

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2006 - Thèse n°

LA DESENSIBILISATION CHEZ LE CHIEN ATOPIQUE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 19 septembre 2006
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

JACQUIOT Romain
Né le 19 Avril 1981
à OYONNAX



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2006 - Thèse n°

LA DESENSIBILISATION CHEZ LE CHIEN ATOPIQUE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 19 septembre 2006
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

JACQUIOT Romain
Né le 19 Avril 1981
à OYONNAX



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
 Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	MC	Contractuel, Associé, IPAC et ISPV	AERC	Chargés de consultations et d'enseignement
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE							
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODO A. LACHERETZ M. ARTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE D. GREZEL J. VIALARD			
Pathologie infectieuse							
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHALVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALAIT-CARDINAL L. ZENNER			
Qualité et Sécurité des Aliments		G. CHANTEGRELET	P. DEMONT C. VEROZY A. LACHERETZ	A. GONTHIER S. COUARDELLE			
Législation et Jurisprudence							
Bio-Mathématiques				P. SABATIER ML. DELIGNETTE K. CHALVET-MONFRAY			
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA			K. BENREDOUANE
Chirurgie et Anesthésiologie		JP. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY		G. CHANOIT (MCC) S. JUNOT (MCC) K. PORTIER (MCC) C. DECOSNE-JUNOT (MCC)	C. CAROZZO	N. GAY C. POUZOT
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie		JP. MAGNOL	C. FLEURY	T. MARCHAL	C. BOULOCHER (MCC)		
Hématologie		C. FOURNEL			D. WATRELOT-VIRIEUX (MCC) P. BELLU (MCA) D. PIN (MCA)		L. POUDEUX
Médecine interne		JL. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE	M. HUGONNARD (MCC)		I. BUBLOT C. ESCRIOU E. SEGARD
Imagerie Médicale					J. SONNET (MCC)		
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES							
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER			
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON			
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN	S. BUFF P. GUERIN	A. C. LEFRANC		
Pathologie Animaux de Production		P. BEZILLE	T. ALOGNINOUIWA	R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND			G. LESOBRE P. DEBARNOT D. LAURENT
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES							
Physiologie/Thérapeutique				J.J. THEBAULT J.M. BONNET-GARIN			
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER					
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN	V. LAMBERT			
Pharmacologie Toxicologie Législation du Médicament			P. JAUSSAUD P. BERNY	T. BURONFOSSE			C. FARMER R. SULLIVAN
Langues							
DEPARTEMENT HIPPIQUE							
Pathologie équine		JL. CADORE		A. LEBLOND	M. GLANGL		E. MOREAU
Clinique équine		O. LEPAGE		A. BENAMOU-SMITH			
Expertise nécropsique			C. FLEURY				

Remerciements

A Monsieur le professeur Michel Faure
De la faculté de médecine de Lyon
Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse
Hommages respectueux

A Monsieur le professeur Luc Chabanne
De l'école nationale vétérinaire de Lyon
Qui a accepté d'être notre 1^{er} assesseur et nous a guidés le long de ce travail
Pour sa disponibilité et sa patience
Avec nos sincères remerciements

A Madame le professeur Delphine Grezel
De l'école nationale vétérinaire de Lyon
Qui a accepté d'être notre 2^{ème} assesseur
Pour son implication et sa gentillesse
Avec nos sincères remerciements

A Vince, Pagu, Nico, Guga, Loïc, Colin, Christelle, Damien, Bénédicte, Murielle, Bobet, Arnaud, Fievel, et toute l'équipe des S du lycée X.Bichat

En souvenir de meilleures années de ma jeunesse, pour toutes les coinches âprement disputées et les barbecues allègrement bâfrés.

Je ne vous oublierai jamais...

A Vincent et Laurent

Pour nos pathétiques mais conviviales sorties de pêche, même si nous eûmes l'occasion de nous rattraper dernièrement.

En espérant remettre ça rapidement !

A Droopy, Kenny, Kro mon très chère co-bizuth, Gabi, Troco, Aude, Elise, Marion, Anne-Laure, Slippy, Teddy, Perrine

Pour m'avoir permis de supporter la classe prépa et ses profs, de faire de ces années de bons souvenirs et d'avoir transformé ma moquette en patchwork de cacahuètes, Martini et autres Malibus.

A Droopy pour « The BD of Friday »

Qui nous sauvâtes tous du suicide durant la philo

En souvenir de nos longs discours ésotériques nocturnes

A Alex, Slippy, Ped, Kitty, Fluff, Manue, Kro, Flèche et toutes la promotion OBI

Pour avoir partagé ma vie et festoyé pendant ces 5 ans à l'ENVL.

A Julie, ma mère de clinique pour tout ce qu'elle m'a appris

A Charlotte pour m'avoir supporté durant un an

A Fluff et Manue

En souvenir de toutes les orchidées, les C&C, les randos, les sorties photos, les piffrades de sauc' et de chèvre, les listerias de mon couteau, et les soirées partagées.

En espérant garder contact

A mes quatre grands-parents
Pour toute leur patience et leur gentillesse
Affectueusement

A mes oncles et tantes
Pour m'avoir toujours entouré et soutenu

A Christophe et Tatan tinou
Mon parrain et ma marraine attentionnés

A Maxime et Mathieu
Pour avoir partagé tant de poêlées de patates, de cabanes, de stock de cocache, de course de bob, de jeux vidéo, de longues soirées d'hivers, et de bêtises durant notre enfance
Pour m'avoir ensuite accompagné dans mes périodes 106 à pot Ninja, puis pêche façon Rubinho (Do Pacu !), et enfin Chartreuse.

Fraternelles pensées



A Elise, Alexis et

Pour avoir squatté le même toit durant 4 ans
Pour me trouver des occupations durant les vacances



Tous mes vœux de bonheur

PS : Et non, je ne suis pas électricien alors faudra pas chialer si ça crame !

A Florent

~~Pour toute sa délicatesse et son attent~~

Pour toutes nos engueulades, nos prises de tête mais aussi nos sorties aux champis, aux animaux, nos aprem' cartoon network puis cuisine télé puis mythbuster...

Tous mes vœux de bonheur et joyeux comté

A mes parents

Pour toute l'affection, le réconfort et le soutien que j'ai toujours pu trouver à vos côtés
Vous qui comptez tant pour moi,
Je vous dédie ce travail

A Anne-Cécile

Pour ces quatre merveilleuses années passées en ta compagnie

En espérant qu'elles soient suivies de nombreuses autres

Avec tout mon amour

Table des matières :

I. La dermatite atopique _____ **23**

A. Étiologie et pathogénie de la dermatite atopique ____ **23**

1. Mise en place des acteurs et des principaux mécanismes (TIZARD 2004) _____ 23
 - a. Les acteurs du système immunitaire _____ 25
 - b. Les mécanismes _____ 38
2. Pathogénie de la dermatite atopique : _____ 39
 - a. L'ancien modèle de pathogénie de la dermatite atopique _____ 39
 - b. Nouveau modèle _____ 40
3. Etiologie de la dermatite atopique _____ 47
 - a. Les principaux allergènes incriminés _____ 47
 - b. Voies de pénétration des allergènes _____ 52
 - c. Facteurs prédisposants _____ 53

B. Etude clinique de la dermatite atopique _____ **56**

1. Expression clinique (BARLERIN 1997) _____ 56
2. Diagnostic _____ 58
 - a. Conduite diagnostique générale _____ 58
 - b. Diagnostic d'exclusion _____ 59
 - c. Diagnostic en allergologie : détermination des allergènes incriminés _____ 62
3. Traitements usuellement employés _____ 71
 - a. Traitements symptomatiques purs _____ 71
 - b. Traitements des affections prédisposantes _____ 73
 - c. Traitements étiologiques de la dermatite atopique _____ 74
4. Choix du plan thérapeutique : _____ 77

II. La désensibilisation _____ **83**

A. Principe _____ **83**

1. Historique et principe _____ 83
2. Théorie des anticorps bloquants _____ 83
3. Théorie du rééquilibrage de la réponse Th1/Th2 _____ 87
4. Bilan _____ 87

B. Mise en œuvre _____ **93**

1. Les différents types d'extraits employés _____ 93
 - a. Allergènes en phase aqueuse (PROST 2000) _____ 93
 - b. Extraits retard (PROST 2000) _____ 93
2. Protocoles de désensibilisation _____ 94
 - a. Protocoles classiques _____ 94
 - b. Contraintes et limites des protocoles classiques _____ 96
 - c. « Rush therapy » _____ 97
3. Suivi au long cours et adaptation du protocole _____ 99

C. Résultats des études _____ **100**

1. Efficacité moyenne _____ 100
 - a. Etudes ouvertes _____ 101
 - b. Étude en double aveugle _____ 103
2. Temps d'apparition de l'amélioration clinique et durée du traitement 108
 - a. Temps moyens d'apparition d'une amélioration clinique _____ 108
 - b. Conséquence d'une interruption de la désensibilisation après rémission clinique _____ 108
3. Satisfaction des clients _____ 109
4. Facteurs influençant le taux de succès _____ 109
 - a. Age _____ 109
 - b. Sexe _____ 110
 - c. Race _____ 110
 - d. Allergène _____ 111
 - e. Implication du praticien _____ 113

Table des tableaux

Tableau n° 1 : Comparaison des principales différences des 2 types de mastocytes (TIZARD 2004).....	33
Tableau n° 2 : La dégranulation des mastocytes, d'après (HOLMES 1974; TIZARD 2004).	37
Tableau n° 3 : La classification de Gell et Coombs (WELLS 1980; BACH 1999).....	38
Tableau n°4 : Fonction de l'Il 4,5,10 et 13 ,d'après TIZARD (TIZARD 2004).....	42
Tableau n°5 : Dégranulation des éosinophiles	45
Tableau n°6 : Les allergènes majeurs de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (THOMAS 1993)	49
Tableau N°7 :Sommmation des prurits,d'après (CARLOTTI 1998).....	77
Tableau n° 8: Variation des récepteurs à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+ sériques avant, après désensibilisation et dans un groupe témoin, d'après (MAJORI 1998).....	90
Tableau n° 9: Exemple de protocole type avec extraits d'allergènes retards (PRELAUD 2002)	94
Tableau n° 10: Exemple de protocole type avec extraits d'allergènes en phase aqueuse (CARLOTTI 1998).....	95
Tableau N° 11 :Protocole employé dans l'étude en double aveugle,d'après (WILLEMSE 1984).....	105

Table des figures

Figure n° 1 : Niveau et mode de protection de l'organisme en fonction du temps ,d'après (TIZARD 2004).....	24
Figure n° 2 : Origine des cellules dendritiques (TIZARD 2004).....	26
Figure n° 3 : Présentation d'un antigène par une cellule dendritique (TIZARD 2004).....	27
Figure n° 4 : Production des différents types de lymphocytes , d'après (TIZARD 2004).....	29
Figure n° 5 : Les sous populations de lymphocytes T selon leurs récepteurs (TIZARD 2004)	30
Figure n° 6 : Cytokines produites par les sous populations Th1/Th2,d'après (TIZARD 2004)	31
Figure n° 7: Schéma fonctionnel des 4 types d'hypersensibilité.....	39
Figure n° 8: Pénétration de l'allergène et prise en charge par les cellules dendritiques,d'après (KRASTEVA 1998).....	41
Figure n° 9: L'augmentation des récepteurs CD23 sur les Lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigènes oriente la réaction immunitaire vers une réaction Th2 (PRELAUD 1998; TIZARD 2004).....	43
Figure n° 10: Schéma récapitulatif de la phase d'installation des lésions (BROSSE 2005)....	46
Figure n° 11: Dessin d'un grain de pollen d'ambroisie.....	47
Figure n° 12: Dessin de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	48
Figure n° 13: Entretien de l'inflammation locale par des staphylocoques, d'après (PRELAUD 1998).....	54
Figure n° 14: Rappel des principaux facteurs favorisant l'apparition de dermatite atopique (PRELAUD 1998).....	56
Figure n° 15: Dosage des IgE sériques, d'après (PRELAUD 1998).....	67
Figure n° 16: Schéma récapitulatif des différents traitements de la dermatite atopique et leur mode d'action (PRELAUD 1998).....	76
Figure n° 17: Variation du taux sérique d'IgG et d'IgG4 spécifiques de <i>Phleum pratense</i> après deux ans de désensibilisation chez des patients humains (NOURI-ARIA 2004).....	84

Figure n° 18: Evolution du pourcentage de lymphocytes B ayant fixé des complexes IgE/allergène sur leurs récepteurs CD 23 avant et après un traitement de désensibilisation ou un traitement placebo (NOURI-ARIA 2004).....	85
Figure n° 19: Pourcentage d'inhibition obtenu selon les fractions du sérum employées (NOURI-ARIA 2004).....	86
Figure N° 20: Evolution du taux d'IgE sériques après une désensibilisation chez des patients humains (CHARPIN 1986).....	88
Figure n° 21: Variation de la production d'IL 10 après 2 ans de traitement de désensibilisation (NOURI-ARIA 2004).....	91
Figure n° 22: Effet de stimulations allergéniques répétées sur l'orientation Th1/Th2 de la réponse immunitaire, d'après (TIZARD 2004).....	92
Figure N° 23 : Evolution des scores cliniques des chiens recevant le traitement ou le placebo, dans (WILLEMSE 1984)	106

Table des photographies

Photographie n° 1 : Micrographie électronique : cellule dendritique de porc (TIZARD 2004)	25
Photographie n° 2 : Microscopie électronique à balayage d'un lymphocyte d'un nœud lymphatique de souris (x1500), d'après (TIZARD 2004).....	28
Photographie N° 3 : Zone alopeciee, erythemato-prurigineuse en region de l'aine :	56
Photographie N° 4 : Erytheme interdigité	57
Photographie N° 5 : Erytheme et alopecie peribuccaux :.....	57
Photographie N° 6 : Otite erythemato-cerumineuse :	57
Photographie N° 7 : Anite chez un chien atopique	58
Photographie N° 8 : Preparation d'un chien en vue de realiser des tests IDR.....	63
Photographie N° 9 : Repérage des sites d'injection	63
Photographie N° 10 : Injection sous-cutanee des allergenes testes.....	63
Photographie N ° 11 : Lecture des tests IDR.....	64

Crédits photographiques :

Photographies 1 et 2 : (TIZARD 2004)

Photographies 4 à 7 : Romain Jacquot

Photographies 8 à 11 : TPH Publications

Table des annexes

Annexe 1 : Calendrier pollinique de la région Rhône-Alpes (Staller gènes 2006)	118
Annexe 2 : Principaux allergènes disponibles pour le praticien (BENSIGNOR 1998).....	119
Annexe 3 : Valeur diagnostique des tests de diagnostic en fonction du type d'allergène (PRELAUD 1998).....	120
Annexe 4 : Chiens inclus avec leur âge, sexe, race, leurs tests IDR avant et après le traitement, ainsi que la variation de leur score clinique après le traitement (WILLEMSE 1984) ...	121

INTRODUCTION :

L'immunothérapie en médecine humaine date du 19^{ème} siècle, cependant il faut attendre 1910 avant que les tests de diagnostic par intradermoréaction ne soient validés, et 1911 pour que soit publié dans le journal médical « Lancet » le premier article scientifique sur l'emploi de la désensibilisation dans le traitement des allergies.

Son utilisation en médecine vétérinaire prend son essor dans les années 1940 : Son application est alors limitée au seul traitement de la dermatite atopique canine. Son emploi fut popularisé par les travaux de Halliwell dans les années 1960 puis par ceux de Willemse et Carlotti dans les années 1980. Il faut attendre la fin du 20^{ème} siècle et les progrès en immunologie pour que ses mécanismes d'action ne soient déterminés.

Cependant de nos jours encore le traitement de désensibilisation est peu connu et peu utilisé des vétérinaires praticiens c'est pourquoi nous allons au cours de ce travail nous intéresser au traitement de désensibilisation dans le cadre de la dermatite atopique canine afin de mieux comprendre son principe, sa mise en œuvre, mais aussi afin d'évaluer son efficacité clinique et ces perspectives d'avenir.

Pour cela nous allons étudier l'étiologie et la pathogénie de la dermatite atopique canine, puis la place de ce type de traitement au sein de la démarche allergologique et thérapeutique.

Nous nous intéresserons ensuite au principe et à la mise en œuvre pratique du traitement de désensibilisation, puis finalement nous rapporterons les résultats des études sur son efficacité clinique et sur les facteurs influençant ce taux de succès.

La dermatite atopique

I. La dermatite atopique

Le mot atopie vient du grec « *atopos* » signifiant « bizarre ». Au sens médical il s'agit d'une prédisposition héréditaire à développer des réactions d'hypersensibilité vis-à-vis d'antigènes présents dans l'environnement (PRELAUD 1993) . Cet état atopique peut se manifester sous la forme d'affections cutanée, respiratoire, oculaire ou digestive.

Chez le chien, contrairement au chat chez lequel on connaît un « asthme félin », la forme clinique quasi-exclusive de l'atopie est l'affection cutanée appelée « dermatite atopique » : Il en découle un abus de langage en allergologie canine où « atopie » et « dermatite atopique » sont employés indifféremment pour décrire les manifestations cutanées d'un état atopique.

La dermatite atopique est une pathologie très importante pour le vétérinaire praticien tant sur le plan de la fréquence à laquelle il la rencontre, que sur celui de la difficulté diagnostique et thérapeutique qu'elle représente.

En effet les problèmes dermatologiques chez le chien constituent le premier motif de consultation hors vaccination, et la dermatite atopique représente 60% de ces cas (NUTALL 1998).

C'est pourquoi nous nous intéresserons dans ce travail à la dermatite atopique, à son diagnostic, ainsi qu'à son traitement par désensibilisation.

A. Étiologie et pathogénie de la dermatite atopique

1. Mise en place des acteurs et des principaux mécanismes (TIZARD 2004)

Les mécanismes de l'immunité sont variés et complexes et permettent une protection effective à tout instant de l'infection, ou du contact avec un élément étranger au soi.

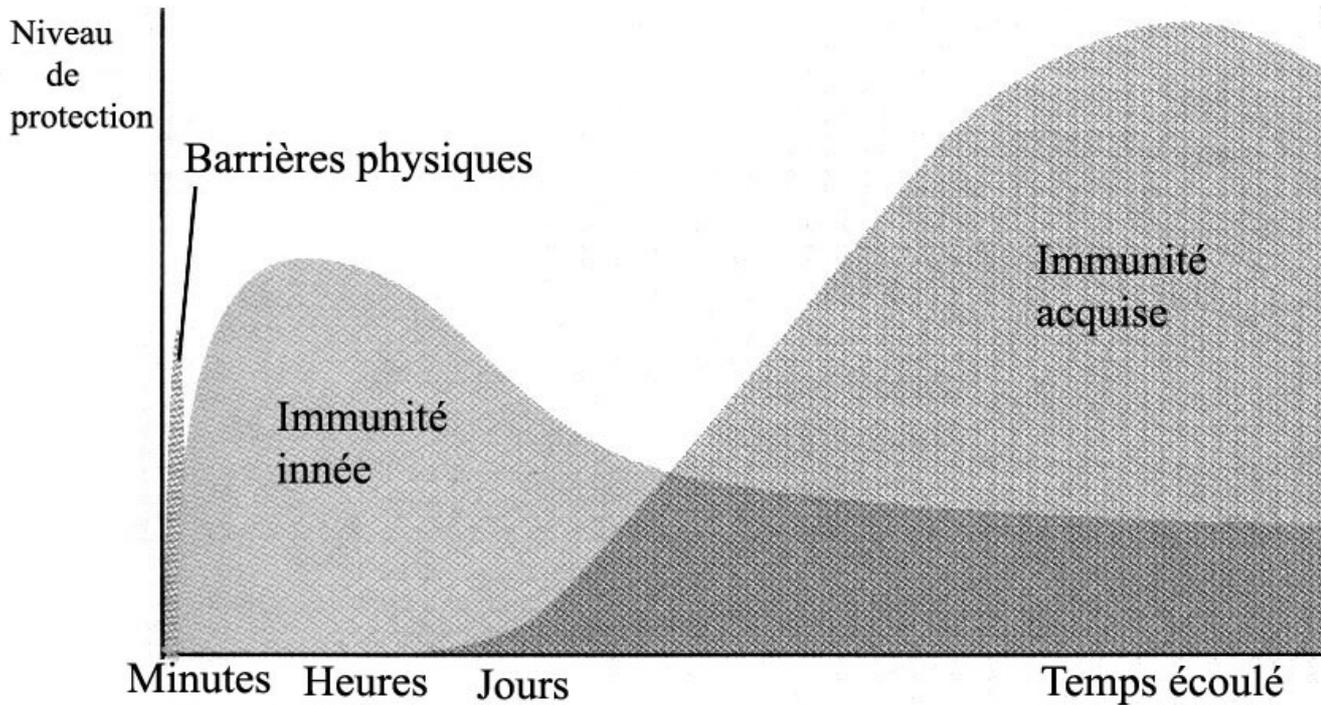


Figure n° 1 : Niveau et mode de protection de l'organisme en fonction du temps ,d'après (TIZARD 2004)

Pour schématiser on peut les regrouper en 3 grandes catégories :

- Les défenses physiques telles que les muqueuses, la peau, les flores commensales...Elles sont préexistantes à l'affection.

- L'immunité non-spécifique ou innée faisant intervenir les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles et les cellules NK (Natural Killer). Sa réponse est rapide (quelques minutes à quelques heures), non spécifique du pathogène, ne nécessite pas de contact préalable mais n'est pas modulable selon la fréquence d'exposition (absence de « mémoire »). Elle met en jeu le quatuor de l'inflammation, (Rubor,Tumor ,Dolor,Calor).

- L'immunité spécifique ou acquise : Elle est spécifique du pathogène, modulable en intensité et en mode d'action au cours du temps. Elle peut être humorale en faisant intervenir les anticorps et tous les mécanismes associés (complément, phagocytose,...) ou cellulaire via des cellules cytotoxiques reconnaissant et détruisant les cellules étrangères, anormales ou parasitées.

a. Les acteurs du système immunitaire

α) Les cellules présentatrices d'antigènes

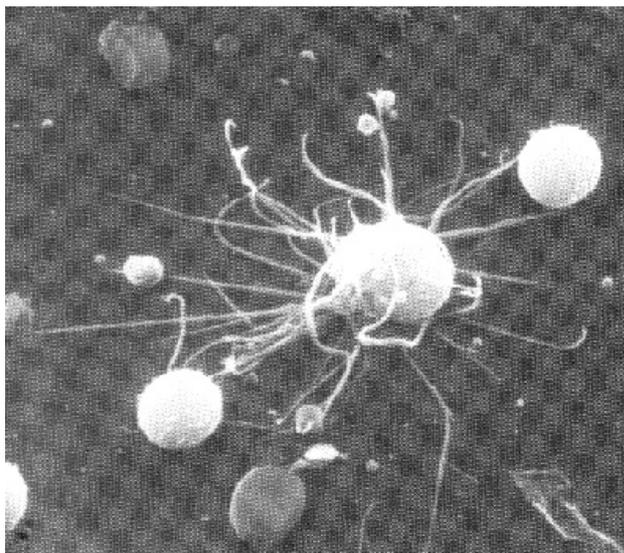
Les cellules présentatrices d'antigènes ont un rôle clé dans l'initialisation de la réponse spécifique : Elles vont en effet permettre d'« isoler » les épitopes des bactéries, virus, allergènes, ou de cellules anormales, de les présenter à leur surface au sein du système MHC, et d'activer les lymphocytes.

Bien que trois familles cellulaires soient capables de réaliser cette présentation d'antigène : les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les macrophages ; nous ne nous intéresserons ici qu'aux cellules dendritiques du fait du rôle majeur de la cellule dendritique dans cette présentation de l'antigène.

En effet le rôle de présentation d'antigène des cellules dendritiques aux lymphocytes T est 100 fois plus efficace que celui des lymphocytes B et des macrophages.

De plus cette famille cellulaire est la seule à pouvoir activer directement un Lymphocyte T naïf en lymphocyte T activé grâce à l'expression de molécules agissant directement sur des récepteurs de surface des lymphocytes T tel que CD80 pour les Th1 et CD86 pour les Th2.

- Les cellules dendritiques :



Photographie n° 1 : Micrographie électronique : cellule dendritique de porc (TIZARD 2004)

Les cellules dendritiques du chien ont pour origine soit la lignée myéloïde, qui donne : Les cellules dendritiques de type1, les cellules dendritiques interstitielles et les cellules de Langerhans (à localisation dermique); soit la lignée lymphoïde, qui donne les cellules dendritiques de type 2.

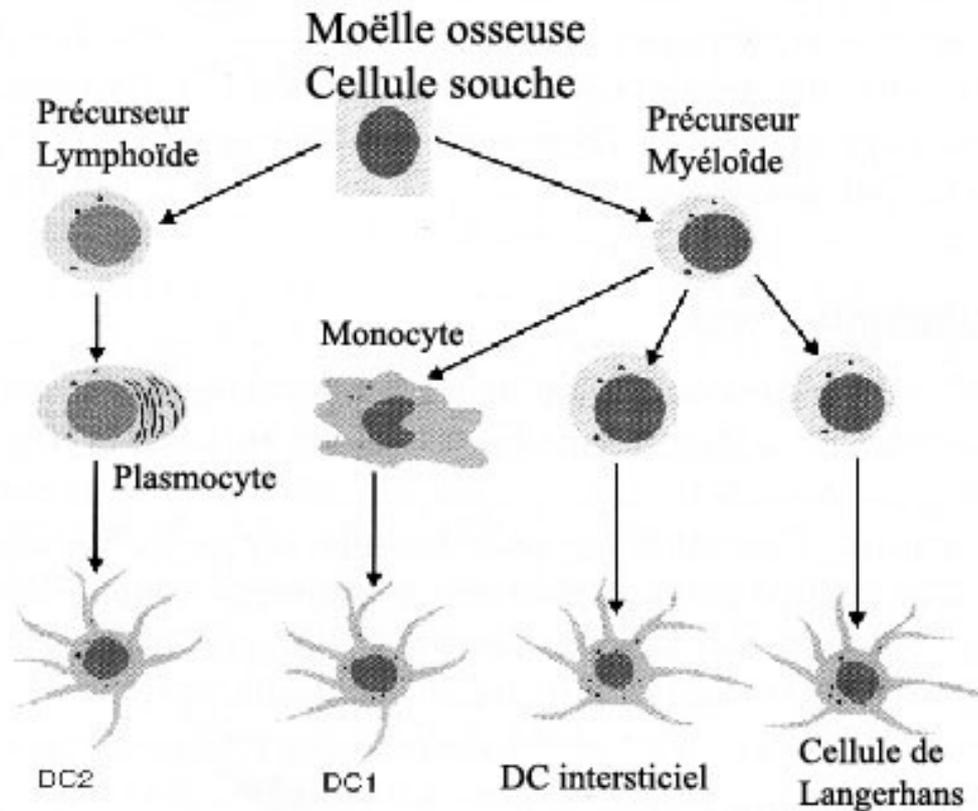


Figure n° 2 : Origine des cellules dendritiques (TIZARD 2004)

Les cellules dendritiques immatures, après avoir quitté la moelle et s'être réparties dans leurs tissus cibles, vont avoir une durée de vie réduite à quelques jours. Au contact d'un antigène ainsi que des facteurs d'inflammation ou de destruction tissulaire ces cellules immatures se transforment en cellules dendritiques matures : Elle vont alors phagocyter les antigènes présents puis les associer dans leur réticulum avec des molécules du MHC ayant pour but la présentation facilité et la double reconnaissance, et les extérioriser à la surface de leur membrane.

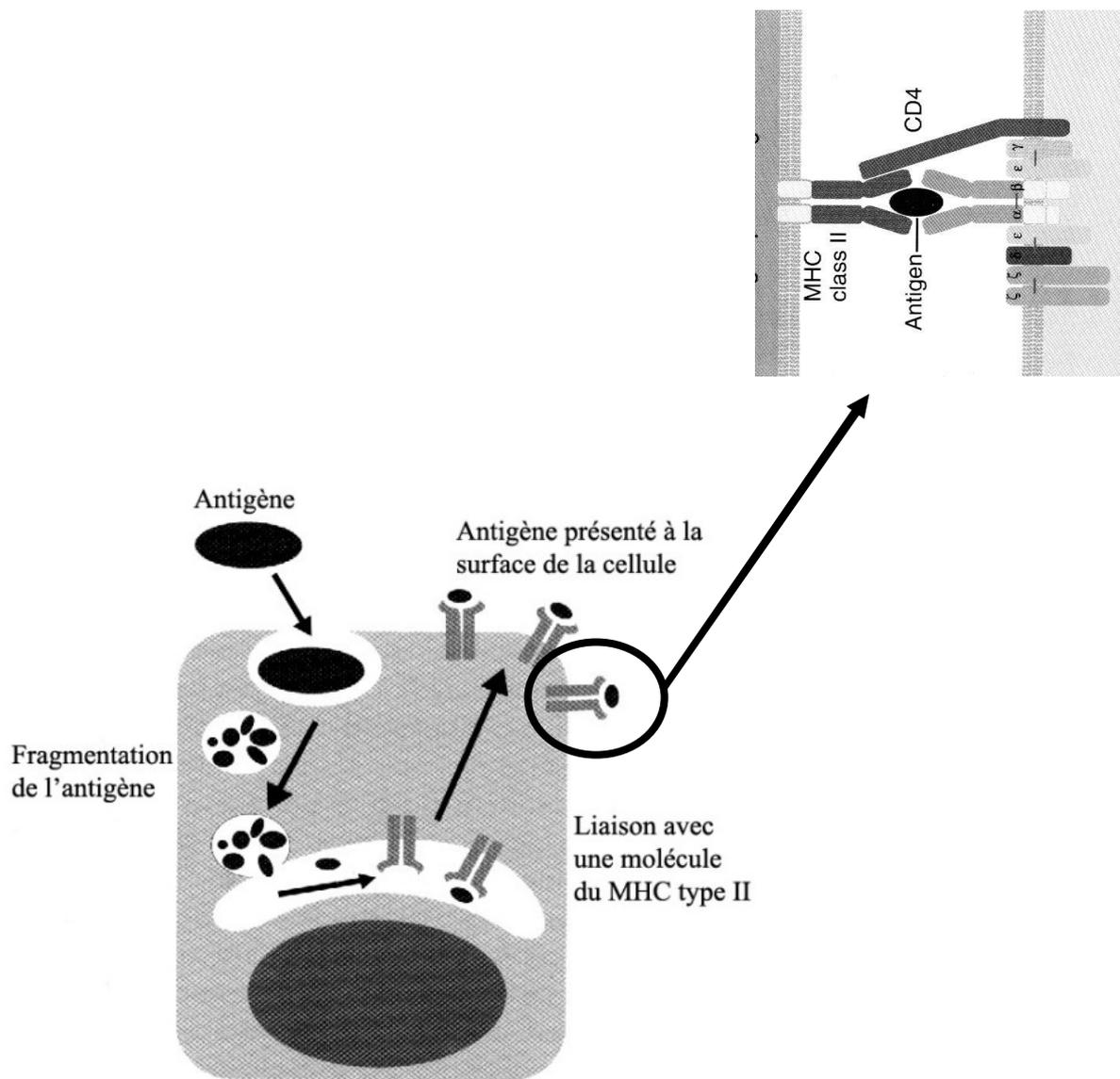


Figure n° 3 : Présentation d'un antigène par une cellule dendritique (TIZARD 2004)

Elles vont ensuite migrer vers les nœuds lymphatiques sous l'effet d'un chimiotactisme positif pour une chémokine CCL20 sécrétée par les lymphocytes. De même arrivée à destination ces cellules dendritiques activées vont sécréter des chémokines telles que la CCL22 qui vont attirer les lymphocytes à leur proximité.

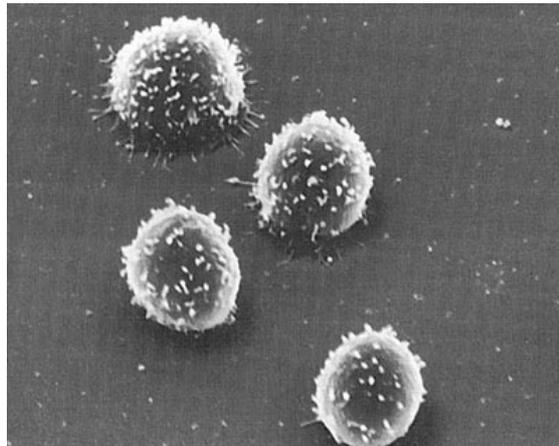
Va alors se produire le phénomène de la double reconnaissance au cours duquel un lymphocyte va venir via ses récepteurs du MHC reconnaître les récepteurs de la cellule dendritique ainsi que l'antigène qu'elle présente.

Le rôle des cellules dendritiques dans la mise en place de la réponse spécifique est déterminant en effet une seule cellule dendritique mature peut activer jusqu'à 3000 lymphocytes T.

Remarque chez la souris:

On peut noter que les cellules dendritiques issues de la lignée lymphoïde tendent à favoriser l'activation de lymphocytes Th2, alors que celles venant de la lignée monocyttaire favoriseraient les lymphocytes Th1.(TIZARD 2004)

β) Les lymphocytes



Photographie n° 2 : Microscopie électronique à balayage d'un lymphocyte d'un nœud lymphatique de souris (x1500), d'après (TIZARD 2004)

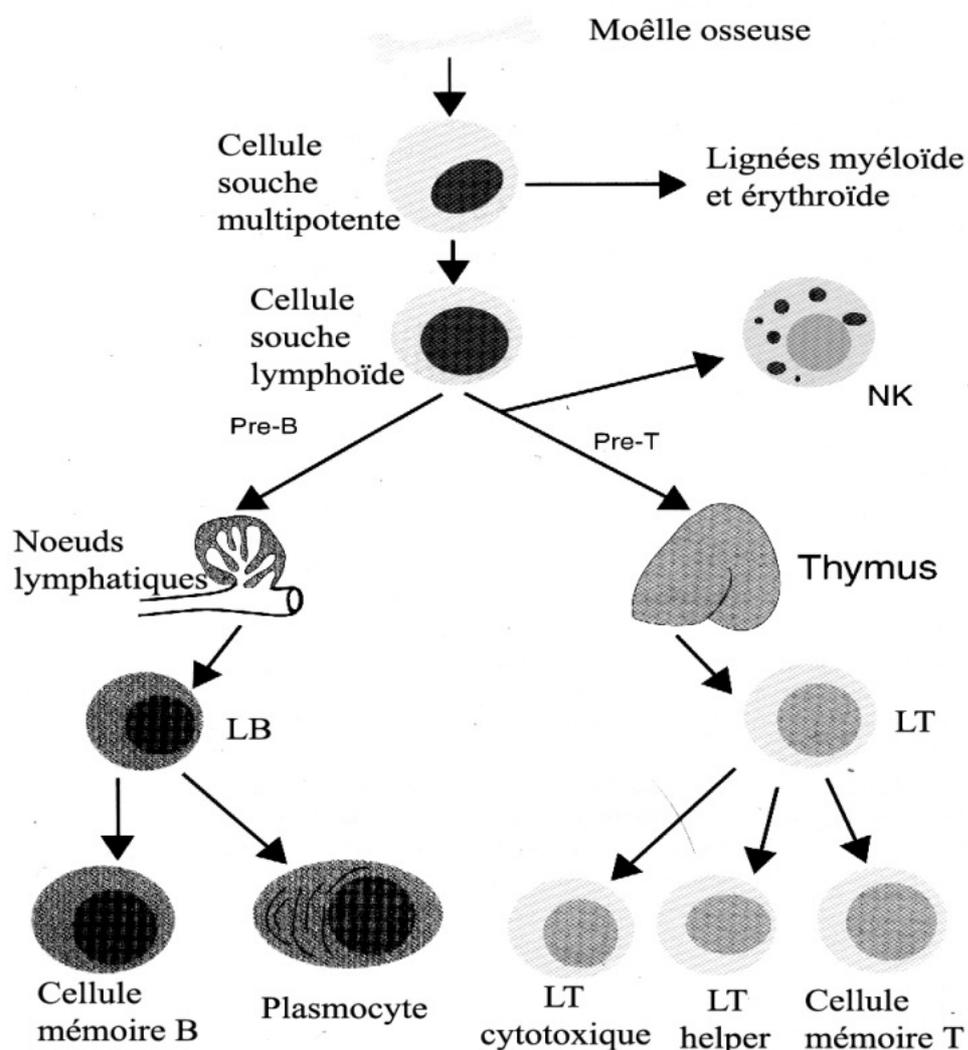


Figure n° 4 : Production des différents types de lymphocytes , d'après (TIZARD 2004)

Les lymphocytes sont de petites cellules rondes avec un gros noyau rond et le plus souvent peu de cytoplasme. Ils sont produits dans la moelle osseuse à partir de la lignée lymphoïde. On peut différencier 3 types principaux de lymphocytes :

- Les cellules NK (Natural Killer) : Ce sont des cellules cytotoxiques spécialisées dans la destruction des cellules anormales.
- Les lymphocytes B, après leur production dans la moelle sous la forme de pré-lymphocytes B, ils vont maturer dans les nœuds lymphatiques, les plaques de Peyer, puis vont migrer vers le cortex des nœuds lymphatiques et dans les follicules lymphoïdes de la rate. Lors de leur activation il vont se multiplier et se différencier en plasmocytes sécrétant les immunoglobulines (Ig) qui vont se fixer sur l'antigène en favorisant sa phagocytose, en le neutralisant, ou en entraînant sa destruction par mise en jeu du complément. Certaines immunoglobulines sécrétées par les plasmocytes vont s'adsorber à la surface de certaines cellules telles que les mastocytes leur conférant ainsi un pouvoir de reconnaissance de l'antigène contre lequel elles ont été produites. Les lymphocytes B activés vont aussi se

différencier en cellules mémoire B qui vont rester dans les nœuds lymphatiques et permettre une réaction plus rapide et plus intense lors d'une future stimulation par le même antigène.

- Les lymphocytes T, produits sous forme de pré-lymphocytes T dans la moelle, vont migrer dans le thymus où ils vont maturer puis vont se distribuer dans le paracortex des nœuds lymphatiques et dans l'espace péri-artériolaire de la rate. Ces lymphocytes T selon l'ensemble des récepteurs qui se trouvent à leur surface donneront les lymphocytes T cytotoxiques, spécialisés dans la destruction des cellules anormales ou infectées, les lymphocyte T helper (Th) qui vont jouer un rôle majeur dans le déroulement de la réaction immunitaire spécifique en l'orientant, en la régulant et en mettant fin aux processus qu'elle met en jeu. Enfin une partie des lymphocytes T vont se différencier en lymphocytes T mémoire dont le rôle est similaire à celui des cellules mémoires B mais pour la lignée T.

En fait au sein des lymphocytes T nous distinguons différents types cellulaires en fonction des récepteurs CD4 ou CD8 qu'ils portent à leur surface. Ces récepteurs de la famille des immunoglobulines influent sur leur capacité à reconnaître les antigènes présentés au sein des MHC à la surface des cellules.

Ainsi les lymphocytes T possédant des CD8 seront spécialisés dans la cytotoxicité et la régulation de la réponse alors que ceux possédant des CD4 seront des Th.

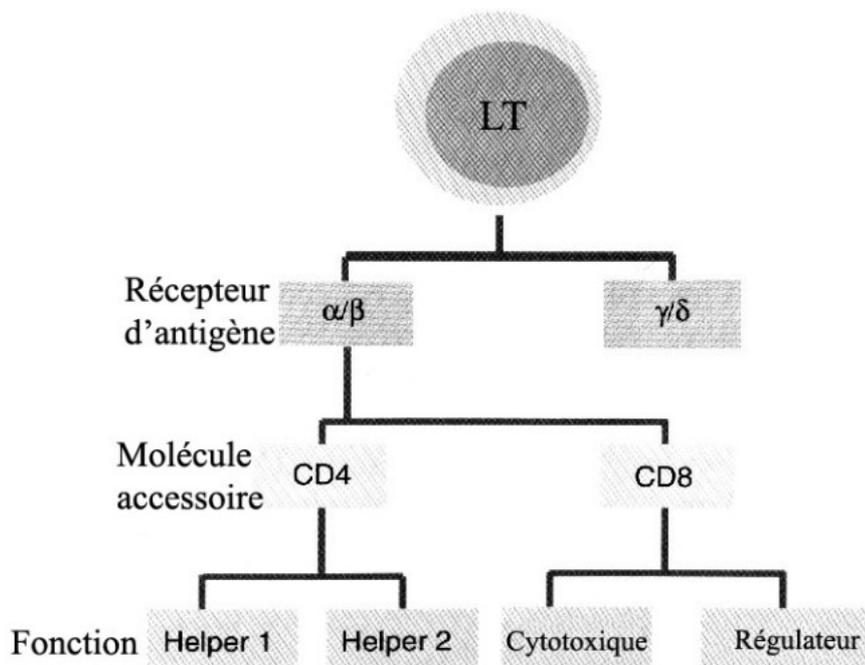


Figure n° 5 : Les sous populations de lymphocytes T selon leurs récepteurs (TIZARD 2004)

De même au sein de cette population des lymphocytes Th on pourra distinguer 2 sous populations en fonction des récepteurs sensibles aux interleukines (molécules permettant la communication intercellulaire) : Les Th1 seront ainsi plus sensibles à la molécule de costimulation CD80 et à l'interleukine 12 (IL12), alors que la population Th2 sera plus sensible à la CD86 et à l' IL 1.

Chacune de ces sous populations produisant selon la nature et l'intensité de la stimulation un éventail d'interleukines spécifiques : Les Th1 produisant majoritairement IL 2, INF γ , TNF α , TNF β ,.... Les Th2 IL 3, IL 4, IL 5, IL 10, IL 13,

Il en résulte l'activation préférentielle de la réponse spécifique cellulaire lors d'activation de la population Th1 et plutôt de la réponse spécifique humorale (induisant la sécrétion d'Ig) lors d'activation des Th2.

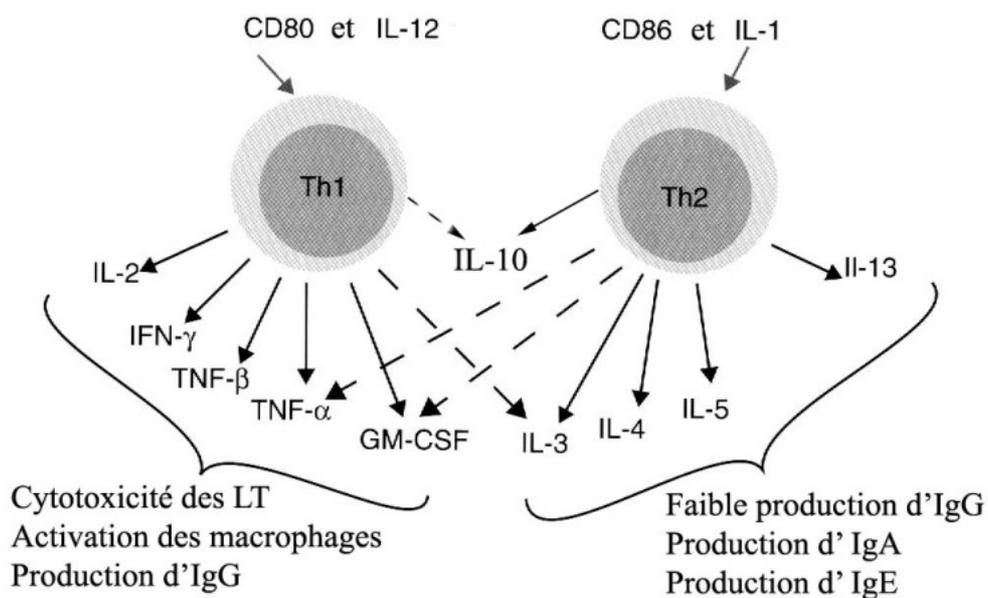
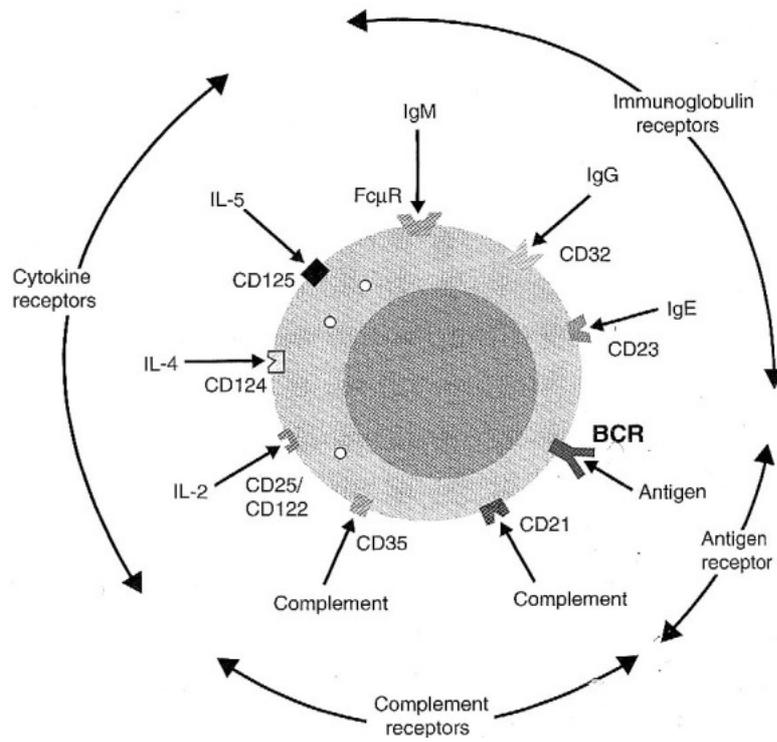


Figure n° 6 : Cytokines produites par les sous populations Th1/Th2,d' après (TIZARD 2004)

Ainsi les sous populations lymphocytaires, par la diversité des récepteurs aux antigènes et aux médiateurs intercellulaires qui recouvrent leur surface, ainsi que par l'orientation de la réponse spécifique qu'ils induisent en cas d'activation, réalisent à chaque instant l'intégration des informations antigéniques et cellulaires, permettant ainsi une réponse immunitaire spécifique adaptée.

Principaux récepteurs
de surface
des lymphocytes B



Principaux récepteurs
de surface
des lymphocytes T

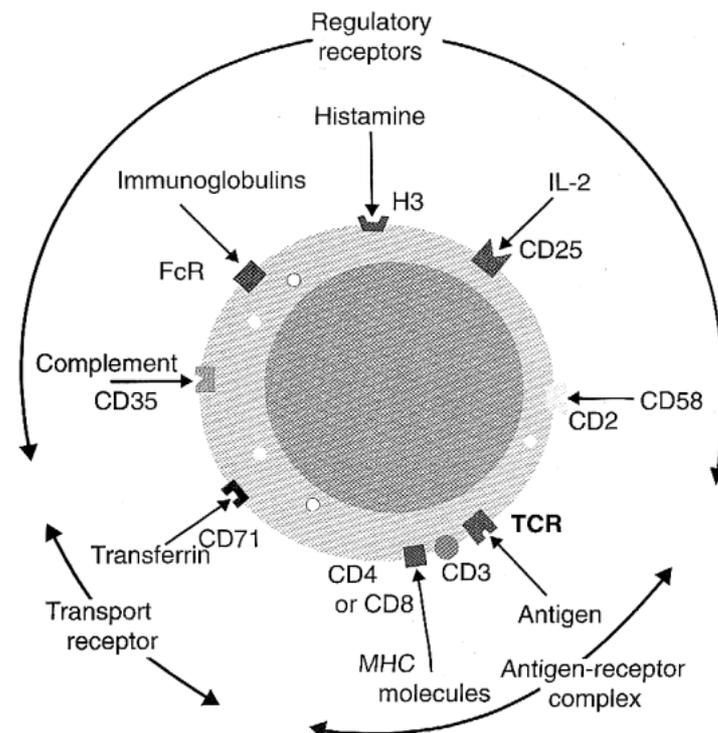


Figure N° 7: Quelques uns des principaux récepteurs des lymphocytes et leurs ligands (TIZARD 2004).

χ) Les mastocytes

Les mastocytes sont de grandes cellules rondes (15 à 20 µm), que l'on rencontre dans les tissus conjonctifs, la peau, les muqueuses et autour des nerfs. Ils sont produits dans la moelle osseuse puis migrent dans les tissus où ils survivent quelques semaines à quelques mois. Ils sont aisément reconnaissables par leur grand cytoplasme rempli de granules.

On reconnaît désormais l'existence de 2 types de mastocytes : Les mastocytes muqueux et les mastocytes conjonctifs. Ceux-ci diffèrent principalement par leur localisation et par la composition de leurs granules.

Tableau n° 1 : Comparaison des principales différences des 2 types de mastocytes (TIZARD 2004)

	Mastocyte muqueux	Mastocyte conjonctif
Granules :	Peu nombreux et de taille variable	Nombreux et de taille identique
Taille :	9 à 10 µm de diamètre	19 à 20 µm de diamètre
Protéoglycane produit :	Chondroïtine sulfate	Héparine
Histamine :	1,3 pg / cellule	15 pg / cellule
Durée de vie :	< à 40 jours	> à 6 mois
Localisations :	Cavité péritonéale, peau	Barrière intestinale, poumons

Les mastocytes ont un rôle clef dans la réponse immunitaire innée : En effet ils participent à la réaction locale en dégranulant progressivement des facteurs phlogogènes, mais

aussi en produisant de nombreuses cytokines (notamment IL6, IL 12, IL 18, TNF- α) permettant d'attirer, d'activer et d'orchestrer les divers intervenants cellulaires de la réponse immunitaire.

Les facteurs induisant la dégranulation des mastocytes sont nombreux :

- Des bactéries ou des produits bactériens tels que le LPS (lipopolysaccharide)
- Des petits peptides produits par les cellules environnantes : endothélines, défensines, certains neuropeptides.
- Des débris cellulaires tels que l'adénosine
- Des complexes IgG/antigène
- Le pontage de deux molécules d'IgE au préalable adsorbées à la surface du mastocyte par un antigène : Ainsi des IgE circulants spécifiques d'un antigène vont venir se fixer sur les récepteurs Fc ϵ RI à la surface d'un mastocyte. Quand se dernier sera en contact avec cet antigène celui-ci se fixera sur la fraction variable de deux IgE proches à la surface du mastocyte induisant leur rapprochement puis la transduction intracellulaire du message par le jeu de phénomène enzymatique. (cf. figure suivante)

C'est ce dernier processus qui est mis en jeu lors des phénomènes allergiques que nous allons considérer. Si dans les autres cas la dégranulation est progressive, il n'en est rien lors de l'activation par pontage d' IgE ou l'on assiste à une dégranulation explosive du mastocyte concerné.

Lors de la dégranulation on assiste à l'exocytose des granules et de leur contenu préexistant à l'activation du mastocyte, avec notamment :

- **De l'histamine :**

Celle-ci a pour effet une augmentation de la perméabilité vasculaire, une action directe sur la nociception, une vasodilatation par action sur les récepteurs H2 des cellules endothéliales activant la synthèse de NO.

Cette molécule est la plus effective dans la mise en place des phénomènes inflammatoires.

- **De la sérotonine :**

Elle augmente la perméabilité vasculaire de manière très limitée.

- **De l'héparine / chondroïtine sulfate :**

Ces molécules ont un rôle régulateur sur la synthèse et la dégranulation des autres médiateurs vasoactifs.

- **Tryptase/chymase:**

Augmentent la perméabilité vasculaire, ainsi que la diapedèse des neutrophiles.

Potentialisent l'action de l'histamine sur les fibres musculaires lisses.

- **Des eicosanoïdes :**

Ces molécules sont le produit de la dégradation de lipides membranaires par la voie de l'acide arachidonique.

Les principaux rencontrés lors de la dégranulation des mastocytes sont les leucotriènes B₄, C₄, D₄ et E₄ : Ils participent au chimiotactisme et à l'afflux des neutrophiles et des éosinophiles. Ils sont aussi responsables d'une augmentation de perméabilité vasculaire et de la contraction des fibres musculaires lisses.

- **Diverses kinines :**

Elles ont pour principales actions d'augmenter la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et agissent sur certaines sur les récepteurs de la nociception.

- **Protéases visant le complément :**

Les mastocytes dégranulent aussi des protéases qui vont activer les parties C₃ et C₅ du complément en anaphylatoxines C_{3a} et C_{5a}. Celles-ci vont favoriser la production d'histamine par les mastocytes, favoriser la vasodilatation locale et augmenter la perméabilité vasculaire. C_{5a} a aussi un fort pouvoir d'attraction pour les neutrophiles et les monocytes.

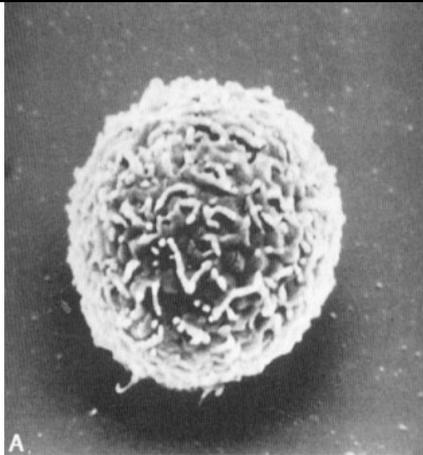
- **PAF (platelet activating factor) :**

Cette molécule active l'agrégation plaquettaire et le relargage de molécules vasodilatatrices par celles-ci ainsi que la synthèse de thromboxanes.

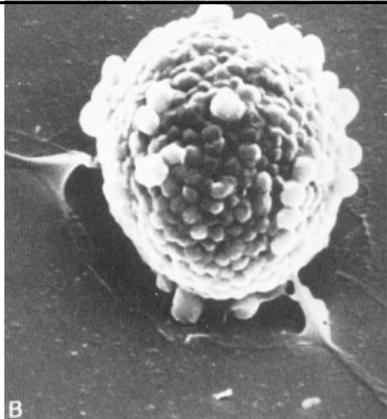
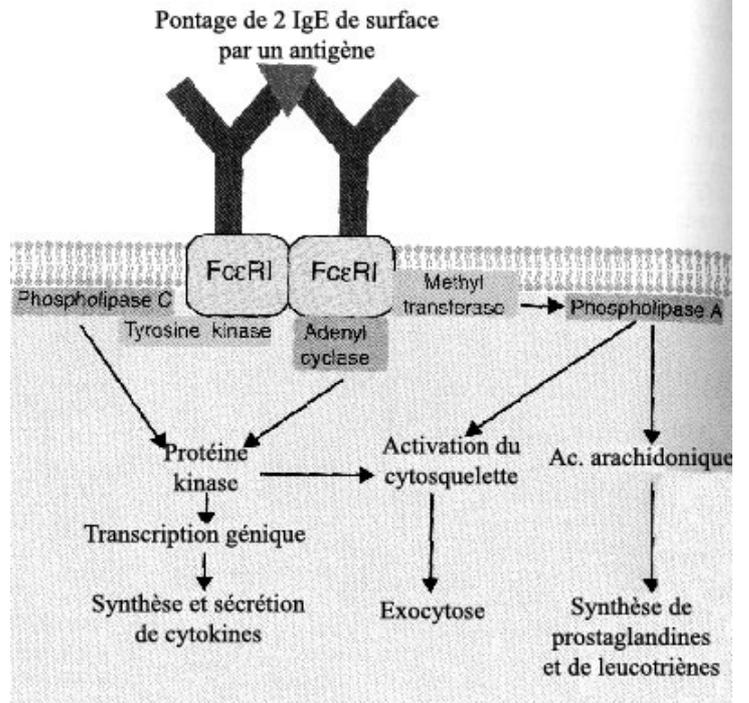
Cette molécule favorise aussi l'afflux des neutrophiles et la dégranulation de leurs molécules oxydantes.

Au final on assiste à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la vasodilatation locale, l'activation des nocirécepteurs, l'afflux de neutrophiles, d'éosinophiles et de monocytes depuis le courant sanguin. Ceci se traduit macroscopiquement par les phénomènes traduisant l'inflammation : Tumor, rubor, dolor, calor de la zone concernée.

Tableau n° 2 : La dégranulation des mastocytes, d'après (HOLMES 1974; TIZARD 2004)



ci-dessus : mastocyte au moment de l'exposition à l'allergène
 ci-contre : pontage des IgE par l'allergène et transduction intracellulaire du message dans un mastocyte :

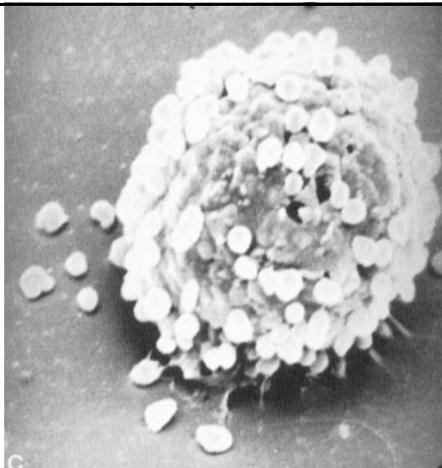


le même mastocyte 5 s après la stimulation

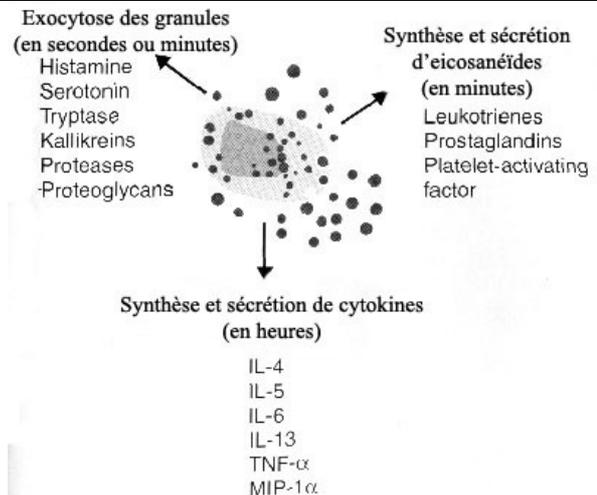
Après pontage de 2 IgE de surface par un allergène, puis transduction intracellulaire du message l'exocytose va s'opérer en 2 phases :

- Une phase dépendante des microtubules, indépendante du calcium qui va consister au transport des granules préformés jusqu'au contact de la membrane cellulaire.
- Une phase dépendante du calcium de fusion membranaire.

D'après (NISHIDA 2005) :



après 60 secondes



b. Les mécanismes

La classification de Gell et Coombs est une classification largement employée qui classe les phénomènes allergiques selon leur vitesse d'apparition suite au contact avec l'allergène et leur pathogénie.

Elle distingue quatre types d'hypersensibilité :

Tableau n° 3 : La classification de Gell et Coombs (WELLS 1980; BACH 1999)

Hypersensibilité		Pathogénie	Anticorps impliqués	Exemples d'expression clinique
Médiation humorale	Type 1, immédiate	Libération de médiateurs de l'inflammation par les mastocytes	IgE	Dermatite atopique, allergie alimentaire, parasitaire, médicamenteuse
	Type 2, immédiate	Destruction de cellules	IgG, IgM	Maladies bulleuses, nécroses cutanées, des anémies auto-immunes
	Type 3, semi-retardée	Formation de complexes antigène-anticorps fixant le complément	IgG	Allergies alimentaires et médicamenteuses Lupus systémique
Médiation cellulaire	Type 4, retardée	Libération de médiateurs par les lymphocytes T		Dermatite allergique de contact Allergie parasitaire et bactérienne

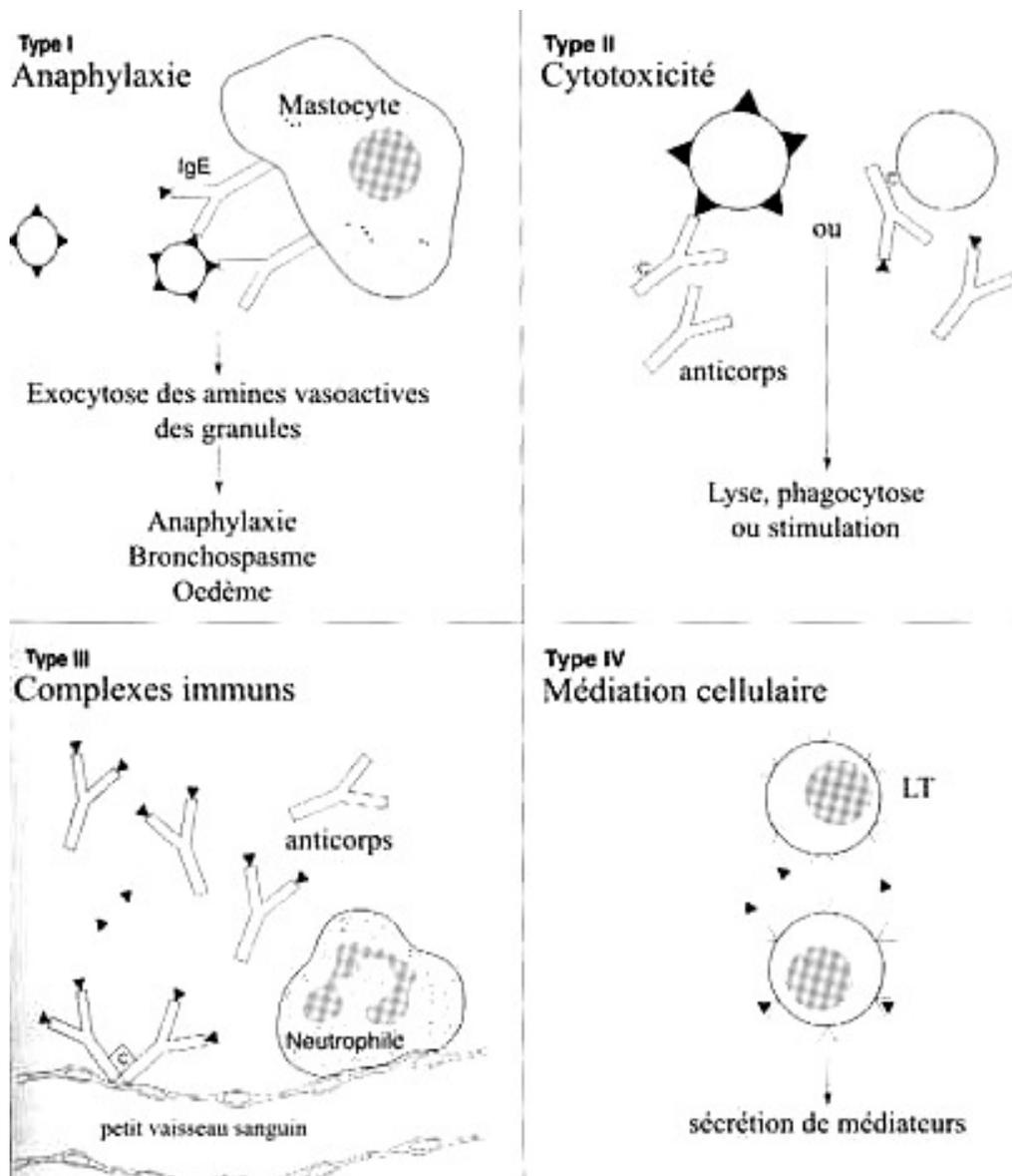


Figure n° 7: Schéma fonctionnel des 4 types d'hypersensibilité

2. Pathogénie de la dermatite atopique :

a. L'ancien modèle de pathogénie de la dermatite atopique

Jusque dans les années 90 la dermatite atopique était considérée comme une réaction d'hypersensibilité de type I uniquement. A ce titre on expliquait sa pathogénie de la manière suivante :

- a. Phase 1 : Contact avec l'allergène, reconnaissance/présentation de celui-ci et production d'une grande quantité IgE spécifiques.
- b. Phase 2 : Adsorption des IgE spécifiques à la surface des mastocytes.

- c. Phase 3 : Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, celui-ci pénètre dans l'organisme, se fixe sur les IgE spécifiques à la surface des mastocytes et libère une grande quantité d'histamines, de protéases, de leucotriènes, de cytokines seuls responsables de la clinique.

Cependant si ce modèle a longtemps été utilisé pour expliquer la pathogénie de la dermatite atopique canine il présente de nombreuses faiblesses (BROSSE 2005):

- a. La clinique ne correspond pas à une réaction anaphylactique que l'on attendrait lors d'une hypersensibilité de type I
- b. Des réactions retardées ont été démontrées lors de dermatite atopique canine
- c. Des cas de dermatite atopique sans élévation du taux d'IgE sériques ont été rapportés
- d. L'intervention de phénomènes cellulaires : Par exemple les lymphocytes auxiliaires de type II joue un rôle prépondérant dans la régulation de la synthèse des IgE spécifiques.

Devant ces lacunes un nouveau modèle d'étiologie pathogénique de la dermatite atopique a été proposé et permet de mieux rendre compte de la complexité de cette affection.

b. Nouveau modèle

α) La phase de sensibilisation

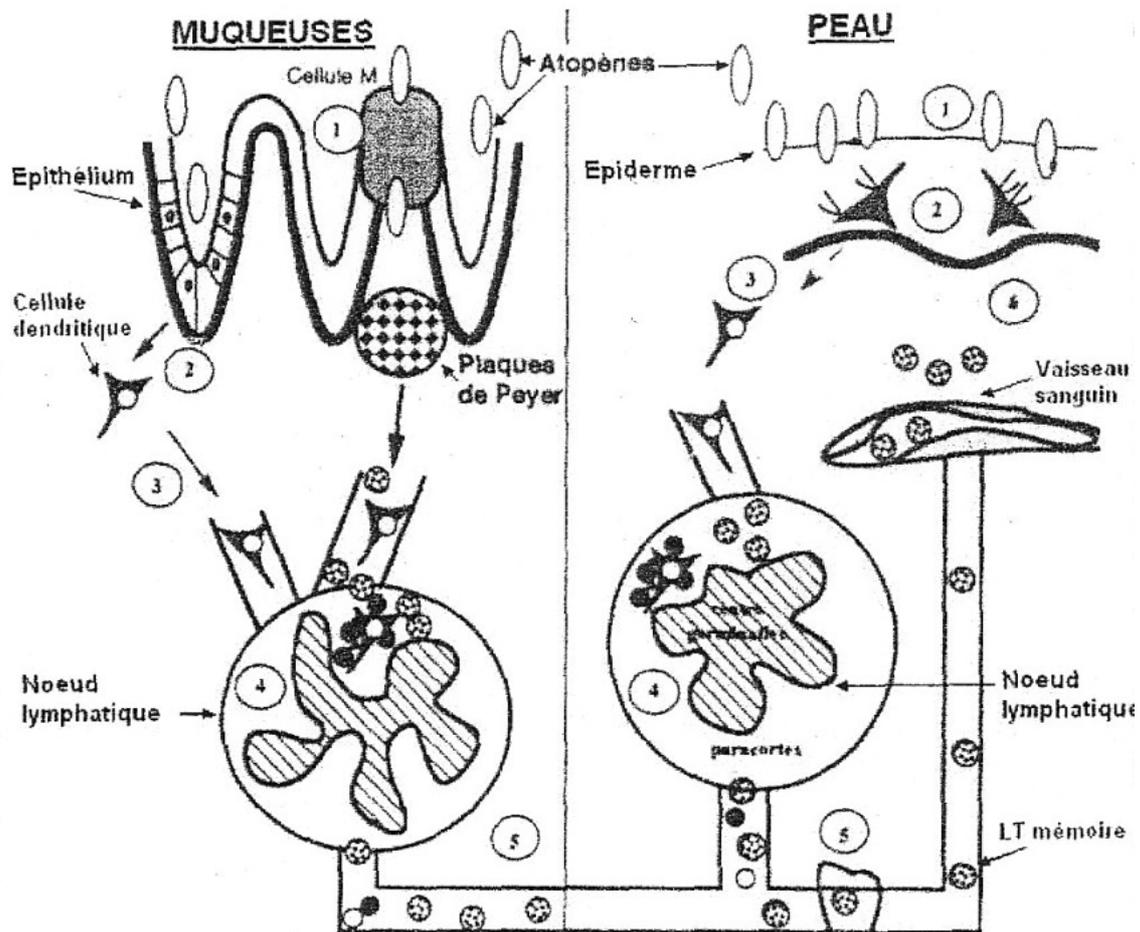


Figure n° 8: Pénétration de l'allergène et prise en charge par les cellules dendritiques, d'après (KRASTEVA 1998)

Tout d'abord les allergènes pénètrent dans l'organisme (cf. 4)). Les cellules dendritiques de la zone où la pénétration a lieu vont phagocyter l'allergène. Elles vont ensuite migrer jusque dans le nœud lymphatique drainant la région concernée. Elles vont alors présenter à leur surface des fragments d'allergènes. (cf. figure N°3)

Les lymphocytes se trouvant dans ce nœud lymphatique et reconnaissant ces épitopes via le système de double reconnaissance cellule présentatrice/antigène vont alors être activés et vont se multiplier. (cf. figure N°3)

Une partie de ces lymphocytes activés vont quitter les nœuds lymphatiques et rejoindre la circulation générale via les voies lymphatiques et le canal thoracique. Ils vont alors se retrouver disséminé dans l'ensemble du derme et des muqueuses.

Remarque :

Il a été démontré que les humains souffrants d'atopie présentaient une expression exacerbée du récepteur CD23 sur leurs lymphocytes B et leurs macrophages et des FcεRI sur leur monocytes et cellules dendritiques. Or l'augmentation des récepteurs cellulaires à IgE à pour conséquence de faciliter la présentation d'antigènes et l'activation des lymphocytes T à des doses d'allergène 100 à 1000 fois moindre qu'habituellement. (VAN NEERVEN 1999)

Il en résulte une activation du système Th2 à des concentrations très basses de l'ordre de quelques microgrammes d'allergène par an par individu.

L'activation du système Th2 se traduit par l'activation de lymphocytes Th0 en lymphocytes Th2 et par la production de cytokines orientant la réponse immunitaire vers la voie Th2 telles que les interleukines IL 4, IL 5, IL 10, IL 13 notamment dont les différentes actions sont citées dans le tableau ci-dessous et dans le schéma fonctionnel page suivante.

Tableau n°4 : Fonction de l'IL 4,5,10 et 13 ,d'après TIZARD (TIZARD 2004)

IL 4	Activation des Th2 Activation des LB Switch IgE Chimiotactisme des éosinophiles Rétrocontrôle des ICAM et VCAM 1 Activation de la 5 lipooxygénase Facteur de croissance des mastocytes
IL 5	Activation des éosinophiles Activation des lymphocytes B Stimulation de la synthèse d'IgA
IL 10	Inhibe la synthèse de très nombreuses cytokines (IL-1, IL-5, IL-6, IL-12, TNF- α , ...) Inhibe de nombreuses réactions Th1 mais aussi Th2 Inhibe le système MHC II et les molécules de costimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Antiinflammatoire en promouvant la synthèse d'IL-1RA
IL 13	Activation des Th2 Switch IgE

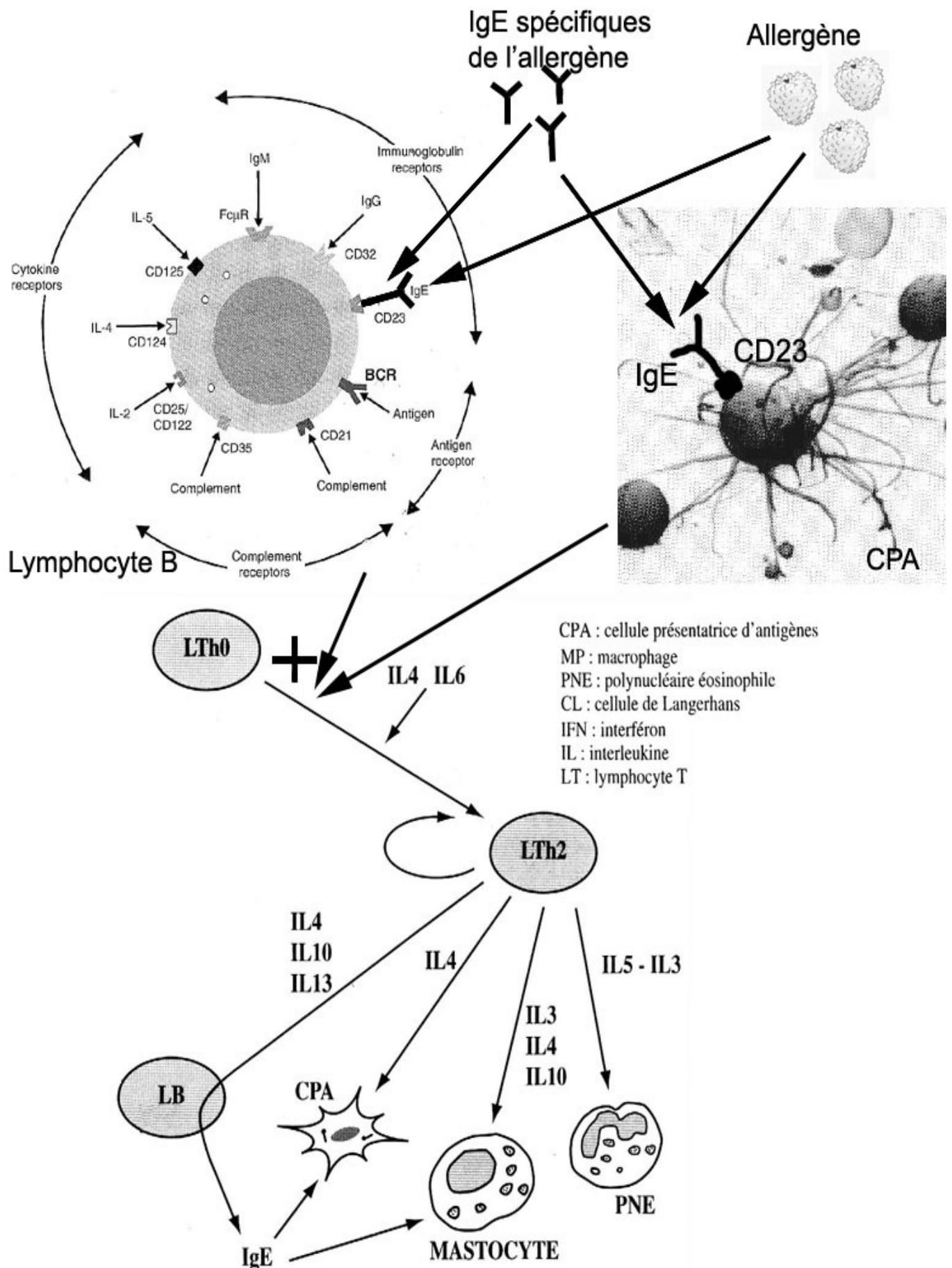


Figure n° 9: L'augmentation des récepteurs CD23 sur les Lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigènes oriente la réaction immunitaire vers une réaction Th2 (PRELAUD

1998; TIZARD 2004)

Au final il en résulte une activation des lymphocytes B, des Th2, une multiplication et une activation des mastocytes, un afflux et une activation des éosinophiles sensibles à l'allergène. La synthèse des plasmocytes est orientée vers la production d'IgE et d'IgA spécifique de l'allergène à la place de celle d'IgG.

β) La phase d'apparition des lésions

On peut distinguer deux phases dans l'installation des lésions de dermatite atopique : une phase précoce et une phase tardive qui dure de la 4^{ème} à la 24^{ème} heures après le deuxième contact avec l'allergène (OLIVRY 2004).

- La phase précoce :

Après sa pénétration dans l'épiderme l'allergène va se fixer sur deux molécules d'IgE proches fixées à la surface des cellules de Langerhans puis va être présenté au sein des récepteurs responsables de la double reconnaissance (cf. I)A)1)a)α) Les cellules présentatrices d'antigènes). Ces cellules vont alors migrer dans le derme ou elles activeront les lymphocytes T spécifiques de cet allergène.

Les mastocytes de type muqueux vont eux aussi être activés par pontage de deux IgE à leur surface. Il en résulte l'activation de la cellule qui va sécréter des médiateurs préformés tel que l'histamine, des protéases, et des cytokines (IL4 et IL10 notamment). Ces cytokines en combinaison avec l'action des cellules présentatrices d'antigène va permettre la différenciation des lymphocytes Th0 en Th2 qui vont alors produire des interleukines 4 5 et 13 qui vont favoriser l'afflux des éosinophiles tout en augmentant leur durée de vie tissulaire.

Conséquence de la dégranulation :

Comme nous l'avons vu lors de la présentation des mastocytes, les phénomènes mis en jeu lors de la dégranulation mastocytaire sont la vasodilatation avec augmentation de la perméabilité cellulaire, l'attraction des neutrophiles, monocytes et éosinophiles et l'augmentation du relargage de facteurs oxydants, la stimulation des récepteurs de la nociception .

Ces phénomènes sont ceux typiquement remarqués lors de toute inflammation locale, ils peuvent cependant être accompagnés de signes plus généraux dus à l'action systémique de certaines de ces molécules : Constriction des fibres musculaires lisses des bronchioles, état de choc, oedèmes non localisés au site primitif de l'inflammation,

Cependant ces troubles généraux sont très rares dans l'espèce canine, ou les phénomènes locaux restent quasi-exclusifs.

- La phase tardive :

La phase tardive peut elle-même être divisée en deux étapes :

* Entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heures après le deuxième contact on assiste à une réaction mettant en jeu majoritairement des éosinophiles : Nous notons ainsi un afflux d'éosinophiles dans le derme avec un maximum atteint à la 12^{ème} heure post-stimulation (OLIVRY 2001).

Tableau n°5 : Dégranulation des éosinophiles

<p>D'après (TIZARD 2004)</p>	<p>La dégranulation des éosinophiles est déclenchée par le contact avec des complexes IgE/antigène ainsi que par de nombreux facteurs libérés lors de la dégranulation mastocytaire tels que le PAF, C5a,...</p> <p>Les médiateurs dégranulés sont responsables d'importantes destructions cellulaires et tissulaires ; on trouve parmi les plus importants : des peroxydases, des protéines cationiques, la protéine basique majeure, une phospholipase, ainsi que divers oxydants,...</p>
------------------------------	---

* Entre la 6^{ième} et la 24^{ième} heures se sont majoritairement des mastocytes de types muqueux et des lymphocytes Th1 (formés à partir du contingent Th0 sous l'action de IL12) qui sont responsables des lésions observées.

On peut synthétiser le nouveau modèle de pathogénie de la dermatite atopique, grâce au schéma suivant :

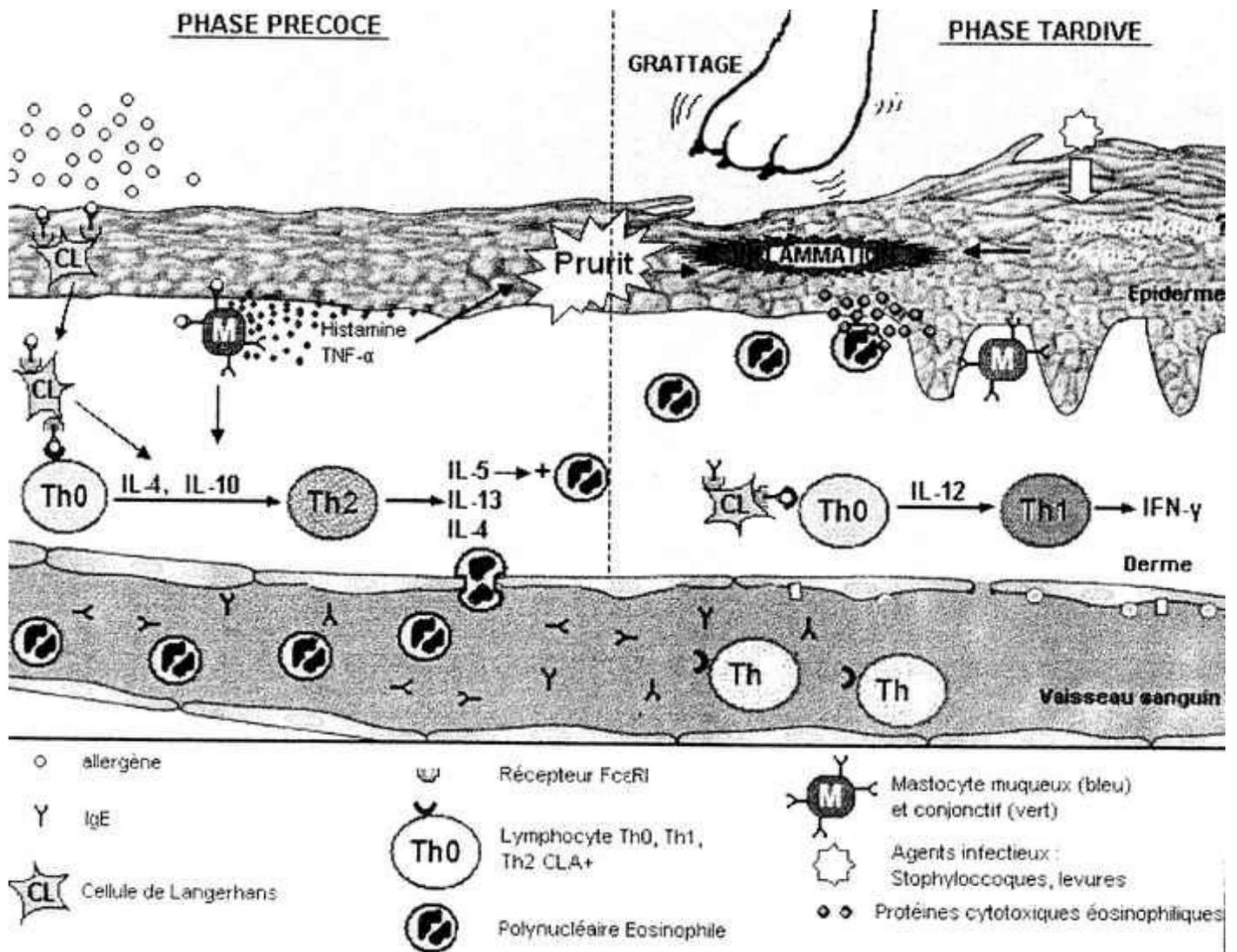


Figure n° 10: Schéma récapitulatif de la phase d'installation des lésions (BROSSE 2005)

3. Etiologie de la dermatite atopique

a. Les principaux allergènes incriminés

α) Les pollens

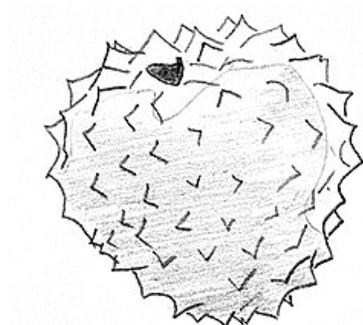


Figure n° 11: Dessin d'un grain de pollen d'ambrosie

Les premiers cas de dermatite atopique canine ont été décrits chez des chiens présentant une allergie au pollen d'ambrosie. Plus de 80% des chiens atopiques sont sensibilisés à des aéroallergènes et tout particulièrement aux acariens puis aux pollens.

Ceux-ci représentent donc le deuxième type allergénique le plus souvent impliqué. Les manifestations cutanées de dermatite atopique causée par un pollen sont majoritairement simultanées avec le pic pollinique de l'espèce concernée et régressent après la date de floraison. Cependant étant donné les nombreuses affections concomitantes pouvant entretenir la dermatite atopique on ne devrait pas exclure absolument une allergie à un pollen lors d'une dermatite atopique persistant tout au long de l'année.

Les principales espèces incriminées sont les mêmes que celles décrites en allergologie humaine, c'est-à-dire : l'ambrosie, l'aulne, le bouleau, le châtaignier, le cyprès, le chêne, le frêne, les graminées, le platane, les urticacées,....

Les périodes de floraison des différentes espèces impliquées sont désormais bien connues et des calendriers prévisionnels sont publiés pour chaque région (cf. « annexe I ») par les organisations de santé concernées ainsi que par les laboratoires commercialisant les kits de désensibilisation. Ils permettent de mieux appréhender les périodes de risque, d'orienter le diagnostic et/ou de confirmer une suspicion, et enfin de mieux gérer le suivi clinique en limitant au maximum les sorties lors de pics polliniques.

β) Les acariens



Figure n° 12: Dessin de *Dermatophagoides pteronyssinus*

Les acariens dits « de poussière de maison » sont des arthropodes arachnides, du sous-ordre des acaridés. Ils mesurent environ 0.3 mm de longueur à l'âge adulte et se nourrissent principalement de squames d'origine humaine ou animale ainsi que de certaines moisissures.

Les principaux acariens impliqués dans les phénomènes allergiques sont les acariens de la poussière de maison : *Dermatophagoides farinae* et *Dermatophagoides pteronyssinus* ; ainsi que dans une bien moindre mesure des acariens de stockage se développant dans des aliments dont les conditions de stockage laisse à désirer.

Les conditions optimales pour le développement de *D. pteronyssinus* sont une forte humidité relative et une température élevée et stable (optimum avec une humidité relative de 75-80% et une température de 25°C (VERVLOET 1982; PAULI 1992)). Ils ne se développent pas dans des atmosphère avec une humidité relative inférieur à 70% (SPIECKSMA 1970) et sont tués par une exposition de 6 à 8 heures au rayonnement solaire direct (ESCH 1997).

Cependant *D. farinae* est capable de se développer dans des conditions beaucoup plus sèches avec un optimum pour une température de 25°C et une humidité relative de 60%.

Les plus forte concentration d'acariens sont retrouvés dans les tissus leur permettant d'être protégés de la lumière tout en retenant une grande quantité de squames et autres débris tels que les tapis, moquettes, matelas, lits et rideaux. (TOVEY 1981; PLATTS-MILLS 1987)

Contrairement à ce qui est décrit chez l'homme, l'acarien le plus fréquemment impliqué dans les phénomènes allergiques chez le chien est *D. farinae*. A titre indicatif des

études menées en France montrent que 60 à 80 % des chiens atopiques présentent une IDR positive à *D. farinae* contre 15 à 35 % à *D. pteronyssinus*. (NOLI 1998).

Les acariens de stockage, de la famille des Glycyphagidés, sont présents dans les aliments mal stockés et/ou restés trop longtemps ouverts et donc humides. On les retrouve aussi dans la poussière de maison mais ils représentent moins de 10% des acariens qui y sont présents. Selon les études 20 à 77 % des chiens atopiques présentent une IDR positive à un acarien de stockage.(NOLI 1998)

Les allergènes majeurs d'acariens sont classés comme suit :

3 lettres indiquent le nom du genre, puis une lettre celui de l'espèce, puis un chiffre romain représentant son ordre chronologique d'identification (MARSH 1986). Ainsi pour *Dermatophagoides pteronyssinus* ont isolé 7 allergènes majeurs : Der p I à Der p VII.

On entend par antigène majeur un composant unique d'un extrait qui produit une réaction allergique chez plus de 50% des individus réagissants à l'extrait brut (WARNER 1988).Ceux-ci sont le plus souvent des enzymes.

Tableau n°6 : Les allergènes majeurs de *Dermatophagoides pteronyssinus* (THOMAS 1993)

Der p	Poids moléculaire en kD	Fonction
I	25	Protéase cystéine
II	14	Lysozyme
III	28-30	Trypsine
IV	56-60	Amylase
V	15	
VI	25	Chymotrypsine
VII	22,26,28	

χ) Les extraits de corps d'insectes totaux, de poussière de maison

Ce ne sont pas à proprement parler des allergènes mais plutôt des mélanges de nombreux allergènes. L'emploi de ces dénominations remonte à l'époque où l'on n'avait pas encore identifié les allergènes responsables des phénomènes allergiques constatés. Comme nous connaissons désormais plus précisément les allergènes majeurs impliqués et leur origine on ne devrait plus utiliser ces dénominations.

δ) Les trophoallergènes

L'importance de la participation de trophoallergènes lors de l'installation de la dermatite atopique est grandement surestimée. Ainsi lors d'une étude il a été déterminé que seul 10 % des chiens souffrants de dermatite atopique présentaient une hypersensibilité à un trophoallergène. (KUNKLE 1992).

Leur caractérisation est très difficile car si on arrive facilement à déterminer l'aliment responsable, on a du mal à savoir quel sous-produit de sa digestion est réellement impliqué dans le phénomène allergique.

On peut cependant rappeler les groupes d'aliments les plus couramment cités comme responsables de phénomènes allergiques chez le chien : les protéines de bœuf, d'œuf, les produits laitiers, ...

ε) Autres

*- Salive de puce (*Ctenocephalides felis felis*) :*

Lors d'une étude portant sur 499 chiens atteints de dermatite atopique il y a été démontré que la mono-sensibilisation à la puce est très rare (CARLOTTI 1992). De plus les chiens atteints de dermatite atopique ne sont pas plus touchés par une sensibilisation à la puce que ceux atteints d'autres dermatites prurigineuses (PRELAUD 1997).

Même si l'apparition des lésions de dermatite atopique est souvent concomitante d'une infestation par des puces, les lésions de dermatite atopique persistent souvent après mise en place d'une couverture insecticide appropriée. Donc l'implication d'allergènes de puces dans la mise en place de la dermatite atopique par le phénomène de sommation du prurit (cf. p51)

est très probable mais cet allergène est rarement responsable à lui seul de dermatite atopique (GRIFFIN 1993).

- *Staphylococcus sp.* :

La bactérie *Staphylococcus intermedius*, hôte commensal de la peau des carnivores domestiques, peut lors de modifications de la barrière cutanée telle que la dermatite atopique se multiplier en grand nombre et notamment les souches synthétisant la protéine A.

Cette protéine A tout comme l'entérotoxine B, produit elle par *S. aureus*, va être responsable de la dégranulation mastocytaire en pontant 2 IgE à leur surface en se liant directement à leur partie non variable ; et participe donc à l'entretien des lésions de dermatite atopique.

Cependant on ne peut pas non plus parler d'allergène responsable de dermatite atopique car des études réalisées en médecine humaine ont montré que l'application d'entérotoxine B sur la peau de patient non-atopique entraîne l'apparition de lésions semblables à celles de dermatite atopique (STRANGE 1996). Ce phénomène n'implique donc que l'action des super-antigènes et probablement aucuns phénomènes de dysimmunité.

- *Malassezia pachydermatis* :

Bien que 30 à 100 % des chiens atteints de dermatite à *Malassezia* développent une hypersensibilité à son encontre (NAGATA 1995; MORRIS 1996), le rôle de cet allergène dans la mise en place de la dermatite atopique est encore inconnu (PRELAUD 1998).

- Squames et poils d'origine humaine ou animale / moisissures:

Ces allergènes bien que décrits dans la littérature sont beaucoup moins souvent impliqués comme allergène exclusif d'une dermatite atopique canine. Leur importance réelle n'a fait l'objet d'aucune étude poussée.

b. Voies de pénétration des allergènes

Bien que l'on ait longtemps pensé à une pénétration exclusivement par les voies aériennes des aéroallergènes, il semble que les données récentes penchent en faveur d'une pénétration possible des allergènes dans l'organisme par trois voies :(PRELAUD 1998)

α) Pénétration par les voies aériennes

En effet de nombreux éléments cliniques sont en faveur d'une pénétration par les voies aériennes des allergènes. Ainsi on arrive à induire expérimentalement une dermatite atopique chez des chiens sensibilisés par voie respiratoire. (PETERS 1982)

De même nous noterons les études qui démontrent chez l'homme les aggravations de la dermatite atopique après provocation bronchique chez des patients allergiques aux acariens de poussière (TUFT 1950; TUPKER 1996).

Enfin nous noterons aussi la présence d'une rhinite allergique associée à une dermatite atopique chez les animaux atteints d'allergies aux pollens (WILLEMSE 1984).

β) Pénétration transcutanée

En effet les lésions de dermatite atopique sont localisées aux zones de contact et de macération, souvent glabres, favorisant la diffusion percutanée des allergènes .La finesse de l'épiderme du chien est aussi un facteur favorisant ce passage.

Nous remarquerons aussi l'absence de symptômes respiratoires lors de dermatite atopique in vivo sauf lors d'allergie aux pollens.(PETERS 1982)

De même les réactions locales de certains chiens lors d'application de patch-test contenant des aéroallergènes prouvent bien que ceux-ci peuvent franchir la barrière épidermique (WILLEMSE 1996).

De plus la présence en grande quantité de cellule de Langerhans et d' IgE à leur surface au sein des lésions de dermatite atopique laisse supposer qu'il s'y déroule des phénomènes de reconnaissance/présentation d'antigène exacerbés au sein de ce tissu épidermique (OLIVRY 1994).

Enfin nous remarquerons que la provocation intra-nasale chez les chiens atopiques n'entraîne jamais d'apparition de prurit ou de lésions cutanées (WILLEMSE 1984).

χ) Pénétration par voie digestive

Cette voie de pénétration ne concerne à priori que les trophoallergènes.

Cette hypothèse est confortée par le fait que certains cas de dermatite atopique répondent spectaculairement bien à la mise en place d'un régime d'éviction (PRELAUD 1998).

c. Facteurs prédisposants

La dermatite atopique canine fut décrite pour la première fois aux États-Unis chez des chiens présentant une rhinite saisonnière à l'ambroisie (WITTICH 1941) ; l'on pensait alors que la seule hypersensibilité immédiate expliquait l'ensemble de la clinique de cette affection.

Cependant depuis cette époque l'avancée des connaissances a permis de considérer l'atopie comme une maladie multifactorielle. En effet on reconnaît à présent des causes génétiques, infectieuses et environnementales (PRELAUD 1998).

α) Prédispositions génétiques

Dans l'espèce canine nous remarquons une forte prédisposition raciale, les races les plus atteintes sont : (PRELAUD 1991; CARLOTTI 1992; GROSS 1992; GRIFFIN 1993; SCOTT 1995; PRELAUD 1998) : Beauceron, berger allemand, boston terrier, bouledogue français, boxer, bull terrier, cairn terrier, dalmatien, fox terrier, golden retriever, labrador retriever, labrit, lhassa apso, pékinois, schnauzer nain, setters, shar pei, shi tzu, tervueren, westie.

Chez l'homme il a même été mis en évidence une transmission autosomale dominante d'un phénotype « non-atopique » dont le locus est situé sur le bras long du chromosome 11 (KAPLAN 1993).

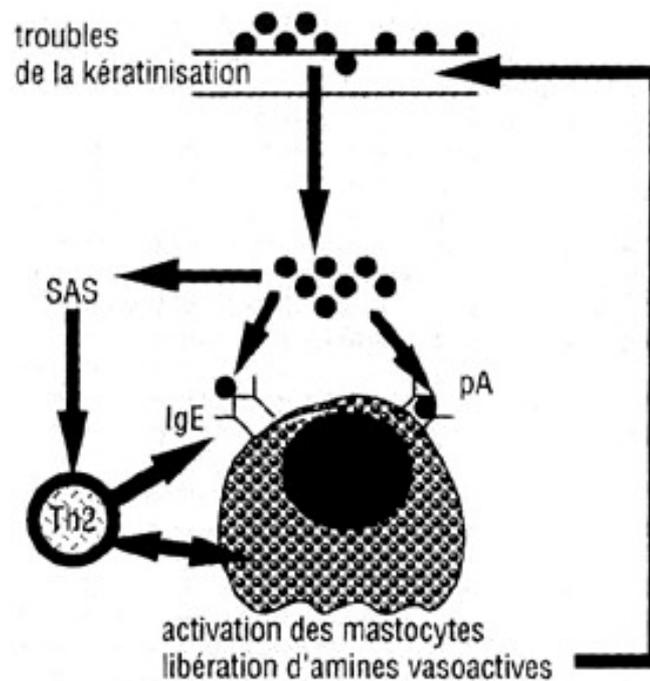
Les prédispositions familiales sont encore plus faciles à mettre en évidence, en effet un animal dont les deux parents sont atopiques aura 75% de chances de manifester les symptômes de l'atopie à l'âge adulte (HALLIWELL 1989).

Des causes génétiques favorisant telle qu'une perméabilité cutanée exagérée, une absence d'IgA en quantité suffisante durant la première année de vie (PRELAUD 1998) sont aussi suspectées.

β) Infections prédisposantes

Ainsi la présence en grand nombre dans l'épiderme de *Staphylococcus intermedius* induit une hypersensibilité spécifique anti-*S. intermedius* mais surtout provoque la dégranulation des mastocytes via la protéine A. Cette dégranulation va encore augmenter la perméabilité cutanée favorisant l'entrée de bactérie qui vont favoriser la dégranulation et ainsi de suite.(BARLERIN 1997)

La participation de *Malassezia pachydermatis* comme affection prédisposante à l'atopie, bien que longtemps suspectée peut désormais être écartée (BARLERIN 1997).



pA : Protéine A

SAS : Super-antigène staphylococcique

Figure n° 13: Entretien de l'inflammation locale par des staphylocoques, d'après (PRELAUD 1998)

χ) Causes environnementales

Une mauvaise hygiène cutanée, une forte pression allergénique du milieu environnant (zones fortement touchées par le pollen d'ambrosie ou maisons riches en acariens...) ou de l'alimentation (par exemple présence d'acariens de stockage en grand nombre dans les aliments) sont suspectés d'être des facteurs favorisant l'apparition de dermatite atopique.

On note pour les chiens comme chez les hommes une nette augmentation des manifestations d'atopie dans les milieux urbains. Chez l'homme le risque d'être sensibilisé et de développer des manifestations d'atopie est majoré de 70% en milieu urbain (CHARPIN 1996).

Cependant cette augmentation ne peut s'expliquer par une action de la pollution car une même étude réalisée dans des villes de l'Europe de l'est, beaucoup plus polluées, montre une fréquence de sensibilisation bien plus basse (BJORSTEN 1994).

Le consensus actuel est d'attribuer cette différence à une hypostimulation du système immunitaire au cours de l'enfance due à une faible pression microbienne, suivie lors du passage à l'âge adulte par une très forte pression allergénique (DIEPGEN 1992; DUPONT 1996; SHIRAKAWA 1997; WUTHRICH 1997).

δ) Autres

La dermatite atopique semble très souvent associée chez le chien avec des troubles comportementaux.

Ceci tendrait à démontrer l'influence de facteurs psychogènes dans l'atopie ou tout du moins dans son déclenchement, notamment par les phénomènes de « dermatite de léchage » participant à atteindre le seuil de déclenchement puis entretenant les lésions de dermatite atopique.

L'infestation par des puces pourrait aussi être une cause favorisant le déclenchement d'une dermatite atopique. En effet de nombreux cliniciens rapportent que les signes cliniques de dermatite atopique apparaissent souvent simultanément avec une infestation par des puces (PRELAUD 1998).

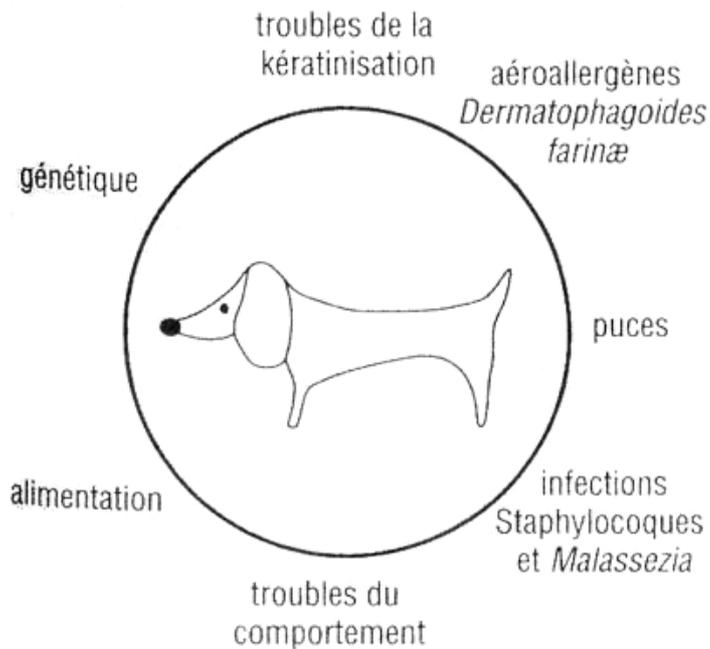


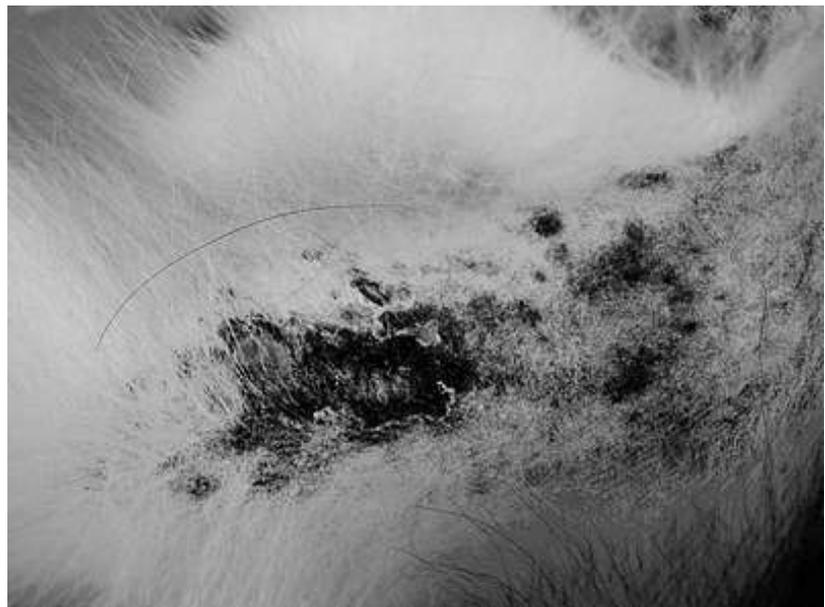
Figure n° 14: Rappel des principaux facteurs favorisant l'apparition de dermatite atopique (PRELAUD 1998)

B. Etude clinique de la dermatite atopique

1. Expression clinique (BARLERIN 1997)

Les critères habituellement retenus comme étant les plus couramment décrits chez le chien atopique sont :

- Prurit :



Photographie N° 3 : Zone alopecée, érythémato-prurigineuse en région de l'aine :

- Erythème interdigité des membres antérieurs :



Photographie N° 4 : Erythème interdigité

- Apparition des symptômes entre six mois et trois ans.
- Erythème péribuccal et/ou de la face interne des pavillons auriculaires. (Avec ou sans otite)



Photographie N° 5 : Erythème et alopecie péribuccaux :



Photographie N° 6 : Otite érythémato-cérumineuse :

- Une anite



Photographie N° 7 : Anite chez un chien atopique

2. Diagnostic

a. Conduite diagnostique générale

Le diagnostic d'allergie repose chez le chien sur une prise de commémoratifs et d'anamnèse et sur un examen clinique minutieux. En effet les examens IDR et les tests de dégranulation ne servent en aucun cas à déterminer si le patient est ou non allergique mais à trouver, une fois le diagnostic d'atopie posé quels sont les allergènes vis-à-vis desquels le patient est sensibilisé (BENSIGNOR 1998).

On s'attachera tout particulièrement au recueil des commémoratifs qui devront être les plus précis possible : On s'intéressera à la provenance de l'animal (animalerie, particulier,...), à son habitat (situation géographique, vie en appartement, en enclos, en chenil...), à son environnement (essences végétales environnantes, couchage sur des zones en béton,...) ainsi qu'à son mode de vie (sorties régulières, alimentation, produits antiparasitaires et shampooings utilisés...).

De même le recueil de l'anamnèse est essentiel : On s'attachera à connaître les antécédents dermatologiques de l'animal, le mode d'apparition du prurit, la présence de lésions précédentes ou suivantes le prurit, la date d'apparition de ce dernier, son évolution au cours de l'année ou sa concordance avec des expositions à un possible allergène, ainsi que sa propension à régresser sous corticoïdes.

Ainsi la survenue d'un prurit saisonnier correspondant à une saison de floraison particulière orientera vers une allergie à un pollen alors qu'un prurit constant sur l'année sera plus en faveur d'un trophoallergène ou d'une allergie aux acariens (BENSIGNOR 1998).

b. Diagnostic d'exclusion

α) Exclusion des origines ectoparasitaires et infectieuses

Le principal signe clinique d'appel d'une allergie chez le chien est le prurit cutané. On comprend dès lors que lors de la démarche diagnostique en allergologie il va être nécessaire d'éliminer les autres causes de prurit afin de pouvoir poser un diagnostic par défaut. Il conviendra donc d'avoir écarté toutes les ectoparasitoses possibles.

Ainsi on s'attachera à rechercher grâce aux raclages et calques cutanés la présence de *Sarcoptes*, de *Cheyletiella*, de *Thrombicula*, de *Demodex* ou de déjections de puces...

On veillera aussi à éliminer les causes infectieuses du prurit telles que les pyodermites et les dermatites à *Malassezia*.

Afin de s'assurer de l'absence de puce, qui sont difficilement décelables, on met en place lors de la première visite une couverture contre les ectoparasites avec un insecticide adapté et on réévalue la clinique après 3-4 semaines.

β) Exclusion des autres origines allergiques

Une fois les causes de prurit ectoparasitaires et infectieuses écartées et en accord avec l'étude de l'anamnèse, des commémoratifs et de la clinique, le diagnostic d'allergie peut être posé.

Chez le chien on décrit quatre syndromes allergiques :

- La dermatite atopique
- La dermatite allergique par piqûre de puces (DAPP)
- Les allergies alimentaires associées à des symptômes cutanés
- Les dermatites allergiques par contact

Ces quatre formes pouvant être retrouvées seules ou combinées chez un même individu (HALLIWELL 1989). En effet il semble que les animaux atopiques présentent plus souvent que les autres une autre dermatose allergique.

L'association entre atopie et allergie alimentaire n'est pas prouvée mais pourrait être comme en médecine humaine relativement fréquente (BENSIGNOR 1998).

L'exclusion d'une DAPP est faite par l'absence de puce, l'absence de dépilation lombaire très caractéristique, mais surtout par l'absence de réponse suite à la mise en place d'une couverture insecticide adaptée : Celle-ci doit être composée d'un topique tuant les puces adultes avant qu'elles aient eu le temps de piquer (par exemple des pyréthrinoïdes pour le chien toutes les 2 à 3 semaines) pour tous les animaux de la maison et d'un traitement pour l'environnement larvicides et adulticides régulièrement.

En l'absence de réponse et après s'être assuré que le propriétaire, qui refuse souvent l'idée que sa maison puisse héberger des puces, à bien observer le traitement alors seulement on pourra exclure l'hypothèse d'une DAPP.

Rq.: Dans le cas où les signes cliniques seraient totalement contrôlés par ce traitement insecticide le praticien pourra justement conclure à une DAPP, cependant il ne devra pas oublier que 80% des chiens présentant une DAPP sont atopiques et auront de grandes probabilités de présenter une dermatite atopique au cours de leur vie (CARLOTTI 1998).

Les dermatites allergiques de contact présentent des zones de prurit localisées aux zones de contact, c'est-à-dire au sternum, abdomen, doigts. Elles surviennent souvent après l'emploi d'un nouveau produit ménager ou lors de changement du lieu de couchage (allergie au béton, à certains plastiques). Leur clinique et leur épidémiologie permettent souvent de les exclure rapidement.

La distinction entre atopie et allergie alimentaire est plus délicate. En effet en théorie la dermatite atopique s'accompagne souvent de symptômes tels que le frottement de la face, une otite erythémato-cérumineuse bilatérale ainsi que par un léchage des doigts mais ceci n'est pas toujours le cas. De plus il se pourrait qu'une partie des dermatites atopiques soient dues à des trophoallergènes comme le laisse supposés la rémission clinique d'une partie des chiens souffrant de dermatite atopique lors de la mise en place d'un régime d'exclusion (cf. I. 3. c).

On doit aussi tout particulièrement s'intéresser au caractère saisonnier et concordant avec les calendriers polliniques locaux qui nous amènera exclure l'hypothèse d'allergie alimentaire. Au contraire un prurit continu ou aggravé lors de la consommation de certains aliments désigne une allergie alimentaire.

Pour distinguer les manifestations cutanées de l'allergie alimentaire et dermatite atopique ou lorsque l'on veut exclure la participation de trophoallergènes dans la dermatite atopique on réalise un régime d'éviction puis une provocation.

Le principe consiste à ne nourrir l'animal testé qu'avec des aliments qu'il n'a jamais mangés avant et contre lesquels il ne peut pas être sensibilisé. On préférera l'utilisation de ration ménagère à base de riz plus une viande peu courante telle que le canard aux croquettes hypoallergéniques qui contiennent diverses sources protéiques non contrôlables ainsi que des additifs et colorants pouvant eux aussi être à l'origine de la sensibilisation (BENSIGNOR 1998).

La durée du régime devra être longue, certains chiens ne répondant qu'après huit à dix semaines de régime, une durée de douze semaines est préconisée (ROSSER 1993).

Le régime d'éviction est considéré comme positif lorsque l'on observe une diminution nette ou une disparition des lésions cutanées ainsi que du prurit. Il convient alors de réaliser la provocation afin de déterminer le ou les trophoallergènes incriminés. Pour cela on va réintroduire un à un les différents aliments de l'ancienne ration au rythme de un tout les dix jours afin de voir lequel déclenche la reprise des symptômes. C'est seulement après une provocation positive que l'on peut confirmer l'implication d'un trophoallergène !

Cependant cette dernière étape de provocation est peu réalisée en pratique car les propriétaires déjà ennuyés par la lourdeur et la longueur du protocole d'exclusion ne souhaitent pas retrouver leur chien avec à nouveau prurit et lésions cutanées !

En absence de réponse à un régime d'éviction correctement mené on pourra alors poser le diagnostic de dermatite atopique et alors seulement rechercher les allergènes en cause aux moyens des tests de diagnostic à notre disposition.

c. Diagnostic en allergologie : détermination des allergènes incriminés

α) Tests IDR

- Principe :

Les intradermo-réactions sont les tests les plus couramment réalisés par les vétérinaires lors de la détermination des allergènes incriminés. La technique la plus standardisée est dont les résultats sont les moins variables selon la race consiste à injecter une quantité donnée de chaque allergène testé en intra-dermique.

Les allergènes employés sont commercialisés sous forme de kits à usage vétérinaire (cf. annexe 2). Il s'agit en fait des mêmes préparations que celles employées en médecine humaine, seul un extrait de corps total de puce ou de salive de puce sont ajoutés. Il conviendra de travailler de préférence avec des extraits standardisés d'allergènes dont l'immunogénicité est constante.(BENSIGNOR 1998)

Les extraits seront conservés au réfrigérateur à + 4°C. Il reviendra à l'utilisateur d'être toujours sûr de la qualité de ces extraits. Nous remarquerons que l'histamine utilisée comme témoin positif ne peut pas être employée pour tester l'état de conservation des allergènes du kit, en effet l'histamine se dégrade beaucoup plus lentement que les protéines formant les épitopes des allergènes.(PRELAUD 1991)

On cherche ainsi à mettre en évidence la présence d'IgE spécifiques des allergènes fixées sur les mastocytes cutanés et leur dégranulation au contact de ceux-ci.

On verra donc apparaître localement au site d'injection une plaque œdémateuse, érythémateuse et prurigineuse dite plaque « ortiée ».

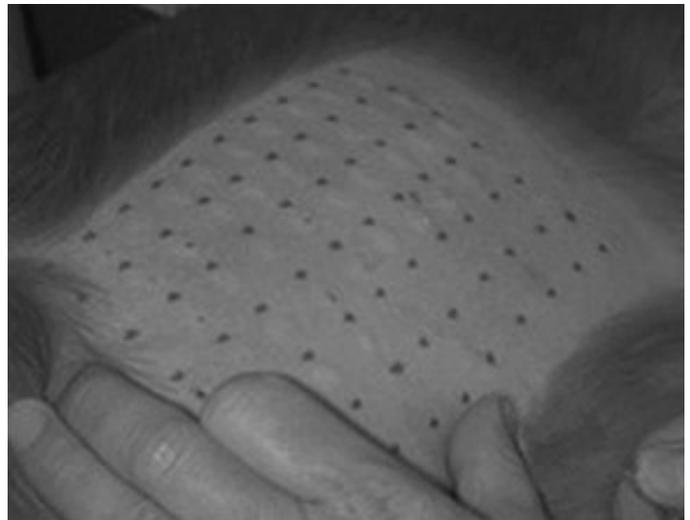
- Réalisation pratique :

L'animal est anesthésié et placé en décubitus latéral sur une table. Un rectangle de peau d'environ 10 cm par 20 cm est tondu sur le thorax dans une zone sans lésions.



Photographie N° 8 : Préparation d'un chien en vue de réaliser des tests IDR

On marque au moyen d'un feutre les sites d'injection des allergènes et des témoins négatif et positif en prenant garde de les numéroter.



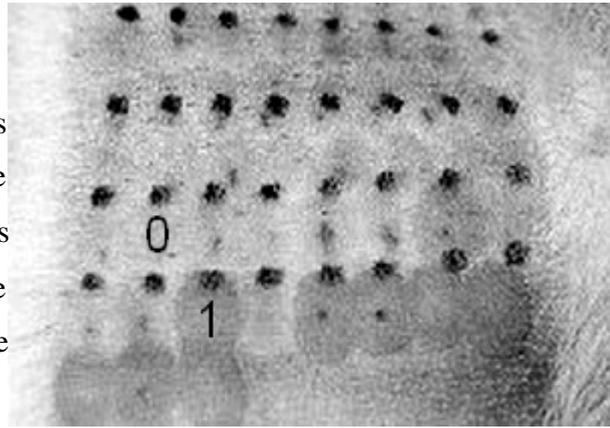
Photographie N° 9 : Repérage des sites d'injection

On injecte sous chaque marque 0.05mL d'allergène en voie intradermique stricte au moyen de seringue à insuline avec aiguille sertie. On prendra soin de bien changer de seringue pour chaque allergène et on repérera l'ordre des allergènes injectés.



Photographie N° 10 : Injection sous-cutanée des allergènes testés

La lecture s'effectuera au bout de 15 minutes de préférence sous une lumière rasante afin de mieux apprécier les réactions aux points d'injections. (On peut noter ci-contre une réaction négative en 0 et une réaction positive en 1).



Photographie N ° 11 : Lecture des tests IDR

- Lecture et seuil de positivité :

La lecture des test IDR se fait quinze minutes après l'injection. (et aussi à quarante – huit heures en ce qui concerne le test d'extraits de puce pour lequel le chien peut développer une sensibilité retardée.)

Étant donné la grande diversité de réaction aussi bien individuelle que raciale constatée et le faible nombre d'étude sur le sujet, la détermination de la positivité d'un test est sujette à caution et le plus souvent subjective : Certains auteurs fixent le seuil de positivité à une papule au site d'injection dont le diamètre est au moins supérieur de cinq millimètres à celle du témoin négatif (STOLPER 1994). D'autres décrètent comme positive toute plaque ortiée au site d'injection dont le diamètre est supérieur à la moyenne de ceux du témoin positif et du témoin négatif (BENSIGNOR 1998).

Le seuil de positivité n'étant pas clairement établi , la sensibilité et la spécificité de ce test dépendent donc de la méthode choisie par l'opérateur pour fixer le seuil et surtout de son expérience (DEBOER 1997).

Les principales erreurs diagnostiques inhérentes à cette méthode sont liées à sa grande sensibilité aux interactions médicamenteuses. Ainsi on devra s'assurer que l'animal n'est pas sous l'action de progestatifs, corticoïdes, ou antihistaminiques lors de la réalisation des IDR. Il en résulterait de très nombreux faux positifs.

Pour indication il convient d'attendre au moins quatre semaines après l'emploi de progestatifs retards ou de corticothérapie massive, plus d'un mois après des corticoïdes retards ou d'astémizole, plus de deux semaines après des antihistaminiques ou une corticothérapie orale brève (BENSIGNOR 1998).

Il convient tout de même de rester prudent quand à l'importance à donner à une IDR positive, en effet 30 à 50 % des chiens sans signes cliniques d'allergie présentent des IDR positives (BOURDEAU 1994).

Lors de la réalisation de tests IDR on s'astreindra à un minimum de contrôle qui se traduira par la réalisation d'un témoin positif constitué par l'injection une solution d'histamine et par celle d'un témoin négatif avec une solution identique à celle employée dans les solutions d'extraits d'allergènes.

Ces deux témoins permettront de limiter les erreurs diagnostiques. Ainsi un témoin négatif « positif » devra alerter sur le caractère particulièrement réactif de la peau (dermographisme) ou sur le caractère trop irritant pour cet individu de la solution contenant les allergènes. Un témoin positif « négatif » devra faire réfléchir sur le mauvais état de conservation des solutions, cependant la réciproque n'est pas vraie (cf. ci-dessus).

β) Dosages des IgE

- Principe (PRELAUD 1998) :

Le principe est ici de réaliser le dosage des IgE circulantes. Pour cela on emploie un antisérum dont les anticorps marqués se fixeront sur les IgE du sérum du malade. Différents types d'antisérums sont utilisés chez le chien :

- Les anti-IgE polyclonaux :

Ce sont les anticorps les plus utilisés en diagnostic. Ils possèdent une très bonne sensibilité mais manquent de spécificité, en effet ils reconnaissent les IgE et aussi des IgG.

- Les anti-IgG polyclonaux :

Ils sont disponibles dans le commerce et dans des kits diagnostiques, ils reconnaissent les IgG mais aussi des IgE. Leur efficacité diagnostique est comparable aux précédents.

- **Les anti-IgE monoclonaux de chien :**

Certains ne reconnaissent que les IgE canines ce qui leur confèrent une excellente spécificité, cependant ils sont beaucoup moins sensibles que les anticorps polyclonaux.

- **Les anti-IgE monoclonaux humains :**

Ils sont comparables aux anti-IgE monoclonaux de chien. On peut cependant augmenter leur sensibilité en réalisant des mélanges d'anticorps monoclonaux.

- **Chaîne α recombinante du Fc ϵ RI de chien :**

La spécificité vis-à-vis des IgE est ici meilleure que celle des anticorps monoclonaux. Cette technique est utilisée dans un test de diagnostic de la Dermatite Allergique par Piqûre de Puces (DAPP).

- Réalisation pratique :

On réalise le prélèvement de sang de l'animal à tester. On récupère son sérum contenant les anticorps IgE à doser, que l'on ajoute au contact de l'allergène (de préférence un extrait brut standardisé) lui-même fixé sur un support.

On rince le support, il ne reste ainsi que les anticorps présentant une affinité pour cet allergène.

On ajoute alors l'antisérum marqué qui va se fixer sur les IgE ayant reconnu l'allergène (cas des antisérums spécifiques) ou sur les IgE et IgG ayant reconnus l'allergène (cas des antisérums peu spécifiques).

Le marquage des anticorps de l'antisérum peut être réalisé par radio-immunologie, on dosera alors la radioactivité résiduelle après un dernier rinçage du support afin d'éliminer les anticorps anti-IgE non fixés.

Il peut aussi faire intervenir des enzymes fixées aux anticorps anti-IgE et qui vont dégrader un substrat ajouté après le dernier rinçage. Cette dernière réaction entraînant une fluorescence ou un changement de couleur du substrat qui seront alors dosés.

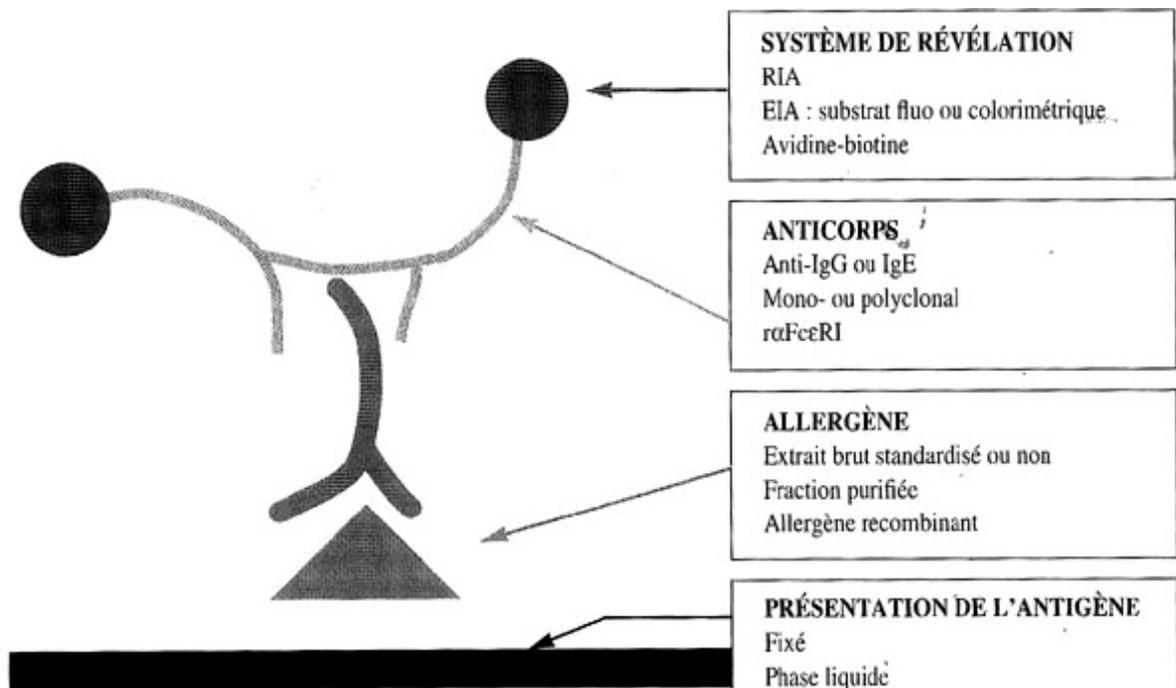


Figure n° 15: Dosage des IgE sériques, d'après (PRELAUD 1998)

- Lecture et seuil de positivité :

Le dosage des IgE spécifiques est donc semi-quantitatif et le résultat est exprimé en unités arbitraires dépendantes de la technique de dosage et du laboratoire. Il convient donc à chaque laboratoire de définir un seuil de positivité pour chaque antigène. Pour cela il conviendrait de disposer de lots suffisants de sérums d'animaux positifs et négatifs pour chaque antigène ce qui est rarement réalisé en pratique (ESCH 1997).

On constate ainsi souvent un seuil de positivité fixé arbitrairement trop bas induisant de nombreux faux positifs (HALLIWELL 1976).

Avec des seuils de positivité correctement fixés on obtient pour les aéroallergènes une sensibilité de 60 à 80 % et une spécificité de 75 à 90 % quelque soit l'antisérum employé.

χ) Tests d'activation des basophiles

- Principe et réalisation pratique (PRELAUD 1998) :

Test d'activation directe des basophiles :

Ce test consiste à recueillir les basophiles du chien à tester à partir d'un prélèvement de sang après enrichissement. On met alors en contact les basophiles avec les différents extraits standardisés d'allergènes à tester.

On peut constater la dégranulation des basophiles ou son absence soit en dosant directement les médiateurs libérés dans le milieu ou en observant la diminution de coloration des basophiles dont les granulations ont été préalablement colorées.

Test d'activation indirecte des basophiles :

Lors de ce test on veut mettre en évidence les IgE circulantes affines d'un allergène donné. Pour cela on recueille le sérum ou le plasma du chien à tester et on le met en contact avec des basophiles ou mastocytes humains ou équins (car disponibles en quantité) « lavés » des immunoglobulines qui pouvaient se trouver à leur surface. Les IgE vont alors se fixer à leur surface. On procède ensuite comme lors du test décrit ci-dessus afin de voir si les basophiles dégranulent lors du contact avec l'extrait purifié d'allergène.

Ce test est plus pratique car il permet de s'affranchir des problèmes liés à l'hémolyse lors du prélèvement ainsi que des difficultés d'acheminement.

- Lecture et seuil de positivité :

Test d'activation directe :

Le résultat est donné en pourcentage maximal de dégranulation comparé à un lot témoin sans allergène. Plus les échantillons contiennent de basophiles et plus une petite

différence entre les lots sera significative et donc plus le seuil de positivité sera bas.(PETIOT 1981)(Valeur usuelle de 40 à 50% chez le chien et le chat).

Ce test donne des résultats concordants avec ceux des IDR dans 75% des cas en ce qui concerne les aéroallergènes et l'allergie aux puces.(PRELAUD 1998)

De même ce test est la seule façon de mettre en évidence certaines allergies telles que les allergies médicamenteuses.(PRELAUD 1990)

Il est aussi plus sensible que les dosages d'IgE spécifiques, il permet de travailler avec tous les antigènes sans avoir eu besoin de les fixer sur support au préalable et enfin il permet de tenir compte de la réactivité supérieure des basophiles et mastocytes des animaux atopiques.(PRELAUD 1998)

Test d'activation indirecte :

L'efficacité diagnostique de ce test est comparable à celle des IDR en ce qui concerne les aéroallergènes.(SAINTE-LAUDY 1996)

Cependant étant donné que l'on ne met plus en évidence la présence de basophiles circulants sensibilisés mais celle d'IgE anti-allergène la sensibilité du test indirect est théoriquement moindre.(PRELAUD 1998)

δ) Valeur diagnostique en fonction de l'allergène incriminé

La valeur diagnostique en fonction de l'allergène incriminé est récapitulée dans un tableau en annexe 3.

- Les acariens :

La valeur prédictive positive associée à une IDR ou à un test de dégranulation est faible car on obtient un résultat positif à *D. farinae* chez 46%(CODNER 1995) à 58%(BOURDEAU 1996) des chiens sains !Ces résultats ont plusieurs causes :Tout d'abord les extraits standardisés ont selon certains auteurs une trop forte concentration les rendant irritants même pour les animaux non atopiques.(CODNER 1995).

Une autre hypothèse est une sensibilisation croisée avec d'autres acariens ectoparasites tels que *Sarcoptes scabiei* et *Otodectes cynotis*. Une étude a même rapportée que 75% des chiens souffrants de gale sarcoptique présentent une IDR positive à *D. farinae*.

Enfin une dernière hypothèse est que de nombreux chiens possèdent des IgE spécifiques de levure du genre *Malassezia* à fort taux, or les extraits d'acariens employés contiennent bien souvent des contamination fongique pouvant expliquer certains faux positifs à *D. farinae* (SCOTT 1995).

On ne note pas ou très peu de sensibilisation croisée avec les acariens de stockage (VAN HAGE HAMSTEN 1987).

- Les extraits de corps d'insectes totaux, de poussière de maison :

Ces extraits ne sont ni purifiés ni standardisés mais sont un mélange de plusieurs allergènes. On devrait donc s'interdire de les utiliser lors de test de recherche d'allergènes.

- Les trophoallergènes :

En pratique courante on ne dispose d'aucune autre méthode pour tester l'hypersensibilité à des trophoallergènes que le régime d'éviction/provocation (cf. C)1c), en effet ceux-ci ne sont pas standardisables pour être testés par tests intradermiques (PRELAUD 1997) et de plus on ne peut pas estimer par avance le niveau de digestion dont ils seront l'objet chez l'individu en question (MONERET-VAUTRIN 1996). Ainsi lors d'essais de trophoallergène par tests intradermiques chez des chiens souffrant de dermatite atopique on c'est rendu compte que 48 % de ceux-ci avaient une ou plusieurs réactions positives à des trophoallergènes, or seul 10 % d'entre eux ont été confirmés comme souffrant d'hypersensibilité à un trophoallergène par la suite (KUNKLE 1992).

Les sensibilisations asymptomatiques sont donc fréquentes et la sensibilisation à un allergène intact ne veut pas dire que l'individu sera sensible aux fractions de l'allergène digéré. A l'inverse un animal pourra être sensibilisé aux produits de la digestion de l'allergène sans l'être à l'allergène intact. Ainsi selon les études ces tests montrent de mauvaises à très mauvaises sensibilité et spécificité (SCOTT 1995).

Le recours à des tests intradermique à base de trophoallergènes n'est donc jamais justifiable en allergologie canine (PRELAUD 1997).

De même les dosages *in vitro* révèlent la présence d'IgE spécifiques mais les sensibilisations asymptomatiques sont trop fréquentes (BOUSQUET 1996; DROUET 1997).

Remarque:

On connaît chez l'homme un cercle vicieux: Lors de sensibilisation à un trophoallergène on constate une augmentation de la perméabilité intestinale induisant une exposition massive aux trophoallergènes chez un individu à terrain allergique favorable, aboutissant souvent à une polysensibilisation.

Chez le chien on a longtemps pensé que ce n'était pas le cas et que ceux-ci n'étaient sensibilisés qu'à un ou deux trophoallergènes (BENSIGNOR 1998). Cependant une étude rapporte que 64 % des chiens souffrants d'allergie alimentaire sont sensibilisés à plus de deux trophoallergènes (JEFFERS 1996).

On peut donc suspecter qu'un tel phénomène soit aussi mis en jeu chez le chien lors de sensibilisation à un trophoallergène.

3. Traitements usuellement employés

Les traitements couramment employés peuvent être classés en 3 catégories : les traitements symptomatiques purs, les traitements des affections prédisposantes, les traitements étiologiques de l'atopie.

a. Traitements symptomatiques purs

α) Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes par leur action bloquante sur la transformation de l'acide arachidonique ont un fort potentiel anti-inflammatoire. Ils sont tout indiqués pour le contrôle des épisodes de prurit et ou d'inflammation locale.

Lors de dermatite atopique on utilise habituellement de la prednisolone ou méthylprednisolone *per os* à la posologie de 0.5 à 1mg/Kg /j pendant 7 jours puis un jour sur deux pendant 7 jours (CARLOTTI 1998).

On évitera l'emploi d'injection de corticoïdes retard qui se révèle inutile et dangereux (CARLOTTI 1985; PRELAUD 1991; PRELAUD 1998).

β) Les topiques anti-séborrhéiques, réhydratants

Ces sprays ont pour effets de limiter la séborrhée ou la déshydratation cutanée. Par leur effet de restauration de la barrière cutanée ils limiteraient donc aussi le passage transcutané des allergènes (CARLOTTI 1998).

χ) Les acides gras essentiels :

En fait ces acides gras essentiels ont pour but de ramener le ratio oméga6/oméga3 alimentaires entre 5 et 10. Il a été établi qu'un rapport compris entre 5 et 10 limite la production cutanée de leukotriènes B à son minimum (VAUGHN 1994).

Cependant la supplémentation en acides gras essentiels sans tenir compte de ceux qu'apporte l'alimentation est pour le moins empirique, et les résultats très variables selon les animaux et les études.

b. Traitements des affections prédisposantes

α) Les antibiotiques

Comme exposé dans la figure sur la page suivante, le simple contrôle des affections prédisposantes ou entretenant la dermatite atopique peut suffire à amener une rémission des symptômes cliniques.

Ainsi on peut essayer de traiter les pyodermites, folliculites et proliférations bactériennes de surface associées aux lésions de dermatite atopique.

On note dans la littérature que 39% des chiens atopiques présentent une régression des lésions de dermatite atopique sous un traitement antibiotique seul. (MUELLER 1996)

Les antibiotiques couramment utilisés sont les céphalexines en prise orale pour une durée de 3 semaines. Ils peuvent être associés avec un shampoing à base de chlorhexidine 3 % deux fois par semaine.

β) Les antimycosiques

De même le contrôle des co-infections par des *Malassezia* qui entretiennent la dermatite atopique peut être réalisé par un traitement de kétofungol. On peut aussi réaliser des shampoings à base de chlorhexidine 3 % deux fois par semaine (à cette concentration la chlorhexidine a aussi une action antifongique).

χ) Les antiparasitaires

Enfin pour éliminer toute intervention d'une DAPP dans l'entretien ou le déclenchement de la dermatite atopique on peut essayer de mettre en place une couverture parasitaire très large et avec des produit avec un fort effet « Knock down » et un traitement de l'environnement (cf. II)B)2)b) diagnostic d'exclusion de la DAPP).

c. Traitements étiologiques de la dermatite atopique

α) Limiter l'exposition aux allergènes incriminés

Bien que très satisfaisant sur le plan intellectuel un tel traitement de la dermatite atopique est souvent difficile à mettre en oeuvre.

En effet il impose de connaître les allergènes incriminés, et la mise en place de moyen de réduction de la pression allergénique est souvent très lourde pour les propriétaires : retrait des moquettes et tapis, emploi de tissus traités anti-acariens, dessiccateurs d'air, pulvérisation de produits acaricides (larvicides et adulticides) pour l'environnement, limiter les sorties au moment des pics polliniques, emploi dans l'habitation d'aspirateurs à filtre HEPA retenant les pollens, spores de moisissures, squames et fractions d'acariens ...

β) Les immuno-modulateurs

L'emploi d' immuno-modulateur tel que la cyclosporine est intéressant lors d'échec des autres traitements, en effet ses effets secondaires lors de traitement au long cours sont bien moindres que ceux des glucocorticoïdes.

Malheureusement son coût relativement élevé dès qu'il s'agit de chien de race moyenne à grande est très vite prohibitif et conduit à réduire son emploi

χ) Les antidépresseurs

On note une amélioration clinique de 20 à 30 % des chiens souffrants de dermatite atopique et traités par des antidépresseurs.(PARADIS 1997)

Les deux classes d'antidépresseurs ayant démontrées leur intérêt clinique dans le traitement de l'atopie sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tel que la fluoxétine et les antidépresseurs tricycliques ayant une action anti-H1 comme l'amitriptyline.

Si on comprend aisément les mécanismes mis en jeu lors d'administration des seconds, le mode d' action des premiers reste pour le moment à l'état de supposition.

δ) Les anti-histaminiques

De nombreuses études ont montré l'efficacité des anti-histaminiques anti H1 dans le contrôle de la dermatite atopique. Ces molécules en limitant l'action de l'histamine sur les récepteurs H1 diminuent les phénomènes inflammatoires locaux dus à la dégranulation mastocytaire. (SCOTT 1988; PARADIS 1991; MILLER 1993; PARADIS 1997)

D'autres molécules agissant plus en amont, comme l'oxatomide, bloquent la mobilisation intracellulaire du calcium, rendant impossible la phase calcium dépendante de la dégranulation mastocytaire, c'est-à-dire la fusion des granules avec la membrane cellulaire rendant l'exocytose de leur contenu impossible. (CARLOTTI 1998; NISHIDA 2005)

La molécule la plus fréquemment utilisée est la chlorphéniramine.

Les antihistaminiques semblent avoir une action synergique avec les corticoïdes et les acides gras essentiels.

Leur efficacité pour la rémission d'au moins 50 % des signes cliniques varie entre 25 et 35 % selon la molécule et l'auteur.

ε) La désensibilisation

C'est sur ce traitement que va porter le reste de ce travail.

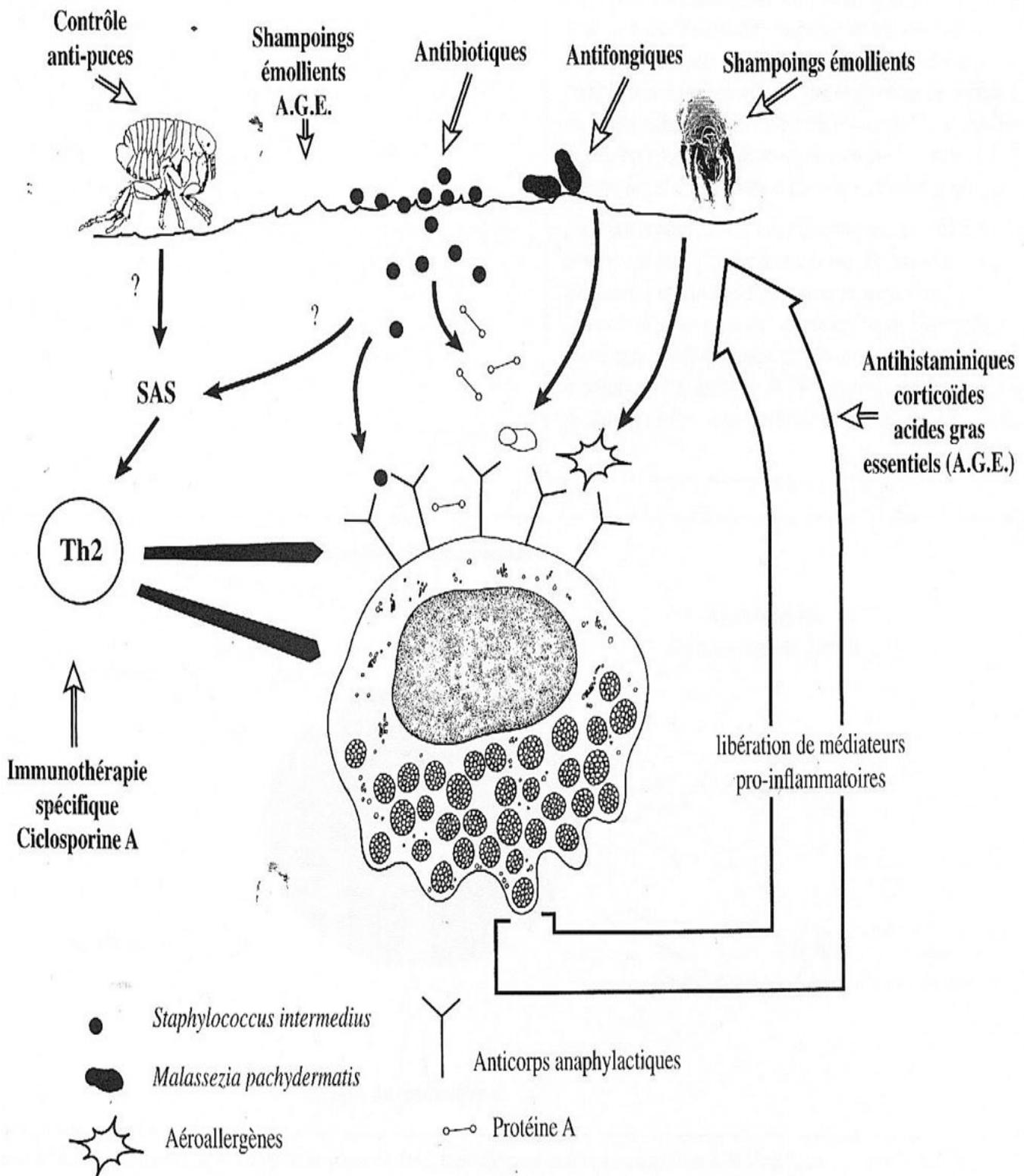
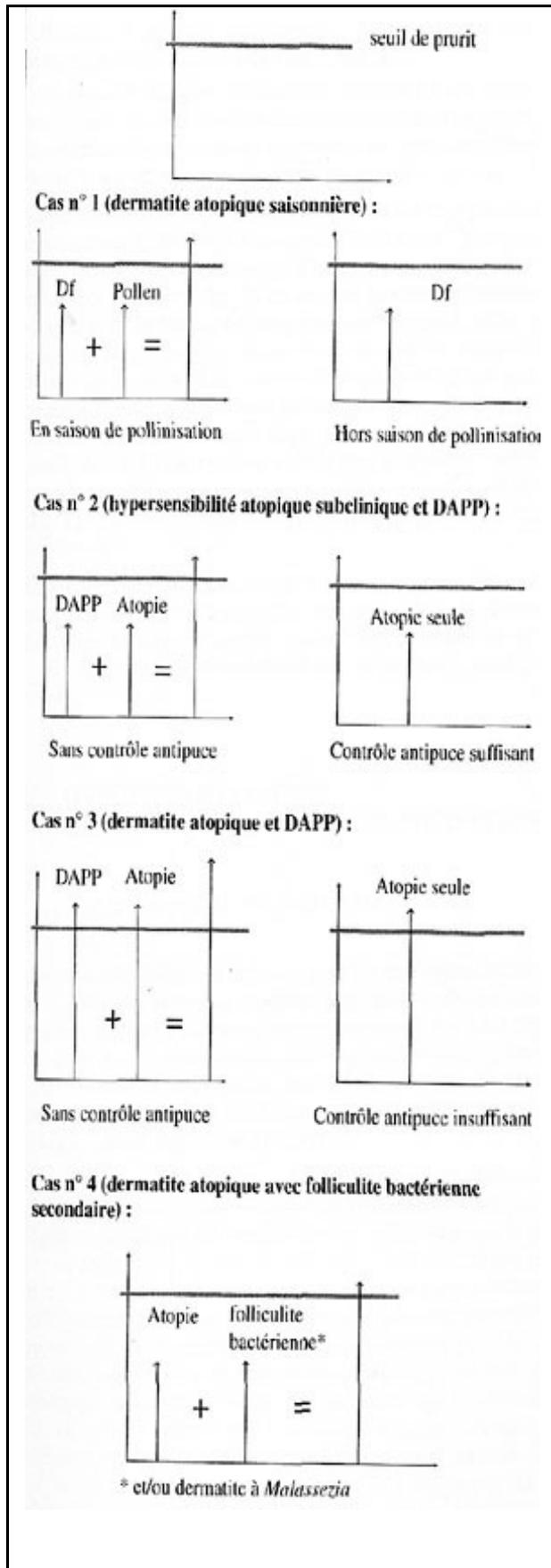


Figure n° 16: Schéma récapitulatif des différents traitements de la dermatite atopique et leur mode d'action (PRELAUD 1998)

4. Choix du plan thérapeutique :



Selon certains auteurs il existerait une valeur seuil d'inflammation locale en dessous duquel le cercle vicieux de la dermatite atopique ne se met pas en place et donc où les phénomènes allergiques mis en jeu restent infracliniques.

Ainsi un animal sensibilisé à deux allergènes pourrait manifester une dermatite atopique lors d'exposition aux 2 allergènes alors qu'il ne présenterait pas de signe clinique lors d'exposition à un seul.

Dans ce cas on comprend mieux l'intérêt des traitements non étiologiques visant à traiter les causes d'inflammations locales favorisant la mise en place et l'entretien de la dermatite atopique : Ci-contre l'exemple illustrant l'intérêt du contrôle de la DAPP dans le contrôle de la dermatite atopique.

Une couverture parasitaire adaptée permettrait donc de supprimer les manifestations cliniques de l'atopie.

Rq. : On peut se demander si de tels cas de dermatite atopique associée à une DAPP ne sont pas à l'origine des dermatites atopiques dues aux puces.

Cependant le traitement des causes favorisantes peut être insuffisant pour contrôler la dermatite dans le cas où l'allergène permet à lui seul d'entraîner l'apparition de dermatite atopique.

Dans ce cas un traitement étiologique (suppression de l'exposition à l'allergène, désensibilisation, immuno-modulateurs, ...) est nécessaire.

De même le contrôle de la surinfection ou co-infection bactérienne ou à *Malassezia* suffirait à amener une rémission clinique des lésions de dermatite atopiques sans pour autant traiter l'atopie.

Tableau N°7 :Sommutation des prurits.d'après

(CARLOTTI 1998)

Lorsque le diagnostic de dermatite atopique est posé il faut s'astreindre à un plan thérapeutique clair et rigoureux. En effet si l'on peut être tenté par gain de temps, par conviction ou par excès d'habitude de mettre en place un traitement de désensibilisation en première intention ou seul, une telle conduite sera le plus souvent vouée à l'échec.

- Il est primordial dans un premier temps d'assurer le contrôle des affections prédisposantes et secondaires entretenant l'inflammation cutanée(CARLOTTI 1998). Ainsi les folliculites bactériennes ou pyodermites superficielles seront toujours contrôlées par un traitement antibiotique avant tout essai de traitement spécifique de la dermatite atopique (cf.ci-dessus). On s'astreindra aussi à traiter les proliférations de *Malassezia* au moyen d'antifongiques et d'améliorer l'état de la peau avec des topiques anti-séborrhéiques ou réhydratants.

- Le deuxième temps de la démarche thérapeutique doit être la mise en place d'une couverture antiparasitaire efficace adaptée, *ad vitam eternam* de tous les animaux du propriétaire(CARLOTTI 1998). Le vétérinaire praticien doit alors faire montre d'une grande rigueur afin de persuader le client du bien fondé de ce traitement et de s'assurer une observance convenable. Les protocoles de traitement de l'habitat et des animaux ainsi que les molécules utilisables doivent faire l'objet d'une ordonnance claire.

Si ces deux mesures suffisent à contrôler les signes cliniques de dermatite atopique ou si l'animal n'est sujet qu'à quelques crises annuelles, il est préférable de laisser le chien sous ces mesures hygiéniques et sous couverture insecticides seules. Les crises cliniques seront alors traitées par injection de corticoïdes non retard avec si nécessaire corticothérapie orale durant une semaine (cf. ci-dessus). Il est important de correctement expliquer et rappeler qu'un animal qui ne présente plus de signes dermatologiques reste cependant atopique et que l'observance stricte des mesures citées ci-dessus permet de limiter le nombre de périodes cliniques (CARLOTTI 1998).

Lorsque aucune amélioration notable n'est notée ou que les crises de dermatite atopique deviennent plus nombreuses, alors seulement les traitements étiologiques doivent être envisagés, après avoir expliqué les limites et contraintes de chacun et que le propriétaire les aient bien comprises.

Malheureusement l'appréciation de l'évolution clinique repose trop souvent sur le seul ressenti du propriétaire et c'est à partir de ce seul critère subjectif qu'est prise la décision d'engager ou non ce type de thérapeutique.

Afin de rationaliser sa démarche diagnostique le praticien se doit donc de réaliser lors de chaque visite des photos des lésions, un score clinique selon un barème préétabli et de demander aux clients de donner un nombre sur une échelle de 10 représentant le niveau de prurit de son chien.

La désensibilisation

II. La désensibilisation

A. Principe

1. Historique et principe

L'immunothérapie est employée en médecine humaine dans le traitement des allergies respiratoires depuis le début du siècle dernier. Son application dans le cadre du traitement de la dermatite atopique canine date des années 1940.

La désensibilisation consiste en l'administration du ou des allergènes pour lesquels le chien est sensibilisé dans le but de diminuer les manifestations cliniques de son allergie lors d'une prochaine rencontre avec l'allergène. Ces administrations sont très rapprochées et à doses croissantes en début de traitement, « phase d'attaque », puis s'espacent et restent de quantité constante par la suite, « phase d'entretien ».

En médecine vétérinaire la seule voie d'administration utilisée est la voie sous-cutanée contrairement à la médecine humaine où des voies intra nasales, sublinguales,... ont été testées.

Le mode d'action de la désensibilisation n'est pas parfaitement connu cependant deux théories sont couramment admises comme probablement impliquées dans le déroulement de la désensibilisation : Il s'agit d'une part de la théorie des anticorps bloquants et d'autre part de la théorie du rééquilibrage de la réponse immunitaire Th1/Th2.

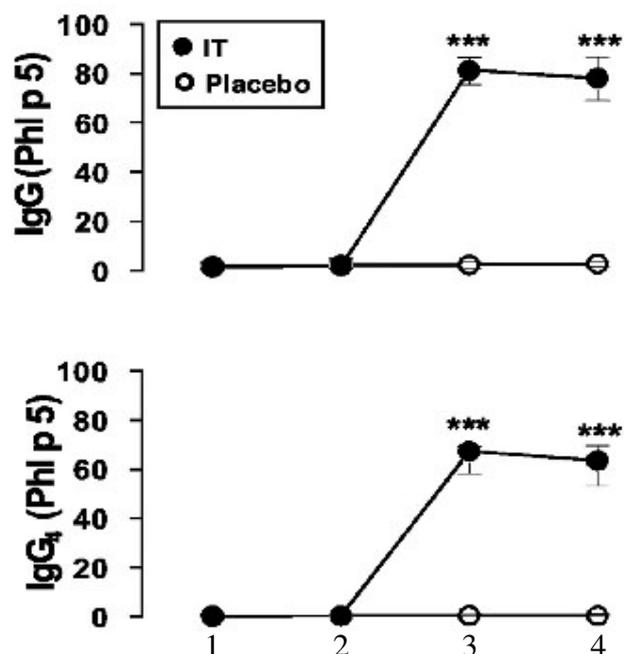
2. Théorie des anticorps bloquants

La première théorie avancée pour expliquer le phénomène de désensibilisation fut « la théorie des anticorps bloquants ». Elle se basait sur les observations de Cooke en 1935 qui s'était aperçu que la transfusion de sang d'un patient allergique traité par désensibilisation à un patient souffrant de la même allergie non traitée entraînait chez ce dernier une diminution

des symptômes. Ce facteur sérique permettant de bloquer les phénomènes allergiques sera identifié comme étant des IgG spécifiques de l'allergène .(LOVELESS 1940)

Les multiples injections d'antigènes réalisées lors du protocole de désensibilisation auraient pour conséquence d'augmenter le taux d'IgG contre cet antigène et ainsi de le neutraliser avant que ce dernier ne se combine aux IgE.

On observe effectivement une augmentation des IgG sériques spécifiques de l'allergène, et tout particulièrement des IgG4 (GIESSEN 1976) qui représentent jusqu'à 50% des IgG sériques contre moins de 5% normalement.(CHARPIN 1986).



- 1 : après la saison pollinique, avant désensibilisation
- 2 : durant la saison pollinique, avant désensibilisation
- 3 : après la saison pollinique, après désensibilisation
- 4 : durant la saison pollinique, après désensibilisation

Figure n° 17: Variation du taux sérique d'IgG et d'IgG4 spécifiques de *Phleum pratense* après deux ans de désensibilisation chez des patients humains (NOURI-ARIA 2004)

On observe aussi une augmentation des IgG et des IgA spécifiques à la surface des muqueuses, ceux ci constitueraient une première barrière en neutralisant l'allergène avant sa pénétration.(PLATTS-MILLS 1976)

En médecine humaine des études ont montré une association significative entre le taux d'anticorps bloquants circulants et l'évolution clinique de l'allergie (LICHTENSTEIN 1973; NOURI-ARIA 2004). De plus une étude a démontré que les sérums des patients traités par désensibilisation inhibaient la formation de complexe IgE spécifiques / allergène sur les récepteurs membranaires CD23, interdisant ainsi l'activation des lymphocytes concernés.

La différence d'inhibition entre les sérums de patients désensibilisés et des patients non désensibilisés étant extrêmement significative ($p=0.0001$).

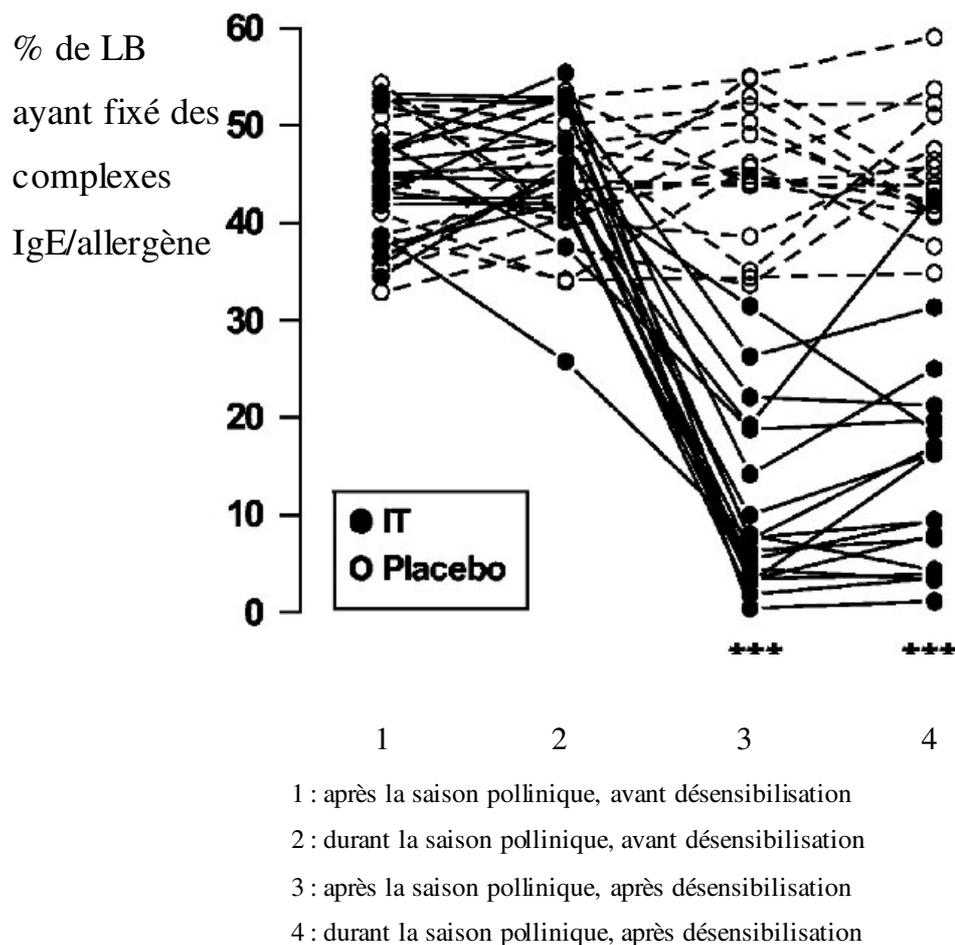
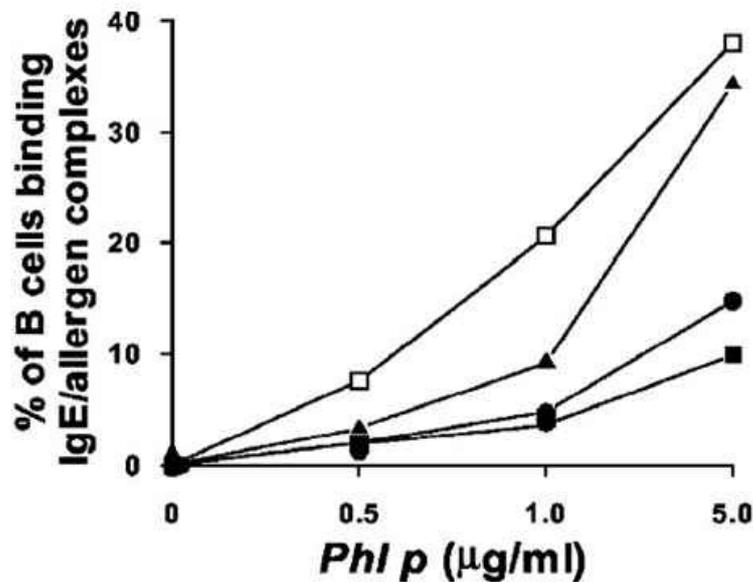


Figure n° 18: Evolution du pourcentage de lymphocytes B ayant fixé des complexes IgE/allergène sur leurs récepteurs CD 23 avant et après un traitement de désensibilisation ou un traitement placebo (NOURI-ARIA 2004)

Afin de préciser à quels composants du sérum était dû cette action inhibitrice la même expérience a été reconduite avec différentes fractions du sérum de patients désensibilisés, séparées par chromatographie d'affinité.

Les résultats sont reproduits ci-dessous :



- IgE serum
● IgE serum + IgG4 fraction
■ IgE serum + IT serum
▲ IgE serum + IT (IgG4 depl.)

Figure n° 19: Pourcentage d'inhibition obtenu selon les fractions du sérum employées (NOURI-ARIA 2004)

On constate clairement que la fraction IgG4 possède à elle seule une action inhibitrice comparable à celle du sérum total, et que le sérum de patients désensibilisés privé de la fraction IgG4 ne possède presque plus d'action inhibitrice.

L'action inhibitrice de la formation de complexe IgE/allergène peut donc être attribuée quasi-exclusivement aux IgG4 (le résidu d'action inhibitrice du sérum déléché de la fraction IgG4 pourrait être attribué à l'action d'autres immunoglobulines notamment des autres IgG).

Cette étude montre de plus que parmi les patients désensibilisés, ceux dont les sérums présentent les plus forts pourcentages d'inhibition ont une réponse clinique significativement

meilleure ($p=0.058$) que ceux dont le sérum inhibe moins la formation/fixation des complexes IgE/allergène sur les CD23.

Ainsi l'action des anticorps bloquants est désormais communément admise en allergologie humaine cependant cette voie d'action n'a jamais pu être prouvée en médecine vétérinaire et si l'on constate effectivement une augmentation du taux IgG sériques contre l'antigène impliqué dans les 6 premiers mois de désensibilisation celui-ci varie ensuite sans corrélation avec la clinique.(CARLOTTI 1996).

3. Théorie du rééquilibrage de la réponse Th1/Th2

D'après les données apportées par les études réalisées en médecine humaine, on suppose qu'une exposition répétée à un allergène favoriserait le recrutement de lymphocytes Th1 au détriment des lymphocytes Th2.

De plus la synthèse de cytokines ayant une action promotrice Th1 telle que l' IFN γ serait favorisée. On aurait au final une augmentation du rapport cytokines pro-Th1 par rapport aux cytokines pro-Th2, favorisant le rééquilibrage de la réponse immunitaire vers une réponse de type Th1, car comme nous l'avons vu dans l'étude de la pathogénie de la dermatite atopique celle-ci est initialement due à une trop forte réponse Th2.

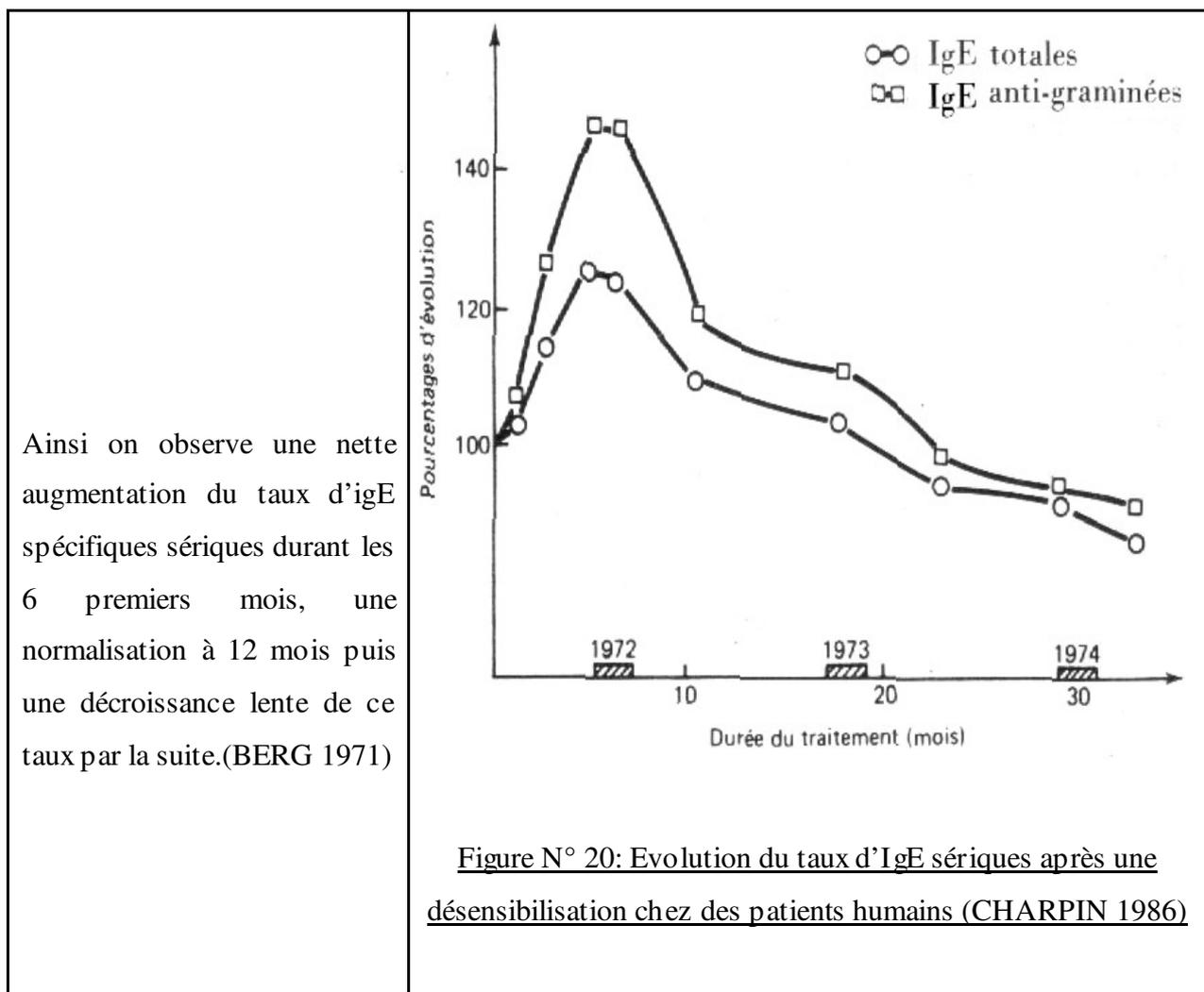
On note aussi que l' IFN γ a une action qui neutralise l'effet de l' IL 4, cette dernière favorisant la synthèse d' IgE.

La désensibilisation augmente aussi la synthèse d' IL 10 par les lymphocytes régulateurs.

4. Bilan

En conclusion, on observe :

- Une diminution du taux d'IgE spécifiques sériques :



Cependant ce taux d'IgE sériques même diminué reste selon les auteurs largement suffisant pour saturer fonctionnellement basophiles et mastocytes (LICHTENSTEIN 1977) ; et ce d'autant plus que la désensibilisation ne semble pas modifier l'affinité des anticorps.(AHLSTEDT 1977)

Cette seule diminution du taux d'IgE ne peut donc pas expliquer seule l'amélioration clinique constatée durant les deux premières années de traitement. Cependant la possibilité

d'une diminution suffisante pour être cliniquement efficace du taux d'IgE sériques après plusieurs années de traitement ne peut être écartée.(CHARPIN 1986)

- Une modification de la réactivité des mastocytes, basophiles et éosinophiles :

Sous l'action de l' IL 10, les mastocytes des patients traités par désensibilisation sont moins facilement activés lors du contact avec l'allergène. Ainsi une étude réalisée en médecine humaine rapporte qu'il faut une quantité de pollen plus importante après désensibilisation pour obtenir la dégranulation mastocytaire, et lors des dégranulations la quantité de médiateurs libérés est moins élevée.(NORMAN 1985)

Il en va de même pour la libération des médiateurs des éosinophiles et des neutrophiles.

Enfin les lymphocytes T et B reconnaissant cet allergène sont beaucoup moins facilement activés à son contact et leur réaction est plus limitée.(BROSTOFF 1969; EVANS 1976)

- Une modification de la réactivité cellulaire lymphocytaire :

Dans une étude réalisée en médecine humaine, publiée en 1998, Majori et coll. ont rapportés que les patients traités par désensibilisation présentent une diminution très significative ($p=0.008$) du nombre de récepteurs CD 23 à la surface de leurs lymphocytes B (MAJORI 1998). Or comme nous l'avons vu lors de l'étude de la pathogénie de la dermatite atopique, une expression exacerbée des récepteurs CD23 des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigènes est en partie responsable de l'hyperréactivité cellulaire lors de l'exposition à un allergène.

Cette étude rapporte aussi une diminution très significative du nombre de lymphocytes T CD4+ ($p=0.002$) et CD8+ ($p=0.005$) exprimant les marqueurs d'activation CD25 et HLA-DR. Les auteurs notent que vu que cette baisse de pourcentage de CD4+ et CD8+ ne s'accompagne pas d'une variation du nombre de ces cellules, il est fort probable que la désensibilisation ait agi en faisant perdre leur statut activé à ces cellules.(MAJORI 1998)

En conséquence les lymphocytes B voient leur fonction de présentation d'antigènes inhibée et les lymphocytes sont activés pour des concentrations supérieures en allergène. De plus les lymphocytes T CD4+ et CD8+ déjà activés retrouvent leur statut inactivé.

Tableau n° 8: Variation des récepteurs à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+ sériques avant, après désensibilisation et dans un groupe témoin, d'après (MAJORI 1998)

	CD3	CD4	CD8	CD19	CD23	CD4/ CD25	CD4/ HLA- DR	CD8/ CD25	CD8/ HLA- DR
Avant désens. (A)									
Moyenne	73,4	38,1	34,5	12,3	9,3	2,9	1,95	0,2	2,85
Intervalle à 95%	70,1-82,6	30,2-55,6	22,2-46,9	5,5-22,1	3,6-16,2	1,9-4,5	1,2-3,0	0-1,3	0,5-8,6
Après désens. (B)									
Moyenne	73,2	35,9	37,2	9,6	7,1	1,0	1,75	0,1	2,2
Intervalle à 95%	59,9-79,4	30,7-55,5	22,4-46,0	4,6-14,6	3,6-10,8	0,6-1,8	0,7-2,5	0-0,9	0,6-3,8
Contrôles (C)									
Moyenne	72,2	42,0	32,1	9,6	8,6	2,8	1,9	0,2	2,9
Intervalle à 95%	53,3-87,8	27,4-67,0	30,5-55,9	2,9-19,9	2,0-15,4	0,7-4,8	1,2-3,7	0,1-0,7	1,3-7,0
A versus B	NS	NS	NS	NS	P=0,008	p=0,002	p=0,005	p=0,01	p=0,03
A versus C	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
B versus C	NS	NS	NS	NS	P=0,05	p=0,001	p=0,01	p=0,05	p=0,05

- Une augmentation de la sécrétion d' IL 10 :

La désensibilisation augmente aussi la synthèse d' IL 10 par les lymphocytes régulateurs. Cette IL 10 va inhiber la synthèse d'IgE, l'activation des mastocytes, l'exocytose d'histamine et de leukotriènes, ainsi que la synthèse des médiateurs produits par les neutrophiles et éosinophiles.

Le rôle des lymphocytes régulateurs via la sécrétion d' IL 10 dans le mécanisme de la désensibilisation a été longtemps soupçonné. Une étude récente (NOURI-ARIA 2004) a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la production d'IL 10 chez les patients sous traitement de désensibilisation par rapport aux individus atopiques (p=0.01) et normaux (p=0.001).

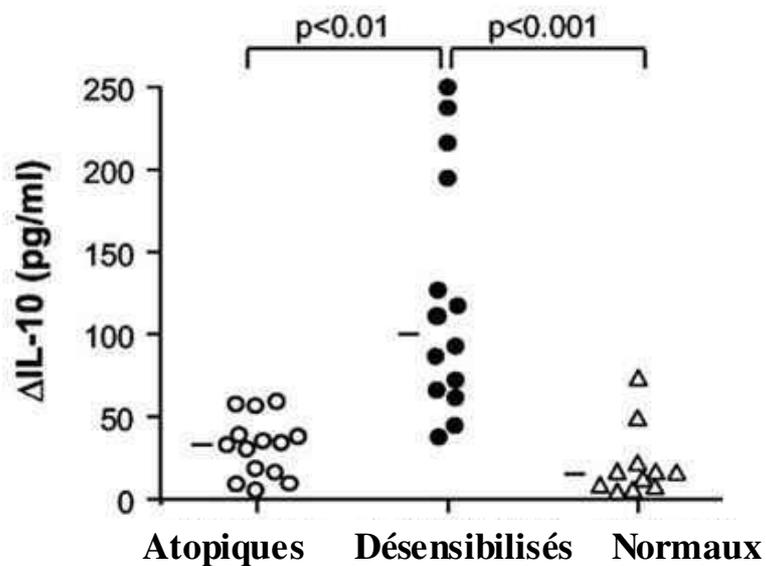


Figure n° 21: Variation de la production d'IL 10 après 2 ans de traitement de désensibilisation (NOURI-ARIA 2004)

Il est de nos jours couramment admis que la désensibilisation met en jeu à la fois les anticorps bloquants ainsi que l'ensemble des modifications découlant du rééquilibrage de la réaction Th1/Th2, c'est-à-dire la diminution du taux d'IgE sériques spécifiques, la diminution de réactivité des lymphocytes, éosinophiles, mastocytes et basophiles (NOURI-ARIA 2004).

Expositions répétées à l'allergène

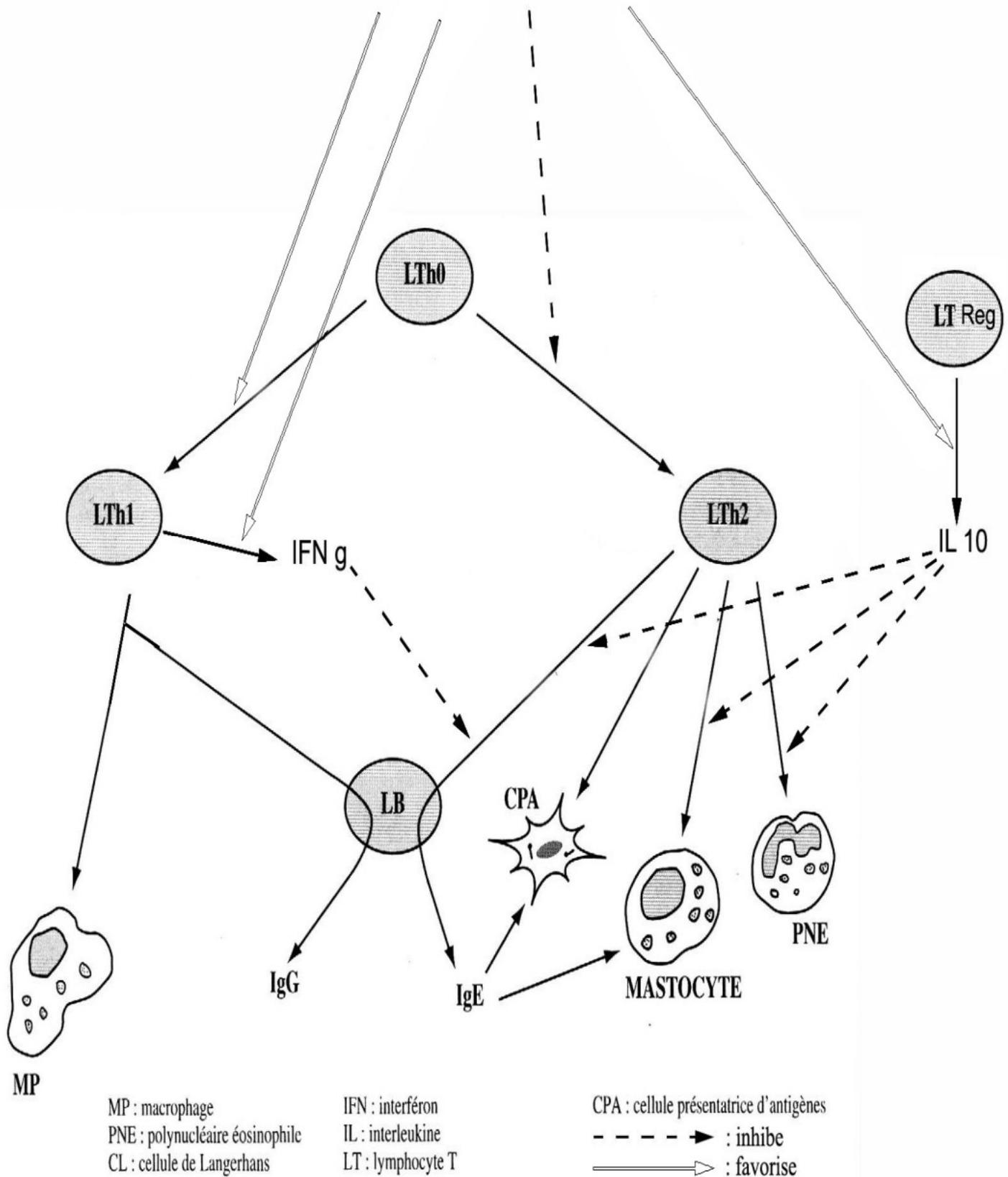


Figure n° 22: Effet de stimulations allergéniques répétées sur l'orientation Th1/Th2 de la réponse immunitaire. d'après (TIZARD 2004)

B. Mise en œuvre

1. Les différents types d'extraits employés

a. Allergènes en phase aqueuse (PROST 2000)

Ce type d'extrait est en fait une solution aqueuse contenant l'extrait purifié d'allergène. Elle se présente couramment sous la forme de trois flacons de concentrations croissantes pour réaliser la phase d'attaque. Ils se conservent au réfrigérateur entre +2 et +8 °C. Ce type d'allergène est celui qui est le plus couramment utilisé par les vétérinaires américains.

Cependant les extraits d'allergènes en phase aqueuse présentent l'inconvénient de très mal se conserver et leur date de péremption est courte.

b. Extraits retards (PROST 2000)

En France les vétérinaires emploient des « extraits retards ». Ceux-ci sont en fait des extraits d'allergènes adsorbés sur hydroxyde d'aluminium ou sur un gel préformé de phosphate de calcium.

Ils se présentent sous la forme de flacons d'une seule concentration, ils se gardent aussi au réfrigérateur entre +2 et +8 °C, mais ils sont stables durant un an.

Si les extraits adsorbés sur hydroxyde d'aluminium sont les plus fréquemment utilisés ils peuvent cependant induire une réaction locale nodulaire plus ou moins douloureuse auquel cas il conviendra de changer de type d'extrait.

Les extraits sur gel de phosphate de calcium ne causent pas ce type de réactions locales au site d'injection.

Ces extraits retards présentent une efficacité semblable au extraits aqueux avec une durée de vie plus grande dans l'organisme ce qui permet d'espacer les injections. (cf. les différents protocoles ci-dessous).

2. Protocoles de désensibilisation

a. Protocoles classiques

Le principe du protocole de désensibilisation consiste à injecter par voie sous-cutanée une quantité croissante d'extraits standardisés d'allergènes durant la phase d'attaque. Puis durant la phase d'entretien on injectera régulièrement une dose égale à celle injectée en fin de la phase d'attaque.

Cette phase d'entretien sera poursuivie à vie (PRELAUD 2002) si elle est efficace car la majorité des auteurs considèrent que les économies réalisées lors de l'arrêt du traitement sont inférieures au coût engendré par la reprise d'une phase d'attaque en cas de rechute. Ainsi de nombreux auteurs préfèrent espacer un peu plus les injections en phase d'entretien (toutes les six à huit semaines) plutôt qu'un arrêt du traitement et le risque de récurrence.(MARIGNAC 2002).

Tableau n° 9: Exemple de protocole type avec extrait d'allergène retard (PRELAUD 2002)

Semaines	Flacon	Dose en mL
1	10 IR/mL	0.05
2	10 IR/mL	0.1
3	10 IR/mL	0.2
4	10 IR/mL	0.4
5	10 IR/mL	0.8
6	10 IR/mL	1
7	10 IR/mL	1
8	10 IR/mL	1
Puis toutes les 2 à 4 semaines	10 IR/mL	1

Tableau n° 10: Exemple de protocole type avec extrait d'allergène en phase aqueuse
(CARLOTTI 1998)

Jour	Flacon	Dose en mL
0	100 PNU/mL	0.1
2	100 PNU/mL	0.2
4	100 PNU/mL	0.4
6	100 PNU/mL	0.8
8	100 PNU/mL	1.0
10	1000 PNU/mL	0.1
12	1000 PNU/mL	0.2
14	1000 PNU/mL	0.4
16	1000 PNU/mL	0.8
18	1000 PNU/mL	1.0
20	10 000 PNU/mL	0.1
22	10 000 PNU/mL	0.2
24	10 000 PNU/mL	0.4
26	10 000 PNU/mL	0.8
28	10 000 PNU/mL	1.0
38	10 000 PNU/mL	1.0
48	10 000 PNU/mL	1.0
68	10 000 PNU/mL	1.0
88	10 000 PNU/mL	1.0
108	10 000 PNU/mL	1.0
128	10 000 PNU/mL	1.0
148	10 000 PNU/mL	1.0
168	10 000 PNU/mL	1.0

b. Contraintes et limites des protocoles classiques

Les limites d'un tel protocole sont nombreuses, outre son efficacité à laquelle nous consacrerons la troisième partie, les inconvénients pratiques sont:

- Le coût :

En effet le protocole de désensibilisation pour un chien coûte au propriétaire 120 € le premier semestre puis 100 € les semestres suivants et ce uniquement pour l'achat des allergènes.

- La motivation des propriétaires et du praticien :

Ainsi, peu de protocoles de désensibilisation sont conduits à leur terme. Nous remarquerons tout d'abord le caractère contraignant du protocole, les propriétaires devant passer toutes les semaines durant huit semaines puis tous les mois chez leur vétérinaire.

En France dans la majorité des cas, et si le propriétaire y consent, les injections sont réalisées par ce dernier. Ceci étant permis par la simplicité du geste technique et surtout par la rareté des chocs anaphylactiques lors des injections (MARIGNAC 2002).

Si à première vue cette solution permet de réduire les coûts et les contraintes du protocole, elle pose un grave problème de suivi et c'est donc au moment où il faut recommander les flacons d'allergène que les propriétaires décident d'arrêter la désensibilisation. (MARIGNAC 2002)

- Effets secondaires indésirables :

Il est important de noter que dans l'espèce canine très peu d'effets secondaires systémiques graves ont été constatés contrairement à ceux rencontrés en médecine humaine (MARIGNAC 2002). Les complications sérieuses sont rares et concernent moins de un chien traités sur cent (DEBOER 1989; HALLIWELL 1991).

Les chocs anaphylactiques sont plus fréquents lors des premiers mois du protocole, et sont toujours précédés lors des injections précédentes de signes tels que des poussées d'urticaire et des angiodèmes (GRIFFIN 1993). Ceux-ci apparaissent dans les trente minutes suivant l'injection .

Il conviendra donc de bien surveiller l'animal dans les trente minutes suivant l'injection et de rechercher des signes précurseurs d'un choc systémique tels que de l'abattement, des borborygmes plus marqués, une sialorrhée, des vomissements, diarrhées, des mictions non contrôlées, une faiblesse musculaire (SAEVIK 2000).

Cependant des effets secondaires bénins sont le plus souvent rapportés par les auteurs et ils toucheraient jusqu'à 9.3% des chiens traités par désensibilisation (SAEVIK 2000).

L'effet secondaire le plus décrit dans la littérature est une aggravation du prurit et des lésions cutanées dans les douze à quarante-huit heures suivant une injection d'allergènes.

Des granulomes inflammatoires peuvent aussi apparaître comme nous l'avons vu plus haut au site d'injection d'allergènes adsorbés sur hydroxyde d'alumine (REEDY 1997).

C'est pour limiter tous ces désagréments que le protocole de désensibilisation doit faire l'objet d'un suivi et d'une adaptation au cas par cas.

c. « Rush therapy »

La « Rush therapy » est en fait un protocole de désensibilisation classique mais dont la phase d'attaque est concentrée sur une durée de un à trois jours (PRELAUD 2002).

- Circonstances d'application :

La rush therapy est principalement utilisée dans le cas d'allergie aux venins d'hyménoptères.

Remarque : Il convient de noter que les piqûres d'hyménoptères sont rarement la cause d'allergie ou d'accident anaphylactique en médecine vétérinaire, Prélaud indique que cette rareté de cas cliniques pourrait aussi tenir au fait que le diagnostic d'allergie au venin d'hyménoptère est rarement établi par les vétérinaires praticiens (PRELAUD 1996). Les conséquences des piqûres se limitent le plus souvent à une réaction œdémateuse localisée.

Cette désensibilisation accélérée a aussi été testée dans le cas d'allergie aux aéroallergènes avec de moins bons résultats : Elle est utilisée dans les cas de fortes réactions du chien lors de la deuxième ou troisième injection lors d'un protocole classique : on hospitalise alors l'animal et on réalise les injections toutes les demi-heures (cf. ci-dessous).

- Déroulement du protocole :

De nombreux protocoles sont cités dans la littérature, la principale différence résidant dans la durée de la phase d'attaque qui peut durer de six heures à quelques jours. Tous ces protocoles utilisent des dilutions dans du soluté physiologique phénolé à 0.4% d'extraits standardisés.

On prendra en exemple le protocole préconisé par Prélaud (PRELAUD 1996) et celui proposé par Prost (PROST 2000) :

Protocole de désensibilisation accélérée avec une phase d'attaque de six heures (PRELAUD 1996) :

On hospitalise l'animal une journée. Les injections se succéderont toutes les demi-heures, en doublant chaque fois la quantité d'allergène injectée, de manière à ce que la dose d'entretien soit injectée à la sixième heure.

L'animal sera gardé trois heures supplémentaires en observation puis rendu à ces propriétaires. Cette dose d'entretien est ensuite injectée tous les mois.

Protocole de désensibilisation semi-accelérée avec une phase d'induction de 21 jours (PROST 2000) :

La phase d'attaque dure ici 21 jours : On injecte chaque jour durant 21 jours une dose croissante d'allergène afin d'atteindre la dose d'entretien le 21^{ème} jour puis on procède comme dans un protocole classique.

- Avantages et inconvénients :

La rush therapy a l'avantage d'être beaucoup moins contraignante pour les propriétaires qui n'ont plus à se soucier de la phase d'attaque.

Son efficacité est difficile à évaluer aux vues du faible nombre de cas rapportés dans la littérature mais selon les auteurs elle pourrait être comparable (pour le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères) à celle rencontrée en médecine humaine. En effet en médecine humaine des protocoles accélérés de désensibilisation aux venins d'hyménoptères sur quatre jours ou semi accélérés sur 50 jours donnent d'excellents résultats avec une efficacité supérieure à 90%.

Dans le cas de la rush therapy menée avec des aéroallergènes les avantages sont principalement de limiter les effets délétères du protocole classique en limitant dans le temps les rechutes prurigineuses pouvant faire suite aux injections et de simplifier le protocole. Il est à noter que dans ce cas on n'accélère pas l'apparition de la rémission clinique (PRELAUD 1996).

3. Suivi au long cours et adaptation du protocole

Lorsque c'est le vétérinaire qui procède aux injections il est important que celui-ci adapte le protocole à chaque cas :

Il conviendra à chaque visite d'évaluer la modification des symptômes cliniques. Ainsi en présence de chiens dont le prurit augmente de manière continue malgré une désensibilisation menée pendant au moins six mois on veillera à diminuer les doses d'allergènes injectées (ROSSER 1998). Le cas échéant le praticien mettra en place en parallèle un traitement topique à base de shampooings antibactériens, antifongiques, réhydratants et/ou apaisants.

De même lors d'aggravations des symptômes pendant la phase d'attaque on pourra passer à une désensibilisation accélérée ou « Rush therapy ». On essaiera enfin de limiter la dose maximale à 50 % de la dose préconisée sur les animaux de petite taille (PRELAUD 2002).

Lors d'une rechute ponctuelle d'un animal suivant une désensibilisation, un traitement contre les complications infectieuses bactériennes et fongiques devra être mis en place, accompagné si nécessaire d'une corticothérapie de courte durée. Le rôle néfaste de cette dernière sur la réussite de la désensibilisation n'est pas prouvé (PRELAUD 2002).

On veillera cependant à ne pas instaurer de corticothérapie longue durée ne serait-ce que pour éviter les effets généraux délétères de ce type de traitement.

Un traitement à la cyclosporine peut être réalisé en parallèle à la désensibilisation sans qu'il nuise aux doses indiquées (5 mg/Kg/j ou 2j) à la mise en place du phénomène de désensibilisation (PRELAUD 2002). Cependant aux vues du prix des deux traitements cette association n'est jamais réalisée en pratique.

Dans tous les cas il convient de convaincre le propriétaire de la nécessité de poursuivre les mesures d'éviction allergénique et surtout de poursuivre scrupuleusement la couverture insecticide mise en place et ce même en cas de guérison clinique de l'animal (CARLOTTI 1998). Ceci est essentiel pour limiter les risques de rechutes mais aussi de polysensibilisation : En effet un tiers des chiens atopiques primitivement non sensibles à la puce le deviendront au cours de leur vie. (CARLOTTI 1998)

En cas d'absence de réponse clinique significative après au moins douze mois de traitement, la désensibilisation sera arrêtée et un traitement palliatif à base de cyclosporine pourra être proposé.

C. Résultats des études

1. Efficacité moyenne

Comme nous l'avons vu avant, le traitement de désensibilisation en médecine vétérinaire est employé exclusivement dans le cadre du traitement de la dermatite atopique.

a. Etudes ouvertes

Ces études intègrent au fur et à mesure les animaux traités souvent par plusieurs praticiens différents.

Elles souffrent de très nombreux défauts : En effet des animaux traités à plusieurs années d'intervalle et avec des protocoles différents sont parfois intégrés à la même étude ce qui ne permet pas de présager de l'efficacité d'un protocole mais de la moyenne des protocoles !

De plus dans la majorité de ces études il n'a pas été clairement établi la définition d'un animal atopique ni comment grader de manière objective et standardisée son état clinique.

De même la façon d'apprécier et de quantifier l'évolution du malade est le plus souvent laissée à l'appréciation du praticien. Sachant cela on se rend compte de l'immense variabilité du résultat en fonction du praticien.

Enfin l'implication personnelle du clinicien et sa confiance ou non dans la désensibilisation peuvent grandement influencer sa façon d'évaluer l'évolution clinique des chiens.

Leur intérêt réside principalement dans le fait qu'elles sont facilement réalisables et nombreuses dans la littérature ce qui permet de donner une approximation de l'efficacité de la désensibilisation chez le chien atopique.

Les taux de succès rapportés par les différents auteurs sont généralement compris entre 52% et 96 % avec une moyenne se situant aux environs de 60% (NUTALL 1998).

Dans une étude rétrospective menée sur 169 chiens atopiques sensibilisés suivant une désensibilisation à l'université vétérinaire de Davis, Californie, publiée en 2002, les résultats sont les suivant (ZUR 2002).

- 19.5% de réponses excellentes (rémission totale des signes cliniques)
- 32.5% de bonnes réponses (diminution de plus de 50% des signes cliniques)
- 20.1% de réponses modérées (diminution de moins de 50% des signes cliniques)
- 27.8% d'absence totale de réponse.

Soit au final 52% de réponses bonnes à excellentes en prenant pour limite « la disparition de plus de 50% des signes cliniques qui est très souvent retenue. (cf. b))

Rq. :

Les allergènes employés sont des mélanges spécifiques à chaque chien, selon ses tests IDR, d'allergènes en phase aqueuse, mais seuls les allergènes d'acariens ou polliniques ont été utilisés. Le protocole suivi est celui cité dans le tableau N°10 mais avec des doses doubles, tous les chiens ont reçu un an de traitement avant l'évaluation.

Cependant ces chiens ont tous reçus parallèlement des traitements « adjuvants » différents: 50% ont reçu des acides gras essentiels, 50% des antihistaminiques divers, 50% divers topiques réhydratants, 30% de la prednisolone à 0,2 mg/Kg, 30% des topiques antibactériens, 10% un traitement antifongique ...

Vu le nombre de paramètres variables d'un chien à l'autre lors de cette étude : chaque chien ne recevant pas les mêmes allergènes ni le même traitement adjuvant, on peut se demander s'il est bien raisonnable d'exploiter ces données. L'efficacité des traitements adjuvants peut de même à elle seule expliquer l'efficacité constatée.

Une étude antérieure menée par Nutall au sein de la « Royal Dick School of Veterinary Studies » à Edinburgh, et portant sur 277 chiens atopiques suivant un protocole de désensibilisation, rapporte des résultats tenant compte de l'effet des traitements adjuvants (NUTALL 1998). Les chiens inclus dans cette étude ont reçu des injections de mélanges d'allergènes sur alumine spécifiques à chacun selon le résultat de ses IDR et de son anamnèse.

Le protocole employé implique une injection de 0,2mL à J0 - 0,4 à J14 - 0,6 à J28 - 0,8 à J42 - 1 à J63 puis de 1 mL tous les mois pendant 9 mois d'une solution à 10 IR/mL. Les seuls allergènes inclus dans cette étude sont les pollens, les squames, les acariens et la poussière. Les chiens inclus doivent avoir subi un régime d'éviction négatif, des raclages cutanés négatifs, être sous une couverture insecticide adaptée et ne pas présenter d'infection cutanée.

Les résultats sont les suivants :

- 21.5% de rémission clinique sans emploi d'aucun traitement adjuvant
- 39.8% de rémission clinique ayant nécessité l'emploi de corticoïdes, AGE, ou antihistaminique en plus de l'immunothérapie.

- 38.7% de cas où l'immunothérapie n'a pas apportée d'amélioration même avec des traitements adjuvants.

Cette étude ouverte en incluant que des animaux ne souffrants pas de surinfections bactériennes ou fongiques, ni de DAPP associée et en n'employant des traitements adjuvants qu'en cas d'échec permet d'obtenir des résultats beaucoup plus objectifs, même si l'on peut regretter que tous les animaux de l'étude ne reçoivent pas le même allergène. Au final on retrouve les 60% de bons résultats des études ne prenant pas ces précautions.

b. Étude en double aveugle

α) Principe de l'étude ouverte

Afin de contourner les défauts des études ouvertes simples, l'efficacité des médicaments est testée au moyen d'« études en double aveugle ». Aux cours de ces études on choisi le ou les praticiens qui participeront à l'étude, on donne une définition claire et objectivable des animaux à inclure dans l'étude (c'est-à-dire définir ce qu'est un animal atopique et quel sont les animaux atopiques à exclure de l'étude). On définit la période durant laquelle l'étude sera menée ou le nombre total d'animaux à inclure.

On met en place un système simple et standardisé pour évaluer l'état clinique de l'animal (souvent sous forme de scores) ainsi que son évolution. On définira aussi de manière précise le protocole à respecter.

Enfin on distribue aléatoirement aux praticiens le médicament ou une solution placebo qui doit en être indiscernable du vrai médicament. Ainsi ni le praticien ni le propriétaire de l'animal ne savent lequel du médicament ou du placebo a été utilisé. On s'affranchit ainsi de l'effet placebo.

Ces études, bien que beaucoup plus intéressantes, sont très rares dans le domaine de la désensibilisation chez le chien car pour disposer en un laps de temps court d'un nombre de

cas suffisants pour pouvoir analyser les résultats il convient de disposer d'un nombre important de cliniciens formés (mais le coût d'un tel dispositif est rédhibitoire) ou d'une structure disposant d'un nombre important de cas référés en allergologie.

Au cours de nos recherches nous n'avons trouvé qu'une seule étude statistique en double aveugle sur l'efficacité de la désensibilisation chez le chien atopique : Cette étude fut publiée en 1984 par l'équipe de l'Université d'Utrecht. (WILLEMSE 1984).

β) Déroulement de l'étude

Les animaux inclus dans cette étude sont les chiens référés en consultation à la clinique des petits animaux de compagnie de l'université d'Utrecht, Pays-Bas, entre janvier 1978 et décembre 1981. Pour être inclus dans l'étude ceux-ci doivent présenter une clinique de dermatite atopique ainsi que des tests IDR positifs à un ou plusieurs aéroallergènes.

La liste des animaux inclus dans cette étude, avec le détail de leur âge, sexe, race, du résultat de leurs tests IDR avant et après le traitement, ainsi que la variation de leur score clinique après le traitement est visible en « annexe 4 ». (WILLEMSE 1984)

Les 27 premiers animaux ont reçu un traitement de désensibilisation avec des allergènes, les autres (N° 28 à 51) avec le placebo, durant 4 ans. Aucun biais dans la distribution des sexes, des âges ou des cliniques n'est constaté entre les deux groupes.

Pour chaque animal de l'étude on applique le protocole suivant avec soit le mélange d'aéroallergènes adsorbés sur hydroxyde d'aluminium contre lesquels il est sensibilisé, soit la solution d'hydroxyde d'aluminium seule.

Les aéroallergènes utilisés sont divers pollens, les acariens de poussière et les squames humains.

Aucun autre traitement ou topique n'a été administré durant toute la durée de l'étude.

Tableau N° 11 :Protocole employé dans l'étude en double aveugle,d'après (WILLEMSE 1984)

Injection N°	Intervalle en semaines	Flacon N°	Doses en mL
1 à 3	1	1	0.2/0.6/1.0
4 à 6	1	2	0.2/0.6/1.0
7 à 9	1	3	0.2/0.6/1.0
10 à 12	2	3	1.0
13 à 15	3	3	1.0
16 à 18	4	3	1.0
19 et suite	Jusqu'à l'effet	3	1.0

La concentration de la solution dans le flacon 1 est de 100 unités de pollen/ml. La concentration du flacon 2 est 10 fois supérieure et celle du flacon 3 est 100 fois supérieure. Lors de l'emploi du placebo on utilise des solutions de mêmes concentrations mais sans allergènes.

Tous les animaux sont évalués grâce à une grille d'évaluation qui permet de leur attribuer un score clinique, celui-ci est d'autant plus élevé que l'animal présente des lésions nombreuses et marquées.

Le praticien revoit ensuite le chien tous les trois mois : Il note l'état clinique de l'animal en refaisant un nouveau score clinique puis l'évolution est notée en pourcentage d'augmentation ou de réduction du score précédent.

Les résultats de tous les animaux sont rapportés ci-dessous :

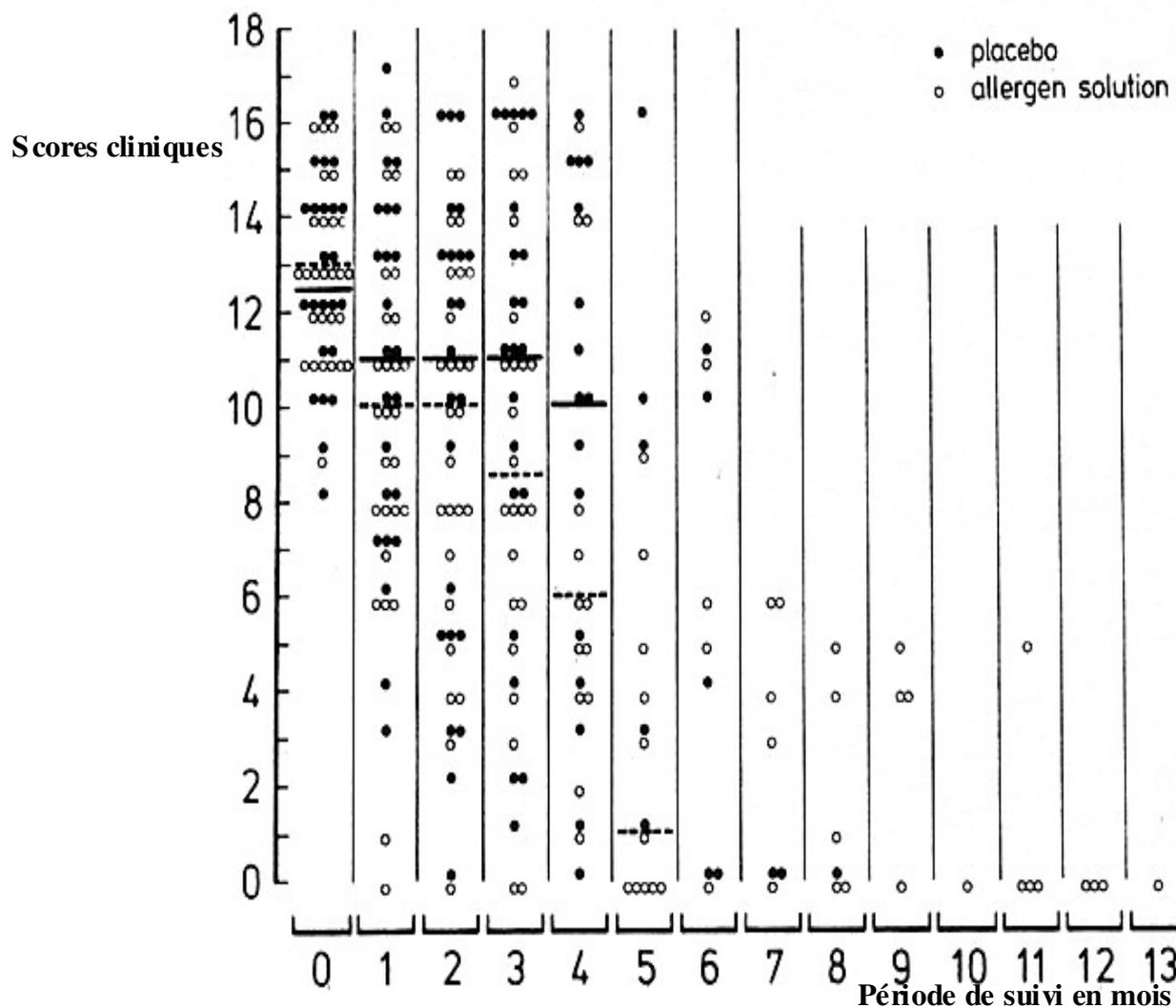


Figure N° 23 : Evolution des scores cliniques des chiens recevant le traitement ou le placebo, dans (WILLEMSE 1984)

χ) Exploitation des résultats (WILLEMSE 1984)

La médiane d'évolution des scores du lot traité avec les allergènes fut de - 61.5% alors que celle du groupe placebo est de 0.0%, cette différence est significative avec $p < 0.02$.

Ainsi il existe une diminution significativement plus forte des scores cliniques des chiens traités avec les allergènes.

En fait sur la période 3-15 mois la médiane des scores du groupe « allergènes » est significativement ($p < 0.05$) inférieure à celle du groupe « placebo ».

Cependant il est important de remarquer que les médianes de chaque groupe pour chacune des périodes 3, 6, 9 et 12 mois n'ont pas montré d'évolution significative.

Cette différence devient significative entre les médianes du groupe allergène de la période 12 mois et 15 mois.

La médiane des scores cliniques des chiens traités par allergènes a donc significativement baissée par rapport à la période précédente.

Si on s'intéresse au pourcentage de sujets ayant eu une rémission importante de leurs symptômes (c'est-à-dire ici diminution d'au moins 51% de leur score clinique), alors on constate que cela a concerné 59% des chiens du groupe allergène avec un intervalle de confiance à 95% situé entre 38% et 78%.

Cette rémission n'a été observée que chez 21% des chiens du groupe placebo avec un intervalle de confiance à 95% entre 7% et 43%.

Ainsi l'emploi d'allergènes permet d'obtenir significativement plus d'améliorations cliniques nettes que l'emploi de placebo.

Au final cette étude tend à démontrer l'efficacité clinique supérieure au placebo de ce protocole de désensibilisation avec des aéroallergènes adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Ces résultats d'efficacité clinique sont légèrement inférieurs à ceux couramment admis par de nombreux auteurs (cf. ci-dessus) cependant ils sont difficilement comparables étant donné que ceux-ci ne définissent pas ce qu'ils entendent par rémission clinique satisfaisante et que beaucoup procèdent en parallèle au protocole de désensibilisation, à des injections de corticoïdes ce qui a inmanquablement pour effet de diminuer les signes cliniques. (WILLEMSE 1984)

Cependant on peut se demander comment expliquer l'efficacité clinique du protocole placebo. En effet 21% des chiens des chiens traités par le placebo ont vu une amélioration nette de leur état clinique. L'effet placebo sur un chien étant discutable on peut formuler l'hypothèse que ces améliorations sont liées à une régression spontanée des symptômes peut être simplement due à une diminution de la pression allergénique (absence de pollens en hivers ...) ou au contrôle de facteurs de risques associés (infestation par les puces, alimentation carencée en acide gras essentiels, pyodermite,...).

2. Temps d'apparition de l'amélioration clinique et durée du traitement

Nous allons à présent nous intéresser au délai moyen d'apparition de l'amélioration clinique rapporté par les différents auteurs ainsi qu'aux conséquences d'une interruption de la désensibilisation et cela afin de pouvoir proposer un suivi raisonné en fonction de la clinique.

a. Temps moyens d'apparition d'une amélioration clinique

Comme nous l'avons vu dans l'étude en double aveugle réalisée par WILLEMSE en 1984 on ne note pas d'amélioration significative de la médiane des scores cliniques des animaux recevant les allergènes durant les 12 premiers mois. Cependant une différence significative de la médiane des scores clinique est notée entre l'évaluation à 12 mois de traitement et celle à 15 mois ($p < 0.05$). (WILLEMSE 1984)

Ainsi bien que certains chiens présentent une amélioration clinique dès 45 j à 90 j il convient d'attendre au moins 12 mois avant de juger de l'efficacité du traitement. (SAEVIK 2000)

b. Conséquence d'une interruption de la désensibilisation après rémission clinique

Dans l'étude de NUTALL à Edinburgh sur les 186 chiens suivis au long cours seul 2 ont pu arrêter l'immunothérapie sans présenter de rechutes. (NUTALL 1998)

HALLIWELL rapporte aussi des résultats semblables. (HALLIWELL 1977)

Le consensus en matière de suivi au long terme d'un protocole de désensibilisation est donc de dire que le protocole doit être mené à vie (PRELAUD 2002) quitte à espacer un peu plus les injections si l'état de l'animal le permet (MARIGNAC 2002) .

3. Satisfaction des clients

Même si cette donnée n'est pas essentielle à l'évaluation de l'efficacité du protocole de désensibilisation, l'efficacité ressentie est importante d'un plan de vue commerciale pour le praticien et pour la motivation à continuer le traitement.

Ainsi POWER rapporte que 65% des clients acceptant de poursuivre à vie la désensibilisation jugent bon à excellent le contrôle des signes d'atopie de leur chien.(POWER 2000)

Bien que ce résultat semble très encourageant nous ne devons pas oublier que les propriétaires qui vont accepter de renouveler leur kit de désensibilisation sont probablement ceux qui en sont contents et qui trouvent que les résultats de ce protocole sont bons.

Ainsi les clients n'ayant pas renouvelé leur kit de désensibilisation le font dans 44% des cas car il n'y a pas d'amélioration et dans seulement 29% des cas car il n'y a plus de symptômes (POWER 2000). Le biais est donc évident mais n'a malheureusement pas été pris en compte dans cette étude.

4. Facteurs influençant le taux de succès

a. Age

Les différentes études montrent que l'âge du chien lors de l'apparition des signes cliniques, ainsi que l'âge lors du début du traitement n'ont pas d'influence sur le taux de réussite de la désensibilisation (NUTALL 1998; ZUR 2002).

Cependant l'étude de NUTALL montre que si la durée entre l'apparition des signes et le début du traitement est supérieure ou égale à 5 ans alors le taux de succès d'une immunothérapie est significativement inférieure (NUTALL 1998).

On peut émettre l'hypothèse que l'âge du chien n'a pas d'influence sur le taux de réussite de la désensibilisation mais que plus le propriétaire a attendu entre le début des symptômes et la mise en place d'un traitement et plus il y a de chance qu'une affection aggravante telle qu'une pyodermite soit apparue. Or on sait que l'existence de complications

secondaires aux lésions de dermatite atopique entretient et aggrave le phénomène pouvant réduire de ce fait les probabilités de succès de la désensibilisation.

b. Sexe

Le facteur sexe ne semble pas avoir de conséquence sur le taux de réussite. En effet plusieurs études révèlent l'absence de différences significatives entre les réponses des mâles et des femelles (NUTALL 1996; NUTALL 1998; ZUR 2002).

Cependant nous avons trouvé dans la littérature des auteurs rapportant une tendance des mâles (ZUR 2002) ou des femelles (NESBIT 1984) à mieux répondre à la désensibilisation. Cependant ces propos n'ont jamais été étayés par des études démontrant une différence significative entre les réponses des deux sexes.

Nous nous limiterons donc à constater l'absence de réponses significativement différentes entre les mâles et les femelles.

c. Race

La majorité des auteurs s'accordent à penser que la race n'a pas d'influence sur le taux de réussite d'une désensibilisation (NESBIT 1984; SCOTT 1995; NUTALL 1996; REEDY 1997; NUTALL 1998).

D'ailleurs la majorité des études publiées ne mettent pas en évidence de différences significatives en fonction de la race de l'animal traité.

Cependant certains praticiens veulent y voir des tendances qui sont souvent contradictoires d'un auteur à l'autre.

Ainsi Zur dans son étude auprès de l'université de médecine vétérinaire de Californie dit que les Golden Retrievers répondent mieux que la moyenne au traitement et qu'à l'inverse les Springer Spaniels et Bichons Frisés répondent moins bien (ZUR 2002). Cette « tendance » n'est cependant pas statistiquement significative et est contredite par d'autres auteurs qui trouvent au contraire que les Golden Retriever répondrait moins bien à la désensibilisation (SCOTT 1999).

En l'état actuel des connaissances on ne peut donc pas conclure que la race du chien influence le taux de réussite d'un protocole de désensibilisation.

d. Allergène

α) Type d'allergène incriminé

- Cas des pollens :

L'étude de ZUR semble indiquer que les allergies aux pollens procurent moins d'excellents résultats que les autres allergies :

- Les chiens allergiques aux pollens d'arbres ont significativement moins d'excellentes réponses cliniques que la moyenne ($p=0.0126$).
- Ceux allergiques aux pollens d'herbacées sauvages ont aussi significativement moins de bonnes réponses que la moyenne ($p=0.0482$).
- Enfin les animaux sensibilisés à des plantes cultivées ont très significativement moins d'excellentes réponses ($p=0.0007$).

Cependant ceci va à l'encontre des résultats de nombreuses autres études qui tendent à montrer que les allergies aux pollens répondent mieux que les autres à la désensibilisation, acariens de poussières exceptés.(SCOTT 1995)

On peut dans ce cas encore regretter la pauvreté de la littérature vétérinaire à ce sujet. En effet une meilleure connaissance du taux de réussite selon le type d'allergène pourrait être déterminante pour le praticien dans le choix de mettre en place ou non une désensibilisation en fonction des allergènes incriminés.

- Cas des acariens :

Les études de ZUR et NUTALL ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative du taux de réussite de la désensibilisation aux acariens par rapport aux autres allergènes, cependant tous les auteurs s'entendent sur le fait que ce type d'allergène est celui présentant le plus fort taux de succès.

L'utilisation d'extraits séquencés et clonés lors du diagnostic *in vitro* et *in vivo*, ainsi que lors de l'immunothérapie devrait permettre une amélioration de l'efficacité.

- Cas des extraits de corps d'insectes totaux, de poussière de maison et de moisissures :

Les chiens allergiques aux insectes ont des réponses cliniques significativement moins bonnes que ceux n'y étant pas sensibilisés. ($p=0.0319$) (ZUR 2002).

Ceci peut être dû au fait que les extraits d'insectes, de poussière de maison et de moisissures ne sont pas des extraits purifiés et standardisés d'où un probable manque d'allergénicité ou tout du moins une allergénicité inconstante d'un lot à l'autre.

β) Nombre d'allergènes employés

Il est couramment admis que l'emploi simultané au cours d'un protocole de désensibilisation d'un grand nombre d'allergènes différents a un effet péjoratif sur le taux de réussite de celle-ci. Ainsi la multiplication du nombre d'allergènes employés augmenterait le risque d'effet secondaire tout en diminuant l'efficacité de chacun par effet de dilution.(HALLIWELL 1997)

Ainsi de nombreux auteurs recommandent de ne pas utiliser plus de dix allergènes lors d'une désensibilisation. Une étude a même rapporté que les animaux traités avec moins de huit allergènes répondaient mieux que ceux traités avec plus de huit (GOSSELIN 1983).

Cependant des données contradictoires sont aussi rapportées avec parfois une corrélation positive entre le nombre d'allergènes employés et le taux de réussite (ANGARO 1991) ou une absence de différence significative dans le taux de succès quelque soit le nombre d'allergènes employés (NUTALL 1998).

e. Implication du praticien

Il ressort des différentes études que l'implication du praticien dans le protocole a une influence primordiale sur le taux de réussite.

Ainsi dans l'étude de NUTALL à l'université d'Edinburgh il est noté que le taux de succès est de 95.2% pour les chiens suivis à l'université et seulement de 56.9% pour les chiens qui furent par la suite suivis chez leur vétérinaire traitant (NUTALL 1998). Cette différence est significative ($p < 0.05$) et pourrait expliquer à elle seule le faible taux de succès constaté dans cette étude comparativement aux autres études menées pour la plupart exclusivement en milieu universitaire.

Il est donc évident que la connaissance de la méthode et de son suivi, mais aussi la motivation du praticien, sa capacité à expliquer aux propriétaires les tenants et les aboutissants d'un tel protocole influe largement le taux d'abandon et aussi de succès d'un protocole de désensibilisation.

CONCLUSION

L'avancée des connaissances sur la dermatite atopique canine, ainsi que les consensus actuels quant aux phénomènes mis en jeu lors de la désensibilisation permettent de mieux comprendre l'intérêt de ce type de traitement pour l'intégrer au sein de l'arsenal thérapeutique en médecine vétérinaire.

De grandes avancées ont été réalisées ces dernières décennies dans l'amélioration technique et l'interprétation des tests de diagnostic allergologique *in vitro* comme *in vivo*. Cependant on peut toujours regretter que de très nombreux praticiens emploient ces tests sans les corréler à la clinique, sans connaître leur valeur prédictive, et sans les intégrer dans une démarche diagnostique éclairée.

Les extraits d'allergènes étant de nos jours de plus en plus nombreux et disponibles facilement en pratique courante, leur pureté s'étant grandement améliorée, et les protocoles de désensibilisation étant maintenant clairement définis et admis, il semble que plus que jamais cette technique est à la portée des vétérinaires praticiens. De plus ces dernières années la médiatisation faite autour de l'allergie et de la désensibilisation, peut amener les propriétaires de chien atopique à être demandeurs de ce type d'alternative thérapeutique.

Les études réalisées en médecine vétérinaire témoignent de l'efficacité clinique de la désensibilisation, bien que les résultats obtenus demeurent encore disparates. Elles permettent aussi de confirmer la longue période nécessaire entre le début du traitement et l'apparition effective d'une amélioration clinique significative (de 9 mois à 1 an), ainsi que la nécessité de poursuivre à vie le traitement de désensibilisation.

Le faible nombre d'études sur le sujet et leurs conclusions souvent contradictoires ne permettent malheureusement pas de conclure sur les facteurs influençant le taux de réussite d'un traitement de désensibilisation. Ce domaine mériterait grandement d'être approfondi car il permettrait aux cliniciens de mieux connaître les caractères améliorant ou diminuant le taux

de succès afin de prendre la décision de mettre en place ce traitement et le cas échéant de fournir un pronostic plus précis aux clients. Selon ces études un seul facteur a une action significative sur le taux de succès : l'implication du praticien. Sa motivation, sa connaissance du traitement et sa capacité à expliquer aux clients influent grandement sur la réussite du traitement.

Il est donc nécessaire que chaque praticien prenne conscience que la désensibilisation, même si elle ne constitue pas une voie absolue, doit faire partie des options thérapeutiques que le vétérinaire praticien doit être à même d'offrir aux propriétaires de chien atopique.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Lyon**

LUC CHABANNE
Docteur Vétérinaire

**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de**

LE DIRECTEUR
Stéphane MARTINOT



Le Président de la thèse

A. FAURE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 18 JUIL. 2006

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur D. VITAL-DURAND**



Annexes

	janv	fev	mars	Avril	mai	juin	juil	aout	sept
Aulne									
Valeurs max			1	1	1	2			
Valeurs min			1	0	0	0			
Cyprès									
Valeurs max		3	2	0					
Valeurs min		0	1	0					
Frêne									
Valeurs max		0	4	3	2	0			
Valeurs min		0	2	1	0	0			
Bouleau									
Valeurs max		0	3	4	2				
Valeurs min		0	1	1	0				
Chêne									
Valeurs max			2	3	2	1			
Valeurs min			0	2	0	0			
Platane									
Valeurs max		2	5	3	0				
Valeurs min		0	0	3	0				
Ambroisie									
Valeurs max			0	1	1	1	1	5	5
Valeurs min			0	0	0	0	2	4	3
Châtaigner									
Valeurs max					0	2	1	0	
Valeurs min					0	1	0	0	
Graminées									
Valeurs max		0	1	2	5	5	4	2	1
Valeurs min		0	0	1	4	4	3	2	1
Urticacées									
Valeurs max				0	1	3	3	3	1
Valeurs min				1	2	2	2	3	1

Annexe 1 : Calendrier pollinique de la région Rhône-Alpes (Stallergènes 2006)

Batterie européenne Allederm	Batterie Védi-all
<p><i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i></p> <p>Squames humaines Squames de chats Mélanges de plumes Coton Mélange de moisissures</p> <p>Bouleau Saule Chêne Robinier Mélange de graminées Fléole des prés Plantain lancéolé Armoise commune Grande ortie Pissenlit</p> <p>Puce (<i>Ctenocephalides felis felis</i>)</p>	<p><i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> Poussières de maison</p> <p>Squames humaines Squames de chat Squames de chiens Squames d'oiseaux Mélange de moisissures</p> <p>Noisetier Bouleau Mélange de graminées Plantain Armoise</p> <p>Puce (<i>Ctenocephalides felis felis</i>)</p>
Batterie Stallervet (dépistage Nord de la France)	Batterie DHS
<p><i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i></p> <p>Squames humaines Chats (poils et squames) Mélange de moisissures</p> <p>Bouleau Noisetier Platane Chêne Mélange de 12 graminées Plantain Chénopode Armoise Pissenlit</p> <p>Puce (<i>Ctenocephalides felis felis</i>)</p>	<p><i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> Poussière de maison</p> <p>Chat Chien Mélange de 4 moisissures</p> <p>Pollen de 4 arbres (bouleau, aulne, charme, noisetier) Olivier Mélange de 5 graminées (dactyle, fétuque, houque, ivraie, fléole) Plantain Armoise Ambroisie Pariétaire</p> <p>Puce (<i>Ctenocephalides felis felis</i>)</p>

Annexe 2 : Principaux allergènes disponibles pour le praticien (BENSIGNOR 1998)

Types d'allergènes	Examen allergologiques utilisables en routine	Valeur diagnostique	Examens utilisés en recherche
Aéroallergènes	IDR IgE sp, IgG sp TDB, TPH	+++ +++ +++	Provocation nasale Tests épicutanés
Trophallergènes	IDR IgE sp TD, TPH Eviction/provocation	- - - +++	Provocation gastrique Tests de perméabilité intestinale
Puce (Ctenocephalides felis)	IDR IgE sp TDB, TPH	++ + +	Provocation par piqure de puces
Venins d'hyménoptères	IDR IgE sp, TDB, TPH	+++ ?	
Contact	Tests épicutanés Eviction/provocation	++ +++	
Médicaments	TDB, TPH	+ si HSI	IDR
Staphylocoques	IDR IgE sp, IgG sp	- -	

IDR : intradermo reaction ; IgE sp : IgE spécifiques d'allergènes ; IgG sp : IgG spécifiques d'allergènes ; TDB : test de dégranulation des basophiles ; TPH : test de transfert passif hétérologue ; HSI : manifestation d'hypersensibilité immédiate typique comme une urticaire ou un angioedème ; - : absence de valeur diagnostique ; + : critère de diagnostic mineur ; ++ : bonne valeur de diagnostic si le résultat est en accord avec l'anamnèse ; +++ : bonne valeur diagnostique si l'examen n'est pas un test biologique peu spécifique.

Annexe 3 : Valeur diagnostique des tests de diagnostic en fonction du type d'allergène

(PRELAUD 1998)

No.	Breed	Sex	Age (yr)	Immediate skin test reactivity		Proportional increase/decrease in score
				Before treatment	After treatment	
1	Golden Retriever	M	3.4	HS-HD-ST	HS-HD-ST-GR-cat	- 12.5%
2	English Setter	F	3.7	GR-SW-ST-SP	GR-SW-ST-SP	- 91.7
3	Boxer	M	1.8	HS-cat	Negative	- 66.7
4	English Setter	F	1.8	HS-GR-SP-SW	GR-SW-SP	-100.0
5	Welsh Springer Spaniel	M	3.9	HS-cat	Negative	- 93.8
6	Mixed breed	F	8.7	Cat	Negative	- 61.5
7	Boxer	F	6.5	HD	Negative	- 71.4
8	Pointer	M	5.3	HS-HD	HS	-100.0
9	Vizsla	M	1.4	HS-HD	HS	-100.0
10	Boxer	M	2.2	HS	HS	-100.0
11	English Cocker Spaniel	M	1.8	HS	Negative	-100.0
12	Boxer	M	3.2	SP-ST	ST	-100.0
13	Cairn Terrier	F	3.6	GR-dog	GR-dog	-100.0
14	Weimaraner	F	2.0	HS-ST-SW	HS-ST-SW	-100.0
15	Boxer	M	3.3	SP-dog	GR-SP-ST-SP-SW-dog-rabbit	- 53.8
16	Boxer	M	6.0	HD	Negative	-100.0
17	Poodle	M	7.3	GR	GR	- 53.8
18	German Shorthaired Pointer	M	2.3	HS	HS-GR	+ 18.2
19	Chow Chow	F	2.1	HS-cat	HS-cat	+ 21.4
20	German Shepherd Dog	M	3.7	HS-dog	HS-dog-cat-poultry-ST	+ 18.2
21	German Shepherd Dog	M	2.0	HS-HD	HS-HD	+ 7.1
22	French Bulldog	F	7.1	HS	HS	0
23	Heidewachtel	F	3.2	GR-cat	GR-cat	0
24	Boxer	F	5.1	HS-GR	HS-GR	- 8.3
25	Basset Artésien-Normand	F	4.0	HS-HD	HS-HD	+ 27.3
26	German Shorthaired Pointer	M	3.5	Cat	Cat	- 31.3
27	Basset Hound	F	4.6	GR	GR-SW	+ 6.7
28	Mixed breed	F	8.0	HD	HD	+ 27.3
29	Mixed breed	F	7.5	HS	HS-GR	+ 14.3
30	English Springer Spaniel	M	7.3	Cat-rabbit	Cat-rabbit	+ 14.3
31	Golden Retriever	M	7.0	HD	HD	0
32	Boxer	M	3.3	GR-ST-dog	GR-ST-SP-dog	+ 33.3
33	Mixed breed	F	2.8	GR-SP-cat	GR-SP-cat-HS	+ 37.2
34	Yorkshire Terrier	M	2.3	HS-ST	HS-ST	0
35	German Shepherd Dog	M	1.5	HS-SW	HS-SW-dog-cat-poultry-horse	+ 14.3
36	Newfoundland	F	1.2	HS	HS	0
37	English Cocker Spaniel	F	3.1	HS-HD	HS-HD	+ 36.4
38	Beagle	F	3.2	HD	HD-GR	+ 6.7
39	Dalmatian	M	5.3	HS-dog-cat	HS-dog	0
40	Boxer	F	2.4	HD-GR-cat	HD-GR-cat-rabbit	+ 6.7
41	Mixed breed	M	6.1	HS	HS	0
42	Boxer	F	5.5	HD	HD	- 28.6
43	Bedlington Terrier	M	4.4	HD-SW-dog	HD-SW-dog	- 23.1
44	German Shepherd Dog	M	1.8	ST-SW	ST-SW	- 8.3
45	Boxer	M	3.5	ST-SP-cat	ST-SP-cat	- 33.3
46	Toy Poodle	F	4.6	HS	Negative	-100.0
47	Golden Retriever	M	2.6	HS-HD-cat	HS-HD-cat	-100.0
48	West Highland White Terrier	F	1.9	HS-SF-cat	Negative	-100.0
49	Labrador Retriever	F	2.0	HS-GR	Negative	-100.0
50	West Highland White Terrier	M	2.0	HS-cat-dog	Negative	- 70.0
51	Boxer	M	2.7	HS	HS	0

M = male; F = female. HS = house dust; HD = human dander; ST = summer tree pollens; GR = grass pollens; SW = summer weed pollens; SP = spring tree pollens; pollens.

Annexe 4 : Chiens inclus avec leur âge, sexe, race, leurs tests IDR avant et après le traitement, ainsi que la variation de leur score clinique après le traitement (WILLEMSE 1984)

Bibliographie

- 1 **AHLSTEDT , S. E., N.E.** (1977).
"Antibody titres and avidities during hyposensitization with Birch and Tomothy pollen allergens." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.(55): 400.
- 2 **ANGARO , D. W. M. D., J.M.** (1991).
Immunotherapy in canine atopy. Current Veterinary Therapy. K. R.W. Philadelphia, W.B. Saunders. **VOL. XI**: 505-508.
- 3 **BACH , J. F.** (1999).
Immunologie. Paris, Médecine- Science Flammarion.
- 4 **BARLERIN, L.** (1997).
"Actualités en allergologie canine et féline." Action Vét. (1403): 25-36.
- 5 **BENSIGNOR, E. B., L.** (1998).
"Démarche diagnostique en allergologie canine." Prat. Méd. Chir Anim Comp.(33): 267-280.
- 6 **BERG , T. J., S.Q.O.** (1971).
"IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization." Int. Arch. Allergy(41): 434.
- 7 **BJORSTEN , B.** (1994).
"Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases." Allergy(49): 400-407.
- 8 **BOURDEAU , P.** (1994).
"Les examens complémentaires en dermatologie." Point Vét.(26): 85-97.
- 9 **BOURDEAU , P.** (1996).
Rôle des acariens des poussières en dermatologie canine. Congrès annuel de la Conférence Annuelle des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux, Lyon.
- 10 **BOUSQUET , J.** (1996).
"Allergie alimentaire:résumé de deux rapports internationaux." Rev. Fr. Allergol.(36): 197-200.
- 11 **BROSSE , P.** (2005).
Etiologie et pathogénie de la dermatite atopique canine. Lyon, Université Claude Bernard- LYON I. **Docteur Vétérinaire**: 147 p.
- 12 **BROSTOFF , J. R., I.M.** (1969).
"Cell mediated hypersensitivity in patients with summer hay fever." Lancet 2: 1269.

- 13 **CARLOTTI, D.-N.** (1996).
L'immunothérapie (hyposensibilisation,désensibilisation) dans le traitement de la dermatite atopique du chien, 40ème Congrès Annuel CNVSPA,6-7-8 décembre 1996, Palais des Congrès, Lyon
- 14 **CARLOTTI, D.-N.** (1985).
"La dermatite atopique du chien." Point Vét.(17): 5-17.
- 15 **CARLOTTI, D.-N.** (1998).
"Traitement et suivi au long cours du chien atteint de dermatite atopique." Prat. Méd. Chir Anim Comp. (33): 359-370.
- 16 **CARLOTTI, D.-N. C., F.** (1992).
"Analyse statistique de tests cutanés positifs chez 449 chiens atteints de dermatite allergique." Prat. Méd. Chir Anim Comp. (27): 53-68.
- 17 **CHARPIN , D.** (1996).
"Pollution atmosphérique et atopie." Rev. Fr. Allergol.(36): 327-335.
- 18 **CHARPIN , J.** (1986).
Allergologie. Paris, Flammarion Médecine Sciences.
- 19 **CODNER , E. C. T., M.K.** (1995).
"Reactivity to intradermal injections of extracts of house dust and house dust mite in healthy and dogs suspected of being atopic." J. Am. Vet. Med. Assoc (206): 812-816.
- 20 **DEBOER , D.** (1989).
"Survey of intradermal skin testing practices in North America." J. Am. Vet. Med. Assoc (195): 1357-1363.
- 21 **DEBOER , D.** (1997).
Wt's all this fuss about allergy testing ? 13th American Academy of Veterinary Dermatology Congress, Nashville.
- 22 **DIEPGEN , T. L. F., M.** (1992).
"Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis." Acta Dermatol Venerol(176): 13-18.
- 23 **DROUET , M.** (1997).
"Allergie alimentaire aigue ou chronique: démarche thérapeutique et diagnostique adaptée." Allergie Immunol(29): 129-136.
- 24 **DUPONT , C.** (1996).
"Dermatite atopique et allergie alimentaire." Rev. Fr. Allergol.(36): 119-128.
- 25 **ESCH , R.** (1997).
"Canine allergy to house dust mites." J Vet Allergy Clin Immunol(5): 110-111.

- 26 **ESCH, R. E. G., T.J.** (1997).
"Clinical utility of in vitro canine IgE assays." J. Vet. Allergy Clin. Immunol. (5): 31-35.
- 27 **EVANS , R. P. H. K., H. ; ROCKLIN , R.E.** (1976).
"The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hay-fever." J. Clin. Invest(57): 1378.
- 28 **GIESSEN , M. H., W.L. ; KERNEBEER , G. , AALBERSE , R.C. ; DIEGES , P.H.** (1976).
"Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen allergic patients during immunotherapy." Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.(50): 625.
- 29 **GOSSELIN , Y. M., D. ; PAPAGEORGES , M. et coll.** (1983).
"Intradermoreaction and hyposensitization in canine atopy." Can. Vet. J.(24): 101-104.
- 30 **GRIFFIN , C. E. K., K.W. , MAC DONALD , J.M.** (1993).
Current veterinary dermatology. Saint Louis, Mosby Year Book.
- 31 **GROSS , T. L. e. c.** (1992).
Veterinary Dermatopathology. St. Louis, Mosby Year Book.
- 32 **HALLIWELL , R. E. W.** (1991).
Clinical and immunological aspects of allergic skin diseases in domestic animals.
Advances in veterinary dermatology. V. T. C. H. R.E.W. London, Baillière Tindall.
Vol.1: 91-116.
- 33 **HALLIWELL , R. E. W.** (1977).
Current Veterinary Therapy. Philadelphia, W.B. Saunders.
- 34 **HALLIWELL , R. E. W.** (1997).
Hyposensitization in the treatment of atopic disease. Current Veterinary Therapy. K. R.W. Philadelphia, W.B. Saunders. **VOL. VI:** 537-541.
- 35 **HALLIWELL , R. G., N.T.** (1989).
Veterinary Clinical Immunology. Philadelphia, SAUNDERS.
- 36 **HALLIWELL , R. K. G. A.** (1976).
"The radioallergosorbent test in the diagnosis of canine atopic disease." J. Allergy Clin. Immunol.(62): 236-242.
- 37 **HOLMES , W. L. T., I.R.** (1974).
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.(46): 867-879.
- 38 **JEFFERS , J. G. e. c.** (1996).
"Responses of dogs with food allergies to single ingredient diet provocation." J. Am. Vet. Med. Assoc (209): 608-611.

- 39 **KAPLAN , J. D., M** (1993).
Biologie moléculaire et médecine. Paris, Flammarion Médecine Sciences.
- 40 **KRASTEVA , M. J., D. ; CHOQUET , G. ; NICOLAS , J.F.** (1998).
"Physiopathologie de la dermatite atopique." Ann. Dermatol. Venereol.(125): 785-789.
- 41 **KUNKLE , G. A. H., S.** (1992).
"Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs." J. Am. Vet. Med. Assoc (200): 677-680.
- 42 **LICHTENSTEIN , L. M.** (1977).
Mediator release and asthma. New York, Asthma. Academic Press.
- 43 **LICHTENSTEIN , L. M., NORMAN , P.H.S. ; ISHIZAKA , K.** (1973).
Studies on the immunologic basis of the clinical effects of immuno-therapy. 8th International Congress of Allergology, Tokyo, Excerpta Medica.
- 44 **LOVELESS , M. H.** (1940).
"Immunological studies of pollinosis: the presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay-fever patients." J. Immunol.(38): 25.
- 45 **MAJORI , e. c.** (1998).
"Specific immunotherapy downregulates peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocyte activation in grass pollen-sensitive asthma." Eur. Respir. J.(11): 1263-1267.
- 46 **MARIGNAC , G. P., C.** (2002).
"Dermatologie du chien. Comment suivre une désensibilisation?" Point Vét. **33**(227): 42-45
- 47 **MARSH , D. G. e. a.** (1986).
"Allergen nomenclature." WHO Bulletin(64): 767.
- 48 **MILLER , W. H. J., et al** (1993).
"A clinical trial efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs." Can Vet J(34): 25-27.
- 49 **MONERET-VAUTRIN , D. A. e. c.** (1996).
"Evaluation des moyens diagnostiques de l'allergie alimentaire dans 113 cas de dermatite atopique." Rev. Fr. Allergol.(36): 239-244.
- 50 **MORRIS , D. O. R., E.J.** (1996).
Immunologic aspects of Malassezia dermatitis in patients with canine atopic dermatitis. American academy of veterinary dermatology/ American college of veterinary dermatology meeting, Santa Fe.
- 51 **MUELLER, R.-S. B., S.-V.** (1996).
"Long term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis - a retrospective study." Aust Vet Practit(26): 128-132.

- 52 **NAGATA , M. I., T** (1995).
Cutaneous reactivity to Malassezia pachydermatis in dogs with seborrheic dermatitis.
American academy of veterinary dermatology/ American college of veterinary dermatology meeting, Santa Fe.
- 53 **NESBIT , G. H., KEDAN , G.S. , CACIOLO , P.** (1984).
"Canine Atopy Part II. Management." Compedium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian(6): 264-278.
- 54 **NISHIDA , K. e. a.** (2005).
"FCERI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane." JCB(170): 115-126.
- 55 **NOLI , C.** (1998).
"Spécificité de l'allergie aux acariens de la poussière de maison chez le chien." Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.(33): 305-314.
- 56 **NORMAN , P.** (1985).
"Allergic rhinitis." J. Allergy Clin. Immunol.(75): 531.
- 57 **NOURI-ARIA , K. T. e. c.** (2004).
"Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL 10 responses and blocking IgG activity." J. Immunol.(172): 3252-3259.
- 58 **NUTALL, T. J.** (1996).
A retrospective survey of hyposensitization therapy. Advances in Veterinary Dermatology. W. KWOCZKA , VON TSCHARNER. Oxford, Butterworth-Heineman. **Vol. III:** 507-508.
- 59 **NUTALL, T. J. T., K.L. ; VAN DEN BROEK , A.H.M. ; JACKSON , H.A. ; STURE , G.H. ; HALLIWELL , R.E.W.** (1998).
"Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy " Vet. Rec.(143): 139-142.
- 60 **OLIVRY , T.** (1994).
Mécanismes pathogéniques de la dermatite atopique canine. Journées Parisiennes d 'Allergie Paris.
- 61 **OLIVRY , T.** (2004).
"Pathogenesis of canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis." Vet. Dermatol.(15): 1-19.
- 62 **OLIVRY , T. D., S.M. ; MURPHY , K.M. ; MOORE , P.F.** (2001).
"Characterization of the inflammatory infiltrate during IgE-mediated late phase reactions in the skin of normal and atopic dogs." Vet. Dermatol.(12): 49-58.
- 63 **PARADIS , S. M. e. a.** (1991).
"Further information on the use of non steroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus." J Amer Anim Hosp Assn(27): 44-48.

- 64 **PARADIS , S. M. H., D.** (1997).
"Les antiprurigineux chez les carnivores domestiques." Point Vétérinaire(28): 1537-1547.
- 65 **PAULI , G. e. c.** (1992).
Poussière de maison et acariens. Allergologie. C. J. e. V. D. Paris, Flammarion Médecine Sciences: 338-348.
- 66 **PETERS , J. E. e. c.** (1982).
"The basenji-greyhound dog model of asthma: leukocyte histamine release, serum IgE, and airway response to inhaled antigen." J. Immunol.(129): 1245-1249.
- 67 **PETIOT , J. F. e. c.** (1981).
"Interpretation du résultat d'un test de dégranulation des basophiles humains." Ann. Biol. Clin.(39): 355-358.
- 68 **PLATTS-MILLS , T. C., MD** (1987).
"Dust mites:immunology,allergic disease and environnemental control." J Allergy Clin Immunol(80): 755-775.
- 69 **PLATTS-MILLS , T. M., R.X. ; ISHIZAKA , K. ; NORMAN , P.S. ; LICHTENSTEIN , L.M.** (1976).
"IgA and IgG anti-ragweed antibodies in nasal secretions." J. Clin. Invest.(57): 1041.
- 70 **POWER , H. T.** (2000).
"Why do owners discontinue immunotherapy ?" Vet. Dermatol.(11): 14.
- 71 **PRELAUD, P.** (1990).
Basophil degranulation test in the diagnosis of canine allergic skin diseases. Advances in veterinary dermatology. R. V. T. HALLIWELL , C. Londres, Baillière Tindall: 117-125.
- 72 **PRELAUD, P.** (1998).
Dermite atopique canine. ENCYCLOPEDIE VETERINAIRE. PARIS, ELSEVIER. **2:** 4 P.
- 73 **PRELAUD, P.** (1996).
"desensibilisation accélérée au venin de guêpe chez un chien." Action Vét.(1350): 17-20.
- 74 **PRELAUD, P.** (2002).
"La désensibilisation en question." Action Vét.(1615): 16-21.
- 75 **PRELAUD, P.** (1991).
Les dermates allergiques du chien et du chat. Paris, Masson.
- 76 **PRELAUD, P.** (1998).
"Méthodes de diagnostic biologique en allergologie canine." Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.(33): 281-293.

- 77 **PRELAUD, P.** (1997).
Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique canine. Journées annuelles du groupe d'étude en dermatologie des animaux de compagnie, Toulouse.
- 78 **PRELAUD, P.** (1993).
"Traitement de l'atopie canine." Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. **4**(28): 461-467.
- 79 **PRELAUD, P. G., E.** (1997).
Intolérance alimentaire. Congrès de la Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux-Ouest, Belle-Ile.
- 80 **PRELAUD, P. O., T.** (1998).
"Ethiopathogénie de la dermatite atopique canine." Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. (33): 315-329.
- 81 **PROST, P.** (2000).
Atlas d'allergologie cutanée chez les carnivores domestiques. PARIS.
- 82 **REEDY, L. M. M., W.H. ; WILLEMSE, T.** (1997).
Allergic skin diseases of dogs and cats. Philadelphia, W.B Saunders.
- 83 **ROSSER, E. J.** (1998).
Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study in 100 cases. Advances in Veterinary Dermatology. W. KWOCKHA , VON TSCHARNER. Boston, ed. Butterworth-heinemann. **3**: 169-176.
- 84 **ROSSER, E. J.** (1993).
"Diagnosis of food allergy in dogs." J. Am. Vet. Med. Assoc (203): 259-262.
- 85 **SAEVIK, B.-K. T., S.-I.** (2000).
"Hyposensitization as a treatment alternative in canine atopy. A study of literature." Eur. J. Comp. Anim. Pract. **10**(2): 133-139.
- 86 **SAINTE-LAUDY, J. P., C.** (1996).
"Binding of canine anaphylactic antibodies on human basophils: application to canine allergy diagnosis." Vet. Dermatol.(7): 185-191.
- 87 **SCOTT, D. W. B., R.G.** (1988).
"Non steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus." J Amer Anim Hosp Assn(24): 425-428.
- 88 **SCOTT, D. W. e. c.** (1995).
Muller's & Kirk's Small Animal Dermatology. Philadelphia, WB SAUNDERS.

- 89 **SCOTT , K. V. R., R.A.W. ; WHITE , S.D.** (1999).
Hyposensitization: The Colorado State University, experience with emphasis on efficacy by breed. 15th Member's Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology, Maui Hawaii.
- 90 **SHIRAKAWA , T. e. c.** (1997).
"The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder." Science(275): 77-79.
- 91 **SPIECKS MA , F.** (1970).
"Biological aspects of the dust mite in relation to house dust atopy." Clin Exp Immunol(6): 61-70.
- 92 **Stallergènes, L.** (2006).
"Calendrier pollinique: Région Rhône-Alpes." consulté le 2 avril, 2006, sur <http://www.stallergenes.fr/Allergique/Allergene/calendrier.cfm>.
- 93 **STOLPER , R. O., J.P.** (1994).
"Flea allergy dermatitis in dogs diagnosed by intradermal skin tests." Res. Vet. Sci.(57): 21-27.
- 94 **STRANGE , P. e. c.** (1996).
"Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis." Arch Dermatol(132): 27-33.
- 95 **THOMAS , W. R.** (1993).
"Mite allergens groups I-V. A catalogue of enzymes." Clin Exp Allergy(23): 350-353.
- 96 **TIZARD , I.-R.** (2004).
The defense of the body. Veterinary Immunology. Philadelphia: 1-8.
- 97 **TIZARD , I.-R.** (2004).
Type I Hypersensitivity. Veterinary Immunology. Philadelphia, Saunders: 308-323.
- 98 **TOVEY , E. e. c.** (1981).
"The distribution of house dust mite allergen in the houses of patients with asthma." Amer Rev Resp Dis(124): 630-635.
- 99 **TUFT , L. e. c.** (1950).
"Atopic dermatitis I. An experimental clinical study of the role of inhalant allergens." J. Allergy(21): 181-186.
- 100 **TUPKER , R. A. e. c.** (1996).
"Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite." J. Allergy Clin. Immunol.(97): 1064-1070.
- 101 **VAN HAGE HAMSTEN , M. e. c.** (1987).
"Lack of allergenic crossreactivity between storage mites and *D. pteronyssinus*." Clin. Allergy(17): 23-31.

- 102 **VAN NEERVEN , R. J. J. e. c.** (1999).
"Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation." J. Immunol.(163): 2944-2952.
- 103 **VAUGHN , e. a.** (1994).
"Evaluation of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils." Vet. Dermatol.(5): 163-173.
- 104 **VERVLOET , D. e. c.** (1982).
"Altitude and house dust mites." J Allergy Clin Immunol(69): 296-390.
- 105 **WARNER , J. O. F., A.W.** (1988).
Selection of patients for immunotherapy. 2nd BRL, Kurhaus Workshop, Uitgeverij Nieuwoorde, Beecham Pharma, Amsterdam.
- 106 **WELLS , J.** (1980).
Immune mechanisms in tissue damage. Basic and clinical immunology. H. S. FUNDENBERG , DP ; CALDWELL , JL ; WELLS , JV. Los Altos, Large Medical Publication: p.193.
- 107 **WILLEMSE, T.** (1996).
Canine atopic dermatitis. Third World Congress of Veterinary Dermatology, Edinburgh.
- 108 **WILLEMSE, T.** (1984).
"Canine atopic disease: investigation of eosinophils and nasal mucosa." Am. J. Vet. Res.(45): 1867-1869.
- 109 **WILLEMSE, T. V. D. B., W.-E. ; RIJNBEEK, A.** (1984).
"Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs." J. Am. Vet. Med. Assoc (184): 1277-1280.
- 110 **WITTICH , F.** (1941).
"Spontaneous allergy in the lower animal." J. Allergy(62): 236-242.
- 111 **WUTHRICH , B.** (1997).
"Pourquoi le nombre de sujets atopiques augmente-t-il?" Ann. Dermatol. Venereol.(124): 831.
- 112 **ZUR, G. W., S.-D. ; IHRKE, P.-J. ; KASS, P.-H. ; TOEBE, N.** (2002).
"Canine atopic dermatitis: A retrospective study of 169 cases examined at the university of California, Davis, 1992-1998, Part II: Response to hyposensitization." Vet. Dermatol. **13**(2): 103-111.

NOM PRENOM : JACQUIOT Romain

TITRE : La désensibilisation chez le chien atopique

Thèse Vétérinaire : Lyon, 19 septembre 2006

RESUME :

La désensibilisation consiste en l'administration du ou des allergènes pour lesquels le chien est sensibilisé dans le but de diminuer les manifestations cliniques de son allergie lors d'une prochaine rencontre avec les allergènes. Cette thérapeutique lors de dermatite atopique canine est encore relativement méconnue des vétérinaires praticiens. Ce travail fait donc le point sur l'étiopatogénie de la dermatite atopique, sur l'état des connaissances des mécanismes mis en jeu lors d'un traitement de désensibilisation, et sur les règles de sa mise en œuvre pratique. Enfin il expose le résultat des études menées sur ce sujet.

MOTS CLES :

- Désensibilisation
- Atopie
- Dermatite atopique
- Immunothérapie

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Michel Faure
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Luc Chabanne
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Delphine Grezel

DATE DE SOUTENANCE :

19 septembre 2006

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Les granges du Poizat
01130 NANTUA