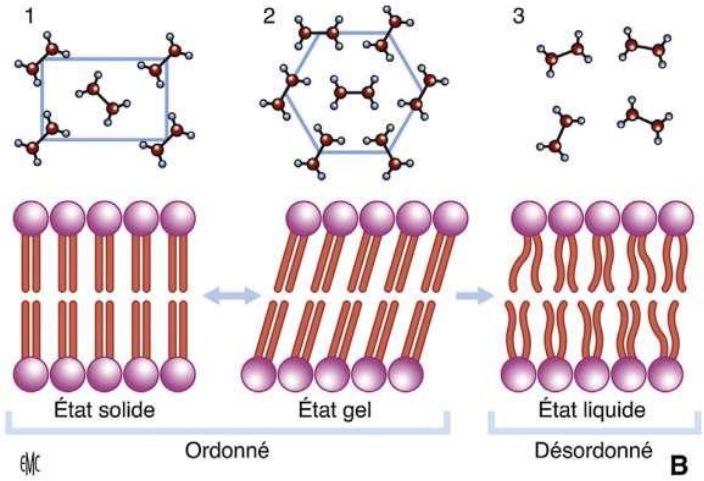

Figure 16 : Conformation des lipides dans les différents états orthorhombique (1), hexagonal (2) et liquide (3) (7)

La modification de composition des corps d'Odland entraîne une modification de structure des lamelles lipidiques, une fois libérées dans l'espace intercellulaire. (43)

Une étude, de 2010, a étudié les profils des lipides de sujets atteints de DA. Le taux de céramides total d'une peau lésionnelle est inférieur à celui d'une peau saine. Elle montre également que la quantité de céramides à chaines courtes est augmentée tandis que celle de céramides à chaines longues est diminuées chez les sujets atteints de DA. Ceci est corrélé à la sévérité de l'altération de la fonction barrière. (44)

Il a été montré, en 2011, chez le chien, que la quantité totale de céramides libres est diminuées de 30 à 40%, chez le chien atteint de dermatite atopique. De plus, en zone non lésionnelle, cette étude note une augmentation de la quantité de glucosylcéramides, suggérant un défaut de fonctionnement de la glucocérébrosidase chez le chien atteint de DA. Cette augmentation de glucosylcéramide n'est pas retrouvée dans le SC de chien sain. (41)

II.3.1.2. Modification du pH

Le pH cutané du chien est plus élevé que celui de l'homme, il est situé entre 5,5 et 9,2.

Une étude, de 2020, chez l'homme, a montré que le pH des sites de prédilection de la dermatite atopique était plus élevé que des autres sites, des individus atteints. Cependant, l'intensité des lésions n'était pas reliée à l'intensité de la modification du pH. (46)

Une étude, de 2019, montre une augmentation, statistiquement significative, du pH chez les chiens atteints de dermatite atopique, en particulier, dans les zones axillaire et inguinale. (47)

Dans cette étude, il est montré que la mesure du pH est reproductible pour un même expérimentateur et entre les expérimentateurs. La corrélation entre le pH interdigité et le CADESI-04, pour cette région, soit le score lésionnel, est, aussi, statistiquement significative.

II.3.1.3. Modification de l'équilibre protéases-inhibiteurs

Le maintien de l'homéostasie qui permet la desquamation physiologique de l'épiderme est régit par les interactions entre des protéases et leurs substrats. L'activité des protéases est régulée par des inhibiteurs variés.

Les kallikréines, des protéases à sérine, sont retrouvées, notamment, dans la sueur et la couche cornée..

Elles sont exprimées en périphérie de la cellule et permettent la desquamation, en promouvant la lyse des molécules d'adhésion intercellulaire, facilitant la rupture des jonctions cellulaires. Toutefois, ceci faciliterait la pénétration des pathogènes. (48)

Il a été montré, chez l'Homme, qu'une mutation du gène de la KLK7 mènerait à une desquamation accrue, par augmentation de son activité, en particulier, en pH basique.(49)

Diverses publications établissent un lien positif entre l'activité des protéases et le score lésionnel, le SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), chez l'homme.

De telles études n'ont pas été faites chez le chien.

II.3.1.4. Anomalies des jonctions serrées

Les jonctions serrées participent à l'imperméabilité sélective de la voie paracellulaire.

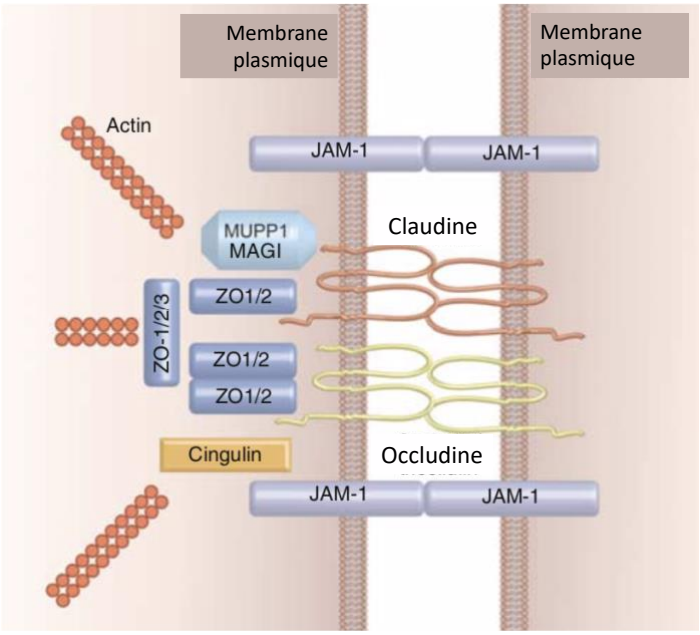

Figure 17 : Représentation schématique de jonction serrée et de ses composants(50)

Une étude, de 2011, en médecine humaine, démontre une réduction de l'expression du gène de la claudine-1, une protéine des jonctions serrées, inversement corrélée à un taux de biomarqueurs de la voie Th2. (51)

Une étude, de 2015, de la peau non lésionnelle de modèles canins de dermatite atopique, sensibilisés, expérimentalement, à des antigènes de *Dermatophagoides farinae*, montre une réduction de l'expression, par immunomarquage, de la claudine-1 comparée à celle d'une peau de Beagles sains. (11).

Une étude, de 2016, de modèles canins, expérimentaux, de dermatite atopique, a montré une diminution de l'expression d'autres protéines des jonctions serrées, l'occludine et la zonula occludens 1, par immunohistochimie, dans des biopsies cutanées. (52)

Ces études montrent qu'il existe une modification de la structure des protéines de la barrière cutanée paracellulaire dans la dermatite atopique, chez l'Homme et le chien.

II.3.1.5. Altération de la filaggrine

La filaggrine permet aux filaments de kératine de la couche cornée de s'agréger entre eux. Elle est, ensuite, dégradée en facteurs d'hydratation naturels. C'est une protéine très importante d'une barrière cutanée efficace.

Chez l'Homme, de nombreuses mutations délétères du gène de la filaggrine, FLG, sont à l'origine d'une perte, partielle ou totale, de son expression. Les autres facteurs ayant un effet sur la filaggrine sont des facteurs environnementaux, les dégâts mécaniques ou bien les cytokines. (53)

Chez le chien atteint de DA, il semble que l'expression de l'ARNm de la FLG soit modifiée, dans la peau lésionnelle ou non, mais pas le gène lui-même.(54) En revanche, une étude préliminaire montre que l'activité enzymatique des protéines impliquées dans le catabolisme de la FLG, la matriptase, la caspase 14 et la calpaïne-1, ont leur expression modifiée dans la peau de Beagles modèles de DA. (55)

Cela suggère qu'un catabolisme anormal de la FLG est présent chez le chien atteint de DA.

II.3.2. Microbiote cutané

Les bactéries pathogènes sont *S.aureus* et *S. pseudintermedius,* chez l'homme et le chien. Ces agents pathogènes sont l'objet de la plupart des études. (56)

Le rôle de la dysbiose n'est pas clair. Elle peut être l'origine d'une poussée inflammatoire ou en être la conséquence.

Une étude, de 2014, comparant des chiens sains et des chiens atteints de DA sans lésion, a mis en évidence que la flore varie selon l'âge, le sexe, la race et le mode de vie du chien. Lorsqu'il y a une augmentation de la population de *S. pseudintermedius,* la diversité du microbiote cutané diminue. (57)

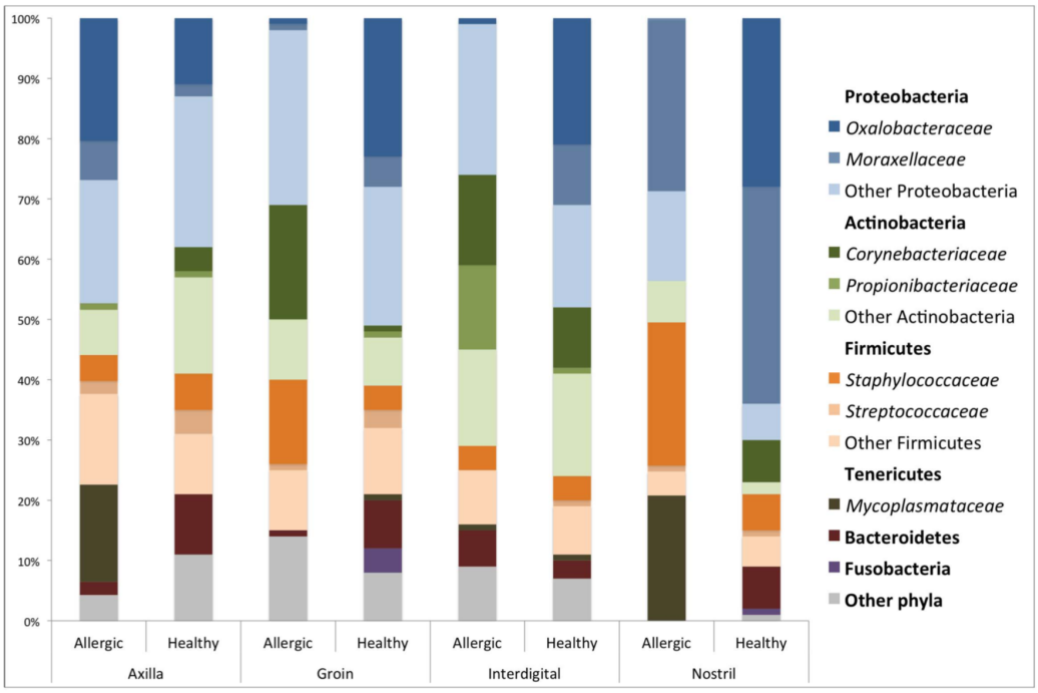

Figure 18 : Comparaison des populations bactériennes dans différentes zones chez des chiens sains (« Healthy ») et allergiques (« allergic », atteints de DA selon les critères de Favrot) (56)

Une étude, de 2016, montre qu'après un traitement antimicrobien, la proportion de *S. pseudintermedius* diminue et que la diversité bactérienne augmente. (58) (Figure 18)

L'adhérence des *S. pseudintermedius* à la couche cornée est plus élevée chez les chiens atteints de dermatite atopique, que la peau soit lésionnelle ou non et qu'il y ait une pyodermite ou non. (59)

Le microbiote cutané est modifié chez les chiens atteints de DA. Sa diversité diminue et les staphylocoques prolifèrent. La prévalence des infections à staphylocoques est augmentée chez les individus atteints de DA.

II.3.3. Dérèglement du système immunitaire

La réaction inflammatoire est due à la réponse immunitaire induite par la pénétration des antigènes au sein de l'épiderme. Auparavant, il était établi qu'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 était à l'origine de la maladie. Cependant, les données actuelles montrent que le système immunitaire inné joue un rôle important dans la réponse inflammatoire de la dermatite atopique.

Une stimulation chronique par des antigènes est à l'origine d'une production accrue d'un facteur de croissance (lequel ?) et de recrutement des cellules lymphoïdes. Cette protéine est responsable d'une orientation vers une réponse immunitaire Th2.(18)(60)

Il a été montré, en 2009, que la lignée de kératinocytes canins CPEK (Canine progenitor epidermal keratinocytes) est capable, après stimulation, de produire des chimiokines stimulant les

colonies de granulocytes et macrophages, attirant les LT et stimulant la production de TGF-β (transforming growth factor β, TGFβ). (61)

L'épiderme est stimulé par ces deux facteurs de croissance et son épaisseur augmente suite à une exposition prolongée.

Chez le chien sain, une mise en contact, unique, d'un motif moléculaire associé aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular pattern, PAMP) avec une cellule dendritique, n'est pas suffisante pour induire l'activation et la migration de celle-ci. Il est nécessaire d'avoir plusieurs expositions, simultanées, à des antigènes, comme des protéases, des facteurs microbiens ou des PAMPs. (60)(62)

Dans une peau normale, les cellules de Langerhans favorisent la prolifération et l'activation des lymphocytes T régulateurs, empêchant une activation inappropriée des LT effecteurs mémoires de la peau par des autoantigènes ou des antigènes étrangers. Cependant, dans des conditions inflammatoires, c'est-à-dire en présence de signaux de danger, d'une rupture ou d'un dysfonctionnement de la barrière cutanée, elles présentent des antigènes aux lymphocytes naïfs des nœuds lymphatiques régionaux, ou aux lymphocytes T mémoires résidant dans l'épiderme, et déclenchent une réaction inflammatoire.(63) Les cellules de Langerhans n'ont pas la même action en fonction du contexte dans lequel elles se trouvent.

Les cellules de Langerhans sont présentes en nombre légèrement plus élevé dans une peau lésionnelle que dans une peau non lésionnelle de chien atteint de DA. (60) Cependant, dans cette étude, on n'observe pas de différence significative entre les chiens sains ayant reçu une injection d'immunoglobuline et les chiens ayant une peau saine ou lésionnelle atteints de DA.

D'un point de vue, à la fois, immunitaire et structural, la stimulation du système immunitaire conduit à la prolifération des cellules de l'immunité mais aussi des cellules constituant la couche cornée.

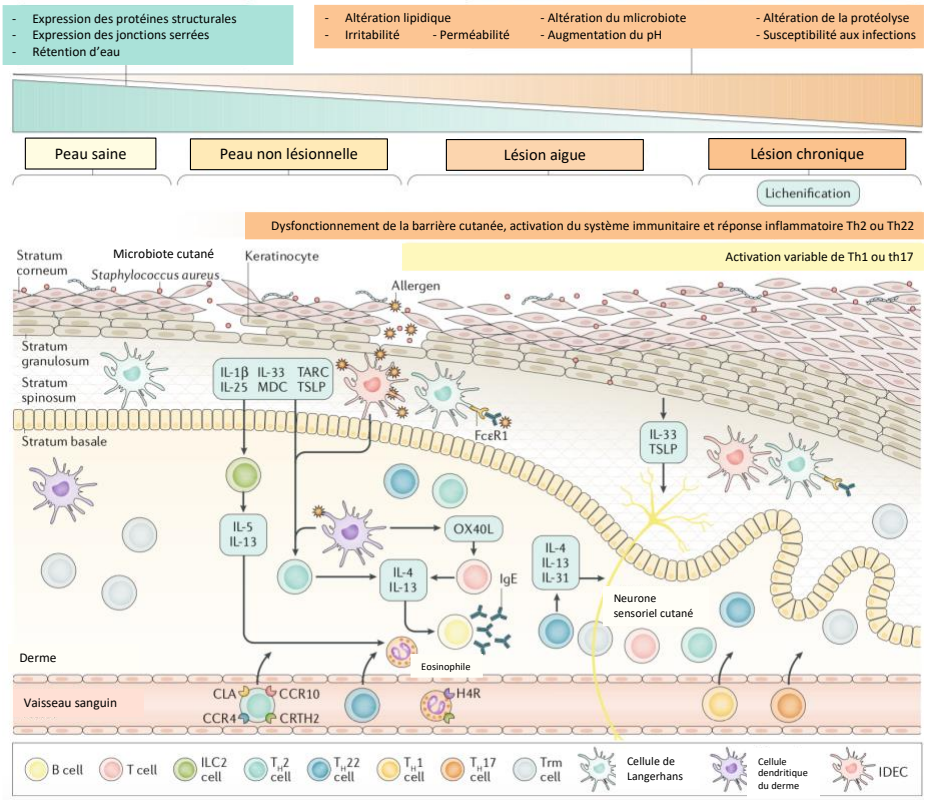

Figure 19 : Pathogénie de la dermatite atopique (63) (Texte traduit)

On remarque sur la Figure 19, que la population de cellule immunitaire est modifiée au cours de l'évolution de la maladie. Plus le système immunitaire est sollicité, plus la population de lymphocytes T est importante. Ceci accompagne la modification progressive de l'épiderme. En effet, le SG « s'enfonce » au fur et à mesure que le SC s'épaissit. Les cellules dendritiques sont sensibilisées aux allergènes de l'extérieur, les lymphocytes sont de plus en plus nombreux, sous l'effet de la TSLP, ce qui entretient la réaction inflammatoire et le prurit. Cependant l'épiderme est toujours perméable aux allergènes, et on observe un cercle vicieux qui s'installe.

II.4. Évaluation de l'intégrité de la peau adaptée à la dermatite atopique

II.4.1. Évaluation quantitative

Pour évaluer la barrière cutanée, les mesures les plus utilisées sont celles de la perte insensible en eau (PIE, Trans Epidermal Water Loss, TEWL), du pH et du taux d'hydratation.

II.4.1.1. Mesure du taux d'hydratation

La mesure du taux d'hydratation se fait grâce au cornéomètre. Cette sonde est composée de deux électrodes entre lesquelles est appliquées une tension. (Figure 20) Elle mesure la capacitance de la surface avec laquelle elle est en contact. L'eau ayant une capacitance différente de celle des autres composants de la couche cornée, il est possible de calculer la quantité d'eau relative, appelée taux d'hydratation, présente dans la couche superficielle grâce à la mesure de la capacitance totale.

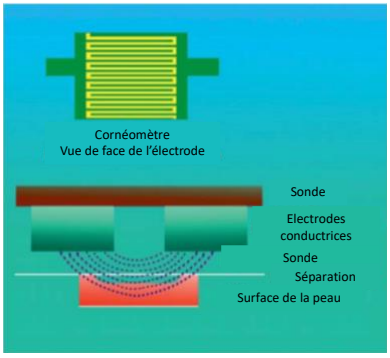

Figure 20 : Fonctionnement du cornéomètre adapté de (64)

La mesure du taux d'hydratation est utilisée chez l'homme, comme chez le chien, pour évaluer l'intégrité de la barrière cutanée. En effet, une peau, dont la barrière est altérée, est sèche, moins hydratée, par évaporation plus importante, à cause du défaut d'efficacité de la barrière.

Le taux d'hydratation a été mesuré chez le chien. Dans une étude, plusieurs paramètres, dont la capacitance, ont été étudiés, dans 10 localisations, chez le chien sain, vigile et sous anesthésie. Le pavillon auriculaire présente une capacitance plus élevée que les autres zones, de même que la région inguinale. (64) On note qu'une diminution de la capacitance sera plus évidente sur les zones ou son niveau basal est plus élevé.

Chez le chien sain, le taux d'hydratation de l'oreille est de 28 UA, environ, tandis que celui de l'abdomen est de 26 UA, environ. (64)

Chez le chien atteint de dermatite atopique, il y a une corrélation négative entre le score clinique (sévérité des lésions) et le taux d'hydratation. (65) L'écart-type des valeurs, chez le chien sain, étant élevé, on peut supposer qu'une valeur de taux d'hydratation inférieure à 20 est évocatrice de DA.

La mesure de la capacitance et, donc, du taux d'hydratation de la couche cornée est une valeur qui renseigne l'utilisateur sur la fonction barrière et la capacité de réservoir d'eau de la peau.

II.4.1.2. Mesure du pH

Le pH cutané joue un rôle dans la kératinisation, la desquamation et le maintien d'une flore commensale à la surface de la peau. De plus, le pH est modifié lorsque la peau est altérée. (66)

La mesure du pH est faite grâce à une électrode à pH, plate, posée sur la peau. Une étude, de 2010, a mesuré le pH de différentes régions cutanées chez le chien. La peau du chien est alcaline ([6,8, ; 8,4]) avec quelques variations entre les zones anatomiques. Cette étude suggère que les zones glabres ont un pH plus bas que les zones velues, ce qui peut être expliqué par la densité des glandes sébacées qui est augmentée en zone velue. Les valeurs de pH, du pavillon auriculaire et de l'abdomen, chez le chien sain, sont, respectivement, 6,8 et 7,4. (64)

Une étude, de 2019, a montré que les chiens atteints de DA avaient un pH cutané des espaces interdigités, du pli inguinal, des plis axillaires et des pavillons auriculaires, plus élevé que celui de chiens sains.(47)

II.4.1.3. Mesure de la perte insensible en eau (PIE)

La perte insensible en eau représente la quantité d'eau qui diffuse, vers l'extérieur, au travers de l'épiderme. Elle inclut l'activité de sudation passive par les glandes mais n'inclut pas la sudation active.

La perte insensible en eau est mesurée avec un appareil à chambre fermée, équipée d'un condensateur. (67)(68) (Figure 22)

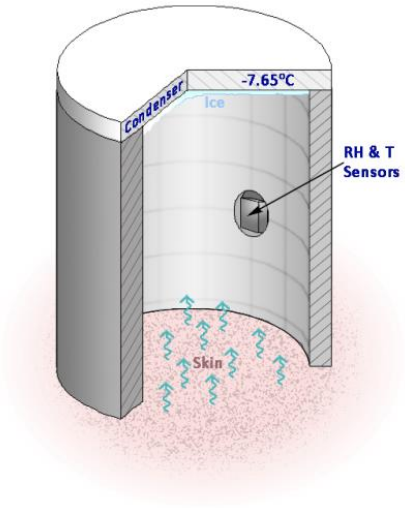

Figure 21 : Fonctionnement du condensateur à chambre fermée, Biox Aquaflux (69)

Chez le chien, comme chez l'homme, la mesure de la PIE est utilisée comme témoin de l'intégrité de la barrière cutanée. Lorsque la PIE augmente, la quantité de céramides est moindre, la barrière cutanée est moins efficace et les signes cliniques sont plus marqués. (69)(58)

Il a été montré, chez des chiens atteints de dermatite atopique (70), que la PIE est corrélée avec le score lésionnel et, donc, que la PIE est un bon outil pour mesurer la sévérité de la dermatite atopique.

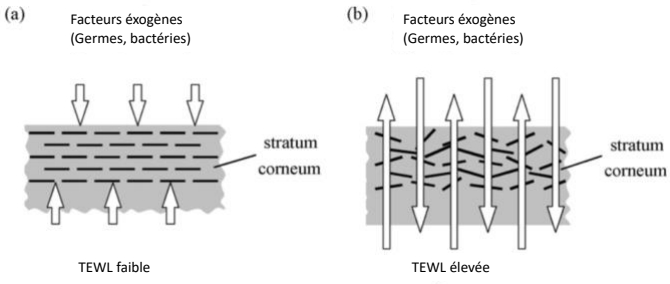

Figure 22 : Représentation de la PIE

De plus, il a été montré que les chiens atteints de dermatite atopique avaient une PIE significativement plus élevée que les chiens sains.(71)(72). (Figure 22)

Donc, quand la barrière cutanée est altérée, la perte insensible en eau augmente. Il a été montré, à l'aide de 3 groupes de chiens, respectivement, atteints de DA, en rémission et sains, que les PIE moyennes sont 22,5, 12,5 et 8 g/(m^2.h). Cela nous permet d'établir des valeurs seuils, au-delà desquelles, une dermatite atopique peut être suspectée. Chez le chien sain, la valeur de PIE de l'oreille est d'environ 5 g/(m^2.h), celle de l'abdomen de 4,5 g/(m^2.h). (64) L'écart type des mesures chez le chien sain est faible.

Malgré la grande variabilité observée au sein des mesures (pour un expérimentateur et entre les expérimentateurs)(73)(47), elle est toujours considérée comme le gold standard pour l'évaluation non invasive de la barrière cutanée.

Il a été montré que la tonte (zone tondue ou velue) et l'angle de tonte (angle aigu ou non) influencent la valeur de la perte insensible en eau. Cependant, la mesure de la PIE, de la face interne de l'oreille, présente la variabilité la plus faible. C'est, de plus, une zone lésionnelle fréquente de la dermatite atopique. (74)

Dans une étude, de 2019, chez l'Homme, la PIE et les signes cliniques évocateurs de dermatite atopique ont été étudiés chez 2396 enfants, âgés de 3 mois et revus 6 mois. Cette étude met en évidence qu'une valeur de PIE normale, à 3 mois, n'est pas associée à l'eczéma, à 6 mois. Chez l'Homme, la dermatite atopique est accompagnée de lésions d'eczéma et souvent appelée eczéma atopique.

Dans cette même étude, il a été montré qu'une valeur élevée de PIE à 3 mois, est associée, de manière significative (Odds ratio = 1,8 ; IC 95% [1,07 ; 3,7]), avec la présence d'eczéma à 6 mois. L'âge gestationnel à la naissance et l'âge élevé du père sont des facteurs favorisant l'apparition d'une peau sèche à 3 mois. La présence de dermatite atopique chez la mère, le sexe masculin ou bien une naissance pendant l'hiver étaient associés à une PIE élevée. Cette étude note, aussi, que la peau est sèche sur des zones particulières des enfants, comme les joues, le nez et les coudes.

Cette étude montre qu'un dépistage précoce est réalisable, que le problème primaire est un dysfonctionnement de la barrière cutanée, localisé dans des zones spécifiques. (75)

La PIE et la peau sèche sont des signes, clinique et biologique, d'un dysfonctionnement de la barrière cutanée.

II.4.2. Evaluation qualitative

Chez le chien atteint de dermatite atopique, érythème et prurit sont associés mais ne sont pas toujours corrélés. Plusieurs groupes de travail ont étudié les lésions observées et les zones atteintes pour valider un modèle qui permettra de faciliter le diagnostic de dermatite atopique chez le chien.

II.4.2.1. CADESI

CADESI, acronyme pour Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, est un score lésionnel qui inclut des zones corporelles précises et la sévérité de l'érythème, des excoriations et de

la lichénification. Il est le score clinique le plus récent d'évaluation subjective de la dermatite atopique.

Pour calculer cet index, il faut observer 20 sites. Ce sont les sites les plus souvent atteints chez les chiens atteints de dermatite atopique : lèvres, membres postérieurs, pavillons auriculaires, membres antérieurs, plis axillaires, zones de flexion des membres, zone périnéale, face ventrale de la queue, faces latérales du thorax et de l'abdomen, coudes, région inguinale.

Il y a 3 types de lésions (lichénification, érythème, excoriations) qui sont quantifiées sur 20 sites, avec 4 niveaux de sévérité, pour un score total de 180.

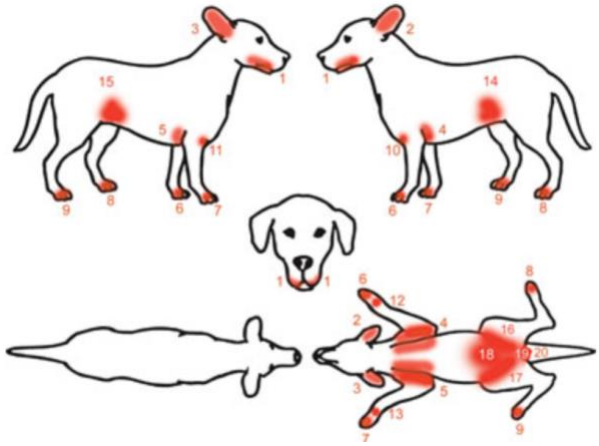

Figure 23 : Zones observées dans la réalisation du CADESI-04 ((77)

De cette étude il ressort les scores suivants :

- <10 : Chien sain ou atteint de DA en rémission
- [10 ;34] : DA faible
- [35 ; 59] : DA modérée
- >60 : DA sévère

Les seuils de changement de catégorie entre une DA faible, une DA modérée et une DA sévère sont 10, 35 et 60, respectivement.

Le temps pour établir ce score a été comparé avec les index préexistants. Le CADESI-04 (4 mn) prenait plus de temps à remplir que le Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI) (1 mn) mais moins de temps que le CADESI-03 (12 mn). Cependant, un examinateur expérimenté met moins de temps qu'un novice à remplir le CADESI-04 (4 min et 6 min, respectivement). Un chien avec un score élevé ne prend pas plus de temps à évaluer qu'un chien sain.

Le CADESI-04 ne peut pas être utilisé seul mais est un bon outil pour évaluer la gravité de la dermatite atopique. (76)

II.4.2.2. Score de prurit

Le prurit est un signe clinique cardinal de la dermatite atopique. Il est nécessaire de l'évaluer au cours du suivi des signes cliniques.

Plusieurs modèles de score de prurit ont été développés mais c'est le combiné de tous qui est le plus adapté : il offre une échelle des signes cliniques (« se gratte comme un chien normal » à « se gratte continuellement »), de sévérité (« ne se gratte pas » à « se gratte très sévèrement ») et visuelle.(77)

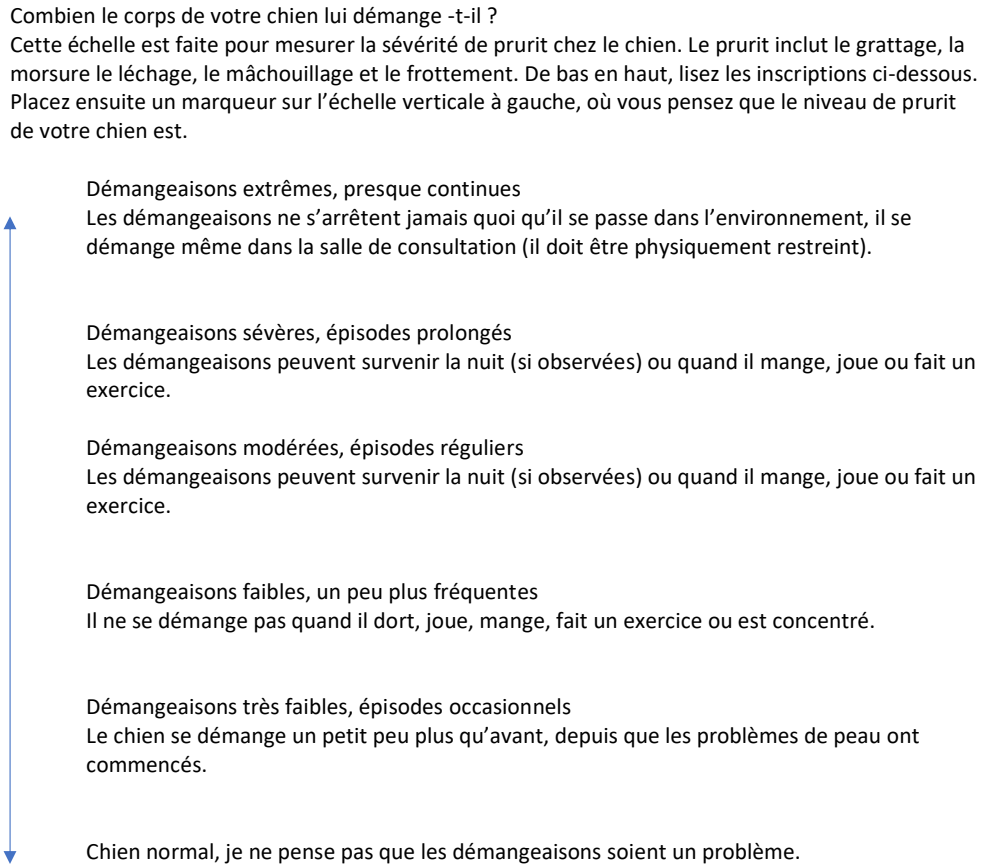

Figure 24 : Echelle d'évaluation du prurit chez le chien (texte traduit)(79)

Cette échelle, validée, est un bon reflet du niveau de prurit d'un chien. Les propriétaires étaient globalement satisfaits de cette échelle qu'ils trouvaient représentative du prurit de leur chien. Certains chiens avaient un score supérieure à 0 mais n'avaient pas de troubles cutanés. Ce n'est pas un problème puisque les propriétaires tolèrent de voir un certain niveau de prurit chez leur chien sans qu'ils perçoivent une gêne pour lui. Un score de prurit entre 0 et 2 peut, donc, être considéré comme normal. (78)

II.5. Manifestations cliniques

Il n'existe pas de signe clinique pathognomonique de la dermatite atopique.

Les signes cliniques cardinaux de la dermatite atopique sont le prurit et l'érythème.

Les lésions primaires, souvent absentes, sont, principalement, des macules érythémateuses. Le prurit peut être seul ou associé. (79) Il rétrocède, en l'absence d'infection scondaire, à une administration de prednisolone, à la dose de 0,5 mg/kg.

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques de la dermatite atopique ; adapté de (81)

Critère	Fréquence
Age d'apparition inférieur à 2 ans	0,52
Age d'apparition inférieur à 3 ans	0,68
Vie principalement à l'intérieur	0,84
Saisonnalité	0,24
Prurit rétrocédant sous traitement corticoïde	0,78
Prurit antérieur à l'apparition de lésions	0,61
Infection bactérienne récurrente ou chronique	0,66
Infection fongique récurrente ou chronique	0,33
Otite externe récurrente ou chronique	0,5
Otite externe comme premier signe	0,43
Zone:	
Membres antérieurs	0,79
Membres postérieurs	0,75
Pli axillaire	0,62
Abdomen/ région inguinale	0,66
Pavillon auriculaire	0,58
Babines	0,42
Paupières	0,32
Face	0,31
Pubis	0,43
Thorax	0,32

Le prurit touche, principalement, la face, les oreilles, la face ventrale du corps (abdomen, plis axillaires, face ventrale du cou), les extrémités des membres, avec les spécificités raciales vues précédemment.

II.5.1.Prurit et lésions

Le phénotype d'un chien atteint de dermatite atopique peut être très différent d'un chien à l'autre, en fonction de la race, de l'âge, de la chronicité de l'affection. Cependant, le prurit est toujours présent et se manifeste par du léchage, des mordillements du grattage ou des frottements.

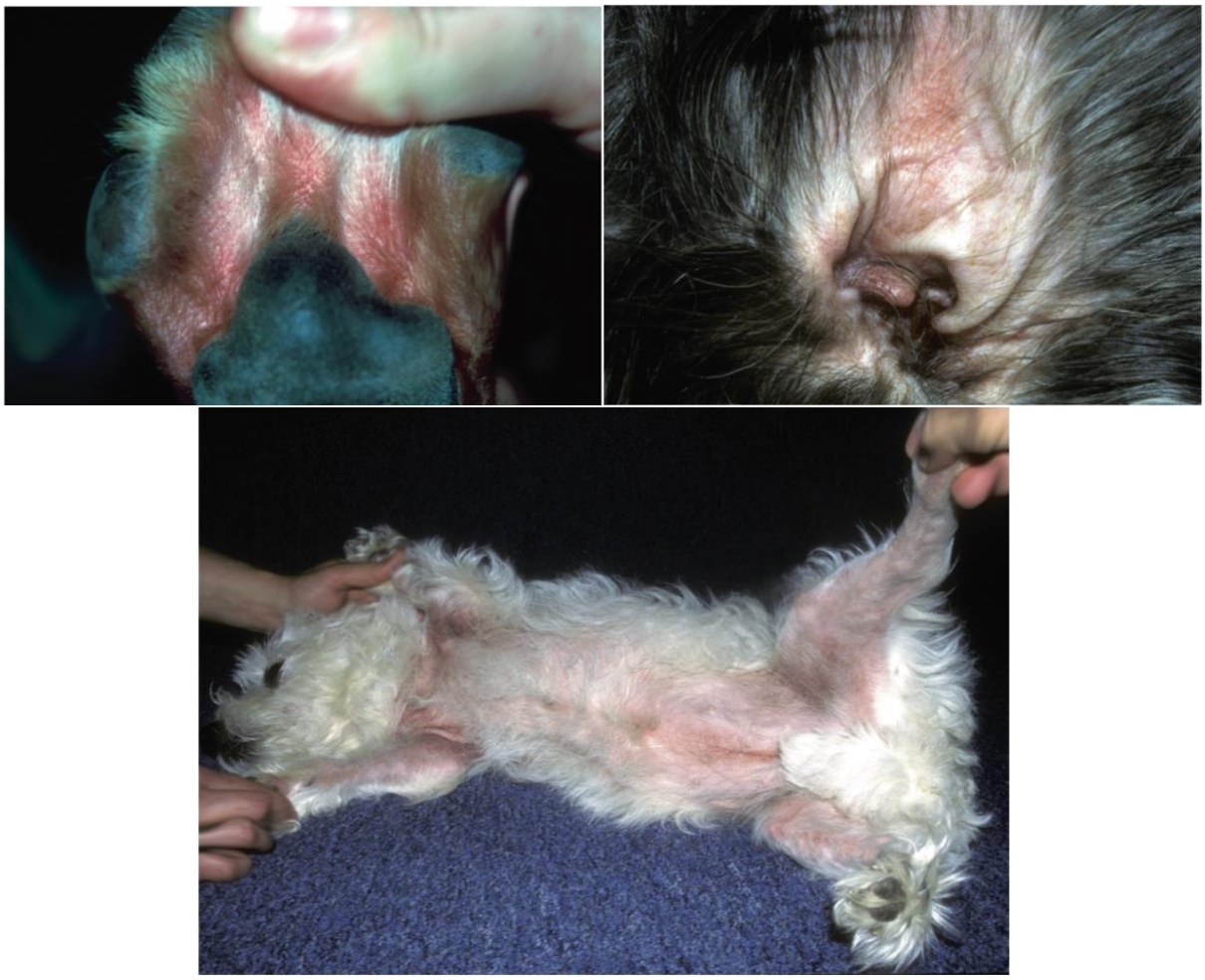

Figure 25 : Exemple de lésion primaire de chiens atteints de DA(80)

Les lésions sont de l'érythème diffus ou en macules, des papules, des dépilations, des excoriations, de l'hyperpigmentation et de la lichénification.(79)

Ces lésions sont, bien souvent, associées à d'autres lésions, beaucoup moins fréquentes et moins importantes, comme l'urticaire (2–3%), la furonculose pyotraumatique (1–11%), l'hyperhydrose (4–13%), des fistules interdigitées (13–22%) et de la séborrhée (8–14%). (81)(82)

II.5.2.Comorbidités

Chez l'Homme, il est décrit la « marche atopique ». Les signes de la DA sont, d'abord, le prurit accompagné d'eczéma, l'asthme et l'allergie alimentaire, qui diminuent, progressivement et laissent place à une rhinite allergique. Ce phénomène n'est pas décrit chez le chien. (83)

Cependant, il y a d'autres atteintes fréquemment observées lors de dermatite atopique chez le chien.

II.5.2.1. Dermatite à Malassezia

La flore commensale cutanée du chien comprend des levures en faible nombre. *Malassezia pachydermatis* est une levure lipophile retrouvée en conditions physiologiques, en particulier, dans le conduit auditif externe et sur les jonctions cutanéomuqueuses.

Les infections fongiques sont présentes dans 30 à 60% des DA, en fonction des études. (84)(85)

Les chiens atteints de DA présentent, comme complication fréquente, une dermatite à *Malassezia* récidivante.

II.5.2.2. Pyodermite

Qu'elles soient de surface (prolifération bactérienne de surface), superficielle (folliculite) ou profonde (furonculose, cellulite), les complications bactériennes de la dermatite atopique sont fréquentes.

Les infections bactériennes sont présentes dans 55 à 66% des cas, en fonction des études. (81)(35)

Les pyodermites sont un obstacle au diagnostic, puisqu'elles peuvent être à l'origine de prurit et sont, souvent, présentes chez les chiens atteints de DA.

Le principal germe en cause est *Staphylococcus pseudintermedius*. La localisation des pyodermites, chez les chiens atteints de DA, est, souvent, calquée sur celle des zones prurigineuses, à savoir, la face, la face ventrale du corps, le menton, les plis axillaires, les plis inguinaux, l'abdomen, la base de la queue, les espaces interdigités, les oreilles.

II.5.2.3. Otites

Une des causes primaires, fréquentes, d'otite externe est une maladie allergique sous-jacente. Une étude, de 2018, de 60 chiens, a mis en évidence que, dans 68% des cas, la cause primaire était une dermatite atopique.Lors d'otite bilatérale, la DA est en cause dans 78% des cas (étude de 28 cas). (86) Les complications liées aux otites incluent une sténose du conduit auriculaire, une rupture du tympan, avec otite moyenne, des polypes auriculaires (à vérifier !).

II.5.2.4. Conséquences du prurit chronique

Le prurit chronique est à l'origine de modifications cutanées liées aux traumatismes répétés de la peau. Outre ces modifications, il a été décrit, chez l'homme, et il est vraisemblable qu'on retrouve ces modifications chez le chien, une altération de la qualité du sommeil, un isolement, une diminution des interactions et de l'agressivité.

De plus, un cercle vicieux se met en place, le prurit engendrant le prurit (sensibilisation et prolifération des terminaisons nerveuses et déclenchement du prurit par un stimulus qui n'est pas responsable de prurit).

II.5.2.5. Atteinte oculaire

Peu d'études sont disponibles sur les signes oculaires de la dermatite atopique. Le prurit oculaire et la conjonctivite bilatérale sont inclus, dès les années 1980, dans les critères cliniques de Willemse, calqués sur ceux d'Hanifin et Rajka, de la DA de l'homme. Les principaux signes cliniques oculaires sont du chémosis, un prurit oculaire, une hyperhémie conjonctivale et de l'épiphora (muqueux, muco-purulent ou purulent).

Une étude, de 2011, a montré que 90% des chiens atteints de DA, mis en contact avec un aéroallergène, par voie oculaire, après sensibilisation, présentent une hyperhémie conjonctivale et

que 73% d'entre eux présentent un prurit oculaire alors qu'aucun des chiens sains, ou non sensibilisés, ne présentent ces signes. (87)

Les signes oculaires de la DA ne sont que peu étudiés, bien que présents, et ont une importance clinique.

II.6. Diagnostic

II.6.1.Critères cliniques

Pour le diagnostic de la dermatite atopique, il est nécessaire d'éliminer toute autre cause de prurit et d'adopter une démarche rigoureuse. La concomitance d'autres affection et la similarité des lésions avec d'autres affections rend le diagnostic difficile. Cette démarche diagnostique considère le prurit comme premier signe clinique. Les affections, sources de prurit, les plus fréquentes, sont les pyodermites, la dermatite par allergie aux piqûres de puces, la gale sarcoptique et la prolifération de *Malassezia*.

L'absence d'autre cause de prurit et la synthèse anamnestico-clinique permet d'établir le diagnostic.

Pour faciliter le diagnostic, Willemse, Prélaud puis Favrot ont mis en place des ensembles de signes cliniques fortement évocateurs de la DA. Si une combinaison de 5 des critères de Favrot, du premier ensemble, sont présents, la sensibilité est de 0,85 et la spécificité est de 0,79, pour le diagnostic de la dermatite atopique (88).

Tableau 4 : Premier ensemble des critères de Favrot (20)

Critère
1. Age d'apparition inférieur à 3 ans
2. Chien d'intérieur
3. Prurit rétrocédant sous traitement corticoïde
4. Infection fongique récurrente ou chronique
5. Atteinte des espaces interdigités antérieurs
6. Atteinte du pavillon auriculaire
7. Bord libre des oreilles non affecté
8. Zone dorso-lombaire non affectée

Pour le second ensemble, il faut rassembler 6, des 7 signes, pour obtenir une sensibilité de 0,42 et une spécificité de 0,97.

Tableau 5 : Second ensemble des critères de Favrot (89) Pourquoi certains sont-ils en gras ?

Critère
1. Age d'apparition inférieur à 3 ans
2. Chien d'intérieur
3. Prurit antérieur à l'apparition des lésions
4. Atteinte des espaces interdigités antérieurs
5. Atteinte du pavillon auriculaire
6. Bord libre des oreilles non affecté
7. Zone dorso-lombaire non affectée

Il existe des facteurs modulant la sensation de prurit. Ceux-ci modifient le seuil d'intensité ou bien de déclenchement du prurit. Ce sont, par exemple, le stress, l'anxiété ou l'environnement.

Il est, donc, important d'avoir, de manière concomitante, des zones atteintes correspondant à la DAC ainsi que d'exclure une pyodermite des zones affectées.

II.7. Traitements

Le traitement de la dermatite atopique est orienté selon plusieurs axes : La durée (manifestation aiguë ou chronique), l'intensité du prurit, la gestion de l'inflammation locale et la gestion des infections. La sévérité et le caractère chronique des lésions permet d'orienter le traitement et de prendre en considération le coût, l'efficacité des traitements et leur durée. Afin de contrôler au mieux les signes cliniques des chiens atteints, il est important d'adopter une stratégie multimodale en traitant le prurit, les infections, l'inflammation, et essayer de rétablir, autant que faire se peut, la barrière cutanée.

II.7.1. Topique

Il est important de maintenir une hygiène irréprochable des zones les plus atteintes chez les individus. Cela passe par la réalisation fréquente de shampoings antiseptiques.

Les shampoings doivent être réalisés régulièrement et être associés à des réhydratants cutanés pour maintenir une peau saine et hydratée.

II.7.1.1. Amélioration de la qualité de la peau et du pelage

II.7.1.1.1. Hydratants cutanés et émollients

L'effet des agents hydratants est d'augmenter l'hydratation de la peau en créant une barrière imperméable par des agents occlusifs (des lipides) ou bien des molécules hygroscopiques. Ces dernières agissent en tant qu'agents occlusifs et attirent l'eau de l'environnement ou du derme (par exemple, préparation à base d'avoine). Ceci permet de réduire la perte insensible en eau. (89)

La seule augmentation de l'hydratation cutanée permet de réduire le prurit et l'utilisation d'antiprurigineux. L'utilisation du shampoing Allermyl ® (contenant des sucres complexes, des lipides et des agents antiseptiques), hebdomadaire, permet de réduire le prurit et le score lésionnel, en 3 à 4 semaines, de la plupart des chiens.(90)

II.7.1.1.2. Acides gras et précurseurs des céramides

Les signes cliniques de la dermatite atopique sont secondaires à un défaut de la barrière cutanée. Il est donc nécessaire que le traitement comprenne des préparations capables d'améliorer la fonction barrière de la peau.

Des acides gras, utilisés localement, ou des précurseurs des céramides ont été largement utilisés comme adjuvants au traitement de la dermatite atopique. Les quelques études publiées montrent une normalisation des lamelles lipidiques et des lipides cutanés. Plusieurs études montrent une réduction des signes cliniques, du score de prurit et de la perte insensible en eau avec des préparations à base d'acides gras insaturés et d'huiles. Les bénéfices de ces traitements durent environ 3 mois. (91–93)

Une étude, de 2020, a montré l'efficacité modérée d'un traitement avec des glycosaminoglycanes et un précurseur des céramides, la sphingomyéline, pour rétablir la barrière cutanée. (94)

II.7.1.2. Réduction du prurit et des lésions cutanées

Les traitements antiinflammatoires topiques sont à base de glucocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus).

II.7.1.2.1. Dermocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont très efficaces et peuvent être utilisés sous forme de spray (Acétonide de triamcinolone, 0,015%, Genesis ; Virbac, Fort Worth, TX ; acéponate d'hydrocortisone, 0,0584% Cortavance ; Virbac). Ils permettent une réduction du prurit et de l'inflammation. Les dermocorticoïdes sont, rarement, associés à des effets secondaires systémiques (polyphagie, polyuro-polydypsie). En revanche, une utilisation intense et prolongée peut conduire à l'apparition d'effets secondaires cutanés comme une peau fine, des comédons et de la calcinose cutanée. Le mécanisme d'action est large et complexe. Ils permettent d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires, la migration cellulaire et l'hypersensibilité nerveuse liée à l'inflammation.

L'application se fait une fois par jour, pendant, au moins, 14 jours, pour observer une diminution du prurit et de l'intensité des lésions. La fréquence et la durée peuvent être modifiées en fonction de la réponse de l'individu.

II.7.1.2.2. Inhibiteur de la calcineurine

Le tacrolimus est un topique, immunomodulateur, inhibiteur de la calcineurine, qui inhibe la production de cytokines par les lymphocytes T.

Les quelques d'études, en double aveugle, randomisées, avec placebo, montrent autant d'efficacité chez le chien, que les traitements topiques chez l'homme, avec une réduction de 33 à 63% du score lésionnel et 58 à 75% des chiens déclarés comme traités avec succès, ce qui correspond à une réduction de 50% des scores lésionnels. (76)(95)

C'est une molécule qui est chère. L'effet antiprurigineux est réel mais il est, naturellement, plus facile de traiter, à l'aide d'un topique, une dermatite atopique dont les lésions sont focales plutôt qu'étendues.

La ciclosporine a été utilisée sous forme topique et montre une réduction significative des signes cliniques et du score de prurit, en 21 à 45 jours. (96)

II.7.1.3. Hygiène cutanée

Les infections par des micro-organismes sont des facteurs déclenchants importants chez les chiens atteints de dermatite atopique.

Selon une étude de 2014, le traitement antimicrobien local n'est pas assez utilisé. (97) Ses avantages sont une résolution plus rapide des lésions, une diminution de la durée de traitement antibiotique quand il est associé, le retrait des débris de micro-organismes à la surface de la peau et une exposition des germes commensaux moins longue aux antibiotiques (diminuant le risque d'antibiorésistance).

Les recommandations pour le traitement topique antimicrobien sont synthétisées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Synthèse des traitements antimicrobiens topiques de la pyodermite superficielle (97)

Zone concernée	Formulation	Méthode d'utilisation et principe actif
Atteinte généralisée ou étendue	Shampoing, lotion, sprays	Antiseptique comprenant de la chlorhexidine (en association avec du miconazole). L'éthyl lacate, la povidone iodée ou le triclosan peuvent aussi mener à une amélioration. Utilisation deux à trois fois par semaines jusqu'à 7 jours après résolution des lésions puis une fois par semaine en prévention. Peut aussi être utilisé pour une atteinte localisée. Un temps d'application de 10 minutes avant rinçage est important pour les shampoings.
Atteinte focale ou localisée	Gels, crèmes, onguents, lingettes	Antiseptiques : variété d'acides carboxyliques : (Ac. acétique, lactique, malique) ou sulfadiazine d'argent. Agents anti-microbiens: acide fusidique, polymyxine B.

II.7.2.Systémique

II.7.2.1. Antiprurigineux

II.7.2.1.1. Oclacitinib

L'oclacitinib est un inhibiteur des Janus-kinase (JAK), commercialisé pour le traitement du prurit chez le chien. Il existe plusieurs types de JAK dont une est largement impliquée dans la réaction inflammatoire, les autres l'étant surtout dans l'homéostasie, l'hématopoïèse et la différenciation cellulaire. Les JAK sont impliquées dans la transduction du signal de l'inflammation (liaison d'une cytokine à son récepteur cellulaire) en message proinflammatoire et « pruritogène » (déclencheur de prurit). Leur inhibition permet donc d'empêcher la transduction de ce signal de prurit.

L'oclacitinib a suscité un engouement, dès sa mise sur le marché, puisqu'il est spécifique de quoi ?, a peu d'effets indésirables et que son action est rapide (pic plasmatique en moins d'une heure, signes de réduction du prurit dès 24h après l'administration) et que sa biodisponibilité importante (autour de 89% par voie orale). (98)

La posologie recommandée par le RCP de l'Apoquel ® est : 0,4-0,6mg/kg, BID, pendant 14 jours, puis SID pendant 14 jours.

II.7.2.1.2. Lokivetmab

Le lokivetmab est un anticorps monoclonal, caninisé, spécifique de l'interleukine 31 du chien.

Une étude, de 2013 (99), montre que, suite à l'injection d'Interleukine-31, les chiens présentaient du prurit (grattage léchage, mordillements). Il a, de plus, été montré que l'IL-31 est une cytokine activatrice de la cascade de réaction des JAK et donc du prurit.

Il a été montré, dans une étude contre placebo, de 2016 (100), puis dans une étude de non infériorité à la ciclosporine, de 2017 (101), que le lokivetmab est efficace pour diminuer le prurit et les scores lésionnels.

La posologie recommandée par le RCP du Cytopoint ® est : 1mg/kg, par voie sous-cutanée, une fois par mois.

Certains chiens répondent au lokivetmab mais pas à l'oclacitinib, ou inversement. Certains ne répondent à aucun des deux.

II.7.2.2. Immunomodulateurs

II.7.2.2.1. Ciclosporine

Depuis une vingtaine d'année, la ciclosporine est considérée comme le traitement de référence de la dermatite atopique (102–105) car elle est efficace et n'entraîne que peu d'effets secondaires.

Il a été montré, dans une étude, de 2015, s'intéressant à l'effet de la ciclosporine sur la barrière cutanée, que la PIE est diminuée dès la première semaine d'utilisation. Cette même étude a montré qu'il n'y a pas d'influence de la ciclosporine sur le nombre et la répartition des cellules inflammatoires dans la peau (106), suggérant que les immunomodulateurs rétablissent une partie du rôle barrière de la peau.

Une étude sur le microbiote cutané, de 2018, a montré que l'utilisation des traitements immunomodulateurs classiques (Ciclosporine et glucocorticoïdes), pendant un mois, n'influence pas le microbiote cutané. (107)

La posologie recommandée est 5mg/kg, *per os* SID jusqu'à rémission des signes cliniques (entre 4 et 6 semaines).

II.7.2.2.2. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour contrôler un épisode prurigineux et leur utilisation doit être réduite. L'utilisation des glucocorticoïdes à longue action doit être proscrite. Les glucocorticoïdes peuvent être associés à la ciclosporine pendant les deux premières semaines mais l'administration des deux immunomodulateurs sur le long terme n'est pas recommandée. (108)

En revanche, l'association des glucocortocoïdes et de la ciclosporine, pendant une semaine, avec dose dégressive des glucocorticoïdes sur deux semaines, est plus efficace que l'utilisation de ciclosporine seule. (109)

La posologie recommandée par l'ICADA 2015 est : 0,5mg/kg, SID ou BID, puis diminution, de la dose et de la fréquence, jusqu'à la dose minimale efficace.

II.7.3. Identification des facteurs déclencheurs de poussée prurigineuse

II.7.3.1. Traitement antiparasitaire externe rigoureux

Les puces sont des facteurs déclencheurs de poussée de prurit bien connus. Le traitement adulticide est d'autant plus important que les shampoings sont fréquents pour prévenir le lavage des produits insecticides. L'utilisation du spinosad est préférée au Fipronil pour sa vitesse et sa durée d'action plus élevées. Les isoxazolines sont aussi une option intéressante même si l'insecte doit piquer et se nourrir pour être tué.

II.7.3.2. Eviction des facteurs déclencheurs

L'éviction des aéroallergènes cutanés est illusoire. De plus, il a été montré que les tests de détection intradermiques étaient positifs aussi chez des chiens non atteints de dermatite atopique mais présentant du prurit ainsi que chez des chiens sains. Le maintien d'une hygiène cutanée rigoureuse grâce à des shampoings réguliers est primordial.

Le traitement de la dermatite atopique est multimodal. L'éducation du propriétaire à maintenir une hygiène cutanée correcte et à réagir en cas de poussée de prurit est importante. Il faut, à la fois, mettre en place un traitement antiprurigineux systémique associé à un traitement local visant à maintenir une peau saine et à rétablir le rôle de barrière de la peau.

III. Partie expérimentale

III.1. Contexte

La dermatite atopique correspond à une altération de la barrière cutanée. Elle se manifeste tôt, chez l'Homme comme chez le chien. (75,110) Chez l'Homme est décrite la « marche atopique » avec, non seulement, de l'eczéma et une peau sèche, mais aussi de l'asthme, des allergies alimentaires et, plus tard, une rhinite.

Un dépistage précoce et un essai pour rétablir le rôle barrière de la peau sont essentiels pour limiter l'apparition des signes cliniques et l'évolution de la maladie. En effet, un individu (chien ou humain) dont le rôle barrière de la peau est « artificiellement » rétabli par des topiques cutanés, dès son plus jeune âge, n'a pas un système immunitaire sensibilisé. Les conséquences sont donc moindres si on arrive à dépister la dermatite atopique tôt et à la prendre en charge.

Le but de cette étude est d'observer une population de chiens susceptibles de déclarer une dermatite atopique, en limitant les facteurs de variation liés à la race, et de relever les marqueurs cutanés du rôle barrière de la peau.

Le gold standard pour l'évaluation de l'intégrité de la barrière cutanée sont la mesure de la perte insensible en eau, du taux d'hydratation et du pH. On compare ensuite ces valeurs à celles d'un score lésionnel et d'un score de prurit.

III.2. Matériel et méthodes

III.2.1. Groupe

Les chiens recrutés sont des chiens d'étudiants vétérinaires ou des chiens de l'association Handichien, en famille d'accueil chez des étudiants. Ils sont de race Labrador retriever ou Golden retriever, mâles ou femelles. La cohorte comprend 9 chiens, 4 Labrador retrievers et 5 Golden Retrievers, 3 femelles et 6 males, tous stérilisés. Les chiens sont traités contre les puces et les tiques, tous les mois (Effitix ou Nexgard Spectra), vivent en maison, avec accès à l'extérieur, avec ou sans autres animaux. S'il y a d'autres animaux, ceux-ci sont traités régulièrement contre les parasites externes. Ils sont sortis plusieurs fois par jour, en milieu urbain et rural. A l'inclusion, les chiens sont âgés de 2 à 7 mois.

III.2.2. Protocole expérimental

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique Jacques Bonnod de VetAgro Sup (N°2140).

L'étude se déroule entre octobre 2019 et mai 2021. L'observateur (Corentin Faugier) est formé par le service de dermatologie de VetAgro Sup à l'utilisation des machines (Biox Aquaflux®, Corneometer® CM 825 Courage & Khazaka, et pH-mètre Hanna), des interfaces numériques ainsi qu'à la réalisation du score lésionnel CADESI-04, du score de prurit à faire remplir au propriétaire et des calques cutanés des zones d'intérêt.

Les chiens sont examinés trois fois : une première fois, entre 2 et 5 mois, puis entre 6 et 12 mois, enfin entre 12 et 18 mois. A chaque visite, on demande au propriétaire de remplir un score de prurit et on effectue un score lésionnel, ainsi que des mesures de perte insensible en eau, de capacitance, de pH et des prélèvements de couche cornée par délaminations cutanées à l'aide de morceaux de scotch. On réalise un examen, clinique et dermatologique, afin de s'assurer de la bonne santé des chiens.

Les mesures et prélèvements sont réalisés sur le pavillon auriculaire, droit ou gauche, et l'abdomen caudal. Ce sont des zones lésionnelles importantes chez le Labrador et le Golden retriever. (36)

Le chien est accueilli et a une période de 15 minutes d'acclimatation à la pièce puis les mesures sont faites, en présence du propriétaire, pour faciliter la contention et le bien-être du chien.

Le chien est placé sur le côté pour faire les mesures au niveau de l'abdomen, la zone n'a pas besoin d'être tondue.

Pour la mesure de la perte insensible en eau avec l'Aquaflux:

- L'expérimentateur place la sonde sur l'abdomen. Le bouton rouge doit toujours être vers le haut.

- Il presse le bouton rouge pour lancer la mesure.
- Un signal de fin de mesure est émis. Trois mesures sont faites successivement.

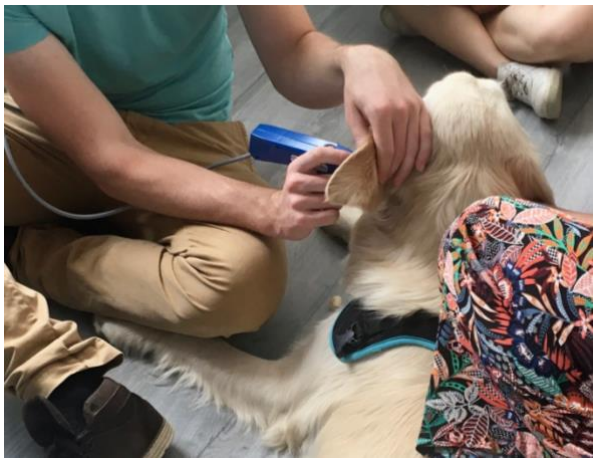

Figure 26 : Mesure de la PIE sur le pavillon auriculaire (F.Coignot)

Pour la mesure du taux d'hydratation avec le cornéomètre :

- L'expérimentateur applique la sonde sur l'abdomen, avec une légère pression, jusqu'au signal sonore.
- Trois mesures sont faites.

Pour la mesure du pH avec le pH-mètre Hanna:

- L'expérimentateur place la sonde sur l'abdomen et on attend que la valeur de pH se stabilise.

  Trois mesures sont faites.

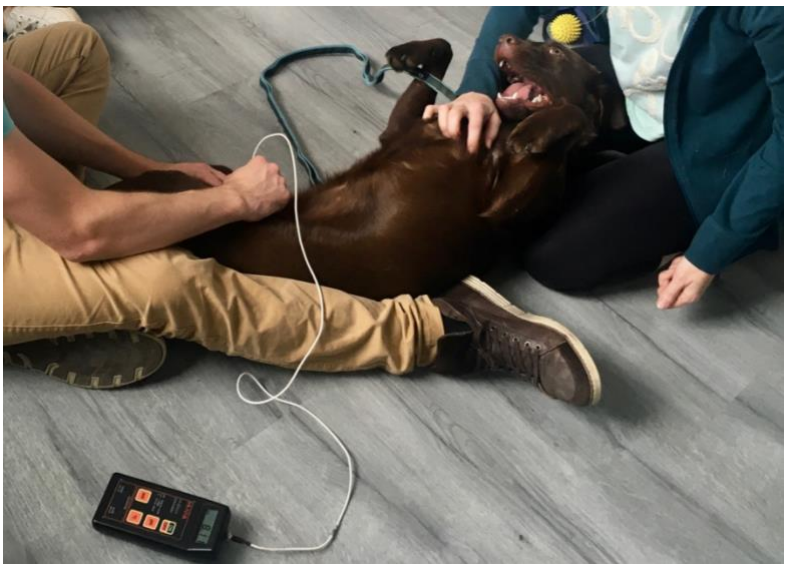

Figure 27 : Mesure du pH sur l'abdomen (F.Coignot)

L'expérimentateur réalise 3 délaminations successives de la couche cornée, à l'aide de morceaux de bande adhésive, de la même zone. On les applique ensuite sur des lames identifiées et numérotées.

Il réalise les mesures de la PIE, du taux d'hydratation et du pH de la face interne de l'oreille, et des délaminations, en suivant le même protocole.

Le chien est ensuite rendu à son propriétaire.

En raison du contexte sanitaire, 5 chiens n'ont été observés que deux fois. Quatre d'entre eux n'ont pas été vus avant 6 mois. Le dernier n'était pas âgé d'un an lors de la dernière mesure.

III.3. Résultats

Les mesures ont été faites dans un environnement dont la température était comprise entre 21,5 et 27,7°C, et dont l'hygrométrie était entre 35,5 et 63%.

III.3.1. CADESI-04 : Score lésionnel

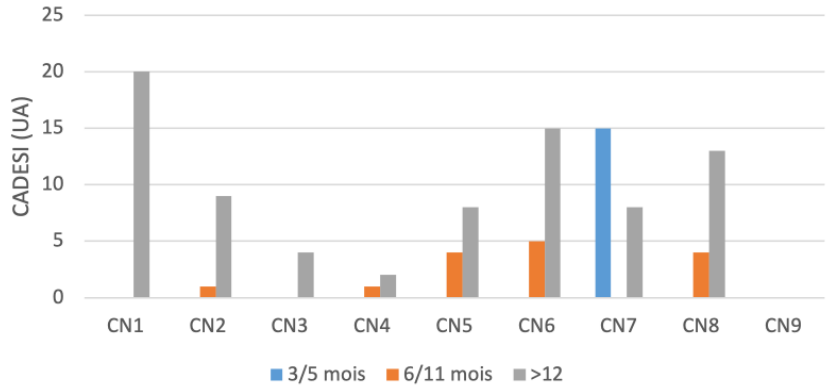

Figure 28 : Evolution du CADESI par chien, en fonction du temps

Les scores lésionnels sont compris entre 0 et 20. Les chiens inclus dans l'étude n'ont pas été vus en consultation spécialisée bien qu'observés régulièrement. Aucun diagnostic de dermatite atopique n'a été établi. Cependant, si certains sont atteints de dermatite atopique, ils présentent une dermatite atopique modérée. (76) (Figure 28)

III.3.2. Score de prurit

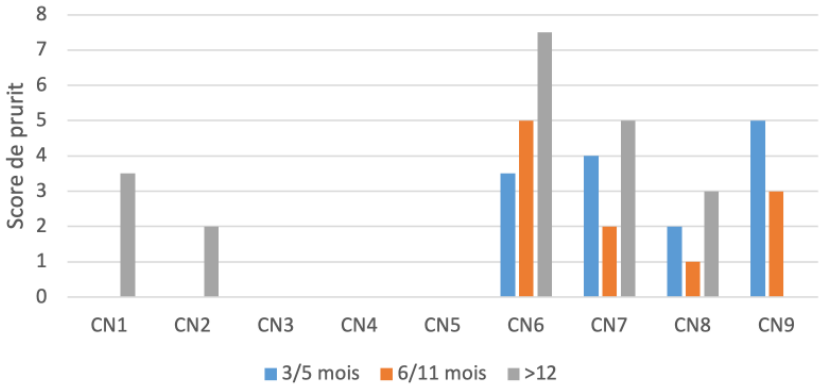

Figure 29 : Evolution du score de prurit, par chien, en fonction du temps

Les scores de prurit sont compris entre 0 et 7,5, sur une échelle de 10. On constate que les scores de prurit sont supérieurs à 2, chez 5 chiens. Selon la littérature, un chien normal a un score de prurit compris entre 0 et 2. (77)

Au cours du temps, les chiens présentent plusieurs cinétiques d'évolution de leur score de prurit. Les chiens 2, 3, 4, 5 et 8 ont des scores de prurit normaux tout à long de l'étude. Les chiens 1

et 6 présentent des scores de prurit augmentant remarquablement au cours de l'étude. Les chiens 7 et 9 présentent des scores de prurit élevés mais ne suivant pas une cinétique interprétable ou décroissante. (Figure 29)

III.3.3. PIE

Les valeurs de la PIE, au sein du groupe, est hétérogène et on n'observe pas de tendance au cours du temps. Il a été montré que la perte insensible en eau du pavillon auriculaire de chiens sains, de chiens atteints de dermatite atopique en rémission (après traitement) et de chiens atteints de dermatite atopique sans traitement est, respectivement, de 8, 20 et 22 g/(m^2.h). Comme aucun des animaux n'est traité au moment des mesures, on prend 25 g/(m^2.h) comme valeur seuil distinguant les chiens supposés atteints et les chiens supposés sains.

III.3.3.1. Abdomen

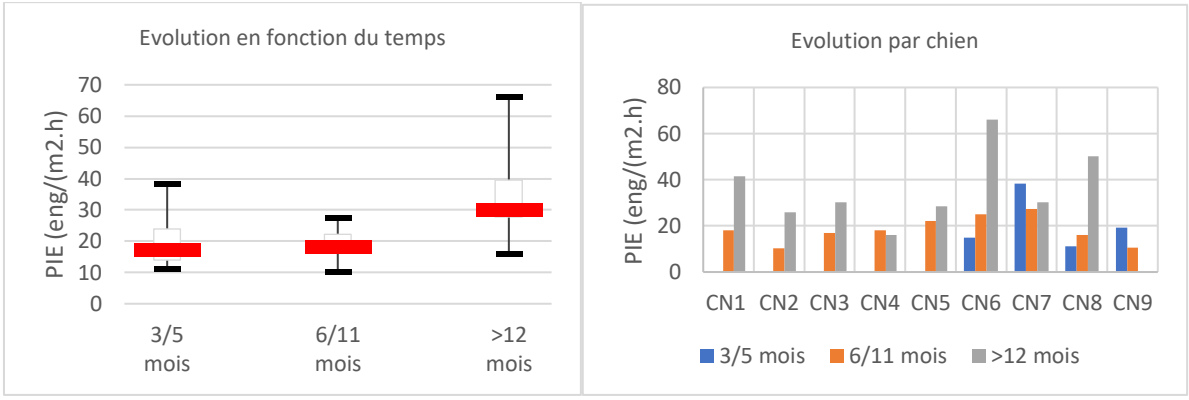

Figure 30 : Evolution des valeurs de PIE de l'abdomen au cours du temps et répartition par chien

La valeur moyenne [écart-type] de PIE de l'abdomen de chaque groupe, est de, respectivement, 23,7 [12,3], 18,3 [5,9] et 36,0 [15,9] g/(m^2.h). Les valeurs sont comprises entre 10 et 66 g/(m^2.h). Seuls les chiens 2, 4 et 9 ont toutes leurs valeurs de PIE inférieures à 25 g/(m^2.h) et que 6 chiens sur 9 ont des valeurs de PIE supérieures à la valeur seuil, choisie arbitrairement. (Figure 30)

III.3.3.2. Oreille

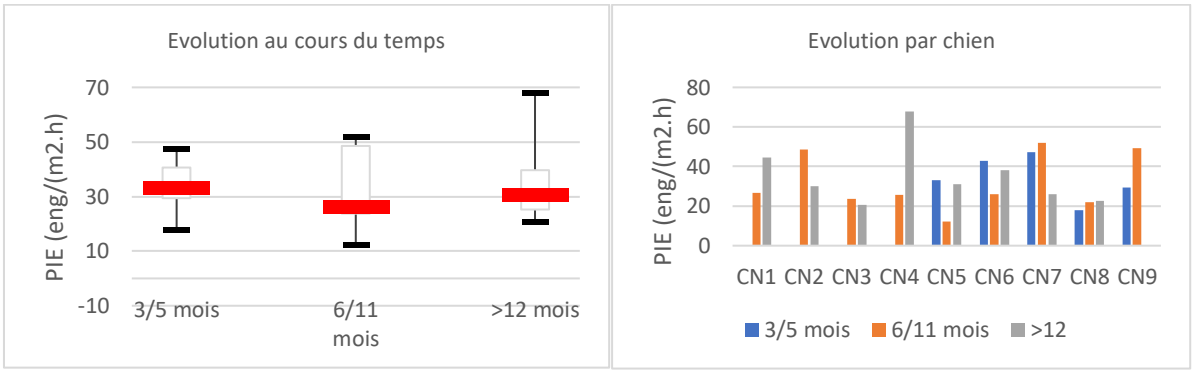

Figure 31 : Evolution des valeurs de PIE de l'oreille au cours du temps et répartition par chien

La valeur moyenne [écart-type] de PIE moyenne du pavillon auriculaire de chaque groupe est de, respectivement, 34,1 [11,6], 31,8 [14,2] et 35,1 [15,4] g/(m^2.h). Seuls les chiens 3 et 8 ont des valeurs de PIE inférieures à 25 g/(m^2.h). (Figure 31)

Les valeurs moyennes de PIE du pavillon sont supérieures à celles de l'abdomen et à la valeur seuil choisie.

Chez le chien 1, on note une augmentation de la PIE de l'abdomen et de l'oreille, associée à une augmentation du score lésionnel, à 12 mois.

Chez les chiens 2, 3, 4 et 5, les scores lésionnels sont ceux de chiens normaux, on ne peut rien conclure sur la PIE.

Chez le chien 6, on note une augmentation marquée du score CADESI et de la PIE de l'abdomen au cours du temps. La PIE de l'oreille est stable mais élevée.

Chez le chien 7, le score lésionnel est hétérogène mais reste celui d'un chien sain. On ne peut donc rien conclure sur la PIE, bien qu'elle soit élevée au niveau de l'oreille sur les deux premières mesures.

Chez le chien 8, on note que le CADESI est dans la catégorie des chiens avec signes cliniques faibles, sur la dernière mesure. On observe, d'ailleurs, une augmentation de la PIE de l'abdomen, lors de la dernière mesure.

Chez le chien 9, on note des scores lésionnels nuls. Les valeurs de PIE sont dans les normes sauf la dernière mesure de l'oreille.

La répartition des valeurs de PIE, en fonction du score CADESI, est plus hétérogène sur l'oreille que sur l'abdomen.

III.3.3.3. Corrélation avec le CADESI-04

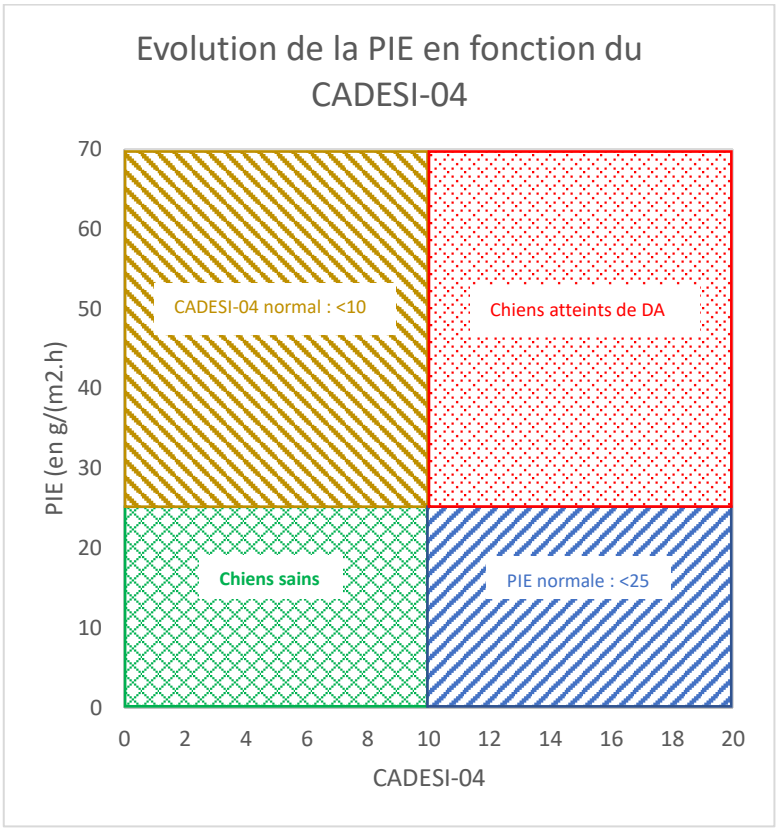

Figure 32 : Grille de lecture de la PIE en fonction du CADESI-04

Pour la lecture des graphiques de corrélation, on établit des valeurs seuils de PIE et de CADESI-04. Elles sont choisies arbitrairement et à la lumière de la littérature énoncée dans la partie II. On considère qu'un chien sain présente une PIE inférieure à 25 g/(m^2.h) et un CADESI-04 inférieur à 10. Ils sont contenus dans le cadran vert, sur la figure 32. Ces valeurs sont représentées par des droites en pointillés sur la figure 33.

A l'opposé, un chien atteint de dermatite atopique présentera un CADESI-04 et une PIE supérieurs à ces valeurs. Ils sont représentés par le cadran coloré en rouge sur la figure 32.

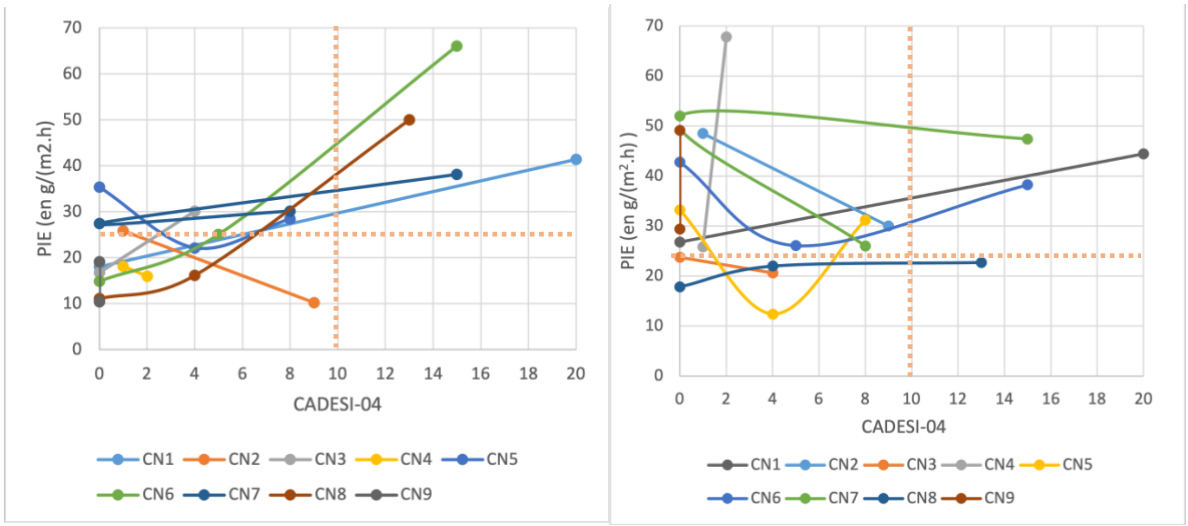

Figure 33 : Lien entre la PIE de l'oreille et de l'abdomen et le score lésionnel

Au niveau de l'abdomen, on constate que 4 chiens pourraient être considérés comme atteints de dermatite atopique, les chiens 1, 6, 7 et 8. Les cinétiques de PIE des chiens 1 et 7 ne présentent pas une évolution interprétable. En revanche, les cinétiques de PIE des chiens 6 et 8 montrent des scores lésionnels et des PIE croissantes au cours du temps.

Au niveau de l'oreille, les chiens 1, 6 et 7 présentent des valeurs de PIE et de CADESI-04 supérieures aux valeurs seuils. Cependant, les cinétiques d'évolution ne suivent pas de tendance indiquant une aggravation des signes cliniques.

III.3.3.4. Corrélation avec le score de prurit

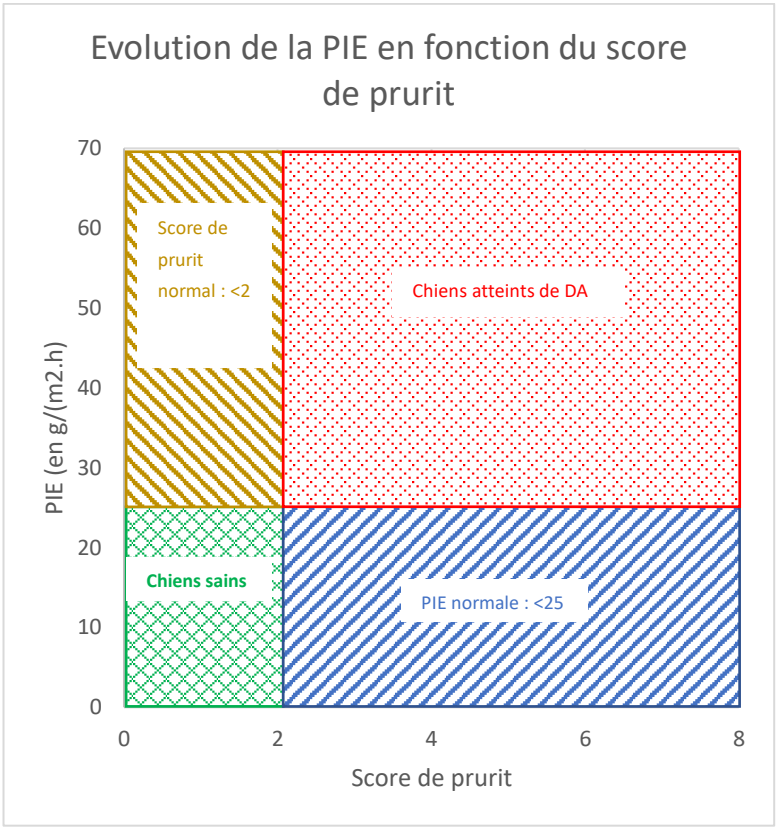

Figure 34 : Grille de lecture de la PIE en fonction du score de prurit

Pour la lecture des graphiques de corrélation, on établit des valeurs seuils de PIE et de score de prurit. Elles sont choisies arbitrairement et à la lumière de la littérature comme énoncé dans la deuxième partie. On considère qu'un chien sain présente une PIE inférieure à 25 g/(m^2.h) et un score de prurit inférieur à 2. Ces valeurs sont représentées par des droites en pointillés sur la figure 35.

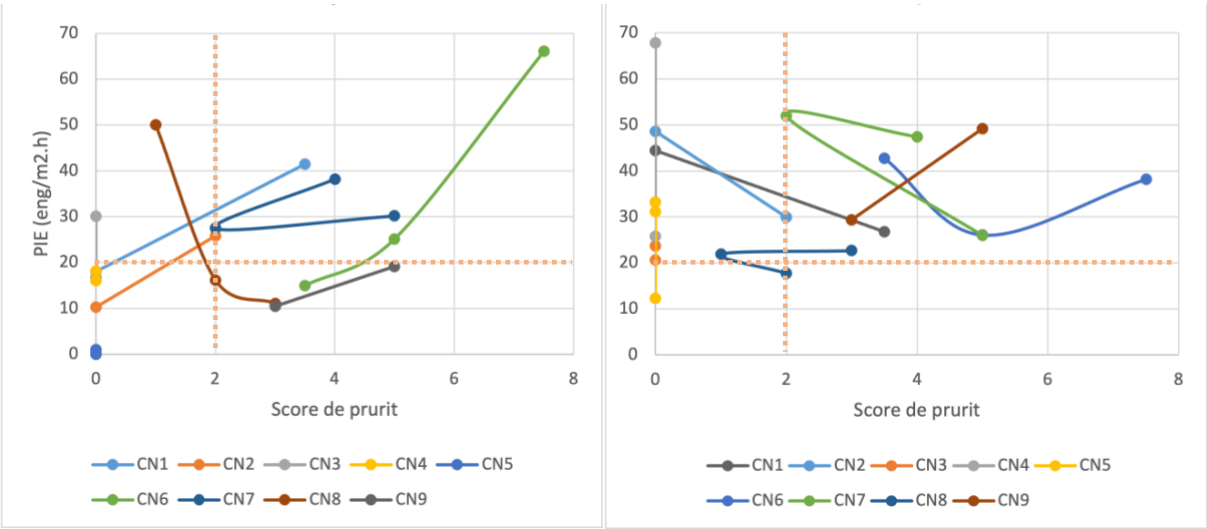

Figure 35 : Lien entre la PIE de l'abdomen (gauche) et de l'oreille (droite) et le score de prurit

Sur l'abdomen, on constate que les chiens 1, 6 et 7 présentent des valeurs évocatrices de dermatite atopique. Cependant, la cinétique montre une diminution du prurit et de la PIE, à 1 an, avant une augmentation.

Sur l'oreille on observe que les chiens 6, 7, 8 et 9 présentent des valeurs évocatrices de DA. Les chiens 6, 7 et 9 présentent leurs 3 ou 2 points de PIE, en fonction du score de prurit, dans la zone évocatrice de dermatite atopique.

III.3.4. Taux d'hydratation

Concernant les taux d'hydratation, on est à la recherche de valeurs basses. En effet, si la barrière cutanée est altérée, la quantité d'eau évaporée de la couche superficielle est plus importante. La quantité encore présente est donc diminuée.

III.3.4.1. Abdomen

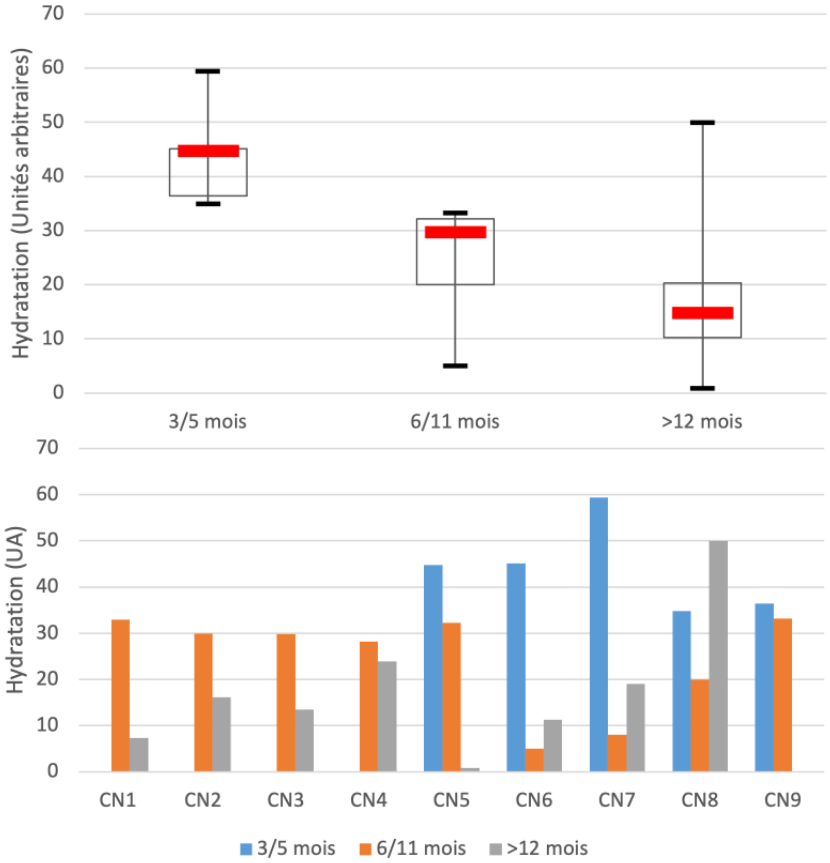

Figure 36 : Evolution du taux d'hydratation de l'abdomen en fonction du temps et répartition par chien

On observe que le taux d'hydratation de la peau de l'abdomen diminue au cours du temps. Les valeurs moyennes [écart-type] pour chaque groupe sur l'abdomen sont de, respectivement, 44,1 [9,7], 24,4 [10,9] et 17,7 [14,8] %. Les valeurs sont comprises entre 0,8 et 52%. (Figure 36)

On constate que les chiens 1, 2, 3, 5, 6 et 7 ont des valeurs d'hydratation inférieures à 20% sur la ou les deux dernières mesures. (Figure 36)

III.3.4.2. Oreille

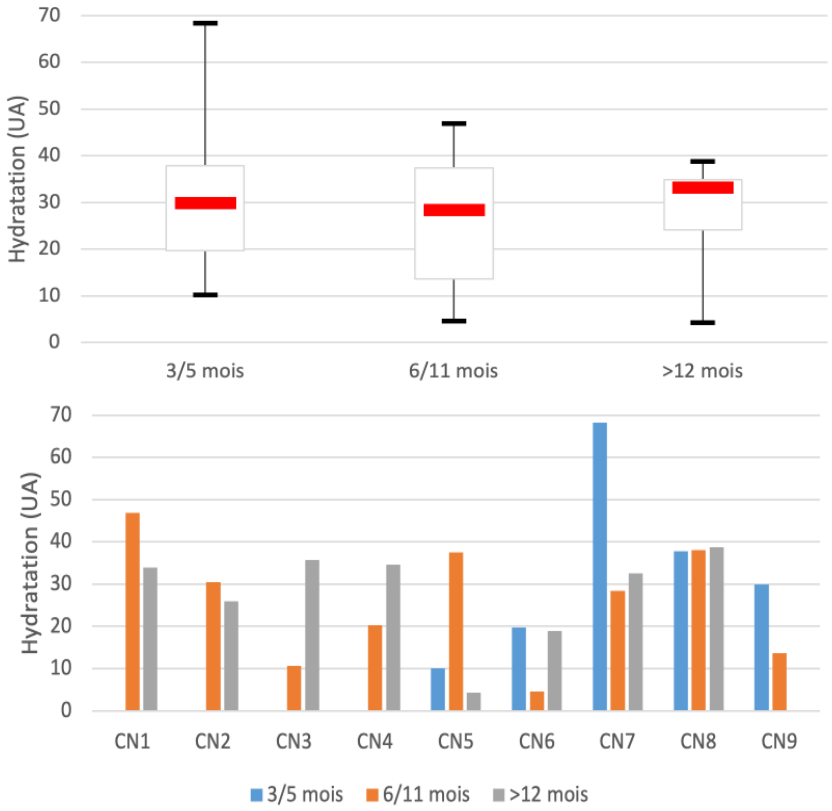

Figure 37 : Evolution du taux d'hydratation de l'abdomen en fonction du temps et répartition par chien

L'hydratation moyenne [écart-type] de la face médiale du pavillon auriculaire n'est pas modifiée au cours du temps. Les valeurs moyennes [écart-type] pour chaque groupe sur l'abdomen sont de, respectivement, 33,2 [22,2], 25,6 [14,2] et 28 [11,5] %. Les valeurs sont comprises entre 4 et 68%. (Figure 37)

Les chiens 3, 5, 6 ont des taux d'hydratation inférieurs à 20%, après 6 mois d'âge.

III.3.4.3. Corrélation avec le CADESI-04

Ici on est à la recherche d'un CADESI important associé à un faible taux d'hydratation et un score de prurit élevé. On s'intéresse au quart inférieur droit du graphique avec des valeurs de taux d'hydratation inférieures à 20%.

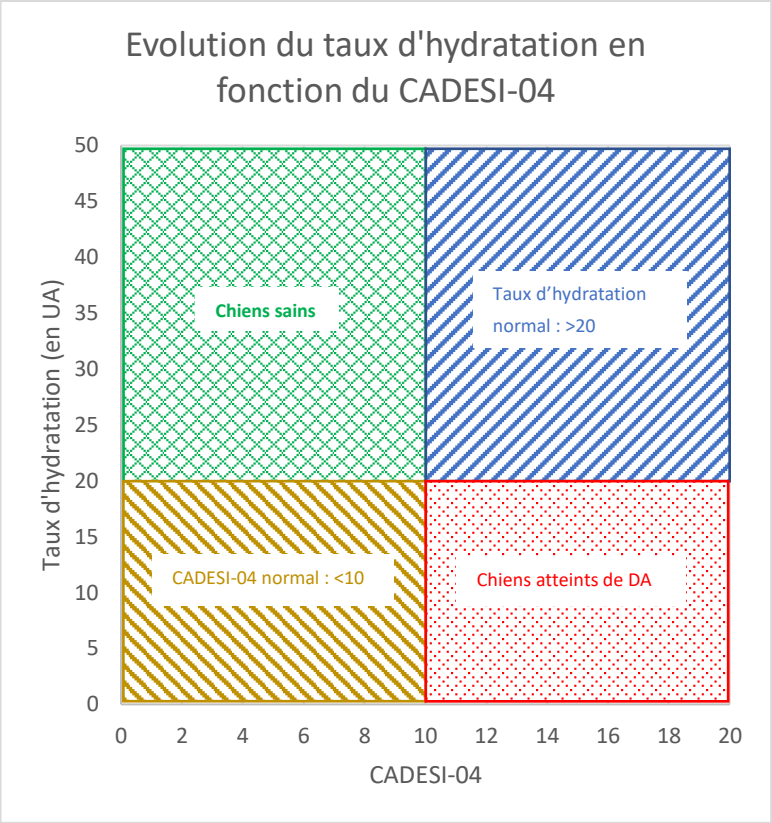

Figure 38 : Grille de lecture du taux d'hydratation en fonction du CADESI-04

Pour la lecture des graphiques de corrélation, on établit des valeurs seuils de taux d'hydratation et de CADESI-04. Elles sont choisies arbitrairement et à la lumière de la littérature énoncée dans la partie II. On considère qu'un chien sain présente un taux d'hydratation supérieur à 20% et un CADESI-04 inférieur à 10. Ils sont contenus dans le cadran vert sur la figure 38. Ces valeurs sont représentées par des droites en pointillés sur la figure 39.

A l'opposé, un chien atteint de DA présente un CADESI-04 supérieur à 10 et un taux d'hydratation inférieur à 20%. Ils sont contenus dans le cadran coloré en rouge de la figure 38.

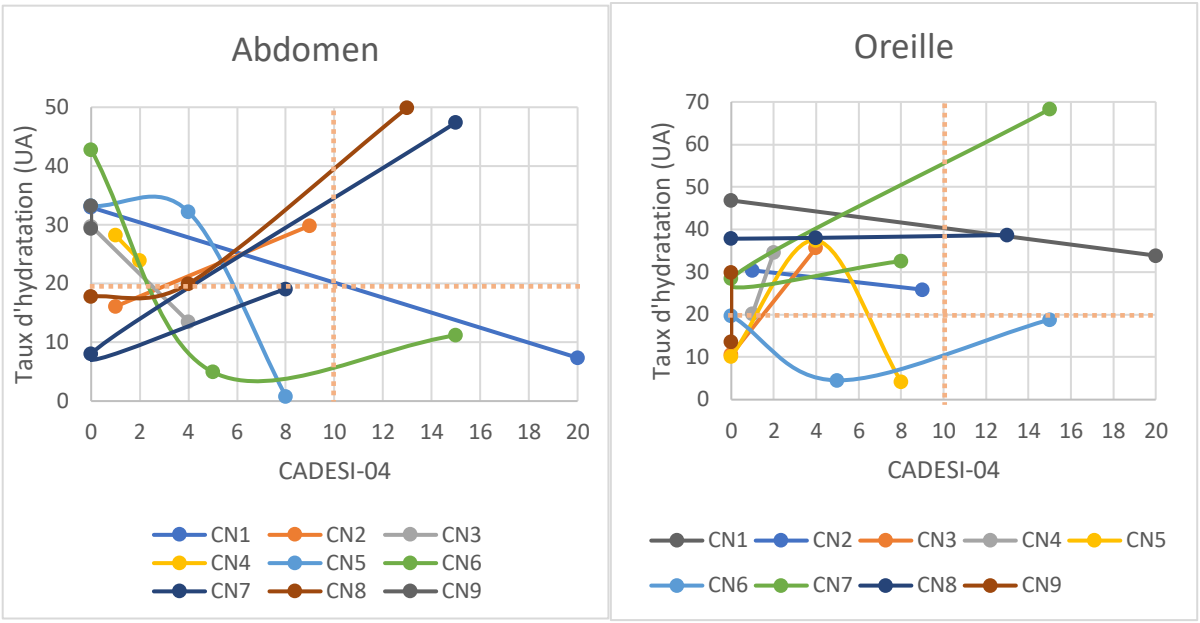

Figure 39 : Lien entre le taux d'hydratation de l'oreille, de l'abdomen et le score de prurit

Sur l'abdomen, on constate que les chiens 1 et 6 ont une association entre le taux d'hydratation et le CADESI-04 évocatrice de DA. Sur l'oreille, on retrouve cette association uniquement pour le chien 1. (Figure 39)

III.3.4.4. Corrélation avec le score de prurit

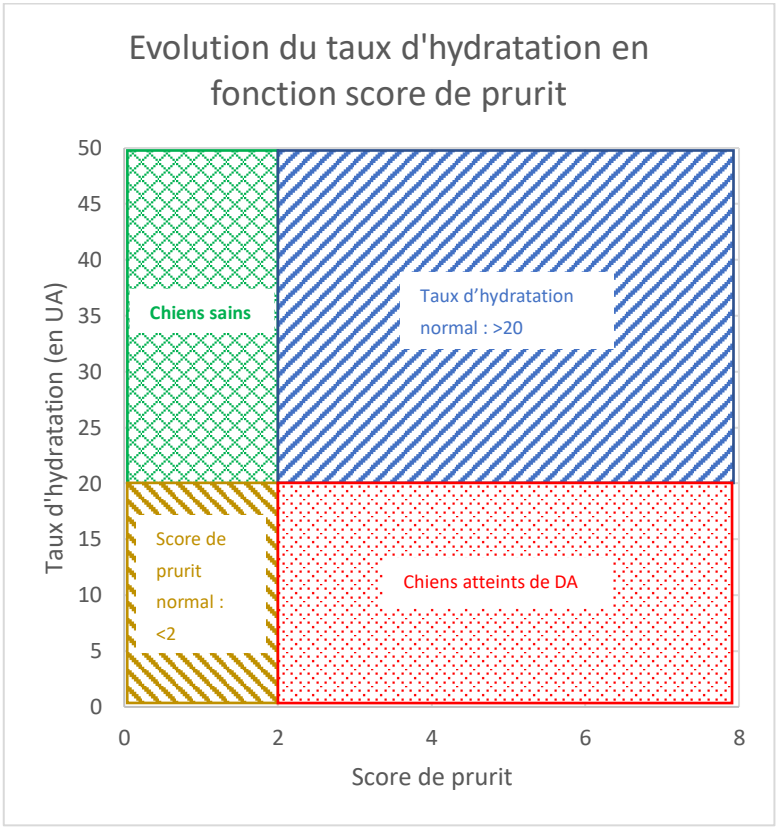

Figure 40 : Grille de lecture du taux d'hydratation en fonction du score de prurit

Pour la lecture des graphiques de corrélation, on établit des valeurs seuils de taux d'hydratation et de score de prurit. Elles sont choisies arbitrairement et à la lumière de la littérature énoncée dans la partie II. On considère qu'un chien sain présente un taux d'hydratation supérieur à 20% et un score de prurit inférieur à 2. Ils sont contenus dans le cadran vert de la figure 40. Ces valeurs sont représentées par des droites en pointillés sur la figure 41.

A l'opposé, un chien atteint de DA présente un score de prurit supérieur à 2 et un taux d'hydratation inférieur à 20%. Ils sont contenus dans le cadran coloré en rouge de la figure 40.

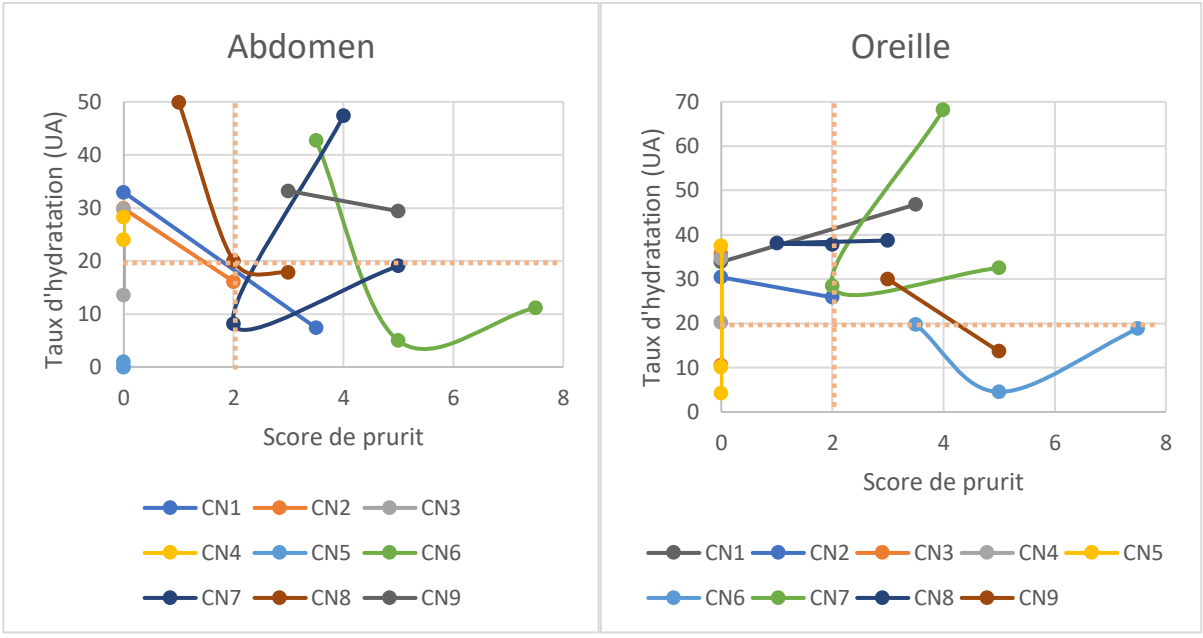

Figure 41 : Lien entre le taux d'hydratation de l'abdomen et de l'oreille et le score de prurit

Sur l'abdomen, on note que les chiens 1, 6, 7 et 8 ont des associations entre le taux d'hydratation et le CADESI-04 évocatrices de DA. Les chiens 6, 7 et 8 ont, au moins, deux valeurs dans le cadran inférieur droit avec une cinétique évoquant une aggravation, c'est-à-dire un CADESI de plus en plus élevé et un taux d'hydratation bas. (Figure 41)

III.3.5. Mesure de pH

Les valeurs de pH sont comprises entre 5,14 et 8,99. On recherche ici des chiens avec un pH cutané élevé et des scores, lésionnel et de prurit, élevés.

III.3.5.1. Abdomen

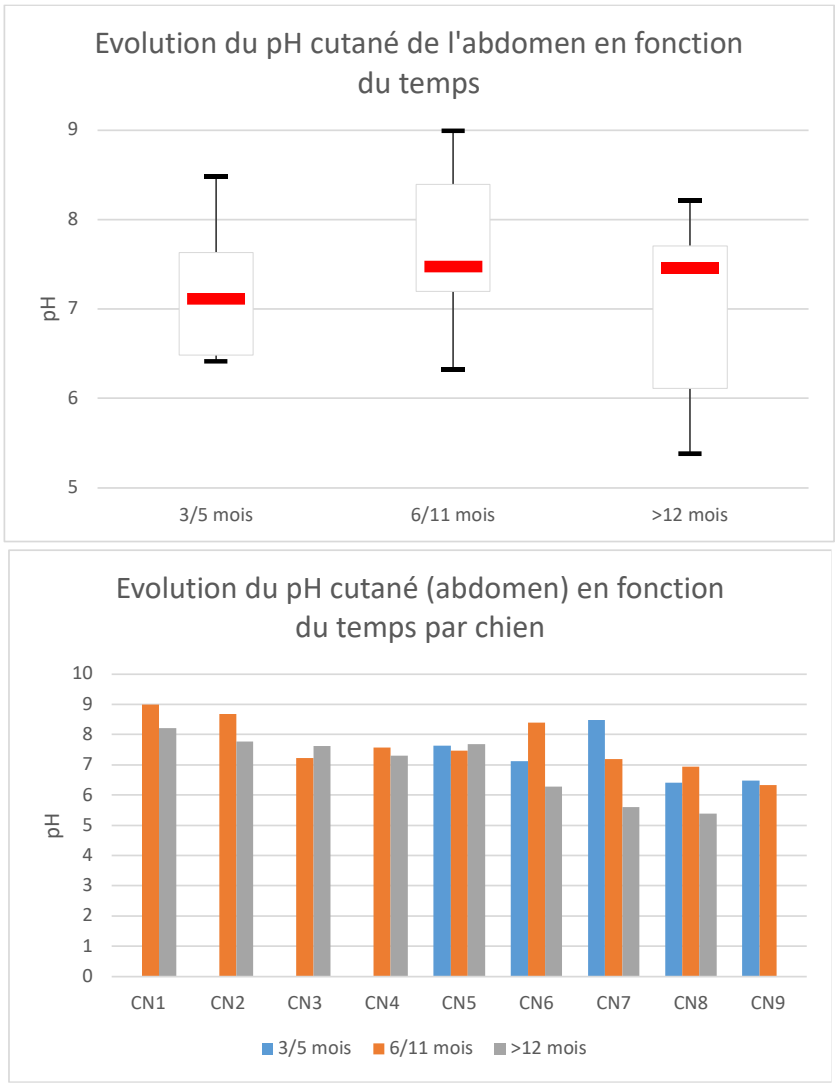

Figure 42 : Evolution du pH cutané de l'abdomen par chien et en fonction du temps

Les valeurs moyennes [écarts-types]de pH de la peau de l'abdomen, des 3 groupes d'âge, sont, respectivement, 7,22 [0,86], 7,64 [0,87] et 6,97 [1,07]. Sur l'abdomen, la valeur minimale de pH est 5,37 et la valeur maximale est 8,99. (Figure 42)

On observe une cinétique décroissante de pH pour le chien 7. Toutes les valeurs de pH sont dans l'intervalle de pH cutané normal pour les chiens sains. (Figure 42)

III.3.5.2. Oreille

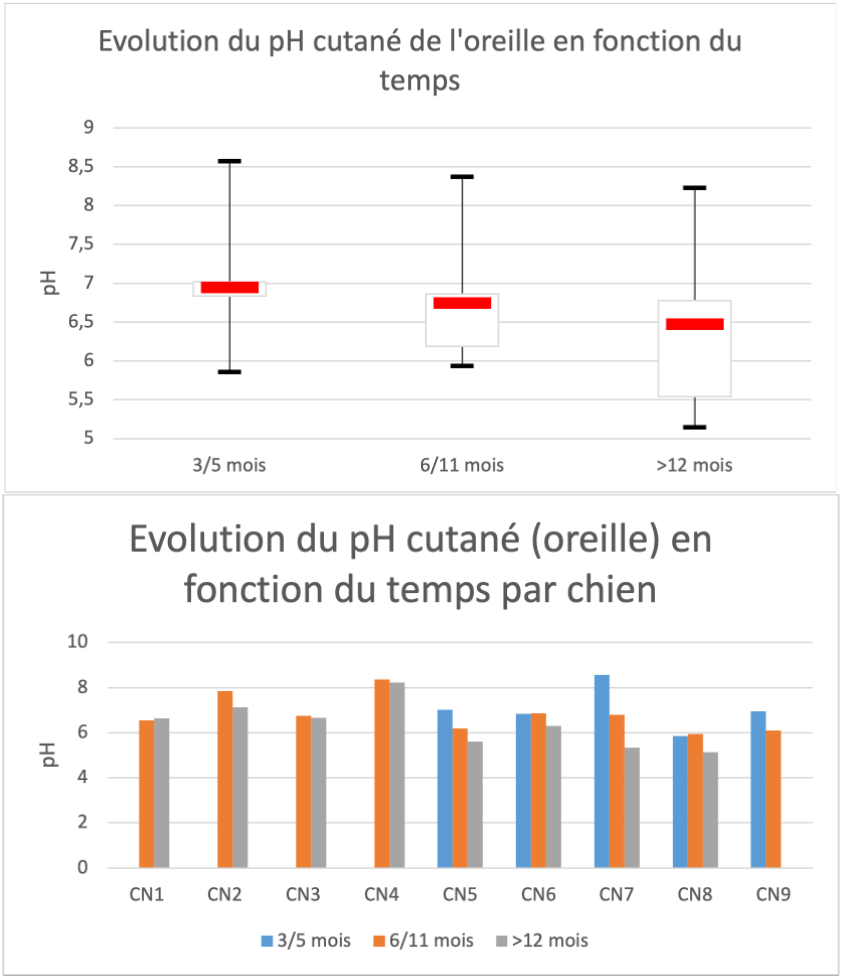

Figure 43 : Evolution du pH cutané de l'oreille par chien et en fonction du temps

Les valeurs moyennes de pH de la peau de la face interne de l'oreille, des 3 groupes d'âge, sont, respectivement, 7,04 [0,97] , 6,82 [0,81] et 6,38 [1,02]. La valeur minimale de pH est 5,14 et la valeur maximale 8,56. On observe une cinétique décroissante de la courbe de pH pour les chiens 5 et 7. (Figure 43)

III.3.5.3. Corrélation avec le CADESI-04

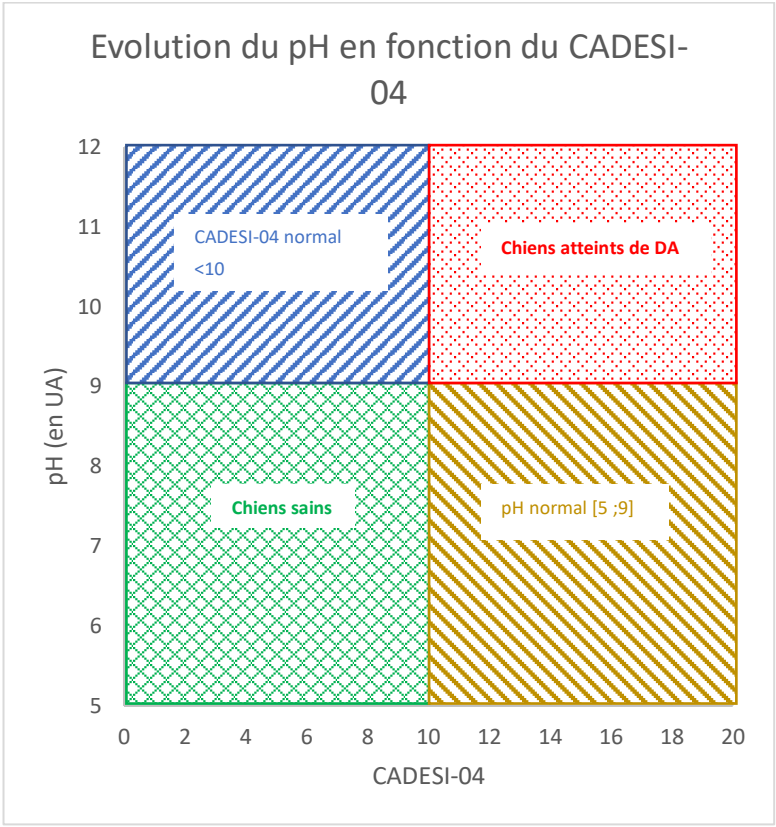

Figure 44 : Grille de lecture du pH en fonction du CADESI-04

Pour la lecture des graphiques, on utilise des valeurs de pH et de CADESI-04 choisies arbitrairement et à la lumière de la littérature. On considère que, théoriquement, un chien sain présente un pH compris entre 5 et 9 et un CADESI-04 inférieur à 10.

A l'inverse, un chien atteint de DA présente un CADESI supérieur à 10 et un pH supérieur à 9, donc les chiens sont situés dans le cadre supérieur droit.

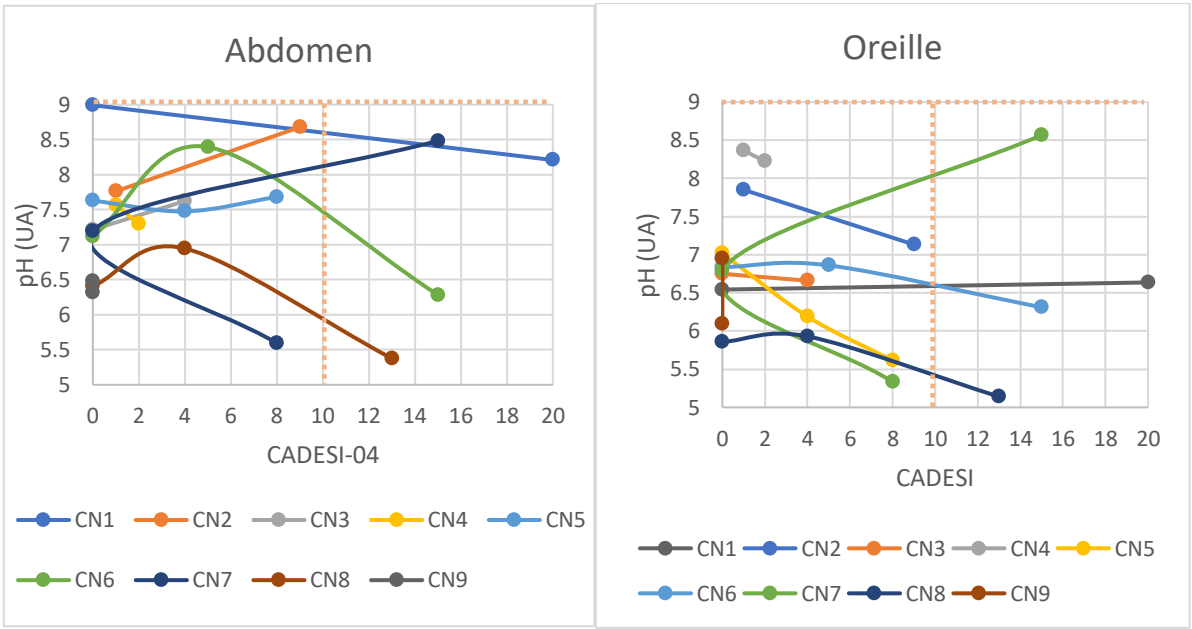

Figure 45 : Lien entre le pH de l'oreille, de l'abdomen et le CADESI

On ne constate qu'aucun des chiens de l'étude ne présente de pH supérieur à 9 sur l'oreille ou l'abdomen.

III.3.5.4. Corrélation avec le score de prurit

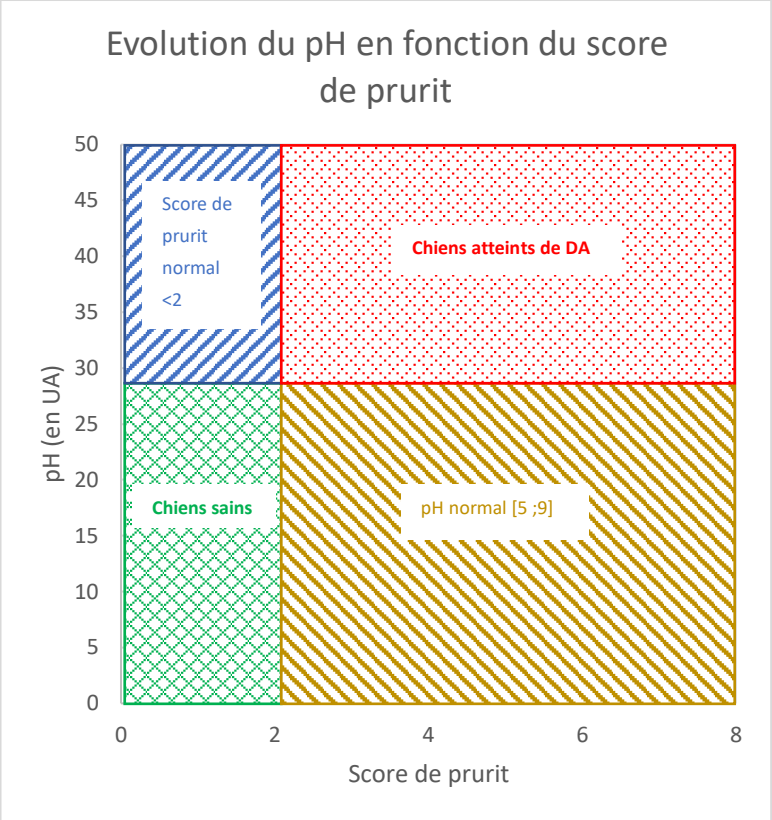

Figure 46 : Grille de lecture du pH en fonction du score de prurit

Pour la lecture des graphiques, on considère que, théoriquement, un chien sain présente un pH compris entre 5 et 9 et un score de prurit inférieur à 2.

A l'inverse, un chien atteint de DA présente un score de prurit supérieur à 2 et un pH supérieur à 9, donc les chiens sont situés dans le cadre supérieur droit.

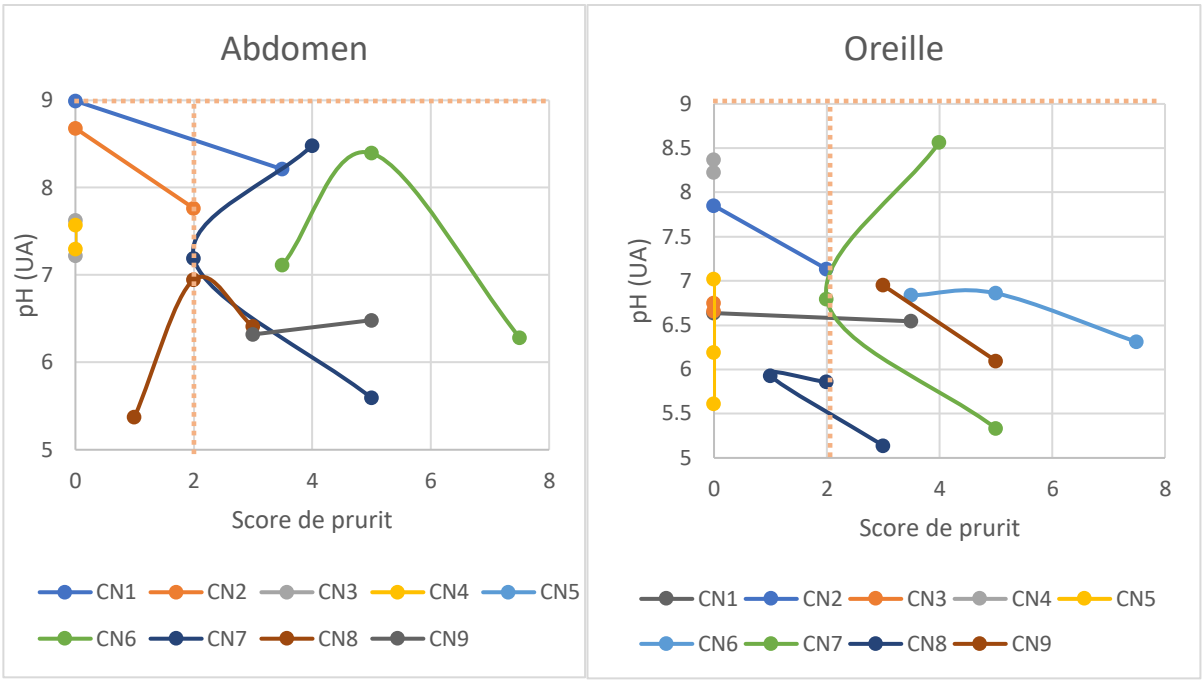

Figure 47 : Lien entre le pH de l'abdomen, de l'oreille et le score de prurit

Tous les chiens de l'étude présentent des pH cutanés inférieurs à 9 sur l'oreille et l'abdomen.

III.4. Discussion

Cette étude longitudinale a permis d'observer l'évolution des différents paramètres de l'évaluation cutanée au cours du temps chez une population de chien Labrador et Golden retrievers. C'est la première étude longitudinale disponible, chez des chiots de deux races prédisposées, à la connaissance de l'auteur.

La dermatite atopique du chien est proche de la DA humaine. Chez l'homme, il a été montré que l'identification de marqueurs biologiques permet d'identifier des phénotypes et des endotypes mais aussi d'établir des valeurs prédictives du développement de la dermatite atopique. Ces marqueurs sont la PIE et le taux d'hydratation. Ce sont des marqueurs dont la mesure est simple, non invasive et peut être faite précocément.

L'intérêt de cette étude est d'établir la valeur prédictive de ces marqueurs biologiques chez le chien. En raison des conditions sanitaires, dues à la COVID-19, le nombre de chiens inclus dans cette étude est faible.

Cette étude concernait deux races, en particulier, les Golden retrievers et les Labrador retrievers. Ces deux races de chiens sont beaucoup représentées parmi la population de chiens d'assistance aux personnes handicapées ou aveugles. Ce sont des chiens qui apprennent facilement grâce à leur motivation pour la récompense.

Cependant, les tares dans ces races sont nombreuses et causes fréquentes de réforme. On peut, notamment, citer la dermatite atopique, source de prurit et nécessitant des soins lourds, non

réalisables par des personnes handicapées. On peut, aussi, citer la dysplasie des coudes et des hanches.

Trouver des marqueurs biologiques du développement ultérieur d'une dermatite atopique, dont la mesure peut être précoce, permettrait d'éviter des drames de placement de chiens qui doivent être réformés pour des raisons médicales. De plus, si le dépistage est effectué tôt, on peut, en débutant immédiatement les traitements émollients, retarde l'apparition de la DA et limiter sa vitesse d'évolution.

Pour le CADESI-04, le manipulateur a été formé par le service de dermatologie mais reste novice quant à son utilisation. Il est possible que certaines lésions soient mal évaluées du fait de son manque d'expérience. Cependant, tous les chiens ont été évalués par la même personne. Les valeurs de CADESI-04, même si elles sortent légèrement de l'intervalle de normalité [0 ;10], restent faibles. Les scores lésionnels peuvent être compris entre 0 et 180. Si des chiens atteints de DA ont été inclus dans l'étude, elle est de faible intensité. Cependant la DA est une maladie épisodique dont les signes cliniques ont tendance à s'aggraver au cours du temps. Il est donc normal qu'au débutde la progression de la maladie, les signes cliniques soient discrets.

Pour le score de prurit, un propriétaire sur deux, des chiens de l'étude, est étudiant vétérinaire. Il est possible que ceux-ci aient l'œil plus attentif au prurit qu'un propriétaire non vétérinaire. 5/9 chiens présentent des scores de prurit considérés comme normaux, donc inférieurs à 2.

Pour la localisation des mesures, il semblerait que l'abdomen soit la zone la plus adaptée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, subjectivement, au cours des manipulations, l'observateur a noté que les chiens étaient plus coopératifs pour l'obtention des mesures sur l'abdomen que sur l'oreille. De plus, il semblerait que la distribution des valeurs soit plus homogène sur l'abdomen, pour les valeurs de PIE et de taux d'hydratation, notamment. La mesure de la PIE étant, sensiblement, plus longue que les autres et l'oreille étant l'organe de l'audition, tous les chiens ont été coopératifs, mais certains, moins patients que d'autres, rendent la mesure de PIE de l'oreille plus délicate.
La mesures des différents marqueurs biologiques n'est pour l'instant pas utilisée en routine pour le dépistage de la dermatite atopique. Il sera important d'établir la zone, sur laquelle il est le plus facile de réaliser les mesures, tout en choisissant une zone dont la variabilité des marqueurs est faible et la répétabilité élevée. L'abdomen est une zone lésionnelle et facile d'accès au manipulateur.

Pour la PIE, les valeurs seuils dont nous disposons ont été obtenues chez des chiens atteints de DA de plusieurs races mélangées. De plus, l'étude disponible s'intéresse à la PIE du pavillon auriculaire. On peut imaginer que, d'une race à l'autre, la PIE ne soit pas identique pour une zone donnée. De même, dans une même race, la PIE n'est pas identique d'une localisation à l'autre.

Concernant les différentes cinétiques observées, on ne constate pas toujours une augmentation linéaire pour les chiens ayant des valeurs anormales. La DA étant une maladie avec des phases de poussées et des phases de rémission, on peut supposer avoir fait des mesures sur un chien en phase de rémission (donc avec un score de prurit moins élevé), lors d'une ou de plusieurs

des trois visites. La PIE de l'abdomen semble être la valeur la plus reproductible et témoigne bien de l'intégrité de la barrière cutanée.

En comparaison, chez l'Homme, la valeur seuil de PIE est de 11,3 ou 12,3 g/m^2/h en fonction des études. (1,75) Elles sont établies en fonction des pourcentiles (90ème ou 75ème respectivement).

Chez les chiens 1 et 6, il sera intéressant de mesurer de nouveau la PIE et de suivre l'apparition des signes cliniques. Si on accepte les conclusions des articles, on peut supposer qu'un chien avec des marqueurs biologiques anormaux, a une probabilité plus grande de développer une DA, ultérieurement.

Pour le taux d'hydratation, la mesure dépend des conditions environnementales. Les chiens ont été suivis durant un an et demi, à des saisons différentes. On ne peut pas conclure sur la dispersion des valeurs étant donné la diversité des conditions environnementales (hygrométrie et température, notamment). La remarque est aussi valable pour les valeurs de PIE. De nouveau, on retrouve les chiens 1 et 6, qui présentent de faibles taux d'hydratation avec des scores lésionnel et de prurit élevés.

Pour le pH, sa mesure n'est pas d'une grande aide seule. Il semblerait qu'elle soit modifiée lors d'infection bactérienne. Cependant, pour le dépistage et en tant que marqueur biologique précoce de la dermatite atopique, le pH ne semble pas adapté. Les variations, interspécifiques et interindividuelles, sont trop importantes pour que ce marqueur soit utilisable pour le dépistage.

Les marqueurs les plus sensibles semblent être la PIE et le taux d'hydratation, comme le suggéraient les études des marqueurs biologiques cutanés de la DA. Il serait intéressant de continuer le suivi clinique de ces chiens afin d'observer si le prurit, le CADESI-04 et, éventuellement, les marqueurs biologiques cutanés suivent la même cinétique que celle observée. En particulier les chiens 1, 6, 7 et 8, qui étaient les plus suspects de développer une DA du fait d'une corrélation de leurs valeurs de taux d'hydratation et de PIE aux scores, lésionnel et de prurit.

Une étude à grande échelle permettrait d'établir des corrélations entre ces différents paramètres et de dépister précocement les chiens atteints de DA.

Finalement cette étude ne permet pas d'établir de conclusion, ni de corrélation, entre les différents paramètres observés. Cependant, même si le manque de chiens recrutés et de temps pour la réalisation des mesures limite l'exploitation des données, ce suivi permet de sélectionner des chiens susceptibles de développer une DA. On observe tout de même des tendances et des chiens qui peuvent être suspectés d'être atteints de DA. Cette étude suggère un protocole qui peut être amélioré et incite à sa poursuite à plus grande échelle, en nombre de chiens autant qu'en durée de suivi.

Conclusion

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse inflammatoire chronique s'exprimant, tout d'abord par du prurit et de l'érytheme puis de la lichénification et des excoriations induites par le grattage. Elle touche des zones anatomiques particulières, la face, les pavillons auriculaires et les faces médiales et l'extrémité des membres.

La dermatite atopique est due à un défaut de la barrière cutanée. Celle-ci devient perméable aux molécules de l'environnement qui rentrent en contact avec le système immunitaire cutané. La dermatite atopique a une origine génétique impliquant de nombreux composants de la couche cornée comme la filaggrine, les corps lamellaires, les jonctions intercellulaires.

Le Labrador et le Golden retriever sont des races de chiens très représentées dans la population de chiens d'assistance aux personnes handicapées. Ce sont aussi deux races prédisposées à la dermatite atopique. Un dépistage précoce d'une maladie dont la gestion est lourde permettrait à la fois d'améliorer le confort de vie de l'animal, de former des chiens sains en confiant les chiens malades à d'autres familles et de faciliter la vie des personnes ayant besoin de ces chiens. En effet, la prise en charge de la dermatite atopique doit être anticipé pour limiter l'aggravation des signes cliniques. Cette prise en charge inclut l'application quotidienne de réhydratants cutanés, des shampoings réguliers et éventuellement un traitement par voie orale. La lourdeur du traitement et le caractère chronique de la dermatite atopique est ce qui rend l'éducation du propriétaire primordiale pour assurer un traitement optimal.

Chez l'Homme, la modification de certains biomarqueurs, la perte insensible en eau et le taux d'hydratation, dès l'âge de 2 jours et deux mois, est indicatrice de l'apparition de dermatite atopique à 2 ans. Nous avons essayé de montrer que, chez le chien, la mesure de ces marqueurs est simple et qu'elle peut permettre le dépistage précoce de la dermatite atopique. A terme, cela permettra de mieux choisir les chiens que l'on peut éduquer dans les associations de chiens d'assistance, de mettre en place un traitement précoce pour limiter la sévérité des signes cliniques et d'entreprendre, le plus tôt possible, l'éducation du propriétaire aux gestes simples et quotidiens de la prise en charge thérapeutique.

Bibliographie

1. Kelleher MB. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):7.

2. Hargis AM, Myers S, Zachary JF. The integument. In: Pathology Basis of Veterinary Disease. Elsevier. Saint-Louis, Missouri; 2017.

3. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res. 2013;1833(12):3471-80.

4. Sun TT, Green H. Keratin filaments of cultured human epidermal cells. Formation of intermolecular disulfide bonds during terminal differentiation. J Biol Chem. 1978;253(6):2053-60.

5. Muller G, Kirk R. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7 th Edition. Elsevier. Saint-Louis, Missouri;

6. Pin D, Pendaries V, Keita Alassane S, Froment C, Amalric N, Cadiergues M-C, et al. Refined Immunochemical Characterization in Healthy Dog Skin of the Epidermal Cornification Proteins, Filaggrin, and Corneodesmosin. J Histochem Cytochem. 2019;67(2):85-97.

7. Elias PM, Matsuyoshi N, Wu H, Lin C, Wang ZH, Brown BE, et al. Desmoglein Isoform Distribution Affects Stratum Corneum Structure and Function. J Cell Biol. 2001;153(2):243-50.

8. Sikora M, Ermel UH, Seybold A, Kunz M, Calloni G, Reitz J, et al. Desmosome architecture derived from molecular dynamics simulations and cryo-electron tomography. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(44):27132-40.

9. Serre G, Mils V, Haftek M, Vincent C, Croute F, Réano A, et al. Identification of late differentiation antigens of human cornified epithelia, expressed in re-organized desmosomes and bound to cross-linked envelope. J Invest Dermatol. 1991;97(6):1061-72.

10. Jonca N, Leclerc EA, Caubet C, Simon M, Guerrin M, Serre G. Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses. Eur J Dermatol. 2011;21(S1):35-42.

11. Roussel AJJ, Bruet V, Marsella R, Knol AC, Bourdeau PJ. Tight junction proteins in the canine epidermis: A pilot study on their distribution in normal and in high IgE-producing canines. Can J Vet Res. 2015;79(1):46-51.

12. Pinto da Silva P, Kachar B. On tight-junction structure. Cell. 1982;28(3):441-50.

13. Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. Ann Dermatol Vénéréologie. 2018;145(5):376-84.

14. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(2):223-49.

15. Matousek JL, Campbell KL, Kakoma I, Solter PF, Schaeffer DJ. Evaluation of the effect of pH on in vitro growth of Malassezia pachydermatis. Can J Vet Res. 2003;67(1):56-9.

16. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen

Sensitization? J Invest Dermatol. 2012;132(3):949-63.

17. Vu AT, Baba T, Chen X, Le TA, Kinoshita H, Xie Y, et al. Staphylococcus aureus membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2–Toll-like receptor 6 pathway. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(5):985-93.

18. Klukowska-Rötzler J, Chervet L, Müller EJ, Roosje P, Marti E, Janda J. Expression of thymic stromal lymphopoietin in canine atopic dermatitis: Thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2013;24(1):54

19. Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 1996;288(10):579-85.

20. Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. Vet Dermatol. 2006;17(2):111-20.

21. Maeda S, Tsukui T, Saze K, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H, et al. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol. 2005;103(1-2):83-92.

22. Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. Vet Immunol Immunopathol. 2001;81(3):147-51.

23. Bizikova P, Santoro D, Marsella R, Nuttall T, Eisenschenk MNC, Pucheu-Haston CM. Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2015;26(2):79.

24. Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm-Björkman A. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. 2017;12(6).

25. Nuttall T. The Genetics of Canine Atopic Dermatitis. In: Veterinary Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 32-41.

26. Shaw SC, Wood JLN, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. Am J Vet Res. 2004;65(7):1014-20.

27. Salzmann CA. Genome-wide linkage study of atopic dermatitis in West Highland White Terriers. 2011;6.

28. Agler CS, Friedenberg S, Olivry T, Meurs KM, Olby NJ. Genome-wide association analysis in West Highland White Terriers with atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol. 2019;209:1-6.

29. Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttall T, McEwan NA, Carter SD. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. J Dermatol Sci. 2009;55(1):27-33.

30. Wood SH, Ollier WE, Nuttall T, McEwan NA, Carter SD. Despite identifying some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple dog breeds from various locations limits detection of gene associations in canine atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol. 2010;138(3):193-7.

31. Tengvall K, Kierczak M, Bergvall K, Olsson M, Frankowiack M, Farias FHG, et al. Genome-Wide Analysis in German Shepherd Dogs Reveals Association of a Locus on CFA 27 with Atopic Dermatitis. Barsh GS, éditeur.. 2013;9(5):1003475.

32. Roque JB, O'Leary CA, Duffy DL, Kyaw-Tanner M, Gharahkhani P, Vogelnest L, et al. Atopic dermatitis in West Highland white terriers is associated with a 1.3-Mb region on CFA 17. Immunogenetics. 2012;64(3):209-17.

33. Harvey ND, Shaw SC, Craigon PJ, Blott SC, England GCW. Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. Vet Dermatol. 2019;30(5):396.

34. Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R, The International Task Force On Canine Atopic Dermatitis 1. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. avr 2007;18(2):78-86.

35. Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. Vet Dermatol. 2002;13(2):89-102.

36. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis: Atopic dermatitis breed phenotypes. Vet Dermatol. 2011;22(2):143-9.

37. Favrot C, Fischer N, Olivry T, Zwickl L, Audergon S, Rostaher A. Atopic dermatitis in West Highland white terriers – part I: natural history of atopic dermatitis in the first three years of life. Vet Dermatol. 2020;31(2):106.

38. Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron Microscopic Observations of Stratum Corneum Intercellular Lipids in Normal and Atopic Dogs. Vet Pathol. 2001;38(6):720-3.

39. Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? Vet Immunol Immunopathol. 2001;81(3-4):215-8.

40. Yoon J-S, Nishifuji K, Sasaki A, Ide K, Ishikawa J, Yoshihara T, et al. Alteration of stratum corneum ceramide profiles in spontaneous canine model of atopic dermatitis: Ceramide profiles in canine atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2011;20(9):732-6.

41. Marsella R, Samuelson D, Doerr K. Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2010;21(1):81-8.

42. Pilgram GSK, Vissers DCJ, van der Meulen H, Koerten HK, Pavel S, Lavrijsen SPM, et al. Aberrant Lipid Organization in Stratum Corneum of Patients with Atopic Dermatitis and Lamellar Ichthyosis. J Invest Dermatol. 2001;117(3):710-7.

43. Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten VPMG, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr. 2018;1860(2):526-33.

44. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Lamellar Lipid Organization and Ceramide Composition in the Stratum Corneum of Patients with Atopic Eczema. J Invest Dermatol. 2011;131(10):2136-8.

45. Popa I, Remoue N, Hoang LT, Pin D, Gatto H, Haftek M, et al. Atopic dermatitis in

dogs is associated with a high heterogeneity in the distribution of protein-bound lipids within the stratum corneum. Arch Dermatol Res. 2011;303(6):433-40.

46. Zainal H, Jamil A, Md Nor N, Tang MM. Skin pH mapping and its relationship with transepidermal water loss, hydration and disease severity in adult patients with atopic dermatitis. Skin Res Technol. 2020;26(1):91-8.

47. Cobiella D, Archer L, Bohannon M, Santoro D. Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2019;30(2):121.

48. Ortloff A, Bustamante FA, Molina L, Ojeda J, Figueroa CD, Ehrenfeld P. Kallikrein-related Peptidase 5 (KLK5) Expression and Distribution in Canine Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Comp Pathol. 2020;174:113-9.

49. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic Association Between an AACC Insertion in the 3'UTR of the Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme Gene and Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2004;123(1):62-6.

50. Niessen CM. Tight Junctions/Adherens Junctions: Basic Structure and Function. :8.

51. Benedetto AD. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):21.

52. Kim H-J, Cronin M, Ahrens K, Papastavros V, Santoro D, Marsella R. A comparative study of epidermal tight junction proteins in a dog model of atopic dermatitis. Vet Dermatol. févr 2016;27(1):40-.

53. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci. 2009;122(9):1285-94.

54. Santoro D, Marsella R, Ahrens K, Graves TK, Bunick D. Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2013;24(3):329

55. Fanton N, Santoro D, Cornegliani L, Marsella R. Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: a pilot study using a canine model of atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2017;28(5):479.

56. Pierezan F, Olivry T, Paps JS, Lawhon SD, Wu J, Steiner JM, et al. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2016;27(5):332.

57. Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson CE, et al. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. Balcazar JL, éditeur. 2014;9(1).

58. Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Misic AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2016;136(6):1182-90.

59. Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB. Adherence of Staphylococcus intermedius to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. Vet Dermatol. 2005;16(6):385-91.

60. Pucheu-Haston CM, Santoro D, Bizikova P, Eisenschenk MNC, Marsella R, Nuttall T. Review: Innate immunity, lipid metabolism and nutrition in canine atopic dermatitis. Vet Dermatol.

2015;26(2):104.

61. Maeda S, Maeda S, Shibata S, Chimura N, Fukata T. House dust mite major allergen Der f 1 enhances proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in a cell line of canine epidermal keratinocytes. Vet Immunol Immunopathol. 2009;131(3-4):298-302.

62. Lloyd DH, Viac J, Werling D, Rème CA, Gatto H. Role of sugars in surface microbe?host interactions and immune reaction modulation. Vet Dermatol. 2007;18(4):197-204.

63. Seneschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allan CM, Kupper TS. Human Epidermal Langerhans Cells Maintain Immune Homeostasis in Skin by Activating Skin Resident Regulatory T Cells. Immunity. 2012;36(5):873-84.

64. Oh W-S, Oh T-H. Mapping of the dog skin based on biophysical measurements. Vet Dermatol . 2009

65. Zając M, Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek ŁR, Pomorski ZJH, Sitkowski W, et al. Assessment of a correlation between Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI-03) and selected biophysical skin measures (skin hydration, pH, and erythema intensity) in dogs with naturally occurring atopic dermatitis. Can J Vet Res. 2015;79(2):136-40.

66. Matousek JL, Campbell KL. A comparative review of cutaneous pH. Vet Dermatol. déc 2002;13(6):293-300.

67. Murphrey MB, Bs TE, Bs TC, Rangel SM, Paller AS. Can a handheld device accurately measure barrier function in ichthyoses? :2020;(00)4: 1-4

68. Constantin M-M, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T, Davila C. Skin Hydration Assessment through Modern Non-Invasive Bioengineering Technologies. :6.

69. Shimada K, Yoon J-S, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis: TEWL and ceramides in canine AD. Vet Dermatol. 2009;20(5-6):541-6.

70. Zając M, Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek ŁR, Pomorski ZJH, Sitkowski W, et al. Assessment of the relationship between transepidermal water loss (TEWL) and severity of clinical signs (CADESI-03) in atopic dogs. Vet Dermatol. 2014;25(6):503

71. Shimada K, Yoshihara T, Yamamoto M, Konno K, Momoi Y, Nishifuji K, et al. Transepidermal Water Loss (TEWL) Reflects Skin Barrier Function of Dog. :3.

72. Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2010;21(1):89-96.

73. Lau-Gillard PJ, Hill PB, Chesney CJ, Budleigh C, Immonen A. Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter ®) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. Vet Dermatol. 2010;21(2):136-45.

74. Oh W-S, Oh T-H. Measurement of transepidermal water loss from clipped and unclipped anatomical sites on the dog. Aust Vet J. 2009;87(10):409-12.

75. Rehbinder EM, Advocaat Endre KM, Lødrup Carlsen KC, Asarnoj A, Stensby Bains KE, Berents TL, et al. Predicting Skin Barrier Dysfunction and Atopic Dermatitis in Early Infancy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):664-673.

76. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB, et al. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. Vet Dermatol. 2014;25(2):77.

77. Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. Vet Dermatol. 2007;18(5):301-8.

78. Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. Vet Dermatol. 2009;20(2):115-22.

79. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol. 2001;81(3-4):255-69.

80. Hnilica K, Patterson AP. Hypersensitivity disorders, Canine Atopy. In: Small animal dermatology, A Color Atlas and Therapeutic guide. St Louis, Missouri: Elsevier; 2017.

81. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. Vet Dermatol. 2010;21(1):23-31.

82. Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. Vet Dermatol. 2008;19(3):150-5.

83. Pucheu-Haston CM. Atopic dermatitis in the domestic dog. Clin Dermatol. 2016;34(2):299-303.

84. Plant JD, Gortel K, Kovalik M, Polissar NL, Neradilek MB. Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis: Rapid scoring of atopic dermatitis lesions. Vet Dermatol. 2012;23(6):515.

85. Tarpataki N, Pápa K, Reiczigel J, Vajdovich P, Vörös K. Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. Acta Vet Hung. 2006;54(3):353-66.

86. Paterson S, Matyskiewicz W. A study to evaluate the primary causes associated with Pseudomonas otitis in 60 dogs: Primary causes of Pseudomonas otitis. J Small Anim Pract. 2018;59(4):238-42.

87. Lourenço-Martins AM, Delgado E, Neto I, Peleteiro MC, Morais-Almeida M, Correia JHD. Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs: Ocular findings in atopic dogs. Vet Ophthalmol. 2011;14(4):248-56.

88. Griffin CE. Diagnosis of Canine Atopic Dermatitis. In: Veterinary Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 . p. 70-7.

89. Santoro D. Therapies in Canine Atopic Dermatitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2019;49(1):9-26.

90. Löflath A, von Voigts-Rhetz A, Jaeger K, Schmid M, Kuechenhoff H, Mueller RS. The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. Vet Dermatol. 2007;18(6):427-31.

91. Marsella R, Cornegliani L, Ozmen I, Bohannon M, Ahrens K, Santoro D. Randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study on the effects of topical blackcurrant emulsion enriched in essential fatty acids, ceramides and 18-beta glycyrrhetinic acid on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermati. Vet Dermatol. 2017;28(6):577.

92. Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. Vet J. 2014;199(1):39-43.

93. Tretter S, Mueller RS. The Influence of Topical Unsaturated Fatty Acids and Essential Oils on Normal and Atopic Dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 2011;47(4):236-40.

94. Marsella R, Segarra S, Ahrens K, Alonso C, Ferrer L. Topical treatment with SPHINGOLIPIDS and GLYCOSAMINOGLYCANS for canine atopic dermatitis. BMC Vet Res. 2020;16(92).

95. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic®) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. Vet Dermatol. 2004;10.

96. Puigdemont A, Brazís P, Ordeix L, Dalmau A, Fuertes E, Olivar A, et al. Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. Vet J. 2013;197(2):280-5.

97. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Vet Dermatol. 2014;25(3):163.

98. Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 2014;37(3):279-85.

99. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2013;24(1):48.

100. Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS -00103289), a caninized, anti-canine IL -31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2016;27(6):478.

101. Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2017;28(6):593.

102. Nuttall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. Vet Rec. 2014;174(S2):3-12.

103. DeBoer DJ. Ciclosporin in canine dermatology: a decade of comfort. Vet Rec. 2014;174(S2):1-2.

104. Forsythe P, Paterson S. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. Vet Rec. 2014;174(S2):13-21.

105. Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ. Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. J Vet Intern Med. 2014;28(1):1-20.

106. Zając M, Szczepanik M, Wilkołek P, Adamek Ł, Pomorski Z. The influence of non-specific anti-pruritus treatment with cyclosporine A on transepidermal water loss (TEWL) in natural

atopic dermatitis in dogs. Pol J Vet Sci. 2015;18(2):415-24.

107. Widmer G, Ferrer L, Favrot C, Paps J, Huynh K, Olivry T. Glucocorticosteroids and ciclosporin do not significantly impact canine cutaneous microbiota. BMC Vet Res. 2018;14(1):51.

108. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Vet Res. 2015;11(1):210.

109. Dip R, Carmichael J, Letellier I, Strehlau G, Roberts E, Bensignor E, et al. Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. BMC Vet Res. 2013;9(1):173.

110. Favrot C, Fischer N, Olivry T, Zwickl L, Audergon S, Rostaher A. Atopic dermatitis in West Highland white terriers – part I: natural history of atopic dermatitis in the first three years of life. Vet Dermatol. 2020;31(2):106-10.

Suivi clinique et exploration longitudinale de la fonction barrière de la peau et de la sensibilisation à des aéroallergènes d'une population de Labrador retrievers et de Golden retrievers à la recherche de biomarqueurs précoces de la dermatite atopique

Auteur

FAUGIER Corentin

Résumé

La dermatite atopique est une maladie présente chez l'Homme et chez le chien. La prise en charge précoce de cette dermatose prurigineuse, inflammatoire et chronique permet de limiter son évolution. Cette maladie est la conséquence d'une altération de la barrière cutanée. Ce rôle est joué par la couche cornée, partie la plus superficielle de l'épiderme.

Il a été montré chez l'Homme qu'un dépistage précoce à deux jours et à deux mois est possible par le l'évaluation de biomarqueurs spécifiques de la barrière cutanée. Ceux-ci sont la perte insensible en eau et le taux d'hydratation.

Le Labrador et le golden retriever sont deux races de chiens prédisposées à la dermatite atopique. Ce sont aussi deux races beaucoup représentées chez les chiens d'assistance aux personnes handicapées.

Cette étude propose d'effectuer un suivi de ces biomarqueurs chez un échantillon de cette race. Un dépistage précoce permettrait d'écarter de la formation des sujets atteints de dermatite atopique et d'éviter l'ajout la charge des traitements à des personnes en difficultés. C'est un moyen simple, rapide et non invasif d'évaluer l'intégrité de la barrière cutanée.

Mots-clés

Dermatite atopique, Marqueurs biologiques, Études longitudinales, Dépistage, Retrievers

Jury

Président du jury	:	**Professeur**	**NICOLAS Jean-François**
Directeur de thèse	:	**Professeur**	**PIN Didier**
Assesseur	:	**Docteur**	**TORTEREAU Antonin**
Membre invité	:	**Docteur**	**MOSCA Marion**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup