



#### **CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n°34

## CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA DERMATITE ESTIVALE RECIDIVANTE DES EQUIDES

### **THESE**

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

Et soutenue publiquement le 9 septembre 2022 Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

**OTTEVAERE** Marine







#### **CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n°34

# CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA DERMATITE ESTIVALE RECIDIVANTE DES EQUIDES

#### **THESE**

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

Et soutenue publiquement le 9 septembre 2022 Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

**OTTEVAERE** Marine



#### Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme ARITROL Marie Professeur ALVES-DE-OLIVEIRA Laurent Maître de conférences M. Mme ARCANGIOLI Marie-Anne Professeur Maître de conférences Mme AYRAI Florence **BECKER** Mme Claire Maître de conférences Mme **BELLUCO** Sara Maître de conférences **BENAMOU-SMITH** Maître de conférences Mme Agnès **BENOIT** Etienne Professeur M. **BERNY** Philippe M. Professeur Mme BONNET-GARIN Jeanne-Marie Professeur Μ. **BOURGOIN** Gilles Maître de conférences Maître de conférences Stagiaire **BRUTO** Maxime Μ. Μ. **BRUYERE** Pierre Maître de conférences Μ. **BUFF** Samuel Professeur M. **BURONFOSSE** Thierry Professeur CACHON Thibaut Maître de conférences Μ. CADORÉ Jean-Luc Μ. Professeur CALLAIT-CARDINAL Mme Marie-Pierre Professeur Μ. **CHABANNE** Luc Professeur **CHALVET-MONFRAY** Karine Professeur Mme Gabriel Maître de conférences Μ. **CHAMEL** Thomas Maître de conférences Stagiaire Μ. CHETOT Mme DE BOYER DES ROCHES Alice Maître de conférences Mme DELIGNETTE-MULLER Marie-Laure Professeur Zorée Professeur Mme **DJELOUADJI** Catherine Maître de conférences Mme **ESCRIOU** Μ. **FRIKHA** Mohamed-Ridha Maître de conférences Μ. Maître de conférences GALTA Wessam Μ. **GILLET** Benoit **AERC** Mme GILOT-FROMONT Emmanuelle Professeur M. **GONTHIER** Alain Maître de conférences Mme **GREZEL** Delphine Maître de conférences Marine **HUGONNARD** Maître de conférences Mme Mme JOSSON-SCHRAMME Anne Chargé d'enseignement contractuel Stéphane Μ. JUNOT Professeur KODJO Angeli Professeur М Mme KRAFFT **Emilie** Maître de conférences Mme LAABERKI Maria-Halima Maître de conférences Véronique Mme LAMBERT Maître de conférences Mme LE GRAND Dominique Professeur Agnès Mme **LEBLOND** Professeur Dorothée Maître de conférences Mme **LEDOUX** Maître de conférences Μ. **LEFEBVRE** Sébastien Mme LEFRANC-POHL Anne-Cécile Maître de conférences Μ. **LEGROS** Vincent Maître de conférences **LEPAGE** Professeur M. Olivier Mme **LOUZIER** Vanessa Professeur Μ. LURIER Thibaut Maître de conférences Stagiaire М. Mathieu Maître de conférences Stagiaire MAGNIN Μ. MARCHAL Thierry Professeur Maître de conférences Mme **MOSCA** Marion MOUNIER Professeur Μ. Luc Mme **PEROZ** Carole Maître de conférences Didier Professeur PIN Μ. Mme PONCE Frédérique Professeur Mme **PORTIER** Karine Professeur Mme POUZOT-NEVORET Céline Maître de conférences **PROUILLAC** Caroline Mme Professeur Mme REMY Denise Professeur RENE MARTELLET Magalie Maître de conférences Mme Μ. **ROGER** Thierry Professeur Maître de conférences M. SAWAYA Serge Μ. **SCHRAMME** Michael Professeur Delphine Mme SERGENTET Professeur TORTEREAU М Antonin Maître de conférences Mme VICTONI Tatiana Maître de conférences **VIGUIER** Eric Professeur

Chargé d'enseignement contractuel

Professeur

Dorothée

Lionel

M. Mme

Μ.

VIRIEUX-WATRELOT

ZENNER

#### Remerciements du jury

#### À Monsieur le Professeur Jean-François Nicolas

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon, Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et pour votre disponibilité,

Hommages respectueux.

#### À Monsieur le Professeur Didier Pin

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, Sincères remerciements.

#### À Monsieur le Docteur Gilles Bourgoin

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse, Sincères remerciements.



Connaissances actuelles sur la dermatite estivale récidivante des équidés © 2022 by Marine Ottevaere is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

## **TABLE DES MATIERES**

TABLE DES ANNEXES	13
TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
PREMIERE PARTIE PRESENTATION ET ETIOLOGIE DE LA MALADIE	23
A. Définition et importance	25
1. Définition et étiologie	
2. Connaissances historiques sur la maladie	
3. Importance	
3.1 Importance dans le monde	
3.2 Importance en France	
B. Epidémiologie	
1. Facteurs de risque	
1.1 Prédisposition raciale	
1.2 Focus sur la race islandaise	
1.3 Prédisposition génétique	
1.4 Héritabilité	
1.5 Age	
1.6 Facteurs environnementaux et climatiques	
1.7 Logement	31
1.8 Autres facteurs	32
2. Facteurs non impliqués	32
C. Présentation clinique	33
1. Saisonnalité de la maladie	
2. Lésions cutanées	33
2.1 Types lésionnels	
2.2 Lésions primaires	
2.3 Lésions secondaires	36
2.4 Complications	37
3. Bien-être et comportement du cheval	38
D. Etiologie	38
1. Les insectes du genre « Culicoides spp.»	
1.1 Taxonomie	
2. Répartition géographique	
3. Espèces de culicoïdes impliquées dans la DER	
4. Cycle de reproduction	
<i>,</i>	
4.1 Stade adulte	
4.3 Stade larvaire	
4.4 Stade nymphal	
5. Morphologie	
5.1 Les adultes	

	5.2 Les stades immatures	45
	6. Comportement et écologie	. 46
	7. Comportement alimentaire	. 48
	8. Rôle pathogène	. 50
	8.1 Rôle pathogène chez les animaux	50
	8.2 Rôle pathogène chez les humains	51
	9. Les autres insectes impliqués dans la DER	. 52
	10. Les allergènes impliqués dans la DER	. 52
Ε.	Diagnostic	. 54
	1. Commémoratifs et anamnèse	
	2. Examen dermatologique et diagnostic différentiel	. 55
	3. Examen histopathologique	
	4. Tests d'allergie	
	4.1 Intradermoréaction	
	4.2 Dosage des IgE sériques totales	61
	4.3 Dosage des IgE sériques spécifiques	62
	4.4 Tests sérologiques avec des allergènes recombinants	
	4.5 Tests dynamiques de dégranulation in vitro	
F.	Pronostic	. 64
_	FLIVIENAS DADTIS DUVCIODATUOLOGIS DE LA DEDE	<b>6</b>
	EUXIEME PARTIE PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERE	
A	Structure et fonction immunitaire de la peau du cheval	
	1. Anatomie et physiologie cutanée	
_	2. Le système immunitaire cutané	
В.	Les réactions d'hypersensibilité	
	1. La notion d'hypersensibilité	
	2. La classification de Gell & Coombs	
C.	La DER, une hypersensibilité de type I ou IV ?	
	1. Le mécanisme immunitaire général de la maladie	
	2. Mécanisme de la sensibilisation	
	3. L'hypersensibilité de type I	. 78
	4. Les anticorps IgE	. 80
	5. L'hypersensibilité de type IV	. 82
	5.1 La population de lymphocytes T	
	6. Les dysfonctionnements immunitaires responsables de la DER	
	6.1 Le système immunitaire inné	
	6.2 Le système immunitaire adaptatif	
	6.3 Les anticorps IgG	
	6.1 Influence de la première saison d'exposition	
	7. Le prurit	
	7.1 Mécanisme du prurit	
	7.2 L'histamine	
	7.3 L'interleukine 31	
	8. L'infiltration éosinophilique	. 93
	·	
	8.1 Description et rôle	93

8.3 Cytokines impliquées dans l'éosinophilie	95
9. La tolérance immunitaire aux allergènes	95
TROISIEME PARTIE GESTION DE LA MALADIE	
A. Principe général de la gestion de la DER	
B. Lutte contre les culicoïdes	
1. Les insecticides	
1.1 Présentation et mécanisme des pyréthrinoïdes	
1.2 La perméthrine	
1.3 La deltaméthrine	
1.4 La pyréthrine cyperméthrine	
1.5 Impact environnemental des pyréthrinoïdes	
2. L'ivermectine	
3. Les répulsifs	
3.1 Molécules courantes	
3.2 Les huiles essentielles	
4. Protections mécaniques du cheval	103
4.1 Les couvertures intégrales	103
4.2 Les substances grasses	104
5. Contrôle des insectes dans l'environnement	104
5.1 Gestion des sorties du cheval	104
5.2 Aménagement de l'écurie	105
5.3 Insecticides environnementaux	
5.4 Gestion et hygiène du lieu d'élevage	
5.5 Changement de lieu de vie du cheval	106
6. Moyens de lutte innovants	106
6.1 Les kairomones ou sémiochimiques	107
6.2 Mesures de biocontrôles à l'essai	107
C. Soins et traitements locaux	108
1. Shampoings	108
1.1 Produits disponibles	108
1.2 Composition du shampoing	108
1.3 Effets de la douche	109
1.4 Méthode de lavage	109
2. Lotions et crèmes	109
2.1 Choix du topique et galénique disponible	109
2.2 PH de la peau	
2.3 Composition du topique	110
3. Glucocorticoïdes locaux	111
4. Acides gras essentiels	112
5. Huiles essentielles	113
D. Compléments alimentaires	
1. Acides gras essentiels	
1.1 Intérêt des acides gras essentiels	
1.2 Le lin	
1.3 L'huile de tournesol	
1.4 L'huile de poisson	
Autres compléments alimentaires	

2.1 L'intérêt des propriétaires pour la phytothérapie	114
2.2 L'ail	115
E. Traitements par voie générale	115
1. Glucocorticoïdes	115
1.1 Intérêt des corticoïdes	115
1.2 La dexaméthasone	116
1.3 La prednisolone	
1.4 Effets indésirables des corticoïdes	
2. Inhibiteurs des phosphodiestérases : la pentoxifylline	118
3. Antihistaminiques	118
3.1 Intérêt de ces molécules	118
3.2 Molécules disponibles	
3.3 Effets indésirables	
4. Antibiotiques	121
5. Immunothérapie spécifique d'allergène	121
5.1 Principe de la technique et mécanisme	
5.2 Etudes d'efficacité	
5.3 Raisons de l'efficacité variable	
6. Immunothérapie avec allergènes recombinants	
7. Immunothérapie orale	125
8. Stabilisateurs de mastocytes	125
9. Immunothérapie intradermique avec des bactéries	125
F. Les médecines alternatives	
G. Prophylaxie	
1. Gestion des individus	
1.1 Choix d'accouplements	
1.2 Gestion de la note d'état corporel	
2. Vaccination	127
2.1 Vaccin anti-interleukine 5	
2.2 Vaccin anti-interleukine 31	128
CONCLUSION	131
BIBLIOGRAPHIE	133
ANNEYES	150

## **TABLE DES ANNEXES**

Annexe 1: Espèces et souches d'arbovirus d'intérêt médical et vétérinaire transmises par les culicoïdes
Annexe 2 : Nématodes filaires transmis par les culicoïdes aux humains et aux animaux domestiques
Annexe 3: Protozoaires transmis par les culicoïdes aux animaux dans le monde
Annexe 4 : Caractéristiques et éléments cliniques clés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux culicoïdes
Annexe 5 : Diagnostic différentiel des dermatoses prurigineuses chez le cheval 167
Annexe 6 : Facteurs environnementaux permettant de limiter l'exposition du cheval aux culicoïdes
Annexe 7 : Insecticides et insectifuges chimiques ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER
Annexe 8: Insecticides et insectifuges à base d'huiles essentielles ou de plantes ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER
Annexe 9 : Shampoings disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER
Annexe 10 : Produits topiques disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER
Annexe 11 : Compléments alimentaires disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER
Annexe 12 : Glucocorticoïdes disposant d'une AMM chevaux utilisables pour la gestion de la DER) 188

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1: Poney de race Islandais	28
Figure 2 : Phénotype dorsal de la DER	34
Figure 3 : Croûtes et alopécie de la ligne ventrale d'un cheval dues à des culicoïdes	35
Figure 4 : Lésions classiques de DER avec de nombreuses plages dépilées irrégulières et le pelage touffes ébouriffées	
Figure 5 : Forme chronique de la DER, avec plages dépilées, lichénification et excoriations	37
Figure 6 : Pyodermite de la queue secondaire à une DER	38
Figure 7 : Diversité des culicoïdes capturés en France métropolitaine (continent et Corse) par le rés de surveillance entomologique au cours de l'année 2009	
Figure 8 : Stades de développement de <i>Culicoides furens</i>	41
Figure 9 : Cycle de vie des culicoïdes	42
Figure 10: Culicoïde adulte	45
Figure 11 : Culicoides furens adulte placé à côté d'une pièce de monnaie et d'une pointe de crayor	n 45
Figure 12: Durée minimale théorique d'inactivité vectorielle par département en France	47
Figure 13: Date de reprise de l'activité des culicoïdes en 2009 en France suivant les départements	. 48
Figure 14 : (A) Femelle culicoïde (B) Glande salivaire d'une femelle culicoïde	49
Figure 15 : Coupe histologique de peau d'un cheval sain)	57
Figure 16 : Biopsie cutanée d'un cheval atteint de DER	58
Figure 17 : Test d'intradermoréaction sur l'encolure d'un cheval	59
Figure 18 : Multiples réactions de test intradermique sur un cheval atteint de DER	60
Figure 19 : Epiderme de cheval	67
Figure 24 : Classification de l'hypersensibilité	70
Figure 21 : Hypersensibilité de type I	71
Figure 22 : Forme typique d'urticaire aigüe	72
Figure 23: Hypersensibilité de type II	72
Figure 24 : Hypersensibilité de type III	73
Figure 25 : Hypersensibilité de type IV	74
Figure 26 : Mécanismes moléculaires potentiels de l'hypersensibilité aux culicoïdes décrits Fettelschoss-Gabriel et al	

Figure 27 : Processus de sensibilisation et de dégranulation des mastocytes lors d'allergie de type I à salive d'un insecte	
Figure 28 : Structure de l'immunoglobuline E	80
Figure 29 : Biopsie cutanée lésionnelle d'un cheval atteint de DER (A), biopsie cutanée d'un cheval contrôle sain (B)	
Figure 30 : Répartition et rôles de la population de lymphocytes T	83
Figure 31 : Hypothèse d'évolution du mécanisme allergique durant la chronicité de la maladie	88
Figure 32 : Les immunoglobulines du cheval	89
Figure 33 : Polynucléaire éosinophile du cheval	94
Figure 34: Couverture intégrale1	04
Figure 35 : Mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique d'allergène1	22
Figure 36 : Mécanisme d'action des vaccins à base de particules virales (VLP), anti-IL-5 et anti-IL-	

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau I : Classification des culicoïdes	39
Tableau II: Allergènes candidats de la salive des culicoïdes	53
Tableau III: Allergènes de <i>S. vittatum</i> associés à l'hypersensibilité aux piqûres d'insectes	54
Tableau IV : La classification de Gell et Coombs des quatre types d'hypersensibilité	74
Tableau V : Classification des maladies équines connues pour être liées à une hypersensibilité	75
Tableau VI : Choix de la galénique	. 110
Tableau VII : Dose, fréquence et voie d'administration des corticoïdes	. 117
Tableau VIII : Antihistaminiques prescrits aux chevaux par Yu	. 119

#### LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC (Antibody dependent cellular cytotoxicity): maladies allergiques des animaux Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire

des Aliments

AGE: Acides gras essentiels AGPI: Acides gras polyinsaturés

AMM: Autorisation de mise sur le marché AVMA (American Veterinary Medical

Association): Association médicale vétérinaire

américaine

BID (Bis in die): Deux fois par jour CCL11 (C-C Motif Chemokine Ligand 11):

Eotaxine

CDD: cellule dendritique dermique CD4: Classe de différenciation 4

CLC (Charcot-Leyden crystal): Cristal de Charcot

Leyden

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité cTh2 (Conventionnal T helper 2): Cellules Th2

conventionnelles

DER: Dermatite estivale récidivante DERE : Dermatite estivale récidivante des

équidés

ECP (Eosinophil cationic protein): Protéine

cationique éosinophile

EDN (Eosinophil derived neurotoxine): Neurotoxine dérivée des éosinophiles

EPO (Eosinophil peroxidase): Peroxidase des

éosinophiles

FceRI (High-affinity IgE receptor) : Récepteur de

haute affinité aux IgE

FcyR (Fc region of IgG): Région Fc de l'IgG

FCO: Fièvre catarrhale ovine FoxP3: Forkhead box P3 Gal-10: Galectine 10

GM-CSF (Granulocyte-macrophage colonystimulating factor): Facteur de stimulation des

colonies de granulocytes

H1R (Histamine 1 receptor): Récepteur 1 à

l'histamine

H4R (Histamine 4 receptor): Récepteur 4 à

l'histamine

IA: Intra-articulaire

ICADA (International committee on allergic diseases of animals): Comité international des

IDR: Intra-dermoréaction IFN-y: Interferon gamma Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

ILC (Innate lymphoid cells): Cellules lymphoïdes

innées

IM: Intramusculaire IV: Intraveineux

J: Jour

Kda: Kilodalton

MBP (Major basic protein): Protéine basique

majeure

MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1):

Protéine chémotactique monocytaire MRGPRX2: Mas-related G-protein coupled

receptor member X2

MSM: Méthylsulfonylméthane NEC : Note d'état corporelle

NF-kappa B : Facteur nucléaire kappa B

NK: Natural Killer

PAR (Protease activated receptor): Récepteur

activé par protéase PA: Périarticulaire

PeTh2: Cellules Th2 pathogènes PNB: Polynucléaires basophiles PNE: Polynucléaires éosinophiles

PO (Per os): Par voie orale PPM: Partie par million

PRR (Pattern recognition factor) : Récepteurs de

reconnaissance de motifs moléculaires SID (Semel in die): Une fois par jour

SC: Sous-cutané

TCR (T cell receptor) : Récepteur des

lymphocytes T Th: T-helper

TID (Ter in die): Trois fois par jour

TLR (Toll-like receptor): Récepteur de type Toll TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha):

Facteur de nécrose tumorale Treg: Cellules T régulatrices

TSLP (Thymic stromal lymphopoietin protein): Protéine lymphopoïétine stromale thymique

WAO (World Allergy Organization): Organisation mondiale de l'allergie

#### INTRODUCTION

La dermatite estivale récidivante des équidés (DERE) est la dermatite allergique la plus fréquente du cheval en France. Il s'agit d'une hypersensibilité allergique aux antigènes salivaires d'insectes, particulièrement de *Culicoides spp.*, s'exprimant par un prurit marqué présent de manière saisonnière, du printemps à l'automne, durant toute la vie du cheval. Cette maladie touche plusieurs races de chevaux à travers le monde sauf dans les zones ou les agents responsables de cette maladie, les culicoïdes, sont absents. Cette affection compromet gravement le bien-être et l'utilisation des animaux et les vétérinaires et propriétaires se trouvent souvent démunis dans la gestion efficace de cette allergie très débilitante pour le cheval.

Un certain nombre de questions demeurent incertaines à son sujet : Sa physiopathologie et son mécanisme immunitaire exact, la raison pour laquelle seuls certains chevaux développent l'allergie contrairement à l'ensemble des autres chevaux vivant dans le même environnement. De plus, son diagnostic spécifique se heurte au manque de disponibilité des antigènes et retarde d'autant les connaissances exactes sur les particularités épidémiologiques de cette maladie dans notre pays. Enfin, cette affection pose, généralement, des problèmes thérapeutiques et prophylactiques. Aucun traitement efficace n'est actuellement disponible.

Cette thèse a pour objectif de proposer une revue bibliographique des connaissances les plus récentes sur cette maladie, afin de mieux la comprendre et de mieux la gérer.

Ce travail présente, dans une première partie, la description, l'étiologie, la présentation clinique et les moyens diagnostiques de la maladie.

La deuxième partie de cette thèse est consacrée au mécanisme immunitaire moléculaire responsable de l'apparition des signes cliniques.

Enfin, la dernière partie évoque les possibilités thérapeutiques et prophylactiques, actuelles et d'avenir, afin de gérer au mieux cette dermatose.

## **PREMIERE PARTIE**

PRESENTATION ET ETIOLOGIE DE LA MALADIE

## A. <u>Définition et importance</u>

#### 1. Définition et étiologie

La dermatite estivale récidivante des équidés (DERE) est une dermatose prurigineuse, saisonnière estivale, non contagieuse, affectant plutôt la ligne supérieure du corps de l'animal, causée par une réaction d'hypersensibilité aux antigènes salivaires d'insectes appartenant essentiellement au genre *Culicoides* mais aussi à d'autres genres tels que les moustiques, taons et mouches piqueuses (Anderson et al. 1988; Vrins 1992; Pin 2008; Bourdeau 2018). Il s'agit une allergie cutanée de type IVb, d'après la classification de Gell et Coombs (Fettelschoss-Gabriel et al. 2018; Fettelschoss-Gabriel et al. 2019; Olomski et al. 2019; Pin). La tendance actuelle est au regroupement de cette entité dans un ensemble plus vaste de dermatites par hypersensibilités aux piqûres d'insectes (Bourdeau 2018).

La DER à une origine multifactorielle, incluant d'une part des facteurs génétiques et d'autre part des facteurs environnementaux. Elle touche généralement les chevaux, mais une hypersensibilité aux piqûres d'insectes en particulier aux culicoïdes a été décrite chez l'âne, le mouton, la chèvre (Connan et Lloyd 1988; Yeruham et al. 1993) et peut-être chez le chien (Bourdeau 1995).

Une hypersensibilité présentant des similitudes avec la DERE existe chez les chats et les chiens : la dermatite par allergie aux piqûres de puces (Scott et al. 2000). Avec des allergènes similaires et une même voie de pénétration, ces deux maladies provoquent une dermatose prurigineuse, récidivante ou chronique, non contagieuse, possédant des aspects histopathologiques similaires (Leung et Bieber 2003; Heimann et al. 2011). Les deux maladies sont multifactorielles et basées sur des prédispositions génétiques et des influences environnementales (Scheynius et al. 2010). Chez l'homme, il existe une hypersensibilité allergique de type I, aux piqûres de moustiques, médiée par des IgE, dont l'expression clinique est une anaphylaxie (Haas 2020).

#### 2. Connaissances historiques sur la maladie

Les premières observations de la DERE ont été faites, en France, en 1840 et la première étude sur le sujet a été publiée, en 1937 (Henry et Bory 1937). La maladie a été nommée « dermatose estivale récidivante du cheval » à cette époque. Les premiers travaux ont été réalisés en raison de l'importance que prenait la maladie dans certaines régions comme la Normandie, l'Orne, notamment.

En 1888, il a été avancé que la DERE était due à une infestation fongique (Riek 1953b), ce qui a été réfuté en 1891. Plus tard, une cause parasitaire, les microfilaires d'*Onchocerca cervicalis*, a été suspectée malgré l'absence de preuve directe. Puis, la larve du parasite de l'estomac *Habronema larvae* a été incriminée (Datta 1939; Kleider et Lees 1984; Anderson et al. 1988). D'autres causes ont été avancées telles qu'un régime alimentaire pauvre, un climat

défavorable, une hygiène défectueuse, des troubles rénaux, hépatiques ou spléniques, un manque de travail (Datta 1939; Anderson et al. 1988), une allergie alimentaire (Becker 1964; McCaig 1975) ou une photosensibilisation (McCaig 1975). Riek a été le premier à conclure que la DERE était causée par une hypersensibilité aux piqûres d'insectes (Riek 1953a). Cela a été confirmé dans des études ultérieures (Mellor et McCaig 1974; Larsen et al. 1988; Wilson et al. 2001).

Dès 1930, il avait été proposé, en France, d'éliminer les étalons atteints, cette maladie étant considérée comme une véritable tare (Bourdeau 1995).

#### 3. Importance

#### 3.1 Importance dans le monde

La distribution de cette dermatose est cosmopolite, à l'exception des rares zones où les culicoïdes sont absents, telles que l'Islande, l'Antarctique, la Nouvelle-Zélande et des îles hawaïennes (Scott et Miller 2003; Wagner 2013). La prévalence de la maladie varie de 3 %, dans certaines zones de Grande Bretagne (McCaig 1973), à 37,7 %, en Allemagne (Littlewood 1998) et à 60 % dans la région de Queensland en Australie, pour la race Shire (Riek 1953b). De plus, la DERE semble être l'allergie cutanée la plus fréquente chez les chevaux dans certaines régions des Etats-Unis (Greiner 1995; Friberg et Logas 1999). La maladie a également été signalée dans de nombreuses autres régions du monde : en Scandinavie, en Suisse, aux Pays-Bas, en Israël, au Japon ou au Canada (Braverman 1988; Halldorsdottir et al. 1989; Greiner et al. 1990; Halldórdsóttir et Larsen 1991; Anderson et al. 1993; Greiner 1995; Steinman et al. 2003; Björnsdóttir et al. 2006; van Grevenhof et al. 2007).

Selon les pays, cette dermatose est désignée de différentes manières. Elle est nommée « summer eczema » et « allergic dermatitis » aux Etats-Unis, en Allemagne et en Norvège (Lange et al. 2005), « sweet itch » en Grande-Bretagne, (Mellor et McCaig 1974) en Irlande (Baker et Quinn 1978) et en Israël (Braverman et al. 1983). Le terme « sweet itch » (« démangeaisons sucrées ») est une déformation de « sweat itch » (« démangeaisons de sueur »), ce qui indique que le trouble est habituellement observé pendant les mois d'été au moment où le cheval transpire (Littlewood 2013). La DERE est appelée « Queensland itch, psoriasis, mange » en Australie (Riek 1953b), « Kasen disease » au Japon (Kurotaki et al. 1994), « Summer mange, Dhobie itch » aux Philippines, « Sommerekzem » en Allemagne et dans les pays nordiques, « Allergic urticaria » en Israël et « Lichen tropicus » en Inde (Kleider et Lees 1984).

#### 3.2 Importance en France

La dermatite estivale récidivante est une dominante en dermatologie équine, en France, au même titre que la teigne ou la dermatophilose (Bourdeau 1995). Elle est, notamment la dermatite allergique la plus fréquente en médecine équine (Vrins 1992;

Bourdeau 1995; Scott et Miller 2003) et l'une des principales causes de prurit chez le cheval (Fadok 2013). Cette affection est présente partout en France, mais elle est particulièrement répandue en Normandie et au Nord de la Loire (Nord, Mayenne), mais également dans le sud de la France (Gironde, Saône-et-Loire, Allier, Provence) (Bourdeau 1995, 2018; Pin 2008).

En France, cette maladie a tout d'abord été nommée « dermatose estivale récidivante », puis « gale d'été », « ardeurs du cheval », « cérons » ou « rafle ». L'expression « dermatite estivale récidivante des équidés » est la plus connue aujourd'hui (Bourdeau 1995, 2018).

## B. Epidémiologie

#### 1. Facteurs de risque

La DERE est une maladie complexe qui implique les effets additifs de nombreux gènes et l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Cette maladie n'est pas contagieuse, elle est sporadique, atteignant, seulement, un ou quelques individus dans un effectif (Pin 2008; Bourdeau 2018).

#### 1.1 Prédisposition raciale

Des individus de toutes les races équines peuvent être affectés par la DERE (Schaffartzik et al. 2012). Certains auteurs estiment qu'il n'existe pas de véritable prédisposition raciale (Anderson et al. 1988). Mais une étude menée par Steinman et al., en 2003, a démontré que la prévalence de la DERE était plus importante chez les poneys (60 %) et plus faible chez les chevaux pur-sang (17,5 %) (Steinman et al. 2003). En effet, il existe des différences de sensibilité à cette dermatose, parmi certaines races bien qu'une base génétique commune soit présente, dans une certaine mesure (Lindgren et al. 2020). Certaines races de poneys semblent prédisposées, notamment les races Welsh, Shetland, Connemara et Islandais (Baker et Quinn 1978; Pilsworth et Knottenbelt 2004; Pin 2008). Les poneys Shetlands ont une prévalence estimée à 8,8 % (Schurink et al. 2009). En 2007, Van Grevenhof et coll. ont indiqué que 18 % des 8 % des juments Shetlands utilisées pour l'élevage aux Pays-Bas sont affectées par la DER (van Grevenhof et al. 2007). Ensuite, avec une prévalence supérieure à 50 %, les chevaux islandais importés d'Islande sur le continent européen sont particulièrement affectés par la maladie (Broström et al. 1987; Lange et al. 2005; Björnsdóttir et al. 2006). La DER semble être également un problème important pour la race Exmoor, mais la prévalence dans cette race est inconnue (Andersson et al. 2012).

Parmi les races de chevaux, les chevaux de loisir semblent plus fréquemment atteints d'hypersensibilité aux culicoïdes que les chevaux de course ou de compétition (Wagner 2013). La maladie a été décrite dans les races Quarter Horse, Pur-Sang (Thoroughbreds), Arabe, Cheval de Sport Américain (American warmbloods), Frison, Shire, Cheval de sport suisse (Swiss warmbloods), Cheval de sport belge (Belgian warmblood horses) (Braverman 1988; Larsen et

al. 1988; Fadok et Greiner 1990; Anderson et al. 1993; Littlewood 1998; Scott et Miller 2003; Steinman et al. 2003; van Grevenhof et al. 2007). Braverman et al. ont rapporté une prévalence de 4,8 % chez les Pur-sang (Braverman et al. 1983). Les chevaux de sport belges (Belgian warmblood horses) ont une prévalence de 10 % (Peeters et al. 2015).

Les races warmblood (« demi-sang ») sont significativement moins affectées que les frisons, les chevaux de selle «réputés « à sang froid » (Fjord, Gipsy Cob) et que d'autres races de poneys (Haflinger, Welsh, New Forest, Islandais) et aussi moins fréquemment que les poneys Shetland (Van den Boom et al. 2008).

Les chevaux de trait peuvent également développer la maladie (Bourdeau 1995; Lorch et al. 2001; Scott et Miller 2011b; Meulenbroeks et al. 2013).

#### 1.2 Focus sur la race islandaise

La DER constitue la dominante pathologique absolue de la race Islandais (Bourdeau 1995) (Figure 1).



Figure 1: Poney de race Islandais (Photo libre de droit)

Cette maladie est bien connue chez les chevaux islandais exportés d'Islande, ainsi que chez les chevaux islandais nés à l'étranger (Björnsdóttir et al. 2006). En Islande, le pays d'origine de ces chevaux, cette maladie n'existe pas (Bourdeau 1995) puisqu'aucune espèce de culicoïdes n'y est présente (Halldórdsóttir, Larsen 1991). Cependant, des culicoïdes ont été observés dans le sud de l'Islande en 2015 (Iceland Review 2015). La maladie sera peut-être amenée à se développer dans ce pays.

La prévalence plus élevée de la maladie chez les chevaux islandais exportés en Europe

a été démontrée dans plusieurs études et prouve que l'exposition aux culicoïdes est essentielle pour le développement de la DER (Halldórdsóttir et Larsen 1991; Björnsdóttir et al. 2006). Le fait que les chevaux islandais ne soient pas exposés aux antigènes de culicoïdes dans leur jeune âge explique la prévalence élevée de la maladie chez les chevaux exportés, ceux-ci n'ayant pas pu développer de tolérance à ces antigènes (Björnsdóttir et al. 2006). Environ 54 % (26 à 72 %) des poneys islandais, exportés d'Islande vers un pays européen, depuis moins de deux ans, et vivant dans une zone où se trouvent des culicoïdes, développent la maladie (Björnsdóttir et al. 2006). De plus, les signes cliniques de ces chevaux semblent plus marqués par rapport à ceux nés dans une zone avec des culicoïdes (Halldórdsóttir et Larsen 1991; Eriksson et al. 2008; Scott et Miller 2011b).

D'après une étude épidémiologique menée en Suède, la prévalence de la maladie dans la race islandaise se situe entre 15 et 18 % dans ce pays. Cette prévalence est significativement plus importante chez les chevaux importés d'Islande (26,2 %) que chez ceux nés en Suède (6,7-8,1 %) (Broström et al. 1987; Eriksson et al. 2008). Des résultats similaires ont été trouvés pour les chevaux islandais en Norvège (Halldórdsóttir et Larsen 1991) ; la prévalence de la maladie est plus élevée (17,6 %) chez les chevaux importés d'Islande que chez les chevaux nés en Norvège (8,2 %). En Allemagne, la prévalence de la DER chez les chevaux islandais nés en Allemagne est de 4,6 %. Si les deux parents sont affectés, l'incidence de la maladie chez leur progéniture est plus élevée (12,2 %) que si un seul parent est touché (6,5 %) ou aucun des parents touché (2,9 %) (Marti et al. 2008).

Les chevaux islandais, importés d'Islande vers l'Europe au moment du sevrage et, donc, exposés à des culicoïdes, ne montrent pas une sensibilité accrue à la maladie par rapport aux chevaux islandais nés en Europe (Sommer-Locher et al. 2012). Ainsi, des poulains islandais, importés d'Islande vers l'Europe, au moment du sevrage, à l'âge de 7 à 10 mois, ne développaient pas la DER plus fréquemment que les chevaux islandais nés en Europe, avec des chiffres de prévalence compris entre 6,7 % et 8 %. Cinq ans après leur importation, la prévalence de la DER était de 6 % chez ces poulains, similaire à la prévalence de la dermatose chez les chevaux nés en Europe. La période de développement d'une immunotolérance se situe, donc, entre la naissance et l'âge de 12 à 18 mois. De plus, la prévalence de la DER parmi la descendance des chevaux islandais nés sur le continent européen, exposés aux culicoïdes dès le début de leur vie, est autour de 5% et n'est pas plus élevée que dans les autres races (Schaffartzik et al. 2012; Sommer-Locher et al. 2012).

#### 1.3 Prédisposition génétique

Dans les années 90, il a été avancé que des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de l'antigène leucocytaire équin (ELA) étaient liés à une sensibilité à la DER (Halldórdsóttir et Larsen 1991; Marti et al. 1992; Lazary et al. 1994). Les antigènes des leucocytes sont des glycoprotéines de surface dont la structure est sous le contrôle génétique d'une région chromosomique appelée le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

(Matthews 1985).

Plus tard, le génotypage de l'ADN de chevaux a montré que la région de l'antigène leucocytaire équin de classe II des chevaux était associé à une sensibilité à la DER (Andersson et al. 2012) dans les races Islandais et Exmoor (Andersson et al. 2012; Klumplerova et al. 2013). Ainsi, Andersson et al. ont montré, en 2012, que les variantes du CMH de classe II sont associées à la sensibilité à la maladie avec le même allèle (COR112:274) associé à deux populations distinctes. De plus, Vostry et al. ont montré qu'une augmentation de la consanguinité ELA de classe II était associée de façon significative à une prévalence accrue de la DER chez les chevaux Old Kladruber originaires de République Tchèque (Vostry et al. 2021)

Par la suite, la nature polygénique de la DER a été confirmée (Shrestha et al. 2019). Plusieurs études d'association à l'échelle du génome (*Genome-wide association studies (GWAS)* ont utilisé les polymorphismes d'un seul nucléotide (Single nucleotide polymorphisms (SNP¹s) afin d'identifier des gènes contribuant à la résistance ou la sensibilité à la DER. L'une de ces études a mis en évidence l'implication de cinq gènes dans la pathogénie de cette dermatose. Ces gènes sont ceux de l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), du facteur de croissance de transformation beta 1 (TGF- $\beta$ 1), de la Janus kinase 2 (JAK2), de la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et de l'involucrine (IVL) (Vychodilova et al. 2013).

Il n'existe, actuellement, aucun test génétique validé pour le diagnostic de la DERE (Lindgren et al. 2020).

#### 1.4 Héritabilité

La prévalence de la DERE est soumise à d'importantes variations en fonction de la race et, plus encore, de la lignée ou de la famille (Riek 1953b; Anderson et al. 1988). D'après une étude menée par Bourdeau, l'existence d'une DER familiale est rapportée dans 21,74 % des cas de chevaux atteints (Bourdeau 1995). Il a été démontré que la progéniture présente un risque plus élevé de développer la maladie si les parents, un ou les deux, souffrent de DER (Eriksson et al. 2008). Les descendants de juments islandaises atteintes ont un risque significativement plus élevé de développer la maladie que ceux issus de jument islandaises non malades. La transmission héréditaire est, donc, fortement suspectée sans que le mécanisme précis n'ait pu être précisé (Anderson et al. 1988; Marti et al. 1992; Vrins 1992; Scott et Miller 2003). Des études suggèrent qu'il s'agit d'un mécanisme polygénique autosomique récessif, conféré plus fréquemment par la lignée de l'étalon (Marti et al. 1992; Raskova et Citek 2013).

L'héritabilité de la DERE varierait entre 0,08 et 0,30 selon les races (Eriksson et al. 2008; Schurink et al. 2009, 2011; Schaffartzik et al. 2012; Peeters et al. 2015). Elle a été estimée à 0,16 (SE = 0,06) chez les juments poulinières néerlandaises de race Frison (Schurink et al.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> SNP : Locus spécifique du génome où un seul nucléotide (paires de bases) diffère entre les individus d'une population (Shrestha 2017)

2011), à 0,24 (SE = 0,06) chez les juments poulinières néerlandaises de race Shetland, à 0,30 (SE < 0,20) chez les chevaux islandais nés en Suède (Eriksson et al. 2008) et à 0,65 pour les chevaux de sport belges (Belgian warmblood horses) (Peeters et al. 2015).

#### 1.5 Age

Cette maladie ne concerne, généralement, que des chevaux adultes. L'âge d'apparition de la maladie se situe, souvent, entre deux et trois ans mais peut aller jusque 23 ans (Vrins 1992; Bourdeau 1995). Chez une majorité de chevaux, la maladie se déclare vers la troisième ou la quatrième saison de pâture (Bourdeau 1995). Elle est rare avant deux ans et exceptionnelle avant l'âge d'un an. Cet âge minimum est à mettre en relation avec la nécessité d'une première saison de sensibilisation pour que le cheval réexposé l'année suivante ne présente les premiers signes évocateurs. Mais la maladie peut être observée sur des poulains sous la mère (Bourdeau 1995). Les symptômes apparaissent, parfois, chez des chevaux adultes, après avoir été déplacés dans des lieux avec des culicoïdes (Wilson et al. 2001). La sévérité des signes cliniques a tendance à progresser avec l'âge (Littlewood 2013). Une étude de 582 chevaux présentant une hypersensibilité aux culicoïdes, a montré que les chevaux naïfs ayant des tendances allergiques avaient développé des réactions plus graves lorsqu'ils étaient exposés à l'antigène de culicoïdes plus tard dans la vie et que l'exposition précoce aux culicoïdes augmentait la probabilité de réussite de la tolérance immunitaire (Sommer-Locher et al. 2012).

#### 1.6 Facteurs environnementaux et climatiques

L'influence environnementale sur la DERE est due à des facteurs climatiques et d'habitat (van Grevenhof et al. 2007). La propagation des insectes hématophages et, donc, le risque de développement de la DERE sont accrus dans les zones avec des sols argileux, de la bruyère, de la végétation boisée, un climat sec avec une température assez élevée et un vent faible (Steinman et al. 2003; van Grevenhof et al. 2007; Bourdeau 2018). Les régions ayant de faibles précipitations annuelles, peu de jours froids et de nombreux jours chauds par an, sont des régions de forte prévalence de la maladie (van Grevenhof et al. 2007). De plus, la proximité de points d'eau, tels que des ruisseaux ou des étangs, est un facteur très favorisant (Anderson et al. 1988). Des points d'eau seraient présents dans plus d'un cas de DERE sur deux (Bourdeau 2018).

#### 1.7 Logement

Les chevaux atteints de DER étant piqués par des insectes, ce sont ceux vivant à l'extérieur, nuit et jour, sans abri ou disposant d'un abri largement ouvert, ainsi que ceux logés en box comportant des ouvertures sans moustiquaires qui développent la maladie (Van den Boom et al. 2008). Les individus vivant à l'extérieur en permanence présentent des signes cliniques plus marqués que les autres chevaux (Pin).

Les litières de copeaux de bois attireraient davantage les culicoïdes que la paille. De plus, l'incidence de la maladie semble plus faible dans les logements sans litière ou avec seulement des tapis en caoutchouc (Van den Boom et al. 2008).

#### 1.8 Autres facteurs

Les pratiques de déparasitage semblent influencer l'apparition de la DER. D'après Van den Boom et al., les chevaux déparasités, entre une et trois fois par an, ont plus de risque de développer une DER que ceux déparasités plus souvent. De plus, les chevaux déparasités avec plus d'un type de molécule ont moins de risque de développer une DER que ceux traités avec une seule molécule (Van den Boom et al. 2008).

Ensuite, d'après une étude menée par Halldordsottir et Larsen en 1991, les chevaux atteints de DER sont plus souvent affectés d'une maladie respiratoire que les chevaux sains, de manière significative (Halldórdsóttir et Larsen 1991). Ils présentent une hyper-réactivité des voies respiratoires et une diminution de la PaO2, même en l'absence de signes cliniques et ont un risque plus important d'être affectés simultanément par une obstruction chronique des voies respiratoires (OAD) et inversement (Kehrli et al. 2015; Lanz et al. 2017). L'OAD est considérée comme le résultat d'une hypersensibilité à des allergènes inhalés et représente la forme grave de l'asthme équin.

#### 2. Facteurs non impliqués

Il ne semble pas y avoir de prédisposition liée au sexe (Anderson et al. 1988; Halldórdsóttir et Larsen 1991; Kurotaki et al. 1994; Pin 2008) ni à la couleur de la robe (Halldórdsóttir et Larsen 1991; van Grevenhof et al. 2007), même si pour les premiers auteurs, l'affection semblait davantage toucher les chevaux à robe sombre (Henry et Bory 1937). Il n'y a pas non plus de prédisposition liée à la taille de l'animal (van Grevenhof et al. 2007). Concernant l'environnement, la fréquence de curage des box n'a pas d'influence sur l'incidence de la maladie (Van den Boom et al. 2008).

Chez les humains, des études démontrent que l'obésité est un facteur de risque d'allergie (Hersoug et Linneberg 2007) en partie parce que le tissu adipeux blanc sécrète plus d'adipokines et de cytokines, à l'origine d'une diminution de la tolérance immunologique aux antigènes et d'une orientation vers une réponse immunitaire Th2. Mais jusqu'à maintenant, la note d'état corporel n'a pas été étudiée en tant que potentiel facteur de risque de l'apparition d'une DER chez les chevaux (Schurink et al. 2013).

La barrière épidermique ne joue aucun rôle dans la DER puisque les antigènes sont directement injectés dans le derme. Plusieurs études ont démontré le rôle d'une barrière épithéliale altérée dans la pathogénie des allergies pour lesquelles il y pénétration des allergènes à travers une barrière épithéliale, telle que l'épiderme, mais pas dans celles où l'allergène est directement injecté dans le derme, telles que la DER. Cependant, une étude

suggère que la peau lésionnelle des chevaux atteints de DER est caractérisée par une régulation négative des gènes impliqués dans la formation des jonctions serrées, par des altérations des kératinocytes telles que celle due à la protéine 3D de l'enveloppe cornée tardive (LCE3D) ou à différents types de kératines (p. ex., KRT2B, KRT18), par une signature immunitaire importante des types Th1 et Th2, avec une régulation particulière de l'IL-13, ainsi que par l'implication de la voie hypoxique (Cvitas et al. 2020b). Cette même étude suggère que des gènes sont également exprimés différemment dans la peau lésionnelle des chevaux atteints de DER par rapport à la peau de chevaux sains. Il s'agit des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides épidermiques, le développement du prurit, ou le gène de l'IL25 (Cvitas et al. 2020b).

## C. <u>Présentation clinique</u>

#### 1. Saisonnalité de la maladie

En zone tempérée européenne, l'expression de la maladie est saisonnière, en lien avec la période d'activité des insectes, et se produit chaque année. Elle s'exprime pendant les huit mois les plus chauds de l'année, avec une intensité clinique maximale l'été et une régression en hiver en l'absence d'exposition aux insectes (Fadok et Greiner 1990; Perris 1995; Wilson et al. 2001; Scott et Miller 2003; Schaffartzik et al. 2012; Bourdeau 2018). Les signes apparaissent soit dès les premiers beaux jours, en avril-mai, soit plus tardivement, durant l'été, et durent jusqu'à novembre-décembre. D'après un questionnaire donné à des propriétaires de chevaux, aux Pays-Bas, concernant 794 chevaux, dont 56 % d'entre eux souffraient de DER, 45 % ont développé les premiers symptômes en avril, environ 25 % en mai et environ 14 % en juin. Seuls quelques chevaux ont montré leurs premier signes durant d'autres mois (Van den Boom et al. 2008).

Les signes régressent, généralement, en hiver, en l'absence d'exposition mais récidivent chaque année et s'aggravent généralement au fil des ans (Wilson et al. 2001; Pin 2008). Les signes disparaissent en trois semaines après soustraction aux piqûres (Pin). Certains cas chroniques sévères présentent des signes cliniques qui peuvent persister en hiver et se poursuivre tout au long de l'année (Schaffartzik et al. 2012). Mais les chevaux peuvent parfois être épargnés durant une ou deux années (Bourdeau 2018).

Dans les zones avec des climats tropicaux et subtropicaux, la dermatose ne connaît presque pas de variation saisonnière, car différentes espèces de culicoïdes se succèdent toute l'année dans ces régions (Scott et Miller 2003; Bourdeau 2018).

#### 2. Lésions cutanées

#### 2.1 Types lésionnels

Chez un cheval affecté, les signes apparaissent huit jours après l'exposition aux piqûres (Pin 2008). Trois types lésionnels sont décrits (Vrins 1992; Bourdeau 1995; Scott et Miller 2003) :

- La forme dorsale : Les lésions apparaissent le long de la crinière, à la croupe et à la base de la queue. Elles s'étendent, progressivement, latéralement, vers l'avant et vers l'arrière, avec une certaine symétrie, à l'encolure, au garrot, aux épaules, au dos, parfois au toupet, à la face et aux pavillons auriculaires. Cette topographie dorsale seule s'observe dans 30 % des cas (Pin 2008).

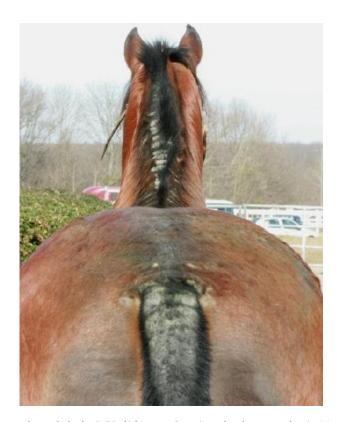


Figure 2 : Phénotype dorsal de la DER (Photo : Service de dermatologie VetAgro Sup)

- La forme ventrale : Les lésions affectent l'auge, la ligne médiane ventrale, l'entrée de la poitrine ainsi que la face interne des membres, surtout les canons postérieurs. Cette topographie ventrale seule s'observe dans 20 % des cas (Pin 2008).



Figure 3 : Croûtes et alopécie de la ligne ventrale d'un cheval dues à des culicoïdes (Photo : Service de dermatologie VetAgro Sup)

- Le 3<sup>e</sup> type associe des lésions dorsales et ventrales. Cette topographie s'observe dans 50 % des cas (Pin 2008).

La distribution des lésions est corrélée aux sites de piqûres préférentiels des différentes espèces de culicoïdes ainsi qu'à des facteurs tenant à l'hôte (Fadok et Foil 1990). Selon Townley, les lésions sont retrouvées, le plus fréquemment, le long de la ligne dorsale, à la base de la crinière et de la queue, ou le long de la ligne médiane ventrale et, occasionnellement, aux oreilles (Townley et al. 1984; Broström et al. 1987). La base de la queue et la crinière étant les sites les plus fréquemment atteints (Mellor et McCaig 1974; Broström et al. 1987; Langner et al. 2008).

Sur un groupe de 29 chevaux affectés, étudiés au Royaume-Uni, tous ont montré une atteinte de la crinière et de la queue, 41 % ont des lésions à la tête, 31 % des lésions de la croupe, 5 % des lésions du garrot, 5 % des lésions du ventre, 4 % des flancs, 3 % des épaules et un cheval avait une atteinte des membres postérieurs (Craig et al. 1997).

#### 2.2 Lésions primaires

Le premier signe clinique est le prurit, cette affection étant toujours primitivement prurigineuse. Le prurit est le signe clinique le plus courant de la DERE (Perris 1995; Scott et Miller 2003). Il peut être intense ou modéré, permanent ou se manifester par accès (Pin 2008). Les lésions primaires s'installent, ensuite, progressivement. Elles sont caractérisées par de l'érythème et des papules non folliculaires. Ces lésions sont accompagnées de signes de démangeaisons. Les chevaux se frottent sur tous les supports à disposition : arbres, abris, murs, poteaux, clôtures et parfois se roulent ou se traînent sur le sol pour se soulager (BOURDEAU, 1995). Le prurit est exacerbé le soir, au crépuscule, qui est le moment préféré d'alimentation des insectes. En conséquence, les poils tombent ou sont arrachés, laissant des

dépilations, diffuses, et des excoriations et des ulcères (Broström et al. 1987; Pin 2008; Schaffartzik et al. 2012). Une dépilation du tiers proximal de la queue peut survenir conférant à celle-ci un aspect dit de « queue de rat » (Bourdeau 1995). Les chevaux les plus sévèrement atteints peuvent, également, ne plus présenter de poils de crinière, lui donnant un aspect dit de « paillasson » (Figure 4) (Littlewood 2013). La manipulation ou le frottement des zones touchées peut provoquer une réaction positive de « grignotage » qui est un réflexe de démangeaison (Littlewood 2013). L'intensité du parasitisme par les culicoïdes (ou d'autres insectes piqueurs) joue un rôle dans la gravité lésionnelle (Bourdeau 1995).



Figure 4 : Lésions classiques de DER avec de nombreuses plages dépilées irrégulières et le pelage en touffes ébouriffées. (Photo : Service de dermatologie VetAgro Sup)

#### 2.3 Lésions secondaires

Des lésions secondaires apparaissent avec la chronicité du prurit et de l'inflammation : des érosions, des croûtes et, très rapidement, une lichénification, un squamosis et de l'hyperpigmentation. L'épaississement cutané est, parfois, tel que la peau forme des plis (Riek 1953b; Kleider et Lees 1984; Pin 2008; Oliveira Filho et al. 2012; Schaffartzik et al. 2012).

Des perturbations de la pigmentation de la peau et des poils peuvent être observées sur les sites de piqûres d'insectes et d'excoriations, avec de la mélanodermie qui correspond à une hyperpigmentation de la peau et de la mélanotrichie où les poils deviennent plus foncés ou noirs sur une région localisée. Néanmoins, dans les cas chroniques, une leucodermie (diminution de la pigmentation de la peau) et une leucotrichie (décoloration du poil) peuvent être observées (Littlewood 2013). Au fil des années, le poil ne repousse plus, la peau reste épaissie, plissée et grisâtre (Anderson et al. 1988).



Figure 5 : Forme chronique de la DER, avec plages dépilées, lichénification et excoriations (Schaffartzik et al. 2012)<sup>2</sup>

## 2.4 Complications

L'inflammation cutanée, les excoriations et les plaies contribuent à l'apparition d'infections bactériennes secondaires (Riek 1953a; Kleider et Lees 1984) sous la forme de lésions de folliculite ou de furonculose, plus ou moins étendues (Figure 6) (Littlewood 2013). Les infections à *Staphylococcus* sp. sont communes et peuvent exacerber ou pérenniser le prurit (White 2006). Une prolifération de *Malassezia* est possible. Des signes généraux tels qu'une perte de poids ou de la nervosité, peuvent être présents (Pin 2008).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Figure réutilisée à partir de l'article « Equine insect bite hypersensitivity: What do we know?» par A. Schaffartzik, E. Hamza, J. Janda, R. Crameri, E. Marti, C. Rhyner publié dans Veterinary Immunology and Immunopathology, pages 113-126, Copyright 2012 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5365911029628



Figure 6 : Pyodermite de la queue secondaire à une DER (Scott et Miller 2011b)<sup>3</sup>

## 3. Bien-être et comportement du cheval

Les chevaux affectés par la DER peuvent présenter des troubles du comportement tels que de l'agitation, de l'anxiété, de la nervosité et, parfois, de l'agressivité. L'hyperesthésie et l'irritabilité sont caractérisées par une agitation compulsive de la queue, des piétinements, des coups et des morsures soudaines des flancs (Oliveira Filho et al. 2012). L'inflammation, l'irritation et le prurit, constants, peuvent interférer, de manière significative, avec la recherche de nourriture et le pâturage, entraînant une perte de poids (Littlewood 2013). En raison de leur inconfort extrême, les animaux gravement touchés peuvent être inaptes à l'équitation ou au travail.

# D. Etiologie

# 1. Les insectes du genre « Culicoides spp.»

#### 1.1 Taxonomie

Plusieurs insectes sont supposés responsables de l'apparition de la DER mais ceux du genre « *Culicoides spp.* » en sont les agents essentiels (Schaffartzik et al. 2012). Ce sont des

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Equine Dermatology », chapitre 8 : Système immunitaire de la peau et maladies cutanées allergiques, écrit par Danny W. Scott et William H. Miller, pages 263-313, Copyright 2011 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5365981115663

diptères appartenant à la famille des *Ceratopogonidae* dont ils constituent le genre le plus important en entomologie vétérinaire et médicale car ce sont des espèces gênantes et vectrices d'agents pathogènes pour les mammifères et les oiseaux. La famille des *Ceratopogonidae* est composée, d'environ, 123 genres et de 6267 espèces (Mullen et Murphree 2019). Cette famille est elle-même divisée en quatre sous-familles : *Leptoconopinae, Forcipomyiinae, Dasyheleinae* et *Ceratopogoninae*. Le genre *Culicoides* appartient à la sous-famille des *Ceratopogoninae* (Tableau I) (Mullen et Murphree 2019). Les culicoïdes font partie du genre le mieux connu de cette famille avec plus de 1430 espèces réparties dans le monde entier (Braverman 1994; Bourdeau 1995; Rutledge-Connelly 2012). Malgré son importance médicale et vétérinaire, la connaissance taxonomique de ce genre est peu avancée par rapport à d'autres insectes vecteurs tels que les moustiques et les mouches. Ceci s'explique par leur petite taille, comprise entre 1 et 3 mm, la grande variation morphologique intraspécifique et le manque de certains caractères morphologiques diagnostiques pour de nombreuses espèces (Pramual et al. 2021).

Tableau I: Classification des culicoïdes (MNHN & OFB 2022)

Règne	Animalia	
Embranchement	Arthropoda	
Sous-embranchement	Pancrustacea	
Infra-embranchement	Altocrustacea	
Super-classe	Hexapoda	
Classe	Insecta	
Infra-classe	Pterygota	
Clade	Neoptera	
Ordre	Diptera	
Sous-ordre	Nematocera	
Infra-ordre	Culicomorpha	
Super-famille	Chironomoidea	
Famille	Ceratopogonidae	
Sous-famille	Ceratopogoninae	
Tribu	Culicoidini	
Genre	Culicoides	

Les culicoïdes sont vulgairement appelés « moucherons », « bibets » et « guibets » en France (Bourdeau 1995) et « gnats, midges, punkies, no-see-ums, five-o's, sandflies, moose flies » dans les pays anglo-saxons (Wagner 2013). D'autres noms leurs sont donnés dans le monde : « Moos flies » en Alaska, « Jejenes » en Amérique Latine, « Maruins » au Brésil, « Kuiki » en Inde, « Makunagi » et « Nukaka » au Japon, « Nyung noi » au Laos, « Agas » et « Merutu » en Indonésie, « Merotoe » à Sumatra et « No-no 's » en Polynésie (Mullen et Murphree 2019).

# 2. Répartition géographique

Plus de 1430 espèces de culicoïdes ont été identifiées à travers le monde, dont 130

sont des espèces piqueuses. Chaque espèce se développe dans des zones géographiques et des environnements différents et a des hôtes et des sites de piqûres préférentiels (Halldórdsóttir et Larsen 1991; van Grevenhof et al. 2007; Yu 2013). Les culicoïdes sont présents sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique, de la Nouvelle-Zélande, de l'Islande, jusqu'à très récemment, et des îles hawaïennes. Ils sont retrouvés à des altitudes allant du niveau de la mer à 4200 m d'altitude, au Tibet (Hesselholt et al. 1977; Braverman 1994; Mellor et al. 2000; Wagner 2013). Selon les conditions géographiques et climatiques, les culicoïdes sont présents en grand nombre dans certaines régions et absents dans d'autres car ils ne sont pas performants en vol et ont besoin de températures modérées et d'eau stagnante pour se reproduire (Wittmann et Baylis 2000). Dans les décennies à venir, la répartition de ces insectes est amenée à changer du fait du réchauffement climatique. En effet, des culicoïdes sont observés ponctuellement dans le sud de l'Islande depuis 2015 (Iceland Review 2015). Il s'agirait de l'espèce *Culicoides reconditus* (Reporter 2020). Mais leur extension dans tout le pays semble peu probable étant donné les vents forts qui soufflent en Islande et la capacité limitée des culicoïdes à voler (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021).

## 3. Espèces de culicoïdes impliquées dans la DER

Les espèces suspectées d'être impliquées dans la DERE varient suivant les régions du monde. Culicoides obsoletus a été identifié comme le principal responsable en Colombie-Britannique, au Canada et, peut-être, au Japon. C. pulicaris a été retrouvé au Danemark, C. chiopterus, C. impunctatus et C. obsoletus en Norvège. C. imicola joue un rôle en Israël et C. circumscriptus en Chine. En Australie, C. brevitarsis est l'un des agents majeurs de la DERE. C. insignis, C. obsoletus, C. spinosus, C. stellifer et C. venustus sont les espèces suspectées d'être impliquées dans la DERE aux Etats-Unis (Mellor et McCaig 1974; Hesselholt et al. 1977; Braverman et al. 1983; Baker et Collins 1984; Townley et al. 1984; Anderson et al. 1991; Kurotaki et al. 1994; Bourdeau 1995; Mullen et Murphree 2019; Pessoa et al. 2020). En Europe, des études menées aux Pays-Bas, en Belgique et en Allemagne ont montré que C. obsoletus et C. pulicaris seraient les principales espèces impliquées dans la maladie (Van den Boom et al. 2008; van der Meide et al. 2012). C. punctatus, C. nubeculosus, C. imunctatus et C. chiopterus seraient moins impliqués (Van den Boom et al. 2008; van der Meide et al. 2012; Bourdeau 2018). C. obsoletus, C. scoticus et C. imicola sont les espèces les plus fréquemment retrouvées au Portugal, à proximité des chevaux atteints de DER. Au Royaume-Uni, C. obsoletus et C. pulicaris représentent de 93,5 à 97 % des culicoïdes capturés. C. nubeculosus et *C. punctatus* sont les principales espèces suspectes en Irlande.

Depuis 2009, compte tenu de la présence de la Fièvre catarrhale ovine (FCO) en France et de sa transmission par des culicoïdes, l'ensemble du territoire métropolitain est couvert par un réseau de surveillance entomologique, composé de 160 pièges à insectes, afin de suivre les dynamiques de population des culicoïdes. En 2019, 3247 piégeages ont permis d'identifier 68 espèces avec une majorité de *C. obsoletus* qui représentait plus de 71 % du total des captures (Balenghien et al. 2010) (Figure 7). D'après la littérature, les principales espèces s'attaquant aux chevaux, en France, sont *C. pulicaris*, *C. nubeculosus* et *C. obsoletus* (Bourdeau 1995; van

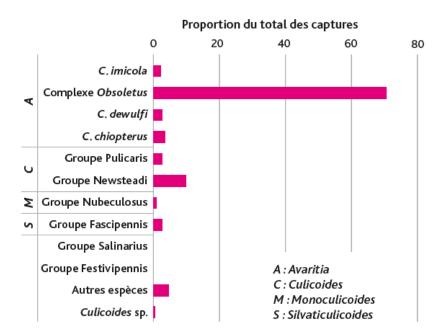


Figure 7 : Diversité des culicoïdes capturés en France métropolitaine (continent et Corse) par le réseau de surveillance entomologique au cours de l'année 2009 (Balenghien et al. 2010)

## 4. Cycle de reproduction

Le cycle des culicoïdes est holométabole, c'est-à-dire que la larve subit une métamorphose complète lors du stade pupe ou nymphal (Larousse). Le cycle inclut le stade œuf, quatre stades larvaires, le stade pupe et le stade adulte (Figure 8).

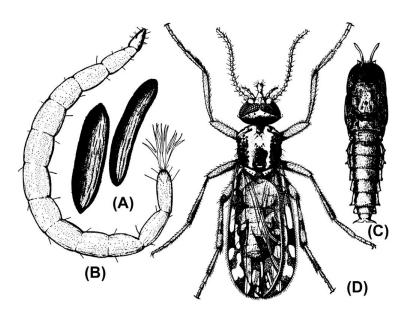


Figure 8 : Stades de développement de *Culicoides furens* (A) œufs ; (B) larve ; (C) pupe ; (D) femelle adulte. Modifié de Hall, 1932 (Mullen et Murphree 2019)<sup>4</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Medical and Veterinary Entomology », chapitre 13 : Biting Midges (Ceratopogonidae), écrit par Gary R. Mullen et C. Steven Murphree, pages 213-336, Copyright 2019 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5365990188058

La durée du cycle de ce diptère dépend de l'espèce et des conditions environnementales et se déroule dans le milieu extérieur en intégralité (Figure 9). Dans les régions chaudes, la durée minimale du cycle semble être de deux mois, mais il peut s'étendre sur deux ans pour les espèces arctiques. Dans les régions tempérées, il existe, généralement, un cycle annuel conduisant à une abondance particulière des insectes en été. Mais *Culicoides obsoletus* pourrait avoir trois générations par an en Europe tempérée. Dans ces zones, le stade larvaire hiberne et assure le maintien de l'espèce l'année suivante (Bourdeau 1995).

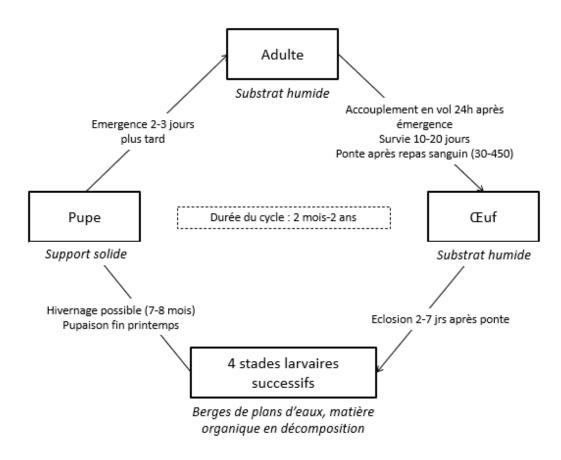


Figure 9 : Cycle de vie des culicoïdes (M. Ottevaere)

#### 4.1 Stade adulte

La première action de l'adulte, qui intervient environ 24 heures après son émergence de la pupe, est l'accouplement. Les spermatozoïdes sont matures dans les 24 heures suivant l'éclosion (Mullen et Murphree 2019). Dix minutes après son émergence, le nouvel adulte peut voler. Les mâles forment un essaim, souvent près de l'eau ou dans des zones ouvertes, à proximité de sites de reproduction potentiels. D'abord, des femelles volent dans l'essaim où les mâles les reconnaissent comme étant de la même espèce par leur fréquence de battements d'ailes puis des mâles quittent l'essaim pour s'accoupler en vol avec les femelles s'étant approchées (Mullen et Murphree 2019). Des phéromones sexuelles sont impliquées chez certaines espèces. Durant l'accouplement, les insectes sont orientés avec les parties ventrales des organes génitaux en contact. Certaines espèces s'accouplent sans essaimage.

Les mâles se rendent sur des hôtes où les femelles sont susceptibles de se nourrir de sang et l'accouplement se produit lorsqu'elle a terminé de se nourrir. Selon les espèces, il y a un vol nuptial ou non. La longueur et le nombre de cycles ovariens varie entre les espèces et dépend des conditions ambiantes. Chez *C. grisescens*, quatre cycles ovariens ont été recensés, tandis que trois cycles ont été observés chez *C. variipennis variipennus* (Braverman 1994).

La plupart des individus survivent moins de 10 à 20 jours et ne vivent qu'occasionnellement jusqu'à 90 jours. La longévité des adultes, en captivité, varie de deux à sept semaines, mais la plupart des individus ne survivent probablement que quelques semaines dans des conditions naturelles (Mullen et Murphree 2019), soit, environ, un à deux mois (Bourdeau 2018).

#### 4.2 Ponte des œufs

Les mâles et les femelles se nourrissent de nectar de végétaux, mais les femelles ont besoin de sang pour la maturation de leurs œufs. Certaines espèces sont autogènes et peuvent produire leur premier lot d'œufs viables sans repas de sang, en utilisant des réserves stockées à partir de la période larvaire mais des repas de sang sont nécessaires pour les lots d'œufs suivants. Les femelles autogènes pondent, habituellement, une semaine après leur émergence de la pupe (Mullen et Murphree 2019). La plupart des culicoïdes sont polyvoltines, c'est-à-dire ayant plusieurs générations annuelles, produisant deux générations ou plus par année (Mullen et Murphree 2019). Le nombre d'œufs varie selon les espèces et la quantité de sang ingérée lors des repas. Les œufs sont pondus en lots, entre 30 et 450, voire davantage, selon l'espèce et le volume du repas de sang. Certaines espèces peuvent faire jusqu'à sept pontes au cours d'une vie. La ponte peut être suivie de la mort de l'insecte.

Les œufs adhèrent à un substrat et éclosent dans les deux à sept jours. Le délai avant éclosion dépend de l'espèce et des températures. Les œufs sont pondus sur un sol humide car ils ne résistent pas à la dessiccation. Les lieux de ponte sont très variables : ornières, bordure de mare, prés humides ou encore bouses (Bourdeau 1995).

#### 4.3 Stade larvaire

Les quatre stades larvaires représentent la partie la plus longue du cycle de développement. Ils durent, habituellement, de deux à trois jours mais peuvent durer jusqu'à un an suivant l'espèce, la température et l'emplacement géographique. Dans les régions où les températures sont modérées, les larves peuvent hiverner et restent, généralement, au stade larvaire pendant sept à huit mois. Les larves nécessitent de l'eau, elles ne peuvent pas se développer sans humidité mais elles ne sont pas strictement aquatiques ou terrestres. Elles ont besoin, également, d'air et de nourriture. Les gîtes larvaires sont, dans la majorité des cas, constitués de différents substrats toujours très humides sur les premiers centimètres, plus ou moins chargés en matières organiques en décomposition, d'origine animale ou végétale. Ainsi, des larves peuvent être retrouvées dans la vase des berges des mares, des sources, des

ruisseaux, étangs, lacs, tourbières, sur le bord des petites étendues d'eau dormante ou à faible courant, dans de l'eau douce, saumâtre ou salée. On les retrouve également dans les tas de compost, de feuilles pourries, les sols tourbeux, les terreaux des trous d'arbres, les mousses, les tas de fumiers et dans toute matière végétale en décomposition. Certaines espèces supportent des pH acides, comme dans les tourbières, des variations de la salinité et de la composition du milieu. Les gîtes larvaires de *C. obsoletus*, de *C. scoticus* et de *C. imicola*, des espèces présentes en France, sont mal définis, ces espèces étant probablement ubiquistes. En Europe, *C. obsoletus* a été identifié dans des litières de forêt, des trous d'arbre, des tas de fumier, du mélange paille et fèces, du crottin, du compost de jardin, des résidus d'ensilage de maïs et à l'intérieur d'étables en Belgique (Zimmer et al. 2010; Perrin et al. 2012).

Les larves ne se développent pas à l'intérieur des animaux ou des humains. Elles nagent avec un mouvement caractéristique semblable à celui de l'anguille et sont réputées bonnes nageuses. Leurs pièces buccales leur permettent d'ingérer algues, micro-organismes, bactéries, débris organiques et, parfois, d'autres larves (Mullen et Murphree 2019).

#### 4.4 Stade nymphal

La pupaison se produit généralement près de la surface du substrat, où les cornes prothoraciques des pupes peuvent pénétrer le film d'eau (Mullen et Murphree 2019). Les larves ayant hiverné se transforment en pupes au printemps ou au début de l'été, produisant la première génération d'adultes. Elles ne se nourrissent pas et leurs mouvements sont très lents. Ce stade dure généralement deux à trois jours. Au moment de l'éclosion, les nymphes grimpent sur un support solide. Les mâles adultes émergent, généralement, de la pupe, avant les femelles et sont prêts à s'accoupler au moment de l'émergence des femelles (Rutledge-Connelly 2012).

## 5. Morphologie

#### 5.1 Les adultes

Les adultes mesurent entre 1 et 3 mm de long, et sont visibles à l'œil nu. Ils sont de couleur grise et possèdent trois paires de pattes (Figure 10). Ils possèdent des yeux proéminents et de longues antennes moniliformes<sup>5</sup>, composées de 12 à 18 segments, légèrement plumeuses chez le mâle. Ces antennes lui servent d'organes sensoriels, sensibles au bruit du battement des ailes des femelles. Les pièces buccales des femelles sont de type piqueur, avec des dents coupantes sur des mandibules allongées, adaptées pour sucer le sang. Leurs pièces buccales sont entourées d'une extension proéminente du labium, appelée proboscis, qui est relativement court, pas plus long que la tête. Les mandibules portent une rangée de dents utilisées pour lacérer la peau tout en mordant. Les parties buccales des mâles

\_

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Moniliformes : Qui présente alternativement des étranglements et des renflements (comme un chapelet ou un collier de perles)

sont généralement réduites puisqu'ils ne se nourrissent pas de sang (Mullen et Murphree 2019). Les ailes sont relativement larges et courtes, possèdent des poils denses et des motifs pigmentés. Elles sont repliées, en « paire de ciseaux », sur l'abdomen, au repos. Elles sont souvent utilisées par les biologistes pour identifier les espèces. Le thorax s'étend légèrement sur la tête, l'abdomen, effilé dans sa partie terminale, possède neuf segments (Bourdeau 1995; Rutledge-Connelly 2012).



Figure 10: Culicoïde adulte (Photo : Laboratoire de parasitologie de VetAgro Sup)

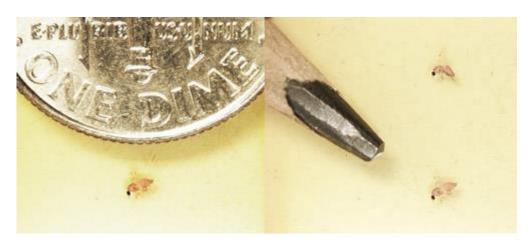


Figure 11 : *Culicoides furens* adulte placé à côté d'une pièce de monnaie et d'une pointe de crayon. (Photographie par Roxanne Connelly, Florida Medical Entomology Laboratory, University of Florida)

#### 5.2 Les stades immatures

Les œufs sont petits et allongés, peuvent être décrits en forme de cigare, de banane ou de saucisse, et mesurent de 250 à 500  $\mu$ m. Ils sont blancs, au moment de la ponte, mais brunissent, progressivement, par la suite (Mullen et Murphree 2019).

Les larves sont vermiformes, allongées, avec un corps cylindrique (Figure 8). Elles mesurent entre 2 et 5 mm de long, à maturité. Les larves ont une tête conique qui porte une

paire de petits yeux, une paire d'antennes et des mandibules. Ces dernières ne sont pas opposables ; elles se déplacent verticalement ou partiellement en rotation pendant que les larves se nourrissent et sont utilisées pour gratter, déchirer ou saisir des objets selon les espèces (Mullen et Hribar 1988; Murphree et Mullen 1991). Une structure interne, sclérosée, appelée épipharynx, se trouve dans la cavité buccale. L'épipharynx est associé à l'hypopharynx pour constituer l'appareil pharyngé. L'épipharynx est déplacé, d'avant en arrière, par des muscles latéraux et sert à déchiqueter les aliments solides et à faire progresser les aliments vers l'arrière, dans le tractus digestif (Mullen et Murphree 2019). Leur corps est de couleur blanche à translucide et la tête jaune à brune. Le corps comporte souvent une pigmentation caractéristique. Les segments abdominaux et thoraciques ont une taille similaire. La chétotaxie, c'est-à-dire l'arrangement des soies, est généralement discrète, sauf pour quatre paires de soies qui peuvent être visibles à l'extrémité caudale. Elles sont supposées accroître la mobilité de la larve. Une paire de papilles anales, étroites et bifides, ayant un rôle dans l'osmorégulation, peut être présente dans l'anus (Mullen et Murphree 2019).

La pupe est jaune pâle à brun clair ou brun foncé (Figure 8). Elle mesure de 2 à 5 mm de long avec un céphalothorax non segmenté qui possède une paire de cornes respiratoires pouvant porter des épines ou des rides. À ce stade, les insectes possèdent un tégument épineux qui peut être utilisé pour identifier leur espèce (Rutledge-Connelly 2012). Les tubes respiratoires permettant aux formes aquatiques de pendre sous la surface de l'eau, et d'obtenir de l'air pendant la métamorphose au stade adulte. Une poche d'air, sous les ailes en développement, fournit une flottabilité supplémentaire pour maintenir la pupe à la surface de l'eau.

# 6. Comportement et écologie

La plupart des espèces de culicoïdes sont ubiquistes, exophiles, rentrant peu dans les habitations ou les locaux. Cela ne se produit que lorsque les insectes sont extrêmement abondants (Bourdeau 1995). Leur concentration est plus importante au voisinage des zones de développement des immatures, elle se raréfie considérablement au-delà. Au Pays de Galles, Baylis et al. ont comparé les effectifs de culicoïdes capturés dans des pièges posés à l'intérieur et à l'extérieur des bâtiments, avec ou sans présence d'animaux. Les résultats ont montré qu'en mai et juin, en période chaude, le nombre de culicoïdes capturés est, significativement, plus élevé à l'extérieur des bâtiments, qu'à l'intérieur, et plus élevé en présence, qu'en l'absence d'animaux. De plus, le nombre de femelles gorgées est trois à quatre fois plus élevé à l'extérieur, qu'à l'intérieur, en présence d'animaux (Baylis et al. 2010).

En fonction des régions et des climats, l'activité des culicoïdes est saisonnière ou quasi permanente, à l'exception des mois les plus froids (Bourdeau 1995) (Figure 12). La durée minimum d'inactivité semble être de plus de 16 semaines dans la moitié est du pays, de 13 à 16 semaines dans le centre, de cinq à huit semaines dans la moitié ouest, avec moins de quatre semaines pour la Bretagne et le Sud-Ouest.

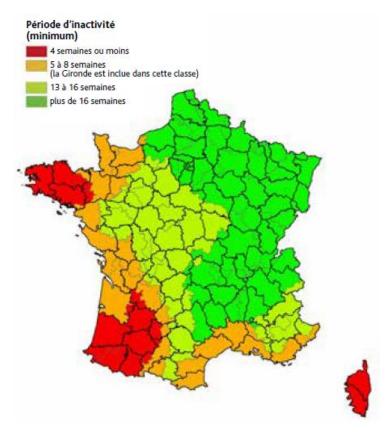


Figure 12: Durée minimale théorique d'inactivité vectorielle par département en France (Baldet et al. 2020)

La reprise de l'activité dépend de la période de remontée des températures qui varie d'une région à l'autre. D'après Belenghien *et al.*, la reprise de l'activité des culicoïdes est constatée début février dans le Sud-Ouest, mi-mars en façade atlantique, fin mars en zone méditerranéenne, début avril dans la moitié ouest du territoire et mi-avril pour le reste du pays. La reprise d'activité la plus tardive se trouve dans le Massif Central avec une reprise d'activité courant mai. Les culicoïdes peuvent être actifs en Corse toute l'année du fait des hivers parfois très doux (Balenghien et al. 2010) (Figure 12). Cela semble le cas, également, dans le Sud-Est du fait du réchauffement climatique.

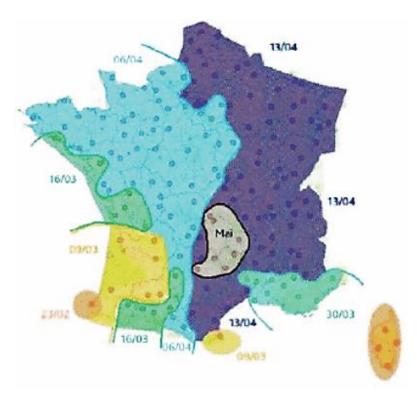


Figure 13: Date de reprise de l'activité des culicoïdes en 2009 en France suivant les départements (Perrin et al. 2012)

Les culicoïdes adultes présentent une activité maximale par temps chaud avec une température supérieure à 10°C, avec peu de vent ou avec de la végétation pour les protéger, à proximité d'eau stagnante et dans les zones à sol argileux. Elle est favorisée par un épisode d'humidité (van Grevenhof et al. 2007). La plupart des culicoïdes ont une activité maximale au crépuscule, après 16h00, restent actifs pendant les premières heures de la nuit et disparaissent peu de temps après le lever du soleil (Riek 1953a). Mais l'activité varie, en réalité, énormément, selon l'espèce, car certaines sont héliophiles (*C. heliophilus* et *C. nubeculosus*), d'autres complétement nocturnes (Henry et Bory 1937). Peu d'espèces sont diurnes. D'autres facteurs peuvent influencer l'activité des culicoïdes : l'intensité lumineuse, les cycles lunaires, l'humidité relative, des changements de pression barométrique et d'autre conditions météorologiques. La vitesse du vent est très importante, au-delà de 2,5 m/s, la plupart des espèces ne tolèrent pas le vent et leur sens de l'orientation est affecté (Mullen et Murphree 2019).

Les culicoïdes adultes se rassemblent en nuages. Ils volent, seulement, à une centaine de mètres de distance de leur gîte de reproduction, pour la plupart des espèces. Une distance de vol de quatre kilomètres a été rapportée pour *C. variipennis* (Lillie et al. 1981). La distance moyenne parcourue par beaucoup de femelles culicoïdes est d'environ deux kilomètres, la distance de vol des mâles est généralement beaucoup plus courte, souvent moins de la moitié de celle des femelles de la même espèce. (Mullen et Murphree 2019). Les culicoïdes pourraient, néanmoins, être transportés passivement par les courants d'air sur des centaines de kilomètres (Halldórdsóttir et Larsen 1991).

# 7. Comportement alimentaire

Les mâles et les femelles se nourrissent du nectar de plantes fleuries, qui leur fournit de l'énergie et augmente leur longévité (Mullen et Murphree 2019). Mais les femelles ont besoin de sang pour la maturation de leurs œufs. Seules les femelles culicoïdes sont hématophages. Elles prennent plusieurs repas de sang au cours de leur vie (Mellor et al. 2000). La fréquence des repas de sang est mal connue et est liée, en partie, au cycle ovarien, lequel peut être modulé par la température. Les repas de sang semblent espacés de quatre jours, en régions tempérées. Le volume du repas de sang est de l'ordre de 0,139 μL pour C. imicola et de 0,410 µL pour *C. zuluensis* (Braverman 1994). Leur spécificité d'hôte varie en fonction des espèces. Certaines espèces ont des préférences d'hôte très fortes alors que d'autres vont se nourrir sur une variété d'hôtes plus large. La plupart se nourrissent sur les mammifères ou les oiseaux. Leur choix se porte, rarement, sur des animaux à sang froid (Bourdeau 1995; Wagner 2013). Les zones de pigûres varient en fonction des espèces (Henry et Bory 1937). Le site d'atterrissage (landing) sur les chevaux et celui des piqûres varient selon les espèces, ce qui pourrait expliquer les localisations des lésions (Bourdeau 2018). Les sites de gorgement préférentiels des culicoïdes sont la crinière à 49,4 % (69,2 % pour C. Pulicaris), les extrémités à 22,7 %, (30 % pour C. nubeculosus), l'encolure à 5,5 % (10 % pour C. Pulicaris), le garrot à 1,1 % (80 % pour *C. punctatus*) (Townley et al. 1984).

La piqûre de la femelle est de type telmophage ou « pool feeding », c'est-à-dire par création d'une petite hémorragie dermique à partir de laquelle le sang est absorbé. La femelle lacère la peau et les capillaires qu'elle contient avec les extrémités dentelées de ses mandibules, provoquant une infiltration de sang dans les tissus environnants. Le sang est ensuite aspiré dans l'intestin, par l'action de la pompe pharyngée (Mullen et Murphree 2019). Par opposition, les moustiques ont une piqûre de type solénophage, c'est-à-dire par ponction directe dans un capillaire ou un petit vaisseau sanguin (Bourdeau 1995). Les femelles sécrètent leur salive dans le derme, au moment de la piqûre, au moyen de glandes salivaires (Figure 14) (Schaffartzik et al. 2012).



Figure 14: (A) Femelle culicoïde (grossissement x 6). La flèche indique la position des glandes

Leur salive contient divers composés destinés à surmonter les barrières physiques de l'hôte formé par le tissu épithélial, kératinisé, et conjonctif. Ces insectes sont également équipés de protéines spécifiques permettant d'inhiber la coagulation (Russell et al. 2009). Après l'alimentation, la femelle chargée de sang vole vers un site abrité, où elle se repose pendant plusieurs jours pendant que ses œufs se développent (Mullen et Murphree 2019).

En général, les culicoïdes sont crépusculaires. Mais ce comportement varie énormément selon l'espèce qui peut être héliophile à nocturne (Bourdeau 2018). Ils piquent, surtout, une heure avant ou après le lever et le coucher du soleil, avec une activité maximale entre 19 et 22 h (Henry et Bory 1937; Mullen et Murphree 2019). Quelques espèces sont, également, actives pendant la journée. Les piqûres surviennent en assez grand nombre, il est en effet possible d'observer de petits nuages formés par les insectes autour des animaux (Bourdeau 1995). Des conditions climatiques particulières, telles qu'une brusque baisse de la luminosité, suite à un passage nuageux massif, peut rendre les populations actives au milieu de l'après-midi (Perrin et al. 2012). Il est possible que dans des zones de forte abondance de *C. obsoletus*, ce culicoïde présente un pic d'activité le matin et dans les heures suivant le coucher du soleil (Viennet 2011).

## 8. Rôle pathogène

## 8.1 Rôle pathogène chez les animaux

Les actions pathogènes des culicoïdes sont diverses. Ils sont notamment à l'origine d'hypersensibilités, allergiques ou non allergiques, induits par les piqûres chez les chevaux, ânes, bovins et ovins (Bourdeau 1995). La mondialisation et le changement climatique suscitent de plus en plus d'inquiétudes quant au risque d'éclosion d'arboviroses en Europe du Nord (Medlock et Leach 2015) (

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Figure réutilisée à partir de l'article « Equine insect bite hypersensitivity: What do we know?» par A. Schaffartzik, E. Hamza, J. Janda, R. Crameri, E. Marti, C. Rhyner publié dans Veterinary Immunology and Immunopathology, volume 147, pages 113-126, Copyright 2012 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5365911029628

Annexe 1). En effet, les culicoïdes sont des vecteurs biologiques de plus de 35 arboviroses dont plusieurs sont d'importance économique majeure tels que la fièvre catarrhale ovine (FCO), la peste équine en Afrique, la maladie hémorragique épizootique des cervidés en Amérique du Nord, la fièvre éphémère bovine (BEF), le virus Akabane et le virus de Schmallenberg (Braverman 1994; Mellor et al. 2000; Rutledge-Connelly 2012). Les vecteurs les plus probables de la FCO et de la peste équine sont *C. pulicaris* et *C. obsoletus* (Satta et al. 2004). Les sérotypes 4 et 8 de la FCO sont considérés comme enzootiques en France qui est en zone réglementée vis-à-vis de cette maladie classée en danger de catégorie 1. La Corse est en zone réglementée pour les sérotypes 1, 2, 4, 7, 16 (Plateforme ESA).

D'autres arbovirus d'importance vétérinaire ont été isolés des culicoïdes même s'ils n'en sont pas considérés comme vecteurs : la Fièvre de Crimée-Congo, la Fièvre de la Vallée du Rift, la méningoencéphalite israélienne des dindes, l'encéphalomyélite vénézuélienne équine et la stomatite vésiculaire du New Jersey (Braverman 1994). Les culicoïdes ont également un rôle de vecteur pour divers nématodes du groupe des filaires, notamment les onchocerques: Onchocerca cervicalis composées de O. reticulata, O. gibsoni et O. gutturosa (Bourdeau 1995) (Annexe 2). Les chevaux en sont les principaux hôtes. La prévalence de O. cervicalis est élevée dans certaines régions des Etats-Unis où jusqu'à 85 % des chevaux âgés sont infectés par ce parasite à New York, au Kentucky. Il en est de même dans les États du Golfe. Les chevaux infectés par O. cervicalis développent différents types de lésions cutanées dont de la dépigmentation, parfois du prurit, une desquamation et une perte de poils (Mullen et Murphree 2019). Les culicoïdes sont également vecteurs de protozoaires parasites du sang des reptiles, des oiseaux et des mammifères. Trois genres sont transmis : Haemoproteus, Hepatocystis et Leucocytozoon (Annexe 3Annexe 3: Protozoaires transmis par les culicoïdes aux animaux dans le monde (Murphree et Mullen 1991)). La plupart sont des parasites aviaires qui ne causent que peu de symptômes à leurs hôtes (Mullen et Murphree 2019).

## 8.2 Rôle pathogène chez les humains

Concernant les humains, les culicoïdes provoquent des piqûres irritantes et douloureuses. En raison de leur petite taille, ces insectes sont difficiles à voir et leurs piqûres sont souvent imputées aux moustiques. Les réactions consistent, généralement, en une sensation, localisée, de piqûre ou de brûlure, avec un inconfort qui dure, généralement, de quelques minutes à quelques heures (Mullen et Murphree 2019). Via leurs piqûres, les culicoïdes peuvent transmettre des virus et des nématodes aux humains. En Amérique, Centrale et du Sud, en Afrique, Occidentale et Centrale, et dans certaines îles des Caraïbes, ces insectes transmettent trois espèces de filaires : *Mansonella ozzardi* en Amérique du Nord, *Mansonella perstans* en Afrique et Amérique du Sud et *Mansonella streptocerca* en Afrique. Ils parasitent les humains, causant une maladie connue sous le nom de mansonellose (Rutledge-Connelly 2012). Dans cette maladie, les microfilaires se trouvent dans la circulation sanguine, la peau, les cavités pleurales, péricardiques et péritonéales et dans le mésentère. La maladie est, souvent, asymptomatique mais elle peut, également, causer des symptômes

variés tels qu'une fièvre, des vertiges, des myalgies, des arthralgies, des manifestations neuropsychiatriques, un prurit, une éruption cutanée, des nodules contenant les vers adultes dans la conjonctive ou les paupières, une lymphadénopathie, un lymphædème récurrent des membres, une douleur abdominale sévère ou des troubles endocriniens (Orphanet). Quant au virus Oropouche, il est le seul agent viral d'importance transmis aux humains par les culicoïdes. Le vecteur principal est *C. paraensis*. Il est principalement retrouvé au Brésil. Il cause une maladie fébrile, aiguë, non mortelle, avec des douleurs musculaires et articulaires qui durent entre deux et cinq jours (Mullen et Murphree 2019).

## 9. Les autres insectes impliqués dans la DER

Les culicoïdes sont les agents principaux de la DER mais il semble que d'autres insectes peuvent en être responsables, même en l'absence de culicoïdes (Bourdeau 2018). Des sensibilisations ont été démontrées vis-à-vis des piqûres d'autres insectes dont les moustiques (culicidés), les taons et chrysops (tabanidés), les mouches (muscidés), les stomoxes et les simulies (Anderson et al. 1988; Vrins 1992; Lebis et al. 2002). L'implication de ces insectes a été démontrée par des réactions intradermiques positives ou une libération de sulfidoleukotriène *in vitro* plus fréquentes chez les chevaux atteints de DER que chez les chevaux contrôle (Baker et Quinn 1978; Braverman et al. 1983; Fadok et Greiner 1990; Perris 1995; Mullens et al. 2005; Baselgia et al. 2006).

Simulium vittatum est présent en Islande (Jóhannsson 1988), mais les chevaux ne présentent pas de dermatite estivale récidivante dans ce pays. La sensibilisation à cet insecte et aux autres insectes cités ci-dessus est donc très probablement secondaire à celle à Culicoides spp. et explicable par une réaction croisée entres les protéines salivaires des insectes (Schaffartzik et al. 2012). Le phénomène de réaction croisée se produit lorsque des anticorps, initialement formés contre un allergène, reconnaissent une protéine similaire provenant d'une autre source. Par exemple, la protéine antigène 5-like de S. vittatum (Sim v 1) et C. nubeculosus (Cul n 1) partagent une identité séquentielle de 48 % (Schaffartzik et al. 2010). Toutefois, cette réaction croisée explique que le cheval sensibilisé présente des lésions aux deux insectes mais il reste à expliquer pourquoi la piqûre de S. vittatum n'induit aucune réaction quand elle est seule et en induit une si le cheval est, déjà, sensibilisé à C. nubeculosus. Immunologiquement, la réaction croisée marche dans les deux sens et ne tient pas compte de la chronologie des sensibilisations.

Les *Haematobia* (*Muscidae*) pourraient induire une dermatose ventrale focale (Anderson et al. 1988). Les taons et les chrysops, dont les piqûres sont douloureuses, pourraient aussi induire des réactions d'hypersensibilité responsables d'une dermatose prurigineuse, essentiellement, des membres (Fadok 1995).

# 10. Les allergènes impliqués dans la DER

La DER est une dermatose déclenchée par une allergie aux antigènes salivaires de

plusieurs insectes, principalement des culicoïdes (Braverman et al. 1983; Ferroglio et al. 2006; Hellberg et al. 2006; van der Meide et al. 2012; Bourdeau 2018). Ces allergènes sont des protéines des fluides salivaires injectés dans le derme du cheval lors du repas de sang de la femelle (Schaffartzik et al. 2012).

Plusieurs études ont identifié les culicoïdes comme une source d'allergènes cliniquement pertinente en démontrant la réactivité des tests cutanés et la mesure des IgE spécifiques aux allergènes dans le sérum des chevaux atteints de DER (Braverman et al. 1983, 1983; Anderson et al. 1993; Ferroglio et al. 2006; Hellberg et al. 2006). En effet, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Union internationale des sociétés immunologiques, une protéine est considérée comme un allergène lorsqu'elle provoque une réponse immune spécifique, d'anticorps IgE, chez, au moins, cinq individus (Larsen et Lowenstein 1996). Un allergène se définit comme l'antigène qui donne lieu à une réaction d'hypersensibilité immédiate (Male et al. 2007).

Les chevaux réagissent à toutes les espèces de culicoïdes lors des tests intradermiques même s'ils n'ont, auparavant, été exposés qu'à certaines d'entre elles. Dans une étude menée en Colombie-Britannique, au Canada, six chevaux ont reçu une injection intradermique d'extraits de deux culicoïdes autochtones et de quatre culicoïdes d'autres continents, auxquels ils n'avaient jamais été exposés, et ont développé une réaction intradermique positive à tous les extraits (Anderson et al. 1993). Ceci suggère fortement l'existence d'allergènes communs pour l'ensemble du genre *Culicoides spp.* (Braverman et al. 1983). Mais la définition moléculaire des allergènes en cause n'en est qu'à ses débuts (Schaffartzik et al. 2012). Des approches protéomiques<sup>7</sup> des extraits de glandes salivaires ont révélé plusieurs allergènes candidats causant l'hypersensibilité aux culicoïdes (Tableau II).

Tableau II: Allergènes candidats de la salive des culicoïdes (D'après Schaffartzik et al. 2012; Wagner 2013)

Allergène	Taille (kDA)	Homologie	Référence
Cul s 1	68,6	Maltase	(Langner et al. 2009)
Cul n 1	25,4	Protéine antigène 5-like	(Schaffartzik et al. 2010)
Cul n 2	46,7	Hyaluronidase	
Cul n 3	44,6	Endopeptidase putative cystéine	
Cul n 4	17,5	Protéine salivaire sécrétée	
Cul n 5	45,7	Protéine salivaire secrétée	
Cul n 6	16,9	Protéine salivaire secrétée	(Sabaffartzik at al.)
Cul n 7	20,9	Protéine salivaire inconnue	(Schaffartzik et al.)
Cul n 8	68,7	Maltase	
Cul n 9	15,5	Protéine salivaire relative au peptide D7	
Cul n 10	47,8	Protéine salivaire sécrétée	
Cul n 11	30,1	Trypsine	

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Protéomique : Etude de l'ensemble des peptides et des protéines codées par un génome à un instant donné et dans un environnement spécifique (Baudin 2010).

Les allergènes les plus fréquemment identifiés sont la maltase de *Culicoides sonorensis* (Cul s 1) qui est une enzyme impliquée dans la digestion du repas sucré, puis les protéines du complexe D7, un groupe de petites protéines salivaires encore non classées, et la hyaluronidase de *Culicoides nubeculosus* (Cul n 2) et de *Culicoides obsoletus* (Cul o 2) (Langner et al. 2007, 2009; Wilson et al. 2008; Russell et al. 2009; Schaffartzik et al.). Les extraits de glandes salivaires de *C. nubeculosus* contiennent jusqu'à 10 bandes de protéines liant les IgE, allant de 12 à 75 kDa, reconnues par 93 % des chevaux présentant une hypersensibilité aux piqûres d'insectes, mais seulement par 7 % des chevaux en bonne santé (Scott et Miller 2003; Hellberg et al. 2006, 2009; Wilson et al. 2008).

Certaines analogies ont été observées entre les allergènes des glandes salivaires et les familles de protéines provoquant une allergie chez les humains. Cul n 1 et Sim v 1 ont une séquence homologue à l'antigène 5 de la salive des guêpes qui est un allergène majeur des venins de la famille des vespidés (Schaffartzik et al. 2010). Cul n 2 est une hyaluronidase qui est un allergène majeur dans l'allergie au venin d'abeille (Marković-Housley et al. 2000). Enfin, il a été démontré que la maltase (Cul s 1; Cul n 8) provoque des réactions allergiques chez les humains (Schaffartzik et al.).

Des analyses par western-blot<sup>8</sup> ont également révélé la présence de protéines liant les IgE dans des extraits de glandes salivaires de *Simulium vittatum* (Hellberg et al. 2009). Les allergènes de *S. vittatum* lient probablement les IgE des chevaux atteints de DER en raison de la réactivité croisée avec les allergènes de Culicoïdes, comme démontré pour Cul n 1 et Sim v 1 (Schaffartzik et al. 2012).

Tableau III: Allergènes de *S. vittatum* associés à l'hypersensibilité aux piqûres d'insectes (D'après Schaffartzik et al. 2012)

Allergène	Taille (kDa)	Homologie	Référence
Sim v 1	30,1	Antigène 5-like	(Schaffartzik et al. 2009, 2010)
Sim v 2	9,6	Inhibiteur de la protéine de Kunitz	
Sim v 3	28	α-amylase	
Sim v 4	26	α-amylase	

# E. Diagnostic

# 1. Commémoratifs et anamnèse

Il n'existe actuellement aucun test diagnostique simple permettant le diagnostic de DERE, qu'elle soit due aux culicoïdes ou à d'autres insectes. Le diagnostic de la DERE repose sur les commémoratifs, l'anamnèse, l'examen clinique et est confirmé par la réponse à

<sup>8</sup> Technique du Western-blot : Technique qui implique la séparation des protéines par électrophorèse sur gel, leur transfert à une membrane, et l'immuno-détection sélective d'un antigène immobilisé (Hnasko et Hnasko 2015)

l'épreuve de soustraction aux piqûres d'insectes, si celle-ci permet, réellement, d'empêcher toute piqûre (Bourdeau 2018) (Annexe 4). La DER doit être différenciée des autres dermatoses, initialement prurigineuses, chroniques, saisonnières, touchant la crinière, la queue ou la face ventrale du tronc. Certains éléments, des commémoratifs et de l'anamnèse, peuvent orienter fortement vers cette maladie : la région d'habitat du cheval ou la présence de culicoïdes dans l'environnement, une saisonnalité marquée de la maladie, un cheval importé d'Islande, un historique familial, un cheval âgé de plus de deux ans. Les caractéristiques cliniques du prurit (initial, augmentant progressivement en intensité) et la distribution des lésions sont relativement univoques. En effet, l'évolution d'une dermatose primitivement prurigineuse, touchant la crinière, le garrot et la croupe est particulièrement évocatrice de la dermatite estivale récidivante.

## 2. Examen dermatologique et diagnostic différentiel

Un examen clinique, général et dermatologique du cheval est indispensable puisque le diagnostic repose, essentiellement, sur cet examen. Le cheval doit être examiné dans un endroit bien éclairé afin d'identifier d'éventuels parasites mais aussi de caractériser les lésions avec précision (Curnow 2020).

Le prurit est le second motif de consultation en dermatologie équine, juste après la présence de néoformations (Pin 2008). Certains auteurs suggèrent que les seuls examens complémentaires à mettre en œuvre sont ceux nécessaires au diagnostic différentiel (Pin 2008). Les dermatoses prurigineuses sont nombreuses mais le diagnostic différentiel n'inclut que les dermatoses, initialement prurigineuses, chroniques, saisonnières, affectant la crinière, la queue ou la face ventrale du tronc, c'est-à-dire certaines ectoparasitoses, la prolifération bactérienne de surface ou de *Malassezia*, la folliculite – furonculose, en particulier lorsqu'elle atteint le tronc et la crinière (Annexe 5).

Des examens directs, c'est-à-dire ne nécessitant aucune coloration, peuvent être réalisés dès la première consultation :

- Brossage : Cet examen permet la recherche des ectoparasites vivant à la surface de la peau. Le pelage est brossé, vigoureusement, à rebrousse-poil, à la main ou avec une brosse, les débris étant récoltés sur une feuille de papier placée sous la zone de brossage. Le matériel récolté est placé dans un pot à prélèvement puis réparti sur des lames porte-objets (Panzuti 2018). L'échantillon est ensuite observé au grossissement 40 ou 100 avec le diaphragme fermé.
- Test à la cellophane adhésive (ou « Scotch test ») : Cet examen peut remplacer le brossage afin d'identifier des ectoparasites sur la peau. Il permet de rechercher des poux, des thrombiculidés, les acariens responsables de la gale chorioptique ou psoroptique, ou *Dermanyssus gallinae* (Panzuti 2018). Dans les cas de prurit de la queue ou de la zone périanale, il est impératif de prélever la zone périanale avec du ruban adhésif afin d'identifier des œufs d'oxyures (Reinemeyer et Nielsen 2014). Après avoir écarté les poils, un morceau de cellophane adhésive (Scotch®) est pressé contre la peau, plusieurs fois de suite, à plusieurs

endroits différents, puis appliqué sur une lame porte-objet comportant une goutte d'huile minérale (Panzuti 2018). L'échantillon est ensuite examiné, diaphragme fermé, au grossissement 40, 100 et 250, pour identifier les parasites.

- Raclage cutané: Réalisé jusqu'à la rosée sanguine avec une lame de scalpel émoussée, il permet de récolter les ectoparasites vivant à la surface de la peau et, surtout, dans l'épaisseur de l'épiderme: *Chorioptes sp., Psoroptes sp., Sarcoptes scabiei, Pelodera sp.* et *Thrombicula autumnalis* (Panzuti 2018). L'examen microscopique est réalisé diaphragme fermé, au grossissement 40, en balayant la lame de manière systématique.
- Trichogramme : Ce prélèvement permet de confirmer que les poils sont fracturés et de chercher des lentes.

Des examens cytologiques, c'est-à-dire nécessitant une coloration, peuvent être réalisés. Un exsudat ou du pus peuvent être prélevés par un calque cutané, sur lame ou sur morceau de ruban adhésif. Les prélèvements sont séchés à l'air libre, puis colorés avec un kit de coloration rapide de type RAL 555® (Panzuti 2018), et examinés au microscope avec l'objectif à immersion (grossissement 1000) avec le diaphragme ouvert. Cette technique est utile pour réaliser le diagnostic d'une prolifération bactérienne de surface, d'une prolifération de *Malassezia* ou d'une folliculite/furonculose. Des biopsies cutanées pour un examen histopathologique peuvent, également, être faites.

## 3. Examen histopathologique

L'histologie n'est pas pathognomonique du diagnostic de l'hypersensibilité aux culicoïdes. Elle permet seulement de confirmer l'inflammation cutanée. Cet examen doit être interprété avec l'anamnèse et l'examen clinique de l'animal, car il est, au mieux, compatible avec la DER (Pin 2008).

La biopsie doit être réalisée le plus tôt possible suite à l'apparition de la maladie afin d'éviter les altérations dues à la chronicité. Les glucocorticoïdes pouvant modifier l'aspect des lésions microscopiques, il est conseillé de stopper le traitement, au moins, 15 jours avant la réalisation des biopsies. Les infections, bactériennes ou fongiques, peuvent également modifier l'aspect de la dermatose, il est donc conseillé d'éliminer toute infection avant le prélèvement avec un traitement antibiotique ou antifongique (Panzuti 2018).

Les poils doivent être coupés aux ciseaux avant la biopsie afin qu'ils ne s'emmêlent pas dans la suture. Lorsque les prélèvements concernent le tronc, une anesthésie locale suffit, à la dose de 1 à 2 ml de lidocaïne, par site, injectés dans le tissu sous-cutané du site de biopsie. Il est conseillé de réaliser au minimum trois prélèvements ou un prélèvement par type de lésion et d'emporter toute l'épaisseur de la peau. Un trépan à biopsie, d'une taille minimale de 6 mm, est habituellement utilisé. Il est appliqué sur la zone choisie et tourné, toujours dans le même sens, jusqu'à atteindre le tissu sous-cutané. La biopsie est alors saisie avec une pince, par sa partie profonde pour ne pas endommager le derme et l'épiderme, l'attache profonde est coupé avec des ciseaux, puis la biopsie est doucement roulée sur une compresse afin

d'éliminer le sang et plongée, rapidement, dans un pot de formol (Panzuti 2018).

En comparaison d'une coupe histologique d'un cheval sain (Figure 15) cet examen montre une dermatite périvasculaire, superficielle, riche en polynucléaires éosinophiles et en lymphocytes (Figure 16). L'immunohistochimie ne permet, le plus souvent, que de caractériser les lymphocytes T CD4+, accompagnés de quelques LT CD8+ (Riek 1953a; Kleider et Lees 1984; Anderson et al. 1988; Fadok et Greiner 1990; Kurotaki et al. 1994; van der Haegen et al. 2001). La dermatite est, également, hyperplasique car l'épiderme est épaissi avec, parfois, une hyperkératose, orthokératosique<sup>9</sup> ou parakératosique<sup>10</sup>, une spongiose<sup>11</sup>, et le développement de crêtes épidermiques<sup>12</sup> (Anderson et al. 1988; Kurotaki et al. 1994; Fadok 1995; Cvitas et al. 2020b). Le derme est congestif et une fibrose peut se développer (Bergvall 2013). Une nécrose de l'épiderme peut être observée pendant la phase chronique (Oliveira Filho et al. 2012) (Kleider et Lees 1984).

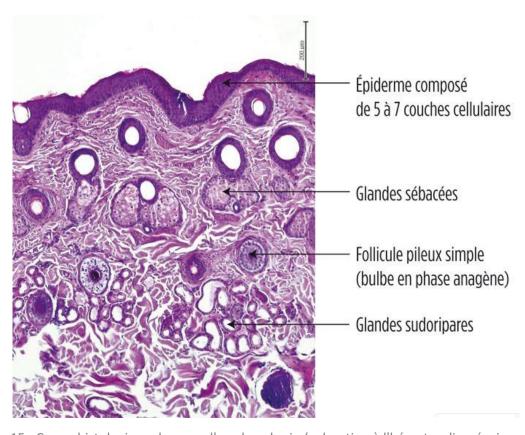


Figure 15 : Coupe histologique de peau d'un cheval sain (coloration à l'hématoxyline-éosine, grossissement x 100) (Photo : VetAgro Sup, unité dermatologie)

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup>Hyperkératose orthokératosique : Epaississement de la couche cornée de l'épiderme avec des squames anucléés (dermato-info.fr)

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup>Hyperkératose parakératosique : Cellules de la couche cornée à la surface de la peau ayant conservé leur noyau, qu'elles auraient dû perdre. Il en résulte la formation de squames plus ou moins épaisses (Universalis.fr)

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup>Spongiose: Œdème épidermique intercellulaire (Universalis.fr)

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup>Crètes épidermiques : saillies de l'épiderme dans le derme

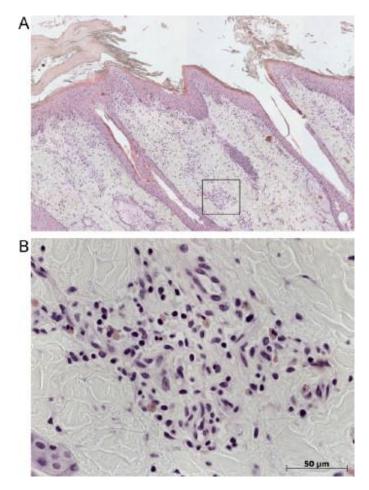


Figure 16 : Biopsie cutanée d'un cheval atteint de DER. (A) Hyperkératose et dermatite périvasculaire et interstitielle (grossissement x 40). (B) Infiltration de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes (Grossissement x 40) (Schaffartzik et al. 2012)<sup>13</sup>

Une grande quantité de mastocytes, positifs à la tryptase, est observée dans le derme superficiel et les papilles dermiques<sup>14</sup>, ainsi que de cellules portant des CMH de classe II, probablement des cellules présentatrices d'antigène, cellules de Langerhans, dans l'épiderme, et cellules dendritiques dermiques (Kurotaki et al. 1994; Bergvall 2013).

Des excoriations sont présentes. Ce sont des érosions ou des ulcères couverts de croûtes séro-sanguines, avec, parfois, des colonies bactériennes. De plus, des images de folliculite murale éosinophilique, parfois nécrosante et des granulomes éosinophiles ont été signalées (Bergvall 2013).

# 4. Tests d'allergie

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup>Figure réimprimée à partir de l'article « Equine insect bite hypersensitivity: What do we know?» par A. Schaffartzik, E. Hamza, J. Janda, R. Crameri, E. Marti, C. Rhyner publié dans Veterinary Immunology and Immunopathology, volume 147, pages 113-126, Copyright 2012 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5365911029628

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup>Papilles dermiques: Petites protubérances du derme, qui s'intercalent avec les crêtes épidermiques. (Encyclopédie.fr)

#### 4.1 Intradermoréaction

Des tests cutanés, intradermiques, sont, parfois, utilisés afin d'identifier les allergènes auxquels l'animal est sensibilisé. Les résultats des tests doivent être interprétés à la lumière de la clinique. Ils ne donnent une indication que si l'animal est, cliniquement, allergique puisque de nombreux chevaux sains ont des tests cutanés positifs, ayant été sensibilisés par les piqûres d'insectes qu'ils subissent. Ces tests sont considérés comme une méthode de dépistage plus spécifique que les dosages d'IgE pour l'identification de l'allergène lors d'allergie immédiate, médiée par des IgE, chez l'homme et chez l'animal (Wilkołek et al. 2019). L'intradermoréaction (IDR) consiste à injecter, dans le derme, une petite quantité d'un allergène. Lorsque des IgE spécifiques de l'allergènes sont présents à la surface des mastocytes, ceux-ci sont activés et dégranulent, libérant des médiateurs inflammatoires, dont l'histamine, qui provoque un érythème cutané et une papule œdémateuse (Bergvall 2013). La papule est due à l'extravasation du sérum des capillaires cutanés, qui est un effet direct de l'histamine (Male et al. 2007). Un test cutané positif indique, donc, que le cheval a des IgE, spécifiques de l'allergène, fixés sur ses mastocytes cutanés.

Afin d'éviter les interférences avec le résultat du test, les chevaux ne doivent pas avoir reçu d'antihistaminiques dans les sept jours, ni de glucocorticoïdes dans les 14 jours précédant le test (Bergvall 2013). Le site d'injection le plus utilisé est l'une des faces latérales de l'encolure (Figure 17).



Figure 17 : Test d'intradermoréaction sur l'encolure d'un cheval (Craig 2011)

La zone choisie est tondue. Un crayon marqueur est utilisé pour indiquer les sites d'injection, situés à, environ, 5 cm les uns des autres, des allergènes et des contrôles, négatif et positif, respectivement une solution saline et une solution d'histamine à une dilution d'1/1000 ou 1/100 000. Les allergènes sont injectés à un volume identique : environ 0,05 à 0,1 ml (Bourdeau 1995), avec une aiguille de 25G. Les lectures sont effectuées à 20 minutes et 1 heure (voire 4 heures) par un score de palpation et une mesure du diamètre des papules formées (Bourdeau 2018). La formation d'une papule au site d'injection d'un allergène est

comparée à la solution saline (témoin négatif) et à la réaction d'histamine (témoin positif), par la taille et la turgescence à la palpation (Bergvall 2013). Le diamètre de la papule est noté de façon semi-quantitative et la fermeté de la papule est évaluée en utilisant une échelle de 0 à +++ comme proposé par Lebis (Lebis, Bourdeau, Marzin-Keller 2002) : 0 correspond à une réaction non palpable, +/- une réaction très plate avec un contour mal défini, + une réaction à peine palpable, ++ une réaction avec un épaississement marqué, +++ une réaction avec le même épaississement que l'histamine de référence (Figure 18).



Figure 18 : Multiples réactions de test intradermique sur un cheval atteint de DER (Craig 2011)

Le moment de lecture idéal de la réaction n'est pas complétement déterminé. La plupart des chevaux ont un pic de réaction entre 20 et 30 minutes mais certains ne réagissent qu'après 24 heures, il s'agit souvent des cas les plus sévères (Bergvall 2013). La réaction immédiate persiste environ deux à quatre heures (Bourdeau 1995). De petites plages cutanées hémorragiques peuvent résulter de l'injection intradermique et ne doivent pas être confondues avec un érythème (Bergvall 2013). L'apparition de papules ne peut être que due qu'à des faux positifs, induits par la concentration et le volume trop élevés des allergènes. Pour dépister des IgE, chez l'homme, seuls les prick tests sont utilisés, c'est-à-dire qu'une goutte d'allergène est déposée sur la peau et une piqûre du site, à l'aide d'un stylet très fin, est faite, ne laissant pénétrer qu'une quantité infime d'allergène. La pertinence des intradermoréactions utilisées chez l'animal est à étudier.

En effet, plusieurs études ont montré que les tests disponibles ont une faible sensibilité et une faible spécificité et ne sont pas standardisés (Frey et al. 2008; Wilkołek et al. 2019). La lecture et l'interprétation des tests sont délicates avec un risque important de faux positifs ou de faux négatifs (Scott et Miller 2003; Ferroglio et al. 2006; Petersen et Schott 2009; Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan et al. 2009). Les allergènes disponibles sont souvent réalisés à partir d'extraits bruts d'insectes, mais dont la teneur en allergènes n'a pas été normalisée (Braverman et al. 1983; Quinn et al. 1983; Anderson et al. 1993; Ferroglio et al. 2006; Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan et al. 2009). Ils contiennent, donc, en plus des antigènes salivaires, présents en concentrations inconnues, de nombreuses autres protéines possiblement irritantes, des glucides et des substances de faible poids moléculaire comme

l'histamine ou des composés immunosuppresseurs (Schmid-Grendelmeier et Crameri 2001; Lebis et al. 2002; Morris et Lindborg 2003; Morgan et al. 2007). Chaque individu peut réagir sélectivement à une ou plusieurs protéines différentes dans l'extrait testé et ainsi provoquer un résultat faussement positif et diminuer la spécificité du test (Male et al. 2007). De plus, une étude a montré que les extraits disponibles aux Etats-Unis sont utilisés à des concentrations trop importantes lors d'intradermoréaction (Morris et Lindborg 2003).

Les résultats faux positifs peuvent être dus à une réponse inflammatoire, innée, aux facteurs présents dans les extraits de culicoïdes tels que les protéases qui pourraient déclencher directement la dégranulation des mastocytes en activant les récepteurs PAR (*Protease activated receptor*) ou la chitine, des exosquelettes d'arthropodes, qui, sous une forme de grande masse moléculaire, peut avoir des effets inflammatoires (Morris et Lindborg 2003; Spaterna et al. 2006; Wagner et al. 2009). Les résultats faux positifs peuvent aussi être causés par une réaction croisée avec des antigènes glucidiques, connus pour causer des faux positifs lors des tests intradermiques chez l'homme (Reese et al. 2007; Holzweber et al. 2013; Roy et al. 2013). Les chevaux atteints d'une forme modérée de DER ont des résultats faussement négatifs (Halldorsdottir et al. 1989). L'utilisation d'allergènes purifiés (protéines de la salive) permettrait d'augmenter cette spécificité (Scott et Miller 2011b). Les faux positifs peuvent, également, être dus à la concentration et au volume injecté, trop importants, des solutions d'allergènes.

Une condition à la pertinence des tests cutanés est de disposer des allergènes des insectes de la région où vivent les chevaux. En effet, les chevaux présentant une DER sont mieux différenciés des chevaux sains en utilisant des antigènes préparés à partir de culicoïdes indigènes. Or, l'absence d'extraits standardisés de culicoïdes, de différentes régions du globe, disponibles dans le commerce, empêche la réalisation des tests cutanés (Pin 2008; Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan et al. 2009). Ceci empêche, non seulement la réalisation des tests, mais aussi une désensibilisation spécifique (Kolm-Stark et Wagner 2002; van der Rijt et al. 2008; Wilson et al. 2008; Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan et al. 2009).

Enfin, des injections comparatives d'allergènes, des deux côtés de l'encolure du même cheval ont montré que les mastocytes sont inégalement répartis dans la peau (Hampel 2007). Toutefois, cette répartition inégale n'a jamais été rapportée, histologiquement. Par contre, une étude récente a montré que la concordance des résultats des IDR, faites des deux côtés de l'encolure, était très mauvaise (Van Damme et al. 2020).

La commercialisation de solutions normalisées d'allergènes, sans contamination de protéines non pertinentes ou irritantes, des différents espèces d'insectes, en particulier des culicoïdes, responsables de la DER dans les différents parties du monde, améliorera, probablement, l'identification des allergènes en cause (Bergvall 2013).

## 4.2 Dosage des IgE sériques totales

Le dosage des IgE sériques totales ne permet pas de distinguer les chevaux sensibilisés mais non allergiques, de ceux allergiques (Scharrenberg et al. 2010; Bourdeau 2018). En effet, les concentrations sériques totales d'IgE des chevaux présentant une hypersensibilité aux piqûres d'insectes ne sont pas significativement différentes de celles des chevaux sains (Wagner et al. 2003; Langner et al. 2008; Wagner 2009). Cela s'explique par le fait que les chevaux sains sont piqués aussi souvent par les culicoïdes que les chevaux avec une DER (van der Rijt et al. 2008) et se sensibilisent, avec une production importante d'IgE, sans pour autant développer de signes cliniques d'allergie. Les chevaux sains peuvent donc montrer des niveaux de sensibilisation et donc d'IgE aussi élevés que les chevaux atteints de DER (Wagner et al. 2008).

Cependant, des écarts de résultats ont été constatés entre différentes études. En 2003, une étude n'a décrit aucune différence dans la concentration totale en IgE entre des chevaux sains et des chevaux allergiques aux piqûres de culicoïdes (Wagner et al. 2003), alors qu'une autre a constaté une différence entre les deux groupes étudiés (Wilson et al. 2006) qui pourrait être due à une influence environnementale ou à des charges parasitaires différentes entre les deux groupes (Wagner et al. 2008). En effet, il a été démontré que les concentrations sériques d'IgE sont influencées par l'endoparasitisme (Hamza et al. 2010). Ensuite, deux études ont montré des niveaux significativement plus élevés d'IgE sériques totales chez les chevaux islandais importés présentant une hypersensibilité aux culicoïdes que chez les sujets sains (Wilson et al. 2006; Wagner 2009). Mais cette différence n'a pas été démontrée dans d'autres races ou chez des chevaux nés hors d'Islande (Hellberg et al. 2006; Hamza et al. 2010). Enfin, la période d'analyse peut également influencer le résultat puisque d'après Taszkun et al., la détermination des IgE pendant la saison hivernale asymptomatique peut entraîner de faux résultats (Taszkun et al. 2014).

L'ensemble de ces données montre qu'il est impossible de faire le diagnostic d'une DER par le dosage des IgE totales, car cela ne permet pas de séparer les chevaux sensibilisés, sains, des chevaux allergiques.

## 4.3 Dosage des IgE sériques spécifiques

Le dosage des IgE sériques spécifiques de différents insectes est proposé par certains laboratoires, notamment dans le but de pratiquer une immunothérapie spécifique d'allergène par la suite. La sensibilité et la spécificité de ces dosages sont faibles même si leur spécificité est augmentée par l'utilisation de la protéine recombinante de la chaîne alpha du récepteur de haute affinité des IgE (rFcɛRlɑ) (Pin 2008). Aucune corrélation n'existe entre la sévérité clinique de la DER et le taux des IgE spécifiques (Fettelschoss-Gabriel et al. 2018). Les pièges possibles à considérer avec ces types de tests sont de savoir si la méthode de test détecte spécifiquement les IgE, et non les IgG, et si des allergènes pertinents ont été utilisés. En effet, les concentrations sériques relativement élevées d'IgG par rapport à celles des IgE peuvent interférer avec les dosages (Morgan et al. 2007; Langner et al. 2008).

Dans une étude de Hellberg et al., en 2006, la quantité moyenne des IgE spécifiques des culicoïdes était moindre dans le sérum de cheval sain que dans le sérum de cheval atteint de DER (Hellberg et al. 2006). Toutefois, les chevaux cliniquement sains possèdent, souvent, temporairement, des concentrations élevées d' IgE spécifiques d'allergènes d'insectes (Wagner 2016). Le dosage des IgE spécifiques ne permet pas le diagnostic de DER.

#### 4.4 Tests sérologiques avec des allergènes recombinants

Pour pallier à l'hétérogénéité des sources d'allergènes et pour augmenter la pertinence des tests sériques, l'utilisation d'allergènes recombinants se développe. Une protéine est qualifiée de recombinante lorsqu'elle est produite, *in vitro*, par une cellule dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Ce processus consiste à isoler l'ADN de la protéine, à utiliser un vecteur transportant le gène d'intérêt dans une cellule hôte qui synthétisera la protéine grâce au gène inséré dans son génome. La dernière étape est d'extraire la protéine de la cellule hôte dans laquelle elle a été produite (Casset 2011). La plupart des allergènes recombinants disponibles sont exprimés dans un système procaryote bactérien (*Escherichia coli*) en raison de sa croissance rapide, de son faible coût d'entretien et de sa génétique bien connue. L'utilisation des allergènes recombinants permet la détermination quantitative des IgE spécifiques des différents allergènes moléculaires et d'identifier, précisément, les allergènes responsables de la maladie pour chaque patient.

Les allergènes recombinants présentent certains avantages par rapport aux extraits allergéniques bruts : ils sont bien caractérisés, au niveau moléculaire et immunochimique, leurs qualités pharmaceutiques sont constantes, ils sont hautement purifiés et faciles à standardiser, ils permettent une utilisation en diagnostic et en thérapeutique et il permettent de ne pas devoir prélever de culicoïdes dans l'environnement pour préparer les extraits de corps entier (Schmid-Grendelmeier et Crameri 2001).

En dermatologie équine, pour le diagnostic de la DER, plusieurs allergènes ont été identifiés et produits sous forme de protéines recombinantes. La maltase de *C. sonorensis* a été produite sous forme de protéines recombinante (Cul s 1) via le système d'expression de baculovirus (Langner et al. 2009). En 2010, 11 allergènes recombinants de glandes salivaires de *C. nubeculosus* ont été produits et appelés Cul n 1 à Cul n 11. La prévalence de la sensibilisation à ces allergènes, analysée par ELISA, variait de 13 à 56,5 % selon l'allergène testé (Schaffartzik et al.). Tous les allergènes recombinants de *C. nubeculosus*, à l'exception de Cul n 6 et Cul n 11, pour lesquels aucun cheval n'a eu de réaction cutanée, ont provoqué des réactions cutanées, claires et immédiates, après injection intradermique à des chevaux affectés, mais aucune chez des sujets sains (Schaffartzik et al. 2010 ; 2011). Les allergènes recombinants de *S. vittatum* ont été reconnus par 20 à 60 % des sérums de chevaux atteints de DER (Schaffartzik et al. 2011). Enfin, sept allergènes provenant de *C. obsoletus* (Cul o 1-Cul o 7) ont été récemment identifiés et exprimés dans *Escherichia coli* (Meide et al. 2013). Ils ont tous été reconnus par les IgE du plasma de chevaux atteints de DER et ont été capables d'induire une réaction d'hypersensibilité immédiate dans leur peau. Ces allergènes

recombinants pourraient être intéressants dans le futur pour l'immunothérapie.

## 4.5 Tests dynamiques de dégranulation in vitro

L'intradermoréaction nécessite de réaliser une tonte ainsi que plusieurs injections dans l'encolure, ce qui peut être mal vécu par certains chevaux ainsi que par les propriétaires pour des raisons esthétiques. Un test de remplacement existe mais n'est pas encore disponible sur le marché. Il s'agit du test dynamique de dégranulation des leucocytes du sang périphérique et principalement des basophiles. Ce test est effectué *in vitro* sur un échantillon de sang, sur EDTA. Ce test mime la réaction immunitaire qui se produit *in vivo* après l'exposition d'un individu à un allergène, qui en conséquence lie des IgE spécifiques d'allergènes à des récepteurs IgE à haute affinité sur les basophiles et les mastocytes. Ce phénomène induit la libération immédiate de substances inflammatoires stockées dans ces cellules : l'histamine et des leucotriènes (Wagner et al. 2008). Durant ce test *in vitro*, les basophiles du cheval sont mis en contact avec des allergènes et la libération de l'histamine et des leucotriènes est mesurée (Marti et al. 1999; Langner et al. 2008; Wagner et al. 2008).

Un groupe de chercheurs a démontré que l'incubation de leucocytes sanguins périphériques, de 147 chevaux atteints de DER et de 153 témoins sains, avec des extraits de *Culicoides nubeculosus* a provoqué la libération de leucotriènes chez plus de 78 % des chevaux affectés contre seulement 3 % des sujets témoins (Baselgia et al. 2006). Dans une seconde étude, menée sur les sangs de 33 chevaux atteints de DER et 20 chevaux cliniquement sains, stimulés avec des extraits d'allergènes de culicoïdes, la libération d'histamine a été rapportée comme significativement plus élevée chez les chevaux malades que chez les chevaux sains. Mais de l'histamine a également été libérée chez les chevaux cliniquement sains. Ce test est donc peu indiqué pour distinguer les animaux allergiques de ceux qui ne le sont pas, car il existe un risque de faux positif (Langner et al. 2008; Wagner et al. 2008). Une difficulté majeure est d'envoyer du sang sur EDTA, sous couvert du froid et suffisamment rapidement pour que les basophiles puissent être utilisés.

# F. Pronostic

Les cas de guérison spontanée de DER sont exceptionnels, surtout si les chevaux sont maintenus dans les mêmes conditions. Quelques rares cas de chevaux présentant d'abord une aggravation des symptômes pendant quelques années, puis une régression, ont été décrits (Anderson et al. 1988; Pin 2008).

L'inconfort extrême des chevaux, ajouté à leur aspect misérable, réduit fortement leur valeur économique et leur utilisation (Braverman et al. 1983; Broström et al. 1987; Fadok et Greiner 1990). Ces chevaux sont souvent vendus en période hivernale afin de masquer les lésions ou destinés à l'abattoir (Anderson et al. 1988). Dans certains cas, la gravité du prurit et des lésions cutanées induites peuvent obliger les propriétaires à envisager l'euthanasie (Littlewood 2013).

# **DEUXIEME PARTIE**

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERE

# A. Structure et fonction immunitaire de la peau du cheval

## 1. Anatomie et physiologie cutanée

La peau est composée de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Elle assure un rôle de protection, elle intervient dans la thermorégulation, l'immunité, la sensibilité cutanée, la production des annexes de la peau, le métabolisme hormonal et vitaminique et dans les relations sociales. Elle est également un lieu de stockage, de sécrétion et d'excrétion (Scott et Miller 2011b). Le pH de la peau du cheval est acide, allant de 4,8 à 6,8 et peut augmenter jusqu'à 7,9 lors de forte sudation. La peau est plus épaisse dorsalement et plus fine ventralement. Son épaisseur moyenne est de 6,2 mm sur la queue et de 5,3 mm sur la crinière (Scott et Miller 2011b).

La couche externe de la peau, l'épiderme, est formée de plusieurs types de cellules : les kératinocytes (85 %), les mélanocytes (5 %), les cellules de Langerhans (3-8 %) et les cellules de Merkel (2 %). Sur une épaisseur de cinq à sept couches cellulaires, les kératinocytes forment quatre couches distinctes, de la couche interne vers la couche externe : la couche basale ( $stratum\ basale$ ), la couche épineuse ( $stratum\ spinosum$ ), la couche granuleuse ( $stratum\ granulosum$ ) et la couche cornée ( $stratum\ corneum$ ) (Figure 19). L'épaisseur moyenne de l'épiderme du cheval est de 53  $\mu$ m. Il est plus épais au niveau de la crinière et de la queue, avec une moyenne de 91  $\mu$ m, et à proximité des jonctions cutanéomuqueuses (Scott et Miller 2011b).

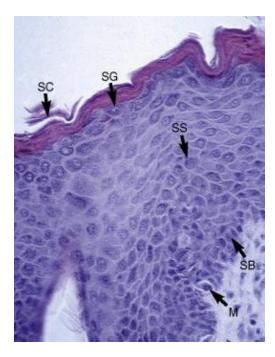


Figure 19 : Epiderme de cheval. SC : *Stratum corneum*, SG : *Stratum granulosum*, SS : *Stratum spinosum*, SB : *Stratum basale*, M : Mélanocyte (Scott et Miller 2011b)<sup>15</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Equine Dermatology », chapitre 1 : Structure and Function of the Skin, écrit

La couche basale est une couche unique, de cellules cylindriques ou cuboïdes, reposant sur la lame basale sous-jacente séparant le derme de l'épiderme. Elle est composée, principalement, de kératinocytes se multipliant constamment et se déplaçant vers le haut pour compenser les pertes cellulaires de la surface sous la forme de cellules cornées, mortes. Les mélanocytes, le second type de cellules de la couche basale, sont responsables de la pigmentation cutanée en synthétisant la mélanine. En général, il y a un mélanocyte par 2 à 20 kératinocytes dans la couche basale (Scott et Miller 2011b). Les cellules de Merkel, le troisième type cellulaire, sont des mécanorécepteurs, sensibles à la pression, mais qui pourraient, également, influencer le flux sanguin et la production de la transpiration, coordonner la prolifération des kératinocytes et stimuler la population des cellules souches des follicules pileux (Scott et Miller 2011b). Les kératinocytes basaux participent à la production de la membrane basale, qui fonctionne comme le site d'attachement de l'épiderme au derme et permet la régulation du transport des nutriments du tissu conjonctif à l'épithélium (Scott et Miller 2011b). La lame basale est une structure dynamique, composée de plusieurs couches, en allant du derme vers l'épiderme : la membrane plasmique des cellules basales, la lamina lucida, la lamina densa et la sublamina densa (Scott et Miller 2011b).

Juste au-dessus, la couche épineuse est composée de trois à cinq couches cellulaires issues de la couche basale. Les cellules de Langerhans qui y sont présentes sont des cellules présentatrices d'antigènes, mononucléées et dendritiques. Elles contiennent des organites intracytoplasmiques caractéristiques : les granules de Birbeck formés par invagination de la membrane plasmatique et de l'antigène lié.

La couche granuleuse est composée d'une à deux couches cellulaires. Les cellules de cette couche sont aplaties et contiennent des noyaux rétrécis et des grains de kératohyaline dans leur cytoplasme, importants dans la kératinisation et dans la fonction barrière.

La couche cornée est la couche la plus externe de l'épiderme. Les cornéocytes sont entourés d'une matrice lipidique extracellulaire. Les cellules sont complétement kératinisées et éliminées constamment en surface. Cette desquamation graduelle est normalement équilibrée par la prolifération de cellules basales qui maintient constante l'épaisseur de l'épiderme (Scott et Miller 2011b).

Le derme, situé sous l'épiderme, est composé de fibres insolubles (collagène et élastine) et de polymères solubles (protéoglycanes et hyaluronanes) permettant, en outre, d'absorber les mouvements et de maintenir la forme de la peau. Il contient des appendices épidermiques, les muscles érecteurs des poils, des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs (Scott et Miller 2011b).

L'anatomie de la peau des équidés est proche de celle des animaux de compagnie mais

par Danny W. Scott, William H. Miller, page 1-34, Copyright 2011 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366010359093

possède quelques particularités. L'épiderme est plus épais que celui du chien, avec cinq à sept strates de cellules nucléées dans les zones velues contre trois à quatre chez le chien. Le cheval possède des glandes sébacées particulièrement nombreuses et volumineuses en comparaison des autres mammifères domestiques. Elles sont présentes sur tout le corps, plus abondantes et plus volumineuses au niveau des jonctions cutanéo-muqueuses, des paupières supérieures, de la crinière, de la région sous-mandibulaire, de la mamelle et du bourrelet coronaire. Le sébum est excrété à la surface de la peau et contribue à la formation du film hydrolipidique. Le cheval dispose de nombreuses glandes sudoripares apocrines, ou épithrichiales, dont l'animal se sert pour transpirer. Ces glandes assurent 75 % du mécanisme de thermorégulation du cheval. Contrairement aux carnivores domestiques dont les follicules pileux sont composés, c'est-à-dire comportant plusieurs bulbes à l'origine d'autant de poils, le cheval possède des follicules pileux simples, chacun donnant naissance à un seul poil. Enfin, la peau du cheval est particulièrement bien irriguée et innervée. Ceci explique la capacité du cheval à transpirer et son extrême sensibilité à la sensation tactile (Mosca 2018).

## 2. Le système immunitaire cutané

La peau assure la barrière immunitaire la plus externe du corps avec des composantes physique, chimique et microbienne. Les poils forment tout d'abord la première ligne de défense physique afin de limiter le contact des pathogènes avec la peau et de limiter les atteintes physiques ou chimiques. Ensuite, la couche cornée fournit une seconde barrière physique car elle est épaisse, composée de cellules kératinisées, jointives et imperméabilisées par le mélange de sébum et de transpiration. Ce mélange fournit aussi une protection chimique via la présence de chlorure de sodium, d'interférons, d'albumine, de transferrine, du complément, de glucocorticoïdes et d'immunoglobulines. De plus, le sébum de la peau est constamment décomposé par la flore résidente en acides gras libres, dont certains détruisent les bactéries et les champignons. Une faible perte d'eau transépidermique et une bonne hydratation cutanée permettent à l'épiderme d'exercer correctement son rôle. Enfin, la flore résidente contribue à la défense cutanée. Elle est composée de très nombreuses bactéries vivant en symbiose et permettant d'inhiber la colonisation par des organismes pathogènes extérieurs (Scott et Miller 2011b). Au niveau cellulaire, toutes les cellules cutanées, résidentes ou circulantes participent, collectivement, au système immunitaire cutanée.

# B. Les réactions d'hypersensibilité

# 1. La notion d'hypersensibilité

Les réponses immunitaires de l'organisme entrent dans deux catégories : les réponses innées et les réponses adaptatives, qui collaborent. L'immunité innée intervient en premier, dès le début de l'invasion de pathogènes. Il s'agit des barrières externes (peau, muqueuses, sécrétions) et des récepteurs capables de reconnaître de grands groupes de pathogènes : les PRR (Pattern recognition receptor) (Male et al. 2007). La réponse adaptative permet la

création de la mémoire immunitaire, c'est-à-dire qu'elle est capable d'assurer une protection, plus rapide et plus intense, lors d'agressions répétées, par des toxines ou des organismes étrangers.

Les réponses du système immunitaire, inné ou spécifique, peuvent donner lieu à des conséquences inappropriées ou excessives par rapport aux dégâts qui pourraient être causés directement par un pathogène, il s'agit de l'hypersensibilité. D'après la nouvelle nomenclature de l'allergie rédigée par l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) en 2003, l'hypersensibilité correspond aux signes cliniques, reconnaissables objectivement, suite à l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par les autres individus (Johansson et al. 2004). Ce phénomène peut mener à des lésions tissulaires et des conséquences cliniques. Ce terme est issu des premières observations réalisées par Richet et Portier, il y a une centaine d'années. Ils ont décrit, pour la première fois, l'anaphylaxie (du grec ana : non et phylaxos : protection), en 1903, en injectant des protéines de la méduse Physalia à des cobayes, à deux reprises. La seconde injection a provoqué des difficultés respiratoires, un œdème pulmonaire et la mort des animaux (Male et al. 2007).

L'hypersensibilité peut être allergique ou non allergique (Figure 20).

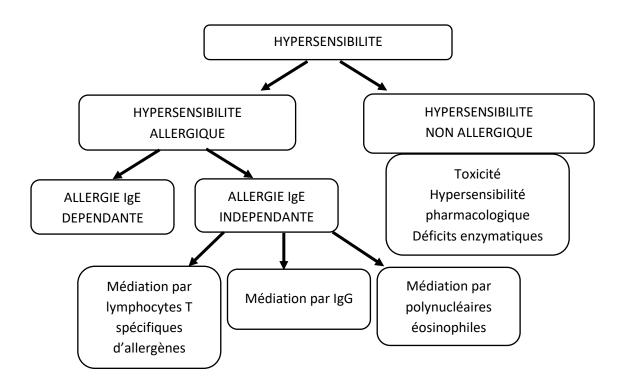


Figure 20 : Classification de l'hypersensibilité (D'après Pin, 2021)

L'hypersensibilité non allergique englobe la toxicité, l'hypersensibilité pharmacologique et les déficits enzymatiques. Elle ne nécessite pas de sensibilisation préalable, elle est prévisible, dépendante de la dose, stéréotypée, peu sévère et fréquente. L'hypersensibilité allergique est une réaction d'hypersensibilité due à l'intervention d'effecteurs de l'immunité spécifique, tels que les anticorps ou les lymphocytes T, spécifiques

d'allergènes. L'hypersensibilité allergique est rare, nécessite une sensibilisation préalable, est imprévisible et plus ou moins dépendante de la dose. Cette allergie peut être médiée par les IgE (rhinite allergique, asthme, allergie alimentaire, anaphylaxie) ou être indépendante des IgE. Cette dernière peut être médiée par des lymphocytes T spécifiques d'allergènes, comme dans l'eczéma, par des anticorps IgG, comme dans l'alvéolite allergique, ou par des polynucléaires éosinophiles comme dans la gastro-entéropathie (Johansson et al. 2004).

#### 2. La classification de Gell & Coombs

En 1963, les immunologistes britanniques Gell et Coombs ont proposé une classification des réactions d'hypersensibilité en quatre types (Gell et Coombs 1963).

Le type I, aussi appelé hypersensibilité immédiate ou réaction anaphylactique, est caractérisé par une inflammation tissulaire consécutive à la dégranulation des mastocytes. Lors d'hypersensibilité allergique, cette dernière est due à la liaison d'antigènes, ou allergènes, aux anticorps IgE fixés sur leurs récepteurs mastocytaires FceRI (Figure 21) (Gell et Coombs 1963).

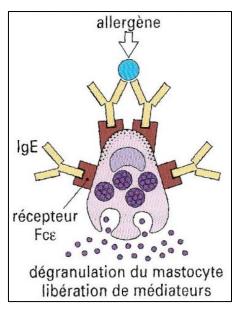


Figure 21: Hypersensibilité de type I (Male et al. 2007)<sup>16</sup>

Lors d'hypersensibilité non allergique, la dégranulation des mastocytes ne fait pas intervenir les IgE. Chez le cheval, cela peut se manifester sous forme d'urticaire aiguë (Figure 22) ou d'asthme allergique.

<sup>16</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Immunologie » par David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt, page 468, Copyright 2007 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366010759487



Figure 22 : Forme typique d'urticaire aigüe (Photo : Service de dermatologie de VetAgro Sup)

L'hypersensibilité de type II est due aux anticorps IgG ou IgM qui se lient à des antigènes de surface de cellules de l'organisme, antigène protéique ou haptène<sup>17</sup>. Ces anticorps peuvent déclencher des réactions cytotoxiques par activation du complément ou conduire à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par des cellules *Natural Killer* (NK) ou des lymphocytes T (Figure 23) (Gell et Coombs 1963). Chez le cheval, ce type d'hypersensibilité peut se manifester par une anémie hémolytique auto-immune, un pemphigus ou une urticaire chronique spontanée.

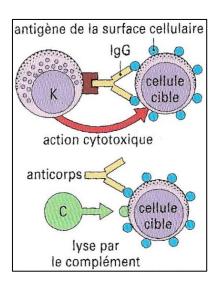


Figure 23: Hypersensibilité de type II (Male et al. 2007) K : cellule Natural killer, C : complément<sup>18</sup>

L'hypersensibilité de type III implique des complexes immuns, formés d'antigènes solubles fixés à leurs anticorps spécifiques, qui se fixent sur les cellules endothéliales ou autour des petits vaisseaux sanguins causant secondairement des dommages cellulaires par activation du complément. Il se produit, également, lorsque l'antigène, en excès, réagit, dans

<sup>17</sup> Haptène : Substance non protéique qui, combinée à une matière protéique lui confère les qualités d'un antigène.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Immunologie » écrit par David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt, page 468, Copyright 2007 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366010759487

le sang, avec des anticorps potentiellement précipitants formant des complexes solubles qui se déposent dans la paroi des vaisseaux sanguins ou dans la membrane basale de divers organes causant une inflammation locale (Figure 24). Chez le cheval, ce type III peut se manifester sous forme de vascularite ou de lupus érythémateux systémique.

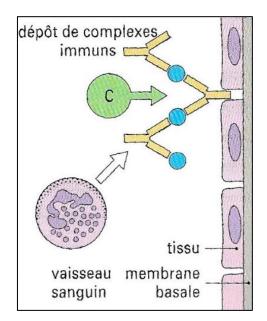


Figure 24 : Hypersensibilité de type III (Male et al. 2007) C : Complément<sup>19</sup>

Le type IV, appelé aussi réaction de type cellulaire ou réaction retardée, est dû à l'activation de lymphocytes T spécifiques d'antigène, CD4+ ou CD8+, qui agissent directement ou par l'intermédiaire de cytokines et de chimiokines, et attirent, sur le lieu de l'inflammation, d'autres cellules effectrices, telles que des macrophages, des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles (Figure 25) (Male et al. 2007). Cette hypersensibilité est ellemême divisée en quatre sous-types en fonction du mécanisme immunitaire sous-jacent. Le type IVa implique les LTh1 CD4+ et les monocytes ou macrophages, le type IVb implique les LTh2 CD4+ et les polynucléaires éosinophiles, le type IVc implique les LT CD8+ cytotoxiques induisant une apoptose ou nécrose des cellules cibles grâce à la perforine ou le granzyme<sup>20</sup> B. Le type IVd est une inflammation neutrophilique stérile induite par des LT sécréteurs d'IL-8 (Pichler 2007; Uzzaman et Cho 2012). Chez le cheval, l'hypersensibilité de type IV peut se manifester sous la forme d'un vitiligo, d'une pelade (type IVa) ou de la dermatite estivale récidivante (type IVb).

<sup>20</sup>Granzyme : Famille de protéines, des sérines protéases qui sont exprimées dans les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (Source : Advances in Immunology, 2004)

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Immunologie » écrit par David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt, page 468, Copyright 2007 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366010759487

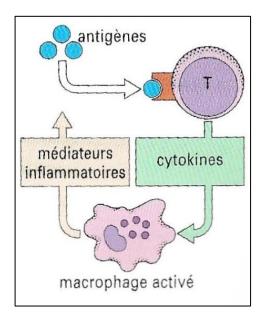


Figure 25 : Hypersensibilité de type IV (Male et al. 2007) T : Lymphocytes T  $^{21}$ 

Le Tableau IV synthétise les mécanismes effecteurs, les antigènes cibles et le délai d'action de chaque hypersensibilité d'après la classification de Gell et Coombs.

Tableau IV : La classification de Gell et Coombs des quatre types d'hypersensibilité (D'après Gell et Coombs 1963)

Type d'hypersensibilité	Mécanismes effecteurs	Antigènes cibles	Délai
I	Mastocytes PNB PNE IgE FcɛRI	Pneumallergènes Trophallergènes Venins Médicaments Antigènes parasitaires	Immédiat (5'-60')
II	IgG IgM FcγR Complément Récepteur du complément	Globules rouges Polynucléaires neutrophiles	Semi-retardé (4h-8h)
III	Complexes Ag-Ac (IgG, IgM, IgA) Cryoglobulines	Virus Auto-antigène Médicaments	Semi-retardé
IV	LT CD8 + (effecteurs) LT CD4 + (auxiliaires Th1, Th2, Th9, Th17, Treg)		Retardé (1-3 jours)

Cette classification reste une référence en immunologie clinique, humaine et vétérinaire, même si elle a fait l'objet de débats sur sa validité compte tenu des nouvelles connaissances en immunologie (Descotes et Choquet-Kastylevsky 2001). Depuis sa publication, cette classification a été complétée en divisant le type II en deux sous-types, IIa et IIb, et le type IV, en quatre sous-types, IVa, IVb, IVc, IVd. Chez le cheval, compte tenu du

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup>Figure réutilisée à partir du livre « Immunologie » écrit par David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt, page 468, Copyright 2007 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366010759487

manque de connaissance des mécanismes immunologiques de nombreuses maladies, la classification est confuse, comme le montre le Tableau V (Knottenbelt 2009).

Tableau V : Classification des maladies équines connues pour être liées à une hypersensibilité (D'après Knottenbelt 2009)

Maladie		Type II	Type III	Type IV
Anaphylaxie				
Asthme	+++			
Hypersensibilité de contact				++
Urticaire	+++			
Pemphigus foliacé		+++		
Vascularite leucocytoclasique des membres			++	
Purpura hémorragique				+++
Syndrome lupus érythémateux systémique			+++	
Toxidermie	+	+++	+	+
Dermatite estivale récidivante				+++

De plus, la classification de Gell et Coombs ne prend pas en compte que le mécanisme immunitaire peut évoluer pendant la progression ou la chronicité de la maladie (Descotes et Choquet-Kastylevsky 2001). Par exemple, l'asthme allergique humain peut présenter initialement des caractéristiques de l'hypersensibilité de type I médiée par les IgE puis devenir éosinophilique ou neutrophilique dans les stades plus tardifs (Galli et al. 2008).

# C. <u>La DER, une hypersensibilité de type I ou IV ?</u>

# 1. Le mécanisme immunitaire général de la maladie

L'hypersensibilité aux culicoïdes est une maladie multifactorielle dont le développement des signes cliniques dépend de plusieurs paramètres impliquant la prédisposition génétique du cheval, son exposition environnementale et l'état de son statut immunitaire (Wagner 2013). La pathogénie de cette hypersensibilité n'est pas encore entièrement comprise mais les mécanismes impliqués ont été beaucoup étudiés chez les poneys Islandais, une race particulièrement touchée par cette hypersensibilité.

Il est actuellement bien établi que cette maladie est causée par les allergènes de culicoïdes (Wagner 2015). Un mécanisme allergique dépendant des IgE a d'abord été suggéré par une réaction de Prausnitz-Küstner modifiée dans laquelle des IgE purifiés contenus dans du sérum de chevaux atteints de DER et dans du sérum de chevaux sains ont été injectés à des chevaux sains en deux endroits distincts de leur corps. Les chevaux ont ensuite été mis en contact avec des extraits de culicoïdes par injection intradermique et ont développé des réactions cutanées immédiates de type I seulement sur le site de transfert des IgE des chevaux donneurs atteints de DER et pas sur le site de transfert des IgE des donneurs sains (Wagner et al. 2006). Mais cette observation ne prouve pas le rôle pathogène des IgE, elle signifie seulement que des IgE spécifiques de venin de culicoïdes se sont fixés sur les mastocytes

dermiques et ont induit la dégranulation de ces cellules lorsqu'un allergène, en l'occurrence du venin de culicoïde, est venu se lier à eux.

Plusieurs études ont avancé que la DER est une allergie dépendante des IgE qui ressemble aux hypersensibilités de type I présentes chez les humains (van der Haegen et al. 2001; Wagner 2006). Les personnes atteintes d'hypersensibilité de type I, ou anaphylaxie, présentent un ou plusieurs des symptômes suivants : une urticaire, un angioedème, un asthme, une rhinite, une conjonctivite, voire un choc cardio-respiratoire. La DER ne correspond donc pas à une allergie médiée par des IgE, immédiate, dont l'expression serait, une urticaire, des difficultés respiratoires, des coliques, de la diarrhée, une chute de la tension artérielle, voire un choc anaphylactique, qui s'aggrave au fur et à mesure des réactions, pouvant déboucher sur la mort de l'animal. Or, aucun cheval ne meurt d'anaphylaxie au cours de l'évolution d'une DER (Pin).

L'intervention d'un mécanisme de type I dans la DER a été réfutée par plusieurs données. Premièrement, la cétirizine, un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 ne permet pas de réduire les signes cliniques de la DER, comme montré dans une étude en double aveugle, contre placebo (Olsén et al. 2011). Il en est de même pour l'immunothérapie spécifique d'allergène qui ne permet pas d'obtenir un effet clinique satisfaisant (Barbet et al. 1990; Ginel et al. 2014). Or, ces deux traitements sont considérés comme les traitements de choix des allergies médiées par les IgE. Le manque d'efficacité de ces deux traitements remet donc en question la DER en tant qu'hypersensibilité de type I exclusive médiée par les IgE. Les antihistaminiques agissant sur les mastocytes et non sur les anticorps IgE ou IgG, leur inefficacité signifie donc que le mastocyte n'est pas la cellule responsable des signes cliniques et donc qu'un autre type d'hypersensibilité est impliqué.

Il a été montré que la DER est due à une hypersensibilité de type IV à médiation cellulaire T (Riek 1955; Anderson et al. 1991; Kurotaki et al. 1994; Wagner 2006; Fettelschoss-Gabriel et al. 2018, 2021). Les interactions moléculaires impliquées dans cette maladie sont dominées par les cellules Th2 spécifiques d'allergènes, combinées à une réduction du nombre et des fonctions des lymphocytes T régulateurs (Treg) spécifiques d'allergènes (Hamza et al. 2008; Wagner 2013, p. 201), mais comprennent, également, des facteurs innés et présentent certaines caractéristiques de type Th1. Les principaux facteurs effecteurs sont l'histamine, l'éosinophilie, circulante et cutanée, dérivée de l'IL-5 sécrétée par les LTh2, et le prurit induit par l'IL-31, sécrété, également, par les LTh2 (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021). La Figure 26 synthétise les mécanismes moléculaires potentiellement impliqués dans la DER qui vont être décrits par la suite, et permet d'illustrer la complexité de la pathogénie de cette maladie.

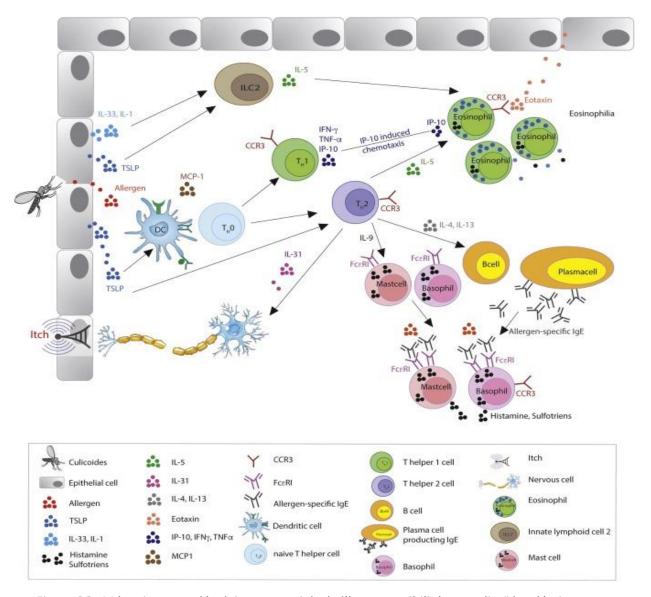


Figure 26 : Mécanismes moléculaires potentiels de l'hypersensibilité aux culicoïdes décrits par Fettelschoss-Gabriel et al. (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021)<sup>22</sup>

### 2. Mécanisme de la sensibilisation

La sensibilisation immunologique d'un individu à un allergène de son environnement est complexe. Tout d'abord, l'allergène doit traverser une barrière épithéliale, en l'occurrence l'épiderme, pour la DER. La traversée est, dans ce cas, aisée puisque le culicoïde injecte ses protéines salivaires directement dans le derme de la peau du cheval. L'allergène est capté par une cellule dendritique dermique (CDD), cellule présentatrice d'antigènes résidente du derme. Le message de danger que constitue le traumatisme, épidermique et dermique, de la piqûre crée un environnement inflammatoire qui active les cellules lymphoïdes innées 2 (ILC2) du derme et qui favorise la migration de cette CDD, par la voie lymphatique, vers le paracortex

\_

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup>Figure réimprimée à partir de l'article « Molecular mechanisms and treatment modalities in equine Culicoides hypersensitivity » par Antonia Fettelschoss-Gabriel, Katharina Birkmann, Stanislav Pantelyushin, Thomas M.Kündigbd, publié dans The Veterinary Journal, Volume 276, Oct 1,2021, 105741, ISSN 1090-0233, https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105741, avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5363830771369

des nœuds lymphatiques de drainage locorégionaux. Durant le transport, la cellule dendritique « prépare » l'antigène capturé, dans un compartiment lysosomal cytoplasmique, en le scindant, par voie enzymatique, en peptides qui sont présentés, en surface, positionnés dans la « niche » d'une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Un lymphocyte T naïf (Th0) reconnait la combinaison du peptide antigénique et du CMH II grâce à son récepteur cellulaire T et se différencie en phénotype T helper de type 2 (Th2). Cette voie de différentiation principale, mais non exclusive, est due à trois éléments : 1. La voie d'introduction, la peau, 2. La nature de l'allergène, une protéine du venin d'un insecte, 3. L'IL-4, l'IL-13 et la TSLP, sécrétées par les kératinocytes et les ILC2. Comme le montre le schéma de la figure 26, il y a, également, une activation de LTh1 spécifiques. D'autres lymphocytes spécifiques, absents de la figure 26, sont activés tels que des LTCD8+ et des LT régulateurs ainsi que les lymphocytes B. Les lymphocytes Th2, l'IL-4 et l'IL-13 aident à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B. Les lymphocytes Th2 activés sécrètent, eux aussi, de l'IL-4 et de l'IL-13, l'ensemble induisant un changement d'isotype des lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes synthétisant des IgE. Toutefois, des plasmocytes synthétisent, également, des IgG et des IgA, spécifiques d'allergènes. Tous les anticorps diffusent dans l'ensemble de l'organisme. Les IgE se fixent sur leurs récepteurs spécifiques FceRI présents à la surface des basophiles sanguins et des mastocytes dermiques mais aussi des muqueuses respiratoires et digestives. Le nombre de mastocytes dermiques est, significativement, plus élevé dans la peau des chevaux atteints de DER que dans celle des chevaux sains (Meulenbroeks et al. 2015).

Maintenant, l'individu est sensibilisé à l'allergène, la sensibilisation étant la condition première à une réaction allergique lors d'un contact futur. La réaction d'hypersensibilité, lors de la réexposition à l'allergène, dépend de la qualité de la sensibilisation, du capital génétique de l'individu et des conditions du nouveau contact. Dans le cas de la DER, la sensibilisation à tous les peptides salivaires injectés par les culicoïdes pendant leurs repas de sang se fait durant le premier été d'exposition (Wagner 2015). Si la sensibilisation précède toujours le développement de l'allergie et les signes cliniques, une sensibilisation, caractérisée par des LT et des Ig, spécifiques d'allergènes, ne conduit pas toujours à une allergie clinique. Chez la plupart des individus, la réponse immunitaire « classique » à ces antigènes est une tolérance immunologique.

La sensibilisation, à des protéines de venins d'insectes ou à d'autres antigènes, est un processus long et silencieux. L'allergie ne se manifeste que chez un individu particulier, sensibilisé d'une manière particulière, et réexposé au même allergène, dans des conditions particulières, typiquement lors du second été d'exposition aux culicoïdes dans le cas de la DER.

# 3. L'hypersensibilité de type I

La Figure 27 présente, schématiquement, le mécanisme de la sensibilisation et de la réaction dans le cas d'une hypersensibilité de type I à la salive d'un insecte.

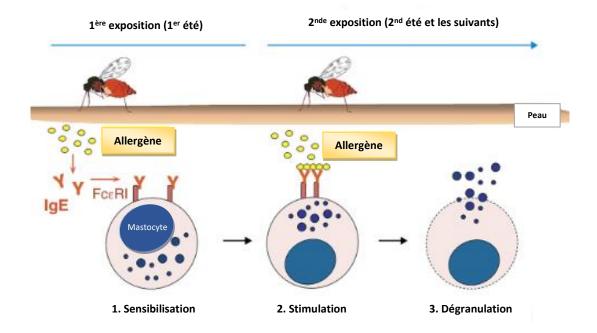


Figure 27 : Processus de sensibilisation et de dégranulation des mastocytes lors d'allergie de type I à la salive d'un insecte (D'après Wagner 2015)

L'allergène salivaire injecté, dans le derme, par le culicoïde, se lie, aux IgE spécifiques fixés sur leurs récepteurs, FcɛRI, de la surface des mastocytes. Pour une activation allergique optimale, l'antigène doit « ponter » plusieurs complexes FcɛRI - IgE entrainant un signal de transduction complexe dans le mastocyte conduisant à sa dégranulation immédiate et à la libération de médiateurs inflammatoires préformés : l'histamine, la sérotonine et la tryptase. Ces médiateurs sont responsables du développement des signes cliniques de la phase de réaction immédiate qui, dans le cas d'une allergie de type I, est une anaphylaxie associant, à des degrés divers, une urticaire, un angioedème, un asthme, une baisse de tension artérielle, voire un choc.

Toutefois, une piqûre d'insecte, même chez un individu sensibilisé, ne provoque, classiquement, qu'une réaction locale transitoire, une papule urticarienne, qui ne peut pas être provoquée par une réaction allergique médiée par les IgE, mais par la dégranulation non spécifique des mastocytes par liaison des peptides du venin à un récepteur non spécifique du mastocyte, tel que MRGPRX2. La réaction « classique » à ces antigènes consiste en une vasodilatation, un œdème tissulaire local, l'interaction avec des récepteurs neuronaux et l'induction de prurit, éventuellement suivie par un infiltrat cellulaire (Male et al. 2007; Schaffartzik et al. 2012). En effet, l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes provoquent un prurit en se liant aux récepteurs H1, H4 ou 5HT 2 (Kim et al. 2008; Rossbach et al. 2011). Au fil du temps et des piqûres, l'individu développe une tolérance aux piqûres des moustiques de sa région (Haas 2020).

L'exposition répétée aux allergènes, tout au long de l'été, entretient et aggrave la réponse immune de type 2 et, donc, les manifestations cliniques de la DER. La mémoire immunitaire explique, d'une part, la récidive l'année suivante, dès les premières piqûres de

culicoïdes et le raccourcissement du délai d'apparition, les années suivantes. De nombreux facteurs, génétiques et environnementaux (cf paragraphe B.1 Facteurs de risques), expliquent pourquoi seuls certains chevaux développent l'allergie alors que tous sont piqués par des insectes piqueurs, culicoïdes et autres, et que beaucoup possèdent des LT et des IgE spécifiques et sont, donc, sensibilisés.

### 4. Les anticorps IgE

Les immunoglobulines (Ig), ou anticorps, sont des glycoprotéines, produites par les plasmocytes, dérivés de lymphocytes B spécifiques d'antigène, responsables de l'immunité humorale. Les immunoglobulines sont spécifiques de l'antigène reconnu par le lymphocyte B. La structure de toutes les immunoglobulines est une unité en forme de Y composée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes, liées les unes aux autres par des ponts disulfures. Les chaînes lourdes et les chaînes légères ont une région N-terminale variable (V) et une région C-terminale constante (C) (Figure 28).

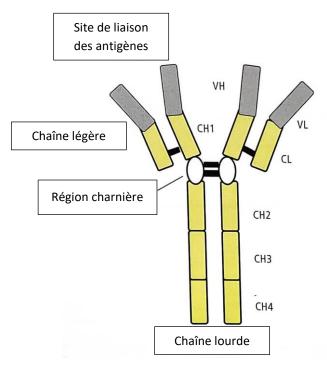


Figure 28 : Structure de l'immunoglobuline E. VH : Variable N-terminale chaîne lourde, VL : Variable N-terminale chaîne légère, CH1-CH4 : constante C-terminale chaîne lourde, CL : constante C-terminale chaîne légère (D'après Male et al. 2007)

Chaque immunoglobuline a deux fonctions ; la région « V » capte l'antigène spécifique, la région « C » assure la fixation de l'immunoglobuline sur son récepteur à la surface de cellules de l'hôte. La classe et la sous-classe, ou isotype, d'une lg sont déterminés par son type de chaîne lourde. Chaque isotype possède des fonctions particulières. Les mammifères expriment plusieurs ou toutes les classes d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE (Male et al. 2007). Les IgE ont, en général, un poids moléculaire important (200 kDa comparés aux 150 kDa des IgG) car leurs chaînes lourdes sont formées de quatre régions constantes (CH1-CH2-CH3-CH4).

La concentration sérique totale des IgE, chez le cheval, est, en moyenne de 84 g/l, mais elle est très variable d'un cheval à l'autre et est considérablement plus élevée que celle observée chez l'homme (Wagner 2009). De plus, les chevaux allergiques et les chevaux non allergiques, donc uniquement sensibilisés, ont des taux d'IgE similaires (Wagner et al. 2009; Wagner 2016). Cette concentration plus élevée d'IgE des chevaux est, vraisemblablement, causée par des pigûres d'arthropodes et des infestations parasitaires plus importantes, comparés aux humains vivant en pays industrialisés. En effet, le niveau d'IgE est fortement corrélé au degré de charge parasitaire, externe et interne, et les chevaux, compte tenu de leur mode de vie, ont, en général, une charge parasitaire importante (Scharrenberg et al. 2010). Le dosage des IgE totales ne peut, donc, pas être utilisé pour le diagnostic de la DER chez le cheval. Cependant, chez les poneys de race Islandais, importés d'Islande, la concentration totale, moyenne, des IgE des chevaux ayant développé une DER était significativement plus importante que celle des chevaux n'ayant pas développé cette maladie (Wagner et al. 2009). Ceci s'explique probablement par le fait que les chevaux, nés en Islande et importés en Europe, expriment une réponse Th2 très forte contre les culicoïdes qu'ils rencontrent pour la première fois, cette réponse s'accompagnant d'une synthèse massive d'IgE (Hellberg et al. 2006; Hamza et al. 2007).

De même, la quantité d'IgE est, significativement, plus élevée en phase aiguë de la maladie, dans des biopsies cutanées lésionnelles que dans la peau de chevaux sains (Figure 29) (van der Haegen et al. 2001).

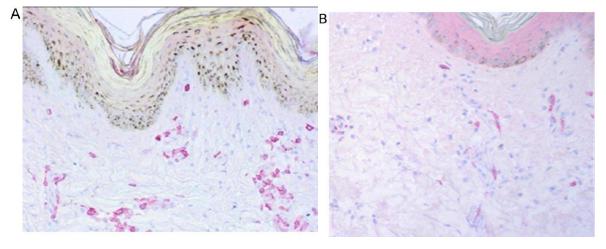


Figure 29 : Biopsie cutanée lésionnelle d'un cheval atteint de DER (A), biopsie cutanée d'un cheval de contrôle sain (B) et action d'un anticorps anti-IgE marqué en rouge, montrant l'augmentation du nombre de cellules portant des IgE dans le derme de la peau du cheval atteint de DER par rapport au contrôle sain (Schaffartzik et al. 2012)<sup>23</sup>

Les IgE ont plusieurs rôles dans l'organisme. Leur rôle dans l'immunité antiparasitaire (parasites internes et externes, venins) et dans la pathogénie des réponses aux allergènes

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup>Figure réimprimée à partir de l'article « Equine insect bite hypersensitivity: What do we know?» par A. Schaffartzik, E. Hamza, J. Janda, R. Crameri, E. Marti, C. Rhyner publié dans Veterinary Immunology and Immunopathology, , Copyright 2012 avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence: 5365911029628

environnementaux (aéroallergènes dans l'asthme et la rhinite allergiques, trophallergènes dans l'allergie alimentaire) est bien connu, en provoquant notamment la dégranulation des mastocytes, soit via le récepteur de haute affinité aux IgE (FceRI), à l'origine d'une hypersensibilité allergique, soit via d'autres récepteurs, par exemple MRGPRX2, à l'origine d'une hypersensibilité non allergique. Les IgE ont des effets sur les mastocytes, indépendamment des antigènes, formant une boucle d'entretien de la réponse immunitaire médiée par les IgE. Tout d'abord, la liaison des IgE aux récepteurs FceRI des mastocytes stimule le développement et la survie de ces cellules (Asai et al. 2001). De plus, cette liaison stabilise et augmente l'expression du récepteur FceRI, ce qui diminue le seuil de concentration d'antigènes nécessaire pour déclencher la dégranulation (Wilson et al. 2006). Ensuite, les cytokines libérées lors de la dégranulation des mastocytes favorisent à leur tour la production d'IgE par les lymphocytes B. Enfin, les IgE peuvent améliorer la présentation des antigènes aux cellules T-helper par les cellules dendritiques porteuses du récepteur FceRI ou par les cellules B porteuses du récepteur FceRII (Wilson et al. 2006).

# 5. L'hypersensibilité de type IV

Il est démontré que des lymphocytes Th2 CD4+, des polynucléaires éosinophiles et des macrophages infiltrent la peau lors de DER caractérisant l'hypersensibilité de type IVb. L'HS de type IV est la principale réponse immunologique contre de nombreux virus, bactéries, champignons, protozoaires et parasites, en particulier intracellulaires, mais aussi contre des haptènes ou des protéines pénétrant une barrière telle que la peau. C'est une réaction médiée par des lymphocytes T qui libèrent des médiateurs de l'immunité et causent des lésions tissulaires et du prurit au lieu du contact. Cette hypersensibilité est dite retardée car elle se produit en 48 à 72 heures, après le contact avec l'allergène, temps nécessaire à l'activation des lymphocytes sensibilisés du site.

Cette réponse est utilisée dans le test d'intradermotuberculination pour le dépistage de la tuberculose chez l'homme et les bovins. Lorsque l'antigène est injecté dans le derme d'un individu infecté, le site d'injection devient érythémateux, tuméfié et douloureux, deux à trois jours après l'injection. Histologiquement, le derme est infiltré de lymphocytes T et de macrophages, en particulier, en position périvasculaire, et contient de nombreuses protéines de l'inflammation, dont de la fibrine. Si l'antigène persiste, l'infiltrat s'enrichit en macrophages et en cellules géantes plurinucléées, à l'origine d'un granulome. Le stade tardif de cette inflammation est nommé inflammation granulomateuse (Male et al. 2007)

### 5.1 La population de lymphocytes T

Les lymphocytes T sont les effecteurs cellulaires de la réponse immunitaire adaptative ou acquise. Ils sont activés par les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes, qu'ils reconnaissent grâce à un récepteur spécifique : le récepteur d'antigène des cellules T ou TCR (Male et al. 2007). Ils sont divisés en deux populations principales : les lymphocytes T CD4+ (Classe de différenciation 4) et les lymphocytes T CD8+ (Classe de

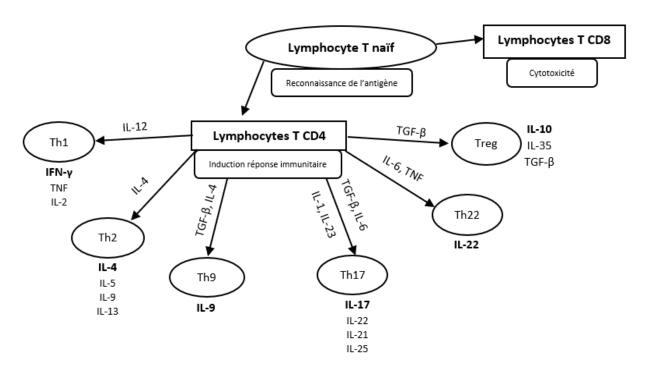


Figure 30 : Répartition et rôles de la population de lymphocytes T (D'après Raphael et al. 2015)

La population des LT CD4+ compte les lymphocytes T auxiliaires ou T helpers (Th). Leur fonction est d'aider les autres lymphocytes, T et B, à développer une réponse immunitaire. Ces cellules reconnaissent leur antigène spécifique lorsqu'il est associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. La seconde population, les lymphocytes T CD8+, exerce une activité cytotoxique. Ces cellules reconnaissent leur antigène spécifique lorsqu'il est associé aux molécules du CMH de classe I (Male et al. 2007).

La population des lymphocytes T CD4+ est divisée en sous-populations suivant les cytokines qu'ils produisent. Ainsi, les cellules Th1 interviennent lors des réponses immunitaires à médiation cellulaire destinées à combattre les pathogènes intracellulaires (tuberculose et tuberculination) et sont impliquées dans des réactions d'hypersensibilités retardées telles que le rejet de greffe et le psoriasis, avec intervention des macrophages. Les cytokines sont de type  $1: IFN\gamma$ , TNF- $\alpha$  et IL-2, la lymphotoxine et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) (Raphael et al. 2015). Les facteurs favorisant la différenciation Th1 comprennent la signalisation IFN- $\gamma$ /STAT1, la signalisation IL-2/STAT5, la signalisation IL-12/STAT4 et les signaux de récepteur de cellule T (TCR) (Raphael et al. 2015).

L'IFN-y est une cytokine pro-inflammatoire ayant de nombreux rôles pathogènes dont l'augmentation de l'expression des récepteurs Toll-like (TLR) par les cellules immunitaires innées, l'augmentation de la présentation des antigènes par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) et du CMH de classe II (CMH-2), l'induction de la sécrétion de chimiokines, l'activation des macrophages et l'augmentation de la phagocytose (Raphael et al. 2015). Cette cytokine est connue pour avoir des effets néfastes chez les patients atteints de maladies auto-immunes, mais aussi, à l'inverse, pour être capable de

supprimer l'inflammation auto-immune et les cellules Th pathogènes (Raphael et al. 2015). En effet, cette cytokine permet également la régulation à la baisse de la population de lymphocytes circulants dans les nœuds lymphatiques et le contrôle de l'augmentation du nombre de cellules T via l'apoptose (Raphael et al. 2015).

Les lymphocytes Th2 sont importants pour protéger l'organisme contre les parasites pluricellulaires et les venins. Ils exercent leurs actions principalement dans les tissus épithéliaux, la peau, le tractus intestinal et les poumons. Les cytokines innées, IL-25, IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), sécrétées par les cellules épithéliales ayant capté un signal de danger, activent les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et les LTh2. Ces cellules, ILC2 et LTh2, produisent des cytokines de type 2 : l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13. L'IL-4, principalement produite par les ILC2 et les LTh2, l'est aussi par les mastocytes, les basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les cellules yδT. Au niveau de son activité pathogène, elle favorise les maladies auto-immunes médiées par les anticorps en activant les lymphocytes B et induit la commutation isotypique des IgG1 vers les IgE. Elle favorise la différenciation des cellules dendritiques à partir des cellules souches et favorise leur maturation. Elle est connue pour inhiber fortement le développement des cellules Th1 même dans un environnement avec des niveaux élevés d'IFN-y et peut bloquer l'induction des lymphocytes Treg (Akdis et al. 2004). Elle a aussi une certaine activité protectrice en activant les macrophages et en supprimant la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires dont IL-1 et TNF (Raphael et al. 2015). L'IL-13 inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires, IL-1 $\beta$ , IL-12 et TNF- $\alpha$ , par les monocytes et stimule les lymphocytes B dans leur production d'IgE. L'IL-5 favorise la prolifération, la différenciation et la survie des polynucléaires éosinophiles (Jutel et al. 2003; Male et al. 2007; Raphael et al. 2015).

Une sous-population distincte de lymphocytes T CD4+, les LT régulateurs (LTreg) exerce une fonction immunorégulatrice. Ils représentent de 5 à 10 % des LT CD4+ et permettent la tolérance aux antigènes du « soi » ou exogènes, la suppression de réponses immunitaires et l'inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T. Chez les individus sains, les LT régulateurs induisent une tolérance à certains allergènes. Les LTreg incluent les cellules Treg dérivées du thymus ou Tregs naturels (nTregs) et les cellules Tregs induites par une maturation post-thymique (iTregs) suite à une stimulation antigénique (Workman et al. 2009). Les LTreg exercent leur activité immunomodulatrice par plusieurs mécanismes dont la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires ou inhibitrices : TGF-β, IL-35 et IL-10, l'expression de récepteurs inhibiteurs et la privation de cytokines (Male et al. 2007; Raphael et al. 2015). L'Il-10 active les lymphocytes B et augmente leur activité de présentation des antigènes. Des études ont montré que chez des personnes saines, les LTreg peuvent diminuer les réponses Th2 et, notamment, la production d'IL-4, par leur capacité à produire des niveaux élevés d'IL-10 et de TGF-β1 (Jutel et al. 2003; Hamza et al. 2008). TGF- β est nécessaire afin de permettre la différenciation des cellules T naïves (Th0) en LTreg. Les LTreg expriment le facteur de transcription FoxP3 (forkhead box P3), indispensable au développement, à la différenciation et à la fonction régulatrice de ces cellules. Les cellules Treg expriment également le récepteur CD25 (Male et al. 2007).

D'autres types de cellules Th ont été découverts récemment. Il s'agit des cellules Th17 produisant de l'IL-17, IL-21, IL-22, IL-25 et de l'IL-26 chez les humains, des cellules Th22 produisant de l'IL-22 et des cellules Th9 produisant l'IL-9. Ces cytokines semblent toutes impliquées dans des maladies inflammatoires et auto-immunes. L'IL-17 permet le recrutement des neutrophiles, l'activation des cellules immunitaires innées, favorise les fonctions des lymphocytes B et provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1β), mais elle favorise aussi la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10, conduisant à une diminution de l'inflammation. L'IL-9 permet la survie des cellules Tregs et améliore leur fonction suppressive, mais cette cytokine est également associée au recrutement et à l'accumulation des mastocytes dans certaines maladies auto-immunes. L'IL-22 permet la régulation de la production d'auto-anticorps et limite les bactéries commensales à leur niche tissulaire afin de prévenir l'inflammation et fournit une protection contre les maladies inflammatoires et auto-immunes (Raphael et al. 2015).

La Figure 30 illustre la complexité potentielle des réponses immunitaires de type IV pouvant être médiées par plusieurs populations de lymphocytes T, parfois associées.

L'ensemble de ces données fait que la DER doit être considérée comme une allergie cutanée, cellulaire, de type IVb, c'est-à-dire caractérisée par une réaction inflammatoire de type 2, avec activation de LTh2 et sécrétion d'interleukines de type 2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, l'orientation de type 2 de la réponse immune expliquant la synthèse d'IgE, l'IL-5 expliquant l'éosinophilie sanguine et tissulaire, l'IL-31 le prurit intense (Pin).

# 6. Les dysfonctionnements immunitaires responsables de la DER

### 6.1 Le système immunitaire inné

Le mécanisme précis de la DERE n'est pas encore totalement élucidé, sa compréhension repose beaucoup sur les mécanismes connus pour la dermatite atopique chez les humains et les chiens. Outre l'immunité acquise, l'immunité innée a le rôle initial dans l'hypersensibilité aux culicoïdes, en particulier grâce à l'alarmine, la protéine chimiotactique monocytaire (MCP-1) / C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2). Durant une inflammation allergique, elle est produite par les cellules épithéliales lésées, telles que les kératinocytes de la peau, et les cellules stromales mais également par les cellules dendritiques et les mastocytes (Ziegler et al. 2013). Elle active les ILC2 qui vont orienter l'inflammation vers le type 2, notamment dans la dermatite atopique (Fadok 2013). La MCP-1 attire les monocytes et les macrophages favorisant une inflammation associée à IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$  (Benarafa et al. 2002; Kolm et al. 2006; Cunningham et Dunkel 2008; Vychodilova et al. 2013; Olomski et al. 2019; Cvitas et al. 2020a).

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) représentent des effecteurs de l'immunité innée, dépourvus de récepteurs spécifiques des antigènes. Ne nécessitant pas de phase d'activation

et de sélection clonale, elles sont immédiatement disponibles et fonctionnelles. Elles interviennent plus tôt dans la réponse immunitaire, que les lymphocytes B et les LT de la réponse adaptative. Il existe trois types principaux d'ILC. Les ILC de type 1 (ILC1) produisent de l'interféron γ et sont associées aux LTh1 et aux LTc1, ainsi qu'aux cellules *natural killer* (NK) dans l'inflammation de type 1. Les ILC de type 2 (ILC2) produisent des cytokines de type 2, telles que l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-4 et sont associées aux LTh2 et aux LTc2 dans l'inflammation de type 2. Les ILC de type 3 (ILC3) produisent de l'IL-17 et de l'IL-22 et sont associées aux LTh17 et aux LTc17 dans l'inflammation de type 3 (Cherrier 2014; Annunziato et al. 2015). Bien que l'existence des ILC2 n'ait pas été démontrée chez le cheval, elle est quasi certaine, l'IL-5, responsable de l'éosinophilie, sanguine et tissulaire, est, donc produite, non seulement par les LTh2, mais aussi par les ILC2.

### 6.2 Le système immunitaire adaptatif

La peau lésionnelle des chevaux affectés par la DER contient significativement davantage de lymphocytes T CD4 que la peau de chevaux sains mais pas davantage de lymphocytes T CD8 (Heimann et al. 2011). Ensuite, une étude suggère qu'une réponse immunitaire Th1 spécifique d'allergène est corrélée à la protection contre la DER, tandis qu'une réponse immunitaire Th2 mène au développement de la DER (Meulenbroeks et al. 2015). Cette suggestion est appuyée par différentes études ayant montré une quantité plus importante de cytokines produites par les cellules Th2 dans la peau de chevaux atteints de DER par rapport aux chevaux sains. En effet, il a été montré que les cellules sanguines mononucléées de chevaux atteints de DER stimulées avec des extraits de corps entiers de culicoïdes produisent davantage d'IL-4 (Hamza et al. 2007, p. 200, 2008), d'IL-5 (Meulenbroeks et al. 2015) et d'IL-13 que celles de chevaux sains (Heimann et al. 2011), qui sont les signatures de la réponse Th2. Mais outre la présence de cellules Th2, la présence d'une réponse Th1 a également été prouvée avec l'expression du facteur de nécrose tumorale (TNF)  $\alpha$  et l'interferon (IFN) y (Cunningham et Dunkel 2008). Chez l'humain, il a été montré que l'IFN-y dérivé des lymphocytes Th1 entraîne la production de protéines spécifiques : CXCL10/IP-10 et favorise la chimiotaxie et la libération des granules par les éosinophiles, favorisant la transition vers une réponse de type Th2, initiée par les cellules Th1 (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021).

La présence d'IL-4 lors de la rencontre avec un allergène de la DER peut inhiber l'induction de FoxP3 exprimée par les lymphocytes Tregs. Cela peut expliquer l'absence de réponse immunitaire régulatrice chez les chevaux atteints de DER (Hamza et al. 2012, p. 4). En revanche, une autre étude n'a montré aucune différence significative dans les niveaux d'expression de l'ARNm de FoxP3 entre les biopsies cutanées de poneys Shetland sains et atteints de DER (Meulenbroeks et al. 2013).

Selon certains auteurs, une transition se produirait entre un stade précoce dominé par les IgE vers un stade tardif dominé par les polynucléaires éosinophiles, grâce à la « plasticité » des lymphocytes T. C'est-à-dire que les lymphocytes T peuvent se dédifférencier en un autre sous-ensemble de lymphocytes T et modifier les caractéristiques d'expression de leurs

médiateurs. Pendant la phase précoce, les cellules Th2 dites conventionnelles (cTh2) sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-13, favorisant la synthèse des IgE. Ces cellules ne produisent à priori que de faibles niveaux d'IL-5 et n'entraînent pas une éosinophilie, sanguine et tissulaire. Mais, avec le temps et la chronicité de l'exposition aux allergènes, les multiples poussées inflammatoires qui s'accompagnent de polarisation des cellules Th2, provoquent une transition des cTh2 vers des lymphocytes Th2 pathogènes (peTh2). Ces peTh2 sécrèteraient des quantités importantes d'IL-5, provoquant une éosinophilie (Mitson-Salazar et Prussin 2017). Les cellules peTh2 peuvent être activées par des stimuli innés provoqués par les cytokines IL-25, IL-33 et TSLP, indépendamment de la stimulation du récepteur des cellules T (TCR), contrairement aux cellules cTh2 (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021). Cette transition a été démontrée chez les humains mais pas chez les chevaux pour le moment. Cette seconde phase se rapproche donc plutôt de l'hypersensibilité de type IVb qui implique les cellules CD4+ Th2 et les polynucléaires éosinophiles. L'évolution du mécanisme immunitaire est illustrée dans la Figure 31. Toutefois, l'identification et la caractérisation des lymphocytes peTh2 parmi les LTh2 classiques ont été faites chez des personnes souffrant de dermatite atopique ou de gastro-entérite éosinophilique qui ne sont pas des hypersensibilités de type I. Ces lymphocytes peTh2 se développent sous l'action des alarmines, IL-25, IL-33 et TSLP, sécrétées par l'épiderme ou l'épithélium digestif, à la faveur de multiples poussées inflammatoires, caractéristiques de maladie chroniques telles que la dermatite atopique ou les gastro-entérites éosinophiliques et non d'allergie immédiate à IgE chez lesquelles plusieurs accès ont, très généralement, des conséquences sérieuses, voire fatales. De plus, les LTh2 classiques ne sont en rien spécifiques ou caractéristiques de l'hypersensibilité de type I. Enfin, cette transition immunologique devrait s'accompagner d'une modification de l'expression clinique, d'une HS de type I, avec urticaire, angioedème, troubles systémiques voire anaphylaxie, vers une HS de type IV, avec eczéma. Or, ce n'est pas ce qui est observé dans la pratique.

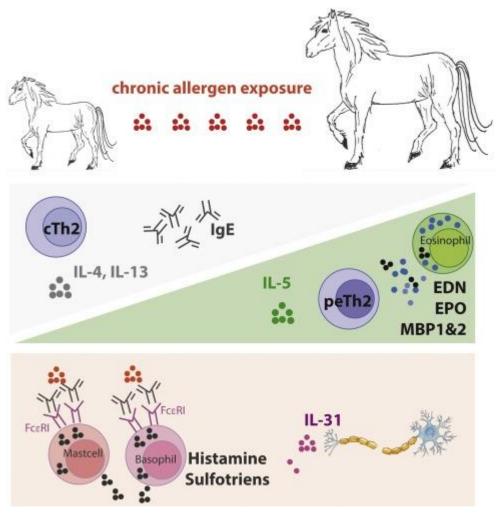


Figure 31 : Hypothèse d'évolution du mécanisme allergique durant la chronicité de la maladie (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021)<sup>24</sup>

De plus, des niveaux plus élevés d'IgE spécifiques d'allergènes sont détectés chez les jeunes chevaux, en comparaison des chevaux plus âgés chez qui les IgE spécifiques d'allergènes n'étaient plus détectables malgré des signes cliniques de DER évidents. Cela suggère donc que les mécanismes moléculaires des chevaux atteints de DER évoluent et différent selon la durée d'évolution de la maladie. Cela peut, également, suggérer que les IgE n'interviennent pas dans le déclenchement des lésions et que la DERE n'est pas une hypersensibilité de type I. Ainsi des schémas thérapeutiques différenciés doivent être établis interférant avec les mécanismes pathologiques sous-jacents dominants.

### 6.3 Les anticorps IgG

En plus des anticorps IgE, des anticorps IgG spécifiques des antigènes salivaires de culicoïdes sont détectés dans le sérum des chevaux atteints de DER mais aussi dans le sérum

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup>Figure réutilisée à partir de l'article « Molecular mechanisms and treatment modalities in equine Culicoides hypersensitivity » par Antonia Fettelschoss-Gabriel, Katharina Birkmann, Stanislav Pantelyushin, Thomas M.Kündigbd, publié dans The Veterinary Journal, Volume 276, Oct 1,2021, 105741, ISSN 1090-0233, https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105741, avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5363830771369

de tous les chevaux exposés aux culicoïdes (Wilson et al. 2001; Hellberg et al. 2006; Wagner et al. 2006). Les chevaux peuvent produire sept sous-classes d'IgG comme présenté sur la Figure 32 (Wagner et al. 2004).

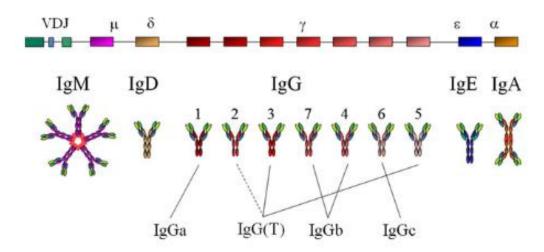


Figure 32 : Les immunoglobulines du cheval montrant l'arrangement génomique des gènes à chaîne lourde, les cinq classes d'anticorps et sept sous-classes d'IgG. Les nombres représentent la classification des IgG équines de 1 à 7 (Wilson 2014)<sup>25</sup>

Les sous-classes d'IgG détectés en présence d'antigènes salivaires de *Culicoides nubeculosus* sont en majorité des IgG(T) mais aussi des IgGa et quelques IgGb (Hellberg et al. 2006). Une étude a mis en évidence, de manière significative, davantage d'IgGa spécifiques de *C. obsoletus* dans le sérum de chevaux atteints de DER que dans celui de chevaux sains. Mais aucune différence n'a été constatée pour les IgGb, IgGc et IgG(T) (Meulenbroeks et al. 2015). L'IgGa serait associée à une réponse immunitaire de type 2 chez les chevaux (Wagner 2006).

Des études cliniques de patients humains, atteints de différentes allergies, telles que l'allergie au lait de vache (Savilahti et al. 2010), l'allergie aux piqûres d'abeilles (Varga et al. 2013) ou l'allergie au pollen de bouleau (Geroldinger-Simic et al. 2011) ont montré qu'une amélioration des symptômes et l'induction de la tolérance aux allergènes est associée à une augmentation des anticorps spécifiques d'allergènes IgG4 (Matsuoka et al. 2013). Ces derniers entrent en compétition avec les IgE spécifiques d'allergènes existants et préviennent la dégranulation des mastocytes. Ce passage des anticorps IgE aux anticorps IgG4 est supposée médié par des lymphocytes T reg produisant de l'IL-10 ayant une fonction de régulation (Matsuoka et al. 2013). Néanmoins, les anticorps IgG équins pourraient jouer un rôle dans la modulation des réponses allergiques chez les chevaux adultes et pourraient être encore plus importants chez les jeunes chevaux avant la production d'IgE endogène.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup>Figure réutilisée à partir de l'article « Immune responses to ectoparasites of horses, with a focus on insect bite hypersensitivity » par A. D. Wilson, publié dans Parasite Immunology, Volume 36, copyright 2014, avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5366080465065

### 6.1 Influence de la première saison d'exposition

Une étude a montré que des chevaux importés d'Islande vers la Suède durant les mois d'hiver avaient deux fois plus de risque de développer une DER, en comparaison des chevaux islandais importés durant l'été (Halldórdsóttir et Larsen 1991). L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que la charge parasitaire interne des chevaux est plus importante en été, et apporterait un effet protecteur au cheval contre les maladies allergiques. En effet, les chevaux arrivés en été sont exposés aux culicoïdes lorsque l'activité de leurs lymphocytes T régulateurs et leur niveau d'IgE dirigés contre d'autres parasites est déjà élevée. Au contraire, les chevaux arrivés en hiver ont une faible activité de leurs lymphocytes Treg dirigés contre des parasites car pendant le délai d'exposition aux culicoïdes ou à d'autres parasites, les IgE diminuent de manière importante dans le sang périphérique et les lymphocytes Th2 augmentent, au contraire des lymphocytes T régulateurs qui diminuent (Wilson et al. 2006; Hamza et al. 2010). Il a donc été suggéré que durant l'été, les IgE présentes dirigées contre les parasites entrent en concurrence pour la fixation sur les récepteurs Fc des mastocytes, ou que les cellules Treg produisent un niveau élevée d'IL10 et de TGFβ sous l'influence des parasites (Wilson et al. 2006) et apportent donc un effet « protecteur » au cheval vis-à-vis de la DER. Une autre hypothèse pourrait être la différence d'âge entre les poulains importés en hiver et les poulains importés en été puisque l'âge des premiers contacts avec les culicoïdes et, donc, l'âge d'importation sont des facteurs déterminants du développement d'une DER.

### 6.2 Le système immunitaire du jeune cheval

La plupart des chevaux exposés très jeunes aux culicoïdes semblent avoir des mécanismes immunitaires qui préviendraient le développement de l'allergie clinique une fois adulte (Wagner 2015). En effet, l'hypersensibilité aux culicoïdes ne se développe pas, habituellement, avant l'âge de trois ou quatre ans (Wilson et al. 2001). Plus de la moitié des chevaux islandais adultes importés en Europe développent une DER alors que l'incidence chez ceux nés en Europe est beaucoup plus faible : de l'ordre de 5 à 10 %. Les chevaux importés à l'âge adulte en Europe n'ont pas été exposés aux antigènes de *Culicoides spp.* pendant le développement de leur système immunitaire. Une étude a, notamment, montré un niveau d'expression de l'interleukine 4 (IL-4), produite par les cellules Th2, plus élevé chez les chevaux adultes importés d'Islande vers l'Europe en comparaison de leurs poulains nés sur le continent européen (Hamza et al. 2007). Cela suppose que la production d'IL-4 et la réponse Th2 sont moindres chez les chevaux exposés à un jeune âge aux allergènes (Hamza et al. 2007).

L'immunité du cheval adulte et celle du poulain diffèrent sur de nombreux points (Wagner et al. 2010). Les poulains ne produisent pas d'IgE pendant les premiers mois de leur vie, mais des IgE d'origine maternelle, transférées avec le colostrum, peuvent être détectées dans leur sérum pendant 8 à 12 mois après la naissance. Une sensibilisation des mastocytes et des basophiles aux IgE maternelles a été détectée au cours des trois premiers mois de vie. La liaison des IgE maternelles aux mastocytes et basophiles néonataux peut être bénéfique au poulain si, par exemple, des anticorps IgE à certains parasites lui sont transférés mais cela peut

aussi lui être délétère et créer une première réaction allergique si la jument est allergique. Cependant, ces cellules ont une capacité réduite à provoquer de fortes réactions inflammatoires car elles contiennent très peu d'histamine chez le poulain au début de sa vie. Mais la quantité d'histamine augmente progressivement durant les premières semaines de vie jusqu'à atteindre une concentration similaire à celle des chevaux adultes à l'âge de 12 semaines (Wagner et al. 2006).

Concernant les immunoglobulines, les poulains produisent beaucoup d'IgM, d'IgG1, d'IgG3, d'IgG5 et d'IgA mais leur production d'IgG4, d'IgG7 et d'IgE est réduite ou retardée en comparaison de celle des chevaux adultes. La production endogène d'IgE est détectée à partir de six mois chez certains chevaux islandais et entre neuf et onze mois pour la race Pur-Sang (Perkins et Wagner 2015).

Plusieurs réponses immunitaires innées semblent fonctionnelles à la naissance, mais la mise en place de la réponse adaptative est retardée. Les réponses des cellules T et des cytokines semblent réduites et retardées chez les poulains de trois mois jusqu'à un an. La production d'IFN-γ par les cellules Th1 et les cellules T cytotoxiques commence peu de temps après la naissance et augmente progressivement pendant la première année de vie (Perkins et Wagner 2015). Les réponses immunitaires cellulaires des jeunes poulains sont de type Th1 et les réponses Th2 sont à peine détectables pendant une longue période après la naissance (Perkins et Wagner 2015). La production d'IL-4 n'est pas détectable jusqu'à, au moins, trois mois d'âge. L'activation des cellules B dépendant de la voie Th2 pour la synthèse préférentielle des IgE, l'absence de voie Th2 peut expliquer la faible incidence de la DER chez les poulains.

# 7. Le prurit

### 7.1 Mécanisme du prurit

Le signe clinique majeur et constant de la DER est le prurit. Ce dernier se définit comme « une sensation cutanée déplaisante qui provoque le besoin de se gratter » (Rothman 1941). Les stimuli qui induisent des démangeaisons, tels que le venin de culicoïdes, incitent le cheval à se gratter pour retirer l'élément irritant de la surface de sa peau (Akiyama et Carstens 2013). Le prurit peut être aigu ou il peut être chronique s'il dure plus de six semaines comme c'est le cas pour la DER (Ständer et al. 2003).

Le prurit résulte d'une interaction complexe entre le système immunitaire et le système nerveux. Des récepteurs sensoriels spécialisés dans la perception du prurit appelés pruricepteurs sont présents dans la peau. Ils impliquent des fibres nerveuses cutanées afférentes de type C représentant moins de 10 % du total des fibres C de la peau (Cevikbas et Lerner 2020). Ces fibres nerveuses ne sont pas myélinisées et sont distinctes de celles qui transmettent la douleur. Leurs noyaux cellulaires se trouvent dans les ganglions de la racine dorsale de la moëlle épinière (Han et al. 2013; Yosipovitch et al. 2018). Des fibres nerveuses myélinisées de type  $A\delta$ , à conduction plus rapide, peuvent aussi jouer le rôle de pruricepteurs

mais cela n'a pas encore été bien établi.

Les terminaisons périphériques ramifiées de ces nerfs, présentes dans la peau, peuvent être stimulées par des médiateurs pruritogènes agissant sur plusieurs types de récepteurs pour provoquer des démangeaisons (Ständer et al. 2003; Akiyama et Carstens 2013). Parmi ces médiateurs, l'histamine et la sérotonine, libérées par les mastocytes, peuvent induire le prurit en se liant essentiellement à leur récepteur H1. En plus de l'histamine, d'autres médiateurs peuvent induire du prurit telles que la substance P, la sérotonine, des opioïdes, des prostaglandines ou l'interféron γ (Andoh et Kuraishi 1998; Steinhoff et al. 2003; Andoh et al. 2007) et, dernièrement, l'IL-31.

Il existe deux grandes voies de transmission du prurit de la peau jusqu'à la moëlle épinière: la voie histaminergique ou non histaminergique. Les neurones histaminergiques expriment des récepteurs à l'histamine de type 1 (H1R) ou de type 4 (H4R) et libèrent également des neuropeptides causant une inflammation neurogénique, une vasodilatation locale, une extravasation plasmatique et une dégranulation des mastocytes. La deuxième grande voie d'activation du prurit est représentée par la voie indépendante de l'histamine, ou voie des sérine-protéases, dépendante de l'activation de récepteurs PAR-2 (Protease-activated receptor-2) situés dans le tractus spino-thamalique (Misery 2014). Les sérines-protéases sont des enzymes telles que la trypsine, la tryptase, les cathepsines ou les kallicréines qui se lient aux récepteurs PAR-2 et agissent en induisant la formation de petits peptides qui activent ces récepteurs. Les neurones correspondants sont activés dans la moëlle épinière puis dans le cerveau (Misery 2014).

Les signaux neuronaux prurigineux reçus au niveau d'un prurirécepteur remontent ensuite aux ganglions sensitifs puis à la moëlle épinière. Les signaux remontent par les faisceaux spinothalamiques jusqu'au thalamus grâce à un deuxième neurone. Un troisième neurone conduit les signaux à plusieurs zones du cerveau impliquées dans le processus du prurit notamment le cortex somatosensoriel primaire et secondaire. Il n'existe pas de centre du prurit. Ces zones contribuent à la localisation, à l'intensité et à la reconnaissance des démangeaisons (Misery 2014).

#### 7.2 L'histamine

L'histamine est le médiateur du prurit le mieux connu. De l'histamine a été détectée dans le plasma de chevaux atteints de DER durant la phase aigüe de la maladie (Riek 1953b). Les mastocytes et les basophiles sont les sources majeures d'histamine. Chacune de ces deux cellules peut contenir jusqu'à 70 % de son poids en histamine (Peters et Kovacic 2009). Les différents effets biologiques de cette molécule sont transmis par quatre types de récepteurs couplés à la protéine G: H1, H2, H3 et H4. Une fois activés par l'histamine, ces récepteurs agonistes transmettent un signal extracellulaire par des systèmes de protéines G couplées à des messagers intracellulaires secondaires. Ce couplage déclenche une cascade d'événements intracellulaires qui entraîne une modification de la transcription nucléaire et la manifestation

de l'événement biologique.

Le récepteur H1 agit sur la contraction des muscles lisses et interagit avec l'endothélium conduisant à une vasodilatation et une perméabilité vasculaire. Le récepteur H2 joue un rôle mineur dans le prurit, puisqu'il est impliqué dans la régulation musculaire cardiaque, l'inhibition de la chimiotaxie basophile, diverses actions des cellules immunitaires, la sécrétion d'acide gastrique et l'inhibition de la stimulation de la sécrétion duodénale de bicarbonate stimulée par les prostaglandines E2. Le récepteur H3 influence la libération neuronale d'histamine et d'autres neurotransmetteurs et inhibe le prurit. Le récepteur H4 est exprimé dans des cellules impliquées dans l'inflammation et la réponse immunitaire (Bell et al. 2004).

Les récepteurs H1 et H4 jouent un rôle dans le prurit causé par l'histamine. En effet, des agonistes des récepteurs 1 et 4 provoquent du prurit chez la souris et le blocage de ces récepteurs inhibe le prurit provoqué par l'histamine (Bell et al. 2004; Rossbach et al. 2011). Toutefois, le rôle de l'histamine dans la DER est controversé mais ne semble pas important puisque les antihistaminiques sont inefficaces.

#### 7.3 L'interleukine 31

La cytokine IL-31 est produite par les cellules Th2, ainsi que, dans une moindre mesure par les cellules dendritiques. Son récepteur est présent sur le kératinocytes, les macrophages, les polynucléaires éosinophiles et, surtout, certains neurones sensitifs des ganglions spinaux (Pin). Elle contribue au prurit dans certaines hypersensibilités prurigineuses telles que la dermatite atopique chez les humains, les souris et les chiens (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021). La liaison de l'IL-31 à son récepteur sur les ganglions de la racine dorsale de la moëlle épinière provoque un prurit indépendant de l'histamine (Besner Morin et Misery 2019). La voie de signalisation, activée par la liaison de l'IL-31 à son récepteur, fait intervenir des kinases, appelées Janus kinases, ou JAK, JAK1 et JAK2. Après une injection d'IL-31 à des chiens, de nombreuses démangeaisons ont été observées incluant du léchage, des mordillements, du grattage, des secouements de tête et des frottements du corps (Gonzales et al. 2013). Concernant les chevaux, il a été montré que cette cytokine est exprimée, exclusivement, dans la peau lésionnelle des chevaux atteints de DER et est absente de la peau non lésionnelle des chevaux affectés ou dans la peau saine des chevaux sains (Olomski et al. 2019; Cvitas et al. 2020b). Un essai thérapeutique d'oclacitinib, un anti-JAK1 prédominant, visant la voie de signalisation de l'IL-31, commercialisé pour les chiens (Apoquel®), donné per os, à des chevaux atteints de DER, a montré son efficacité (Pin, observation personnelle).

# 8. L'infiltration éosinophilique

### 8.1 Description et rôle

Les polynucléaires éosinophiles jouent un rôle important dans l'homéostasie,

notamment dans le tractus gastro-intestinal ou le tissu adipeux, en tant que protecteur tissulaire. En réponse à certains stimuli, ces cellules peuvent devenir pathogènes en relâchant le contenu de leurs granules : les protéines basiques principales (MBP) 1 et 2. Ce sont des toxines puissantes capables d'induire la libération d'histamine par les mastocytes, d'activer les neutrophiles et les plaquettes et de provoquer un bronchospasme en cas d'allergie. La matrice des granules contient d'autres protéines : la protéine cationique éosinophile (ECP), la péroxidase des éosinophiles (EPO), la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), des cytokines et la protéine cristalline Charcot-Leyden ou galectine 10 (CLC/Gal-10) (Wechsler et al. 2021). Dans la majorité des espèces animales, les éosinophiles sont associés à l'allergie, l'asthme et les infestations parasitaires (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021). Mais l'éosinophilie peut, néanmoins, être absente chez des chevaux présentant une forte infestation parasitaire (Bellier et Cordonnier 2010). Leurs produits toxiques et leurs mécanismes cytotoxiques sont une cause majeure de lésions tissulaires (Male et al. 2007).

Les polynucléaires éosinophiles du cheval représentent 0 à 3 % de la formule leucocytaire du cheval. Ils sont comparés à des framboises car ils comportent de volumineuses et brillantes granulations rondes, de taille homogène, masquant parfois le noyau de la cellule (Figure 33). Ce noyau est lobulé avec une chromatine assez peu condensée (Bellier et Cordonnier 2010).

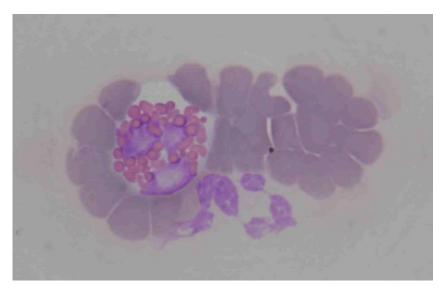


Figure 33 : Polynucléaire éosinophile du cheval (Photo : Service anatomie pathologique VetAgro Sup)

### 8.2 Implication dans la DER

Des analyses histologiques de biopsies cutanées de chevaux atteints de DER ont révélé des infiltrats périvasculaires, riches en polynucléaires éosinophiles (van der Haegen et al. 2001; Meulenbroeks et al. 2013). D'une part, significativement plus d'éosinophiles ont été trouvés dans la peau des chevaux atteints de DER par rapport à la peau des chevaux en bonne santé et, d'autre part, des injections intradermiques d'allergènes de culicoïdes, à des chevaux atteints de DER, entraînent l'infiltration de cellules T et de polynucléaires éosinophiles dans la zone d'injection (Meulenbroeks et al. 2015). Contrairement aux cellules mononucléées, les

polynucléaires éosinophiles ne sont pas présents dans le derme sain. Contrairement aux IgE, l'éosinophilie sanguine est corrélée à la sévérité de la DER (Fettelschoss-Gabriel et al. 2018). De plus, les polynucléaires éosinophiles jouent un rôle dans le prurit en provoquant une augmentation significative de la substance P au niveau des nerfs cutanés et donc une augmentation des démangeaisons (Lee et al. 2015).

Les jeunes chevaux avec des signes cliniques de DER durant la première ou deuxième année de leur maladie présentent une éosinophilie moins élevée et plus transitoire (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021).

### 8.3 Cytokines impliquées dans l'éosinophilie

L'IL-5 est la principale cytokine impliquée dans la prolifération, la maturation, l'activation, le recrutement et la survie des éosinophiles. Cette cytokine est produite par les lymphocytes Th2 et les mastocytes et favorise la multiplication des polynucléaires éosinophiles dans la moelle osseuse, favorise leur passage dans la circulation sanguine, les attire au sein des tissus, les active et augmente leur survie. Il a été montré que le taux d'IL-5 et le nombre des polynucléaires éosinophiles sanguins est proportionnel au score lésionnel moyen des chevaux (Fettelschoss-Gabriel et al 2018). Les interleukines 4 et 13, impliquées dans la réponse immunitaire de type 2, y contribuent également. Ensuite, l'eotaxine-1 est une chimiokine très impliquée dans la migration et le chimiotaxisme des éosinophiles dans les organes. Son récepteur (CCR3) est exprimé par plusieurs types cellulaires : les éosinophiles, les basophiles, les cellules Th2 mais aussi les cellules T (Benarafa et al. 2002; Cunningham et Dunkel 2008; Jonsdottir et al. 2019; Cvitas et al. 2020a).

# 9. La tolérance immunitaire aux allergènes

Beaucoup de chevaux sains ayant les mêmes conditions d'exposition aux culicoïdes que les chevaux atteints de DER sont sensibilisés aux allergènes de culicoïdes mais sont capables d'équilibrer leur réaction immunitaire sans être allergique et exprimer de signes cliniques (Wagner 2009). Le système immunitaire utilise plusieurs mécanismes afin de maintenir la tolérance du « soi » et de protéger l'individu contre des réponses exacerbées aux antigènes étrangers. Ainsi, la réponse immunitaire est soumise à plusieurs mécanismes de contrôle permettant de l'empêcher ou de la ramener au repos quand la réponse à un antigène donné n'est plus nécessaire. En effet, les chevaux sains présentent des niveaux détectables d'anticorps dirigés contre les culicoïdes sans pour autant exprimer de signes cliniques (Meulenbroeks et al. 2015).

Meulenbroeks et al. suggèrent que les chevaux sains rencontrant un allergène de venin de culicoïde développent une réponse immunitaire de type Th1 dite asymétrique ou biaisée. Contrairement à l'idée que les chevaux sains ignoraient les allergènes de culicoïdes, les chevaux répondent en fait de façon non pathologique à l'exposition aux allergènes, via une réponse immunitaire de type 1 spécifique d'allergène. En effet, 24 heures après l'injection

d'un extrait entier de culicoïdes dans la peau de chevaux en bonne santé, la cytokine IFN-y caractéristique de la réponse Th1 a augmenté de manière significative (Meulenbroeks et al. 2015). De plus, lors de la stimulation de cellules mononucléées sanguines périphériques avec des extraits de corps entiers de culicoïdes, l'expression de FoxP3 par les cellules Treg CD4+ CD25+ était significativement plus élevée chez les chevaux sains que chez les chevaux atteints de DER (Heimann et al. 2011; Hamza et al. 2012, p. 4). Ces résultats suggèrent que chez les individus sains, les cellules T régulatrices sont capables d'inhiber les réponses immunitaires allergiques locales et d'induire une tolérance immunitaire spécifique de l'allergène (Meulenbroeks et al. 2015). En effet, si des lymphocytes T spécifiques d'allergènes sont activés de façon inappropriée chez un individu normal, ils sont contrôlés par les lymphocytes Treg circulants. Mais il semble que les individus allergiques ont un nombre réduit de cellules Treg.

Ainsi, la réponse allergique aux allergènes de venins de culicoïdes pourrait être favorisée par l'activation inappropriée des cellules Th CD4+, elle-même favorisée par la présence d'une charge allergénique conséquente, de cellules dendritiques non-tolérogènes, d'un manque de cellules T régulatrices, de la présentation des antigènes par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, accompagnée de cytokines et d'interactions moléculaires de surface (Noli et al. 2014).

# **TROISIEME PARTIE**

**GESTION DE LA MALADIE** 

# A. Principe général de la gestion de la DER

De manière générale, la gestion des allergies doit englober la gestion de l'étiologie, des prédispositions individuelles, de l'environnement et les infections secondaires. Dans le contexte précis de la DER, le contrôle de l'affection comporte deux axes majeurs : soustraire les chevaux à la source d'allergène, les piqûres des culicoïdes et diminuer l'inflammation et le prurit. Les mesures sont plus efficaces lorsqu'elles sont mises en œuvre précocement, quand les lésions ne sont pas encore développées et que le cercle vicieux du prurit et des lésions n'est pas encore activé (Bourdeau 2018). Le propriétaire du cheval doit être informé du caractère chronique et récidivant de la DER, de la charge de travail associée à la thérapie multimodale et des attentes réalistes quant au contrôle de la maladie. Le traitement est toujours long, difficile et d'efficacité aléatoire (Bourdeau 2018).

# B. Lutte contre les culicoïdes

### 1. Les insecticides

## 1.1 Présentation et mécanisme des pyréthrinoïdes

L'application d'insecticides est l'élément majeur de la lutte contre les culicoïdes. Ces produits tuent ou repoussent les insectes se posant sur l'animal, réduisant la probabilité d'une piqûre. L'utilisation d'insecticides doit être régulière et la concentration doit être suffisante au niveau des zones préférentielles de piqûres (Perrin et al., 2012). Tous les insecticides pour chevaux disponibles sur le marché sont classés dans la catégorie des biocides ou des produits d'hygiène et de soins et sont donc vendus sans ordonnance.

D'après Bourdeau, seuls les pyréthrinoïdes ont une activité suffisamment rapide pour empêcher les piqûres de culicoïdes et de tous les autres diptères (Bourdeau, 2018). Ce sont des molécules synthétiques dérivés des pyréthrines qui sont des insecticides naturels issus de la fleur du pyrèthre. Ces molécules agissent sur les canaux sodiques des axones et sur les récepteurs GABA des insectes entraînant une repolarisation retardée et la paralysie de l'insecte, appelé effet "knock down". Cet effet, très rapide, intervient, le plus souvent, avant que l'insecte hématophage n'ait eu le temps de piquer pour prélever son repas sanguin (CBIP, 2020). L'insecticide doit contenir au moins 2 % de perméthrine, adhérer au poil et n'être que peu lessivé par la pluie (Marsella, 2013a). Rashmir-Raven et al. préconisent l'utilisation de pyréthrinoïdes tels que la perméthrine à 45 % en combinaison avec du pipéronyl butoxide afin d'en potentialiser les effets (Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Les insecticides contenant des pyréthrinoïdes disponibles en France sont présentés en Annexe 7.

Les pulvérisations doivent être pratiquées plus fréquemment que ne le recommandent les résumés des caractéristiques du produit (RCP), c'est-à-dire une à deux fois par jour, au moins au début de la saison de la DER (White, 2015). En effet, la sudation du cheval, ainsi que la pluie et l'humidité, ont tendance à éliminer rapidement les topiques. De plus, les insecticides en spray sont fastidieux à utiliser car, en les vaporisant sur le cheval, une bonne

partie se disperse dans l'air. Par exemple, le RCP de Flymax®, un insecticide sous forme de spray, à base de perméthrine et de deltamethrine, ne conseille qu'une application tous les deux jours, pendant une semaine, en appliquant 30 à 40 pressions sur le pistolet, en espaçant progressivement les applications, il est préférable d'appliquer ce produit plus fréquemment.

Outre les présentations disponibles pour les chevaux, des formulations en spot-on pour les chiens, avec 44 à 64 % de perméthrine (Vectra-3D®), sont utilisées par certains dermatologues vétérinaires, hors AMM, sur des chevaux. Ces spot-on contiennent du dinétofurane, du pyriproxifène et de la perméthrine. Les dermatologues conseillent d'appliquer trois pipettes du dosage pour les chiens de grande taille (> 40 kg) : une sur la crinière et la tête, une sur le dos et une sur l'abdomen. Cet essai n'a pas été publié mais ce traitement aurait des effets positifs sur la gestion de la DER en éloignant efficacement les culicoïdes (Fadok, 2013).

Cependant, ces molécules ont une efficacité variable selon l'hôte, la méthode d'application et les sites de gorgement des différentes espèces de culicoïdes. Les pyréthrinoïdes synthétiques ont été étudiés à des concentrations variables, telles que 2 à 3,6 % de perméthrine et 5 % de cyperméthrine, avec une mortalité des culicoïdes supérieure à 80 % après sept jours et une activité résiduelle de 50 % au jour 35. La réponse variait d'une étude à l'autre, peut-être parce que la sensibilité aux différents produits dépendait de l'espèce (Bourdeau and Chouilly, 1999; Papadopoulos et al., 2010; de Raat et al., 2008).

### 1.2 La perméthrine

Bourdeau a pu démontrer l'efficacité curative de la perméthrine sur les démangeaisons et les lésions de chevaux en phase clinique de DER. Ainsi, un spray à base de perméthrine et de pyriproxifène, utilisé seul, appliqué à J0, J15, J30 puis mensuellement, a entrainé, en un mois, plus de 50 % de réduction du score clinique chez plus de 75 % des chevaux traités (Bourdeau and Chouilly, 1999). Dans une seconde étude, une application de 30 à 40 mL de perméthrine, sur la queue, la ligne du dos et la croupe, de 43 chevaux affectés par la DERE, a permis une baisse significative des signes cliniques chez 86 % d'entre eux (Stevens et al., 1988). Un traitement hebdomadaire minimum est recommandé pour cette formulation. L'activité de la perméthrine a notamment été démontrée sur *C. obsoletus et C. pulicaris* (de Raat et al., 2008).

#### 1.3 La deltaméthrine

L'action insecticide de la deltaméthrine semble intéressante chez les bovins et les ovins, même si les résultats varient suivant les études. Cette molécule appliquée en pour-on (Butox 7,5®), semble efficace pendant, au minimum, quatre semaines, y compris lorsque les animaux sont mouillés de manière régulière (Schmahl et al., 2009). Une équipe de recherche a appliqué de la deltaméthrine (Butox 7,5®) sur des moutons sauvages en frottant un gant imprégné du liquide insecticide sur leur face, leurs oreilles et leur ventre, puis les a exposés aux piqûres de culicoïdes pendant une période commençant 90 minutes avant le coucher du

soleil et terminant 60 minutes après le coucher du soleil. Aucun culicoïde gorgé n'a été capturé dans les pièges à proximité à J0 et J4, alors que le taux de gorgement de *C. obsoletus* et *C. parroti* était respectivement de 58 % et 67 % sur les animaux non traités (Mullens et al., 2005). Ensuite, dans une autre étude, de la deltaméthrine (Butox 7,5®) a été appliquée le long de la colonne vertébrale de bovins (30 ml/400 kg poids vif) et de moutons (10 ml/60 kg poids vif). A J7, 14, 21, 28 et 35 après le traitement, des *C. obsoletus* adultes ont été exposés à des poils coupés sur les membres des animaux traités : 15 secondes d'exposition étaient suffisantes pour paralyser et tuer les culicoïdes, même 28 jours après le traitement. Cette expérience a permis, également, de montrer que l'insecticide peut atteindre facilement les membres des animaux lorsqu'ils sont appliqués le long de la colonne vertébrale (Mehlhorn et al., 2008).

A l'opposé, des clips auriculaires contenant de la perméthrine, fixés sur des taureaux, suivis de traitement réguliers à base de deltaméthrine en pour-on, n'ont pas permis une réduction du taux de gorgement des culicoïdes. Les auteurs pensent que les clips auriculaires et les présentations en « pour-on », c'est-à-dire appliqués sur la ligne du dos, offrent une efficacité décroissante depuis le point d'application jusqu'au ventre et aux membres des animaux et que la grande taille des animaux accentue cet effet et peut expliquer ces résultats décevants (Bauer et al., 2009). Enfin, une étude menée par Venail et al. n'a montré qu'une efficacité variable de la deltaméthrine 0,75 %, appliquée à 180 fois la DL50 *in vitro*, sur la ligne du dos de moutons, avec une mortalité de 45 % des culicoïdes (Venail et al., 2011).

Concernant les chevaux, d'après Robin, les solutions topiques de deltaméthrine ne semblent pas être une bonne méthode pour empêcher les piqûres de culicoïdes dans cette espèce (Robin et al., 2015). Selon Bourdeau, les pyréthrinoïdes utilisés chez les bovins, en « pour-on », ont une rémanence assez faible, nécessitant une application deux fois par semaine pour obtenir une efficacité satisfaisante sur les culicoïdes (Bourdeau, 1995).

### 1.4 La pyréthrine cyperméthrine

Concernant la pyréthrine cyperméthrine, elle ne semble protéger que partiellement les chevaux contre les culicoïdes. Papadopoulos et al. ont exposé dix *Culicoides nubeculosus* adultes à des poils provenant du dos, du ventre et des membres de chevaux traités avec une solution à 0,1 % de cyperméthrine, appliquée à l'aide d'une éponge, et ont observé une mortalité de 80 %, à J+7, qui diminuait progressivement les jours suivants tout en restant, en moyenne, supérieure à 50 %. Par contre, dans une seconde étude de Papadopoulos et al., en 2009, où l'équipe a réalisé le même protocole sur des poils de moutons et de bovins traités avec de la cyperméthrine, la mortalité était de 100 % à J+7, J+14 et J+21, sur les deux espèces (Papadopoulos et al., 2009).

### 1.5 Impact environnemental des pyréthrinoïdes

Il est prouvé que les insecticides utilisés sur les animaux peuvent avoir un impact sur la faune sauvage se trouvant dans l'environnement (Gassner et al., 1997). Les formulations de

pyréthrinoïdes en « pour-on » conduisent, notamment, à des concentrations élevées dans les fèces et affectent les coléoptères coprophages, particulièrement sensibles aux résidus d'insecticides, notamment des pyréthrinoïdes. Chez les moutons, la baignade a été beaucoup utilisée par le passé afin de lutter contre les parasites externes, tels que les acariens de la gale, les tiques, les mouches et les poux. Cette technique consiste à immerger intégralement les moutons, pendant une courte durée, dans un liquide contenant un insecticide, souvent un pyréthrinoïde. Cette pratique n'est plus réalisée, en routine, depuis 1991 et a été freinée, en 2006, après le retrait du marché de plusieurs produits suite à la mise en évidence d'impacts sur l'environnement et la santé des utilisateurs (Carpenter et al., 2008). Malgré leur efficacité potentielle, ces produits doivent être utilisés correctement et avec parcimonie du fait de leur impact sur l'environnement.

### 2. L'ivermectine

Des chercheurs australiens se sont penchés sur l'efficacité des ivermectines injectables, largement utilisées pour protéger les animaux de rente contre les parasites internes et les ectoparasites, et ont conclu que pour atteindre une concentration létale pour certaines espèces de culicoïdes, notamment *C. sonorensis*, des doses trop importantes devraient être utilisées (Standfast et al., 1984). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'efficacité des ivermectines contre les culicoïdes en Europe.

# 3. Les répulsifs

#### 3.1 Molécules courantes

D'autres molécules ont des propriétés insectifuges, c'est-à-dire répulsives contre les insectes. Elles permettent de réduire les piqûres de culicoïdes sur les humains et les animaux mais elles requièrent, au moins, une application quotidienne pour être efficace. Il s'agit du p-menthane-3,8-diol ou PMD, du N,N-diethyl-m-methylbenzamide ou DEET et du KBR3023 ou icaridine (Carpenter et al., 2005) (Annexe 7).

Différents produits disponibles sur le marché contiennent du DEET. Cette substance est considérée comme la meilleure substance insectifuge de ces 60 dernières années (Debboun et al., 2006; Katz et al., 2008). Elle agit sur le système olfactif des insectes mais son mécanisme précis est mal connu. Peu de données sont disponibles concernant son utilisation sur les chevaux. Quelques études, menées aux Etats-Unis et en Ecosse, ont montré une protection satisfaisante, mais de courte durée, des chevaux traités avec du DEET dilué dans de l'éthanol. Rashmir-Raven et al. conseillent de ne pas utiliser de topiques répulsifs à insectes pour humains, contenant du DEET, sur les chevaux car cela peut entraîner, chez eux, de la sudation, de l'irritation cutanée, de l'exfoliation et une hyperséborrhée (Palmer, 1969; Rashmir-Raven and Petersen, 2015).

De l'icaridine est également présente dans certains produits commercialisés pour les chevaux. Cette substance est utilisée, dans le monde entier, pour protéger les humains des insectes et des tiques, mais il n'existe pas d'étude concernant son efficacité contre les culicoïdes sur les chevaux.

#### 3.2 Les huiles essentielles

De plus en plus de produits répulsifs à base d'huiles essentielles sont disponibles sur le marché, contenant, par exemple, du d-limonène, de la citronnelle, de l'huile d'eucalyptus, du géraniol, de la menthe, de la lavande et des extraits de graines de neem (Annexe 8). Cet intérêt pour ces répulsifs à base de plantes grandit en raison d'un supposé faible impact, sur l'environnement et sur l'individu, par rapport aux insecticides synthétiques. Ces huiles essentielles sont ingérées, absorbées ou inhalées par les insectes, puis modifient les fonctions métaboliques, biochimiques, physiologiques et comportementales, y compris par interférence avec les canaux de l'octopamine, neuromodulateur, ou des canaux chlorure membranaires GABA (Khater, 2012). Comme différentes huiles essentielles peuvent soit repousser, soit attirer les insectes, une combinaison d'huiles essentielles est souvent formulée pour profiter de leurs effets répulsifs synergiques (Yu, 2013).

# 4. Protections mécaniques du cheval

### 4.1 Les couvertures intégrales

Outre les protections chimiques, la protection contre les insectes peut également être assurée par l'utilisation de couvertures respirantes, éventuellement imprégnées d'insecticides. Ces couvertures, aussi appelées caparaçons enveloppent, en général, tout le corps du cheval, de la base de l'encolure jusqu'au bas de la queue, en passant par le ventre, exceptés les membres, créant une barrière mécanique contre les culicoïdes (Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, 2012). Un masque en filet avec un couvre-cou est souvent associé à la couverture afin de protéger la tête et la base du cou (Figure 34).



Figure 34: Couverture intégrale (Photo : Ottevaere Marine)

Ces couvertures sont conçues avec un tissu fin et respirant, en polyester ou en nylon, pour éviter au cheval de transpirer lors de fortes chaleurs et pour lui permettre de sécher facilement en cas de pluie. Le tissu est souvent élastique et extensible pour faciliter les déplacements et la course. Les couvertures procurent, également, une protection contre les rayonnements ultra-violets. Les couvertures, imprégnées d'insecticides, contiennent de la perméthrine, tout comme les vêtements commercialisés pour les humains.

Cette technique de protection contre les insectes est très utilisée, mais elle nécessite une surveillance accrue du cheval, la couverture pouvant glisser à cause de la pluie ou des mouvements du cheval. De plus, il est possible que la couverture soit régulièrement abimée par le cheval lors de prurit persistant.

#### 4.2 Les substances grasses

Il est également possible d'appliquer diverses substances grasses sur la peau du cheval en tant que barrière mécanique, notamment de la vaseline, afin de gêner la nutrition des insectes. Toutefois, leur utilisation est peu pratique, laborieuse et salissante. De plus, en cas d'ensoleillement important, le cheval peut être brulé par le soleil à cause d'un effet loupe (Anderson et al., 1988). L'utilisation de ce type de produits est donc déconseillée.

### 5. Contrôle des insectes dans l'environnement

### 5.1 Gestion des sorties du cheval

Les culicoïdes étant plus actifs au coucher du soleil et, bien qu'un peu moins, au lever du soleil, mais très peu l'après-midi ou la nuit, il est judicieux de rentrer les chevaux, dans des bâtiments fermés, à l'aube et au crépuscule, voire en permanence (Pin, 2008; van der Rijt et al., 2008). L'efficacité de cette technique dépend de deux facteurs : la conception du bâtiment, afin d'y limiter l'entrée des culicoïdes, et du comportement endophile ou exophile des espèces de culicoïdes locales. Mais ces déplacements prennent du temps et peuvent être difficiles à mettre en pratique si l'écurie ne possède pas d'abri fermé ou de personnel disponible. Cette solution doit, néanmoins, être proposée au propriétaire du cheval en complément d'une thérapie systémique au lieu d'une thérapie anti-inflammatoire à vie (Yu, 2013).

### 5.2 Aménagement de l'écurie

Les chevaux confinés en bâtiments, aux ouvertures munies de moustiquaires, semblent bien protégés contre les culicoïdes (Meiswinkel et al., 2000). Mais, du fait de la petite taille des culicoïdes, 1-3 mm de longueur, les moustiquaires habituellement utilisées pour protéger les bâtiments des moustiques ou des mouches ne suffisent pas. Une moustiquaire avec une maille de 1,6 mm², efficace contre les moustiques, réduit le passage des culicoïdes de seulement 44 % et une maille de 0,9 mm² laisse passer encore 5 % de culicoïdes (Porter, 1959). Les moustiquaires avec un maillage de 250 μm x 730 μm (0,1825 mm²), conformes à la norme ISO 9001 2008, permettraient de réduire de 98 % le nombre total de culicoïdes dans le logement, en box individuel, avec un paddock accessible en permanence, de 85 %, dans le logement en groupe, et de 67 %, dans le box individuel, à condition que des moustiquaires couvrent entièrement chaque système (Lincoln et al., 2015). Une barrière en toile, de 2,60 m de hauteur, imprégnée de cyperméthrine, placée tout autour d'un enclos à brebis, n'a pas permis une diminution nette de l'abondance de culicoïdes autres que C. imicola (Calvete et al., 2010). Un système clos semble donc nécessaire. Si la moustiquaire a des mailles suffisamment étroites, il ne semble pas nécessaire de l'imbiber d'un répulsif (Lincoln et al., 2015). De bons résultats ont été constatés avec un filet traité à la perméthrine, avec une réduction des culicoïdes capturés à proximité de moutons et de chevaux (de Raat et al., 2008). Cependant, les moustiquaires avec des mailles assez étroites pour stopper les culicoïdes risquent de réduire le passage de la lumière et de l'air de façon importante, les rendant inadaptées pour les écuries en terme de respect du bien-être animal (Carpenter et al., 2008).

En complément, il est recommandé d'utiliser un ventilateur vertical, à grande vitesse, dans les écuries, face aux entrées. En effet, les culicoïdes ne sont pas très performants au vol et le courant d'air, de un à trois mètres par seconde, peut rendre difficile leur entrée dans les écuries, leur atterrissage sur l'animal et leur immobilisation assez longtemps pour se nourrir. Un autre avantage des ventilateurs est qu'ils dispersent les panaches d'odeurs des animaux et rendent difficile la localisation de l'hôte par les insectes qui se nourrissent de sang (Lincoln et al., 2015). Cependant, les ventilateurs de plafond ne semblent pas réduire significativement les culicoïdes dans les écuries (Meiswinkel et al., 2000).

#### 5.3 Insecticides environnementaux

Outre les insecticides à appliquer sur le cheval, il est possible de diffuser des insecticides spécifiques dans le bâtiment d'élevage. Sur le plan environnemental, il n'est pas acceptable de pratiquer la pulvérisation aérienne ou à grande échelle d'insecticides. Pendant l'épidémie de FCO, dans le bassin méditerranéen, des pays comme la Grèce, la Bulgarie, l'Espagne et l'Italie ont pulvérisé des insecticides dans l'environnement, afin de réduire la transmission du virus. Parmi ces insecticides, une formulation, à base de cyperméthrine, esbiothrine, pipéronyl butoxide et pyréthrine, pulvérisée en Sardaigne, sur une parcelle d'un hectare, n'a eu aucun impact sur la population de culicoïdes (Satta et al., 2004). Même dans le cas des cultures, ces méthodes et les produits utilisés sont très contrôlés depuis les années 80. (Carpenter et al., 2008). De plus, l'usage des pyréthrinoïdes, en tant que larvicides, est limité à cause de l'impact sur les invertébrés aquatiques (Carpenter et al., 2008). Dans un avis, publié le 7 mai 2009, et dans le contexte de la lutte contre la FCO, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a conclu que la lutte anti-larvaire n'avait pas d'intérêt du fait des contraintes réglementaires liées à l'épandage d'insecticides mais également parce que les culicoïdes présentent des habitats larvaires difficilement accessibles dans le cadre d'une lutte chimique (Perrin et al., 2012). De même, l'AFSSA ne recommande pas l'application d'adulticide dans l'environnement.

### 5.4 Gestion et hygiène du lieu d'élevage

Enfin, il est nécessaire d'assurer une bonne gestion du lieu d'élevage ainsi que sa propreté afin d'éviter la création de sites de reproduction des culicoïdes. Premièrement, il est déconseillé d'avoir d'autres espèces animales à proximité, notamment des vaches et des moutons, qui attirent naturellement beaucoup d'insectes. Le fumier doit, idéalement, être retiré, deux fois par jour, du box et des paddocks extérieurs. Il faut supprimer les plans d'eaux stagnantes, les fuites de tuyaux d'irrigation, les abreuvoirs qui débordent et les zones humides où prolifèrent les insectes. Les prés contenant ces éléments seront utilisés en hiver, en pâturage, en dehors des périodes de prolifération des insectes (Yu, 2013). Le tableau en

Annexe 6 résume les facteurs environnementaux permettant de réduire la présence des culicoïdes dans l'environnement du cheval.

### 5.5 Changement de lieu de vie du cheval

En cas d'impossibilité de contrôler les symptômes du cheval ou de gérer correctement l'environnement, il peut être judicieux de déplacer l'animal dans d'autres parties du pays où la présence de culicoïdes est fortement réduite, comme, par exemple, en haute altitude ou le long de la côte (Schaffartzik et al., 2012). Les régions favorables sont celles avec beaucoup de pluie, beaucoup de jours froids, de vent, et peu de jours chauds par an (van Grevenhof et al., 2007; Meiswinkel et al., 2000; Yu, 2013).

# 6. Moyens de lutte innovants

#### 6.1 Les kairomones ou sémiochimiques

Un récent thème de recherche porte sur les kairomones, ou sémiochimiques, qui sont des signaux olfactifs, émanant de la respiration, de la peau, de l'urine et des excréments de l'hôte, pouvant servir d'appâts ou de répulsifs pour les insectes piqueurs (Logan and Birkett, 2007). Au moyen d'électro-antennogrammes, des chercheurs ont caractérisé les réponses sémiochimiques de plusieurs espèces de culicoïdes, les classant en répulsifs ou en attractifs afin d'élaborer une stratégie de contrôle « push-pull » (Bhasin et al., 2000). Ainsi, les acides 7-octénoïque, (E)-3-méthyl-2-hexanoïque, (Z)-3-méthyl-2-hexanoïque et 6-méthyl-5-hepten-2-one ont un effet répulsif ou « push ». A l'inverse, l'acide lactique, l'acétone, le butanone, le dioxyde de carbone et l'1-octen-3-ol sont considérés comme des agents attractifs et sont utilisés dans les pièges pour attirer (« pull ») les insectes et les détruire. Sur l'île de Skye, en Ecosse, un dispositif de piège : « Mosquito Magnet® » émettant un flux réchauffé de dioxyde de carbone (0,5 L/min) et de 1-octen-3-ol (6-8 mg/h) a capturé une moyenne de 2626 culicoïdes par jour, pendant 30 jours (Mands et al., 2004). Ce dispositif, commercialisé comme leurre, attire les moustiques et autres insectes piqueurs sur un rayon de 4000 m² dans un piège d'où ils ne peuvent plus sortir.

#### 6.2 Mesures de biocontrôles à l'essai

Différents pathogènes destinés à détruire les culicoïdes sont à l'étude. Des champignons entomopathogènes ont été testés sur des larves de culicoïdes. Les mécanismes de pathogénicité sont encore inconnus, mais des essais, en laboratoire et en serre, ont montré que des souches de *Metarhizium anisopliae* présentent une virulence importante contre les larves de *C. nubeculosus* (Ansari et al., 2010). Un second pathogène fongique, *Lagenidium gigantum* a été isolé de *Culicoides molestus*, en Australie, avec des taux d'infections des larves de 1 à 33 % (Wright and Easton, 1996). En laboratoire, 31% des larves de culicoïdes exposées à ce champignon sont mortes. Cependant, aucun essai sur le terrain en tant qu'agent de biocontrôle n'a été testé.

Des régulateurs de croissance des insectes ont été testés en laboratoire mais pas sur le terrain. De la dimiline, à la concentration de 0,5 ppm et du méthoprène, à la concentration de 1 ppm, ont permis de réduire l'émergence de larves de *C. sonorensis* de 90 % (Apperson, 1976). Une concentration de 0,4 ppm de dimiline a permis une mortalité de 100 % des larves de *C. circumscriptus Kieffer* (Takahashi et al., 1985).

Des essais, avec la bactérie *Bacillus thuringiensis*, ont été réalisés sur des larves de *C. mississippiensis*, *C. guttipennis*, *C. sonorensis* et *C. occidentalis*, mais n'ont pas semblé concluants (Kelson et al., 1980).

Des nématodes de la famille des mermithidés, notamment les genres *Heleidomermis*, ont été identifiés dans certaines espèces de culicoïdes et pourraient devenir un moyen de contrôler *C. sonorensis*. *Heleidomermis magnapapula* est capable de survivre dans la majorité

des lieux de croissance des larves de *C. sonorensis* (Hribar and Murphree, 1987; Luhring and Mullens, 1997; Mullens and Velten, 1994). Aucun essai de terrain n'a été réalisé.

Enfin, des virus ont été isolés de larves de *C. arboricola, C. odibilis, C. cubitalis* et *C. sonorensis*, mais n'ont pas été identifiés. En laboratoire, ils infectent moins de 1% des larves et provoquent presque toujours leur mort (Mullens et al., 1999). Leur utilité pour gérer les populations de culicoïdes semble limitée. Aucun essai de terrain n'a été réalisé.

# C. Soins et traitements locaux

## 1. Shampoings

### 1.1 Produits disponibles

Lorsque les piqûres se sont déjà produites, des soins locaux sont nécessaires afin de soulager le cheval de leurs effets. Les shampoings peuvent avoir un intérêt dans la gestion globale de la DERE. La plupart des shampoings commercialisés ne sont pas des médicaments vétérinaires mais des produits d'hygiène, vendus librement dans le commerce, sans ordonnance, donc la plupart n'ont pas eu de test d'efficacité (Annexe 9). Les données objectives permettant de choisir une présentation plutôt qu'une autre sont peu nombreuses ou souvent présentées par un tiers ayant un intérêt commercial (Mangold and CIANTAR, 2018). La plupart des médicaments préconisés dans le traitement de la DERE sont soit utilisés sous la règle de la cascade, lorsqu'ils ont une AMM dans une autre espèce, soit prescrits en s'appuyant sur leur appartenance à la classe des biocides ou à celle des produits d'hygiène. La majorité des shampoings et topiques disponibles appartiennent à ces deux dernières catégories (Bourdeau, 2018; Mangold and CIANTAR, 2018).

#### 1.2 Composition du shampoing

Afin de gérer la dermatose prurigineuse, le shampoing doit être à base d'avoine colloïdale, parfois additionné d'un anesthésique local, tel que la pramocaïne, ou d'un corticoïde. L'avoine est une céréale utilisée, depuis 1945, en dermatologie humaine et vétérinaire, pour ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. L'avoine colloïdal est obtenue en broyant finement l'avoine puis en le faisant bouillir pour en extraire la matière colloïdale, c'est-à-dire un liquide contenant une suspension de particules solides de petite taille. Cet extrait permet de diminuer la quantité d'acide arachidonique, de phospholipase A2 cytosolique et du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha dans la peau. Il peut aussi inhiber l'activité du facteur nucléaire kappa B (NF-kappa B) dans les kératinocytes et inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'histamine (Pazyar et al., 2012).

Mis à part le shampoing, doux et antiprurigineux, Equimyl® du laboratoire Virbac,

contenant de l'avoine colloïdal, spécifiquement destiné au cheval, il est possible d'utiliser des produits destinés aux animaux de compagnie. Il s'agit de shampoings calmants (Allercalm®, Allermyl®) suivis de l'application de lotions réhydratantes ou antiprurigineuses (Humiderm®, Ermidra®, Douxo Calm micro-émulsion®) ou calmantes (Dermacool®, Cothivet®) (Pin, 2008). En cas d'infections bactériennes secondaires, il existe des shampoings à base de chlorhexidine (Douxo Pyo Shampoing®, Pyoderm®, Pyoskin®, Zincoseb®) ou de lactate d'éthyle (Etiderm shampoing®). Le lactate d'éthyle semble moins asséchant (Marsella, 2013a). Si la température extérieure n'est pas propice au shampoing, les solutions, appliquées grâce à des vaporisateurs, sans rinçage, ou les lingettes à base de chlorhexidine sont bactéricides et peuvent être utilisées, aussi souvent que nécessaire, sur les zones touchées (Marsella, 2012).

#### 1.3 Effets de la douche

La simple action de doucher le cheval avec de l'eau fraîche apporte plusieurs bénéfices. Elle hydrate la peau, améliorant l'intégrité de la barrière épidermique, entraîne une vasoconstriction, diminuant ainsi la libération d'histamine et d'autres médiateurs inflammatoires cutanés, aide à minimiser l'absorption percutanée des allergènes, et enfin, en sélectionnant les ingrédients appropriés, elle lutte contre les infections superficielles secondaires (Rashmir-Raven and Petersen, 2015).

## 1.4 Méthode de lavage

Pour laver correctement le cheval, il faut le mouiller uniformément à l'eau fraiche, puis appliquer plusieurs pressions de shampoing sur la ligne du dos et faire mousser en réalisant des mouvements circulaires avec une brosse ou directement avec les mains. Il faut ensuite laisser agir le shampoing, au minimum dix minutes, puis rincer. Si le cheval est très sale, il convient de réaliser deux shampoings, dont le premier sert à retirer la saleté et le deuxième à agir sur la peau. Rashmir-Raven et al. préconisent un nettoyage de la surface de la peau avec un nettoyant non irritant, tel que du liquide vaisselle doux ou hypo-allergénique, avant l'utilisation du shampoing médicamenteux afin d'améliorer l'élimination des salissures et de diminuer le coût du shampoing (Rashmir-Raven and Petersen, 2015).

#### 2. Lotions et crèmes

#### 2.1 Choix du topique et galénique disponible

Les shampoings ne suffisant pas, généralement, pour gérer les lésions cutanées, ils sont, souvent, complétés par l'application de produits topiques, notamment dans les zones difficiles à atteindre avec le shampoing telles que les oreilles ou la tête. Le topique est un produit qui s'applique sur le revêtement cutané ou cutanéo-muqueux pour une action locale (Mangold and CIANTAR, 2018). Il existe de nombreux topiques à visée thérapeutique dans le

commerce, fondés sur le principe d'un effet émollient<sup>26</sup> et adoucissant, mais tout comme les shampoings, les présentations s'appuyant sur une autorisation de mise sur le marché (AMM) cheval sont rares (Annexe 10). De plus, les forums internet et magazines équestres regorgent de « recettes de grand-mère » à préparer soi-même, ce qui multiplie les possibilités de produits à utiliser.

La galénique doit être adaptée en fonction de la zone anatomique et du type de lésions à traiter (Tableau VI). En général, les crèmes et lotions ne s'appliquent pas bien aux chevaux en raison de la grande surface corporelle à traiter quotidiennement et il est difficile d'appliquer correctement des crèmes sur la crinière et la queue car le produit doit être au contact de la peau et non des crins.

Tableau VI : Choix de la galénique en fonction de la zone anatomique et du type de lésions à traiter (Mangold et CIANTAR 2018)

Galénique	Zone anatomique/Type de lésions		
Lotion	Régions pileuses/Zones suintantes		
Laits	Régions semi-muqueuses/Zones irritées		
Crèmes	Zones sèches		
Pommades	Eviter les plis pour éviter la macération/Zones sèches, lichénifiées		
Gels	Zones exsudatives		
Poudres	Zones de macérations		

En pratique, un suintement doit orienter le choix du topique vers une lotion, un gel, une crème ou une pommade plutôt hydrophile. En revanche, une zone sèche s'accommode d'une pommade grasse plutôt hydrophobe (Mangold and CIANTAR, 2018). La tonte des crins facilite la réalisation des soins topiques et augmente leur efficacité.

#### 2.2 PH de la peau

Le pH normal de la peau du cheval se situe entre 4,8 et 6,8 et monte jusqu'à 7,9 en cas de transpiration (Scott and Miller, 2011b). Chez le cheval, il semble intéressant de favoriser un pH plutôt acide dans les premières phases de réparation lésionnelle, puisqu'un pH acide inhibe la prolifération des principales bactéries infectant les plaies cutanées et favorise la cicatrisation dans sa phase de détersion et d'épithélialisation. Au contraire, une alcalinisation du pH retarde l'épithélialisation. Le pH optimum est donc acide à 6,2 à 6,5 dans la phase de détersion d'une plaie, puis monte à 7,4 en fin de comblement conjonctif et redevient normal en fin de couvrement épithélial (Mangold and CIANTAR, 2018). Une lésion qui reste humide, avec un pH favorable, une prolifération bactérienne maîtrisée et une bonne température, est propice à un processus de cicatrisation optimum (Mangold and CIANTAR, 2018).

### 2.3 Composition du topique

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Emollient : Se dit d'une substance qui relâche, détend, adoucit et amollit (Larousse).

Concernant le principe actif contenu dans le topique, l'ichthyol pâle (pale sulfonated shale oil ichthammol ointment) a montré un effet réparateur. Cette molécule a un effet antiinflammatoire, notamment en modifiant la cascade des eicosanoïdes (Schwenzer and Gayko, 2003; Schwenzer et al., 2009). En médecine humaine, l'urée et l'acide glycolique ont des effets kératolytiques et hydratants (Sharad, 2013). L'urée est également connue pour améliorer la barrière cutanée et les signes cliniques de la dermatite atopique humaine (Lindh and Bradley, 2015). D'autres humectants et émollients sont utilisés tels que le propylène glycol, la paraffine liquide, la vaseline et l'alcool de lanoline qui diminuent la sécheresse de la peau atopique humaine ainsi que les démangeaisons associées (Hon et al., 2018; Lindh and Bradley, 2015). Le soufre de chaux fournit également un traitement topique multimodal intéressant car il a activité antiparasitaire, antiprurigineuse, antiséborrhéique, antifongique antimicrobienne chez tous les animaux à des concentrations de 2 % ou plus. Mais la plupart des produits commerciaux à base de soufre de chaux n'ont pas d'AMM spécifique pour les chevaux et ne sont commercialisés qu'aux USA et pas en Europe. Des applications quotidiennes ou hebdomadaires peuvent être réalisées, en fonction de la gravité de la maladie. Le propriétaire du cheval doit être prévenu que des changements de couleur du poil peuvent se produire sur le site d'application, surtout chez les chevaux de couleur claire (Yu, 2013).

Une étude non publiée a montré que l'application d'un topique à base de niacinamide sur des chevaux atteints de DERE apportait un bénéfice en tant que traitement d'appoint de la maladie, en combinaison avec d'autres mesures (Paterson, 2009). Le niacinamide augmente la quantité de lipides du *stratum corneum* permettant une diminution de la perte d'eau transépidermique. Par un mécanisme encore non élucidé, cette substance montre également des effets inhibiteurs sur la libération d'histamine par les mastocytes (Paterson, 2009). Cette substance est également proposée dans le commerce sous forme de complément alimentaire, à donner quotidiennement au cheval, en cures, à commencer trois semaines avant le début théorique des démangeaisons et à continuer durant toute la saison théorique de la DER.

En cas d'infection bactérienne secondaire, notamment à staphylocoques, des sprays ou des crèmes antiseptiques peuvent être appliquées sur les lésions. Un gel incluant une base d'oxychlorine et 0,4 % de fluorure d'étain (MedEquine®) s'est révélé efficace pour traiter l'infection staphylococcique cutanée de 20 chevaux après une application quotidienne pendant quatre semaines (Marsella and Akucewich, 2007). Si un diagnostic de prolifération bactérienne de surface, de folliculite bactérienne ou de furonculose est établi, un traitement topique à l'aide de shampooings antiseptiques ou d'une crème antibiotique (Forudine®, à l'acide fusidique) est conseillé.

#### 3. Glucocorticoïdes locaux

Les glucocorticoïdes topiques, aussi appelés dermocorticoïdes, sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire puissante et rapide (Zenklusen and Feldmeyer, 2014). Un dermocorticoïde est toujours préféré à une corticothérapie systémique afin de limiter les

effets secondaires (Marsella, 2013a). Les dermocorticoïdes ont montré une bonne efficacité dans le traitement des dermatites prurigineuses des petits animaux de compagnie. Mais la plupart de ces produits n'ont pas d'AMM chevaux. D'après le principe de la cascade, l'utilisation de topiques en spray à base de glucocorticoïdes, comme l'acéponate d'hydrocortisone (Cortavance®) paraît intéressante et peut apporter un soulagement (Bourdeau, 2018; Pin, 2010). D'après Pin, une association d'acéponate d'hydrocortisone, appliquée tous les jours, pendant un mois, accompagné d'un shampoing à l'Equimyl® une fois par semaine, fait régresser les lésions et le score de prurit (Pin, 2010). De plus, des bénéfices ont été signalés lorsque des glucocorticoïdes sont ajoutés à des pulvérisations d'insecticides (Marsella, 2012).

Les corticoïdes locaux montrent une bonne efficacité dans le traitement des dermatites prurigineuses des petits animaux de compagnie. Mais la plupart de ces produits n'ont pas d'AMM chevaux, et l'absorption cutanée n'est pas toujours prévisible, surtout si la peau est lésée ou enflammée. Seule une fraction du produit passe l'épiderme, et va se concentrer dans les couches profondes de la peau et entraîne une libération progressive du principe actif (Ciantar et Mangold 2018b).

Le seul corticoïde local avec une AMM cheval est la prednisolone. La présentation commerciale disponible est le Predniderm®, qui associe la prednisolone à un antibiotique, la néomycine. Cet antibiotique présente à priori peu d'intérêt en dermatologie car il ne fait que sélectionner une flore locale resistante. L'effet anti-inflammatoire de la prednisolone est faible. Cette présentation présente donc peu d'intérêt pour le traitement de la DER (Ciantar et Mangold 2018b).

Il est également possible d'utiliser des sprays à base d'acétonide de triamcinolone (Marsella 2013a). Cette molécule exerce un effet anti-inflammatoire et un effet antiprurigineux. Toutefois, ces produits n'existent pas en Europe.

Les potentiels effets secondaires des dermocorticoïdes sont une prolifération bactérienne cutanée, une folliculite, une prolifération de *Malassezia*, et, à long terme, une dépigmentation cutanée (Ciantar et Mangold 2018b).

## 4. Acides gras essentiels

Dans une étude menée en 2011, les acides gras insaturés topiques ont pu diminuer le prurit, les lésions et la perte d'eau trans-épidermique chez des chiens atopiques (Tretter and Mueller, 2011). D'autres études menées chez des chiens et des humains ont pu montrer qu'après application topique d'acides gras polyinsaturés (AGPI), une augmentation des lipides de la peau, une amélioration des lésions cutanées ainsi qu'une amélioration de la fonction barrière avec diminution de la perte en eau transépidermique a été constatée (Blaskovic et al., 2014; Piekutowska et al., 2008; Tretter and Mueller, 2011). Cependant, une étude menée par Huhmann et Mueller en 2019, dans laquelle une crème, contenant de l'huile de poisson,

à 1 % (acide docosahexaénoïque, acide eicosapentaénoïque), des humectants et des émollients, a été appliquée sur la moitié du corps de 28 chevaux atteints de DERE, pendant quatre semaines, a permis de réduire significativement les lésions cutanées mais pas le prurit et n'a pas amélioré la qualité du poil (Huhmann and Mueller, 2019).

#### 5. Huiles essentielles

Certaines huiles essentielles issues de plantes comme le camphre, la citronnelle, le litsé citronné, la menthe poivrée et le patchouli sont décrites comme ayant des effets immunomodulateurs, antihistaminiques, antiprurigineux, anti-inflammatoires, larvicides, répulsifs envers les insectes, anti-allergiques et analgésiques (Cox et al. 2020). Ces effets sont recherchés dans la gestion de la DER. Une étude réalisée sur 20 chevaux a évalué l'efficacité d'un spray, fabriqué par une société australienne (Red Healer Laboratories), combinant diverses huiles essentielles (Menthe poivrée, citronnelle, mai Chang, camphre et patchouli) contenues dans une émulsion d'huiles végétales et d'eau. Après une application quotidienne, pendant un mois, sur les lésions, la sévérité du prurit, des excoriations, de la lichénification et de l'alopécie a été significativement réduite par rapport au placebo. Une amélioration partielle des lésions histopathologiques a été constatée également (Cox et al. 2020).

# D. Compléments alimentaires

## 1. Acides gras essentiels

### 1.1 Intérêt des acides gras essentiels

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 (acide alpha-linolénique, acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque) et oméga 6 (acide arachidonique) sont importants dans le maintien de la barrière cutanée, comme phospholipides composants des membranes cellulaires et comme précurseurs des prostaglandines, des leucotriènes, des thromboxanes et d'autres substances anti-inflammatoires (Hall et al., 2004a, 2004b; Lloyd, 1989). Les mécanismes par lesquels ils exerceraient leur bénéfice dans l'hypersensibilité aux culicoïdes n'ont pas été déterminés (Yu, 2013). Des recherches, anciennes, avaient évoqué l'utilité des acides gras essentiels (AGE), dérivés d'huiles végétales et de poissons, dans la gestion des allergies comme la dermatite atopique du chien et la dermatite miliaire du chat (Harvey, 1993; Lloyd and Thomsett, 1990). La supplémentation en acides gras de chevaux souffrant de DER a donné des réponses variables, insatisfaisantes (van den Boom et al., 2010; Craig et al., 1997; Friberg and Logas, 1999; O'Neill et al., 2002). D'après Pin, les acides gras essentiels ne semblent pas diminuer le prurit ni améliorer les lésions (Pin, 2008).

#### 1.2 Le lin

Le lin (*Linum spp.*) contient des AG, omega-3 et omega-6, qui peuvent améliorer la qualité du poil et la fonction immunitaire. Chez d'autres espèces, cette plante a démontré son

action anti-inflammatoire, anticancéreuse et de support du système immunitaire (Harman, 2007). Une étude croisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité clinique de l'huile de lin à forte dose (acide alpha-linolénique) dans le traitement de la DERE. Dix-sept chevaux de propriétaires ont reçu 200 ml d'huile de lin (acide gras oméga-3) ou 200 ml d'huile de maïs (acide gras oméga-6), tous les jours, pendant six semaines, suivies d'une période sans supplément de six semaines, puis chaque cheval a été nourri à l'autre supplément pendant six semaines supplémentaires. Malgré l'absence de données statistiques cliniques significatives, la plupart des propriétaires ont déclaré que les lésions des chevaux s'amélioraient lorsqu'ils étaient complémentés en huile de lin (Friberg and Logas, 1999). Dans une autre étude, de six chevaux, une supplémentation, de 42 jours, en graines de lin a réduit la réponse du test intradermique aux extraits de *Culicoides spp.* L'auteur recommande l'administration, quotidienne, de 60 à 120 ml de graines de lin, fraîchement moulues, aux des chevaux allergiques (O'Neill et al., 2002).

#### 1.3 L'huile de tournesol

Dans une étude, de l'huile de tournesol (acide gras oméga-6) a été administrée à 25 chevaux et 25 autres ont reçu un placebo, pendant 30 jours, puis tous les chevaux ont reçu de l'huile de tournesol, pendant 30 jours supplémentaires. Les chercheurs ont noté un effet clinique positif du supplément par rapport aux chevaux recevant le placebo. Cependant, les propriétaires de chevaux n'ont relevé aucune différence entre les deux groupes de traitement dans cette étude (van den Boom et al., 2010).

#### 1.4 L'huile de poisson

L'huile de poisson, riche en acide docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque, est connue pour moduler la réponse inflammatoire et la synthèse de leucotriène B et est recommandée comme agent anti-inflammatoire systémique (Hall et al., 2004a, 2004b). Dans deux études contrôlées, contre placebo, évaluant l'effet de l'huile de poisson, seule ou combinée à l'huile d'onagre (acide gras oméga-6), des réductions significatives de la production de médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandine E2) ainsi que des changements dans la concentration de phospholipides plasmatiques, entre le groupe traité et le groupe placebo ont été notés. Même avec ces modifications objectives significatives, aucune différence clinique entre le traitement et le placebo n'a été notée pendant la courte période de l'étude (Craig et al., 1997; Hall et al., 2004b).

La supplémentation en acides gras essentiels semble, donc, avoir peu d'effets sur la DERE.

## 2. Autres compléments alimentaires

## 2.1 L'intérêt des propriétaires pour la phytothérapie

La phytothérapie est de plus en plus utilisée par les propriétaires de chevaux. Cette pratique se prêtant bien aux chevaux car ce sont des herbivores, il est facile d'ajouter des végétaux à leur ration quotidienne. De nombreux produits sont disponibles dans le commerce (Annexe 11). Aux Etats-Unis, la plupart des végétaux utilisés sont choisis par les propriétaires ou recommandés par d'autres propriétaires de chevaux. Les vétérinaires ne sont pas souvent consultés à ce propos et peu d'études ont évalué l'effet de ces produits. Cette pratique souffre donc parfois d'un excès d'utilisation ou d'un mésusage. Les herbes doivent être administrées, sous forme sèche ou fraîche, pendant, au moins, plusieurs semaines avant qu'une amélioration clinique ne soit observée. Le client doit être conscient que toutes les maladies ne peuvent pas être guéries avec des végétaux (Harman, 2007).

#### 2.2 L'ail

L'ail est souvent décrit comme insectifuge (Williams and Lamprecht, 2008), mais son efficacité dans l'alimentation est controversée. La famille des oignons (*Allium*), dont fait partie l'ail, est riche en composés organosoufrés, pouvant apporter certains bénéfices à l'animal mais pouvant aussi être toxiques. Une toxine, le N-propyl-disulfide, empêche, notamment, les cellules de prévenir les dommages oxydatifs de l'hémoglobine et peut, ainsi, causer une anémie hémolytique aux chevaux à qui est administrée une dose excessive d'ail pendant une longue période (Harvey and Rackear, 1985). La dose toxique semble située entre 15 et 200 mg/kg d'ail séché, pendant une durée indéterminée (Council et al., 2009). La supplémentation en ail dans le but d'éloigner les culicoïdes, semble donc difficile à monitorer correctement.

# E. Traitements par voie générale

#### 1. Glucocorticoïdes

#### 1.1 Intérêt des corticoïdes

Les chevaux présentant un prurit marqué peuvent bénéficier d'une corticothérapie systémique, en particulier, pour le traitement symptomatique de la DER (Petersen and Schott, 2009). Ils ont longtemps été la thérapie de choix pour toutes les dermatoses prurigineuses du cheval.

Les corticoïdes agissent, principalement, par la répression et l'inhibition des gènes du facteur nucléaire-kappa B qui empêche, directement ou indirectement, la production de cytokines, de chimiokines, de molécules d'adhérence cellulaire, de facteurs de complément et de prostaglandines et la synthèse des leucotriènes impliqués dans la réponse inflammatoire (Yu, 2013). Ils agissent à plusieurs niveaux, ils atténuent la phase vasculaire de l'inflammation par inhibition de la synthèse des médiateurs inflammatoires. Ils diminuent la phase cellulaire de l'inflammation par inhibition de la synthèse de cytokines et ils agissent sur la phase de réparation en réduisant la multiplication des fibroblastes, ce qui limite la prolifération de la trame du tissu conjonctif, donc ralentit la cicatrisation (Yu 2013; Ciantar et Mangold 2018b).

#### 1.2 La dexaméthasone

Différentes molécules peuvent être utilisées. Les présentations commerciales disposant d'une AMM pour les chevaux sont présentées en Annexe 12. La dexaméthasone est un puissant corticoïde de synthèse, possédant 10 à 20 fois l'activité anti-inflammatoire de la prednisolone. Elle est disponible sous forme de solution, injectable par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée, à effet bref, à la dose de 0,05 à 0,5 mg/kg/j, pendant 3 à 7 jours, jusqu'à une nette amélioration du prurit (Pin, 2008; Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Le dosage doit, ensuite, être diminué jusqu'à la dose minimale efficace pour contrôler les signes, soit généralement 0,01 à 0,02 mg/kg, un jour sur deux. Une présentation de dexaméthasone à effet retard est, également, disponible (Dexafort®). Elle est administrée, une fois,, à la dose de 0,02 à 0,06 mg/kg, par voie intramusculaire (Pin, 2008), avec une durée d'action de 7 à 8 jours. D'après White, la solution injectable de dexaméthasone peut être administrée par voie orale, avec une biodisponibilité de 60 à 70 % par rapport à la forme injectable (White, 2005). Pour les cas les plus réfractaires d'hypersensibilité aux culicoïdes, Yu conseille une dose, initiale, de 0,05 à 0,1 mg/kg par jour, par voie orale ou par voie intraveineuse, pendant 3 à 7 jours, réduite à 0,01 à 0,02 mg/kg, toutes les 48 à 72 heures, pour l'entretien (Yu, 2013). Il n'existe pas de présentation orale contenant uniquement de la dexaméthasone disposant d'une AMM pour chevaux en France. Elle est toujours associée avec un diurétique : le trichlorméthizide. La voie orale n'est disponible que pour les chiens et les chats à un faible dosage, si bien qu'il faudrait administrer des dizaines de comprimés par jour aux chevaux pour atteindre la dose thérapeutique ce qui est difficilement réalisable en pratique.

#### 1.3 La prednisolone

La prednisolone est préférée par certains vétérinaires à la dexaméthasone car elle causerait moins d'effets secondaires, en particulier de fourbure (Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Cette molécule peut être administrée par voie intramusculaire, à la dose de 0,2 à 0,5 mg/kg, en une administration unique, ou par voie orale, à la dose d'induction de 0,5 à 2 mg/kg/j, en deux administrations, jusqu'à amélioration, habituellement 7 à 14 jours, puis à jours alternés, avec diminution progressive, jusqu'à une dose minimale efficace d'environ 0,2 à 0,5 mg/kg, toutes les 48 heures, pendant 2 à 5 semaines, pour l'entretien (Yu, 2013). D'autres préconisent une dose de 0,5 à 1,5 mg/kg, par voie orale, toutes les 24 heures, avec une période d'induction de 7 à 14 jours, suivie d'une réduction à 0,2 à 0,5 mg/kg, toutes les 48 heures, pendant 2 à 5 semaines (Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Elle est disponible avec autorisation de mise sur le marché équine en présentation orale (Equisolon®). Si le coût pose problème, la prednisone peut remplacer la prednisolone. Toutefois, cette dernière a une plus grande biodisponibilité chez les chevaux (Peroni et al., 2002) et il n'existe pas de présentation contenant de la prednisone disposant d'une AMM chevaux, en France. Certains auteurs considèrent que son efficacité n'est pas fiable (Rashmir-Raven and Petersen, 2015).

Le Tableau VII synthétise les doses, fréquences et voies d'administration de la

#### dexaméthasone et de la prednisolone conseillées par Ciantar et Mangold.

Tableau VII : Dose, fréquence et voie d'administration des corticoïdes utilisés par voie générale chez le cheval selon Ciantar et Mangold (D'après Ciantar et Mangold 2018b)

	Dexaméthasone		Prednisolone	
	Anti- inflammatoire	Immunosuppressive	Anti- inflammatoire	Immunosuppressive
Phase d'induction	0,02-0,05 mg/kg SID IV, IM, PO	0,05-0,1 mg/kg SID IV, IM, PO	0,2-1 mg/kg SID PO	1-4 mg/kg SID PO
Phase	Après stabilisation, diminution de 20 % de la dose chaque semaine ou passage en			
dégressive	jours alternés			
	0,1-0,2 mg/kg,	0,01-0,02 mg/kg, une	0,1-0,2 mg/kg,	0,5 mg/kg
Phase	une fois toutes	fois toutes les 48 à 72	une fois toutes	Un fois toutes les 48
d'entretien	les 48 à 72 h	h	les 48 h	h
	IV, IM, PO	IV, IM, PO	PO	PO

A défaut d'une présentation de prednisolone d'administration aisée par voie orale, des corticoïdes injectables retard, comme l'acétate de méthylprednisolone à la dose de 200 mg par cheval, par jour, peuvent être administrés, permettant d'obtenir une action anti-inflammatoire de trois semaines environ. Mais il faut être très prudent dans le choix de ce traitement car une fois l'injection réalisée, il n'existe aucun moyen pour stopper les effets biologiques et éventuellement les effets secondaires indésirables (Baxter, Vogelnest 2008. Cependant, la seule présentation disponible en France avec une AMM chevaux (Depo-Medrol®) n'est indiquée que pour le traitement de l'inflammation associée à l'arthrose avec une injection par voie intra-articulaire exclusivement. D'après Ciantar et Mangold, l'acétate de méthylprednisolone peut également être administré par voie locale (Ciantar et Mangold 2018b).

#### 1.4 Effets indésirables des corticoïdes

Les doses uniques élevées de corticoïdes sont, généralement, bien tolérées mais en cas d'utilisation prolongée, ces molécules présentent un certain nombre d'effets indésirables. Elles peuvent notamment induire de la fourbure, une hépatopathie stéroïdienne et un hypercorticisme iatrogène (Cohen et Carter 1992; Johnson et al. 2002; Vandenabeele et al. 2004; Scott et Miller 2011b; Marsella 2013b). Mais le lien de cause à effet entre la corticothérapie et la fourbure n'est pas clairement établi pour le moment (Jordan et al. 2017), Il semble que le risque n'existe que chez les chevaux déjà prédisposés à la fourbure, et il convient d'être prudent si le cheval a déjà présenté un épisode de fourbure.

Les RCP des médicaments contenant ces molécules rapportent, classiquement, une polyuro-polydipsie, une immunodépression, une boulimie et une redistribution des réserves lipidiques de l'organisme. Il convient donc d'utiliser les doses minimales efficaces pour maîtriser les symptômes cliniques. Les RCP déconseillent de les utiliser chez les animaux souffrant de diabète sucré, d'hyperadrénocorticisme, d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, d'ulcères gastroduodénaux ou atteints de maladie infectieuse. Il convient, donc,

de s'assurer que le cheval ne présente aucune de ces maladies avant de lui administrer le traitement. En effet, les corticoïdes ont une action pro-infectieuse et en inhibant la réponse immunitaire non spécifique, ils favorisent la multiplication des agents infectieux présents dans l'organisme. Il faut donc surveiller la survenue de complications infectieuses et particulièrement bactériennes, telles que les proliférations bactériennes de surface, les folliculites, voire les furonculoses (Pin). Ensuite, l'usage des corticoïdes chez les femelles gestantes n'est pas recommandé du fait de ses effets embryotoxiques. De plus, les corticostéroïdes pouvant réduire la réponse immunitaire à la vaccination, ils ne doivent pas être administrés en même temps que des vaccins. Enfin, un surdosage peut induire une somnolence et une léthargie chez les chevaux.

## 2. Inhibiteurs des phosphodiestérases : la pentoxifylline

La pentoxifylline est un dérivé synthétique de la xanthine, lié à de la caféine et à de la théophylline. Son inhibition de la phosphodiestérase lui procure une activité rhéologique, mise à profit dans les troubles vasculaires périphériques, des propriétés immunomodulatrices ainsi qu'un rôle dans la cicatrisation des plaies et dans des troubles des tissus conjonctifs (Barton et al., 1997b, 1997a; Léguillette et al., 2002; Rickards et al., 2003; Schmidt-Choudhury et al., 1996; Sykes and Furr, 2005; Zabel et al., 1997). Cette molécule augmente l'efficacité de nombreux médicaments, y compris des corticoïdes (Baskett et al., 1997; Briggs et al., 1998; Entzian et al., 1998; Funk et al., 1995; Kasahara et al., 2002; Kiku et al., 2002; Léguillette et al., 2002). Ainsi, dans la gestion de la DERE, certains praticiens utilisent la pentoxifylline en même temps que les corticoïdes pour diminuer la dose de ces derniers, mais aussi pour minimiser le risque de fourbure (Ingle-Fehr and Baxter, 1999). Les doses conseillées sont de 8 à 10 mg/kg, par voie orale, toutes les 8 à 12 heures, qu'elle soit seule ou associée aux corticoïdes (Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Les effets secondaires de cette molécule sont minimes, parfois de l'hyperexcitabilité ou de la transpiration (Crisman et al., 1993). Ce médicament ne doit pas être utilisé avec des anticoagulants ou chez les chevaux atteints de troubles hémorragiques. Il n'existe pas de médicament avec une AMM vétérinaire sur le marché, il est donc nécessaire d'utiliser des médicaments destinés à l'homme. De plus, aucune étude n'a fait la preuve de l'efficacité de cette molécule dans le traitement de la DER.

## 3. Antihistaminiques

#### 3.1 Intérêt de ces molécules

Dans le but de réduire la dose et la durée de traitement aux glucocorticoïdes, certains conseillent de leur associer des antihistaminiques. Ils sont répartis en deux catégories : les antihistaminiques H1 et H2. Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes compétitifs, souvent réversibles, très sélectifs des récepteurs H1 à l'histamine, couplés à une protéine G, se trouvant dans les muscles lisses, l'endothélium vasculaire, les leucocytes, des cellules nerveuses, cérébrales ou périphériques. Ils s'opposent aux effets de l'histamine,

principalement la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine de réactions œdémateuses (Faure, 2009).

Il a été suggéré que l'utilisation d'antagonistes des récepteurs H1 à l'histamine dans le traitement de l'hypersensibilité aux culicoïdes est d'un intérêt limité (Scott and Saunders, 1988). Lors de l'utilisation de ces molécules pour cette indication, ils doivent être utilisés tôt dans le processus de la maladie lorsque les signes cliniques sont plus faciles à gérer, ou même avant leur apparition, ou plus tard dans le régime thérapeutique lors de la tentative de réduire les glucocorticoïdes. Ces molécules semblent mieux fonctionner en prévention avant le début de l'allergie saisonnière et beaucoup moins lorsque la saison a démarré (Marsella, 2013a). D'après Marsella, les antihistaminiques semblent également mieux fonctionner en combinaison avec d'autres thérapies allergiques et chez des patients avec une allergie environnementale.

Si un manque de réponse aux antihistaminiques est noté, il est parfois nécessaire d'essayer plusieurs classes différentes d'antihistaminiques à des intervalles de deux semaines avant de trouver l'option la plus efficace (Yu, 2013). De façon similaire à ce qui est observé chez l'homme et certaines espèces domestiques, il existe d'importantes variations d'efficacité des antihistaminiques suivant les individus en fonction de la sévérité et du type de lésions (Yu, 2013).

Il n'existe pas de spécialité avec une AMM pour chevaux, des médicaments destinés à d'autres espèces doivent donc être utilisées dans le cadre de la cascade (Tableau VIII).

Tableau VIII : Antihistaminiques prescrits aux chevaux par Yu, dans l'ordre de préférence de l'auteur (Yu 2013)

Antihistaminique	Dose	Fréquence d'administration
Cétirizine	0,2-0,4 mg/kg	BID
Hydroxyzine	0,5-1,0 mg/kg	TID
Hydrochloride de doxépine	0,5-0,75 mg/kg	BID
Amitriptyline	1-2 mg/kg	BID
Chlorphéniramine	0,25 mg/kg	BID
Diphénhydramine	0,75-1 mg/kg	BID
Fexofendine	10 mg/kg	TID
Maléate de pyrilamine	1 mg/kg	BID
Diéthylcarbamazine	6-12 mg/kg	SID à BID

### 3.2 Molécules disponibles

Hormis l'hydroxyzine, à la dose de 1-2 mg/kg/8-12h, per os, la plupart des antihistaminiques sont difficilement utilisables en pratique, mais ils peuvent permettre de diminuer la dose de corticoïdes (Bourdeau, 2018). Cependant, dans de nombreux pays, les

préparations pour chevaux ne sont pas disponibles et l'administration de comprimés d'antihistaminique vendus pour usage humain est lourde et coûteuse (Huhmann and Mueller, 2019).

Une seconde molécule peut être utilisée, il s'agit de la cétirizine, un métabolite de l'hydroxyzine, antagoniste non sédatif de deuxième génération de l'histamine. La cétirizine a un effet sédatif moindre que les antihistaminiques de première génération car il est peu liposoluble et passe donc très peu la barrière hémato-méningée (Paterson, 2009). Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, du prurit et de l'urticaire chronique spontané de l'homme (Zuberbier and Henz, 1999). Toutefois, dans une étude d'Olsen et al., la cétirizine n'était pas efficace dans le traitement de la DERE chez les chevaux, même si elle était administrée par voie orale, à la dose de 0,4 mg/kg, deux fois par jour, pendant trois semaines (Olsén et al., 2011).

La chlorphéniramine peut également être utilisée, à la dose de 0,25 à 0,5 mg/kg, deux ou trois fois par jour, par voie orale (Paterson, 2009). Chez six poneys atteints de DER, l'administration locale de chlorphéniramine (12 pg) a inhibé la formation d'œdèmes en réponse à une injection d'histamine (0-04 µg) et à une injection d'antigène de culicoïdes (0-5 µg) en une heure. Huit heures plus tard, la réponse à l'antigène de culicoïdes a été inhibée de 63 %. La chlorphéniramine a également partiellement inhibé l'accumulation d'éosinophiles et de neutrophiles, induite par les antigènes de culicoïdes après deux heures (Foster et al., 1998). Dans une étude menée par Foster, en 1998, l'administration topique de chlorphéniramine a permis de bloquer la réponse cutanée induite par l'antigène chez des poneys atteints de DER (Foster et al., 1998).

En cas d'échec, la diphénhydramine, à la dose de 1 à 2 mg/kg, per os, toutes les 8 à 12 heures, peut aussi être utilisée ainsi que la doxépine, à la dose de 0,5 à 0,75 mg/kg, per os, deux fois par jour (Rashmir-Raven and Petersen, 2015).

#### 3.3 Effets indésirables

Bien que les antihistaminiques aient moins d'effets secondaires que les corticoïdes, ces médicaments sont également des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présentent donc des propriétés anticholinergiques (Faure, 2009). Ils doivent être administrés, avec précaution, aux patients atteints de glaucome, d'atonie gastro-intestinale, d'arythmies cardiaques ou de rétention urinaire (Yu, 2013). De plus, les antihistaminiques H1, de première génération, traversent la barrière hémato-méningée et peuvent avoir des effets sédatifs. Les chevaux peuvent être somnolents après l'administration d'antihistaminiques et les propriétaires doivent savoir que la pratique de l'équitation avec leur cheval est déconseillée pendant le traitement (Paterson, 2009). L'activité sportive est, également, déconseillée, ces produits étant des dopants.

En conclusion, aucune étude n'a fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de

la DERE et une étude a montré que la cétirizine était inefficace. La DERE étant une hypersensibilité de type IVb, l'inefficacité des antihistaminiques n'est pas surprenante.

## 4. Antibiotiques

Lors d'infections bactériennes, une antibiothérapie systémique peut être nécessaire, en plus des soins topiques antiseptiques. Lorsque l'infection est superficielle et localisée, les traitements locaux sont privilégiés. Mais lorsque l'infection est profonde ou étendue, une antibiothérapie systémique sera nécessaire. Les bactéries les plus souvent rencontrées sont des staphylocoques.

Les antibiotiques appliqués par voie topique permettent d'obtenir des concentrations locales importantes si la substance est capable de traverser la barrière cutanée. Si ce n'est pas le cas, les antiseptiques sont plus efficaces, mais ne traitent que les bactéries en surface. Les seules présentations disposant d'une AMM équine sont des sprays à base d'oxytétracycline (Oxytétrin P®) ou de thiamphénicol (TAF SPRAY®), mais ceux-ci ne pénètrent pas dans la peau, ce qui n'est pas indiqué pour le traitement des infections cutanées superficielles ou profondes. Le seul antibiotique intéressant par voie locale est l'acide fusidique, qui pénètre bien la peau. Son spectre d'action contient les bactéries Gram + ce qui la rend intéressante en cas d'infection à staphylocoques ou streptocoques. Mais de nombreuses résistances ont été observées suite à son utilisation (Ciantar et Mangold 2018a).

Dans le cas où une antibiothérapie par voie générale est nécessaire, l'idéal est d'avoir isolé la bactérie responsable de l'infection et d'avoir réalisé un antibiogramme, afin d'utiliser l'antibiotique approprié et de limiter les résistances. Mais dans le cas où un traitement est prescrit de façon probabiliste, plusieurs molécules peuvent être utilisées avec une diffusion cutanée suffisante : l'association sulfamides et triméthoprime, l'association pénicilline G-procaïne et le pénéthamate. Les sulfamides potentialisés sont un choix empirique courant pour les infections à staphylocoques. La durée moyenne de traitement antibiotique par voie orale pour la gestion des folliculites bactériennes est de trois semaines. Mais la durée de traitement est fixée par l'évolution, le temps d'obtention de la guérison clinique additionné de 10 jours. Une culture bactérienne avec un antibiogramme sont réalisés en cas de chronicité de l'infection et d'antibiothérapie antérieure. Ce traitement peut être responsable de l'apparition d'une diarrhée et de coliques (Marsella 2013a; Ciantar et Mangold 2018b).

## 5. Immunothérapie spécifique d'allergène

### 5.1 Principe de la technique et mécanisme

L'immunothérapie spécifique d'allergène est actuellement le seul traitement causal des maladies allergiques chez les humains et les animaux. Cette technique consiste en l'administration, successive, de de quantités croissantes d'allergènes, à l'individu allergique,

par voie sous-cutanée ou orale, afin d'atténuer les conséquences cliniques indésirables associées à une exposition à l'allergène en cause. Le mécanisme par lequel l'immunothérapie contrôle l'allergie n'est pas encore bien élucidé mais quatre hypothèses principales ont été émises : une transition de la réponse immunitaire Th2 vers la voie Th1, une production d'immunoglobulines G (IgG) bloquants, notamment des IgG4, une réduction de réactivité des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles et une production de cytokines et de cellules T régulatrices (Figure 35) (Radwanski et al., 2019).

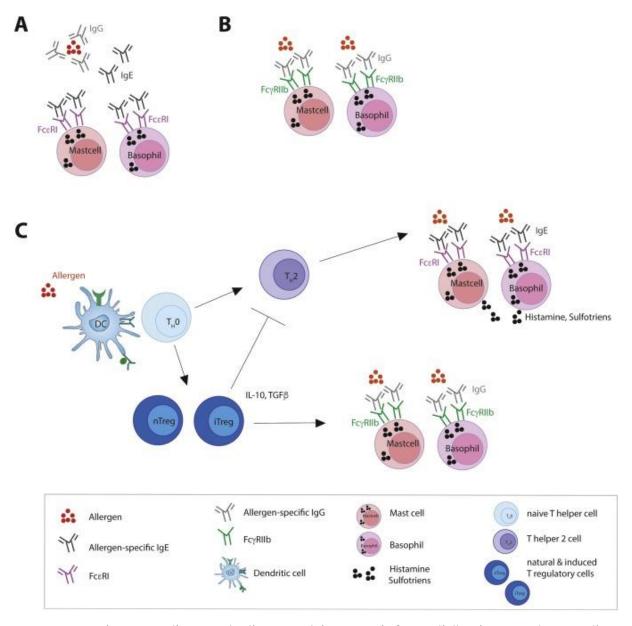


Figure 35 : Mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique d'allergène. Production d'IgG spécifiques d'allergènes, qui (A) entrent en compétition avec des IgE spécifiques d'allergènes sur leurs sites de liaison, (B) se lient aux récepteurs FcγRIIb empêchant la dégranulation des mastocytes et des basophiles. (C) L'induction de Treg atténue les réponses Th2 (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021)<sup>27</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup>Figure réutilisée à partir de l'article « Molecular mechanisms and treatment modalities in equine Culicoides hypersensitivity » par Antonia Fettelschoss-Gabriel, Katharina Birkmann, Stanislav Pantelyushin, Thomas M.Kündigbd, publié dans The Veterinary Journal, Volume 276, Oct 1,2021, 105741, ISSN 1090-0233, https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105741, avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5363830771369

La transition de la voie Th2 vers la voie Th1 se produit avec une réduction de la quantité de cytokines IL-4 et IL-5, une augmentation des cytokines IL-10 et une production de cellules sécrétrices de l'IFN-y (Bousquet et al. 1998; Locksley et al. 2004). L'immunothérapie provoque dans un premier temps une légère augmentation des niveaux d'IgE spécifiques aux allergènes, puis une diminution et atténue la hausse saisonnière des IgE. Les IgG4 produits entrent ensuite en compétition avec les IgE en se fixant aux allergènes. En supplément, les IgG spécifiques d'allergènes se lient se lient au récepteur inhibiteur FcyRIIB sur les mastocytes et les basophiles empêchant leur dégranulation (Locksley et al. 2004).

Cette thérapie est fréquemment utilisée en allergologie humaine pour traiter les allergies immédiates telles que la rhinite pollinique ou l'allergie aux venins d'hyménoptères. En médecine vétérinaire, elle est proposée par de nombreux laboratoires et est très demandée par les praticiens vétérinaires et les propriétaires de chevaux mais les protocoles ne sont pas standardisés et varient beaucoup entre les laboratoires, tant sur la fréquence des injections, la nature des allergènes, les doses employées que sur la durée du traitement. De plus, l'identification des allergènes repose sur des tests, cutanés ou dosages d'IgE spécifiques, de l'allergie de type I. Le comité International des maladies allergiques des animaux (ICADA) tente d'améliorer ce problème en promouvant la conduite d'essais cliniques de grande envergure afin d'harmoniser les traitements (Mueller et al., 2018) (Radwanski et al., 2019). Généralement, trois dilutions de l'allergènes sont formulées. La dose administrée est progressivement augmentée et la fréquence progressivement diminuée afin d'obtenir une dose injectée de 1 ml tous les mois.

#### 5.2 Etudes d'efficacité

En dermatologie équine, cette thérapie reste expérimentale car des études montrent un contrôle satisfaisant de la DERE au contraire d'autres qui montrent peu d'effets (Ginel et al., 2014; Loewenstein and Mueller, 2009). Un essai contrôlé, contre placebo, en double aveugle, portant sur 14 chevaux de propriétaires présentant des degrés variables d'hypersensibilité aux culicoïdes n'a révélé aucune différence statistique entre le groupe témoin de huit chevaux et le groupe test de six chevaux traités avec un extrait de corps entier de Culicoides variipennis, toutes les trois semaines, pendant six mois (Barbet et al., 1990). Une seconde étude, menée en 2013, sur 20 chevaux atteints de DERE, n'a pas permis de montrer une amélioration clinique entre le groupe traité par immunothérapie spécifique, durant un an, et le groupe témoin recevant un placebo (Ginel et al., 2014). Dans une autre étude, dix chevaux présentant une hypersensibilité aux culicoïdes ont reçu des administrations d'extraits corporels écrasés, de 10 à 20 mg de C. variipennis. L'état de huit des dix chevaux s'est amélioré au cours de la première saison, l'amélioration s'est maintenue chez six d'entre eux le second été, après avoir commencé l'immunothérapie, tandis que les chevaux témoins ont présenté des signes cliniques graves au cours des deux saisons. La quantité d'insectes nécessaire pour obtenir ces résultats était cependant très élevée, soit plus de 10000 insectes par cheval (Anderson et al., 1996)...

#### 5.3 Raisons de l'efficacité variable

Les raisons des différences de réponse à l'immunothérapie peuvent s'expliquer par un manque de normalisation des allergènes, une incorporation d'immunostimulants non spécifiques, une différence de protocoles d'induction et d'entretien de l'immunothérapie ou encore par la dose et voie d'administration d'allergènes. Ainsi, l'immunothérapie spécifique ne peut pas être véritablement recommandée actuellement car il n'existe pas d'extraits d'insectes adaptés (Ginel et al., 2014; Pin, 2008). De plus, il s'agit le plus souvent d'extraits provenant d'espèces non autochtones (Bourdeau, 2018). En effet, il est très probable que, pour une efficacité optimale, l'immunothérapie devrait être menée avec des allergènes des espèces de culicoïdes autochtones (van der Meide et al., 2012). L'efficacité de l'immunothérapie spécifique pourrait être améliorée avec l'utilisation de protéines pures de glandes salivaires au lieu d'extraits entiers de corps de culicoïdes (Ginel et al., 2014). Mais les extraits de corps entiers de culicoïdes sont les seules sources d'antigènes disponibles sur le marché. De plus, l'immunothérapie spécifique d'antigènes de culicoïdes peut ne pas entraîner d'amélioration de la dermatose car d'autres insectes peuvent contribuer à la DER, comme les simulies, les stomoxes et *Haematobia* (Quinn et al. 1983).

Les effets indésirables de cette technique sont rares et se limitent, généralement, à une tuméfaction du site d'injection (Rashmir-Raven and Petersen, 2015). Le propriétaire du cheval doit savoir qu'il peut s'écouler jusqu'à 12 mois avant qu'une amélioration franche soit notée et que la plupart des chevaux ont besoin d'injections d'entretien, à vie, de 1 ml, tous les 7 à 28 jours, selon la réponse et l'exposition aux allergènes.

En prenant en compte les résultats contradictoires de cette technique, l'absence de protocoles clairement définis et l'absence d'allergènes bien identifiés et isolés, il paraît peu valable, scientifiquement, d'entreprendre ce traitement chez des chevaux souffrant de DER.

## 6. Immunothérapie avec allergènes recombinants

La DER n'existe pas en Islande du fait de l'absence de culicoïdes dans ce pays, mais les chevaux Islandais importés en Europe développent souvent la DER dès leur première année de pâture. Dans ce contexte, des chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une immunisation avec des allergènes de culicoïdes avant leur exportation pourrait réduire l'incidence de la DER chez ces chevaux. Douze chevaux ont été vaccinés trois fois avec 10 µg de chacun des quatre allergènes recombinants de *Culicoides nubeculosus* (rCul n 1, rCul n 2, rCul n 5 et rCul n 9) par voie intra-lymphatique ou intradermique avec ou sans adjuvant (Agoniste de TLR-9 ou IC31®). Une augmentation des IgG spécifiques, des IgA ainsi que de l'IL-10 ont été observés, de façon plus marquée dans les groupes vaccinés avec des adjuvants. Les IgG produits pouvaient bloquer la liaison des IgE aux allergènes, *in vitro*, suggérant une éventuelle efficacité de l'immunothérapie.

Mais cette vaccination n'étant possible que chez les chevaux non sensibilisés, elle ne

serait utilisable que chez les poneys islandais avant leur importation en Europe mais pas sur les chevaux européens (Pin). De plus, les chevaux n'ont pas été mis en contact avec des culicoïdes suite à l'immunisation, ce qui ne permet pas d'affirmer l'efficacité protectrice de cette vaccination *in vivo* (Jonsdottir et al. 2015, 2016).

## 7. Immunothérapie orale

L'immunothérapie orale préventive, via de la farine d'orge transgénique exprimant des allergènes de culicoïdes (Jonsdottir et al., 2018) a été testée chez quatre chevaux islandais sains, nourris en sept repas, avec 500 g d'orge transgénique exprimant un allergène de *Culicoides nubeculosus*: la hyaluronidase (Cul n 2). Dans leur sérum et leur salive, des IgG1 et des IgG4/7 spécifiques de Cul n 2 ont été mis en évidence. Ces anticorps se sont fixés à l'allergène correspondant de *Culicoides obsoletus* (rCul o 2) et ont pu bloquer, partiellement, la liaison des IgE spécifiques de Cul n 2 et de Cul o 2.

Cette étude montre qu'une réponse immunitaire spécifique peut être induite sans que le cheval ne soit piqué par des culicoïdes. Ces anticorps pourraient empêcher la liaison des IgE à l'allergène du culicoïde piqueur, voire, aussi, à l'allergène d'une autre espèce de culicoïde (Jonsdottir et al., 2017). D'autres études sont nécessaires pour savoir si cette technique peut prévenir et traiter l'hypersensibilité aux piqûres de culicoïdes.

## 8. Stabilisateurs de mastocytes

Les médicaments stabilisateurs de mastocytes inhibent leur libération de médiateurs pro-inflammatoires et sont utilisés pour prévenir les réactions allergiques. En médecine humaine, le cromoglycate de sodium est prescrit pour le traitement préventif de l'asthme, des conjonctivites allergiques et des kératoconjonctivites allergiques (Finn and Walsh, 2013). En médecine du cheval, il est parfois utilisé en inhalation pour gérer la bronchopneumopathie chronique obstructive, mais n'a pas été utilisé dans la gestion de la DER.

## 9. Immunothérapie intradermique avec des bactéries

Récemment, l'utilisation d'actinomycétes (*Mycobacterium vaccae*, *Gordonia bronchialis*, *Rhodococcus coprophilus* et *Tsukamurella inchonensis*), tués par la chaleur, comme immunomodulateurs bactériens, a semblé prometteuse dans les allergies canines (Gutzwiller et al., 2007; Marro et al., 2011). Le mécanisme d'action proposé est que certaines molécules, présentes dans les parois cellulaires de ces bactéries, utilisées comme adjuvants, ont une activité immunomodulatrice qui inhibe l'activité des lymphocytes Th2 et augmente l'activité des lymphocytes T régulateurs (Gutzwiller et al., 2007). Ces adjuvants seraient également capables de diminuer l'inflammation en diminuant la production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires.

Une étude randomisée, contrôlée, contre placebo, en double aveugle, a évalué

l'efficacité d'un actinomycète (*Tsukamurella inchonensis*), administré par injection, à 88 chevaux et poneys atteints de DER. Le traitement a révélé une amélioration significative des signes cliniques ainsi qu'une diminution du nombre de chevaux nécessitant un traitement anti-inflammatoire spécifique (Littlewood et al., 2008). Toutefois, ces travaux n'ont eu aucune suite.

# F. Les médecines alternatives

Les médecines alternatives et complémentaires sont devenus très populaires chez les propriétaires d'animaux (Brennan et al., 2018; Lana et al., 2006; Lange et al., 2005). Selon l'association américaine de médecine vétérinaire (AVMA), la médecine vétérinaire complémentaire et alternative est un groupe hétérogène de pratiques et de philosophies préventives, diagnostiques et thérapeutiques. Il peut s'agir, entre autres, de l'aromathérapie, de la thérapie aux Fleurs de Bach, de l'acupuncture, de l'homéopathie, de la thérapie manuelle, de la phytothérapie, de la thérapie énergétique, de la thérapie photonique, de la thérapie de vibration globale du corps ou de la thérapie par champs magnétiques (Force, 2001). Une méta-analyse, de 2021, a recensé la littérature scientifique concernant 24 types de médecines alternatives utilisés chez le chien, le chat et le cheval. Sur les 982 publications trouvées, 42, concernant 15 types de thérapies, ont été incluses dans l'analyse. Parmi elles, 17 comportaient un risque de biais élevé. Dans les études avec un risque de biais bas à modéré, il y avait une très grande hétérogénéité des effets des traitements. Il a donc été conclu que les 24 types de médecines complémentaires et alternatives n'ont pas de preuve scientifique d'un effet clinique (Bergh et al., 2021). Ensuite, un questionnaire, adressé aux doyens d'université de 41 écoles vétérinaires dans le monde, leur demandant leur avis et leurs programmes pédagogiques sur les médecines alternatives et complémentaires a permis de conclure qu'ils considèrent que le sujet est très important mais qu'un programme pédagogique doit être basé sur des preuves scientifiques (« Evidence-based medecine ») ce qui n'est pas le cas actuellement pour ce type de médecine (Memon and Sprunger, 2011).

Malgré le manque de preuves scientifiques de leur efficacité, ces pratiques sont courantes chez les propriétaires de chevaux (Thirkell and Hyland, 2017). La pratique de ces techniques a été rapportée pour de nombreuses indications telles que les troubles comportementaux ou musculosquelettiques, les boiteries, l'optimisation des performances, la prévention des blessures, le soutien métabolique des chevaux âgés (Boldt, 2002; Meredith et al., 2011; Thirkell and Hyland, 2017). Mais aucune étude scientifique ne prouve leur intérêt dans la gestion de la DER.

# G. Prophylaxie

#### 1. Gestion des individus

### 1.1 Choix d'accouplements

Une approche durable pour diminuer la prévalence de la DER pourrait être la sélection

et l'élevage de chevaux moins susceptibles de développer la maladie. En raison du niveau élevé d'héritabilité de la maladie, les recommandations de reproduction devraient inclure des croisements pour diluer la prédisposition génétique présumée à développer une hypersensibilité aux culicoïdes, en croisant une jument ou un étalon non affecté avec l'individu allergique (Frey et al. 2008; Schurink et al. 2009). D'après Raskova, les étalons doivent être absolument sains et non atteints de DER. Chez les juments, un certain niveau d'incidence est toléré en raison de leur faible nombre. Mais les juments affectées ne devront jamais produire d'étalons reproducteurs (Raskova et Citek 2013). Mais en pratique, la réduction de la prévalence de la maladie nécessiterait un enregistrement exhaustif des individus allergiques sur de nombreuses générations. Si l'information génomique pouvait être utilisée, cela peut aider à surmonter ces difficultés (Shrestha et al. 2019).

Pour les particuliers, il est conseillé d'éviter d'acheter un cheval naïf mais prédisposé, tel qu'un poney Islandais importé d'Islande et de le faire vivre dans un environnement connu pour abriter des culicoïdes en grande quantité.

#### 1.2 Gestion de la note d'état corporel

Pour les propriétaires d'un cheval présentant une hypersensibilité aux culicoïdes, le maintien d'une note d'état corporel idéal (NEC) peut diminuer l'inflammation en diminuant la libération d'adipokines et de cytokines, et donc la réponse allergique des lymphocytes Th2 et aider à augmenter la tolérance immunologique aux antigènes (Hersoug et Linneberg 2007; Schurink et al. 2013).

#### 2. Vaccination

#### 2.1 Vaccin anti-interleukine 5

Des vaccins basés sur un effet « anti-cytokine » ont été développés ces dernières années. Partant du principe que les polynucléaires éosinophiles représentent un des types cellulaires prédominant responsables des lésions tissulaires cutanées de la DER, une équipe de chercheurs a développé un vaccin anti-interleukine-5 qui est le principal régulateur de la lignée des polynucléaires éosinophiles. Cette cytokine est produite majoritairement par les cellules Th2 et par les mastocytes. Ce vaccin nommé « elL-5-CMV » permet la production d'anticorps anti-interleukine 5 équine (elL-5), par le cheval vacciné, qui se lient à l'IL-5 de l'animal, entraînant, ainsi, une réduction significative du nombre de polynucléaires éosinophile, circulants et tissulaires. Ce vaccin est composé de l'IL-5 équine liée à une particule « virus-like » dérivée du virus de la mosaïque du concombre, contenant un épitope universel, pour les lymphocytes T, de l'anatoxine tétanique (CuMVTT).

Dans une étude randomisée, menée en double aveugle contre placebo, 34 chevaux islandais atteints de DER ont été vaccinés trois fois, en janvier, février et juin. Dix-neuf chevaux étaient vaccinés et 15 recevaient le placebo. Des titres en IgG anti-IL-5 et anti-CuMVTT ont été

détectés dès la deuxième injection chez les chevaux vaccinés qui présentaient des améliorations significatives de leurs scores de lésions par rapport à l'année précédente et par rapport aux chevaux ayant reçu un placebo (Fettelschoss-Gabriel et al. 2018). Le titre d'anticorps diminuant lentement, une injection de rappel fut nécessaire, en juin. La deuxième année, en mars, 17 chevaux, antérieurement vaccinés, recevaient un rappel annuel et 13 chevaux, ayant reçu le placebo, étaient vaccinés. Ce rappel a permis une amélioration supplémentaire des symptômes à celle obtenue par la première injection vaccinale avec des titres en anticorps plus stables et plus durables. L'injection de rappel a été suffisante pour obtenir un titre d'anticorps efficace pendant toute la saison. La vaccination a permis une diminution du nombre de polynucléaires éosinophiles circulants. Aucun effet indésirable n'a été détecté.

Une vaccination annuelle pourrait être une solution à long-terme pour les chevaux atteints de DER (Fettelschoss-Gabriel et al. 2019). Jonsdottir et al. ont montré que cette vaccination est un moyen sûr de produire des auto-anticorps de type IgG, durables dans le temps, neutralisants (Jonsdottir et al. 2020).

#### 2.2 Vaccin anti-interleukine 31

Une seconde cytokine a fait l'objet de recherches afin de développer un vaccin. Le rôle majeur de l'IL-31, dans le prurit allergique, a été clairement démontré chez l'homme, les singes, les chiens et les souris. En médecine canine, le rôle de l'IL-31 étant bien connu dans le prurit lié à la dermatite atopique du chien, deux molécules ont été développées : l'oclacitinib (Apoquel®), inhibant les enzymes Janus kinases (JAK), particulièrement JAK1 et, dans une moindre mesure, JAK2, dont dépendent le message transmis par un grand nombre de cytokines, dont l'IL-31, et le lokivetmab (Cytopoint®), anticorps monoclonal caninisé qui se lie, spécifiquement, à l'IL-31 et le neutralise (Souza et al., 2018). L'utilisation de ces molécules est largement répandue en médecine canine, ce qui n'est pas le cas en médecine équine, malgré leur efficacité, compte tenu du coût dans cette espèce lié à l'administration quotidienne ou mensuelle.

Le rôle de l'IL-31 dans le prurit du cheval atteint de DER, bien que non démontré de manière aussi claire que dans les autres espèces, est probable. Dans ce contexte, une équipe de chercheurs a développé, en 2019, un vaccin nommé « elL-31-CuMV » dans le but d'induire la production d'anticorps anti-IL-31. Ce vaccin est composé de l'IL-31 équine (elL-31) liée à une particule « virus-like » dérivée du virus de la mosaïque du concombre, contenant un épitope universel pour les lymphocyte T, de l'anatoxine tétanique (CuMVTT) (Olomski et al. 2019). Dans une étude menée par leur équipe, 18 chevaux atteints de DER ont été immunisés avec ce vaccin ou traités avec un placebo. Deux injections ont été réalisées, à un mois d'intervalle, avant le début de la saison de DER, puis une troisième injection a été faite, cinq mois après la première. La vaccination a permis de réduire le score clinique de l'année en cours, comparé à celui de la saison précédente où les chevaux n'avaient reçu aucun traitement, et comparé à celui des chevaux ayant reçu le placebo (Olomski et al. 2019). Les anticorps anti-IL-31, induits

par le vaccin, ont atténué le prurit dû à l'IL-31 et les excoriations. Ce vaccin, pas plus que le précédent, n'empêche la réaction allergique mais peut représenter une option pour stopper le cercle vicieux du prurit.

Le mécanisme d'action de ces deux vaccins est schématisé dans la Figure 36. La prochaine étape dans la recherche d'un vaccin permettant de soulager les chevaux atteints de DER est la combinaison des vaccins elL-5-CuMV et elL-31-CuMV (Olomski et al. 2019).

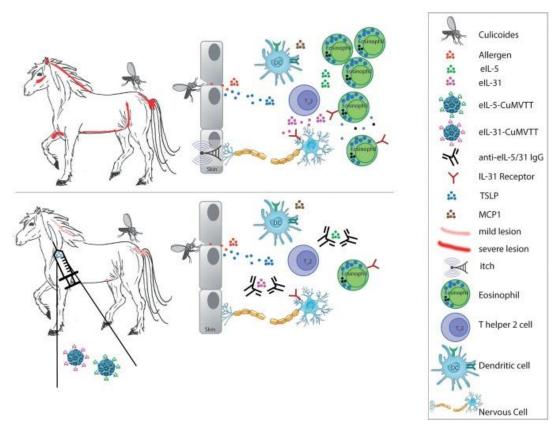


Figure 36 : Mécanisme d'action des vaccins à base de particules virales (VLP), anti-IL-5 et anti-IL-31 (Fettelschoss-Gabriel et al. 2021)<sup>28</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup>Figure réimprimée à partir de l'article « Molecular mechanisms and treatment modalities in equine Culicoides hypersensitivity » par Antonia Fettelschoss-Gabriel, Katharina Birkmann, Stanislav Pantelyushin, Thomas M.Kündigbd, publié dans The Veterinary Journal, Volume 276, Oct 1,2021, 105741, ISSN 1090-0233, https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105741, avec la permission d'Elsevier. Numéro de licence : 5363830771369

## CONCLUSION

Le but de ce travail bibliographique était de rassembler les connaissances actuelles sur la dermatite estivale récidivante des équidés (DERE), l'hypersensibilité allergique cutanée la plus fréquente du cheval. Cette dermatose cosmopolite, non contagieuse, saisonnière et primitivement prurigineuse, très débilitante pour les animaux atteints, représente toujours un défi thérapeutique, pour les vétérinaires et les propriétaires de chevaux, tant sa gestion au quotidien est difficile.

Une première partie nous a permis de décrire l'épidémiologie de la maladie, sa présentation clinique, son étiologie ainsi que les moyens du diagnostic qui reste, principalement, basé sur l'anamnèse et l'examen dermatologique. En effet, aucun test ne possède une sensibilité et une spécificité suffisantes pour servir au diagnostic.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la physiopathologie de cette maladie multifactorielle qui résulte d'un mécanisme allergique complexe, en réaction aux protéines salivaires de certains diptères, notamment du genre « *Culicoides spp.* ». Malgré de nombreuses recherches, la compréhension du déséquilibre immunitaire responsable de la maladie reste encore incomplète.

La dernière partie est consacrée à la gestion de cette maladie. Bien que beaucoup de progrès aient été faits dans la connaissance de la DERE, son traitement reste toujours insatisfaisant. En effet, les options de prévention et de traitement ne sont pas spécifiques des mécanismes sous-jacents à l'allergie, ont souvent une efficacité limitée et peuvent avoir des effets indésirables. Une des conséquences en est que de très nombreux produits topiques et compléments alimentaires, vendus sans ordonnance, sans aucune étude montrant leur efficacité, abondent sur le marché.

Ainsi, l'amélioration des techniques d'immunothérapie à l'aide d'allergènes recombinants et les vaccins contre les médiateurs de l'éosinophilie et du prurit sont les traitements les plus prometteurs pour l'avenir. En termes de prophylaxie, la connaissance des génotypes sensibles à la maladie pourrait aider à la contrôler en sélectionnant les lignées de chevaux insensibles. Cette maladie dermatologique nécessite des travaux de recherches supplémentaires afin de comprendre pleinement sa physiopathologie et d'en assurer une meilleure gestion grâce à des traitements adaptés.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Crameri R, et al. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. J Exp Med. 7 juin 2004;199(11):1567-75.
- Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. Neuroscience. 10 oct 2013;250:697-714.
- Anderson GS, Belton P, Jahren E, Lange H, Kleider N. Immunotherapy trial for horses in British Columbia with Culicoides (Diptera:Ceratopogonidae) hypersensitivity. J Med Entomol. mai 1996;33(3):458-66.
- Anderson GS, Belton P, Kleider N. The Hypersensitivity of Horses to Culicoides Bites in British Columbia. Can Vet J. sept 1988;29(9):718-23.
- Anderson GS, Belton P, Kleider N. Culicoides obsoletus (Diptera: Ceratopogonidae) as a causal agent of Culicoides hypersensitivity (sweet itch) in British Columbia. J Med Entomol. sept 1991;28(5):685-93.
- Anderson GS, Belton P, Kleider N. Hypersensitivity of horses in British Columbia to extracts of native and exotic species of Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae). J Med Entomol. juill 1993;30(4):657-63.
- Andersson LS, Swinburne JE, Meadows JRS, Broström H, Eriksson S, Fikse WF, et al. The same ELA class II risk factors confer equine insect bite hypersensitivity in two distinct populations. Immunogenetics. mars 2012;64(3):201-8.
- Andoh T, Kuraishi Y. Intradermal leukotriene B4, but not prostaglandin E2, induces itch-associated responses in mice. Eur J Pharmacol. 17 juill 1998;353(1):93-6.
- Andoh T, Nishikawa Y, Yamaguchi-Miyamoto T, Nojima H, Narumiya S, Kuraishi Y. Thromboxane A2 induces itch-associated responses through TP receptors in the skin in mice. J Invest Dermatol. août 2007;127(8):2042-7.
- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015;
- Ansari MA, Carpenter S, Butt TM. Susceptibility of Culicoides biting midge larvae to the insect-pathogenic fungus, Metarhizium anisopliae: prospects for bluetongue vector control. Acta Tropica. janv 2010;113(1):1-6.
- Apperson,. Laboratory evaluation of the activity of insect growth regulators against Culicoides variipennis (Diptera: Ceratopogonidae). [Internet]. 1976 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: http://archive.org/details/cbarchive\_116886\_laboratoryevaluationoftheactiv1976
- Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, Yamagata N, Tsai M, Carbone DP, et al. Regulation of Mast Cell Survival by IgE. Immunity. 1 juin 2001;14(6):791-800.
- Baker KP, Collins EA. A disease resembling sweet itch in Hong Kong. Equine Veterinary Journal. 1984;16(5):467-8.

- Baker KP, Quinn PJ. A report on clinical aspects and histopathology of sweet itch. Equine Vet J. oct 1978;10(4):243-8.
- Baldet T, Duhayon M, Cavalerie L, Lefrançois T, Fediaevsky A, Garros C, et al. La surveillance entomologique des populations de Culicoides en France continentale pendant la période supposée d'inactivité vectorielle, automne-hiver 2016-2017. Bulletin Epidémiologique [Internet]. 2020 [cité 24 janv 2022]; Disponible sur: https://agritrop.cirad.fr/598911/
- Balenghien T, Garros C, Mathieu B, Setier-Rio ML, Allène X, Gardes L, et al. La surveillance des Culicoides en France. 2010;2.
- Barbet JL, Bevier D, Greiner EC. Specific immunotherapy in the treatment of Culicoides hypersensitive horses: A double-blind study. Equine Veterinary Journal. 1990;22(4):232-5.
- Barnard BJH. Some factors governing the entry of Culicoides spp. (Diptera: Ceratopogonidae) into stables. The Onderstepoort journal of veterinary research. 1997;64(3):227-33.
- Barton MH, Ferguson D, Davis PJ, Moore JN. The effects of pentoxifylline infusion on plasma 6-keto-prostaglandin F1 alpha and ex vivo endotoxin-induced tumour necrosis factor activity in horses. J Vet Pharmacol Ther. déc 1997a;20(6):487-92.
- Barton MH, Moore JN, Norton N. Effects of pentoxifylline infusion on response of horses to in vivo challenge exposure with endotoxin. Am J Vet Res. nov 1997b;58(11):1300-7.
- Baselgia S, Doherr MG, Mellor P, Torsteinsdottir S, Jermann T, Zurbriggen A, et al. Evaluation of an in vitro sulphidoleukotriene release test for diagnosis of insect bite hypersensitivity in horses. Equine Veterinary Journal. 2006;38(1):40-6.
- Baskett A, Barton MH, Norton N, Anders B, Moore JN. Effect of pentoxifylline, flunixin meglumine, and their combination on a model of endotoxemia in horses. Am J Vet Res. nov 1997;58(11):1291-9.
- Baudin B. Protéomique, spectrométrie de masse et analyses multiples. In: Cahier de formation Biologie Médicale. Paris: Bioforma; 2010.
- Bauer B, Jandowsky A, Schein E, Mehlitz D, Clausen PH. An appraisal of current and new techniques intended to protect bulls against Culicoides and other haematophagous nematocera: the case of Schmergow, Brandenburg, Germany. Parasitology Research. 31 mars 2009;105(2):359.
- Baylis M, Parkin H, Kreppel K, Carpenter S, Mellor PS, Mcintyre KM. Evaluation of housing as a means to protect cattle from Culicoides biting midges, the vectors of bluetongue virus. Medical and Veterinary Entomology. 2010;24(1):38-45.
- Becker W. Über Vorkommen, Ursachen und Behandlung des sogenannten "Sommerekzems"bei Ponys. Berl Münch Tierärztl Wschr. 1964;77:120-4.
- Bell JK, McQueen DS, Rees JL. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in BalbC mice. British Journal of Pharmacology. 2004;142(2):374-80.

- Bellier S, Cordonnier N. Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mars 2010;2010(420):27-42.
- Benarafa C, Collins ME, Hamblin AS, Cunningham EM. Role of the chemokine eotaxin in the pathogenesis of equine sweet itch. Veterinary Record. 7 déc 2002;151(23):691-3.
- Bergh A, Lund I, Boström A, Hyytiäinen H, Asplund K. A Systematic Review of Complementary and Alternative Veterinary Medicine: "Miscellaneous Therapies". Animals (Basel). 24 nov 2021;11(12):3356.
- Bergvall K. Culicoides Hypersensitivity: Diagnosis. In: Veterinary Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 11 oct 2019]. p. 291-6. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118738818.ch46
- Besner Morin C, Misery L. Emerging Treatments and Novel Pathways in Pruritus. J Cutan Med Surg. 1 sept 2019;23(5):528-36.
- Bhasin A, Mordue (luntz) AJ, Mordue W. Electrophysiological and behavioural identification of host kairomones as olfactory cues for Culicoides impunctatus and C. nubeculosus. Physiological Entomology. 2000;25(1):6-16.
- Björnsdóttir S, Sigvaldadóttir J, Broström H, Langvad B, Sigurdsson A. Summer eczema in exported Icelandic horses: influence of environmental and genetic factors. Acta Vet Scand. 26 mai 2006;48:3.
- 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. janv 2014;199(1):39-43.
- Boldt E. Use of complementary veterinary medicine in the geriatric horse. Veterinary Clinics: Equine Practice. 1 déc 2002;18(3):631-6.
- van den Boom R, Driessen F, Streumer SJ, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. The effect of a supplement containing sunflower oil, vitamins, amino acids, and peptides on the severity of symptoms in horses suffering insect bite hypersensitivity. Tijdschr Diergeneeskd. 1 juill 2010;135(13):520-5.
- Bourdeau P. La dermatite estivale récidivante des équidés : données actuelles. 1995 [cité 17 févr 2020]; Disponible sur: http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=5&record=19124640124919428229
- Bourdeau P. Hypersensibilités aux piqûres d'insectes et dermatite estivale récidivante des équidés. 2018;50(Numéro Spécial):99-107.
- Bourdeau P, Chouilly C. Insect bite hypersensitivity in 25 horses and treatment with a permethrin + pyriproxifène containing spray. In Copenhagen, Denmark; 1999.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol. oct 1998;102(4 Pt 1):558-62.
- Braverman Y. Preferred landing sites of Culicoides species (Diptera: Ceratopogonidae) on a horse in Israel and its relevance to summer seasonal recurrent dermatitis (sweet itch).

- Equine Vet J. nov 1988;20(6):426-9.
- Braverman Y. Nematocera (ceratopogonidae, psychodidae, simuliidae and culicidae) and control methods: -EN- -FR- -ES-. Rev Sci Tech OIE. 1 déc 1994;13(4):1175-99.
- Braverman Y, Ungar-Waron H, Frith K, Adler H, Danieli Y, Baker KP, et al. Epidemiological and immunological studies of sweet itch in horses in Israel. Vet Rec. mai 1983;112(22):521-4.
- Brennan M, Chambers D, Christley R, Penfold H. A cross-sectional study investigating the prevalence of and motivations for using alternative medicines by equine owners on their animals. Equine Veterinary Journal. 2018;50(S52):8-8.
- Briggs WA, Eustace J, Mathew S, Gimenez LF, Choi M, Scheel PJ, et al. Pentoxifylline Potentiates In Vitro Lymphocyte Suppression by Glucocorticoids and Immunosuppressive Drugs. The Journal of Clinical Pharmacology. 1998;38(6):561-6.
- Broström H, Larsson A, Troedsson M. Allergic dermatitis (sweet itch) of Icelandic horses in Sweden: an epidemiological study. Equine Vet J. mai 1987;19(3):229-36.
- Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. Nutrients. 16 mars 2017;9(3):290.
- Calvete C, Estrada R, Miranda MA, Río R del, Borras D, Beldron FJ, et al. Protection of livestock against bluetongue virus vector Culicoides imicola using insecticide-treated netting in open areas. Medical and veterinary entomology. 2010;24(2):169-75.
- Carpenter S, Eyres K, McEndrick I, Smith L, Turner J, Mordue W, et al. Repellent efficiency of BayRepel against Culicoides impunctatus (Diptera: Ceratopogonidae). Parasitol Res. avr 2005;95(6):427-9.
- Carpenter ST, Mellor PS, Torr SJ. Control techniques for Culicoides biting midges and their application in the U.K. and northwestern Palaearctic. Medical and veterinary entomology. 2008;22(3):175-87.
- Casset A. Méthodes d'obtention d'un allergène recombinant. Revue Française d'Allergologie. 1 avr 2011;51(3):282-5.
- CBIP. Pyréthrinoïdes [Internet]. Vetcompendium. 2020 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: https://www.vetcompendium.be/fr/node/3436
- Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. Physiol Rev. 1 juill 2020;100(3):945-82.
- Cherrier M. Les cellules lymphoïdes innées De nouveaux acteurs de la réponse immune mucosale. Med Sci (Paris). 1 mars 2014;30(3):280-8.
- Ciantar P, Mangold L. Antibiothérapie en dermatologie équine. 2018a;(18).
- Ciantar P, Mangold L. Anti-inflammatoires et immunomodulateurs en dermatologie équine. Pratique vétérinaire équine. 2018b;50.
- Cohen ND, Carter GK. Steroid hepatopathy in a horse with glucocorticoid-induced

- hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc. 1 juin 1992;200(11):1682-4.
- Connan RM, Lloyd S. Seasonal allergic dermatitis in sheep. Vet Rec. sept 1988;123(13):335-7.
- Council NR, Studies D on E and L, Resources B on A and N, Cats C on E the S of DS for H Dogs, and. Safety of Dietary Supplements for Horses, Dogs, and Cats. National Academies Press; 2009.
- Cox A, Wood K, Coleman G, Stewart AJ, Bertin FR, Owen H, et al. Essential oil spray reduces clinical signs of insect bite hypersensitivity in horses. Aust Vet J. août 2020;98(8):411-6.
- Craig JM, Lloyd DH, Jones CPRD. A double-blind placebo-controlled trial of an evening primrose and fish oil combination vs. hydrogenated coconut oil in the management of recurrent seasonal pruritus in horses. Veterinary Dermatology. 1997;8(3):177-82.
- Craig M. Culicoides hypersensitivity in horses. Companion Animal. 2011;16(4):5-9.
- Crisman MV, Wilcke JR, Correll LS, Irby MH. Pharmacokinetic disposition of intravenous and oral pentoxifylline in horses. J Vet Pharmacol Ther. mars 1993;16(1):23-31.
- Cunningham FM, Dunkel B. Equine recurrent airway obstruction and insect bite hypersensitivity: understanding the diseases and uncovering possible new therapeutic approaches. Vet J. sept 2008;177(3):334-44.
- Curnow B. Diagnosis and management of the itchy horse. In Practice. 1 janv 2020;42(1):47-55.
- Cvitas I, Galichet A, Ling SC, Müller EJ, Marti E. Toll-like receptor-ligand induced thymic stromal lymphopoietin expression in primary equine keratinocytes. Vet Dermatol. avr 2020a;31(2):154-62.
- Cvitas I, Oberhänsli S, Leeb T, Dettwiler M, Müller E, Bruggman R, et al. Investigating the epithelial barrier and immune signatures in the pathogenesis of equine insect bite hypersensitivity. PLOS ONE. 28 avr 2020b;15(4):e0232189.
- Datta CS. Microfilarial Pityriasis in Equines: (Lichen tropicus). The Veterinary Journal (1900). 1 juin 1939;95(6):213-22.
- Debboun M, Frances SP, Strickman D. Insect Repellents: Principles, Methods, and Uses. CRC Press; 2006.
- Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? Toxicology. 2 févr 2001;158(1):43-9.
- Entzian P, Zähringer U, Schlaak M, Gerlach C, Galle J, Zabel P. Comparative study on effects of pentoxifylline, prednisolone and colchicine in experimental alveolitis. Int J Immunopharmacol. déc 1998;20(12):723-35.
- Eriksson S, Grandinson K, Fikse WF, Lindberg L, Mikko S, Broström H, et al. Genetic analysis of insect bite hypersensitivity (summer eczema) in Icelandic horses. animal. mars 2008;2(3):360-5.
- Fadok VA. Overview of Equine Pruritus. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 1 avr 1995;11(1):1-10.

- Fadok VA. Update on Equine Allergies. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 1 déc 2013;29(3):541-50.
- Fadok VA, Foil C. Equine insect hypersensitivity. In: Workshop Report 2. 1990. p. 390-4. (ed. Von Tscharner C, Halliwell R.; vol. 1).
- Fadok VA, Greiner EC. Equine insect hypersensitivity: skin test and biopsy results correlated with clinical data. Equine Vet J. juill 1990;22(4):236-40.
- Faure S. Les antihistaminiques H1. Actualités Pharmaceutiques. 1 nov 2009;48(490):49-52.
- Ferroglio E, Pregel P, Accossato A, Taricco I, Bollo E, Rossi L, et al. Equine Culicoides hypersensitivity: evaluation of a skin test and of humoral response. Journal of Veterinary Medicine A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine. févr 2006;53(1):30-3.
- Fettelschoss-Gabriel A, Birkmann K, Pantelyushin S, Kündig TM. Molecular mechanisms and treatment modalities in equine Culicoides hypersensitivity. The Veterinary Journal. 1 oct 2021;276:105741.
- Fettelschoss-Gabriel A, Fettelschoss V, Olomski F, Birkmann K, Thoms F, Bühler M, et al. Active vaccination against interleukin-5 as long-term treatment for insect-bite hypersensitivity in horses. Allergy. 2019;74(3):572-82.
- Fettelschoss-Gabriel A, Fettelschoss V, Thoms F, Giese C, Daniel M, Olomski F, et al. Treating insect-bite hypersensitivity in horses with active vaccination against IL-5. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 oct 2018;142(4):1194-1205.e3.
- Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. Br J Pharmacol. sept 2013;170(1):23-37.
- Force A and CTT. An insight into the AVMA Guidelines for Complementary and Alternative Veterinary Medicine. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1 juin 2001;218(11):1729-31.
- Foster AP, McKelvie J, Cunningham FM. Inhibition of antigen-induced cutaneous responses of ponies with insect hypersensitivity by the histamine-1 receptor antagonist chlorpheniramine. Veterinary Record. 15 août 1998;143(7):189-93.
- Frey R, Bergvall K, Egenvall A. Allergen-specific IgE in Icelandic horses with insect bite hypersensitivity and healthy controls, assessed by FcepsilonR1alpha-based serology. Vet Immunol Immunopathol. 15 nov 2008;126(1-2):102-9.
- Friberg, Logas. Treatment of Culicoides hypersensitive horses with high-dose n-3 fatty acids: a double-blinded crossover study. Veterinary Dermatology. 1999;10(2):117-22.
- Funk JO, Ernst M, Schönharting MM, Zabel P. Pentoxifylline exerts synergistic immunomodulatory effects in combination with dexamethasone or cyclosporin A. Int J Immunopharmacol. déc 1995;17(12):1007-16.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. Nature. juill 2008;454(7203):445-54.

- Gassner B, Wüthrich A, Lis J, Scholtysik G, Solioz M. Topical application of synthetic pyrethroids to cattle as a source of persistent environmental contamination. J Environ Sci Health B. 1 sept 1997;32(5):729-39.
- Gell, Coombs. Clinical aspects of immunology. Blackwell. Oxford; 1963.
- Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch pollen–related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 mars 2011;127(3):616-622.e1.
- Ginel PJ, Hernández E, Lucena R, Blanco B, Novales M, Mozos E. Allergen-specific immunotherapy in horses with insect bite hypersensitivity: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Vet Dermatol. févr 2014;25(1):29-e10.
- 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. Veterinary Dermatology. 2013;24(1):48-e12.
- Greiner EC. Entomologic evaluation of insect hypersensitivity in horses. Vet Clin North Am Equine Pract. avr 1995;11(1):29-41.
- Greiner EC, Fadok VA, Rabin EB. Equine Culicoides hypersensitivity in Florida: biting midges aspirated from horses. Medical and Veterinary Entomology. 1990;4(4):375-81.
- van Grevenhof EM, Ducro B, Heuven HCM, Bijma P. Identification of environmental factors affecting the prevalence of insect bite hypersensitivity in Shetland ponies and Friesian horses in the Netherlands. Equine Veterinary Journal. 2007;39(1):69-73.
- Gutzwiller MER, Reist M, Peel JE, Seewald W, Brunet LR, Roosje PJ. Intradermal injection of heat-killed Mycobacterium vaccae in dogs with atopic dermatitis: a multicentre pilot study. Veterinary Dermatology. 2007;18(2):87-93.
- Haas H. Allergie aux piqûres de moustiques. Pédiatrie pratique. 2020;
- van der Haegen A, Griot-Wenk M, Welle M, Busato A, von Tscharner C, Zurbriggen A, et al. Immunoglobulin-E-bearing cells in skin biopsies of horses with insect bite hypersensitivity. Equine Vet J. nov 2001;33(7):699-706.
- Hall JA, Saun RJ van, Tornquist SJ, Gradin JL, Pearson EG, Wander RC. Effect of Type of Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Supplement (Corn Oil or Fish Oil) on Immune Responses in Healthy Horses. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2004a;18(6):880-6.
- Hall JA, Van Saun RJ, Wander RC. Dietary (n-3) fatty acids from menhaden fish oil alter plasma fatty acids and leukotriene B synthesis in healthy horses. J Vet Intern Med. déc 2004b;18(6):871-9.
- Halldórdsóttir S, Larsen HJ. An epidemiological study of summer eczema in Icelandic horses in Norway. Equine Veterinary Journal. 1991;23(4):296-9.
- Halldorsdottir S, Larsen HJ, Mehl R. Intradermal challenge of Icelandic horses with extracts of four species of the genus Culicoides. Res Vet Sci. nov 1989;47(3):283-7.

- Hampel S. Prüfung und Modulation der Typ-I-Reaktionsbereitschaft von Pferden im funktionellen in vitro Test (FIT) sowie im Intrakultantest (IKT). 2007 [cité 14 oct 2021]; Disponible sur: https://elib.tiho-hannover.de/receive/etd mods 00001870
- Hamza E, Doherr MG, Bertoni G, Jungi TW, Marti E. Modulation of allergy incidence in icelandic horses is associated with a change in IL-4-producing T cells. Int Arch Allergy Immunol. 2007;144(4):325-37.
- Hamza E, Steinbach F, Marti E. CD4+CD25+ T cells expressing FoxP3 in Icelandic horses affected with insect bite hypersensitivity. Vet Immunol Immunopathol. 15 juill 2012;148(1-2):139-44.
- Hamza E, Torsteinsdottir S, Eydal M, Frey CF, Mirkovitch J, Brcic M, et al. Increased IL-4 and decreased regulatory cytokine production following relocation of Icelandic horses from a high to low endoparasite environment. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 janv 2010;133(1):40-50.
- Hamza E, Wagner B, Jungi TW, Mirkovitch J, Marti E. Reduced incidence of insect-bite hypersensitivity in Icelandic horses is associated with a down-regulation of interleukin-4 by interleukin-10 and transforming growth factor-beta1. Vet Immunol Immunopathol. 15 mars 2008;122(1-2):65-75.
- Han L, Ma C, Liu Q, Weng HJ, Cui Y, Tang Z, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. Nat Neurosci. févr 2013;16(2):174-82.
- Harman JC. CHAPTER 21 Herbal Medicine in Equine Practice. In: Wynn SG, Fougère BJ, éditeurs. Veterinary Herbal Medicine [Internet]. Saint Louis: Mosby; 2007 [cité 16 mars 2022]. p. 411-39. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323029988500251
- Harrup LE, Logan JG, Cook JI, Golding N, Birkett MA, Pickett JA, et al. Collection of Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) Using CO2 and Enantiomers of 1-Octen-3-ol in the United Kingdom. Journal of Medical Entomology. 1 janv 2012;49(1):112-21.
- Harvey JW, Rackear D. Experimental onion-induced hemolytic anemia in dogs. Vet Pathol. juill 1985;22(4):387-92.
- Harvey RG. Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). Vet Rec. 28 août 1993;133(9):208-11.
- Heimann M, Janda J, Sigurdardottir OG, Svansson V, Klukowska J, von Tscharner C, et al. Skin-infiltrating T cells and cytokine expression in Icelandic horses affected with insect bite hypersensitivity: A possible role for regulatory T cells. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 mars 2011;140(1):63-74.
- Hellberg W, Mellor PS, Torsteinsdóttir S, Marti E. Insect bite hypersensitivity in the horse: Comparison of IgE-binding proteins in salivary gland extracts from Simulium vittatum and Culicoides nubeculosus. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 nov 2009;132(1):62-7.
- Hellberg W, Wilson AD, Mellor P, Doherr MG, Torsteinsdottir S, Zurbriggen A, et al. Equine insect bite hypersensitivity: Immunoblot analysis of IgE and IgG subclass responses to

- Culicoides nubeculosus salivary gland extract. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 sept 2006;113(1):99-112.
- Henry A, Bory L. Dermatose estivale récidivante du cheval: pathologie et thérapeutique. 1937;(113):65-78.
- Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? Allergy. 2007;62(10):1205-13.
- Hesselholt M, Agger N, Mellor PS, McCaig J. Sweet itch (summer eczema) in horses. Dansk Veterinaertidsskrift. 1977;60:715-20.
- Hnasko TS, Hnasko RM. The Western Blot. Methods Mol Biol. 2015;1318:87-96.
- Holzweber F, Svehla E, Fellner W, Dalik T, Stubler S, Hemmer W, et al. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. Allergy. oct 2013;68(10):1269-77.
- Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. Drugs Context. 17 avr 2018;7:212530.
- Hribar LJ, Murphree CS. Heleidomermis sp. (Nematoda: Mermithidae) infecting Culicoides variipennis (Diptera: Ceratopogonidae) in Alabama. J Am Mosq Control Assoc. juin 1987;3(2):332.
- Huhmann R, Mueller RS. A cream containing omega-3-fatty acids, humectants and emollients as an aid in the treatment of equine Culicoides hypersensitivity. Vet Dermatol. avr 2019;30(2):155-e46.
- Iceland Review. New Species of Biting Midges Attacks Icelanders [Internet]. Iceland Review. 2015 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.icelandreview.com/news/new-species-biting-midges-attacks-icelanders/
- Ingle-Fehr JE, Baxter GM. The effect of oral isoxsuprine and pentoxifylline on digital and laminar blood flow in healthy horses. Vet Surg. juin 1999;28(3):154-60.
- Jóhannsson V. The life cycles of Simulium vittatum Zett. in Icelandic lake-outlets. SIL Proceedings, 1922-2010. 1 déc 1988;23(4):2170-8.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 mai 2004;113(5):832-6.
- Johnson PJ, Slight SH, Ganjam VK, Kreeger JM. Glucocorticoids and laminitis in the horse. Vet Clin North Am Equine Pract. août 2002;18(2):219-36.
- Jonsdottir S, Cvitas I, Svansson V, Fettelschloss-Gabriel A, Torsteinsdottir S, Marti E. New Strategies for Prevention and Treatment of Insect Bite Hypersensitivity in Horses. Curr Derm Rep. 1 déc 2019;8(4):303-12.
- Jonsdottir S, Fettelschoss V, Olomski F, Talker SC, Mirkovitch J, Rhiner T, et al. Safety Profile of

- a Virus-Like Particle-Based Vaccine Targeting Self-Protein Interleukin-5 in Horses. Vaccines (Basel). 9 mai 2020;8(2).
- Jonsdottir S, Hamza E, Janda J, Rhyner C, Meinke A, Marti E, et al. Developing a preventive immunization approach against insect bite hypersensitivity using recombinant allergens: A pilot study. Vet Immunol Immunopathol. 15 juil 2015;166(1-2):8-21.
- Jonsdottir S, Stefansdottir SB, Kristinarson SB, Svansson V, Bjornsson JM, Runarsdottir A, et al. Barley produced Culicoides allergens are suitable for monitoring the immune response of horses immunized with E. coli expressed allergens. Vet Immunol Immunopathol. juill 2018;201:32-7.
- Jonsdottir S, Svansson V, Stefansdottir SB, Mäntylä E, Marti E, Torsteinsdottir S. Oral administration of transgenic barley expressing a Culicoides allergen induces specific antibody response. Equine Vet J. juill 2017;49(4):512-8.
- Jonsdottir S, Svansson V, Stefansdottir SB, Schüpbach G, Rhyner C, Marti E, et al. A preventive immunization approach against insect bite hypersensitivity: Intralymphatic injection with recombinant allergens in Alum or Alum and monophosphoryl lipid A. Vet Immunol Immunopathol. avr 2016;172:14-20.
- Jordan VJ, Ireland JL, Rendle DI. Does oral prednisolone treatment increase the incidence of acute laminitis? Equine Veterinary Journal. 2017;49(1):19-25.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. European Journal of Immunology. 2003;33(5):1205-14.
- Kasahara E, Yamagishi N, Tanaka M, Yashiro K. A child with simple ulcer of the colon effectively treated with the combination of prednisolone, azathioprine, and pentoxifylline. J Gastroenterol. 2002;37(9):745-9.
- Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: Historical perspectives and new developments. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 mai 2008;58(5):865-71.
- Kehrli D, Jandova V, Fey K, Jahn P, Gerber V. Multiple hypersensitivities including recurrent airway obstruction, insect bite hypersensitivity, and urticaria in 2 warmblood horse populations. J Vet Intern Med. janv 2015;29(1):320-6.
- Kelson RV, Colwell AE, McClusky DK. Studies of Culicoides occidentalis at Borax Lake, California [Public health pests]. Proceedings and Papers of the Annual Conference California Mosquito and Vector Control Association (USA) [Internet]. 1980 [cité 26 janv 2022]; Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar\_lookup?title=Studies+of+Culicoides+occidentalis +at+Borax+Lake%2C+California+%5BPublic+health+pests%5D&author=Kelson%2C+R. V.&publication\_year=1980
- Khater HF. Prospects of botanical biopesticides in insect pest management. 2012;3(12):641-56.
- Kiku Y, Matsuzawa H, Ohtsuka H, Terasaki N, Fukuda S, Kon-Nai S, et al. Effects of

- Chlorpromazine, Pentoxifylline and Dexamethasone on mRNA Expression of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Cytokines in Bovine Peripheral Blood Mononuclear Cells. The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science. 1 sept 2002;64:723-6.
- Kim DK, Kim HJ, Kim H, Koh JY, Kim KM, Noh MS, et al. Involvement of serotonin receptors 5-HT1 and 5-HT2 in 12(S)-HPETE-induced scratching in mice. Eur J Pharmacol. 28 janv 2008;579(1-3):390-4.
- Kleider N, Lees MJ. Culicoides hypersensitivity in the horse: 15 cases in southwestern british columbia. Can Vet J. janv 1984;25(1).
- Klumplerova M, Vychodilova L, Bobrova O, Cvanova M, Futas J, Janova E, et al. Major histocompatibility complex and other allergy-related candidate genes associated with insect bite hypersensitivity in Icelandic horses. Mol Biol Rep. avr 2013;40(4):3333-40.
- Knottenbelt DC. Principles and practice of equine dermatology. Saunders Elsevier; 2009.
- Kolm G, Knapp E, Wagner R, Klein D. Increased interleukin-1beta mRNA expression in skin biopsies of horses with Culicoides hypersensitivity following challenge with Culicoides nubeculosus extract. Vet Immunol Immunopathol. 15 sept 2006;113(1-2):90-8.
- Kolm-Stark G, Wagner R. Intradermal skin testing in Icelandic horses in Austria. Equine Veterinary Journal. 2002;34(4):405-10.
- Kurotaki T, Narayama K, Oyamada T, Yoshikawa H, Yoshikawa T. Immunopathological study on equine insect hypersensitivity (« kasen ») in Japan. J Comp Pathol. févr 1994;110(2):145-52.
- Lana SE, Kogan LR, Crump KA, Graham JT, Robinson NG. The use of complementary and alternative therapies in dogs and cats with cancer. J Am Anim Hosp Assoc. oct 2006;42(5):361-5.
- Lange S, Hamann H, Deegen E, Ohnesorge B, Distl O. [Investigation of the prevalence of summer eczema in Icelandic horses in northern Germany]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. déc 2005;118(11-12):481-9.
- Langner KFA, Darpel KE, Denison E, Drolet BS, Leibold W, Mellor PS, et al. Collection and analysis of salivary proteins from the biting midge Culicoides nubeculosus (Diptera: Ceratopogonidae). J Med Entomol. mars 2007;44(2):238-48.
- Langner KFA, Darpel KE, Drolet BS, Fischer A, Hampel S, Heselhaus JE, et al. Comparison of cellular and humoral immunoassays for the assessment of summer eczema in horses. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 mars 2008;122(1-2):126-37.
- Langner KFA, Jarvis DL, Nimtz M, Heselhaus JE, McHolland LE, Leibold W, et al. Identification, expression and characterisation of a major salivary allergen (Cul s 1) of the biting midge Culicoides sonorensis relevant for summer eczema in horses. International Journal for Parasitology. 15 janv 2009;39(2):243-50.
- Lanz S, Brunner A, Graubner C, Marti E, Gerber V. Insect Bite Hypersensitivity in Horses is Associated with Airway Hyperreactivity. J Vet Intern Med. nov 2017;31(6):1877-83.

- Larsen HJ, Bakke SH, Mehl R. Intradermal challenge of Icelandic horses in Norway and Iceland with extracts of Culicoides spp. Acta Vet Scand. 1988;29(3-4):311-4.
- Larsen HJ, Lowenstein H. Allergen nomenclature. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 févr 1996;97(2):577-8.
- Lazary S, Marti E, Szalai G, Gaillard C, Gerber H. Studies on the frequency and associations of equine leucocyte antigens in sarcoid and summer dermatitis. Animal Genetics. 1994;25(1 S):75-80.
- Lebis C, Bourdeau P, Marzin-Keller F. Intradermal skin tests in equine dermatology: a study of 83 horses. Equine Vet J. nov 2002;34(7):666-71.
- Lee JJ, Protheroe CA, Luo H, Ochkur SI, Scott GD, Zellner KR, et al. Eosinophil-dependent skin innervation and itching following contact toxicant exposure in mice. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 févr 2015;135(2):477-487.e1.
- Léguillette R, Désévaux C, Lavoie JP. Effects of pentoxifylline on pulmonary function and results of cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid in horses with recurrent airway obstruction. Am J Vet Res. mars 2002;63(3):459-63.
- Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet. 11 janv 2003;361(9352):151-60.
- Lillie TH, Marquardt WC, Jones RH. THE FLIGHT RANGE OF CULICOIDES VARIIPENNIS (DIPTERA: CERATOPOGONIDAE). The Canadian Entomologist. mai 1981;113(5):419-26.
- Lincoln VJ, Page PC, Kopp C, Mathis A, von Niederhäusern R, Burger D, et al. Protection of horses against Culicoides biting midges in different housing systems in Switzerland. Veterinary Parasitology. 15 juin 2015;210(3):206-14.
- Lindgren G, Naboulsi R, Frey R, Solé M. Genetics of Skin Disease in Horses. Vet Clin North Am Equine Pract. août 2020;36(2):323-39.
- Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol. oct 2015;16(5):341-59.
- Littlewood JD. Incidence of recurrent seasonal pruritus ('sweet itch') in British and German shire horses. Vet Rec. 17 janv 1998;142(3):66-7.
- Littlewood JD. Clinical Manifestations of Culicoides Hypersensitivity. In: Veterinary Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 11 oct 2019]. p. 287-90. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118738818.ch45
- Littlewood JD, O'Brien J, Stanford JL. Management of Culicoides hypersensitivity (sweet-itch) in equids using killed bacterial preparation BE-T101: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: Proceedings of the 17th World Association of Veterinary Dermatology Congress. Hong Kong; 2008.
- Lloyd DH. Essential fatty acids and skin disease. Journal of Small Animal Practice. 1989;30(4):207-12.
- Lloyd DH, Thomsett LR. Essential Fatty Acid Supplementation In The Treatment Of Canine

- Atopy: A Preliminary Study. Veterinary Dermatology. 1990;1(1):41-4.
- Locksley RM, Bukantz S, Bousquet J. Allergens and allergen immunotherapy [Internet]. 2004 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar\_lookup?title=Allergens+and+allergen+immunoth erapy&author=SR+Durham&author=QA+Hamid&publication year=1999&
- Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. Veterinary Dermatology. 2009;20(2):84-98.
- Logan JG, Birkett MA. Semiochemicals for biting fly control: their identification and exploitation. Pest Management Science. 2007;63(7):647-57.
- Lorch G, Hillier A, Kwochka KW, Saville WJ, Kohn CW, LeRoy BE. Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1 avr 2001;218(8):1314-22.
- Luhring KA, Mullens BA. Improved rearing methods for Heleidomermis magnapapula (Nematoda: Mermithidae), a larval parasite of Culicoides variipennis sonorensis (Diptera: Ceratopogonidae). J Med Entomol. nov 1997;34(6):704-9.
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Immunologie. Elsevier; 2007.
- Mands V, Kline DL, Blackwell A. Culicoides midge trap enhancement with animal odour baits in Scotland. Medical and Veterinary Entomology. 2004;18(4):336-42.
- Mangold L, CIANTAR P. Les topiques en dermatologie équine : aide à la prescription. 2018;(Spécial):153-5.
- Marković-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Müller U, Schirmer T. Crystal Structure of Hyaluronidase, a Major Allergen of Bee Venom. Structure. 1 oct 2000;8(10):1025-35.
- Marro A, Pirles M, Schiaffino L, Bin L, Dávila H, Bottasso OA, et al. Successful immunotherapy of canine flea allergy with injected Actinomycetales preparations. Immunotherapy. août 2011;3(8):971-8.
- Marsella R. Therapeutic approach to equine allergic diseases. In 2012. p. 504-6.
- Marsella R. Equine Allergy Therapy: Update on the Treatment of Environmental, Insect Bite Hypersensitivity, and Food Allergies. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 1 déc 2013a;29(3):551-7.
- Marsella R. Equine allergy therapy: update on the treatment of environmental, insect bite hypersensitivity, and food allergies. Vet Clin North Am Equine Pract. déc 2013b;29(3):551-7.
- Marsella R, Akucewich L. Investigation on the clinical efficacy and tolerability of a 0.4% topical stannous fluoride preparation (MedEquine® Gel) for the treatment of bacterial skin infections in horses: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Veterinary Dermatology. 2007;18(6):444-50.

- Marti E, Gerber H, Lazary S. On the genetic basis of equine allergic diseases: II. Insect bite dermal hypersensitivity. Equine Vet J. mars 1992;24(2):113-7.
- Marti E, Gerber V, Wilson AD, Lavoie JP, Horohov D, Crameri R, et al. Report of the 3rd Havemeyer workshop on allergic diseases of the Horse, Hólar, Iceland, June 2007. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 déc 2008;126(3):351-61.
- Marti E, Urwyler A, Neuenschwander M, Eicher R, Meier D, de Weck AL, et al. Sulfidoleukotriene generation from peripheral blood leukocytes of horses affected with insect bite dermal hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 30 nov 1999;71(3):307-20.
- Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen Immunotherapy and Tolerance. Allergology International. 1 janv 2013;62(4):403-13.
- Matthews SMS. Equine leucocyte antigen system: Progress and potential. Equine Veterinary Journal. 1985;17(4):265-8.
- McCaig J. A survey to establish the incidence of sweet itch in ponies in the United Kingdom. Vet Rec. oct 1973;93(16):444-6.
- McCaig J. Recent thoughts on sweet itch. Veterinary Annual. 1975;15:204-6.
- Medlock JM, Leach SA. Effect of climate change on vector-borne disease risk in the UK. Lancet Infect Dis. juin 2015;15(6):721-30.
- Mehlhorn H, Schmahl G, D'Haese J, Schumacher B. Butox® 7.5 pour on: a deltamethrin treatment of sheep and cattle: pilot study of killing effects on Culicoides species (Ceratopogonidae). Parasitol Res. 1 févr 2008;102(3):515-8.
- van der Meide NMA, Meulenbroeks C, van Altena C, Schurink A, Ducro BJ, Wagner B, et al. Culicoides obsoletus extract relevant for diagnostics of insect bite hypersensitivity in horses. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 oct 2012;149(3-4):245-54.
- Meide NMA van der, Roders N, Oldruitenborgh-Oosterbaan MMS van, Schaap PJ, Oers MM van, Leibold W, et al. Cloning and expression of candidate allergens from Culicoides obsoletus for diagnosis of insect bite hypersensitivity in horses. Veterinary Immunology and Immunopathology. 2013;153(3-4):227-39.
- Meiswinkel R, Baylis M, Labuschagne K. Stabling and the protection of horses from Culicoides bolitinos (Diptera: Ceratopogonidae), a recently identified vector of African horse sickness. Bulletin of entomological research. 2000;90(6):509-15.
- Mellor PS, Boorman JPT, Baylis M. Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors. Annual review of entomology. 2000;45:307-40.
- Mellor PS, McCaig J. The probable cause of « sweet itch » in England. Veterinary Record. 1974;95(18):411-5.
- Memon MA, Sprunger LK. Survey of colleges and schools of veterinary medicine regarding education in complementary and alternative veterinary medicine. J Am Vet Med Assoc. 1 sept 2011;239(5):619-23.

- Meredith K, Bolwell CF, Rogers CW, Gee EK. The use of allied health therapies on competition horses in the North Island of New Zealand. N Z Vet J. mai 2011;59(3):123-7.
- Meulenbroeks C, van der Lugt JJ, van der Meide NMA, Willemse T, Rutten VPMG, Zaiss DMW. Allergen-Specific Cytokine Polarization Protects Shetland Ponies against Culicoides obsoletus-Induced Insect Bite Hypersensitivity. PLoS ONE. 2015;10(4):e0122090.
- Meulenbroeks C, van der Meide NMA, Zaiss DMW, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, van der Lugt JJ, Smak J, et al. Seasonal differences in cytokine expression in the skin of Shetland ponies suffering from insect bite hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 janv 2013;151(1):147-56.
- Misery L. Le prurit : des avancées physiopathologiques considérables. Med Sci (Paris). 1 déc 2014;30(12):1123-8.
- Mitson-Salazar A, Prussin C. Pathogenic Effector Th2 Cells in Allergic Eosinophilic Inflammatory Disease. Frontiers in Medicine [Internet]. 2017 [cité 28 mars 2022];4. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00165
- MNHN & OFB. Culicoides obsoletus (Meigen, 1818) [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2022 [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd nom/224873
- Morgan EE, Miller WH, Wagner B. A comparison of intradermal testing and detection of allergen-specific immunoglobulin E in serum by enzyme-linked immunosorbent assay in horses affected with skin hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 déc 2007;120(3):160-7.
- Morris DO, Lindborg S. Determination of « irritant » threshold concentrations for intradermal testing with allergenic insect extracts in normal horses. Vet Dermatol. févr 2003;14(1):31-6.
- Mosca M. Particularités de l'examen du tégument chez le cheval [Internet]. Le Point Vétérinaire.fr. 2018 [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.lepointveterinaire.fr/publications/pratique-veterinaire-equine/article-spe/n-pvespe18/particularites-de-l-examen-du-tegument-chez-le-cheval.html
- Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses differences, similarities and research needs. Allergy. 2018;73(10):1989-99.
- Mullen G, Hribar L. Biology and feeding behavior of ceratopogonid larvae (Diptera: Ceratopogonidae) in North America. Bulletin of the Society of Vector Ecology. 1 janv 1988;13:60-81.
- Mullen GR, Murphree CS. Chapter 13 Biting Midges (Ceratopogonidae). In: Mullen GR, Durden LA, éditeurs. Medical and Veterinary Entomology (Third Edition) [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 13 oct 2019]. p. 213-36. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128140437000133
- Mullens BA, Owen JP, Heft DE, Sobeck RV. Culicoides and other biting flies on the Palos Verdes Peninsula of Southern California, and their possible relationship to equine dermatitis.

- Journal of the American Mosquito Control Association. mars 2005;21(1):90-5.
- Mullens BA, Velten RK. Laboratory Culture and Life History of Heleidomermis magnapapula in Its Host, Culicoides variipennis (Diptera: Ceratopogonidae). J Nematol. mars 1994;26(1):1-10.
- Mullens BA, Velten RK, Federici BA. Iridescent Virus Infection inCulicoides variipennis sonorensisand Interactions with the Mermithid ParasiteHeleidomermis magnapapula. Journal of Invertebrate Pathology. 1 mars 1999;73(2):231-3.
- Murphree CS, Mullen GR. Comparative larval morphology of the genus Culicoides latreille (Diptera: Ceratopogonidae) in North America with a key to species. undefined. 1991;
- Noli C, Foster AP, Rosenkrantz W. Veterinary Allergy. John Wiley&Sons. 2014.
- Oliveira Filho J, Fabris V, Calderon Goncalves R, Amorim R, Chiacchio S, Borges A. Clinical and histopathological aspects of the insect bite hypersensitivity in horses. Semina: Ciências Agrárias. 29 juin 2012;33:1113-22.
- Olomski F, Fettelschoss V, Jonsdottir S, Birkmann K, Thoms F, Marti E, et al. Interleukin 31 in insect bite hypersensitivity-Alleviating clinical symptoms by active vaccination against itch. Allergy. 9 déc 2019;
- Olsén L, Bondesson U, Broström H, Olsson U, Mazogi B, Sundqvist M, et al. Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect bite hypersensitivity. Vet J. mars 2011;187(3):347-51.
- O'Neill W, McKee S, Clarke AF. Flaxseed (Linum usitatissimum) supplementation associated with reduced skin test lesional area in horses with Culicoides hypersensitivity. Can J Vet Res. oct 2002;66(4):272-7.
- Orphanet. Orphanet: Mansonellose [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\_Exp.php?lng=FR&Expert=2459
- Ortega MD, Mellor PS, Rawlings P, Pro MJ. The seasonal and geographical distribution of Culicoides imicola, C. pulicaris group and C. obsoletus group biting midges in central and southern Spain. Arch Virol Suppl. 1998;14:85-91.
- Page PC. Duration of repellency of selected agents against Culicoides species when applied to polyester mesh. In 2010.
- Palmer JS. Toxicologic effects of aerosols of N,N-diethyl-m-toluamide (deet) applied on skin of horses. Am J Vet Res. nov 1969;30(11):1929-32.
- Panzuti P. Examens complémentaires en dermatologie : comment optimiser les prélèvements en pratique équine ? Pratique vétérinaire équine [Internet]. 2018 [cité 27 janv 2022];(18). Disponible sur: https://www.lepointveterinaire.fr/publications/pratique-veterinaire-equine/article-spe/n-pvespe18/examens-complementaires-endermatologie-comment-optimiser-les-prelevements-en-pratique-equine.html
- Papadopoulos E, Bartram D, Carpenter S, Mellor P, Wall R. Efficacy of alphacypermethrin applied to cattle and sheep against the biting midge Culicoides nubeculosus.

- Veterinary Parasitology. 7 juill 2009;163(1):110-4.
- Papadopoulos E, Rowlinson M, Bartram D, Carpenter S, Mellor P, Wall R. Treatment of horses with cypermethrin against the biting flies Culicoides nubeculosus, Aedes aegypti and Culex quinquefasciatus. Vet Parasitol. 19 avr 2010;169(1-2):165-71.
- Paterson S. Sweet itch care: knowledge is power [Internet]. Vet Times. 2009 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.vettimes.co.uk
- Pazyar N, Yaghoobi R, Kazerouni A, Feily A. Oatmeal in dermatology: A brief review [Internet]. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2012 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://ijdvl.com/oatmeal-in-dermatology-a-brief-review/
- Peeters LM, Janssens S, Brebels M, Buys N. Genetic parameters and estimated breeding values of insect bite hypersensitivity in Belgian Warmblood horses. Vet J. déc 2015;206(3):420-2.
- Perkins GA, Wagner B. The development of equine immunity: Current knowledge on immunology in the young horse. Equine Veterinary Journal. 2015;47(3):267-74.
- Peroni DL, Stanley S, Kollias-Baker C, Robinson NE. Prednisone per os is likely to have limited efficacy in horses. Equine Vet J. mai 2002;34(3):283-7.
- Perrin Y (ed ), Jourdain F (ed ), Augot D, Balenghien T, De Deken R, Delecolle JC, et al. Surveillance et contrôle des Culicoides vecteurs de fièvre catarrhale du mouton en France métropolitaine: Analyse du cadre actuel de gestion et propositions d'amélioration [Internet]. 2012 [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://agritrop.cirad.fr/566917/
- Perris EE. Parasitic Dermatoses that Cause Pruritus in Horses. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 1 avr 1995;11(1):11-28.
- Pessoa V, Ramilo DW, Pereira da Fonseca I, Ferreira MB, Marti E, Tilley P. Culicoides spp. found near Lusitano stud farms in mainland Portugal which may contribute for IBH studies. Vet Parasitol Reg Stud Reports. 2020;20:100385.
- Peters LJ, Kovacic JP. Histamine: metabolism, physiology, and pathophysiology with applications in veterinary medicine. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 2009;19(4):311-28.
- Petersen A, Schott HC. Effects of dexamethasone and hydroxyzine treatment on intradermal testing and allergen-specific IgE serum testing results in horses. Vet Dermatol. oct 2009;20(5-6):615-22.
- Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. Drug Hypersensitivity. 2007;168-89.
- Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. J Comp Pathol. mai 2008;138(4):197-203.
- Pilsworth RC, Knottenbelt DC. Equine insect hypersensitivity. Equine Veterinary Education.

- 2004;16(6):324-5.
- Pin. Traitement de la dermatite estivale récidivante (DER) chez le cheval, la vaccination comme future option. Le nouveau praticien vétérinaire.
- Pin D. Connaître et traiter les affections cutanées allergiques chez le cheval. 2008;(203):7-14.
- Pin D, Gay Y, Rème C. Treatment of Horses Suffering from Insect Bite Hypersensitivity With Hydrocortisone Aceponate Spray: A Preliminary Open-label Trial. In Reims; 2010 [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ivis.org/library/avef/avef-conf%C3%A9rence-annuelle-reims-2012/treatment-of-horses-suffering-from-insect-bite
- Porter JF. Some effects of screens in retarding entry of the common salt marsh sandfly Culicoides furens (Poey)(Diptera: Heleidae). 1959;(19):159-63.
- Pramual P, Jomkumsing P, Piraonapicha K, Jumpato W. Integrative taxonomy uncovers a new Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) biting midge species from Thailand. Acta Tropica. 1 août 2021;220:105941.
- Quinn PJ, Baker KP, Morrow AN. Sweet itch: responses of clinically normal and affected horses to intradermal challenge with extracts of biting insects. Equine Vet J. juill 1983;15(3):266-72.
- de Raat IJ, van den Boom R, van Poppel M, van Oldruitenborgh-Oosterbaan MMS. The effect of a topical insecticide containing permethrin on the number of Culicoides midges caught near horses with and without insect bite hypersensitivity in the Netherlands. Tijdschr Diergeneeskd. 15 oct 2008;133(20):838-42.
- Radwanski NE, Morris DO, Boston RC, Cerundolo R, Lee KW. Longitudinal evaluation of immunological responses to allergen-specific immunotherapy in horses with IgE associated dermatological disease, a pilot study. Vet Dermatol. juin 2019;30(3):255-e78.
- Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Cytokine. 1 juill 2015;74(1):5-17.
- Rashmir-Raven A, Petersen A. Chapter 132 Hypersensitivity Diseases. In: Sprayberry KA, Robinson NE, éditeurs. Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition) [Internet]. St. Louis: W.B. Saunders; 2015 [cité 12 mars 2022]. p. 553-9. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455745555001321
- Raskova V, Citek J. Incidence of Insect Bite Hypersensitivity in a Small Population of Warmblood Horse Breed in the Czech Republic. Journal of Equine Veterinary Science. 1 juin 2013;33(6):427-32.
- Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. Nature. 3 mai 2007;447(7140):92-6.
- Reinemeyer CR, Nielsen MK. Review of the biology and control of Oxyuris equi. Equine

- Veterinary Education. 2014;26(11):584-91.
- Reporter A. Dundee experts in thwarting midges send 5,000 cans of repellent to « desperate » Icelanders. The Courier. 2020.
- Rickards KJ, Page CP, Lees P, Gettinby G, Cunningham FM. In vitro and ex vivo effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor, rolipram, on thromboxane production in equine blood. J Vet Pharmacol Ther. avr 2003;26(2):123-30.
- Riek RF. Studies on Allergic Dermatitis of the Horse. Australian Veterinary Journal. 1953a;29(7):185-7.
- Riek RF. Studies on Allergic Dermatitis ("queensland Itch") of the Horse. Australian Veterinary Journal. 1953b;29(7):177-84.
- Riek RF. Studies on allergic dermatitis (Queensland Itch) of the horse: the origin and significance of histamine in the blood and its distribution in the tissues. Aust J Agric Res. 1955;6(1):161-70.
- van der Rijt R, van den Boom R, Jongema Y, van Oldruitenborgh-Oosterbaan MMS. Culicoides species attracted to horses with and without insect hypersensitivity. The Veterinary Journal. 1 oct 2008;178(1):91-7.
- Robin M, Archer DC, Mcgowan CM, Garros C, Gardès L, Baylis M. Repellent effect of topical deltamethrin on blood feeding by Culicoides on horses. The Veterinary record. 2015;176(22):574.
- Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, Schnell D, Sander K, Seifert R, et al. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. Neuroscience. 8 sept 2011;190:89-102.
- Rothman S. Physiology of itching. Physiological Reviews. 1 avr 1941;21(2):357-81.
- Roy RM, Paes HC, Nanjappa SG, Sorkness R, Gasper D, Sterkel A, et al. Complement component 3C3 and C3a receptor are required in chitin-dependent allergic sensitization to Aspergillus fumigatus but dispensable in chitin-induced innate allergic inflammation. mBio. 2 avr 2013;4(2):e00162-13.
- Russell CL, Heesom KJ, Arthur CJ, Helps CR, Mellor PS, Day MJ, et al. Identification and isolation of cDNA clones encoding the abundant secreted proteins in the saliva proteome of Culicoides nubeculosus. Insect Mol Biol. juin 2009;18(3):383-93.
- Rutledge-Connelly C. Biting Midges/Culicoïdes [Internet]. University of Florida, Entomology and Nematology Department. 2012 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: http://entnemdept.ufl.edu/creatures/aquatic/biting\_midges.htm#intro
- Satta G, Goffredo M, Sanna S, Vento L, Cubeddu GP, Mascherpa E. Field disinfestation trials against Culicoides in north-west Sardinia. Vet Ital. sept 2004;40(3):329-35.
- Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 juin

- 2010;125(6):1315-1321.e9.
- Schaffartzik A, Hamza E, Janda J, Crameri R, Marti E, Rhyner C. Equine insect bite hypersensitivity: What do we know? Veterinary Immunology and Immunopathology. 30 juin 2012;147(3):113-26.
- Schaffartzik A, Marti E, Crameri R, Rhyner C. Cloning, production and characterization of antigen 5 like proteins from Simulium vittatum and Culicoides nubeculosus, the first cross-reactive allergen associated with equine insect bite hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 sept 2010;137(1):76-83.
- Schaffartzik A, Marti E, Torsteinsdottir S, Mellor PS, Crameri R, Rhyner C. Selective cloning, characterization, and production of the Culicoides nubeculosus salivary gland allergen repertoire associated with equine insect bite hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 139(2-4):200-9.
- Schaffartzik A, Weichel M, Crameri R, Björnsdóttir TS, Prisi C, Rhyner C, et al. Cloning of IgE-binding proteins from Simulium vittatum and their potential significance as allergens for equine insect bite hypersensitivity. Vet Immunol Immunopathol. 15 nov 2009;132(1):68-77.
- Scharrenberg A, Gerber V, Swinburne JE, Wilson AD, Klukowska-Rötzler J, Laumen E, et al. IgE, IgGa, IgGb and IgG(T) serum antibody levels in offspring of two sires affected with equine recurrent airway obstruction. Anim Genet. déc 2010;41 Suppl 2:131-7.
- Scheynius A, Crameri R, Boekhout T, Guého-Kellerman E, Mayser P, Velegraki A. Atopic Eczema / Dermatitis Syndrome (AEDS). In: Malassezia and the skin: science and clinical practice [Internet]. Heidelberg: Springer; 2010 [cité 25 oct 2020]. p. 212-28. Disponible sur: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/46933/
- Schmahl G, Mehlhorn H, Abdel-Ghaffar F, Al-Rasheid K, Schumacher B, Jatzlau A, et al. Does rain reduce the efficacy of Butox 7.5 pour on (deltamethrin) against biting midges (Culicoides specimens)? Parasitol Res. 4 sept 2009;105(6):1763.
- Schmid-Grendelmeier P, Crameri R. Recombinant allergens for skin testing. Int Arch Allergy Immunol. juin 2001;125(2):96-111.
- Schmidt-Choudhury A, Furuta GT, Lavigne JA, Galli SJ, Wershil BK. The regulation of tumor necrosis factor-alpha production in murine mast cells: pentoxifylline or dexamethasone inhibits IgE-dependent production of TNF-alpha by distinct mechanisms. Cell Immunol. 10 juill 1996;171(1):140-6.
- Schurink A, Ducro BJ, Heuven HCM, van Arendonk J a. M. Genetic parameters of insect bite hypersensitivity in Dutch Friesian broodmares. J Anim Sci. mai 2011;89(5):1286-93.
- Schurink A, van Grevenhof EM, Ducro BJ, van Arendonk J a. M. Heritability and repeatability of insect bite hypersensitivity in Dutch Shetland breeding mares. J Anim Sci. févr 2009;87(2):484-90.
- Schurink A, Podesta SC, Ducro BJ, van Arendonk JAM, Frankena K. Risk factors for insect bite hypersensitivity in Friesian horses and Shetland ponies in The Netherlands. Vet J. mars 2013;195(3):382-4.

- Schwenzer K, Gayk C, Kanz S. Application of pale sulfonated shale oil in the treatment of sweet itch. Praktische Tierarzt. 1 mai 2009;90:430-9.
- Schwenzer K, Gayko G. Application of sulfonated shale oils in horses under special consideration of a new pale sulfonated shale oil Clinical report on wound healing. Praktische Tierarzt. 1 avr 2003;84:290-9.
- Scott DW, Miller WH. Chapter 8 Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. In: Scott DW, Miller WH, éditeurs. Equine Dermatology [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2003 [cité 11 févr 2020]. p. 395-474. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B072162571150009X
- Scott DW, Miller WH. CHAPTER 1 Structure and Function of the Skin. In: Scott DW, Miller WH, éditeurs. Equine Dermatology (Second Edition) [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011a [cité 27 janv 2022]. p. 1-34. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437709209000019
- Scott DW, Miller WH. CHAPTER 8 Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. In: Scott DW, Miller WH, éditeurs. Equine Dermatology (Second Edition) [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011b [cité 11 févr 2020]. p. 263-313. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437709209000081
- Scott DW, Miller WH, Griffin C. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology 6th Edition [Internet]. 2000 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/books/muller-and-kirks-small-animal-dermatology/9780721676180
- Scott DW, Saunders WB. Large Animal Dermatology. Journal of Veterinary Medicine, Series B. 1988;35(1-10):716-716.
- Sharad J. Glycolic acid peel therapy a current review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 11 nov 2013;6:281-8.
- Shrestha M. Genetics of equine insect bite hypersensitivity and genetic diversity in horses. In 2017.
- Shrestha M, Solé M, Ducro BJ, Sundquist M, Thomas R, Schurink A, et al. Genome-wide association study for insect bite hypersensitivity susceptibility in horses revealed novel associated loci on chromosome 1. J Anim Breed Genet. 5 sept 2019;
- Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM |info:eu repo/dai/nl/075234394. The effect of insect blankets on the feeding rate of Culicoidesspecies in horses in the Netherlands. Journal of Veterinary Internal Medicine [Internet]. 2012 [cité 25 janv 2022];26. Disponible sur: http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/274945
- Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, van Poppel M, de Raat IJ, van den Boom R, Savelkoul HFJ. Intradermal testing of horses with and without insect bite hypersensitivity in The Netherlands using an extract of native Culicoides species. Vet Dermatol. oct 2009;20(5-6):607-14.
- Sommer-Locher B, Endriss V, Fromm E. Various Circumstances Regarding Initial Allergen Exposure and Their Influence on Development of Insect Bite Hypersensitivity in Horses.

- Journal of Equine Veterinary Science. 1 mars 2012;32(3):158-63.
- Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. Veterinary Dermatology. 2018;29(6):489-e164.
- Spaterna A, Veronesi F, Laus F, Mechelli L, Diaferia M, Fruganti A, et al. Intradermal challenge with allergenic Culicoides variipennis (Diptera: Ceratopogonidae) extracts in some horses affected by Sweet Itch from Central Italy. Ippologia. 1 juin 2006;17:11-9.
- Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. Arch Dermatol. nov 2003;139(11):1463-70.
- Standfast HA, Muller MJ, Wilson DD. Mortality of Culicoides brevitarsis (Diptera: Ceratopogonidae) fed on cattle treated with ivermectin. J Econ Entomol. avr 1984;77(2):419-21.
- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. J Neurosci. 16 juill 2003;23(15):6176-80.
- Steinman A, Peer G, Klement E. Epidemiological study of Culicoides hypersensitivity in horses in Israel. Vet Rec. 14 juin 2003;152(24):748-51.
- Stevens DP, Henderson D, Vlaminck K, Eley J, Kennedy AS. High-cis permethrin for the control of sweet itch on horses. Vet Rec. 26 mars 1988;122(13):308.
- Sykes B, Furr M. Equine endotoxaemia A state-of-the-art review of therapy. Australian Veterinary Journal. 2005;83(1-2):45-50.
- Takahashi K, Yagi K, Hattori K. The effects of two insect growth regulators on the biting midges, Culicoides circumscriptus Kieffer (Diptera: Ceratopogonidae). Med Entomol Zool. 1985;36(4):353-5.
- Takken W, Verhulst N, Scholte EJ, Jacobs F, Jongema Y, van Lammeren R. The phenology and population dynamics of Culicoides spp. in different ecosystems in The Netherlands. Prev Vet Med. 15 oct 2008;87(1-2):41-54.
- Taszkun I, Szczepanik MP, Pomorski ZJH, Adamek Ł, Sitkowski W, Rozwód A, et al. Assessment of serum levels of allergen-specific immunoglobulin E in different seasons and breeds in healthy horses. Polish Journal of Veterinary Sciences; 2014; No 2 [Internet]. 2014 [cité 14 oct 2021]; Disponible sur: https://journals.pan.pl/dlibra/publication/114219/edition/99273
- Thirkell J, Hyland R. A Survey Examining Attitudes Towards Equine Complementary Therapies for the Treatment of Musculoskeletal Injuries. Journal of Equine Veterinary Science. 1 déc 2017;59:82-7.
- Townley P, Baker KP, Quinn PJ. Preferential landing and engorging sites of Culicoides species landing on a horse in Ireland. Equine Vet J. mars 1984;16(2):117-20.
- Tretter S, Mueller RS. The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on

- normal and atopic dogs. J Am Anim Hosp Assoc. août 2011;47(4):236-40.
- Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. Allergy and Asthma Proceedings. 1 mai 2012;33(3):S96-9.
- Van Damme C, Van den Broek J, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. Discrepancies in the bilateral intradermal test and serum tests in atopic horses. 2020;
- Van den Boom R, Ducro B, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. Identification of factors associated with the development of insect bite hypersensitivity in horses in The Netherlands. Tijdschr Diergeneeskd. 1 juill 2008;133(13):554-9.
- Vandenabeele SIJ, White SD, Affolter VK, Kass PH, Ihrke PJ. Pemphigus foliaceus in the horse: a retrospective study of 20 cases. Veterinary Dermatology. 2004;15(6):381-8.
- Varga EM, Kausar F, Aberer W, Zach M, Eber E, Durham SR, et al. Tolerant beekeepers display venom-specific functional IgG4 antibodies in the absence of specific IgE. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 mai 2013;131(5):1419-21.
- Venail R, Mathieu B, Setier-Rio ML, Borba C, Alexandre M, Viudes G, et al. Laboratory and field-based tests of deltamethrin insecticides against adult Culicoides biting midges. J Med Entomol. mars 2011;48(2):351-7.
- Viennet E. Insectes et maladies emergentes : Contacts hote/Culicoides en region palearctique et leurs implications dans la transmission de la fievre catarrhale ovine [Internet] [These]. These de doctorat -- Microbiologie parasitologie; 2011. Disponible sur: http://publications.cirad.fr/une\_notice.php?dk=562950
- Vogelnest LJ. Chapter 13 Dermatology. In: Mair TS, Love S, Schumacher J, Smith RK, Frazer G, éditeurs. Equine Medicine, Surgery and Reproduction (Second Edition) [Internet]. Oxford: W.B. Saunders; 2012 [cité 13 oct 2019]. p. 261-82. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702028014000134
- Vostry L, Vostra-Vydrova H, Citek J, Gorjanc G, Curik I. Association of inbreeding and regional equine leucocyte antigen homozygosity with the prevalence of insect bite hypersensitivity in Old Kladruber horse. Anim Genet. août 2021;52(4):422-30.
- Vrins A. Dermatologie équine. 1ère partie. Les affections alopéciques et les affections prurigineuses. 1992 [cité 17 févr 2020]; Disponible sur: http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=10&record=19108912124919261949
- Vychodilova L, Matiasovic J, Bobrova O, Futas J, Klumplerova M, Stejskalova K, et al. Immunogenomic analysis of insect bite hypersensitivity in a model horse population. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 avr 2013;152(3):260-8.
- Wagner B. Immunoglobulins and immunoglobulin genes of the horse. Dev Comp Immunol. 2006;30(1-2):155-64.
- Wagner B. IgE in horses: occurrence in health and disease. Vet Immunol Immunopathol. 15 nov 2009;132(1):21-30.
- Wagner B. Pathogenesis and Epidemiology of Culicoides Hypersensitivity. In: Veterinary

- Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 11 oct 2019]. p. 271-8. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118738818.ch43
- Wagner B. Allergy. In: Equine Clinical Immunology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 11 févr 2020]. p. 39-46. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119086512.ch05
- Wagner B. Immunoglobulin E and allergy. Equine Veterinary Journal. 2016;48(1):13-4.
- Wagner B, Burton A, Ainsworth D. Interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-10 production by T helper cells reveals intact Th1 and regulatory TR1 cell activation and a delay of the Th2 cell response in equine neonates and foals. Vet Res. août 2010;41(4):47.
- Wagner B, Childs BA, Erb HN. A histamine release assay to identify sensitization to Culicoides allergens in horses with skin hypersensitivity. Veterinary immunology and immunopathology. déc 2008;126(3-4):302-8.
- Wagner B, Miller DC, Lear TL, Antczak DF. The complete map of the Ig heavy chain constant gene region reveals evidence for seven IgG isotypes and for IgD in the horse. J Immunol. 1 sept 2004;173(5):3230-42.
- Wagner B, Miller WH, Erb HN, Lunn DP, Antczak DF. Sensitization of skin mast cells with IgE antibodies to Culicoides allergens occurs frequently in clinically healthy horses. Vet Immunol Immunopathol. 15 nov 2009;132(1):53-61.
- Wagner B, Miller WH, Morgan EE, Hillegas JM, Erb HN, Leibold W, et al. IgE and IgG antibodies in skin allergy of the horse. Vet Res. 1 nov 2006;37(6):813-25.
- Wagner B, Radbruch A, Rohwer J, Leibold W. Monoclonal anti-equine IgE antibodies with specificity for different epitopes on the immunoglobulin heavy chain of native IgE. Vet Immunol Immunopathol. 20 mars 2003;92(1-2):45-60.
- Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. Mayo Clinic Proceedings. 1 oct 2021;96(10):2694-707.
- White SD. Advances in Equine Atopic Dermatitis, Serologic and Intradermal Allergy Testing. Clinical Techniques in Equine Practice. 1 déc 2005;4(4):311-3.
- White SD. I. Diagnosis and Treatment of the Pruritic Horse. 2006;44.
- White SD. A diagnostic approach to the pruritic horse. Equine Veterinary Education. 2015;27(3):156-66.
- Wilkołek P, Szczepanik M, Sitkowski W, Adamek Ł, Pluta M, Taszkun I, et al. A Comparison of Intradermal Skin Testing and Serum Insect Allergen-specific IgE Determination in Horses With Insect Bite Hypersensitivity From 2008 to 2016. Journal of Equine Veterinary Science. 1 avr 2019;75:65-8.
- Williams CA, Lamprecht ED. Some commonly fed herbs and other functional foods in equine nutrition: a review. Vet J. oct 2008;178(1):21-31.

- Wilson AD. Immune responses to ectoparasites of horses, with a focus on insect bite hypersensitivity. Parasite Immunology. 2014;36(11):560-72.
- Wilson AD, Harwood L, Torsteinsdottir S, Marti E. Production of monoclonal antibodies specific for native equine IgE and their application to monitor total serum IgE responses in Icelandic and non-Icelandic horses with insect bite dermal hypersensitivity. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 août 2006;112(3):156-70.
- Wilson AD, Harwood LJ, Björnsdottir S, Marti E, Day MJ. Detection of IgG and IgE serum antibodies to Culicoides salivary gland antigens in horses with insect dermal hypersensitivity (sweet itch). Equine Veterinary Journal. 2001;33(7):707-13.
- Wilson AD, Heesom KJ, Mawby WJ, Mellor PS, Russell CL. Identification of abundant proteins and potential allergens in Culicoides nubeculosus salivary glands. Veterinary Immunology and Immunopathology. 15 mars 2008;122(1):94-103.
- Wittmann EJ, Baylis M. Climate Change: Effects on Culicoides -Transmitted Viruses and Implications for the UK. The Veterinary Journal. 1 sept 2000;160(2):107-17.
- Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DAA. The development and function of regulatory T cells. Cell Mol Life Sci. 24 avr 2009;66(16):2603.
- Wright PJ, Easton CS. Natural Incidence of Lagenidium giganteum Couch (Oomycetes: Lagenidiales) Infecting the Biting Midge Culicoides molestus (Skuse) (Diptera: Ceratopogonidae). Australian Journal of Entomology. 1996;35(2):131-4.
- Yeruham I, Braverman Y, Orgad U. Field observations in Israel on hypersensitivity in cattle, sheep and donkeys caused by Culicoides. Australian Veterinary Journal. 1993;70(9):348-52.
- Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 nov 2018;142(5):1375-90.
- Yu AA. Culicoides Hypersensitivity: Therapy. In: Veterinary Allergy [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 11 oct 2019]. p. 297-306. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118738818.ch47
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. mai 1997;155(5):1665-9.
- Zenklusen C, Feldmeyer L. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. Revue Medicale Suisse [Internet]. 2014 [cité 19 mars 2022]; Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-425/dermocorticoides-incontournables-et-redoutes
- Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Adv Pharmacol. 2013;66:129-55.
- Zimmer JY, Saegerman C, Losson B, Haubruge E. Breeding Sites of Bluetongue Virus Vectors, Belgium. Emerg Infect Dis. mars 2010;16(3):575-6.

Zuberbier T, Henz BM. Use of cetirizine in dermatologic disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. nov 1999;83(5):476-80.

## **ANNEXES**

Annexe 1: Espèces et souches d'arbovirus d'intérêt médical et vétérinaire transmises par les culicoïdes (Mullen et Murphree 2019)

Virus	Virus Hôte vertébré		Vecteur suspecté ou connu			
Famille : Peribunyaviridae						
Orthobunyavirus Akabane						
Akabane	Bovins, ovins, caprins, chevaux, buffles, camélidés	Afrique, Moyen-Orient, Japon, Australie	C. brevitarsis			
Sabo	Bovins, caprins	Nigeria	C. imicola			
Tinaroo	Bovins, ovins, caprins, buffles	Australie	C. brevitarsis			
Orthobunyavirus B	Bunyamwera					
Lokern	Lagomorphes (Lepus, Sylvilagus)	Amérique du Nord	Complexe C. variipennus			
Orthobunyavirus N	/ain drain					
Main drain	Lagomorphes (Lepus)	Amérique du Nord	Complexe <i>C.</i> variipennis			
Orthobunyavirus N	//anzanillla	<u></u>				
Buttonwillow	Lagomorphes (Lepus, Sylvilagus)	Etats-Unis	Complexe C. variipennis			
Orthobunyavirus C	Propouche	<u></u>				
Oropouche	Oropouche Humains, primates de forêts, paresseux		C. paraensis			
Utive	Paresseux	Panama	C. diabolicus			
Utinga	Paresseux	Panama	C. diabolicus			
Phlebovirus Fièvre	de la Vallée du Rift	<u></u>				
Fièvre de la Vallée du Rift	Humains, bovins, buffles, ovins, caprins, antilopes, camélidés	Afrique	Culicoides spp. (principalement moustiques)			
Orthobunyavirus S	athuperi					
Douglas	Bovins, ovins, caprins, chevaux, buffles, cerfs	Australie, Nouvelle Guinée	C. brevitarsis			
Bovins, ovins,		Europe	C. obsoletus, C. scoticus, C. punctatus			
Sathuperi	Bovins	Nigeria, Kenya, Inde	Culicoldes spp.			
Orthobunyavirus Shamonda						
Peaton	Bovins	Australie	C. brevitarsis			
Sango	Bovins	Nigeria, Kenya	Culicoïdes spp.			
Shamonda	Bovins	Nigeria	C. imicola			
Orthobunyavirus S		Т.	Γ_, ,			
Aino	Bovins, ovins, buffles	Japon	C. brevitarsis			
Shuni	Humains, bovins	Nigeria, Afrique du Sud	Culicoides spp.			
Orthobunyavirus T		Counts Inda Accessor	C histor			
Thimiri	Oiseaux	Egypte, Inde, Australie	C. histro			

Nairovirus Fièvre l	némorragique de Crimé	e-Congo						
Fièvre hémorragique de Humains, bovins Crimée-Congo  Culicoides spp. (Principalement tiques)								
Nairovirus Dugbe								
Dugbe	Humains, bovins	Afrique	Culicoides spp. (Principalement tiques)					
Famille : Red	oviridae							
Sedoreovirinae (O	rbivirus)							
Peste équine	Chevaux, mules	Afrique, Moyen-Orient, Inde, Europe, Asie	Culicoides imicola					
Fièvre catarrhale ovine	Bovins, ovins, autres ruminants domestiques, ruminants sauvages	Afrique, Moyent- Orient, Europe, Japon, Australie, Amérique du Nord, Amérique du Sud	C. fulvus, C. gulbenkiani, C. imicola, C. insignis, C. milnei, C. obsoletus, C. sonorensis					
Maladie hémorragique épizootique	morragique Cervidés, bovins Amérique du Nord		C. sonorensis, C. schultzei					
Encéphalose équine Bovins		Afrique, Australie	C. imicola, C. bolitinos					
Famille : Nai	iroviridae							
Groupe Eubenange	ee							
Eubenangee	Humains, bovins, kangourous, wallabies	Australie	C. marksi (également moustiques)					
Groupe Palyam								
Abadina	Bovins, ovins	Nigeria	Culicoides spp.					
Bunyip creek	Bovins, buffles, ovins, cervidés	Australie	C. brevitarsis, C. oxystoma					
CSIRO Village	Bovins, buffles	Australie	C. brevitarsis					
D'Aguilar	Bovins, ovins	Australie	C. brevitarsis					
Kasba (= Chuzan Kagoshima)	Bovins	Japon	C. oxystoma					
Marrakai	Buffles	Australie	C. oxystoma, C. peregrinus					
Nyabira	Bovins	Zimbabwe	Culicoides spp.					
Groupe Wallal								
Mudjinbarry	Marsupiaux	Australie	C. marksi					
Wallal	Marsupiaux	Australie	C. marksi					
Wallal K	Marsupiaux	Australie	Culicoides spp.					
Groupe Warrego	1	1	1					
Mitchel River	Bovins, marsupiaux	Australie	Culicoides spp.					
Warrego Bovins, marsupiaux		Australie	C. dycei, C. marksi (également moustiques)					

Groupe Wongorr			
Wongor	Humains, bovins, wallabies	Australie	C. pallidothorax
Famille: Rha	abdoviridae		
<b>Ephemerovirus</b>			
Fièvre éphémère des bovins	Humains, bovins, chevaux, ovins, kangourous, wallabies, rats	Afrique, Asie, Australie	C. kingi, C. nivosus, C. bedfrobi, C. pallidipennis, C. cornutus
Kotonkan  Humains, bovins, chevaux, ovins, rats, hérissons, chauves- souris		Afrique	Culicoides spp.
Tibrovirus			
Tibrogargan	Bovins, hippopotames	Australie	C. brevitarsis

Annexe 2 : Nématodes filaires transmis par les culicoïdes aux humains et aux animaux domestiques (Mullen et Murphree 2019)

Nématode	Hôte vertébré	Aire géographique	Vecteurs connus ou suspectés
Mansonella ozzardi	Humain	Amérique du Sud	Culicoides barbosai, C. furens, C. paraensis, C. phlebotomus, Leptoconops becquaerti
M. perstans	Humain	Afrique de l'Ouest sub-saharienne Afrique Centrale au Kenya et Mozambique Côtes nord de l'Amérique du Sud; Îles des Caraïbes	C. austeni, C. grahamii, C. inornatipennis Culicoides spp.
M. streptocerca	Humain	Afrique centrale et de l'Ouest (forêt tropicale)	C. austeni, C. grahamii
Onchocerca cervicalis	Chevaux	Amérique du Nord, Australie	C. variipennis, C. victoriae, Forcipomyia townsvillensis
O. gibsoni	Bovins	Inde, Sri Lanka, Malaisie, Australie du Nord, Afrique du Sud	C. pungens, Culicoides spp.
O. gutturosa	Bovins	Australie	Culicoides spp.
O. reticulata	Chevaux, poneys	Australie	C. nubeculosus, C. obsoletus
O. sweetae	Hippopotame	Inconnue	Inconnu

Annexe 3: Protozoaires transmis par les culicoïdes aux animaux dans le monde (Murphree et Mullen 1991)

Protozoaire	Hôtes vertébrés	Aire	Culicoïdes vecteurs	
Us am an votavia		géographique	connus ou suspectés	
Haemoproteus				
	Corbony goals	Amérique du	Culicoides arboricola, C. crepuscularis, C. edeni,	
H. danilewskyi	Corbeaux, geais (Corvidés)	Nord	C. stilobezzioides, C.	
	(Corvides)	Nord	sphagnumensis	
H. desseri	Perruches		C. nubeculosus	
(=H.handai)	(Psittacidés)	Thaïlande	(expérimental)	
H. fringillae	Pinsons, moineaux	Amérique du	C. crepuscularis, C.	
n. jringinae	(Fringillidés)	Nord	stilobezzioides	
H. mansoni (= H.	Tétras (Tétraonidés)	Amérique du	C. sphagnumensis	
canachites)	Tetrus (Tetrus mues)	Nord		
			C. edeni, C. arboricola, C.	
H. meleagridis	Dinde (Meleagrididés)	Amérique du	haematopotus, C.	
_	, , ,	Nord	hinmani, C. knowltoni	
	Canards, oies		C. KHOWILUHI	
l. nettionis	(anatidés), autres	Canada	C. downesi	
1. Hettionis	sauvagines	Cariada	C. downesi	
H. velans	Pics (Picidés)	Amérique du	C sphaanumansis	
n. veidiis	Pics (Picides)	Nord	C. sphagnumensis	
Hepatocystis				
H. brayi	H. brayi Ecureuils (sciuridés) Malaisie		Culicoides spp.	
H. kochi	kochi Singes (Cercopithecus) Kenya		C. adersi	
			C. arakawae, C.	
Leucocytozoon	Poulets	Asie du Sud,	circumscriptus, C.	
caulleryi		Japon	guttifer,	
			C. schultzei	

Annexe 4 : Caractéristiques et éléments cliniques clés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux culicoïdes (Bergvall 2013)

	Vit dans une zone à culicoïdes
112-1-2-	Saisonnalité compatible avec la saison des insectes
Historique	Cheval importé d'Islande
	Historique familial
	Race à risque (Islandais, Frison, Shire, Arabe, Quarte Horse, Pur-Sang,
Commémoratifs	Cheval de sport Belge, Shetland, Welsh, Connemara)
	Cheval de plus de 2 ans
	Prurit
	Lésions de la base de la queue et de la crinière
	Lésions des pavillons externes des oreilles
Cianas aliniauses	Lésions de l'espace inter-mandibulaire
Signes cliniques	Lésions : érythème, érosions, ulcères, croûtes, excoriations,
	lichénification, hyperpigmentation, dépilations (poils cassés) associées
	à une tuméfaction
	Lésions de la ligne ventrale
	Diagnostic différentiel : autres dermatoses prurigineuses
Diagnostic	(ectoparasitoses, prolifération bactérienne de surface, prolifération
Diagnostic	de <i>Malassezia</i> , oxyurose) (cf. Annexe 4)
	Réponse à l'évitement des piqûres de culicoïdes

Annexe 5 : Diagnostic différentiel des dermatoses prurigineuses chez le cheval (D'après Vogelnest 2012; White 2015; Bourdeau 2018)

Affection	Points communs		Différences				
	PARASITES EXTERNES						
Dermatose à des acariens du milieu extérieur (Pyemotes sp., Acarus sp.)	Localisation : dos	Exceptionnelle Localisation: nez et face ventrale du corps Acariens visibles sur raclages cutanés, peignage, scotch test					
Dermatose à Dermanyssus Gallinae	Prurigineux Localisation : membres, face, ligne dos, abdomen	Contac	cts directs avec des poules les cutanés et prélèvements dans onnement (poulaillers)				
Dermatite du ventre à Haematobia spp.	Prurit	Insect	es visibles à l'œil nu				
Dermatite de la région péri-anale à Hippobosca equina	Localisation : base de la queue	Mouch	ngeaisons variables nes plates visibles sous la queue et ne inguinale ou sous le corps				
Dermatite et otites à Simulium spp.	Prurit	Insectes visibles à l'œil nu Lésions surtout des zones à peau fines (pavillons auriculaires, naseaux, scrotum, mamelle, périnée, fourreau)					
Dermatite des flancs et du dos à Stomoxys spp.	Prurit		es visibles à l'œil nu				
Dermatite à Tabanus spp. et Chrysops spp.	Insectes associés au bétail et aux chevaux	Dermatite papuleuse avec ulcère ce sur la ligne inférieure et les membre Douleur immédiate lors de la piqûre					
Gale chorioptique (Gale des pâturons)	Prurigineux Localisation : extrémités distales (formes de DER des extrémités)	Non saisonnière Uniquement membres (surtout paturons et membres postérieurs) Raclages, calques, brossage (Choric equi)					
Gale psoroptique	Prurigineux Localisation : crinière et queue  Contagiosité importante  Non saisonnière  Seulement crins Extrêmement rare (voire absent France Raclages cutanés ( <i>Psoroptes equ</i>		nisonnière nent crins nement rare (voire absente) en				
Gale sarcoptique	Très prurigineux Tête et tronc	Non saisonnière Extensive Présente en France (Sarcoptes equi) Contagiosité importante					
Habronémose	Prurigineux	Nodule ou plaque, à surface ulcéré saignant facilement, parfois petits grains jaunes renfermant des larve Localisation : membres, œil, orifice génital Larves visibles dans 44 % des biops					
Onchocercose à Onchocerca cervicalis	Tête, encolure, abdomen Localement prurigineuse	Non saisonnière  Très rare désormais  Prurit inconstant et de faible intensité					

		Atteinte caudale rare
		Microfilaires visibles biopsie cutanée
		Répond à l'administration de vermifuge
-/		Non saisonnière
Pédiculose ( <i>Damalinia</i>	Démangeaisons	Ensemble du corps
equi, Haematopinus	Localisation : tête, crins,	Poux et lentes visibles à l'œil nu dans le
asini)	tronc	pelage
		Prurit modéré ou absent
	Saisonnalité variable	Durée courte
Thrombiculose	Localisation : face,	Larve visible à l'œil nu ou au microscope
	encolure, membres	après raclage superficiel
	PARASITES INTE	
		Exceptionnelles
		Localisation : zones de contact avec le
		sol (faces latérales des cuisses, flancs,
		épaules, encolure)
Dermatose à <i>Pelodera</i>		Litière souillée lors de dermatose à
	Drugiginguy	Pelodera, diarrhée profuse lors de
spp.ou à Strongyloïdes	Prurigineux	strongyloïdose
spp.		Larves visibles au raclage cutané, ou
		dans les follicules pileux, ou à
		l'histopathologie d'une biopsie cutanée
		(dermatose à Pelodera)
		Réponse à la vermifugation
		Démangeaisons modérées
	Prurigineux	Pas d'atteinte de la crinière
Oxyurose	Localisation : base de la	Dépôt d'œufs et mucus périanal : œufs
Oxydiosc	queue uniquement	visibles au prélèvement au ruban
	queue amquement	adhésif
		Répond à la vermifugation
	HYPERSENSIBIL	ITES
	Prurit moyen à intense Localisation : tête,	
Dermatite de contact	extrémités, surfaces	Commémoratifs : contact avec
par irritation ou	ventrales et queue	shampooings et insecticides topiques,
•	exactement aux zones de	produits de toilettage, couvertures,
allergie	contact avec le produit	plantes
	irritant ou allergique	
	22 2 2 2 2 2 2 2 2 3 4 4 4 4	Réaction aiguë suite administration
		médicament ou agent biologique
Toxidermie	Prurit possible	Atteinte généralisée
		Signes généraux : léthargie, fièvre,
		dépression
	PYODERMITE	S
Prolifération de	Prurit possible	Prurit inconstant et non primaire
surface à Malassezia	Saisonnalité : printemps et	Prurit n'atteint ni la crinière ni la queue
Prolifération	début été	Examen cytologique : visualisation de
bactérienne de surface	Localisation : zone de la	coques, de PNN et de phagocytose
	selle, cou, croupe, épaules	Isolement bactérien
Colliguites funcionales	Lésions : papules, croûtes,	Amélioration avec traitement
Folliculite-furonculose	squamosis, pelage	antiseptique et antibiotique local
	ébouriffé	

Annexe 6: Facteurs environnementaux permettant de limiter l'exposition du cheval aux culicoïdes (Greiner et al. 1990; Barnard 1997; Ortega et al. 1998; Meiswinkel et al. 2000; Steinman et al. 2003; van Grevenhof et al. 2007; Takken et al. 2008; Page 2010; Harrup et al. 2012; Schurink et al. 2013)

Géographie	Вох	Paddock
Altitude élevée, > 800 m au-dessus du niveau de la mer	Confinement au box, au crépuscule et à l'aube, avec des moustiquaires de 0,9 mm2 imprégnées de pyrethrinoïdes, de N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET), ou d'organophosphorés (Propoxur 8 %)	Environnement sec
Environnements froids limitant la portée de vol et la reproduction	Pulvérisations d'insecticides dans l'étable, pièges à insectes émettant du CO2 et de la sémochimie utilisant 500 ml/min de CO2 combiné à 4,1 mg/h de (R)-1-octen-3-ol	Pas d'eau stagnante Eviter les plans d'eau et grands abreuvoirs Ajouter des poissons aux plans d'eau pour ingérer des œufs et des larves de culicoïdes
Faible humidité	Environnement propre/faible odeur Retirer le fumier deux fois par jour	Ombre minimale
Peu d'arbres avec feuillage persistant	Fixer des ventilateurs à grande vitesse (pas de plafonniers) pour créer un courant d'air > 1-3 m/s	Fumier loin de l'écurie et des paddocks
Régions côtières ou sommet d'une colline avec des vitesses de vent élevées	Absence d'autres animaux (bovins, ovins)	Guêpes/prédateurs

Annexe 7 : Insecticides et insectifuges chimiques ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER

Nom	Laboratoire	Action	Conditionnement	Composition	Conseils d'utilisation
Cavalor Flyless®	Cavalor	Insectifuge insectes volants et tiques	Vaporisateur 500 ml	Icaridine : 20.6 %	Vaporiser l'anti-mouche sur la robe à une distance de 15 cm. Les répulsifs fonctionnent mieux lorsqu'ils sont appliqués sur toute la surface du pelage ou de la peau du cheval.
Centaura®	Boehringer Ingelheim	Insectifuge (mouches, moustiques, tiques) 4h de protection contre tiques, 24h de protection contre insectes piqueurs et non piqueurs	Vaporisateur 250 ml	Icaridine (Saltidin®) : 20 %	Pulvériser à environ 10-15 centimètres de la peau, jusqu'à ce que le pelage soit légèrement humide. Sur la région de la tête, appliquer CENTAURA® avec la main. L'effet protecteur est immédiat.
Ekzemer spray®	Showmaster	Insectifuge	Vaporisateur 500 ml	Icardine : 10 % Camomille romaine Mâchecoui	Vaporiser sur les zones touchées de la peau et masser : 1 à 2 fois par jour.
Equifly Control®	Horse Master	Insectifuge (mouches, mouches plates, moustiques, moucherons, taons)	Vaporisateur 500 ml, 1 L	Pyréthrines et Pyréthrinoïdes : 0,4 %, Huile de Margosa : 0,5 %	Pulvériser le produit sur l'animal en évitant les muqueuses, les yeux et les parties génitales. Pour un maximum d'efficacité appliquer 6 pulvérisations sur les ânes, poneys et petits chevaux, 10 pulvérisations sur les chevaux adultes. Renouveler les applications tous les 24 à 48 heures en cas de forte infestation
Equisite Forte®	Stassek	Insectifuge (mouches, tiques, taons, moustiques)	Vaporisateur 500 ml	Icaridine : 20,6 %	
Emouchine Gel®	Ravene	Insectifuge	Gel 250 ml	DEET: 12,5 % Extrait hydroglycolique de margousier: 1%, Alcool: 40% HE citronnelle: 0,5 %	Appliquez quotidiennement à la main sur les zones concernées du cheval. Peut aussi être utilisé pour le cavalier.

Emouchine Roll-On®	Ravene	Insectifuge	Roll-on 100 mL	DEET: 19,5 % Extrait hydroglycolique de margousier: 1 % Alcool: 30 %	Appliquez quotidiennement à l'aide de la bille sur les zones concernées du cheval
Emouchine Total®	Ravene	Insectifuge (mouches, moustiques, taons, mouches plates, culicoïdes, tiques)	Bidon 5L Vaporisateur 450 ml, 900 ml	DEET : 19 % Geraniol : 0,1 % Citrus flavour	Compter une quarantaine de pulvérisation par utilisation, appliquées directement sur le poil du cheval en évitant les muqueuses.
Equifly Roll'on®	Horse Master	Insectifuge (mouches, moustiques, moucherons)	Roll'on	Icaridine: 1,474 % Géraniol: 0,118 % Huile de Lavandin: 1,52 %	Appliquer sur la tête et les autres parties du corps de l'animal en évitant les muqueuses, les yeux et les parties génitales. En cas de ré-infestation, renouveler l'application sans dépasser 1 à 2 applications par semaine
Equimouche Max Protec®	Equi-Top	Insectifuge (mouches, culicoïdes, moustiques, mouches plates, tiques, poux)	Pulvérisateur 1 L	Pipéronyl butoxide : 1,65 % Pyréthrine : 0,20 % Cyperméthrine : 0,15 % Perméthrines : 0,10 %	Renouveler l'application tous les 5 à 7 jours pendant 2 semaines, puis tous les 14 jours.
Espace spray®	Laboratoire LPC	Insecticide, insectifuge	Vaporisateur 500 ml	Paramenthane 3.8 diol : 40 % Extrait de margousier : 0.2% Dispersant végétal Conservateurs	Appliquez aux endroits vulnérables du cheval tels que la tête, les oreilles ou le ventre.
Espace X'Treme®	Laboratoire LPC	Insecticide (mouches, moustiques, culicoïdes, taons, tiques), efficacité 3 semaines	Vaporisateur 500 ml	Pyrèthre végétal : 0,25 % Perméthrine Dispersant végétal Conservateurs	Pulvériser uniformément dans l'environnement du cheval (box, van, matériel).
Fly-Impact <sup>®</sup>	Fed Vet	Insectifuge (mouches, moustiques, taons, culicoïdes, mouches plates, tiques, poux, autres parasites externes)	Vaporisateur 1 L	Pipéronyl butoxyde : 1,65 % Cyperméthrine : 0,15 % Pyréthrines : 0,20 % Permethrine : 0,10 %	Pulvériser le produit sur les zones fréquentées par les mouches et autres insectes. Renouveler l'application tous les 5 à 7 jours pendant 2 semaines puis tous les 14 jours.

Flymax N'Tick®	Audevard	Insectifuge	Vaporisateur 400 ml / 1L	DEET : 20 % Huile essentielle d'eucalyptus et arôme eucalyptus TP19 – Répulsif	Appliquer avant chaque sortie ou promenade et renouveler les applications en fonction de l'activité
Flymax®	Audevard	Insectifuge et insecticide (mouches, mouches plates, culicoïdes, moustiques, taons, puces, tiques)	Vaporisateur 400 ml / 1L	Icaridine :5,82 g/L Pipéronyle butoxyde : 0,85 g/L Perméthrine : 0,65 g/L Deltaméthrine : 0,016 g/L Glycérine Alcool éthylique	30 à 40 pressions sur le pistolet à chaque application pour bien imbiber toutes les surfaces exposées aux insectes. Renouveler l'application tous les 2 jours la première semaine. Ensuite, espacer progressivement les applications pour trouver la meilleure fréquence
Insecticide DK choc®	Saniterpen	Insecticide de l'environnement	Bidon 1 ou 5 L	Seltaméthrine : 2 g/L Extraits de <i>Chrysanthemum</i> cinerariaefolium : 0,38 g/L	
L'anti-insecte du maréchal®	La gamme du maréchal	Insectifuge	Vaporisateur 750 mL	Pyréthrines et pyréthroïdes : 3 g/L	
Lotion anti- mouches Effol®	Effol	Insectifuge (mouches)	Vaporisateur 500 ml Gel 500 ml Roll-on	Icaridine : 5 %	
Paskafly®	Paskacheval	Insectifuge (mouches plates, tiques, taons, moustiques, autres insectes volants)	Vaporisateur 1 L Brumisateur 300 ml Gel 200 ml	Pyréthrines : 4 g/kg Huile d'eucalyptus citriodora : 34 g/kg	Chevaux au repos : 1 fois par semaine
Protect 14®	Horse Master	Insecticide et insectifuge (mouches, moustiques, taons, culicoïdes, mouches plates, tiques, poux, autres parasites externes du cheval)	Liquide	Pipéronyl butoxyde : 1,65 % Cyperméthrine : 0,15 % Pyréthrines : 0,20 % Perméthrine : 0,10 %	Pulvérisez le produit sur les zones fréquentées par les mouches et autres insectes.Renouvelez l'application tous les 5 à 7 jours pendant 2 semaines puis tous les 14 jours.

Stop Fly Spray®	Greepex	Insectifuge (tous types d'insectes et tiques)	Vaporisateur 500 ml	DEET : 20 g/L Géraniol : 4,10 g/L Extrait de <i>Lavendula</i> hybrida : 3,10 g/L	Pulvériser à 30 cm environ des zones à protéger Renouveler dès apparition des parasites
Tri-Tec 14®	Farnam	Insecticide, insectifuge (mouches, taons, tiques, moustiques, autres insectes volants) jusqu'à 14 jours	Vaporisateur 946 ml	Cyperméthrine : 0,15 % Pyréthrines : 0,20 % Pipéronyl butoxyde : 1,65 %	Pulvériser sur les surfaces fréquentées par les mouches et autres insectes à raison de 5 pulvérisations par m². Pour plus d'efficacité, renouveler les applications tous les 5 à 7 jours puis tous les 14 jours.
Vinx nature®	Swiss quality	Insecticide, insectifuge d'environnement (poux, puces, tiques, acariens, cafards, araignées, fourmis, punaises, cloportes)	Liquide concentré 100 ml	Pyrèthre : ?	Mélanger 100 mL de Vinx avec 15 L d'eau et asperger la solution sur les surfaces infestées de parasites

Annexe 8: Insecticides et insectifuges à base d'huiles essentielles ou de plantes ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER

Nom	Laboratoire	Action	Conditionnement	Composition	Conseils d'utilisation
Emouchine Protec®	Ravene		Vaporisateur 500 ml	Géraniol, eucalyptus citronné (Huile Essentielle Eucalyptus citriodora), Menthe poivrée (Huile Essentielle Mentha piperita), Ylang Ylang (Huile Essentielle Cananga odorata), excipients.	Compter environ 30 pressions sur le pistolet à chaque application pour bien imbiber toutes les surfaces
Espace Gel®	Laboratoire LPC	Insectifuge	Gel 500 g	Chrysanthemum cinerariaefolium: 0,25%, Huile d'Eucalyptus citriodora: 1,7%, dispersant végétal, épaississant, conservateurs.	
Derfly®	Animaderm	Empêche insectes d'adhérer aux poils Masque odeur cheval 48/72h Protection contre UV	Lotion 500 ml	Huile de coco, beurre de karité – cire de copernicia cerifera, stéarate de glycéryle, oléate polyglycérylique, huile de lavandula angustifolia, huile de cymbopogon citratus, huile de melaleuca alternifolia	Passer le produit à rebrousse-poil sur un gant uniquement sur les zones les plus sollicitées par les insectes (croupe, encolure, dos)
Dermi- tonnerre®	Ekidis	Insectifuge	Vaporisateur 200 ml, 1 L	Huile essentielle de lavande, citronelle, menthe, thym et patchouli.	Pulvériser sur les zones à traiter. Ne pas hésiter à renouveler la pulvérisation (surtout en fin d'aprèsmidi), l'action répulsive étant éliminée progressivement par la sueur du cheval.
Emouchine Forte®	Ravene	Insecticide poux, tiques, insectes volants dans box, van, couvertures, selleries	Bidon 500 ml	Huile d'os : 100 %	1 volume pour 5 volumes d'eau. A utiliser avec un chiffon doux et des gants.
Emouchine Protec® gel ou mousse	Ravene	Insectifuge	Gel 500 ml Mousse 100 ml	Glycérine, menthe poivrée (Huile essentielle), eucalyptus citronné (Huile essentielle), Ylang Ylang (Huile essentielle)	Appliquer quotidiennement le gel sur les zones concernées à l'aide de l'embout mousse ou de l'éponge

Emouchine Protec Spray®	Ravene	Apaisant Insectifuge	Vaporisateur 500 ml	Huile essentielle de menthe, géraniol, glycérine, huile de ricin hydrogénée, cocoate de glycéryle, chlorure de benzalkonium, dipropylène glycol, alcool benzylique	Bien imbiber toutes les surfaces : pour cela, compter environ 30 pressions sur le spray à chaque application.  Renouveler l'application tous les 2 jours la première semaine, puis espacer progressivement et adapter la fréquence correspondant à vos besoins.
Equimin®	Stassek		Vaporisateur 750 ml	Géraniol, lavande	Vaporiser en fine couche sur les zones à protéger. Ne pas vaporiser sur les muqueuses, yeux ou plaies.
Fly away®	Nacricare	Insectifuge Cicatrisant Protection solaire	Vaporisateur 500 ml	Biopolymères marins, huile de noix de coco, huile de Tamanu, huiles essentielles, excipients.	Vaporiser uniformément sur l'ensemble du corps du cheval en évitant les yeux. Renouveler l'application régulièrement.
Repulse 5®	Horse Master (Pommier Nutrition)	Neutralisation molécules et odeurs du cheval pendant 5 jours	Brumisateur 300 ml	Eau, huiles essentielles 100 % pures	Brumiser sur tous les endroits fréquentés par les mouches (litière, box, sellerie,) ou directement sur les animaux
Repulse Fly®	Equus	Insectifuge (moustiques, culicoïdes, taons, mouches, guêpes, tiques, frelons, acariens)	Roll-on 75 ml Vaporisateur 500 ml	Acide myristique, acide palmitique, acide stéarique, acide oléique, acide linoléique	
Repulsif insectes	C&CIE	Insectifuge (mouches, mouches plates)	Brumisateur	Eau, huile végétale Bio de Neem, huile essentielle Bio de Géranium, huile essentielle Bio d'eucalyptus citronné, huile essentielle Bio de lavande vraie, huile essentielle Bio de citronnelle	Vaporiser uniformément sur la robe en évitant les yeux et les muqueuses.
Repulsif insectes waterproof	EKIN	Insectifuge	Vaporisateur 500 mL	Huile de Neem, huile essentielle d'eucalyptus citronné, huile essentielle de lavandin	Vaporiser sur le cheval en évitant le contact avec les yeux et les muqueuses

Rhodeo®	Green Vet	Insectifuge	Vaporisateur 1L Pot 600 gr	Substance active et extrait de Margosa, améliorateurs de senteur, huiles essentielles : citronelle, géranium, giroflée, mélaleuca, eau purifiée	
Super Fly Green®	Rekor	Insectifuge	Vaporisateur 500 ml	Eau, huiles essentielles de citronnelle, géranium, tea tree, huile végétale de margousier, tensioactifs non ioniques	Vaporiser directement sur le cheval ou appliquer à l'aide d'une brosse là où les insectes sont le plus souvent en évitant les parties sensibles (yeux, muqueuses).
Ultra Shield Green®	Absorbine	Insectifuge (tiques, mouches, mouches piqueuses, moucherons, taons, tiques), actif 8 heures	Vaporisateur 946 ml	Géraniol, huiles essentielles (thym, cèdre, lemongrass, romarin, citronnelle et clou de girofle)	Vaporiser le produit directement sur le cheval en évitant les yeux et les muqueuses
Ultra Shield Black Spray®	Absorbine	Insecticide (moustique, moucherons, culicoïdes, tiques, acariens, poux) Efficacité jusqu'à 14 jours	Vaporisateur 946 ml	Pipéronyl butoxyde, perméthrine, extrait de <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	A pulvériser sur les surfaces de l'environnement des chevaux ou poneys. Vaporiser environ 60 ml pour traiter 6 m².

Annexe 9 : Shampoings disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER

Nom commercial	Laboratoire/ entreprise	Allégation commerciale	Présentation	Composition	Conseils d'utilisation
Citro Repel Shampoo®	Veredus	Insectifuge Nettoyant Hydratant	Flacon 500 ml	Huile essentielle de citronnelle, géranium et cannelle	Après avoir mouillé la robe du cheval, répartir le shampoing sur les parties à laver puis frictionner. Laisser agir quelques minutes puis rincer.
Equimyl <sup>®</sup>	Virbac	Soin de la peau. Shampoing. Peaux sèches et sensibles. Apaise et hydrate. Préserve l'équilibre microbien.	Flacon 500 ml	Eau, sodium laureth sulfate, coco bétaïne, avoine colloïdal, glycotechnologie (rhamnose, galactose, mannose, lauryl glucoside), technologie défensine (Extrait de feuille de pneumus boldus, extrait de Spiraea ulmaria)	
Gallop Dermatologique®	Carr & Day & Martin	Apaisant Anti-démangeaisons	Flacon 500 ml	Non communiquée par le fabriquant	De diluer l'équivalent de 5 à 6 bouchons de shampoing dans un seau d'eau chaude. Puis d'appliquer l'eau shampouineuse et de frotter à la main, à l'aide d'un gant de pansage en caoutchouc ou d'une éponge. Enfin, rincer soigneusement à l'eau claire. Effet antibactérien : appliquer le shampoing et laisser agir 5 mn, puis rincer
Kevin Bacon's Active Soap®	Kevin Bacon's Horse Care	Nettoyant Apaise démangeaisons Cicatrisant Hydratant Lustrant	Savon 100 g + éponge	Huiles végétales, huiles essentielles, extraits de plantes	Mouiller le poil, appliquer le savon simplement sur l'endroit à traiter ou sur l'ensemble du cheval, en faisant bien mousser le savon et pénétrer la mousse. Laisser agir, au minimum 20

					minutes, puis rincer à l'eau
Shampoo Tea Tree®	Animaderm	Apaisant Nettoyant Décongestionnant	Flacon 500 mL	Eau, glucoside de coco, glutamate de cocoyle sodique, beurre de karité vierge, extrait de punica granatum, - extrait d'écorce de ziziphus joazeiro, - coco bétaïne, glycerine, urée, msm, - gomme de xanthane, huile de feuille de <i>melaleuca alternifolia</i> , benzoate de sodium	Appliquer sur la robe mouillée, laisser poser 2 minutes, puis rincer à l'eau claire
Tea Tree Body Wash®	Leovet	Antidémangeaisons Assainissant Régulateur sébum Libère pores obstrués	Flacon 500 mL	Huile essentielle de tea tree	Appliquer le shampoing sur les poils et les crins mouillés, masser en faisant mousser, rincer à l'eau claire.

Annexe 10 : Produits topiques disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER

Nom commercial	Laboratoire/entreprise	Allégation commerciale	Présentation	Composition	Conseils d'utilisation
AJC Nature huile anti- démangeaisons®	AJC Nature	Apaisant cutané Insectifuge	Flacon 250, 500 ml	Huiles Végétales de pépins de raisin (Vitis vinifera), de Tournesol oléique (Helianthus annuus), de Colza (Brassica napus). Huiles essentielles de Lavande vraie (Lavandula angustifolia), Eucalyptus citronné (Eucalyptus citriodora), Ajowan (Trachyspermum ammi), Romarin (Rosmarinus CT cinéole) et Géranium (Pelargonium cv Egypte)	1 fois par jour sur les zones touchées (en phase d'attaque) puis 3 fois par semaine durant l'été ou en période à risque.
AJC Nature Lait anti- démangeaisons®	AJC Nature	Apaisant cutané Insectifuge	Flacon 250, 500 ml	Huiles Essentielles de Lavande vraie (Lavandula angustifolia), Eucalyptus citronné (Eucalyptus citriodora), Ajowan (Trachyspermum ammi), Romarin (Rosmarinus CT cinéole) et Géranium (Pelargonium cv Egypte)	
Baume anti- démangeaison	EKIN	Apaisant cutané	Baume 200 g	Huile d'amande douce, huile essentielle d'eucalyptus citronné, huile de Neem, huile d'argan, huile végétale de tournesol, cire d'abeille, acide gras, vitamine E	Appliquer 3 à 4 fois par semaine une petite quantité à la base de la crinière et de la queue, masser avec les doigts pour répartir le produit sur la peau et le faire pénétrer. En prévention, 1 application par semaine.
Bye Bye Itch®	Hilton Herbs	Apaisant Hydratant Antiseptique Cicatrisant Antiprurigineux	Lotion 250, 500 ml	Aloe vera, huile de coco, MSM, huile essentielle de romarin, Huile essentielle de citronnelle, carbomer	Appliquer uniformément en massant la crinière, la queue, le corps, la tête ou les zones qui montrent des signes d'irritation ou de perte de poils

Bio Hautöl®	Leovet	Antiprurigineux Cicatrisant Stimule la repousse du poil	Liquide 500 mL	Extraits de souci, carotte et millepertuis	Appliquer le soin sur la zone concernée 1 à 2 fois par jour en couche mince
Derfen original®	Animaderm	Adapté aux peaux fines Apaisant Décongestionnant Diminue démangeaisons	Lotion	Huile de tournesol, huile de ricin, huile de calophylle, genévrier, extraits végétaux	Appliquer une première fois sur les zones grattées, renouveler entre 4 et 10 jours. Ne jamais appliquer tous les jours.
Derfen Clear®	Animaderm	Adapté aux peaux épaisses : Apaisant Décongestionnant Diminue démangeaisons	Lotion 250 mL, 500 mL	Huile de tournesol, huile de ricin, huile de nigelle cultivée, huile de bourgeon d'eugénie caryophylle, - extrait de fleur/feuille, genévrier, vitamine E	Appliquer sur une peau propre, directement au contact de la peau entre les crins, masser légèrement pour faire pénétrer. 1 ou 2 applications par semaines.
Derm'Eol Crème®	Essence of Life	Diminue les démangeaisons	Crème en pot 500 ml	HE Aloé vera, HE Niaouli, HE Cyprès	Appliquer 1 à 2 fois par jour sur une peau propre
Derma Horse®	Nacricare	Antiprurigineux Cicatrisant Hydratant Insectifuge	Lait 250 ml	Huile d'amande douce, huile d' <i>Aloe</i> vera, vitamine A, biopolymères marins, huiles essentielles, excipient	Appliquer le lait en massant. Renouveler l'application tous les jours.
Dermidol®	Certivet	Nettoyant Apaisant	Vaporisateur 2,5 L	Houx, fougère aigle, millepertuis Excipient : mélange paraffine légère	Pulvériser la solution localement ou sur tout l'animal deux fois à 4 jours d'intervalle
Dermigel®	C&Cie	Antiprurigineux Antibactérien Antifongique Antiparasitaire	Gel 125 ml	Eau, huile de Neem issue d'une première pression à froid, huile essentielle bio de géranium, huile essentielle bio de citronnelle, huile essentielle bio de lavande	En cas de crise, appliquer tous les jours à la base des crins ou sur les zones de démangeaisons puis masser. En prévention, appliquer 1 fois par semaine.
Dermigel®	C&Cie	Diminue les démangeaisons Répulsif	Flacon 125 mL	Eau, Huile de Neem, HE géranium, HE Citronnelle, HE lavande	En cas de crise, appliquer tous les jours à la base des crins ou sur les zones de démangeaisons puis masser.

		Apaisant			En prévention, appliquer 1 fois par semaine.
Derm 14®	Horse Master	Action anti- démangeaison Hydratation crins Adoucissant et assouplissant cutané Antiseptique cutané Repousse du poil Active circulation sanguine	Gel	Extrait d'herbes aromatiques, eau purifiée, benzoate de benzyle, carbomer	Appliquez 2 ou 3 fois par jour pendant les premiers jours, puis espacez progressivement pour arriver à une application par semaine.
Dermit Stop®	Greenpex	Apaisant, antiseptique, cicatrisant Hydratant Antiprurigineux	Crème fluide 500 mL	Acide borique, extrait de calendula, huile d'amande douce, teinture d'aloès, huile essentielle de géranium, huile essentielle de lavande, benzoate de benzyle 25 %, excipient émulsion H/E	Appliquer la crème de soin à l'aide d'un chiffon doux sur toutes les régions affectées du cheval une fois par jour puis 2 à 3 fois par semaine dès que les irritations s'atténuent.
<b>Dermios</b> ®	Bio Cheval	Apaisant démangeaisons Insectifuge	Lotion 1L	Macérât huileux (huile de sésame) de Calendula et d'achillée millefeuille, huile de genévrier (Cade)	Appliquer tous les 2 à 4 jours, dès les premiers signes de démangeaisons, à la base de la crinière, dos, et queue.
D-itch Lotion®	NAF Equine	Apaisant Antiprurigineux	Lait 500 mL	Bisabolol	Appliquer et bien masser la zone concernée, 2 à 3 fois par jour.
Eczemolin Lotion®	HorseMaster	Apaise démangeaisons	Lotion 500 mL Shampoing 500 mL Vaporisateur 500 mL	Extrait de clou de girofle, huile de thuya	Selon nécessité, appliquer une à deux fois par jour sur la zone concernée.
Ekzoderm®	Nordic Medica	Antiprurigineux Insectifuge Protecteur contre UV	Crème pot 800 g	Huiles essentielles (cèdre, arbre à thé, clou de girofle, lavande, citronnelle, eucalyptus, menthol) Oxyde de zinc	Appliquer sur les lésions cutanées et masser pour faire pénétrer le produit. Renouveler l'application aussi souvent que nécessaire.

Emouchine Derm Lait®	Ravene	Stoppe démangeaisons et irritations cutanées	Lait	Géraniol, Eucalyptus citronné (Huile Essentielle d' <i>Eucalyptus citriodora</i> ), Menthe poivrée (Huile Essentielle de <i>Mentha piperita</i> ), Ylang Ylang (Huile Essentielle de <i>Cananga odorata</i> ) et excipients	Soins intensifs : Appliquez quotidiennement, puis par intervalle de 2 jours ou plus, au fur et à mesure de l'amélioration de l'état de l'animal.  Soins préventifs : Appliquez tous les 3 jours.
Flymax Derm®	Audevard	Apaise les démangeaisons, cicatrisant et insectifuge	Lait	Eau, benzoate de benzyle, HE calendula 1 %, chlorhexidine 1 %, HE lavandin 1 %, allantoïne, HE géranium 0,5 %, HE eucalyptus 0,5 %, extrait de plantain, <i>Aloe vera</i> .	Appliquer une à deux fois par jour sur les zones concernées. Les phases d'activité des culicoïdes étant plus importantes en fin de journée, il est conseillé d'appliquer FLYMAX Derm® en fin d'après-midi.
Gel réparateur	Nat'Eskin	Cicatrisant Hydratant Apaisant	Vaporisateur 50 mL	Extrait de feuilles d'Aloe vera, pentylène glycol, gomme de cellulose, inuline, cellulose, fructose, glucose, gomme xanthane, benzoate de sodium, sorbate de potassium	Après nettoyage de la peau, appliquer le gel 2 fois par jour jusqu'à complète régénération.
Hesta-Care®	Showmaster	Antiseptique Insectifuge Apaisant	Onguent Vaporisateur 1L	Huile de théier, huile de lavande	Appliquer 2 fois par jour et masser
Huile de cade	Les trésors du Sud Distillerie des Cévennes	Répulsif Calmant Cicatrisant		Huile de Cade	
Itchy Derm®	Equibao	Calme démangeaisons Hydratant Adoucissant cutané	Flacon 500 mL	Allantoïne, mélange d'huiles végétales : argan, avocat, amande, jojoba, macadamia, extraits d'orange	A partir du début du printemps, appliquer tous les jours sur la crinière et la queue
Itch remedy®	Horsemaster	Anti-démangeaisons Hydratant Antiseptique	Gel 500 mL	Extraits d'herbes aromatiques, lanoline	Verser une grosse noix de gel dans le creux de la main, enduire la base de la queue et de la crinière. Masser

		Cicatrisant			énergiquement à rebrousse poils pour que le gel soit au contact de la peau et enduire complètement les crins. Appliquer 2 à 3 fois par jour pendant les premiers jours, puis espacer progressivement pour arriver à une application par semaine.
Lotion anti- dermite Michel Vaillant®	Michel Vaillant	Apaise démangeaisons Antiseptique	Lotion 500 mL	Eau, éthanol, extraits actifs issus de plantes et de fruits	Dès le début de la belle saison, avant l'apparition des premiers insectes, appliquer une fois par jour sur les zones sensibles. Traitement curatif : appliquer la lotion matin et soir, lorsque les insectes sont les plus actifs. Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt des démangeaisons.
Naturaderm <sup>®</sup>	Paskacheval	Favorise la pousse du poil et la qualité du poil	Lotion 200 mL	Eau, Aloe vera, plantain, échinacée, citronnelle	Appliquer sur la peau du cheval en massant, répéter 2 à 3 fois par jour si nécessaire
Natural Itch®	Natural'Innov	Apaise démangeaisons, favorise repousse du poil	Lotion 200 mL	Gel d'Aloe vera, huile de pépin de raisin, huile de macadamia, macérât de calendula, huiles essentielles (camomille, cade, thym, eucalyptus)	1 fois par semaine en préventif ou 5 à 7 jours d'affilée en curatif.
No Rub®	Leovet	Anti-squames Anti-démangeaisons Favorise pousse du poil	Lotion 500 mL	Soufre bio Urée	Appliquer le soin directement sur les racines des crins et masser légèrement. Renouveler l'application tous les 1 à 2 jours.
Phytobalm <sup>®</sup>	Hilton herbs	Anti-démangeaisons Antiseptique Antifongique Cicatrisant Anti-inflammatoire	Crème tube 100 g	Beurre de karité, propolis, Calendula officinalis, huile essentielle de myrrhe précieuse, teinture et huile de millepertuis	Nettoyer la zone à traiter. Appliquer 2 à 3 fois par jour jusqu'à satisfaction.

Sanix <sup>®</sup>	Veredus	Anti-démangeaisons Antipelliculaire	Vaporisateur 500 mL	Aloe Vera	Appliquer sur les zones concernées et frictionner. Répéter l'application tous les jours jusqu'à amélioration puis espacer
Skin Care®	Rekor	Assainissant Réparateur	Spray 500 mL	Chlorhexidine Emulsion de corps gras	Appliquer Skin Care 1 à 2 fois par jour directement sur la zone concernée à l'aide du spray ou avec une éponge humide.  Ne pas rincer.
Sos Dermite Estivale®	Ungula	Répulsif insectes Apaisant Antibactérien Fongicide Antiseptique Repousse poil	Crème 280 mL	Aloe vera, calendula, baume du Pérou, allantoïne, nacre, huiles essentielles, huiles végétales, lanoline, vaseline, extrait végétaux, extraits marins, vitamines.	
Switch®	Cavalor	Antiprurigineux Insectifuge Hydratant Cicatrisant	Vaporisateur 500 mL	Benzoate de benzyle	Vaporiser une à deux fois par jour jusqu'à amélioration visible.
Tea Tree grooming Lotion®	Leovet	Antiprurigineux Assainissant cutané	Lotion 500 mL	Huile essentielle de Tea tree	Appliquer en fine couche sur la zone concernée une à deux fois par jour, masser légèrement.
TKC 97®	ткс	Antidémangeaisons Insectifuge	Lotion 500 mL	Dérivé de pétrole, huiles essentielles, colorants naturels	Enduire la crinière et la queue et bien masser avec les doigts, tous les 2 à 3 jours

Annexe 11 : Compléments alimentaires disponibles dans le commerce ayant une allégation commerciale en faveur de la gestion de la DER

Nom commercial	Laboratoire/entreprise	Allégation commerciale	Présentation	Composition	Conseils d'utilisation
AJC Nature anti- démangeaisons®	AJC Nature	Soulage la dermite estivale	Poudre 330g/1kg	Trèfle rose des prés ( <i>Trifolium</i> pratense), Ortie ( <i>Urtica dioica</i> ), Pissenlit ( <i>Taraxacum officinale</i> ), Camomille matricaire ( <i>Matriarca chamaemelum</i> ), Tilleul ( <i>Tilia cordata</i> )	3 mesures par jour en cas de démangeaisons et durant toute la période estivale.
Allergo Horse®	Nacricare	Régulateur immunitaire	Seau de 1 kg	Lithothamne, Feuilles de plantain- Cassis, Camomille, Linotrom, Céréales germées fermentées, Germe de riz, Sucre, Dextrine.	Cheval adulte: 30 g par jour Poney: 15 g par jour Démarrer la cure 3-4 semaines avant l'apparition des symptômes Lors de manifestation allergique importante, doubler la dose la première semaine d'utilisation,
Bardane	ESC Laboratoire	Détoxifiant Assainissant	Poudre en pot de 1kg	Racine déshydratée coupée de bardane	Pour un cheval standard (500 kg): 15 g par jour pendant 15 jours. A renouveler si nécessaire. Distribuer si possible en 2 prises quotidiennes
Bardane	Hilton Herbs	Dépuratif Drainant	Seau de 1 kg	Racine de bardane	15-20 g par jour, en deux fois
Bio Tonique®	Нірро Тор	Prévention DER Renforce immunité Réduit stresse Améliore flore intestinale	Pot 500 g Seau 10 kg	Algues	Chevaux : 10 g/j Poney, poulain, âne : 5 g/jour Poulinière : 15 g/jour

Bye Bye Itch®	Hilton Herbs	Favorise repousse poils Diminue réaction allergique	Poudre 2 kg	Graine de lin, levure de bière, charbon végétal, sarrasin, ortie, terre de diatomée	Administrer en continu durant toute la période où se manifestent les symptômes, pendant un minimum de 2 mois, en débutant au moins 6 semaines à l'avance
Cavalesse <sup>®</sup>	Ecuphar	Diminue les démangeaisons	Poudre en sachet de 20g (80 mL de liquide)	Bicarbonate de sodium 1%, sulfate de magnésium anhydre 1%, niacinamide 980 000 mg/kg	Reconstituer le mélange et administrer : Cheval et poney < 500 kg : 2 ml par jour Cheval > 500 kg : 3 ml par jour Doubler la dose si après 1 mois résultat désiré n'est pas obtenu.  Débuter la cure environ 3 semaines avant le début théorique des démangeaisons.  Donner le produit de préférence vers la fin de l'après-midi et si possible rentrer le cheval au box.
D-itch supplément®	Naf Equine	Apaisant Draine toxines	Poudre en pot de 780 g	Réglisse, carotte déshydratée, gingembre, peptide Glutamine, buplèvre, méthyl sulfonyl méthane, baies d'Omicha, scutellaire, graines de Chardon Marie, Ginseng (de Sibérie), poivre noir	Doses recommandées (chevaux et poneys): Dose d'attaque : 52 g par jour pendant 7 à 14 jours. Entretien : 26 à 39 g par jour. Entretien (dose réduite) : 13 g par jour.
Equidermix®	ESC Laboratoire	Anti-démangeaisons	Plantes déshydratées coupées en seau de 1 kg	Algues marines, bardane, camomille, chicorée, chrysantellum, gaillet-gratteron, ortie, pissenlit	Cheval adulte (500 kg): 40 à 50 g par jour pendant 3 semaines minimum. Distribuer si possible en 2 prises quotidiennes.
Itch'Away®	Vital Herbs	Soulage les démangeaisons et la		Ail bulbe lamelles, basilic, calendula fleurs, camomille matricaire fleurs,	A commencer dès le mois de mars jusqu'à fin octobre

		sensibilité au niveau de la queue et de la crinière Soutien circulation Diminue réactions hypersensibilité		fucus thalle, lavande fleurs, menthe poivrée et ortie piquante	Chevaux : 4 mesures par jour Poneys : 2 mesures par jour dans la ration
Naturaderm Liquide®	Paskacheval	Favorise la pousse du poil et la qualité de la robe	Flacon 1L	Eleutherocoque, valériane, Echinacea purpura, plantain	Cheval adulte : 50 ml par jour pendant 20 jours. A renouveler si nécessaire.
Phyto Derm®	Phytomaster	Anti-inflammatoire, anti- oxydant, anti- démangeaisons, cicatrisant, détoxifiant, astringent, antiseptique	Plantes déshydratées coupées 1 kg	Ortie piquante, bardane, échinacée, thym, artichaut, ail, camomille, souci, millepertuis.	50 gr par jour pendant 20 jours

Annexe 12 : Glucocorticoïdes disposant d'une AMM chevaux utilisables pour la gestion de la DER (Source : IRCP) (IV : Intra-veineux, IM : Intra-musculaire, SC : sous-cutané, IA : Intra-articulaire, PA : péri-articulaire, PO : *Per os*)

Nom commercial	Laboratoire	Présentation	Posologie	Voie d'administration	Caractéristiques pharmacocinétiques			
Dexaméthasone								
Alfadexx®	Alfasan nederland	2 mg/mL	0,06 mg/kg (1,5 mL/50 kg)	IV, IM, IA				
Cortaméthasone®	Vétoquinol	1 mg/mL	0,04 mg/kg (4-10 mL/100 kg)	IV, IM	Durée d'action : 48 h Tmax : 30 minutes			
Dexacortyl®	Dopharma	2 mg/mL	0,015-0,06 mg/kg (1-4 mL/100 kg)	IV, IM, SC, IA	T1/2 vie : 5-20 h			
Dexadreson®	Intervet	2 mg/mL	0,06 mg/kg (3 mL/100 kg)	IM, IV, IA, PA				
Dexafort®	Intervet	3 mg/mL	0,06 mg/kg (2 mL/100 kg)	IM	Durée d'action : 7-8 jours Tmax : 60 minutes T1/2 vie : 30-96 h			
Dexalone solution®	Dopharma France	2 mg/mL	0,15-0,06 mg/kg (1-4 mL/100 kg)	IV, IM, SC, IA, PA	Durée d'action : 48 h Tmax : 30 minutes T1/2 vie : 5-20 h			
Dexalone suspension®	Dopharma France	1,8 mg/mL	0,018-0,036 mg/kg (1-2 mL/100 kg)	IM	Action rapide et durée moyenne			
Dexazone®	Virbac	2 mg/mL	0,05-0,10 mg/kg (2,5-5 mL/100 kg)	IV, IM, SC, IA	Durée d'action : 48 h Tmax : 30 minutes			
Glucadex®	Kepro	2 mg/mL	0,06 mg/kg (1,5 mL/50 kg)	IV, IM, SC	T1/2 vie : 5-20 h			
Prednisolone	Prednisolone							
Cortico veyxin®	Veyx-Pharma	8,95 mg/mL	0,2-0,5 mg/kg (2-5 mL/100 kg)	IM	Tmax : 10 h			

			Usage unique		
Equipred 50 mg comprimés®	CP-Pharma	50 mg	1 mg/kg (2 comprimés/100 kg/j) pendant 10 jours	РО	Durée d'action : 24 h
Equisolon®	LE VET	100 mg 300 mg 600 mg	1 mg/kg SID pendant 10 jours	PO	Tmax : 2,5 +/- 3h

## CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA DERMATITE ESTIVALE RECIDIVANTE DES EQUIDES

Auteur

**OTTEVAERE** Marine

Résumé

Cette thèse a pour objet les connaissances actuelles sur la dermatite estivale récidivante des équidés (DERE) et se présente en huit parties. La partie « Définition et importance » donne, outre la définition de cette maladie, son histoire et son importance en France et dans le monde. La partie « Epidémiologie » détaille les facteurs de risque de développer la maladie. La partie « Présentation clinique » décrit le caractère saisonnier, les lésions cutanées et les conséquences de la maladie sur le cheval. La partie « Etiologie » précise les allergènes et les insectes impliqués. La partie « Diagnostic » précise les éléments du diagnostic et détaille les examens complémentaires disponibles pour le praticien. La partie « Physiopathologie » détaille, après avoir présenté, succinctement, le système immunitaire cutané du cheval, la classification des hypersensibilités et discute de l'implication de deux d'entre elles, l'hypersensibilité de type I et l'hypersensibilité de type IV, dans la dermatite estivale récidivante des équidés. La partie « Traitement » présente les axes du traitement de cette maladie : la lutte contre les insectes, les traitements locaux, les traitements par voie générale, en particulier l'immunothérapie spécifique d'allergène. Enfin, la partie « Prophylaxie » évoque la piste de la sélection génétique et, surtout, la piste de la vaccination.

## Mots-clés

Cheval, Allergie, Diptère, Peau, Prurit

Jury

Président du jury : Pr NICOLAS Jean-François

1er assesseur : Pr PIN Didier

2ème assesseur : Dr BOURGOIN Gilles



