

Année 2018

**DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA DERMATITE
ATOPIQUE CANINE
ÉTUDE PRÉLIMINAIRE ET MISE À JOUR DES
CONNAISSANCES SUR LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ
L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le mardi 9 janvier 2018

par

Morgane, Véronique PENNAMEN

Née le 25 juillet 1991 à Rouen (Seine-Maritime)

JURY

Président : Pr. LE CORVOISIER
Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Pr Jacques GUILLOT
Enseignant en Parasitologie, ENVA
Co-directeur : Dr Noëlle COCHET-FAIVRE
Enseignant en Dermatologie, ENVA
Assesseur : Dr Caroline GILBERT
Enseignant en Ethologie, ENVA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Degueurce Christophe

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.
Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie - Pr Chetboul Valérie* - Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier * - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier Unité pédagogique de médecine interne - Dr Benchkroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférences contractuelle - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences Discipline : imagerie médicale	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmman Nicolas, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Pr Fayolle Pascal - Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Moissonnier Pierre - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	---

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Pr Augustin Jean-Christophe - Dr Bolnot François, Maître de conférences * - Pr Carlier Vincent Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Praud Anne, Maître de conférences - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim* - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences - Dr Maxime Delsart, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences
--	--

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Dr Boissady Emilie, Maître de conférences contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean* - Pr Eloit Marc - Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences Unité pédagogique de biochimie - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences	Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) * - Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management) - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattaché au DEPEC) - Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Verónica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Pr Enriquez Brigitte, - Dr Kohlhauser Mathias, Maître de conférences contractuel - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences * - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie)
--	--

* responsable d'unité pédagogique

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jacques GUILLOT,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse,
Hommage respectueux.*

À Madame le Docteur Noëlle COCHET-FAIVRE,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour avoir été l'initiatrice de ce travail, pour sa grande disponibilité, sa pédagogie et ses conseils tout au long de mes années d'études et de cette thèse,

*En témoignage de mon plus profond respect,
Chaleureux remerciements.*

À Madame le Docteur Caroline GILBERT,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail;
Sincères remerciements.*

À Monsieur le Docteur Amaury BRIAND,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Pour m'avoir apporté du soutien et de l'aide lors du recrutement,
Chaleureux remerciements*

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE : RAPPELS MORPHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	17
1. La peau saine chez le chien	17
1.1 Les 5 couches de l'épiderme.....	17
1.1.1 La couche basale, <i>stratum basale</i>	18
1.1.2 La couche épineuse, <i>stratum spinosum</i>	18
1.1.3 La couche granuleuse, <i>stratum granulosum</i>	19
1.1.4 La couche claire, <i>stratum lucidum</i>	19
1.1.5 La couche cornée, <i>stratum corneum</i>	19
1.2 Les couches profondes	20
1.2.1 Le derme.....	20
1.2.2 L'hypoderme	21
1.3 Les muscles arrecteurs.....	21
1.4 Les annexes	21
1.4.1 Les glandes sébacées	21
1.4.2 Les glandes sudoripares.....	21
2. Les rôles de la barrière cutanée	22
2.1 Une barrière hydrique.....	22
2.2 Une barrière physique et mécanique	23
2.2.1 Photoprotection	23
2.2.2 Cornéocytes	23
2.2.3 Enveloppe produite par les cornéocytes	24
2.2.4 Jonctions entre les cornéocytes	24
2.2.5 Le renouvellement épidermique	25
2.3 Une barrière chimique et biochimique	25
2.3.1 Le pH cutané	25
2.3.2 Peptides antimicrobiens.....	25
2.3.3 Flore commensale cutanée	26
2.4 Une barrière immunologique.....	26
2.4.1 Les cellules de Langerhans.....	26
2.4.2 Les macrophages	26
2.4.3 Les lymphocytes et polynucléaires.....	26

2.5	Rôle thermorégulateur	26
2.6	Fonctions sensibles.....	27
2.7	Fonctions de communication.....	28
DEUXIEME PARTIE : LA DERMATITE ATOPIQUE		29
1.	Dermatite atopique humaine	29
1.1	Définition	29
1.2	Pathogénie	29
1.2.1	Altération de la barrière cutanée.....	29
1.2.1.1	Métabolisme de la filaggrine	30
1.2.1.2	Composition des lipides intercellulaires.....	30
1.2.1.3	Cornéodesmosomes et enveloppe cornée	30
1.2.1.4	Desquamation.....	31
1.2.2	Modulation de l'immunité cutanée	31
1.2.3	Théorie du "outside-inside-outside"	33
1.2.4	Prurit.....	33
1.3	Facteurs de risque au développement de la dermatite atopique	33
1.3.1	Prédisposition familiale	33
1.3.2	Présence d'animaux au domicile.....	33
1.3.3	Type d'accouchement	34
1.3.4	Âge de l'enfant lors de l'introduction de nouveaux aliments	34
1.3.5	Sexe du patient	34
1.3.6	Milieu rural ou urbain.....	34
1.3.7	Génétique.....	34
1.3.7.1	Le gène FLG.....	35
1.3.7.2	Protéases inhibitrices de protéases KLK7 et SPINK5.....	36
1.4	Signes cliniques et comorbidités	36
1.4.1	Dermatite atopique allergique et non allergique.....	36
1.4.2	Les signes cliniques de la DA	37
1.4.2.1	Phase infantile (jusqu'à 2 ans)	37
1.4.2.2	Chez l'enfant de plus de 2 ans	38
1.4.2.3	Chez l'adolescent et l'adulte.....	39
1.4.3	Graduation de la DA.....	40
1.4.4	Qualité de vie.....	41
1.4.5	Comorbidités	41
1.4.5.1	La "marche atopique"	41
1.4.5.2	Allergies alimentaires	42
1.4.5.3	Complications infectieuses	43
1.4.5.4	Retard de croissance	43

1.4.5.5	Complications ophtalmologiques	44
1.4.5.6	Obésité.....	44
1.4.5.7	Changement d'humeur et troubles du sommeil	44
1.4.5.8	Autres comorbidités	44
1.5	Méthodes de diagnostic et gradation de la sévérité de la dermatite atopique.....	44
1.5.1	Méthode de diagnostic et examens complémentaires.....	44
1.5.2	Sévérité de la dermatite atopique	45
1.6	Thérapeutique.....	46
1.6.1	Gestion des poussées	46
1.6.1.1	Traitements topiques	46
1.6.1.1.1	Hydratants cutanés.....	46
1.6.1.1.2	Balnéation.....	47
1.6.1.1.3	"Wet-wrapping"	48
1.6.1.1.4	Corticoïdes topiques	48
1.6.1.1.5	Inhibiteurs de calcineurines topiques	50
1.6.1.1.6	Topiques antimicrobiens et antiseptiques.....	50
1.6.1.1.7	Topiques antihistaminiques	51
1.6.1.2	Photothérapie.....	51
1.6.1.3	Traitements systémiques	52
1.6.1.3.1	Les immunosuppresseurs.....	53
1.6.1.3.1.1	Ciclosporine, inhibiteur de la calcineurine	53
1.6.1.3.1.2	Les agents cytotoxiques.....	55
1.6.1.3.1.2.1	Méthotrexate	55
1.6.1.3.1.2.2	Azathioprine	56
1.6.1.3.1.2.3	Mycophénolate mofétil.....	57
1.6.1.3.1.3	Stéroïdes systémiques.....	57
1.6.1.3.1.4	Interféron gamma	58
1.6.1.3.2	Antihistaminiques.....	58
1.6.1.3.3	Antimicrobiens	59
1.6.1.3.4	Les antagonistes des récepteurs IL-4 α	59
1.6.1.3.5	Les antagonistes de leucotriène	60
1.6.1.3.6	De nouvelles options thérapeutiques	60
1.6.2	Gestion de la DA sur le long terme	60
1.6.2.1	Prévention des poussées	61
1.6.2.2	Interventions éducatives	61
1.6.2.3	Allergologie.....	62
1.6.2.3.1	Aéroallergènes.....	62

1.6.2.3.2	Dermatite allergique de contact.....	62
1.6.2.3.3	Régimes d'éviction	63
1.6.2.4	Modifications environnementales	63
1.6.2.5	Immunothérapie.....	64
2.	Dermatite atopique canine.....	65
2.1	Définition de la dermatite atopique canine.....	65
2.2	Facteur de risque au développement de la dermatite atopique.....	65
2.2.1	Prédisposition raciale	65
2.2.2	Facteurs environnementaux.....	65
2.2.3	Alimentation.....	66
2.2.4	Génétique.....	66
2.3	Signes cliniques et comorbidités	67
2.3.1	Formes typiques	67
2.3.1.1	Le prurit : signe commun	67
2.3.1.2	La forme classique.....	67
2.3.2	Formes atypiques.....	70
2.3.2.1	Prurit alésionnel.....	70
2.3.2.2	Alopécie auto-induite	70
2.3.2.3	Prurit anal ou périanal	70
2.3.2.4	Prurit mamelonnaire ou ombilical	70
2.3.2.5	Séborrhée grasse huileuse dorsale	71
2.3.3	Formes graves.....	71
2.3.4	Les complications et les comorbidités.....	71
2.3.4.1	Dysbiose cutanée	71
2.3.4.1.1	Dermatite à <i>Malassezia</i>	71
2.3.4.1.2	Pyodermites superficielles.....	71
2.3.4.1.2.1	Folliculite bactérienne	71
2.3.4.1.2.2	Prolifération bactérienne de surface ou BOG.....	72
2.3.4.1.2.3	Intertrigo infectieux	72
2.3.4.1.3	Pyodermites profondes	72
2.3.4.1.3.1	Pyodermite des jonctions cutanéomuqueuses	72
2.3.4.1.3.2	Furonculoses bactériennes.....	72
2.3.4.1.3.3	Cellulite	72
2.3.4.1.4	Pseudopyodermite ou « pyodermite » stérile	73
2.3.4.1.4.1	Dermatite pyotraumatique	73
2.3.4.1.4.2	Furonculoses stériles	73
2.3.4.1.4.3	Cellulite stérile	73
2.3.4.2	Complications du prurit chronique.....	73

2.3.4.3	Complications et comorbidités auriculaires	73
2.3.4.3.1	Otite sténotique.....	73
2.3.4.3.2	Otite moyenne sécrétoire à tympan fermé.....	74
2.3.4.3.3	Otite moyenne suppurée.....	74
2.3.4.3.4	Polypes auriculaires.....	74
2.3.4.4	Complications oculaires	74
2.4	Méthodes de diagnostic	74
2.4.1	Critères diagnostiques	75
2.4.1.1	Anamnèse	75
2.4.1.2	Examen clinique	77
2.4.1.3	Diagnostic différentiel de la DAC	78
2.4.2	Caractérisation de la sévérité (CADESI 4 - CADLI)	78
2.4.2.1	CADESI 4.....	78
2.4.2.2	CADLI.....	79
2.4.2.3	Caractérisation de l'inconfort de vie de l'animal et du propriétaire	80
2.4.2.4	Echelle de prurit	81
2.4.3	Diagnostic allergologique.....	81
2.4.3.1	Tests cutanés.....	81
2.4.3.2	Dosage des immunoglobulines.....	83
2.4.3.3	Régime d'éviction / provocation alimentaire.....	83
2.5	Traitement	84
2.5.1	Gestion de la crise aiguë.....	84
2.5.1.1	Gestion de l'infection cutanée et auriculaire.....	84
2.5.1.1.1	Traitement auriculaire	84
2.5.1.1.2	Traitement antibactérien.....	84
2.5.1.1.3	Traitement antifongique	86
2.5.1.2	Prise en charge du prurit lors de poussée aiguë.....	87
2.5.1.2.1	Oclacitinib	87
2.5.1.2.2	Dermocorticoïdes	87
2.5.1.2.3	Corticothérapie	87
2.5.1.2.4	Topiques émollients et balnéations	87
2.5.2	Gestion sur le long terme.....	88
2.5.2.1	Traitement antiparasitaire externe	88
2.5.2.2	Education du propriétaire	89
2.5.2.3	Amélioration de la barrière cutanée par l'alimentation et les soins locaux.....	90
2.5.2.3.1	Diététique et acides gras essentiels.....	90
2.5.2.3.2	Traitement topiques.....	90
2.5.2.3.2.1	Balnéation et hydratants	90

2.5.2.3.2.2	Topiques immunosuppresseurs, traitement proactif.....	90
2.5.2.3.2.2.1	Dermocorticoïdes.....	90
2.5.2.3.2.2.2	Inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus	91
2.5.2.4	Prévention des infections.....	91
2.5.2.5	Eviction des aéroallergènes et immunothérapie	91
2.5.2.5.1	Eviction des acariens et du pollen	91
2.5.2.5.2	Immunothérapie spécifique d'allergène.....	91
2.5.2.6	Traitements anti-inflammatoires	92
2.5.2.6.1	Inhibiteurs de calcineurine : la ciclosporine A	93
2.5.2.6.2	Inhibiteur de JAK1 : oclacitinib	93
2.5.2.6.3	Corticoïdes.....	93
2.5.2.6.4	Anticorps monoclonaux IL-31 : lokivetmab	93
2.5.2.7	Immunosuppresseurs cytotoxiques.....	94
2.5.2.7.1	Azathioprine	94
2.5.2.7.2	Méthotrexate.....	94
1.	Objectif de l'étude.....	97
2.	Matériel et méthode.....	97
2.1	Recrutement.....	97
2.2	Méthodes	97
2.3	Recueil des commémoratifs	97
2.4	Score de prurit	97
2.5	Examen dermatologique.....	98
2.5.1	Localisation des lésions.....	98
2.5.2	Caractérisation des lésions	98
2.5.3	Examens complémentaires	100
2.5.3.1	Raclage cutané.....	100
2.5.3.2	Examen cytologique	100
2.5.3.3	Curetage auriculaire	100
2.5.3.4	Vidéo-otoscopie.....	100
2.6	Classification.....	100
2.6.1	Classification 1 : Positif, douteux et négatif.....	100
2.6.2	Classification 2 : Sévérité de la DAC, classement CADESI 4.....	101
2.7	Suivi clinique : contrôle à 6 mois	101
2.8	Traitements mis en place.....	102
2.9	Sortie de l'étude	103
3.	Analyse des résultats	104
4.	Discussion	108

4.1	Recrutement et sortie d'étude	108
4.2	Examen clinique	108
4.3	Classement CADESI 4	108
4.4	Protocole thérapeutique	109
4.5	Prurit.....	109
4.6	Biais.....	109
4.7	Résultats	110
4.7.1	Race	110
4.7.2	Sexe	110
4.7.3	Localisation des lésions.....	111
4.7.4	Diagnostic précoce de la DAC	111
CONCLUSION.....		113
ANNEXE 1 - FICHE INFORMATION AUX PROPRIETAIRES		115
ANNEXE 2 - FICHE EXAMEN CLINIQUE INDIVIDUEL		117
BIBLIOGRAPHIE		119

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Anatomie de la peau (d'après Miller <i>et al.</i> , 2013).....	17
Figure 2 - Représentation schématique de l'épiderme (d'après Miller <i>et al.</i> , 2013)	18
Figure 3 - Coupe histologique longitudinale de peau de chat, dans le sens d'implantation des follicules pileux, coloration HES (d'après le service d'Histologie et d'Anatomopathologie de l'EnvA).....	20
Figure 4 - Mise en place de l'enveloppe cornée (d'après Simon et Reynier, 2016).....	24
Figure 5 - Système nerveux cutané (d'après Misery, 2006)	28
Figure 6 - Représentation schématique du modèle pathogénique de la DA (d'après Le Lamer <i>et al.</i> , 2015).....	30
Figure 7 - Desmosomes et cornéodesmosomes (d'après Simon et Reynier, 2016)	31
Figure 8 - Réactions immunitaires lors de la pénétration d'antigène (d'après Delost et Soumelis, 2013)	32
Figure 9 - Théorie du "outside-inside-outside" (d'après Rybojad, 2013)	33
Figure 10 - Nombre d'études montrant une association entre la DA et un gène donné (d'après Barnes, 2010).....	35
Figure 11 - Localisation de l'implication des gènes au sein de l'épithélium et des défenses immunitaires (d'après Barnes, 2010).....	35
Figure 12 - Localisations lésionnelles selon l'âge du patient (d'après Eichenfield <i>et al.</i> , 2016)	37
Figure 13 - Zones de présentation des lésions de DA chez l'enfant (d'après Molkhov, 2009).....	38
Figure 14- Dermatite atopique chez le nourrisson (d'après Denguezli, 2005 ; « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009).....	38
Figure 15 - Dermatite atopique chez l'enfant (d'après Denguezli, 2005 ; « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009).....	39
Figure 16 - Dermatite atopique chez l'adulte (d'après « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009).....	40
Figure 17 - Liaisons entre la DA, l'asthme et la rhinite allergique (d'après Just, 2011).....	42
Figure 18 - Critères de diagnostic retenu pour la DA (d'après Eichenfield <i>et al.</i> , 2014)	45
Figure 19 - Recommandations vis-à-vis du dosage de la photothérapie (d'après Sidbury <i>et al.</i> , 2014)	52
Figure 20 - Les principes d'action des immunosuppresseurs (d'après « *Immunosuppresseurs : Les points essentiels »)	54
Figure 21 - Localisation des récepteurs IL-4α dans la DA (d'après Brunner <i>et al.</i> , 2017).....	60
Figure 22 - Localisation des lésions selon l'espèce (d'après Hensel <i>et al.</i> , 2015)	68
Figure 23 - Dermatite atopique canine (d'après Guaguère et Prélaud, 2006).....	69
Figure 24 - Critères de diagnostic de la DAC (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017)	77
Figure 25 - Critères de Favrot et al. utilisables pour un diagnostic de DAC après avoir éliminé les dermatoses pouvant mimer une DAC, 5 critères sont nécessaires (d'après Favrot <i>et al.</i> , 2010).....	77
Figure 26 - Schémas représentant un chien utilisés au cours des examens dermatologiques afin de localiser les lésions.....	98
Figure 27 - Sécheresse des coussinets, fissures chez un Beagle (Service de Dermatologie du CHUVA)	98
Figure 28 - Chéilite chez un Beagle (Service de Dermatologie du CHUVA)	98
Figure 29 - Erythème interdigité chez un Labrador (Service de Dermatologie du CHUVA).....	99
Figure 30 - Conjonctivite chez un Berger Australien (Service de Dermatologie du CHUVA)	99
Figure 31 - Sécheresse au point de pression chez un Samoyède (Service de Dermatologie du CHUVA)	99
Figure 32 - Score CADESI 4.....	101
Figure 33 - Exemple de mail de relance destiné aux propriétaires 6 mois suite au recrutement.....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Principaux signes cliniques de la dermatite atopique (d'après Molkhou, 2009)	37
Tableau 2 - Prise en charge thérapeutique de la DA en fonction du score clinique SCORAD (d'après Taïeb, 2005)	41
Tableau 3 - Classification des corticoïdes topiques (d'après Eichenfield <i>et al.</i> , 2014)	49
Tableau 4 - Recommandations de l'usage de la thérapeutique systémique (d'après Sidbury <i>et al.</i> , 2014)	53
Tableau 5 - Recommandations pour la gestion de la DA sur le long terme (d'après Sidbury <i>et al.</i> , 2014)	61
Tableau 6 - Facteurs de risques de développement de la DAC (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017)	66
Tableau 7 - Récapitulatif simplifié des principaux gènes mis en évidence pour la DAC (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017).....	67
Tableau 8- Exemples de prédispositions raciales à des dermatites prurigineuses autres que la DAC (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017)	76
Tableau 9 - Critères de diagnostic de DAC (d'après Willemse, 1986).....	77
Tableau 10 - Diagnostic différentiel de la DAC (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017).....	78
Tableau 11 - Score CADESI 4 (d'après Olivry <i>et al.</i> , 2014)	79
Tableau 12 - Score CADLI (d'après Plant <i>et al.</i> , 2012).....	79
Tableau 13 - Questionnaire de qualité de vie selon l'échelle de Likert (d'après Favrot <i>et al.</i> , 2010)....	80
Tableau 14 - Questionnaire de qualité de vie selon une échelle de type Likert (d'après Noli <i>et al.</i> , 2011)	80
Tableau 15 - Médicaments pouvant interférer avec la lecture des intradermoréactions (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017).....	83
Tableau 16 - Antibiothérapie couramment utilisée en dermatologie canine (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017).....	85
Tableau 17 - Recommandation du GEDAC sur le choix des antibiotiques en dermatologie des carnivores (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017)	86
Tableau 18 - Principaux antiparasitaires externes présents chez le chien	89
Tableau 19 - Proposition de choix des extraits thérapeutiques en fonction des résultats des tests allergologiques (d'après Prélaud <i>et al.</i> , 2017)	92
Tableau 20 - Principales sources thérapeutiques de la DAC, (d'après Guaguère et Prélaud, 2006)	94
Tableau 21 - Lésions observées lors des examens dermatologiques (d'après Guaguère et Prélaud, 2006)	99
Tableau 22 - Traitements mis en place lors des consultations dermatologiques.....	103
Tableau 23 - Sexe, race, origine, mode de vie, alimentation et âge au premier examen clinique des chiens de l'étude	104
Tableau 24 - Signes cliniques et diagnostic de DAC des chiens de l'étude lors des deux examens cliniques	104
Tableau 25 - Signes cliniques et traitements mis en place lors des deux examens cliniques.....	106
Tableau 26 - Score CADESI 4 des chiens au cours des deux examens cliniques	107
Tableau 27 - Score de prurit compris entre 0 et 10 établi par les propriétaires au cours des deux examens cliniques	108
Tableau 28 - Chiots perdus de vue après le recrutement.....	110
Tableau 29 - Tableau récapitulatif des sexes au premier examen clinique pour les diagnostics positif de DAC et douteux.....	111
Tableau 30 - Répartition et localisation des lésions des animaux douteux et positif au diagnostic de DAC lors des deux examens cliniques	111

Tableau 31 - Récapitulatif du diagnostic de DAC.....	111
--	-----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALT	Antagoniste de leucotriène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP-1	Activator protein1
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AZA	Azathioprine
BID	Prise deux fois par jour
BOG	Bacterial OverGrowth
CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index
CADLI	Canine Atopic Dermatitis Lesion Index
CAP1	Adenynyl cyclase-associated protein 1
CHUVA	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
DA	Dermatite atopique
DAC	Dermatite atopique canine
DAH	Dermatite atopique humaine
DAPP	Dermatite allergique aux piqûres de puces
EASI	Eczema Area and Severity
EnvA	Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
FLG	Filaggrine
FNH	Facteur naturel d'hydratation
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HSV	Herpes Simplex Virus
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
INF- γ	Interféron gamma
JAK	Janus Kinase
KCS	Kératoconjunctivite sèche
KLK7	Kallikrein related peptidase 7
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NMF	Natural moisturizing factor
PAM	Peptides antimicrobiens
PAR-2	Protease activated receptor 2
PDE	Phosphodiesterase
PIE	Perte intrinsèque en eau
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pseudintermedius</i>	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
SARSP	Sars Protéase
SASSAD	Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SID	Prise une fois par jour

SPINK5	Serine protease inhibitor Kazal type 5
SPRR	Small Prolin-Rich proteins
TEWL	Transepidermal Water Loss
TGM	Transglutamase
TPMT	Thiopurine méthyltransférase
TRPV1	Transient receptor potential vanilloid 1
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
USA	United States of America
UVA	Ultra Violet A
UVB	Ultra Violet B

INTRODUCTION

La dermatite atopique canine (DAC) est une dermatose qui occupe une part de plus en plus importante au sein de la dermatologie vétérinaire. Selon certains auteurs (Prélaud et al. 2017), près d'un tiers des consultations en cliniques référées de dermatologie seraient orientées sur cette affection et elle ferait partie des 5 premiers motifs de consultations chez des vétérinaires généralistes aux Etats-Unis (Lund et al. 1999). De plus, elle entraîne des conséquences néfastes sur la qualité de vie des chiens et des propriétaires. Les facteurs déclenchants et l'intensité des lésions variant selon les individus, il n'existe pas de traitement universel mais des options thérapeutiques adaptées à chaque cas. De nouvelles thérapies sont proposées afin de mieux pouvoir gérer les crises mais également de pouvoir les espacer dans le temps, cette maladie étant pérenne.

Elle présente de grandes similitudes avec la dermatite atopique humaine (DAH) également appelée eczéma atopique. La bibliographie humaine a permis au monde vétérinaire de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie, notamment avec les modifications de la barrière cutanée associée à la théorie "outside-inside-outside". Des altérations initialement présentes de la peau, indiquées notamment par une augmentation de la perte insensible en eau, sont responsables d'une inflammation cutanée qui entretient et aggrave le phénomène de défaut de barrière cutanée.

Selon la bibliographie, la dermatite atopique canine commence à s'exprimer surtout entre 1 et 3 ans. Cependant, il n'est pas rare d'observer des signes avant-coureurs de DAC sur des chiots lors de leur primo-vaccination. Leur diagnostic précoce aurait comme intérêt de mettre en place lorsque cela se justifie une thérapie visant à améliorer la barrière cutanée et donc de retarder les crises symptomatiques.

Cette étude s'articule en trois parties distinctes. Les deux premières sont des études bibliographiques. La première est consacrée à la barrière cutanée, ayant un rôle essentiel et fondamental dans l'expression clinique de la dermatite atopique.

La seconde partie est elle-même divisée en deux sous-parties. Elle traite chacune à leur tour les dermatites atopiques humaine et canine, sur leurs signes cliniques et moyens diagnostiques ainsi que la majorité des moyens thérapeutiques qui sont disponibles.

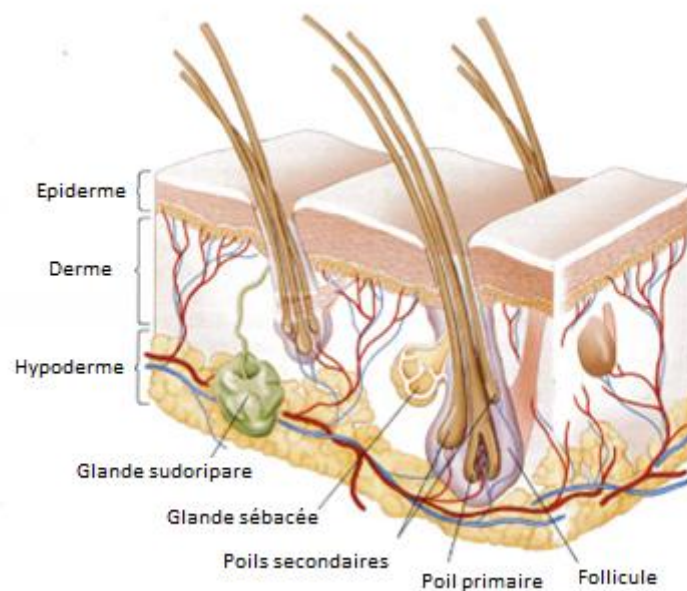
La dernière partie est consacrée à notre étude, visant à démontrer la présence de signes cliniques dès l'âge des primo-vaccinations chez le chiot qui serait ensuite confirmée lors d'un contrôle à six mois.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS MORPHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

1. La peau saine chez le chien

La peau est un organe complexe et important chez les mammifères. Elle correspond à plus de 10% du poids d'un chien adulte en bonne santé et près de 25 % du poids du nouveau né. La barrière épidermique est renouvelée tous les 21 jours pour maintenir son intégrité et sa cohésion. La desquamation de la couche cornée permet l'élimination des couches supérieures les plus anciennes.

Figure 1 - Anatomie de la peau (d'après Miller *et al.*, 2013)



La barrière cutanée est constituée de 3 couches possédant des interrelations fondamentales entre elles : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 1). Chez l'animal, la peau est quasiment intégralement recouverte de poil sauf au niveau de la truffe, des coussinets ainsi qu'au niveau les jonctions cutané-muqueuses telles que la bouche ou encore les yeux. (Bensignor et Vidémont, 2016)

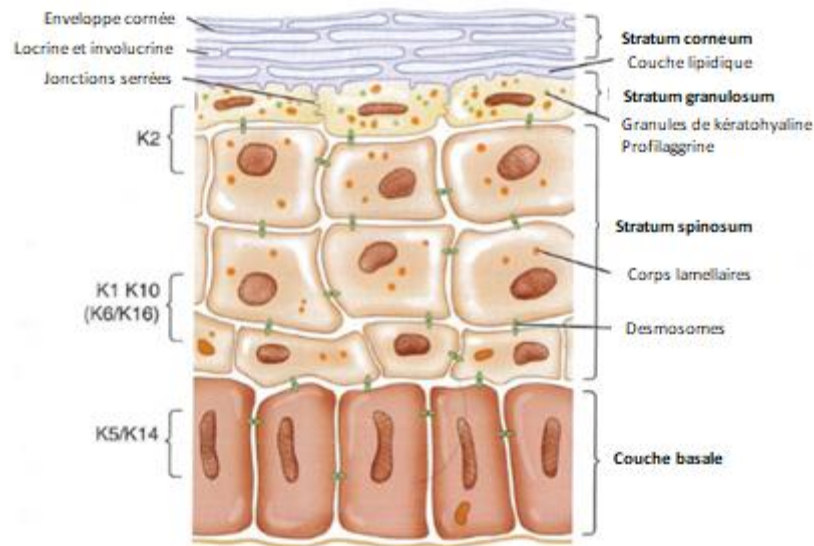
1.1 Les 5 couches de l'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. Elle est plus fine chez le chien que chez l'Homme et mesure entre 30 et 95 micromètres. Les zones ne comportant pas de poil ainsi que l'épiderme dorsal ont une épaisseur plus importante. Il est avasculaire et repose sur une lame basale qui le sépare du derme. (Bensignor et Vidémont, 2016)

L'épiderme est constitué de 4 couches. On compte parmi elles, de la plus profonde à la plus superficielle, la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée (figure 2). Le *stratum lucidum*, également appelé couche claire située entre le *stratum*

corneum et le *stratum granulosum*, est présent aux zones où l'épiderme est plus épais (les coussinets, planum nasale) (Guaguère et Prélaud, 2006 ; Miller *et al.*, 2013).

Figure 2 - Représentation schématique de l'épiderme (d'après Miller *et al.*, 2013)



1.1.1 La couche basale, *stratum basale*

Le *stratum basale* est quasi-intégralement constitué de cellules cylindriques à cubiques de petite taille. Il est situé sur la membrane basale séparant ainsi l'épiderme du derme. Cette couche est à l'origine de l'ensemble des autres couches de l'épiderme. Elle contient les cellules souches qui se divisent régulièrement poussant les cellules filles vers les couches supérieures au cours de leur maturation progressive en couche cornée.

Les kératinocytes de la couche basale peuvent être séparés en deux catégories : les kératinocytes responsables de l'ancrage de l'épiderme et ceux responsables de la réplication. En effet, chaque kératinocyte basal donne à chaque division deux cellules, l'une reste quiescente et devient la nouvelle cellule germinative et l'autre subit encore plusieurs mitoses et devient la cellule proliférative.

La couche basale assure l'ancrage de l'épiderme avec la lame basale grâce aux molécules d'adhésion, les desmosomes (assurant l'adhérence entre les kératinocytes) et les hémidesmosomes (assurant l'adhérence entre les kératinocytes et la lame basale) (Bensignor et Vidémont, 2016).

1.1.2 La couche épineuse, *stratum spinosum*

Le *stratum spinosum* est composé des cellules filles de la couche basale. Les kératinocytes arrêtent de proliférer et démarrent leur différenciation. Dans les zones velues, l'épaisseur de la couche épineuse correspond à une ou deux assises cellulaires chez le chien. Elle est nettement plus importante au niveau des coussinets, de la truffe et des jonctions cutanéomuqueuses ou elle peut atteindre une épaisseur correspondant 20 assises cellulaires.

Les kératinocytes de cette couche sont polygonaux avec un petit noyau rond central et ils contiennent des corps lamellaires qui sont constitués des précurseurs des lipides intercellulaires de la couche cornée (Bensignor et Vidémont 2016).

1.1.3 La couche granuleuse, *stratum granulosum*

L'épaisseur du *stratum granulosum* est variable. Dans les zones velues, l'épaisseur de la couche granuleuse ne correspond qu'à une ou deux assises cellulaires, contrairement aux zones sans poil ou infundibulaires où l'épaisseur est 4 fois plus importante.

Les cellules et leur noyau sont plus aplatis et plus basophiles. Leur cytoplasme contient des granules de kératohyaline, synthétisés au sein du *stratum granulosum*. Ces granules sont également composés de profilament de filaggrine, de filaments de kératine et de loricine. L'ensemble de ces protéines est important afin d'assurer une hydratation normale du *stratum corneum* ainsi que la filtration des rayonnements UV.

1.1.4 La couche claire, *stratum lucidum*

Le *stratum lucidum* est composé de kératinocytes pavimenteux, sans noyau avec des gouttelettes transparentes d'éléidine chez le chien. Il est présent dans l'épiderme des coussinets et de façon moindre dans l'épiderme de la truffe. La couche claire est absente sur les zones velues.

1.1.5 La couche cornée, *stratum corneum*

La couche cornée, ou *stratum corneum* est la couche la plus superficielle et la couche terminale de la différenciation des kératinocytes. Schématiquement, elle est constituée de briques, les cornéocytes (kératinocytes en fin de différenciation), liées par du mortier, une matrice extracellulaire de lipides.

Les cornéocytes possèdent une membrane plasmique très spécifique, appelée enveloppe cornée. Elle est dépourvue de phospholipides et riche en protéines comme la filaggrine, la loricine ou encore l'involucrine. Cette enveloppe est imperméable et assure le rôle de barrière protectrice envers les microorganismes et les agents physiques chimiques environnementaux.

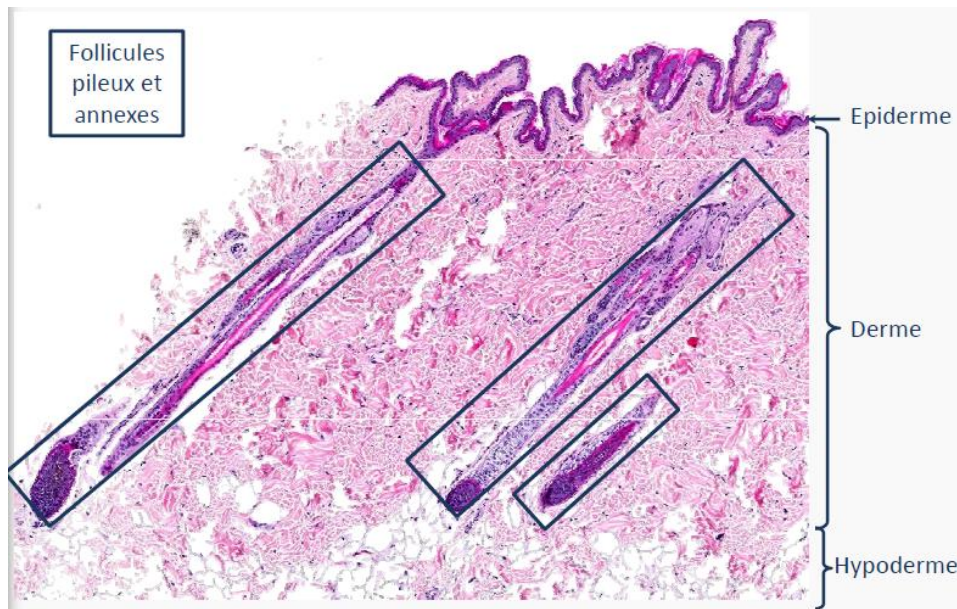
Le *stratum corneum* contient en surface une substance produite notamment par les kératinocytes, les peptides antimicrobiens (PAM). Ce sont des petits peptides composés d'acides aminés cationiques et hydrophobes (voir 2.3.2) (Simon et Reynier, 2016).

Contrairement à l'homme chez qui les glandes cutanées aboutissent directement sur la peau, la majorité des glandes cutanées chez le chien aboutissent à la base des follicules pileux. On peut distinguer parmi elles les glandes sudoripares et les glandes sébacées (Guaguère et Prélaud, 2006 ; Bensignor et Vidémont, 2016).

1.2 Les couches profondes

1.2.1 Le derme

Figure 3 - Coupe histologique longitudinale de peau de chat, dans le sens d'implantation des follicules pileux, coloration HES (d'après le service d'Histologie et d'Anatomopathologie de l'EnvA)



Le derme est un tissu conjonctif situé sous l'épiderme. C'est une structure complexe, qui assure un rôle de soutien à l'épiderme ainsi qu'un rôle de protection des follicules pileux, des fibres nerveuses et des vaisseaux sanguins qui la traversent.

Les principales cellules du derme sont les fibroblastes. On retrouve également des cellules appartenant au système immunitaire telles que des mastocytes, des macrophages, des lymphocytes, des granulocytes neutrophiles et éosinophiles, des plasmocytes et des mélanocytes les mélanocytes sont dans couche basale de épiderme.

Les fibroblastes synthétisent l'intégralité des fibres du derme (collagène, élastine, réticuline) ainsi que de la matrice intracellulaire épidermique. Les fibres de collagène sont des fibres de protéines polymériques très résistantes à la traction. Dans le derme superficiel, elles sont agencées en trames assez lâches alors que dans le derme profond, les fibres de collagène forment un réseau dense et épais. Quatre vingt dix pour cent des fibres de collagène sont du collagène de type I et III. On peut retrouver des fibres de collagène IV au niveau des membranes basales ainsi qu'au niveau de la jonction dermo-épidermique. Les fibres élastiques forment un fin réseau au sein du derme superficiel qui devient plus épais dans le derme profond. Ces fibres lui procurent son élasticité. Les fibres de réticuline correspondent à un assemblage des fibres de collagène ainsi que de fibronectine.

La matrice intracellulaire dermique est un gel amorphe jouant un rôle important de barrière vis-à-vis des microorganismes et de molécules à fort poids moléculaire. Elle est composée d'acide hyaluronique, de chondroïtine sulfate, de glycosaminoglycanes ainsi que de mucopolysaccharides, associés à des glycoprotéines et d'une quantité d'eau formant la matrice intracellulaire dermique.

Le derme est une structure vascularisée qui compte trois plexus vasculaires. Le plus superficiel est le sous-épidermique qui assure l'apport en nutriments au niveau de l'épiderme

et de l'infundibulum des follicules pileux. Ensuite, le plexus moyen joue un rôle dans la nutrition des glandes sébacées, des muscles ainsi que l'isthme folliculaire. Le plexus profond apporte les nutriments de la papille dermique et des glandes sudoripares. Il existe également des shunts artério-veineux qui assurent la thermorégulation des parties distales des membres. Les fibres nerveuses suivent les capillaires sanguins et des extrémités nerveuses démyélinisées atteignent l'épiderme où elles forment les corpuscules de Vater-Pacini. Elles sont capables de détecter les mouvements d'étirement ou de distension de la peau mais également des fortes pressions. Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente.

Des vaisseaux lymphatiques traversent le derme et permettent le drainage des lipides cutanés. Ils assurent le maintien de l'homéostasie hydrique de la peau. (Guaguère et Prélaud, 2006)

1.2.2 L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et est un conjonctif plus lâche que le derme. Il est majoritairement composé de cellules adipeuses. L'hypoderme joue les rôles d'amortisseur et de réserve pour les structures supérieures. Il joue également un rôle important de thermorégulation (Ellero-Simatos, 2013 ; Bensignor et Vidémont, 2016).

1.3 Les muscles arrecteurs

Les muscles arrecteurs s'insèrent à la base du follicule pileux. Ils sont responsables grâce à leur contraction du redressement des poils, appelé piloérection. Ces muscles jouent un rôle dans la thermorégulation et notamment dans la perte de chaleur en capturant une couche d'air lorsque les poils sont redressés. La piloérection a également des fonctions de communication (Bensignor et Vidémont, 2016).

1.4 Les annexes

1.4.1 Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont regroupées par deux ou trois par groupe pileux. Leurs canaux excréteurs débouchent au niveau de l'isthme folliculaire. Les cellules glandulaires sont rondes avec des vésicules de taille variable. Elles sont très nombreuses et volumineuses au niveau des jonctions cutanéomuqueuses où elles jouent un rôle dans la communication.

Elles sont présentes dans l'intégralité du corps excepté sur la truffe et sur les zones glabres et sont responsables de la production de sébum. Le sébum est une substance lipidique présente sur le poil et la peau lui procurant une souplesse. Il possède également des propriétés antimicrobiennes.

Il existe des glandes sébacées spécifiques, notamment l'organe supracaudal, qui sont de très grande taille (jusqu'à dix fois plus importante) et sensibles aux hormones sexuelles.

1.4.2 Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont à l'origine de la production de la sueur et de l'odeur, ayant probablement un rôle majeur dans la reconnaissance sexuelle. Le phénomène de sudation est peu présent chez le chien. L'évaporation de la transpiration est à l'origine de la consommation

de chaleur, qui permet une diminution de la température corporelle. La thermorégulation chez le chien est en majeure partie assurée par la respiration.

On peut distinguer deux types de glandes sudoripares : les glandes sudoripares épitrichiales et atrichiales. Les glandes sudoripares épitrichiales sont présentes sur l'intégralité du corps et aboutissent au-dessus des glandes sébacées au niveau de l'isthme folliculaire. Elles produisent une sécrétion aqueuse qui forme avec le sébum le film hydrolipidique de surface. Les glandes sudoripares atrichiales sont essentiellement situées au niveau des zones glabres, les coussinets, et aboutissent directement au niveau des zones cutanées. Ces glandes sont sensibles à l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline et sont proches des vaisseaux sanguins.

Il existe des glandes sudoripares spécialisées telles que les glandes des sacs anaux ainsi que les glandes mammaires.

2. Les rôles de la barrière cutanée

La peau est un organe vivant. C'est la première interface entre le milieu extérieur et l'organisme. Elle assure un certain nombre de rôles protecteurs contre les pertes en eau aidant au maintien de l'hydratation, les agressions externes physiques (stress mécanique, modification de la température) ainsi que les agressions externes chimiques (produits chimiques, aéroallergènes), les agents infectieux etc. Elle assure des fonctions métaboliques et immunologiques ainsi que l'homéostasie biochimique et thermique. Elle assure également des rôles sociaux et cognitifs (Guaguère et Prélud, 2006 ; Bensignor et Vidémont, 2016).

2.1 Une barrière hydrique

La peau assure une protection contre l'eau extérieure ainsi qu'une barrière hydrique limitant une perte intrinsèque en eau (PIE).

L'orientation des poils primaires permet d'éviter le contact entre l'eau et l'épiderme, et favorise l'élimination des gouttelettes d'eau. De plus, la couche cornée constituée de lipides extracellulaires et de jonction serrée assurant la propriété hydrophobe de la peau et protège les tissus sous-jacents de l'eau parvenant jusqu'à l'épiderme. Les lipides intercellulaires constituent une part importante du *stratum corneum*. La matrice lipidique est composée majoritairement de céramides (environ 50 %), de cholestérol (environ 25 %), d'acides gras (environ 10 %) et de glucosylcéramides et de sulfate de cholestérol (environ 15 %) (Bensignor et Vidémont, 2016).

La matrice lipidique est majoritairement produite par les kératinocytes et stockée dans les corps lamellaires sous forme de précurseurs. Ces corps lamellaires sont des organismes sécrétoires qui sont surtout présents dans la couche granuleuse. A l'interface entre cette couche granuleuse et la couche cornée, les précurseurs sont expulsés à l'extérieur des cellules et forment les lamelles lipidiques remplissant intégralement les espaces intercellulaires. Elles sont disposées de manière très compacte perpendiculairement à la surface des cornéocytes. (Simon et Reynier, 2016). Après transformation par des enzymes contenues dans les corps lamellaires, elles forment une barrière imperméable. La β -glucocérébrosidase est responsable de la transformation du glucosylcéramide en céramide, la sphingomyélinase de la sphingomyéline en céramides et les phospholipases des phospholipides en acides gras et glycérol.

L'hydratation de la couche cornée est assurée par le facteur naturel d'hydratation (FNH) présent au sein du *stratum corneum*. La dégradation de la filaggrine est à l'origine de la libération d'acides aminés libres qui s'associent à des molécules possédant des propriétés hygroscopiques telles que l'urée, l'acide lactique et des sels minéraux formant le FNH. Il possède des propriétés hygroscopiques. Le FNH est donc capable de capter l'eau et ainsi assurer l'hydratation de la couche cornée. Malgré cela, l'eau présente en profondeur migre vers l'atmosphère environnante définissant la PIE également appelée transepidermal water loss (TEWL) en anglais.

2.2 Une barrière physique et mécanique

Le pelage est la première défense de l'organisme vis-à-vis des traumatismes mécaniques grâce à son épaisseur. En effet, le poil de garde ainsi que le sous poil assurent une certaine épaisseur sur l'ensemble du corps. De plus, les cornéocytes de la couche cornée présentent une forte cohésion entre eux assurée par des jonctions serrées, des jonctions communicantes, des jonctions adhérentes ainsi que les desmosomes. Des hémidesmosomes assurent un ancrage entre les cellules basales et le derme. Ces adhérences assurent une protection vis à vis des agressions extérieures. Les fibres élastiques associées aux fibres de collagène du derme assurent une résistance vis-à-vis de la traction et préviennent des déchirures cutanées.

2.2.1 Photoprotection

Tout comme pour l'eau et les traumatismes mécaniques, le pelage assure la première défense vis-à-vis des rayons ultra-violets. Dans les zones où le pelage est clairsemé, les pigments de mélanine, la kératine et les protéines absorbent les rayonnements. Les animaux au phénotype blanc ne bénéficient pas de cette protection. Ils sont prédisposés à développer des lésions photo-induites pouvant évoluer sur les zones glabres en carcinomes épidermoïdes, kératose actinique, élastoses solaires etc.

2.2.2 Cornéocytes

Les cellules majoritaires de la peau, les kératinocytes, aboutissent au cours de leur différenciation appelée cornéogenèse ou kératinisation, aux cornéocytes. Ce sont des cellules dépourvues d'organites cellulaires et composées d'un cytoplasme intégralement rempli de filaments de kératine.

La filaggrine est responsable de l'agrégation de ces filaments et joue un rôle fondamental dans la résistance de la barrière cutanée. Elle est également responsable de son hydratation par la formation du FNH à l'origine de l'hydratation cutanée. Une forte hydratation de la peau inhibe la formation de FNH. Au contraire, une mauvaise hydratation de la peau favorise la protéolyse de la filaggrine et la formation de FNH (Bensignor et Vidémont, 2016).

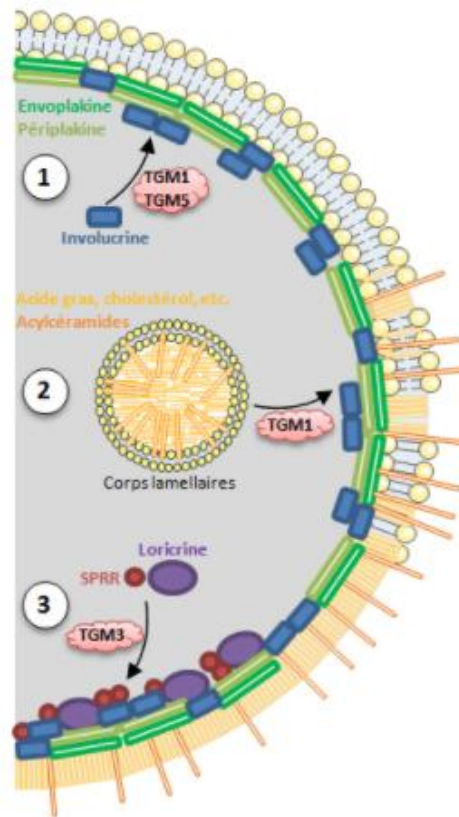
Les kératinocytes granuleux produisent la profilaggrine, précurseur de la filaggrine, stockée dans les grains de kératohyaline. La filaggrine est le produit de la déphosphorylation de la profilaggrine fabriquée et stockée dans les grains de kératohyaline des kératinocytes granuleux.

2.2.3 Enveloppe produite par les cornéocytes

Tout au long du processus, la kératinisation contribue à la fabrication de l'enveloppe cornée par les kératinocytes assurant une protection vis à vis des agressions extérieures. Elle remplace progressivement la membrane plasmique et est doublée dans sa face externe par une enveloppe lipidique.

L'enveloppe cornée mesure environ 0,02 mm. Elle est formée par le compactage de protéines telles la loricrine, l'involucrine et (SPRR) qui sont liées par des liaisons peptidiques grâce à des transglutaminases (TGM) (figure 4). Ces enzymes dépendent intégralement de la concentration en calcium.

Figure 4 - Mise en place de l'enveloppe cornée (d'après Simon et Reynier, 2016)



L'enveloppe lipidique mesure environ 0,05 mm. Elle est constituée de céramides contenant des acides gras à très longues chaînes qui lui permettent de se lier de manière covalente à l'enveloppe cornée. C'est une structure hautement résistante.

2.2.4 Jonctions entre les cornéocytes

Les cornéodesmosomes ainsi que les jonctions serrées assurent la cohésion des cornéocytes entre eux. La cornéodesmosine est sécrétée par les corps lamellaires et est intégrée par les desmosomes avant leur transformation en cornéodesmosomes. C'est une protéine qui stabilise les desmosomes, augmente l'adhésion intercellulaire et assure une flexibilité de la structure.

2.2.5 Le renouvellement épidermique

L'épiderme et donc la barrière cutanée est en perpétuel renouvellement. Les kératinocytes sont produits au niveau de la couche basale et se différencient au cours de la kératinisation. Ils deviennent des cornéocytes qui desquament en surface.

Le renouvellement de l'épiderme est permis par un équilibre entre cette desquamation et la production de nouvelles cellules.

Des enzymes protéolytiques, les protéases, permettent la desquamation par leur action sur les cornéodesmosomes. Elles sont initialement contenues dans les corps lamellaires. Ces enzymes sont inhibées par les inhibiteurs de protéases dont l'activité dépend du gradient calcique présent dans l'épiderme ainsi que de son pH. Il existe un équilibre entre les protéases et les inhibiteurs des protéases afin d'assurer une desquamation harmonieuse.

Les lipases favorisent l'exfoliation des cornéocytes par leur action au niveau des lipides intercornéocytaires.

2.3 Une barrière chimique et biochimique

Au sein du derme, la matrice extracellulaire permet de capter de grandes quantités d'eau et d'électrolytes au sein des protéoglycanes. L'hypoderme, majoritairement constitué de tissu adipeux, permet de stocker les lipides ainsi que les substances liposolubles.

2.3.1 Le pH cutané

Le pH cutané du chien varie de manière non négligeable en fonction des espèces, du sexe, du stade sexuel, de l'âge mais également en fonction de l'emplacement anatomique. Des études ont montré qu'il varie entre 5,2 et 9,2 (Matousek *et al.*, 2003 ; Bensignor et Vidémont, 2016).

Le chien présente un pH globalement acide sur le corps excepté en région thoracolombaire pour lequel la moyenne serait aux alentours d'un pH de 7,48 (Matousek *et al.*, 2003).

Le pH a un rôle très important dans l'activité de nombreuses enzymes épidermiques. En effet, leur activité est optimale à un certain pH. Une variation de celui-ci peut avoir des répercussions au niveau de leur fonctionnement et par conséquent dans la barrière cutanée. Le pH cutané régule la production de bactéries en surface et régule la desquamation.

Par conséquent, l'ensemble des topiques utilisés en médecine vétérinaire possède une importance marquée sur la barrière cutanée.

2.3.2 Peptides antimicrobiens

Des peptides antimicrobiens (PAM), les β -défensines et les cathélicidines, sont produits par les kératinocytes et les polynucléaires neutrophiles et assurent en surface une protection vis à vis des agents pathogènes extérieurs. Ils présentent un spectre large. De plus, la flore commensale cutanée produit des substances antimicrobiennes évitant la prolifération de bactéries pathogènes.

2.3.3 Flore commensale cutanée

Une flore microbiologique vit en symbiose à la surface de la peau saine et sa nature peut varier selon la localisation corporelle mais également selon les facteurs environnementaux. Elle abrite des bactéries et des levures. La diversité de la flore microbiologique est plus importante sur les zones velues par rapport aux zones glabres.

2.4 Une barrière immunologique

La barrière immunologique est assurée par les constituants du système immunitaire et fait appel à la réponse immunitaire innée et acquise.

2.4.1 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont également appelées les cellules dendritiques présentatrices d'antigène et ont un rôle fondamental dans la réponse immunitaire. Situées entre les kératinocytes de l'épiderme, elles présentent de longues dendrites formant un réseau s'enroulant autour des kératinocytes. Ces cellules sont douées de phagocytose. En effet, elles sont capables d'internaliser toute molécule, micro-organisme ou cellule morte au contact de leur membrane puis vont migrer dans le ganglion lymphatique situé dans le derme auquel elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T. Elles sont responsables du déclenchement de la réponse immunitaire spécifique.

2.4.2 Les macrophages

Les macrophages sont issus des histiocytes présents dans les tissus conjonctifs après leur activation. Les monocytes immatures produits au sein de la moelle osseuse passent la barrière sanguine puis endothéliale pour migrer vers le derme. Ils se différencient alors en histiocytes qui ne possèdent pas d'activité phagocytaire. Après leur activation, les histiocytes se transforment en macrophages ayant un rôle fondamental dans la phagocytose.

2.4.3 Les lymphocytes et polynucléaires

On peut distinguer deux types de lymphocytes, les lymphocytes T jouant un rôle au sein de l'immunité cellulaire et les lymphocytes B participant à l'immunité humorale. Parmi les lymphocytes B, on distingue les lymphocytes B mémoires spécifiques des antigènes rencontrés lors de la réponse immunitaire primaire et les plasmocytes.

Des polynucléaires peuvent être rencontrés au sein du derme, notamment les neutrophiles et les éosinophiles.

2.5 Rôle thermorégulateur

Le maintien de la température est une autre fonction importante assurée par la peau et les phanères. Les poils peuvent emprisonner une couche d'air qui sert d'isolation, dont l'épaisseur varie selon leur orientation grâce aux muscles arrecteurs. Le sous-poil est très développé à partir de l'automne et disparaît au printemps chez les animaux qui sont soumis à des grandes variations de température. Le derme et l'hypoderme possèdent des adipocytes participant à l'isolation thermique de l'organisme.

2.6 Fonctions sensibles

Les sensations comme la chaleur, le froid, la douleur, le prurit et le toucher sont permises par la peau. L'innervation cutanée est très dense (figure 5).

Des axones sensitifs se répartissent sur l'ensemble de la peau et dépendent des dermatomes, dont chacun correspond à un territoire particulier. Ils sont myélinisés dans le derme et démyélinisés dans l'épiderme.

Un plexus existe dans le derme profond puis les fibres nerveuses remontent vers la surface cutanée : deux autres plexus sont présents dans le derme réticulaire et le derme superficiel. Les fibres par la suite forment les terminaisons libres, dilatées ou corpusculaires.

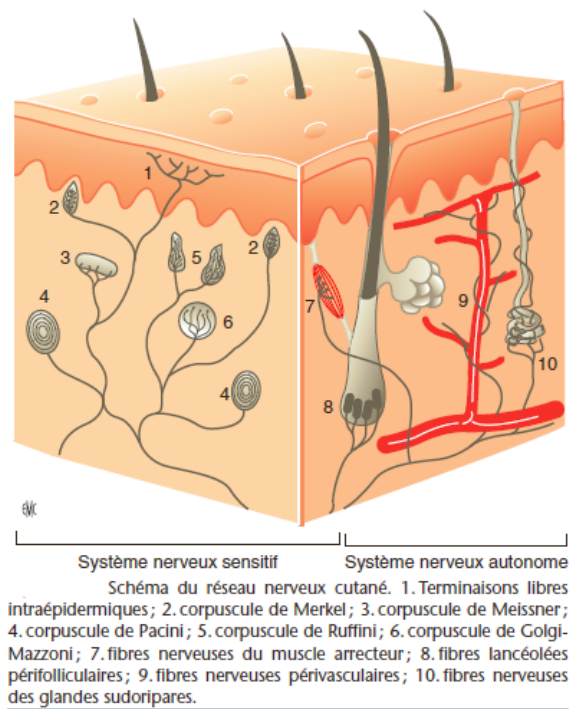
Les terminaisons libres sont nombreuses dans le derme et l'épiderme et jouent un rôle dans l'inflammation cutanée, la douleur et le prurit. Elles entourent les poils d'un réseau dense et varient avec le cycle pileux. Elles sont parfois présentes à la base du canal excréteur des glandes sébacées.

Les terminaisons dilatées comprenant les terminaisons lancéolées et les disques de Merkel-Ranvier. On retrouve ces disques à la jonction dermoépidermique et ce sont des cellules neuroendocrines, produisant neuromédiateurs et hormones. Ils sont plus nombreux sur les lèvres, les paumes et les extrémités des doigts. Les disques de Merkel sont parfois regroupés formant les corpuscules de Merkel. Les terminaisons lancéolées ont la forme d'une pointe de lance. On les retrouve notamment au sein du follicule pileux et du canal excréteur des glandes sébacées. Elles longent les gaines folliculaire et épithéliale externe, leur permettant d'être sensible à l'orientation du poil.

Les terminaisons corpusculaires sont surtout présentes sur les zones sensibles telles que le visage, les mains, les pieds et les organes génitaux. Elles se terminent en touffe et possèdent une capsule. On compte parmi elles différents corpuscules : les corpuscules de Ruffini sont présents autour des follicules pileux et des vaisseaux dans la jonction derme profond-derme réticulaire et sensibles à la traction, les corpuscules de Wagner-Meissner ou corpuscules tactiles dans la papille dermique, les corpuscules de Vater-Pacini dans la jonction derme profond et hypoderme aux zones palmoplantaires et anogénitales.

La sensibilité cutanée dépend des fibres afférentes C, A β et A δ . Les récepteurs cutanés sont mécaniques, thermiques, nociceptifs et pruriceptifs. Une même terminaison nerveuse peut transmettre plusieurs informations et le nombre de récepteurs est très variable d'une zone à l'autre (Misery, 2006 ; Rerknimitr *et al.*, 2017).

Figure 5 - Système nerveux cutané (d'après Misery, 2006)



2.7 Fonctions de communication

Les phanères ont un rôle dans les interactions sociales. En effet, les animaux en situation de danger dressent leur poil pour paraître plus grands. De plus, ils communiquent également grâce à des glandes spécialisées. Les glandes anales et l'organe supracaudal permettent le marquage de territoire, la reconnaissance individuelle et l'attraction sexuelle.

Les anomalies de synthèse de la barrière cutanée vont conduire à l'apparition de dermatoses, c'est le cas dans la dermatite atopique.

DEUXIEME PARTIE : LA DERMATITE ATOPIQUE

1. Dermatite atopique humaine

La dermatite atopique (DA) est une dermatose de plus en plus importante au sein de la population. La prévalence augmente depuis ces dernières années, notamment aux Etats-Unis où près d'une personne sur 3 serait touchée. (Eichenfield *et al.*, 2014 ; Eichenfield *et al.*, 2014 ; Sidbury *et al.*, 2014 ; Sidbury *et al.*, 2014 ; Sullivan et Silverberg, 2017)

1.1 Définition

La DA est une dermatose chronique, prurigineuse et inflammatoire qui touche environ 25 % des enfants et près de 2 à 3 % des adultes. Elle est souvent associée à un taux sérologique d'IgE élevé et un historique familial d'allergies de type I, de rhinites allergiques ainsi que d'asthme. En humaine, l'eczéma atopique est un synonyme de la DA.

Chez l'enfant, les premiers signes apparaissent majoritairement entre 3 et 6 ans d'âge. Environ 60% des patients présentent une première crise durant leur première année de vie et 90 % des cas avant l'âge de 5 ans. Dans la plus large majorité, la DA se résout seule à l'adolescence. Ce n'est cependant pas le cas d'environ 10 à 30 % et une faible proportion développe les premiers signes en étant adultes.

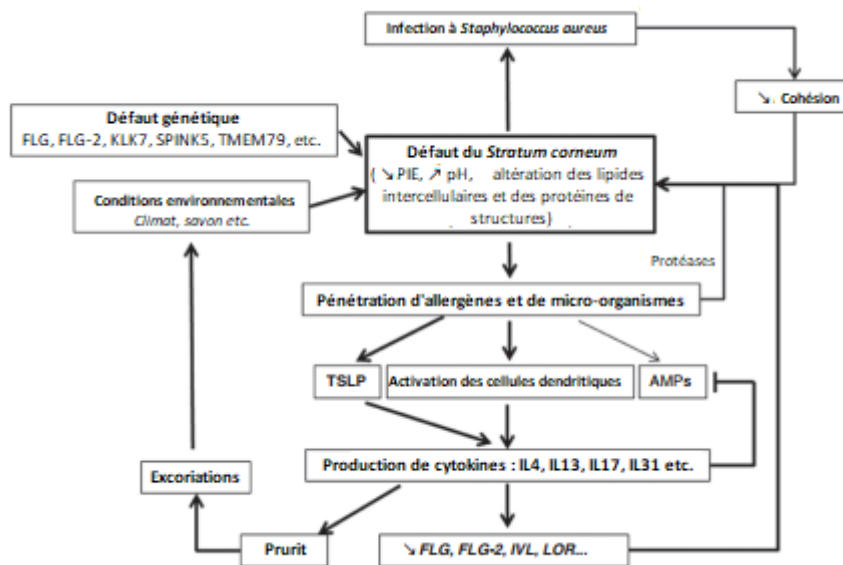
La DA présente une composante génétique, immunologique mais dépend également de facteurs environnementaux responsables d'une altération de la barrière cutanée ainsi que d'un dérèglement du système immunitaire.

1.2 Pathogénie

1.2.1 Altération de la barrière cutanée

Au cours de cette dermatose, la fonction de la barrière cutanée est rompue. Cette perte de fonction est secondaire à une interaction complexe entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux internes et externes. Structuellement, elle se manifeste par des anomalies dans le métabolisme de la filaggrine, dans l'enveloppe cornée, dans la composition des lipides intercellulaires, dans les cornéodesmosomes et dans la desquamation. Ces phénomènes s'auto-entretiennent (figure 6).

Figure 6 - Représentation schématique du modèle pathogénique de la DA (d'après Le Lamer *et al.*, 2015)



1.2.1.1 Métabolisme de la filaggrine

La filaggrine (FLG), ou "filament-aggregating protein" en anglais, est responsable de l'intégrité de la barrière cutanée. Les polymères de profilaggrine sont stockés dans les granules de kératohyaline dans le *stratum granulosum*. Ils sont ensuite clivés en monomères de filaggrine à la jonction entre le *stratum granulosum* et le *stratum corneum* par des protéases telles que l'adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) et la Sars protease (SASP) puis s'associent à la kératine. Sa dégradation est à l'origine de la synthèse du FNH, indispensable dans le maintien de l'hydratation cutanée.

Les patients atteints de DA présentent des CAP1 et SASP déficientes et par conséquent, une diminution de FLG fonctionnelle. L'altération de la barrière cutanée est responsable d'une perte insensible en eau anormale responsable d'une xérose (Eichenfield *et al.*, 2016 ; Rerknimitr *et al.*, 2017).

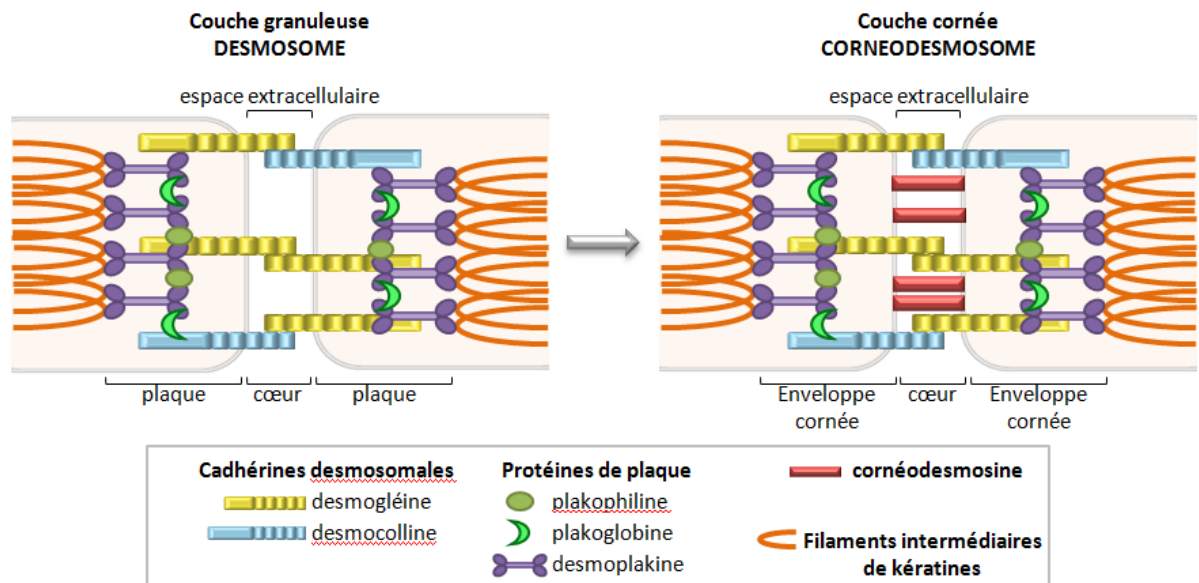
1.2.1.2 Composition des lipides intercellulaires

Il semblerait que les céramides composant la couche cornée soient de moindre qualité et en nombre insuffisant chez les patients atteints de DA sans pour autant qu'une cause génétique ne soit démontrée formellement à ce jour (Le Lamer *et al.*, 2015). La diminution de céramides chez les patients est présente à la fois sur les zones lésées comme sur les zones de peau non lésionnelles (Egawa et Weninger, 2015).

1.2.1.3 Cornéodesmosomes et enveloppe cornée

Au cours de la cornification, les desmosomes subissent des modifications et deviennent des cornéodesmosomes. La cornéodesmosine, protéine sécrétée par les kératinocytes épineux supérieurs est incorporée au cœur des desmosomes (figure 7). Ils assurent la cohésion entre deux cellules adjacentes grâce à un système de "bouton pression" et confèrent résistance et élasticité (Simon et Reynier, 2016).

Figure 7 - Desmosomes et cornéodesmosomes (d'après Simon et Reynier, 2016)



Le rôle physique de la barrière cutanée est assuré à l'aide de ses jonctions serrées pour lesquelles, les claudines ainsi que la loricrine et les involucrines jouent un rôle essentiel. Chez les patients atteints de DA, leur nombre est fortement diminué (Molkehou, 2009).

Cette altération de la barrière cutanée peut être à l'origine de la pénétration d'aéroallergènes et de prédisposition à des allergies alimentaires, environnementales ou encore au déclenchement de "la marche atopique" (Sullivan et Silverberg, 2017).

1.2.1.4 Desquamation

La quantité de FLG est plus faible chez les patients atteints de DA et cette déficience est responsable d'une hausse du pH cutané favorisant l'activité de certaines kallikréines (KLK5-7-14) induisant la desquamation (voir 3.3.7.2). L'hyperactivation de ces protéases entraîne une hyperdesquamation. Cette augmentation d'activité peut être à l'origine de la production de thymic stromal lymphopoietin (TSLP), facteur proinflammatoire (Egawa et Weninger, 2015).

1.2.2 Modulation de l'immunité cutanée

La dysrégulation du système immunitaire est la conséquence de plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, les patients atteints de DA présentent un taux de peptides antimicrobiens cutanés diminués par rapport aux patients présentant une peau saine. L'immunomodulation qui en résulte semblerait responsable d'une colonisation importante de *Staphylococcus aureus* ainsi que des infections cutanées. Le *S. aureus* colonise la peau d'un patient atteint de DA dans 90 à 100 % des cas.

Lors de traumatismes et de pénétrations d'antigènes, ces derniers sont récupérés par les cellules dendritiques telles que les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques épidermiques. Par la suite, elles migrent vers les nœuds lymphatiques et présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïf. Ce processus est à l'origine de la production de cytokines ainsi qu'une réponse Th2 (Molkehou, 2009).

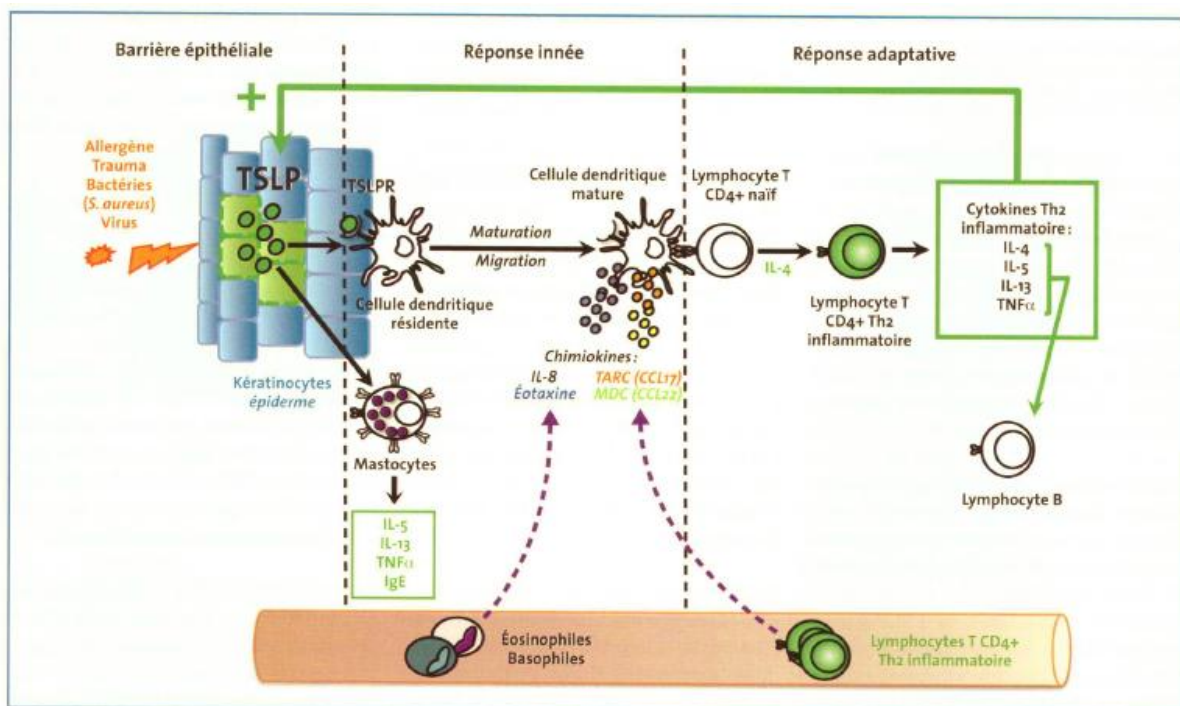
En parallèle, les kératinocytes de l'épiderme produisent une cytokine, la thymic stromal lymphopoietin (TSLP) qui vient activer les mastocytes à l'origine de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Leur rôle dans le mécanisme de DA ne semble pas encore complètement élucidé. Grâce au TSLP, les cellules dendritiques sont à l'origine de la production de chimiokines responsables du recrutement des éosinophiles, des lymphocytes et des basophiles.

Les lymphocytes T auxiliaires, appelés également CD4+ ou helper, jouent un rôle important dans la réponse immunitaire adaptative. Ils se différencient en Th1 et Th2. Les Th1 sécrètent de l'interféron gamma (IFN- γ) et de l'IL-12 qui induisent la destruction d'agents pathogènes intracellulaires et inhibent en parallèle les réponses Th2 de l'immunité humorale. Les lymphocytes Th1 sont présents dans les lésions chroniques de DA.

Lors de crises symptomatiques de DA, les réactions Th2 sont majoritaires et induisent la production de IL-4-5 et d'IL-13, des cytokines pro-inflammatoires favorisant la production d'IgE, responsable de la destruction des pathogènes extracellulaires mais également de l'entretien de la sécrétion du TSLP par les kératinocytes (figure 8). Elles ont également un rôle fondamental dans la réaction allergique. IL-4 et IL-13 augmentent les symptômes de DA, mais agissent également sur les lipides membranaires ainsi que sur l'immunité cutanée (Sullivan et Silverberg, 2017).

De plus, des études montrent que l'activité des phosphodiésterases (PDE) est augmentée chez les patients atteints de DA. Elles sont localisées au sein des macrophages, des lymphocytes ainsi que des neutrophiles et sont à l'origine de la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, la lutte contre les PDE est un outil thérapeutique lors de DA. (Eichenfield *et al.*, 2016)

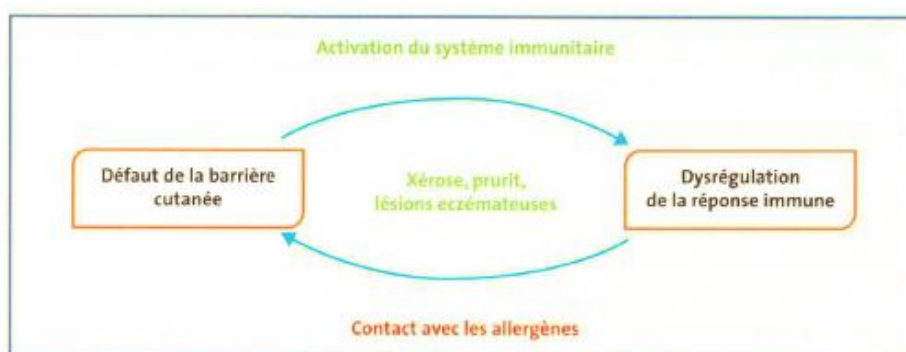
Figure 8 - Réactions immunitaires lors de la pénétration d'antigène (d'après Delost et Soumelis, 2013)



1.2.3 Théorie du "outside-inside-outside"

Pendant longtemps considérée comme un simple processus "inside-outside", les troubles cutanés résultant des troubles immunologiques du patient, la pathologie de la DA repose aujourd'hui sur un véritable cercle vicieux. En effet, la barrière cutanée chez un patient atteint de DA est altérée et favorise la pénétration des atopènes responsables d'une inflammation cutanée. Cette inflammation quant à elle aggrave les anomalies cutanées déjà présentes de la barrière comme l'inhibition de l'expression de la filaggrine et des protéines du complexe de différenciation épidermique par les cytokines inflammatoires de Th2 (Prélaud *et al.*, 2017 ; Rybojad, 2013) (Figure 9).

Figure 9 - Théorie du "outside-inside-outside" (d'après Rybojad, 2013)



1.2.4 Prurit

Le prurit naît des terminaisons libres épidermiques et sous-épidermiques. Il est transmis par influx nerveux et par des neuromédiateurs jusqu'à la moelle épinière puis est intégré au niveau cérébral.

Les récepteurs à l'histamine H1, H2, H3 et H4, ne sont pas les seuls mis en jeu. Les protease-activated receptor 2 (PAR-2) activés par les sérine-protéases telles que la tryptase, la trypsine, la pappaine, les cathepsines, les kallikréines ainsi que le Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) activés par la capsaïcine, les autres vanilloïdes et la substance P sont mis en jeu.

Le prurit est à l'origine du grattage et est aggravé par la chaleur et les morphiniques, calmé par le froid. Il peut être déclenché par des stimuli minimes (Misery, 2006).

1.3 Facteurs de risque au développement de la dermatite atopique

1.3.1 Prédisposition familiale

L'historique familial a une importance non négligeable dans le développement de la DA. En effet, près de 70% des patients atteints de DA présentent des antécédents familiaux. Les risques de développer cette maladie sont 2 à 3 fois plus élevés chez un enfant ayant un parent atopique et 3 à 5 fois plus importants chez un enfant ayant ses deux parents atteints.

1.3.2 Présence d'animaux au domicile

Des études récentes montreraient que la présence d'animaux de ferme et de chiens a un effet protecteur vis à vis du développement de la DA (Ownby et Johnson, 2016).

1.3.3 Type d'accouchement

Le type d'accouchement, qu'il soit par césarienne ou par voie basse, ne semble pas avoir d'influence sur les risques de DA. Cependant, les études sont conflictuelles en ce qui concernant la taille et le poids du bébé à la naissance (Bager *et al.*, 2008).

1.3.4 Âge de l'enfant lors de l'introduction de nouveaux aliments

Contrairement à ce que laisserait penser l'association des patients atteints de DA et la sensibilité alimentaire, il semblerait que le moment d'introduction des aliments solides ou encore des aliments allergènes dans l'alimentation du bébé n'ait pas de répercussion sur les risques de développer la DA. Il en va de même sur la modification de l'alimentation maternelle ou infantile qui ne semble pas jouer d'effet protecteur mais cela est controversé (Eichenfield *et al.*, 2014).

Au contraire, des aliments hydrolysés ainsi qu'une supplémentation en probiotiques suggèrent un effet préventif sur les enfants à risque qui n'ont pas été allaités. Il n'y a cependant pas assez d'évidences pour que ces recommandations deviennent effectives.

1.3.5 Sexe du patient

Le sexe du patient, garçon ou fille, ne semble pas avoir de répercussion dans le développement de la DA.

1.3.6 Milieu rural ou urbain

Les patients vivant sous un climat humide ou dans des pays développés manifestent les signes de la dermatite atopique après un changement de localisation et/ou après un épisode de troubles respiratoires allergiques.

1.3.7 Génétique

Beaucoup d'études ont été mises en place afin de montrer l'origine génétique de la DA, les antécédents familiaux d'allergies, d'asthme ou encore d'eczéma étant d'un pronostic assez élevé de déclaration de la DA chez l'enfant. Un nombre important de gènes a été mis en évidence et il semblerait que certains détiennent un rôle très important au sein de cette entité pathologique, notamment au niveau des différentes structures de l'épithélium et des défenses immunitaires (Barnes, 2010 ; Eichenfield *et al.*, 2016).

Figure 10 - Nombre d'études montrant une association entre la DA et un gène donné (d'après Barnes, 2010)

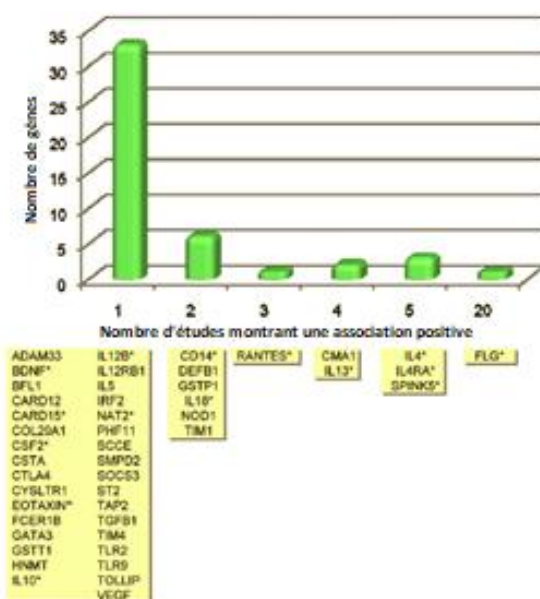
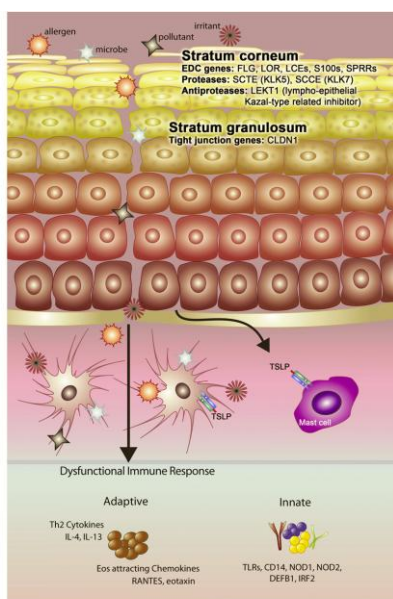


Figure 11 - Localisation de l'implication des gènes au sein de l'épithélium et des défenses immunitaires (d'après Barnes, 2010)



1.3.7.1 Le gène FLG

Le gène FLG code pour la profilaggrine qui est dégradée par la suite en monomères de filaggrine jouant un rôle dans la formation de la barrière cutanée. Les produits de la dégradation de la profilaggrine font partie du facteur d'hydratation naturel, contribuant à l'hydratation de l'épiderme. De plus, l'hydratation de la peau a un rôle important pour la barrière cutanée. La mutation du gène FLG confère un risque de développer une dermatite atopique dont les lésions sont plus sévères ainsi qu'au développement de l'eczéma herpétique.

De nombreuses mutations du gène FLG ont été montrées sur des patients atteints de dermatite atopique, cependant un nombre significatif de patients atteints de dermatite atopique

ne présente pas de mutation du gène FLG. De même, certains patients non atteints de dermatite atopique peuvent présenter une mutation de ce gène.

Le gène FLG joue un rôle majeur dans la DA et semble être celui mis en évidence dans la majorité des études. Un nombre important de mutations au niveau de ce gène a été démontré, dépendant notamment des continents. En effet, près de 25 mutations ont été mises en évidence en Chine alors que seulement 5 sont présentes en Europe. Les mutations du gène FLG sont rares en Afrique (Eichenfield *et al.*, 2016) .

1.3.7.2 Protéases inhibitrices de protéases KLK7 et SPINK5

Les kallikréines (KLK), comme la KLK5, 7 et 14 ont un rôle clé au niveau de la desquamation des cornéocytes. Leur activité est pH dépendante et est augmentée lorsque le pH cutané est élevé. C'est notamment le cas chez les patients atteints de DA, ce qui participe à exacerber les lésions présentes. La KLK 7 est notamment mise en évidence dans le syndrome de Netherton, correspondant à une ichtyose sévère syndromique qui associe des troubles majeurs de la desquamation, des troubles des phanères et une DA avec polysensibilisation.

La Kazal-type serine protease inhibitor 5, ou SPINK5, est souvent rapportée comme ayant un lien avec la clinique du patient. Elle est également présente dans le syndrome de Netherton et possède une activité régulatrice notamment au niveau de ces kallikréines. (Egawa et Weninger, 2015)

1.4 Signes cliniques et comorbidités

1.4.1 Dermatite atopique allergique et non allergique

La DA, également appelée eczéma atopique, est une forme allergique IgE-dépendante (extrinsèque) et est celle la plus fréquemment observée. En effet, elle touche environ 70 à 80 % des patients. Elle est caractérisée notamment par la sensibilisation à des allergènes alimentaires et/ou aéroallergènes. Ces patients présentent un taux sérique d'IgE total élevé, utilisé notamment dans le diagnostic clinique.

Cependant, une autre forme existe et est appelée forme non-allergique (intrinsèque). Elle concerne environ 20 à 30% des patients de jeune âge et majoritairement féminins dans près de 80% des cas. Aucun allergène sensibilisant ne peut être détecté. Cette forme présente des différences par rapport à celle extrinsèque, notamment la barrière cutanée qui est moins altérée mais également qui présente des formes cliniques plus sévères ne répondant pas forcément à la thérapeutique habituelle. En effet, la PIE ne semble pas varier par rapport à un patient sain ni l'hydratation cutanée (Molckhou, 2009 ; Tokura, 2010).

Lors de la forme intrinsèque, la mutation de la filaggrine n'est pas présente et les réactions immunitaires cutanées semblent différentes. En effet, l'expression des IL-4, 5 et 13 semblent diminuées alors que celle de l'IFN- γ semble augmentée. De plus, les patients sont plus sensibles aux allergies au métal.

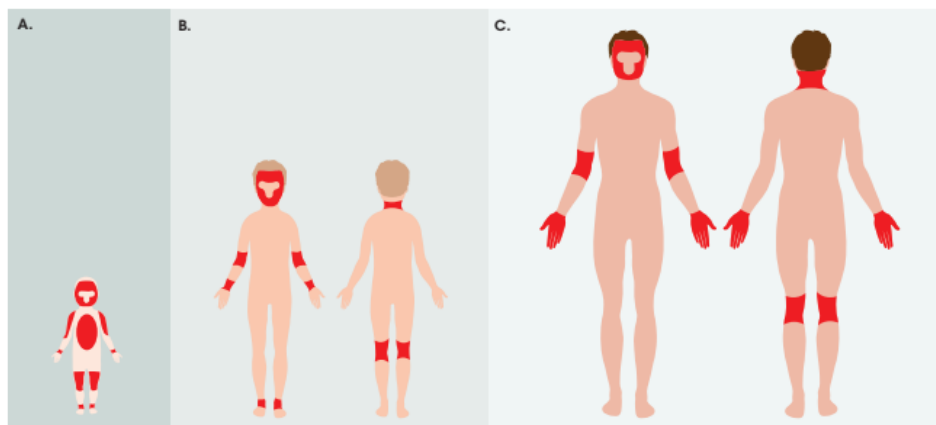
De plus en plus d'auteurs considèrent l'augmentation d'IgE pour la forme extrinsèque comme un épiphénomène dans la dermatite atopique conduisant à des comorbidités telles que la rhinoconjonctivite, l'allergie alimentaire et l'asthme. Elle serait cependant non responsable de la dermatite atopique en elle-même (Brunner *et al.*, 2017). Les formes intrinsèque et

extrinsèque pouvant être des étapes évolutives ou des phénotypes différents (Bieber *et al.*, 2017).

1.4.2 Les signes cliniques de la DA

Les signes cliniques de la DA varient selon l'âge du patient. En effet, on peut observer un pattern différent au court du temps (figure 12). Les deux formes d'eczéma, extrinsèque et intrinsèque, ne sont pas discernables par leurs signes cliniques (Eichenfield *et al.*, 2016 ; Taïeb, 2005 ; Tokura, 2010).

Figure 12 - Localisations lésionnelles selon l'âge du patient (d'après Eichenfield *et al.*, 2016)



Les principaux signes cliniques ainsi que les signes mineurs ou moins spécifiques sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1- Principaux signes cliniques de la dermatite atopique (d'après Molkhov, 2009)

Signes principaux de DA	Signes mineurs ou moins spécifiques
- Prurit - Aspect et distributions caractéristiques - Atteinte du visage et des faces d'extension chez le nourrisson et chez le jeune enfant - Lichénification des faces de flexion au cours de l'enfance ou de l'adolescence - Dermatite chronique ou récidivante chroniquement - Antécédents personnels ou familiaux d'atopie	- Xérose - Fissures de l'attache du lobule de l'oreille et rétro-auriculaires - Ichtyose - Paumes hyperstriées - Kératose pilaire - Réactivité des IgE (augmentation des IgE sériques et IgE spécifiques, positivités du prick-test, patch tests) - Eczéma des mains et des pieds - Chéilite - Eczéma du cuir chevelu - Susceptibilités aux infections cutanées (<i>S. aureus</i> et <i>Herpes simplex virus</i>).

1.4.2.1 Phase infantile (jusqu'à 2 ans)

La DA peut commencer lors des premiers mois de vie, notamment vers 3 mois d'âge. Elle se manifeste alors au niveau de la cavité des membres, du visage en épargnant le nez, le tronc dont atteint particulièrement la zone de la couche culotte. Certains peuvent présenter

une séborrhée au niveau du cuir chevelu, associée à des squames jaunâtres et gras appelées "croûtes de lait".

La peau par la suite devient de plus en plus sèche et les symptômes dépendent de la gravité de la DA mais également de leur caractère chronique ou aigu. Les poussées présentent des lésions suintantes, croûteuses et sont mal délimitées. Elles donnent par la suite des lésions nummulaires au niveau du tronc, notamment du dos. Le prurit engendre l'apparition d'œdème, d'érythème ainsi que des excoriations. Les zones d'apparition des lésions sont présentées dans les figures 13 et 14.

Figure 13 - Zones de présentation des lésions de DA chez l'enfant (d'après Molkhov, 2009)

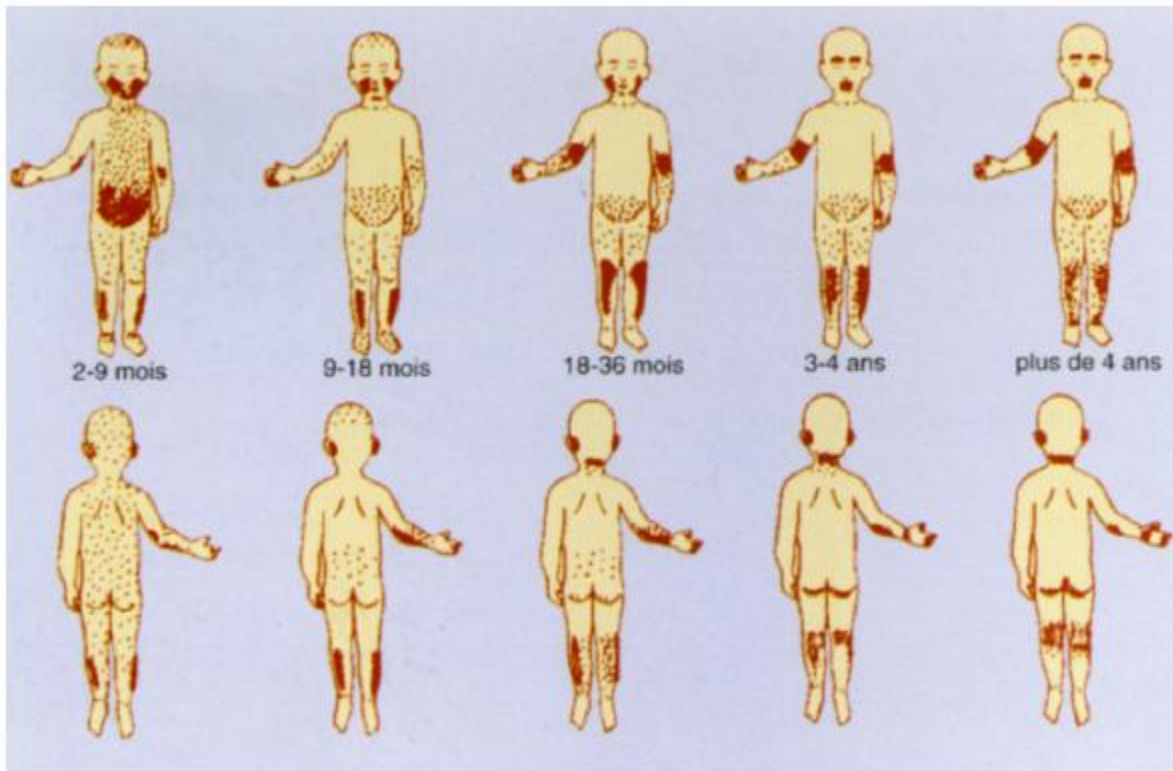


Figure 14- Dermatite atopique chez le nourrisson (d'après Denguezli, 2005 ; « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009)



1.4.2.2 Chez l'enfant de plus de 2 ans

Les lésions sont plus localisées au niveau des plis comme les coudes ainsi que les genoux et le cou. On peut parfois noter des poussées saisonnières en automne et en hiver. Des

signes mineurs comme une pigmentation infraorbitaire ainsi que des plis sous-palpébraux peuvent être présents. La xérose, c'est-à-dire le dessèchement de la peau est alors plus marquée que chez le nourrisson nécessitant des soins émollients importants, notamment lors des saisons automne et hiver. En effet, un assèchement au niveau de la pulpe des dernières phalanges des mains et des pieds est présent tout comme la présence de macules érythémato-squameuses bien délimitées, eczématides, localisées au niveau du visage.

Figure 15 - Dermatite atopique chez l'enfant (d'après Denguezli, 2005 ; « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009)



1.4.2.3 Chez l'adolescent et l'adulte

Les signes cliniques sont liés à la xérose, comme une lichénification diffuse notamment au niveau des membres et des plis de flexion. Une atteinte de la tête et du cou peut traduire une aggravation due à des aéroallergènes et ou une sensibilité aux levures *Malassezia* (Eichenfield *et al.*, 2016).

Figure 16 - Dermatite atopique chez l'adulte (d'après « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique », 2009)



1.4.3 Graduation de la DA

Il existe une multitude d'index permettant de graduer la DA chez les patients. On peut compter parmi eux le SCORing of Atopic Disease ou SCORAD ou encore l'Eczema Area and Severity Index (EASI). (Renert-Yuval et Guttman-Yassky, 2017)

Le SCORAD correspond à l'addition de trois notations, appelées ici A, B et C, au niveau d'une zone que le praticien a déterminé comme représentative chez le patient :

- A : Surface totale recouverte par l'eczéma ;
- B : Notation de la sévérité : pour chacune des six lésions suivantes, le praticien doit définir une note entre 0 à 3 (érythème, œdème, suintement, lichénification, excoriations ainsi que la sécheresse cutanée) donnant un résultat sur 18. Concernant les notations, le 0 correspondant à une absence des signes, 1 à des signes légers, 2 à des signes modérés et 3 à des signes sévères ;
- C : Notation de l'intensité par le patient lui-même ou par ses parents. Elle correspond à la somme de l'intensité du prurit durant les 3 jours précédant l'examen, comprise en 0 et 10, et celle des perturbations du sommeil. La note obtenue est d'un maximum de 20.

Le score SCORAD est issu de la formule suivante : $SCORAD = A/5 + 7 B/2 + C$. Son utilisation est simple lors d'une consultation et implique un examen systématique du patient permettant d'observer les lésions mais également de déceler les signes d'infection. Elle permet également d'avoir un suivi au cours du temps, d'autant plus fiable si celui-ci est réalisé avec le même praticien. La comparaison des scores permet d'adapter le traitement à la réponse du patient (Tableau 2) (Taïeb, 2005).

Tableau 2 - Prise en charge thérapeutique de la DA en fonction du score clinique SCORAD (d'après Taïeb, 2005)

SCORAD	Gravité	Traitements
< 15	Mineure	Émollients, conseils (incluant régime dans la première année).
15-40	Modérée	Dermocorticoïdes ou TIMs, les deux éventuellement associés; antihistaminiques et antibiotiques si poussées. Bilan allergologique si utilisation de plus de 30 g/mois de dermocorticoïdes ou de TIMs.
> 40	Grave	Évaluation de l'observance thérapeutique. Bilan allergologique et éviction allergénique stricte si pertinent. Considérer une hospitalisation si traitement dermatologique inefficace. Photothérapie à partir de 6-7 ans. Cyclosporine en cure de 4 à 6 mois en cas d'échec des autres mesures, éventuellement cures d'altitude.

1.4.4 Qualité de vie

Lors d'atteinte de DA, la qualité de vie des patients mais également celle de leur famille est largement altérée. Le prurit est central et détériore la qualité du sommeil mais également la concentration et l'efficacité au travail, que ce soit scolaire chez l'enfant ou bien sur le lieu de travail chez l'adulte.

Le sommeil est un élément important associé régulièrement à la DA. Plus de 60% des enfants atteints d'eczéma présentent un trouble du sommeil, qui peut aller jusqu'à 83% lors des crises. Les autres membres de la famille souffrent également du manque de sommeil de leurs proches, étant généralement réveillés.

Certains patients se sentent stigmatisés par leur apparence ou encore perdent leur confiance en soi. La sévérité des lésions de la peau peut également avoir un effet sur l'humeur du patient. Des dépressions ont été observées à la fois chez des adolescents mais également chez des adultes atteints de DA (Taïeb, 2005).

Il existe de multiples échelles prenant en compte la qualité de vie des patients, notamment la Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), Dermatology Life Quality Index (DLQI) et l'Infant's Dermatology Life Quality Index (IDLQI). Cependant, tout comme pour la sévérité des lésions, ces échelles ne sont pas utilisées en clinique.

1.4.5 Comorbidités

De nombreuses études veulent montrer l'association de la DA avec d'autres affections, comme les allergies alimentaires, l'asthme ou encore les rhinites ou rhinoconjonctivites allergiques. Certaines nécessitent la mise en place d'une thérapeutique adaptée.

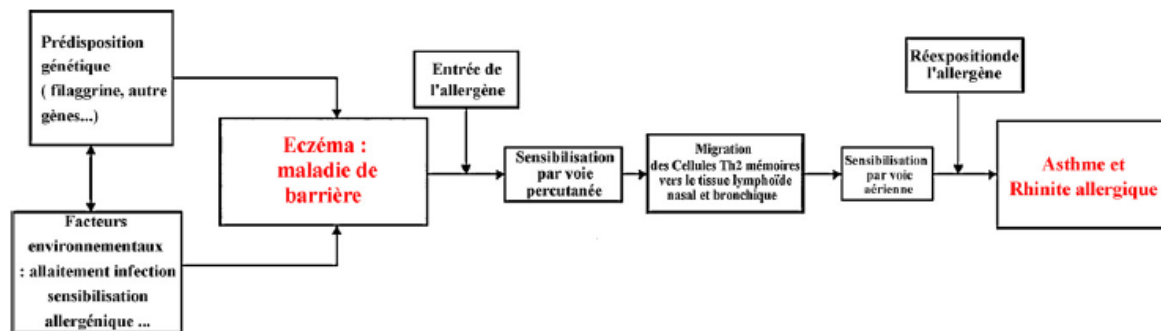
1.4.5.1 La "marche atopique"

Certains auteurs considèrent les symptômes de la DA comme les premiers dans une évolution d'affections, appelée "marche atopique". Elle est définie comme une succession de sensibilisations allergéniques aux trophallergènes puis aux pneumallergènes. En effet, la barrière cutanée altérée serait une voie d'entrée des atopènes favorisant le développement

d'asthme et de rhinites (Taïeb 2005). De plus, la DA serait source d'hyperréactivité bronchique, même sans symptôme asthmatique ou de rhinite. Cependant, cette progression n'est pas présente chez tous les individus et concerne les individus présentant une forme allergique IgE-dépendante ou forme extrinsèque (Molkhou, 2009).

Près de 60 % des enfants atteints de DA développent par la suite une rhinite allergique ou de l'asthme et il a été montré qu'un nourrisson atteint de DA dont un des parents présente soit une DA, de l'asthme ou une rhinite présente un risque de développement d'asthme d'environ 40% (Taïeb, 2005). L'asthme allergique est défini comme une association entre des signes cliniques respiratoires type asthme et l'exposition à un allergène aérien associé à un taux d'IgE spécifique à cet allergène. De plus, il semblerait que la mutation de la filaggrine prédispose cet asthme. Des études génétiques présentent l'hypothèse que la DA ainsi que l'asthme et la rhinite seraient secondaires à des atteintes épithéliales inductrices de l'allergie (figure 17) (Just, 2011).

Figure 17 - Liaisons entre la DA, l'asthme et la rhinite allergique (d'après Just, 2011)



1.4.5.2 Allergies alimentaires

Un nombre important d'enfants et un plus faible taux d'adultes atteints de DA présentent une allergie alimentaire, en particulier ceux présentant une DA plus sévère et un âge plus faible.

Une allergie est définie comme un événement défavorable résultant de la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique, reproductible à chaque exposition. Par conséquent, l'association ingestion et symptômes doit être identifiée afin de diagnostiquer une allergie alimentaire. Un panel de tests allergologiques aux aliments indépendamment de la clinique n'est donc pas recommandé. Un dosage sérologique d'IgE permet de relever une sensibilisation, cependant la corrélation avec la clinique est assez médiocre.

Les allergènes alimentaires peuvent ou non induire des réactions type eczéma. Elle a lieu dans les 6 à 48 heures après l'ingestion. Le plus souvent, cette ingestion donne lieu à des réactions immédiates, de type I, qui arrivent généralement dans les deux heures après l'ingestion. Elles se caractérisent par un urticaire localisé ou généralisé ou encore des démangeaisons. Les allergies alimentaires peuvent également conduire à des troubles gastro-intestinaux voire respiratoires et parfois à une réaction de type anaphylaxie. Il est donc important d'établir la présence d'une réelle allergie alimentaire, mais également de savoir si la nourriture exacerbe les lésions de DA via l'activation des cellules immunitaires ou indirectement via l'augmentation du prurit.

Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) suggère un panel limité d'allergènes alimentaires. Il contient le lait de vache, les œufs, le blé, le soja ainsi que les arachides. Il est dédié aux enfants de moins de 5 ans ayant une DA modérée à sévère et présentant soit une maladie persistante malgré l'optimisation de la thérapeutique topique, soit une réaction allergique immédiate après l'ingestion d'un aliment spécifique, ou une corrélation des deux. Le choix des allergènes tests doit être fait selon l'histoire clinique de l'enfant. En effet, il n'y a que peu d'intérêt à tester un aliment auquel l'enfant n'a pas été soumis.

Chez les enfants plus âgés, les adolescents et chez les adultes, une corrélation entre une allergie aux pollens et une allergie alimentaire doit être prise en compte. En effet, les patients souffrant d'allergie au pollen de bouleau peuvent développer des démangeaisons suite à l'ingestion de pomme, céleri, carottes ou noisettes.

Les tests effectués sont soit des intradermoréactions, qui consistent à l'introduction d'extraits d'agents allergènes par voie sous cutanée qui se lient aux IgE sur les mastocytes libérant de l'histamine et d'autres médiateurs qui forment une réaction cutanée, ou bien le dosage d'IgE spécifiques aux aliments. Dans le cas de lésions érythémateuses, il est conseillé d'avoir recours au dosage simple des IgE. Cependant, l'association des deux tests présente une valeur prédictive négative élevée ainsi qu'une spécificité et une valeur prédictive positive faible. Par conséquent, ces tests sont très utiles pour exclure une allergie alimentaire mais un résultat positif informe la présence d'une sensibilité et nécessite une exploration clinique afin de déterminer si présence d'allergie alimentaire il y a.

Les confrontations aux allergènes alimentaires doivent se faire sous contrôle médical, pouvant nécessiter une intervention rapide à la suite de l'ingestion. Le patient subit un lavage gastrique puis les différents aliments sont ingérés, alternés avec des placebos. Cette expérimentation se fait en double aveugle (Rancé, 2006 ; Eichenfield *et al.*, 2016).

1.4.5.3 Complications infectieuses

Lors de manifestations cliniques, les complications infectieuses bactériennes et virales sont fréquentes. Plusieurs mécanismes entrent en jeu et entretiennent les infections. Tout d'abord, la peau lésée lors de DA présente une quantité diminuée de peptides antimicrobiens, notamment actifs contre les staphylocoques dorés. Ces staphylocoques se développent de manière plus importante chez un patient atteint de DA que chez un patient sain. De plus, ces bactéries produisent une protéine A pro-inflammatoire. Elle est à l'origine d'un échec de la réponse immunitaire cutanée innée, initialement active sur la régulation de la flore bactérienne cutanée (Taïeb, 2005).

1.4.5.4 Retard de croissance

Il a été montré qu'un retard de croissance pouvait avoir lieu chez l'enfant atteint de DA. Cependant, il est important de réaliser le diagnostic différentiel de ce retard de croissance et d'éliminer l'ensemble des autres entités pathologiques comme la mucoviscidose mais également le retard de croissance intra-utérin, les déficits hormonaux de croissance et la maladie cœliaque. En effet, lors de la mise en place d'une thérapeutique adaptée de la DA, il n'est pas rare d'obtenir de bons résultats chez les individus atteints de retard de croissance sans étiologie (Taïeb, 2005).

1.4.5.5 Complications ophtalmologiques

Il existe des complications ophtalmologiques chez les individus atteints d'atopie. Parmi elles, on peut noter une kératoconjonctivite, un kératocône, de la cataracte ainsi qu'un décollement rétinien. Ils nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée (Taïeb, 2005).

1.4.5.6 Obésité

Une association entre obésité et DA a pu être démontrée. Une étude aurait montré qu'il y aurait un plus fort risque de développer une DA lorsque l'obésité est présente chez l'enfant avant ses deux ans et qu'elle dure encore après ses deux ans et demi. De plus, ces enfants présentent souvent des formes sévères de DA (Eichenfield *et al.*, 2016).

1.4.5.7 Changement d'humeur et troubles du sommeil

Le prurit important chez les patients atteints de DA a des répercussions sur l'humeur des patients qui deviennent rapidement irritables. Il est également à l'origine de réveil nocturne, impactant fortement sur la qualité de sommeil du patient. Il n'est pas rare en conséquence, que l'efficacité au travail ou encore en milieu scolaire chez l'enfant soit altérée (Eichenfield *et al.*, 2016).

1.4.5.8 Autres comorbidités

La DA semble être responsable de l'apparition d'une anxiété, d'une hyperactivité, d'une dépression chez le patient mais également semble prédisposer à l'autisme. D'autres études semblent montrer une association entre la DA et plusieurs maladies comme l'hypertension, des maladies cardiovasculaires, de l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde, des fractures, des problèmes dentaires etc. (Eichenfield *et al.*, 2016).

1.5 Méthodes de diagnostic et graduation de la sévérité de la dermatite atopique

1.5.1 Méthode de diagnostic et examens complémentaires

Le diagnostic de la DA est majoritairement basé sur l'historique familial du patient, la morphologie et la distribution des lésions ainsi que les signes cliniques. En effet, aucun examen complémentaire n'est spécifique à la DA. Cependant, ils peuvent permettre de la distinguer d'autres maladies. Plusieurs groupes d'étude ont créé des recensements de critères afin d'aider à la classification.

Un des premiers groupes qui fut reconnu fut celui de Hanifin et Rajka en 1980 (Böhme *et al.*, 2000) : il requiert que le patient possède 3 des 4 critères majeurs associés à 3 des 23 critères mineurs. Ce classement a souvent été utilisé en clinique, cependant le nombre de critères est considéré comme trop important et certains comme mal renseignés ou peu spécifiques. D'autres au contraire sont très spécifiques mais trop peu présents. Plusieurs autres groupes de travail ont alors par la suite proposé des modifications de ces critères afin qu'ils soient plus accessibles à la clinique. Ils pouvaient être uniquement épidémiologiques, ne nécessitant pas la présence de tests biologiques et pouvant ainsi être appliqués par des non dermatologues.

En 2003, un consensus a été établi par l'académie américaine de dermatologie et suggère des critères de Hanifin et Rajka simplifiés et applicables sur l'intégralité des classes

d'âge (figure 18). A l'occasion, des biopsies cutanées associées à d'autres tests biologiques pourront être recommandées afin d'écarter d'autres maladies.

Le dosage d'IgE sérique total est l'examen complémentaire le plus souvent effectué. Cependant, un taux élevé en IgE n'est présent que chez une partie des individus atteints de DA. Certains individus sains peuvent également présenter un taux d'IgE élevé, notamment lors d'infestation par des parasites ou encore lors de cancers. Environ 55% de la population américaine présente un taux d'IgE élevé non spécifique. Il a été montré que l'élévation du taux d'IgE pouvait être un phénomène secondaire de la déficience de la barrière cutanée.

Cependant, il a été montré que le taux d'IgE sérique total chez le patient atteint de DA était directement relié à la sévérité de la dermatose (Laske et Niggemann, 2004).

Figure 18 - Critères de diagnostic retenu pour la DA (d'après Eichenfield *et al.*, 2014)

SIGNES CLINIQUES ESSENTIELS - doivent être présents : - Prurit - Eczéma (aigu, subaigu, chronique) • Zones de présentation spécifiques selon l'âge* • Chronicité ou antécédents <i>* La localisation des lésions inclue :</i> 1. Le visage, le cou, les creux des genoux et des coudes chez le nourrisson et l'enfant 2. Antécédents ou lésions actuelles à n'importe quel âge 3. Epargne l'aîne ainsi que les régions axillaires SIGNES CLINIQUES IMPORTANTS - Observés dans la plupart des cas, renforcent le diagnostic : - Âge précoce - Atopie • Antécédents familiaux ou individuels • Fort taux d'immunoglobuline E - Xérose SIGNES ASSOCIÉS - Les associations cliniques aident au diagnostic de la dermatite atopique mais ne sont pas assez spécifiques pour définir la dermatite atopique : - Réponses vasculaires atypiques (pâleur faciale, dermographisme blanc) - Kératose pileaire, eczématides, ichtyose, marquage palmaire amplifié - Modifications oculaires et périorbitaires - Modifications de périlabiales, lésions périauriculaires - Lichénification, prurigo EXCLUSIONS - Le diagnostic de la dermatite atopique doit exclure un certain nombre de conditions telles que : - Gale - Dermite séborrhéique - Dermatose de contact - Ichtyose - Lymphome cutané à cellule T - Psoriasis - Dermatoses photosensibles - Maladies liées à une déficience immunitaire - Erythrodermie
--

1.5.2 Sévérité de la dermatite atopique

Aucun gold standard n'a été déterminé afin de mesurer la sévérité de la DA. Il existe 28 classifications différentes, parmi lesquelles on peut noter le SCORAD, the Eczema Area and Severity Index (EASI), Invesrigator's Global Assessment (IGA) et le Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Ces classifications sont principalement utilisées au sein d'essais cliniques pour lesquelles elles ont été créées.

Le SCORAD, EASI ainsi que le Oriented Eczema Measure (POEM) ont été très largement testés et validés afin d'être utilisés en clinique. Le SCORAD regroupe à la fois les observations cliniques du praticien ainsi que l'estimation du prurit et de la perte de sommeil du patient. Le POEM quant à lui a été créé afin de mesurer la gravité du point de vue patientèle avec plusieurs questions concernant les symptômes et leur fréquence d'apparition.

Au vu de la diversité des signes cliniques observés, des travaux sont en cours de réalisation afin de normaliser les résultats observés et d'élaborer une échelle commune.

Sont considérés comme de mauvais pronostics une gravité des lésions notamment au moment de l'enfance, des antécédents familiaux de DA (voir 3.3.1) mais également une association précoce avec de l'asthme. Une déclaration des signes après 2 ans ainsi qu'une topographie inversée pour l'âge du patient et une xérose persistante sont aussi des facteurs de mauvais pronostic (Taïeb, 2005).

1.6 Thérapeutique

La DA est une maladie pérenne alternant la présence d'épisodes symptomatiques à des phases de quiescence nécessitant une mise en place thérapeutique différente. Cette notion de pérennité est difficile d'acceptation de la part du patient dans la majorité des cas. Lors des crises symptomatologiques, il est important de déterminer la cause de cette crise si possible afin d'éviter les rechutes. Les dermatologues séparent les poussées dues à un déclenchement infectieux (l'herpès et les staphylocoques) des poussées allergiques ou encore celles d'origines diverses telle que le stress par exemple. En effet, l'approche thérapeutique est alors différente. Le traitement de fond quant à lui a pour but le maintien d'une rémission de bonne qualité (Sidbury *et al.*, 2014 ; Renert-Yuval et Guttman-Yassky, 2017; Taïeb, 2005 ; Taieb, 2008).

1.6.1 Gestion des poussées

1.6.1.1 Traitements topiques

La xérose est le principal signe de la DA qui résulte du dysfonctionnement de la barrière cutanée. Les traitements topiques, dont l'objectif est de restaurer la barrière cutanée sont donc la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique de la DA.

1.6.1.1.1 Hydratants cutanés

Les hydratants cutanés en association avec des émoullients, des agents occlusifs et des humectants sont utilisés afin de limiter la perte insensible en eau ainsi que la xérose. Les émoullients permettent de lubrifier et d'adoucir la peau, les agents occlusifs retardent l'évaporation de l'eau. Les humectants quant à eux, attirent et maintiennent l'eau.

Il existe une diversité de formulation de ces hydratants, comme les crèmes, les pommades, les huiles, les gels, les lotions etc. Les pommades ne contiennent pas de conservateurs mais peuvent être considérées comme trop grasses pour certains patients. Certains conservateurs peuvent entraîner des sensations de brûlure sur les lésions du patient. Les lotions quant à elles, contiennent beaucoup d'eau qui peut s'évaporer et par conséquent être moins bénéfiques chez les patients pour lesquels la xérose est très importante.

Il existe un autre type d'hydratant soumis à prescription, les dispositifs émoullients prescrits qui ont pour but de cibler les défauts spécifiques de la barrière cutanée observés lors

de DA. Il est recommandé de les appliquer jusqu'à 3 fois par jour selon l'hydratant. Certaines études montrent que ces dispositifs diminuent l'inflammation de la peau et les signes de la DA, cependant elles sont peu nombreuses. Ce sont des traitements médicaux coûteux, même s'ils sont considérés comme sûrs et complémentaires. De nouveaux hydratants sont disponibles en vente libre et contiennent des produits de dégradation des céramides ainsi que de la filaggrine.

La littérature n'a pu montrer qu'un produit était plus efficace qu'un autre, qu'il s'agisse d'un produit en vente libre qu'un dispositif émollient prescrit. Le choix du traitement est déterminé par le choix du patient : si celui l'apprécie, l'observance du traitement sera respectée. Il est cependant conseillé qu'il soit sûr, peu coûteux, sans parfum, sans additif ou autre additif sensibilisant.

L'application d'hydratants augmente l'hydratation de la peau. Cela a été démontré subjectivement par les patients mais surtout objectivement par la conductance et la microscopie. Des études suggèrent que ces hydratants diminuaient les signes cliniques de la DA, comme l'érythème, la xérose, la lichénification mais également le prurit. Par conséquent, les hydratants cutanés peuvent réduire l'inflammation cutanée et la sévérité de la DA. Les hydratants topiques sont un pilier dans la gestion de la DA et dans la thérapeutique, chez l'adulte comme chez l'enfant dès la naissance (Simpson *et al.*, 2010). Il manque cependant des données permettant de déterminer la quantité optimale et la fréquence d'application de ces topiques.

1.6.1.1.2 Balnéation

Laver la peau avec de l'eau permet de l'hydrater mais également d'éliminer les croûtes, les agents irritants et les allergènes. Cependant lorsque l'eau s'évapore, elle entraîne une perte d'eau transdermique importante. Il est donc conseillé d'utiliser à la suite des bains des hydratants afin de maintenir un niveau d'hydratation épidermique suffisant.

Il n'existe pas de consensus sur la durée ni la fréquence des bains pour une efficacité optimale dans la gestion de la DA. De même, aucune étude n'a pu montrer qu'un bain avait plus d'efficacité qu'une douche. Le temps de baignade devrait être limité (entre 5 et 10 minutes) avec de l'eau chaude. Au niveau des zones très inflammatoires, il est conseillé d'augmenter les temps de baignades à 20 minutes, un séchage sans serviette directement suivi d'application de corticostéroïdes locaux. Cette méthode peut améliorer la clinique lorsque seule, l'application d'anti-inflammatoire topique n'est pas suffisante.

L'usage de nettoyant sans savon, hypoallergénique et sans parfum est recommandé car présente une meilleure tolérance. En effet, les savons interagissent avec les protéines et les lipides de la couche cornée et peut conduire à des irritations ainsi qu'une peau sèche. La plupart des savons ont souvent un pH basique alors que la peau présente un pH compris entre 4 et 5.5. De plus, l'utilisation d'eau adoucie n'a pas révélé de bénéfice vis à vis de la DA.

Il existe des produits de bain contenant des émollients, cependant leur quantité est moins importante que les produits topiques.

1.6.1.1.3 "Wet-wrapping"

Le "wet-wrapping", littéralement "emballage humide", est une technique utilisée afin de réduire rapidement les crises de DA ainsi que d'eczéma, mais également lorsque les topiques seuls ne sont pas suffisants. En effet, le wet-wrapping augmente la pénétration de l'agent topique au sein de la peau et évite la perte insensible en eau. Cette technique repose sur l'application d'un agent topique sur les lésions qui sont recouvertes ensuite par une première couche de bandage ou du coton humide puis par une seconde couche de bandage sec. Les bandages humides sont initialement chauffés de manière très importante puis disposés sur le patient lorsqu'ils sont plus tièdes. Le wet-wrapping peut être porté pendant plusieurs heures, tout cela dépend de la tolérance du patient. Des études préconisent son application pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

Une étude a montré que l'application de wet-wrapping en association avec des corticostéroïdes topiques potentialisait leur action et pouvait avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, d'autant plus lorsque le wet-wrapping est appliqué sur l'intégralité du corps. Les risques peuvent être diminués lorsque son application se limite à une fois par jour ou lorsque les topiques sont dilués.

1.6.1.1.4 Corticoïdes topiques

Les corticoïdes topiques sont utilisés à la fois chez l'adulte comme chez l'enfant et sont des agents essentiels dans le traitement de la DA. Ils sont appliqués lorsque les hydratants ne sont pas suffisants. Ils possèdent une action sur les cellules immunitaires, les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Par conséquent, ils interfèrent sur les antigènes et sur l'activation des cytokines pro-inflammatoires.

Ils sont considérés comme le standard des topiques anti-inflammatoires et peuvent être classés selon 7 catégories en fonction de leur efficacité (tableau 3).

Tableau 3 - Classification des corticoïdes topiques (d'après Eichenfield *et al.*, 2014)

Classe	Molécule	Forme galénique	Force (%)
I. Très forte puissance	Dipropionate de bétaméthasone augmenté	Pommade	0.05
	Propionate de clobétasol	Crème, mousse, pommade	0.05
	Diacétate de diflorasone	Pommade	0.05
	Propionate d'halobétasol	Crème, pommade	0.05
II. Forte puissance	Amcinonide	Crème, lotion, pommade	0.1
	Dipropionate de bétaméthasone augmenté	Crème	0.05
	Désoximétasone	Crème, pommade	0.25
	Désoximétasone	Gel	0.05
	Diacétate de diflorasone	Crème	0.05
	Fluocinonide	Crème, gel, pommade, solution	0.05
	Halcinonide	Crème, pommade	0.1
	Furoate de mométasone	Pommade	0.1
	Acétonide de triamcinolone	Crème, pommade	0.5
	Valérate de bétaméthasone	Crème, mousse, lotion, pommade	0.1
III. Puissance moyenne	Pivalate de clocortolone	Crème	0.1
	Désoximétasone	Crème	0.05
	Fluocinolone acétonide	Crème, pommade	0.025
	Flurandénoline	Crème, pommade	0.05
	Propionate de fluticasone	Crème	0.05
	Propionate de fluticasone	Pommade	0.005
	Fuorate de mométasone	Crème	0.1
	Acétonide de triamcinolone	Crème, pommade	0.1
	Butyrate d'hydrocortisone	Crème, pommade, solution	0.1
	Probutate d'hydrocortisone	Crème	0.1
IV. Puissance moyenne inférieure	Valérate d'hydrocortisone	Crème, pommade	0.2
	Prednicarbate	Crème	0.1
	Dipropionate d'alclométasone	Crème pommade	0.05
	Désonide	Crème gel, mousse, pommade	0.05
V. Puissance faible	Fluocinolone acétonide	Crème, solution	0.01
	Déxaméthasone	Crème	0.01
VI. Plus faible puissance	Hydrocortisone	Crème, lotion, pommade, solution	0.25, 0.5, 1
	Acétate d'hydrocortisone	Crème, pommade	0.5-1

Il existe plusieurs stratégies de traitement : certains préfèrent utiliser directement un corticostéroïde de forte puissance afin de contrôler rapidement la crise, alors que d'autres préfèrent utiliser des topiques de puissance moins importante et d'augmenter lorsqu'ils ne sont pas suffisants. Si un topique de forte puissance est utilisé afin de gérer les crises, il est conseillé de trouver le topique le moins puissant pour la gestion sur le long terme.

La fréquence classique d'application recommandée des corticoïdes topiques est de deux fois par jour. Chez certains patients, une application semble être suffisante et de nouvelles formulations recommandent une seule application par jour.

La durée des applications varie selon les individus, le but étant d'éliminer l'inflammation cutanée et que la peau redevienne fine. Le traitement peut donc durer plusieurs semaines pour obtenir une guérison cutanée et diminuer les récurrences.

Durant une certaine période, l'application de ces topiques n'était pratiquée que lors des crises et poursuivie par l'utilisation d'hydratants seuls jusqu'aux rechutes suivantes. Une vision plus proactive est aujourd'hui préconisée, associant à la fois l'application d'hydratants ainsi qu'une application hebdomadaire voire bihebdomadaire sur les zones prédisposées aux lésions de topiques corticostéroïdes. Cette technique retarde de manière très significative l'apparition des crises suivantes.

L'incidence des effets secondaires suite à l'utilisation des corticoïdes topiques est assez faible. Il est également important de savoir qu'un grand nombre de patients ont des connaissances limitées au sujet des corticostéroïdes mais sont souvent réticents à leur utilisation. Afin d'assurer un bon traitement et d'obtenir une bonne réponse, il est important de s'assurer la bonne observance du traitement en abordant les craintes et les fausses croyances des patients à leur sujet.

1.6.1.1.5 Inhibiteurs de calcineurines topiques

Introduit dans les années 2000, les inhibiteurs de calcineurines représentent la deuxième classe thérapeutique de la DA. Ils sont naturellement synthétisés par les *Streptomyces* et inhibent l'activation des lymphocytes T dépendante de calcineurines et bloquent la production de cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs de la réaction inflammatoire de la DA.

Il existe deux molécules phares : le pimecrolimus (1 %), majoritairement appliqué lors de forme légère de la DA et le tacrolimus (0.03 - 0.1 %), utilisé lorsque la clinique présente des formes modérées à sévères.

Ces traitements sont utilisés en seconde intention, lorsque le patient ne répond pas correctement aux autres traitements topiques mis en place. Ils ont comme bénéfice de ne pas entraîner d'atrophie cutanée. Ils sont préconisés au niveau des zones où les corticoïdes topiques de classe 1 sont contre-indiqués, le visage et les zones de plis. Ces formes topiques sont indiquées sur les patients âgés de plus de 2 ans même si des études ont montré leur innocuité sur les enfants de moins de deux ans.

En ce qui concerne la fréquence d'application, il a été montré qu'une application biquotidienne diminuait de manière significative les signes d'inflammation de la peau, les lésions ainsi que le prurit. Par la suite, une application hebdomadaire au niveau des zones préférentielles permet de réduire les rechutes. Cette stratégie a été effectuée sur des patients durant près d'un an sans effet indésirable.

Les effets secondaires rencontrés suite à l'utilisation de ces topiques sont des lésions de type brûlures ou piqûres. Cependant les signes semblent s'atténuer au fur et à mesure des applications. Il est important que les patients soient informés de ces effets secondaires afin que les traitements ne soient pas arrêtés trop précocement. De même, il est nécessaire que les médecins informent les patients des risques d'augmentation de prévalence d'infections virales cutanées. Cela est notamment justifié étant donné le manque d'information sur le long terme de l'application de ces topiques.

Il est possible de combiner l'application des inhibiteurs de calcineurines à celle des corticoïdes topiques. Seulement quelques essais ont testé l'association de ces deux topiques appliqués séquentiellement ou alors concomitamment. Une de ces études montre qu'une thérapie associant ces deux topiques de manière séquentielle diminuerait la lichénification de la peau ainsi que les papules présentes et ce, de manière supérieure à l'utilisation des corticoïdes topiques associés à un hydratant. De plus, leur application permet de diminuer les rechutes (Sidbury *et al.*, 2014).

1.6.1.1.6 Topiques antimicrobiens et antiseptiques

Les patients atteints de DA sont plus souvent sujets à des infections cutanées, notamment à cause du défaut de barrière cutanée associé à une diminution de production de peptides antimicrobiens et une diminution de la reconnaissance immunitaire (Sidbury *et al.*, 2014).

Les patients atteints de DA présentent un microbiote moins différencié, notamment une colonisation importante de staphylocoques dorés. Leur colonisation même sans symptôme est responsable d'une cascade de réactions notamment inflammatoires, à l'origine de production

de toxines. Ces toxines endommagent la barrière cutanée, ce qui potentialise la pénétration des allergènes.

Aucune étude ne montre de réel avantage à appliquer des topiques antimicrobiens et antiseptiques chez ces patients atteints de DA sauf en cas de pyodermite. Même si l'association d'un antibiotique topique à un stéroïde permet de diminuer la quantité de staphylocoques dorés isolés, aucun résultat n'a montré de réel bénéfice par rapport à l'application d'un stéroïde seul. Leur utilisation est également remise en cause vis à vis du développement des résistances.

1.6.1.1.7 Topiques antihistaminiques

L'application de topiques antihistaminiques n'a malheureusement pas démontré d'effet bénéfique et n'est pas recommandée. En effet, leur application peut provoquer des picotements. De plus, ils diminuent à court terme uniquement le prurit et non les lésions. Un certain nombre de cas de dermatite de contact ainsi que de photosensibilisation ont été rapportées lors de leur utilisation.

1.6.1.2 Photothérapie

La photothérapie fait partie de la thérapeutique dermatologique utilisée notamment pour le psoriasis de forme étendue ou sévère, le mycosis fongoïde ou lymphome cutané épidermotrope, le vitiligo et la DA. Les patients habitant dans des zones climatiques ensoleillées présentent des formes cliniques moins sévères (Sullivan et Silverberg, 2017).

L'utilisation de la photothérapie dans le panel thérapeutique d'un patient doit prendre en compte l'historique familial et personnel du patient, notamment en ce qui concerne les cancers de la peau mais également l'utilisation de produit topiques ou oraux photo-sensibilisants. Elle est utilisée notamment chez les patients atteints de maladie réfractaire et chronique en entretien ou encore en cures intermittentes.

La photothérapie peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec des émoullients et stéroïdes topiques. Les protocoles incluant la photothérapie sont très nombreux et très hétérogènes. Il est donc impossible de définir une forme de photothérapie meilleure qu'une autre bien que la lumière naturelle soit plus efficace sur la lumière artificielle. La photothérapie associe deux types d'UV, les UVA et les UVB. Les UV B sont considérés comme suffisamment efficaces et sont ceux qui présentent les risques les plus limités.

De nombreux praticiens utilisent les recommandations présentées dans la figure 19. Le dosage appliqué est défini selon la sévérité de l'érythème ainsi que du type de peau.

Figure 19 - Recommandations vis-à-vis du dosage de la photothérapie (d'après Sidbury *et al.*, 2014)

Recommandation pour les ultraviolets B (UV B) à large bande		
Type de peau	Dose initiale en UV B mJ/cm ²	Augmentation des doses après chaque traitement mJ/cm ²
I	20	5
II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30

Selon la dose minimale érythémateuse (DME)	
UVB initiaux	50% de la DME
Séances 1 à 10	Augmenter la dose initiale de 25%
Séances 11 à 20	Augmenter la dose initiale de 10 %
Séances supérieures à 21	Selon les recommandations du médecin

Si les traitements ultérieurs ne sont pas honorés	
Jours 4 à 7	Garder la même dose
1 à 2 semaines	Diminuer la dose 50%
2 à 3 semaines	Diminuer la dose de 75%
3 à 4 semaines	Redémarrer le protocole

Recommandation pour les ultraviolets B (UV B) à bande étroite			
Type de peau	Dose initiale en UV B mJ/cm ²	Augmentation des doses après chaque traitement mJ/cm ²	Dose maximale mJ/cm ²
I	130	15	2 000
II	220	25	2 000
III	260	40	3 000
IV	330	45	3 000
V	350	60	5 000
VI	400	65	5 000

Selon la dose minimale érythémateuse (DME)	
UVB initiaux	50% de la DME
Séances 1 à 20	Augmenter la dose initiale de 10%
Séances supérieures à 21	Selon les recommandations du médecin

Si les traitements ultérieurs ne sont pas honorés	
Jours 4 à 7	Garder la même dose
1 à 2 semaines	Diminuer la dose 25%
2 à 3 semaines	Diminuer la dose de 50% ou redémarrer le protocole
3 à 4 semaines	Redémarrer le protocole

Maintien de la thérapie après une diminution des signes de plus de 95%			
1 séance par semaine	NB-UVB pendant 4 semaines	4	Garder la même dose
1 séance toutes les deux semaines	NB-UVB pendant 4 semaines	4	Diminuer la dose de 25 %
1 séance toutes les quatre semaines	NB-UVB pendant 4 semaines	4	50% de la dose maximale.

L'incidence réelle des effets secondaires de la photothérapie est inconnue. La majorité de ces effets sont rapportés chez des patients traités pour psoriasis et non pour la DA. Les plus communs comprennent de l'érythème, un picotement, du prurit et des brûlures. On compte parmi les effets secondaires moins fréquents des cancers de la peau, des mélanomes, le lentigo, de la photosensibilité, les folliculites, de la photo-onycholyse, la réactivation de l'herpès virus simplex (HSV) ainsi que l'hypertrichose du visage. La cataracte a été reconnue comme effet secondaire à la thérapie basée sur les UVA et l'association des UVA à la prise de psoralène oral (photosensibilisant utilisé lors de PUVAthérapie) provoque des maux de têtes, des nausées et des vomissements.

L'aspect le plus contraignant pour le patient est un trajet répété vers une structure qui offre cette thérapeutique. La photothérapie à domicile serait une grande alternative aux traitements systémiques. Cependant, il n'y a pas d'étude qui montre l'efficacité et la sécurité au sein de la maison lors de cette thérapie. Son utilisation doit être prise en compte dans le panel thérapeutique uniquement si celle-ci est encadrée par un médecin (Dermato-info.fr, 2017 ; Sidbury *et al.*, 2014).

1.6.1.3 Traitements systémiques

Les médicaments immunosuppresseurs sont une option thérapeutique notamment dans la gestion des maladies chroniques et/ou sévères. Elles sont particulièrement utilisées lors des maladies granulomateuses ainsi que pour le psoriasis.

Lors de DA, les immunosuppresseurs sont utilisés lorsque les agents topiques sont optimisés et/ou lorsque la photothérapie ne permet pas de contrôler de manière adéquate la maladie. Ils sont également utilisés lorsque la qualité de vie du patient est considérablement dégradée.

La littérature suggère l'utilisation de cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine, qui sont de plus en plus utilisés. Quelques autres molécules, comme les inhibiteurs de leucotriène, sont évoqués mais les données sont limitées.

La prise en charge clinique de la DA par des corticostéroïdes systémiques doit être évitée. Malgré les effets bénéfiques importants sur le court terme, l'arrêt des corticostéroïdes entraîne un effet rebond non négligeable.

L'intégralité des recommandations est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 - Recommandations de l'usage de la thérapeutique systémique (d'après Sidbury *et al.*, 2014)

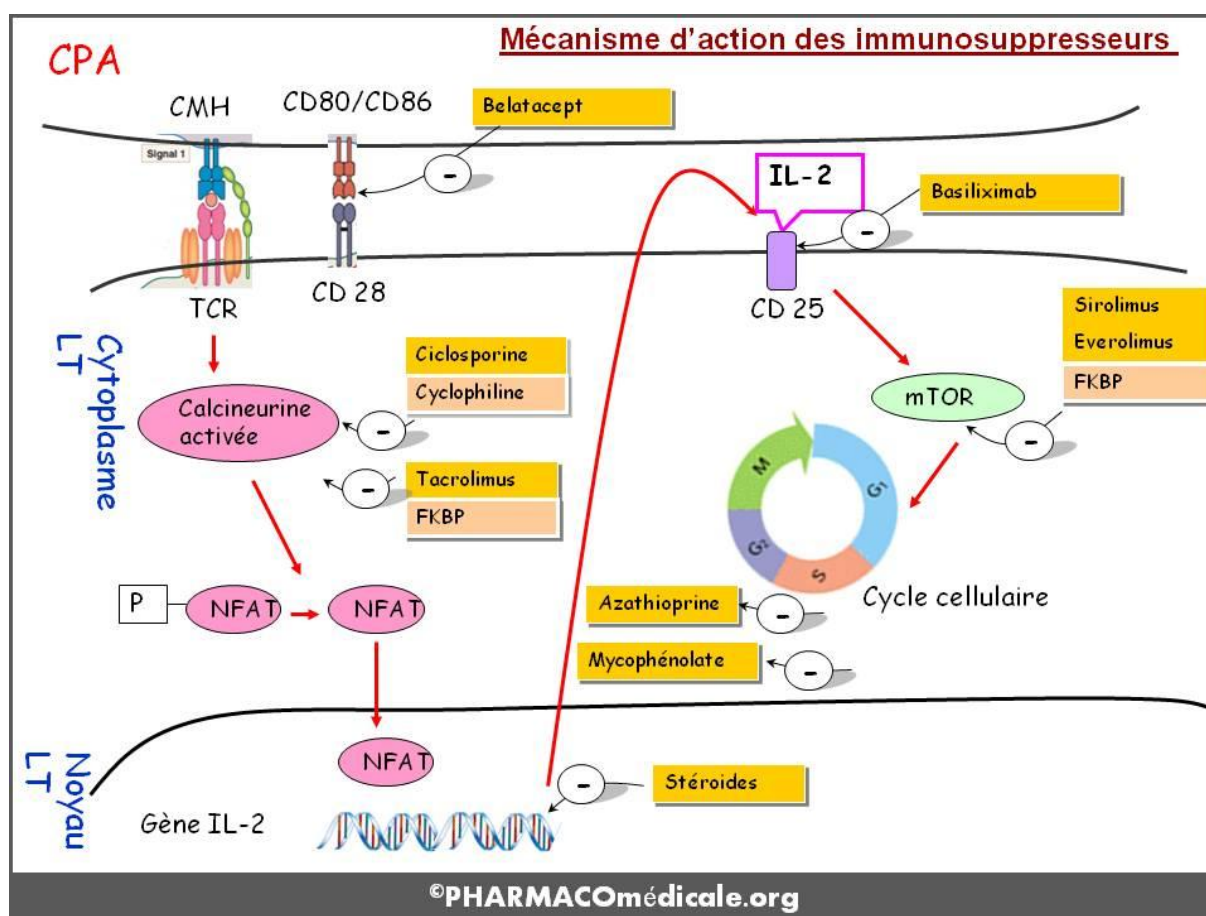
Molécules	Dosage	Surveillance de base	Suivi
Cyclosporine	150 - 300 mg/jour Enfant : 3-6 mg/kg/jour	Pression artérielle (deux mesures) Fonctions rénale et hépatique, analyses urinaires, cholestérol Dosage M ⁺ , K ⁺ , acide urique Tests du VIH ainsi que HCG et tuberculose si indiqués	Pression artérielle à chaque visite Toutes les 2 semaines durant 2 à 3 mois puis mensuellement : dosage des fonctions rénale et hépatique, NFS, cholestérol, Mg ⁺ , K ⁺ , acide urique Si le dosage augmente, alors analyses dans les 2 à 4 semaines. Test tuberculose chaque année
Azathioprine	1 - 3 mg/kg/jour Enfant : 1-4 mg/kg/jour	Dosage de la Thiopurine méthyltransferase (TPMT) NFS (numération formule sanguine), dosage des fonctions rénale et hépatique Test hépatite B et C Test tuberculose Si indication, tests du VIH et HCG	NFS, fonctions rénale et hépatique toutes les deux semaines durant 2 mois puis une fois par mois pendant 4 mois, puis chaque mois ou lors des changements de dosages Test tuberculose chaque année
Méthotrexate	7.5-25 mg/semaine Enfant : 0.2-0.7 mg/kg/semaine Dose initiale à tester : 1.25-5 mg. NFS recommandée : si normal, alors augmenter progressivement les doses jusqu'à l'obtention des effets thérapeutiques désirés	Fonctions rénale et hépatique NFS Test hépatite B et C Tests du VIH ainsi que HCG et tuberculose si indiqués Surveillance des capacités pulmonaires si indiqué	NFS, fonction hépatique chaque semaine pendant 2 à 4 semaines puis une semaine après le changement de dose puis toutes les deux semaines. Lors de doses stables, analyses tous les 2/3 mois Fonction rénale deux fois par an Test tuberculose chaque année Test HCG si indiqué
Mycophénolate mofétil	1-1.5 g deux fois par jour par voie orale Enfant : 1 200 mg/m ² par jour, correspondant à 30-50 mg/kg/jour	Fonctions rénale et hépatique NFS Test hépatite B et C Tests du VIH ainsi que HCG et si indiqués	NFS, fonction hépatique toutes les deux semaines durant un mois puis une fois par mois pendant 3 mois. Ensuite, tous les 2/3 mois. HCG si nécessaire Test tuberculose chaque année

1.6.1.3.1 Les immunosuppresseurs

1.6.1.3.1.1 Ciclosporine, inhibiteur de la calcineurine

La ciclosporine est un immunodépresseur découvert dans les années 1970 dédié à l'antirejet lors de transplantation ou de greffe. Aujourd'hui, son panel d'utilisation est plus diversifié. On la rencontre notamment contre la maladie du greffon ainsi que le psoriasis. Son utilisation sur des formes graves et réfractaires de DA a été initiée en 1991.

Figure 20 - Les principes d'action des immunosuppresseurs (d'après « *Immunosuppresseurs : Les points essentiels »)



La ciclosporine présente une action sur la lignée lymphoïde, principalement sur les lymphocytes T et est responsable de l'inhibition de la calcineurine (figure 20). Cette dernière est mise en jeu suite à l'activation du récepteur T et déphosphoryle le nuclear factor of activated T-cells (NFAT). Cette inhibition conduit à une diminution de la translocation nucléaire de NFAT à l'origine d'une transcription de gènes codant notamment pour des cytokines telles que l'interleukine 2 (IL-2) (Meyer *et al.*, 2008).

La plupart des patients trouvent une nette amélioration des lésions 2 à 6 semaines après le début du traitement. Dans une étude confrontant la ciclosporine à un placebo, les patients ayant reçu de la ciclosporine observaient à la fois une diminution de la superficie des régions atteintes ainsi qu'une diminution de l'inflammation cutanée. Cette diminution de la gravité a été estimée à 55 %, alors qu'une élévation de 4 % a été observée chez les patients ayant reçu le placebo.

La dose initiale est basée entre 3 et 6 mg/kg/jour chez l'adulte. Des doses initiales plus élevées peuvent être utilisées chez les patients atteints de formes plus sévères ainsi que lorsque la qualité de vie du patient est impactée, notamment lorsque le prurit est important et que la qualité de sommeil est altérée. La prise de la ciclosporine doit être faite deux fois par jour, de préférence à la même période pour un bénéfice maximal.

Lorsque les lésions ont diminué voire disparu, la ciclosporine doit être interrompue ou utilisée ponctuellement, tout en maintenant une application de topique associée ou non à de la photothérapie.

La ciclosporine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et est éliminée via un cycle entérohépatique (Meyer *et al.*, 2008). Cette molécule présente de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires (jus de pamplemousse).

Les effets secondaires de la ciclosporine sont bien connus et sont les mêmes chez les patients atteints de DA ou d'autres troubles cutanés. On compte parmi eux, des infections, une néphrotoxicité, de l'hypertension, des tremblements, de l'hypertrichose, des maux de tête, une hyperplasie gingivale ainsi que des risques accrus de lymphomes ou de cancers cutanés. Malheureusement, les effets secondaires peuvent apparaître quelle que soit la dose initiale et la durée du traitement. A ce jour, la Food and Drug Administration (FDA) aux USA recommande une thérapeutique d'un an pour la DA.

1.6.1.3.1.2 Les agents cytotoxiques

Les agents cytotoxiques tels que l'azathioprine et le méthotrexate inhibent la production d'ADN des cellules à fort taux de renouvellement cellulaires telles que les lignées hématopoïétiques.

1.6.1.3.1.2.1 Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est une molécule diminuant la synthèse de l'acide thymidilique intervenant dans la synthèse des bases puriques. C'est un puissant inhibiteur des fonctions et de la production des lymphocytes T et B ainsi que des lignées monocytaires et kératinocytaires (Meyer *et al.*, 2008). Le MTX est actuellement utilisé en oncologie mais aussi en dermatologie pour le mycosis fongoïde ainsi que pour le psoriasis. Une de ses utilisations hors AMM inclut la DA, notamment lors des formes réfractaires.

La réelle efficacité du MTX n'a pas été clairement démontrée car les études sont contradictoires sur les protocoles thérapeutiques (posologie et durée du traitement). Une étude prospective basée sur les scores SASSAD, a montré que l'utilisation du MTX réduisait les lésions de DA modérée à sévère. Le MTX semble être bien toléré et les patients rapportent une amélioration de la qualité de vie, avec un prurit diminué ainsi qu'une qualité de sommeil supérieure.

Le MTX est disponible à la fois sous forme injectable (voie intramusculaire et sous-cutanée) et sous forme orale. La plupart des patients préfèrent éviter les injections même si la biodisponibilité est nettement supérieure par rapport aux prises orales seules. Il est obligatoirement administré en une prise hebdomadaire et la dose utilisée lors de DA se situe entre 7.5 et 25 mg. Une seconde méthode consiste à diviser la dose en 3 prises à 12 heures d'intervalle. La durée moyenne de traitement avant l'observation de l'effet maximal du traitement est d'environ 10 semaines. Tout comme les autres traitements systémiques, le traitement doit être interrompu à la suite d'une réponse satisfaisante avec un maintien d'une thérapeutique à base d'émollient, d'agents topiques et/ou la photothérapie. Les patients à dose suffisante (15 mg/semaine) peuvent envisager d'arrêter le traitement au bout de 12 à 16 semaines de traitement.

Il existe très peu d'informations sur les effets secondaires de la MTX. De la nausée aussi que des troubles digestifs sont décrits et peuvent empêcher la prise par voie orale. Il semblerait que ces effets secondaires soient moins présents lors des injections. D'autres effets secondaires plus sévères sont décrits, comme la fibrose pulmonaire pouvant apparaître lors

des traitements à court ou long terme, une aplasie médullaire souvent réversible par arrêt ou diminution du traitement, des lymphomes. Il est donc conseillé au patient de réaliser des examens avant de débuter un traitement, notamment avec un pneumologue. De plus il est conseillé aux patients atteints de DA de se supplémenter en acide folique afin de réduire les risques de toxicité hématologique ainsi que gastro-intestinale.

Il existe également peu d'étude sur l'utilisation du MTX chez les enfants. L'amélioration clinique est plus tardive que chez l'adulte mais le temps de rémission est plus long. La majorité des effets secondaires sont gastro-intestinaux tels qu'une stomatite, des nausées et des vomissements dont les effets s'atténuent avec la diminution de dose.

1.6.1.3.1.2.2 Azathioprine

L'azathioprine (AZA) subit une transformation hépatique et inhibe la synthèse des bases puriques entrant dans la composition des acides nucléiques. Elle diminue la production de lymphocytes B et T. Cette molécule est utilisée lors d'arthrite rhumatoïde ainsi que lors de rejet de transplantation rénale. Hors AMM, l'AZA est également donné lors de dermatoses inflammatoires et systémiques telle que la DA, notamment pour des formes réfractaires.

Des études ont montré que l'AZA améliore à la fois la qualité de vie des patients ainsi que les symptômes de la maladie chez certains patients atteints de DA en monothérapie.

La plupart des études choisissent des posologies variant entre 1 et 3 mg/kg/jour (2.5 mg/kg/jour, pouvant aller jusqu'à 4mg/kg/jour chez l'enfant), majoritairement en une prise par jour. Aucune donnée n'est encore disponible au sujet des doses optimales pour les patients atteints de DA. En effet, les doses utilisées sont étudiées au cas par cas tout en limitant les effets secondaires : un nombre considérable de patients développent nausées et vomissements qui nécessitent un arrêt du traitement. On note également parmi les effets secondaires des ballonnements, une anorexie, des crampes d'estomac etc. D'autres effets secondaires sont également rapportés comme des maux de tête, des réactions d'hypersensibilité, une hypertrophie du foie ainsi qu'une leucopénie. Une augmentation du risque d'apparition de cancer cutané est présente, ainsi que celle de lymphomes et d'infections. Il est donc nécessaire de réaliser une surveillance accrue des patients. De plus, l'AZA est tératogène.

Il est conseillé de réaliser un dosage de la thiopurine méthyltransférase (TPMT), enzyme responsable du métabolisme de l'AZA. Le polymorphisme génétique de l'activité de la TPMT est directement lié à la toxicité de l'AZA. En effet, un homozygote pour l'absence ou l'activité faible de l'enzyme augmente très fortement les risques de toxicité. Le plus grand risque de toxicité lié à la TPMT est la myélotoxicité et le développement de leucopénie. Ce test peut apporter également un effet bénéfique pour le dosage utilisé : un patient possédant un taux d'enzyme important nécessitera une quantité d'AZA plus importante pour atteindre l'efficacité thérapeutique.

Il est parfois nécessaire de maintenir 12 semaines de traitement afin d'observer le début d'une amélioration clinique du patient. Après avoir obtenu l'autorisation du patient ou de ses proches, le traitement doit être arrêté ou utilisé ponctuellement, tout en maintenant un traitement à base d'émollients et d'agents topiques. L'utilisation de photothérapie quant à elle n'est pas conseillée afin limiter les lésions d'ADN augmentant les risques cancérogènes.

1.6.1.3.1.2.3 Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF), tout comme l'AZA est un inhibiteur de la synthèse des bases puriques. Après transformation hépatique, il inhibe de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui concourt avec la synthèse des bases puriques. Elle affecte particulièrement les cellules de l'inflammation dont les lymphocytes T et B et présente une action supérieure à l'AZA (Meyer *et al.*, 2008). C'est une molécule reconnue pour les traitements contre le rejet de greffe mais également comme option thérapeutique hors AMM pour les cas de DA réfractaire.

Les données sont également insuffisantes pour définir une dose idéale, tout comme le taux de rechute après l'arrêt du traitement. La majorité des thérapies sont basées sur 0.5 à 3 g/jour en deux prises quotidiennes par voie orale. Des patients atteints de DA de deux ans ont été traité avec cette molécule avec une nette amélioration des lésions sans séquelles infectieuses ou hépatiques. Les doses utilisées varient entre 600 et 1 200 mg / m² basée sur la surface corporelle, ce qui revient à 40 à 50 mg/kg/j chez les enfants et 30 à 40 mg/kg chez les adolescents. Bien qu'il n'existe aucune donnée sur le traitement à long terme, des enfants ont été traités pendant 24 mois sans effets néfastes.

Sa métabolisation est entérohépatique et la majorité des effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux, non dose dépendant. On compte parmi eux des nausées, des vomissements, des crampes d'estomac. De la fatigue et des maux de tête sont également notés. Plus rarement, des anémies, des leucopénies ainsi que des thrombopénies ont été rapportées. Il existe un risque théorique d'augmentation des infections virales et bactériennes à prendre en compte, ainsi qu'une malignité cutanée et des effets tératogènes.

1.6.1.3.1.3 Stéroïdes systémiques

Les corticostéroïdes sont des molécules issues de la glande surrénale, dont les propriétés physiologiques sont de réguler le système immunitaire ainsi que la réponse au stress. Bien qu'utilisés parfois pour réguler les crises de DA chez certains patients car améliorant rapidement la clinique, leur durée d'utilisation et leur posologie doivent être déterminés avec précaution au vu des effets rebonds à leur arrêt d'utilisation ainsi que l'aggravation de la maladie. Ainsi ils devraient être évités à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, notamment à cause de leurs effets négatifs sur le court et long terme.

Les glucocorticoïdes traversent la membrane plasmique par diffusion passive et se lient ensuite un récepteur intracytoplasmique. La forme activée obtenue de ce récepteur subit une translocation vers le nucléole. Il interagit avec l'ADN sur des sites spécifiques tels que les GRE, conduisant à une production de protéines anti-inflammatoires et sur les nGRE responsable d'une diminution de certaines protéines tels que les kératines et la proopiomélanocortine. De plus, les glucocorticoïdes inhibent l'action des facteurs de transcription : activator protein1 (AP-1) diminuant l'expression des cytokines et de collagènes ainsi que le nuclear factor-kappa B (NF-κB). Ce récepteur est considéré comme un régulateur essentiel dans l'inflammation. Lorsqu'il est activé, le NF- κB va se fixer sur l'ADN favorisant la production d'acide ribonucléique messenger (ARNm) à l'origine de la production de protéines (Lebrun-Vignes et Chosidow, 2011).

L'efficacité des corticostéroïdes systémiques est fréquemment constatée mais très peu de littérature est disponible. Certaines études ne vont également pas jusqu'au bout, au vu des effets rebonds observés chez les patients notamment traités à l'aide de prednisolone.

Les molécules les plus utilisées sont la prednisone, la prednisolone ainsi que la triamcinolone acétonide (ou acétonide de triamcinolone). La majorité des laboratoires indique une posologie de 0.5 à 1 mg/kg, avec un arrêt transitionnel pour le risque de suppression surrénalienne.

Les effets secondaires des corticostéroïdes sont bien documentés : hypertension, intolérance au glucose, gastrite, gain de poids, suppression surrénalienne, labilité émotionnelle, croissance diminuée des enfants. Sur des traitements à plus long terme, des traitements antibiotiques peuvent être recommandés ainsi qu'une supplémentation en vitamine D.

Sur des traitements à plus long terme, les patients nécessitent une surveillance de la tension artérielle, des examens ophtalmologiques, une évaluation de la densité osseuse ainsi que de la croissance chez les enfants, ainsi qu'un test de freinage de l'axe hypothalamohypophysaire.

Il n'est pas conseillé de traiter les enfants avec des corticostéroïdes sur du long terme, sauf s'il est question de gérer des comorbidités comme l'asthme chez l'enfant. Les enfants subissant un traitement sur le long terme nécessitent un planning de vaccination supplémentaire.

1.6.1.3.1.4 Interféron gamma

L'interféron gamma (IFN- γ) est une cytokine présentant un rôle important dans l'immunité innée et acquise. Elle augmente la production de cellule tueuse, le natural killer ainsi que l'oxydation des macrophages. L'IFN- γ est considérée comme un modificateur de la réponse immunitaire, approuvée dans le traitement des maladies granulomateuses. L'interféron a une efficacité variable dans les essais cliniques pour la DA, mais peut être considérée comme une thérapeutique alternative pour les patients ayant une DA réfractaire ainsi que des contrindications aux autres thérapeutiques systémiques.

Des études ont montré que les patients traités à l'aide d'interféron présentaient une amélioration clinique. Cependant, aucune dose n'est considérée comme optimale. Les indications sont basées sur des doses dépendant de la surface corporelle et administrées 3 fois par semaine, sous forme d'injection sous-cutanée.

La majorité des effets secondaires sont de la fatigue, de la fièvre, une myalgie ainsi que des nausées et des vomissements. Il est recommandé chez ces patients de réaliser une numération formule sanguine et de doser les paramètres rénaux et hépatiques.

1.6.1.3.2 Antihistaminiques

L'histamine est une protéine sécrétée par les mastocytes et les granulocytes basophiles lors de la présentation d'antigène. Elle possède des propriétés vasodilatatrices au niveau des vaisseaux sanguins, de stimulation nerveuse, de prurit. Le prurit est à l'origine de lésion de la peau, augmentant le déficit de barrière cutanée chez les patients atteints de DA.

Les antihistaminiques oraux ont largement été utilisés dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer le prurit. Cependant, il n'y a pas de réelle preuve des effets bénéfiques de leur utilisation. A court terme, leur utilisation en association à des sédatifs ont permis d'améliorer la qualité de sommeil par arrêt des démangeaisons mais cette thérapie ne doit pas remplacer les autres outils thérapeutiques utilisés actuellement.

Les études montrent des résultats mitigés, dont certaines ne montrent aucune amélioration par rapport au placebo. Certaines études ont suggéré qu'en doublant les doses recommandées, le prurit était diminué (résultats imputables à la cétirizine qui possède un effet sédatif lors des utilisations supérieures aux doses recommandées) (Diepgen, 2002).

Les effets sédatifs ainsi que des effets anticholinergiques (bouche sèche, vision floue, tachycardie) peuvent être notés. Cependant, aucune surveillance médicale n'est nécessaire. Leur utilisation chez l'enfant peut nuire à ses performances scolaires à cause de l'effet sédatif.

1.6.1.3.3 Antimicrobiens

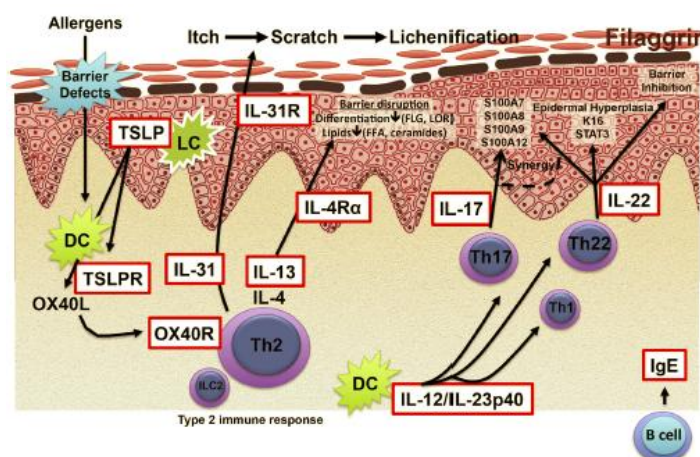
Les patients souffrants de DA présentent une barrière cutanée altérée et sont souvent sujets à des infections cutanées à Staphylocoques dorés ou à HSV (urgence dermatologique, "*eczema herpeticum*"). Cependant, la prolifération est individu dépendant. Il est donc non recommandé d'effectuer une thérapie antibiotique si le patient ne le nécessite pas.

Une analyse de 2010 à Cochrane a montré que le traitement systémique chez les patients sévèrement atteints de staphylocoques dorés était justifié. Au contraire, le traitement antibiotique topique ou systémique sur les patients non atteints est controversé. Lors de leur utilisation, une élimination voire une élimination incomplète peut conduire à des résistances antibiotiques.

1.6.1.3.4 Les antagonistes des récepteurs IL-4 α

Le dupilumab est un antagoniste des récepteurs IL-4 α spécifique des IL-4 et 13 présentes lors des réactions Th2 fortement mises en jeu dans la DA (figure 21). Ce traitement est efficace sur les patients muté ou non pour le gène FLG. Il est réservé aux formes modérées à sévères de la DA : il améliore l'état lésionnel de la peau ainsi que les démangeaisons (Brunner *et al.*, 2017).

Figure 21 - Localisation des récepteurs IL-4α dans la DA (d'après Brunner *et al.*, 2017)



1.6.1.3.5 Les antagonistes de leucotriène

Les leucotriènes sont des molécules produites par les éosinophiles, les mastocytes, les macrophages et les fibroblastes lors d'asthme aigu et chroniques. Elles sont reconnues pour être d'importants médiateurs de l'inflammation des voies aériennes inférieures et sont à l'origine d'une broncho-constriction, d'un œdème et d'une obstruction bronchique par augmentation de la perméabilité vasculaire, d'une hypersécrétion muqueuses et d'une diminution de la clearance muco-ciliaire (Gil *et al.*, 2003).

Les antagonistes de leucotriènes possédant des actions bronchodilatatrices et anti-inflammatoires sont utilisés dans la gestion de l'asthme chronique, l'urticaire et semble présenter des intérêts dans la DA.

Parmi les antagonistes de leucotriène (ATL), le montélukast à dose de 10mg/jour après un mois de traitement permet une diminution des scores de SCORAD chez les patients atteints de DA. Le montélukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, notamment le cysteinyl-leucotriènes-1.

1.6.1.3.6 De nouvelles options thérapeutiques

Lors des réactions immunitaires de la DA, les voies Th1 et Th2 sont mises en évidence. Cependant, il semblerait qu'une autre voie, celle de Th17 a pu être identifiée. Elle est à l'origine de la production de certaines cytokines, IL-17, 21 et 22 et contribue au dysfonctionnement de la barrière cutanée et au développement de l'asthme. IL-17 favorise la production d'IgE par les lymphocytes B alors qu'IL-21 est essentiel dans la maturation des lymphocytes B. Le taux sérique en IL-22 est directement corrélé à la gravité de la maladie. Chez les patients asiatiques, la réponse Th17 est nettement accrue par rapport aux patients européens (Brunner *et al.*, 2017)

La voie Th17 est considérée comme une cible thérapeutique intéressante et les anticorps anti-IL17 et 22 sont en essais cliniques (Novak et Simon, 2011).

1.6.2 Gestion de la DA sur le long terme

Le but de la gestion sur le long terme de la DA est de prévenir les rechutes ainsi que les comorbidités et les complications secondaires. Cette prévention comprend la restauration et

maintien des fonctions de la barrière cutanée. Elle tient également compte de la recherche et de l'éviction des allergènes pouvant être à l'origine des poussées symptomatiques. L'ensemble des recommandations est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5 - Recommandations pour la gestion de la DA sur le long terme (d'après Sidbury *et al.*, 2014)

Thérapie	Ordre de priorité dans la thérapie
Utilisation proactive de corticostéroïdes topiques	A
Utilisation proactive d'inhibiteurs de calcineurines topiques	A
Programme éducatif pour les patients	A
Vidéos éducatives	B
Programmes et ateliers organisés par des infirmières	B
Recueil d'anamnèse sur des allergies alimentaires et environnementales	B
Recherche d'allergènes si historique médical précis et ciblé	B
Patch test pour la recherche d'allergie de contact	B
Elimination d'allergènes alimentaires basés uniquement sur les tests allergiques	B
Mise en évidence d'une sensibilité avec le taux IgE	A
Utilisation de pro et prébiotiques sur le long terme sur les patients atteints de DA	B
Recommandation d'utilisation d'huile de poissons, d'onagre, de bourrache, de compléments multivitaminés, de zinc, de vitamine D, E, B ₁₂ et B ₆	B
Limitation du contact avec les acariens de poussière	B
Technique de blanchiment du linge et utilisation de nettoyants spécifiques	C
Utilisation de vêtements spécifiques et non allergènes	B
Immunothérapie sublinguale et par injection sur les patients atteints de DA	B
Médecine chinoise	C
Massage	B
Aromathérapie, naturopathie, hypnothérapie, acuponcture	B

1.6.2.1 Prévention des poussées

La prévention des poussées de DA repose de manière essentielle sur un maintien de la barrière cutanée en maintenant une bonne hydratation. Certains patients appliquent une technique dite proactive, en alternant les hydratants cutanés avec des corticoïdes topiques ou encore avec les inhibiteurs de la calcineurine topique. Les rechutes semblent être moins fréquentes par rapport aux patients n'utilisant que les hydratants cutanés.

1.6.2.2 Interventions éducatives

L'éducation des patients et des soignants fait partie intégrante de la gestion de la DA. En effet, la DA étant une pathologie chronique, complexe et impliquant des thérapies multiples et parfois rotatives, il est important que ces individus soient impliqués afin d'assurer l'observance des traitements afin d'espérer une bonne réponse clinique. La connaissance des mécanismes de la maladie permet une utilisation plus adaptée des thérapies.

Il existe aux Etats-Unis des formations dédiées à tout type d'âge. En effet, certains centres proposent des programmes éducatifs de 6 semaines comportant deux séances

hebdomadaires, menés par des équipes médicales afin de gérer des problèmes dermatologiques, nutritionnels et psychologiques et basés sur la gravité des lésions et sur les démangeaisons. En plus d'apporter d'informer les patients, ils procurent du soutien aux familles.

1.6.2.3 Allergologie

Le plus souvent, les patients ainsi que leurs proches essaient de trouver une seule source allergique qui pourrait expliquer l'ensemble des symptômes présents. Cependant, il est souvent complexe de déterminer la pertinence des allergènes vis-à-vis des lésions de la peau. L'aliment et les aéroallergènes sont très souvent incriminés mais rarement responsables, par contre il semblerait que les allergènes de contact puissent jouer un rôle (Sidbury *et al.*, 2014). Il est excessivement rare de trouver un seul allergène responsable de la DA. Il est nécessaire de confronter les sensibilisations aux historiques des patients.

1.6.2.3.1 Aéroallergènes

Contrairement aux allergies alimentaires, la réactivité aux aéroallergènes augmente avec l'âge. Les aéroallergènes comprennent les acariens de maison, le pollen, les squames d'animaux, les champignons. Un taux de sensibilisation plus élevé est noté chez les patients atteints de DA. Le rôle réel des aéroallergènes est controversé car l'inhalation peut induire une libération de cytokines pro-inflammatoires au niveau cutané mais les mesures d'évitement n'ont pas toujours amélioré la clinique (Tupker *et al.*, 1996), de même que l'utilisation de l'omalizumab. De plus, le contact de la peau avec ces agents allergènes déclenche des lésions cutanées eczémateuses mais cela n'est pas systématique (Krupa Shankar et Chakravarthi, 2008).

Le diagnostic d'allergie aux aéroallergènes est à la fois basé sur la détermination d'allergène potentiel et la démonstration clinique. L'histoire du patient peut permettre de déterminer les allergènes potentiels, notamment si les signes cliniques sont plus importants en fonction des saisons, s'ils apparaissent après un contact cutané, ou si les lésions sont plus importantes sur le visage, le cou, les bras, les jambes ou encore le V de la poitrine. Par la suite, des intradermoréactions ou une mesure d'IgE sérologiques peuvent être effectués pour déceler une sensibilisation.

1.6.2.3.2 Dermatite allergique de contact

Une plus forte prévalence de dermatite de contact est rencontrée chez les patients atteints de DA. C'est une allergie de type IV. Les produits chimiques (haptènes ou préhaptènes) entrent en contact direct avec la peau, se lient à des récepteurs au sein de l'épiderme et provoquent une sensibilisation puis induisent une réaction inflammatoire lors d'une exposition ultérieure.

Les allergènes de contact les plus fréquents sont le nickel, le parfum, la néomycine, le formaldéhyde et autres conservateurs, la lanoline et les produits chimiques du caoutchouc (Pigatto *et al.*, 2010).

Le diagnostic de dermatite de contact est réalisé par test épicutané. Ce test est réalisé si l'historique du patient évoque la présence d'une dermatite de contact, notamment lorsque la DA est aggravée lors de l'application des topiques ou des émollients. Il peut également être

recommandé si la localisation des lésions est inhabituelle lors de DA. Le patch est positionné sur une zone de peau saine durant 48 heures. Deux évaluations ont lieu, la première étant au moment du retrait du patch et la seconde 7 jours plus tard. Lors de résultats positifs, ceux-ci évoquent une sensibilisation envers l'allergène. La confirmation nécessite une application répétée des tests en contact avec le patient.

1.6.2.3.3 Régimes d'éviction

Un grand nombre de patients atteints de DA, et en particulier les enfants, démarrent les régimes d'éviction en éliminant des aliments de manière empirique. Cependant, les crises de DA dues aux allergies alimentaires sont faibles (Sidbury *et al.*, 2014).

En cas d'allergie suspectée, il est nécessaire de noter l'intégralité des aliments ingérés ainsi que les manifestations cliniques. Par la suite, un régime d'éviction d'environ 4 à 6 semaines est réalisé en éliminant le ou les produits suspectés. Si les signes cliniques restent stables voire si le patient déclenche de nouveau des crises de DA lors de ce régime d'éviction, l'allergie alimentaire aux aliments soupçonnés est très peu probable et la confrontation n'est donc pas nécessaire. Au contraire, si les signes cliniques diminuent, alors une confrontation aux aliments concernés doit être réalisée sous surveillance d'un allergologue car l'amélioration clinique de la peau peut être une coïncidence ou refléter un effet placebo (Werfel *et al.*, 2007).

Une étude rétrospective (Fleisher *et al.*, 1990) a montré que chez les enfants atteints de DA ayant subi un régime d'éviction basé sur les sensibilisations, environ 84 à 93 % des aliments évités pourraient être réintroduits dans l'alimentation et seraient bien tolérés. Les restrictions alimentaires multiples et une alimentation diététique au long terme ne devraient être entreprises qu'avec une réelle démonstration clinique. Des régimes d'éviction trop restrictifs, surtout chez les enfants, conduisent souvent à une perte de poids, une croissance médiocre, un déficit en calcium et une hypovitaminose. De plus, un avis médical devrait être nécessaire lors du maintien d'un régime spécifique sur le long terme.

Un régime d'éviction est souvent utile pour éviter les réactions immédiates médiées par les IgE mais sont peu susceptibles d'affecter le cours de la DA.

1.6.2.4 Modifications environnementales

Les recommandations concernant les modifications environnementales proviennent des consensus, car il existe peu d'études.

Il est conseillé d'éviter les agents mécaniques ou chimiques reconnus comme irritants, comme la laine, les acides, les agents de blanchiment, les solvants.

Une sensibilisation aux acariens de la poussière de maison est fréquemment observée chez les patients atteints de rhinite allergique ou d'asthme. Des mesures de nettoyage ne montrent que peu d'effet bénéfique (passage d'aspirateur fréquent et changement des draps de lit une fois par semaine). Cependant, chez les patients sensibilisés aux acariens de maison et dont la DA est incontrôlée, des mesures concernant les oreillers et les matelas sont à envisager (Sidbury *et al.*, 2014).

De plus, les produits à faible pH peuvent présenter des avantages vis-à-vis de la barrière cutanée tandis que les produits considérés comme botaniques peuvent être considérés comme irritants, tout comme les adoucissants de linge avec parfum (Kiriya *et al.*, 2003).

En ce qui concerne les vêtements, le type de tissu pourrait avoir un impact sur la DA, en raison des frictions qu'ils pourraient provoquer. Peu d'études sont consacrées sur le sujet.

1.6.2.5 Immunothérapie

Les immunothérapies spécifiques sublinguales ont été utilisées chez les patients atteints d'asthme ainsi que de rhinite allergique. Elles sont à présent utilisées pour la DA (Sidbury *et al.*, 2014).

Il faut au minimum 9 à 12 mois afin d'observer un effet bénéfique. Cependant aujourd'hui, les preuves ne justifient pas un traitement systématique chez les patients sensibles aux acariens de maison.

Les effets bénéfiques de l'immunothérapie par injection dans la gestion de la DA chez l'Homme sont assez controversés. Certaines études semblent montrer une certaine efficacité, cependant les essais cliniques sont hétérogènes et leur nombre faible (Bussmann *et al.*, 2007 ; Bae *et al.*, 2013 ; Sidbury *et al.*; 2014).

2. Dermatite atopique canine

2.1 Définition de la dermatite atopique canine

La dermatite atopique canine est une dermatose prurigineuse, inflammatoire chronique multifactorielle et de prédisposition génétique. Cette entité pathologique présente une diversité clinique liée à la diversité génétique et prédispose à des comorbidités et complications. Les études s'accordent à montrer que les premiers symptômes de DAC sont visibles dans la grande majorité à partir de 1 et 3 ans, pour certaines races à partir de 6 mois (Tarpataki *et al.*, 2006 ; Hensel *et al.*, 2015).

2.2 Facteur de risque au développement de la dermatite atopique

2.2.1 Prédisposition raciale

La DAC peut se déclarer chez toutes les races de chien. Cependant, certaines semblent plus sujettes à cette entité pathologique et cela semble reconnu depuis longtemps. Plusieurs études ont été réalisées, notamment sur plusieurs continents comme l'Europe avec l'Allemagne, l'Amérique avec les Etats-Unis ainsi que l'Océanie avec l'Australie. Une liste non exhaustive de races prédisposées à la DAC a été dressée. Il semblerait que les Retrievers ainsi que le Berger Allemand soient toujours présents au sein de chacune de leurs études. Une autre impliquant le Japon mettrait également en évidence le Staffordshire Bull Terrier ainsi que le West Highland White Terrier (Jaeger *et al.*, 2010). La prédisposition raciale est aussi influencée dans les différents pays par les races à la mode. Ainsi, le Setter Anglais fait partie des races à risque uniquement en Grande Bretagne. Quant aux Bouledogues français qui sont surreprésentés en France comme race à risque, ils ne sont pas représentés en Allemagne excepté dans la ville de Hambourg.

De plus, le pattern ainsi que les symptômes sont parfois dépendants de la race concernée par la maladie.

2.2.2 Facteurs environnementaux

En dermatologie humaine, les risques de développement de la DA sont accrus pour un patient au mode de vie urbain dans un pays à mode de vie occidentalisé. Des idées similaires semblent se dégager des études chez le chien. Il en va de même des balades en forêt qui diminueraient les risques de développer la maladie.

Un tableau recensant les facteurs de risque de développement de la DAC se dégage des études présentes. Certaines visent à montrer également que le tabagisme aurait un lien entre les propriétaires et les animaux porteurs de DAC. Cependant, les données sont pour l'instant non interprétables, à cause des biais de recrutement importants.

Tableau 6 - Facteurs de risques de développement de la DAC (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Risque augmenté	Risque réduit	Sans effet
Milieu urbain Forte densité de population humaine Augmentation des précipitations annuelles Adoption entre l'âge de 8 et 12 semaines Balnéations régulières au jeune âge	Vie rurale Présence de congénères Promenades en forêt Alimentation ménagère durant la lactation	Sexe Saison à la naissance Environnement au domicile Vaccination Vermifugation

2.2.3 Alimentation

L'alimentation du chiot ainsi que celle de la mère durant la lactation peuvent avoir un impact sur le développement de la DAC. On peut en effet penser qu'elle puisse faire varier le microbiote intestinal ainsi que la barrière cutanée via les apports nutritifs apportés et les facteurs anti-inflammatoires. Les données présentes chez le chien sont très contradictoires concernant l'alimentation. En effet, une étude suisse suggère qu'aucun des facteurs étudiés n'ait d'influence sur le développement de la DAC chez le Labrador. Elle concernerait à la fois l'alimentation humide et sèche, l'alimentation industrielle ou ménagère associée ou non à la supplémentation en acides gras (Meury *et al.*, 2011).

Une étude suédoise quant à elle, met en évidence l'influence positive chez la chienne durant la lactation nourrie à l'aide de ration ménagère contrairement à une ration industrielle. Les chiots de ces portées ont un risque nettement diminué de déclarer une DAC (Picco *et al.*, 2008).

2.2.4 Génétique

Les origines génétiques de la DAC sont multiples et complexes, les localisations des lésions ainsi que la clinique étant grandement race dépendante. A l'instar des résultats obtenus en humaine, des études ont été effectuées, notamment basées sur les gènes cibles. Sept semblent communs avec la DAH. Cependant, le gène FLG ne semble pas impliqué excepté chez le Labrador. L'ensemble de ces gènes interviennent dans la genèse de la couche cornée, l'inflammation cutanée et la réponse immunitaire. D'autres études avec le criblage génomique semblent déterminer un certain nombre de gènes race-dépendante. Les principaux gènes incriminés dans la DAC sont représentés dans le tableau 7.

Tableau 7 - Récapitulatif simplifié des principaux gènes mis en évidence pour la DAC (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Gènes	Race	Domaine concerné
S100A8	Toutes les races	Inflammation
rTSLP	Toutes les races	Inflammation, prurit
Filaggrine	Labrador (Grande-Bretagne)	Barrière cutanée
INPPL1 et MS4A2	Akita Inu (Japon)	Barrière cutanée
RAB3C, PROM1	Labrador	Inflammation
RAB7A	Labrador et West Highland White Terrier (Grande-Bretagne)	Inflammation
SORCS2	Berger Allemand (Grande-Bretagne)	Inflammation
CD83	West Highland White Terrier	Réponse immunitaire
PKP2	Berger Allemand	Barrière cutanée

La DAC est donc une maladie polygénique avec des phénotypes cliniques variés.

2.3 Signes cliniques et comorbidités

Le syndrome de la dermatite atopique regroupe des signes cliniques assez constants malgré quelques variations telles que la localisation mais également la gravité des lésions. Ainsi, on peut distinguer différentes formes : les formes typiques, atypiques ou graves. La dermatite atopique est généralement accompagnée de dysbiose cutanée ou de comorbidités liées aux prédispositions raciales (Prélaud *et al.*, 2017).

2.3.1 Formes typiques

2.3.1.1 Le prurit : signe commun

Le prurit est le signe commun à l'ensemble des formes de la DAC évoluées. Son intensité varie selon l'individu, la sévérité des lésions et leur localisation. Il peut se manifester par des mordillements, des grattages, des léchages ou encore des frottements.

2.3.1.2 La forme classique

Selon les études, les signes cliniques de la DAC apparaissent classiquement entre 6 mois et 3 ans. Ils se manifestent par des lésions dermatologiques et du prurit.

La topographie lésionnelle classique est caractérisée par une atteinte symétrique bilatérale atteignant préférentiellement les petits plis et ou les grands plis (figure 22). Il existe des variations phénotypiques raciales.

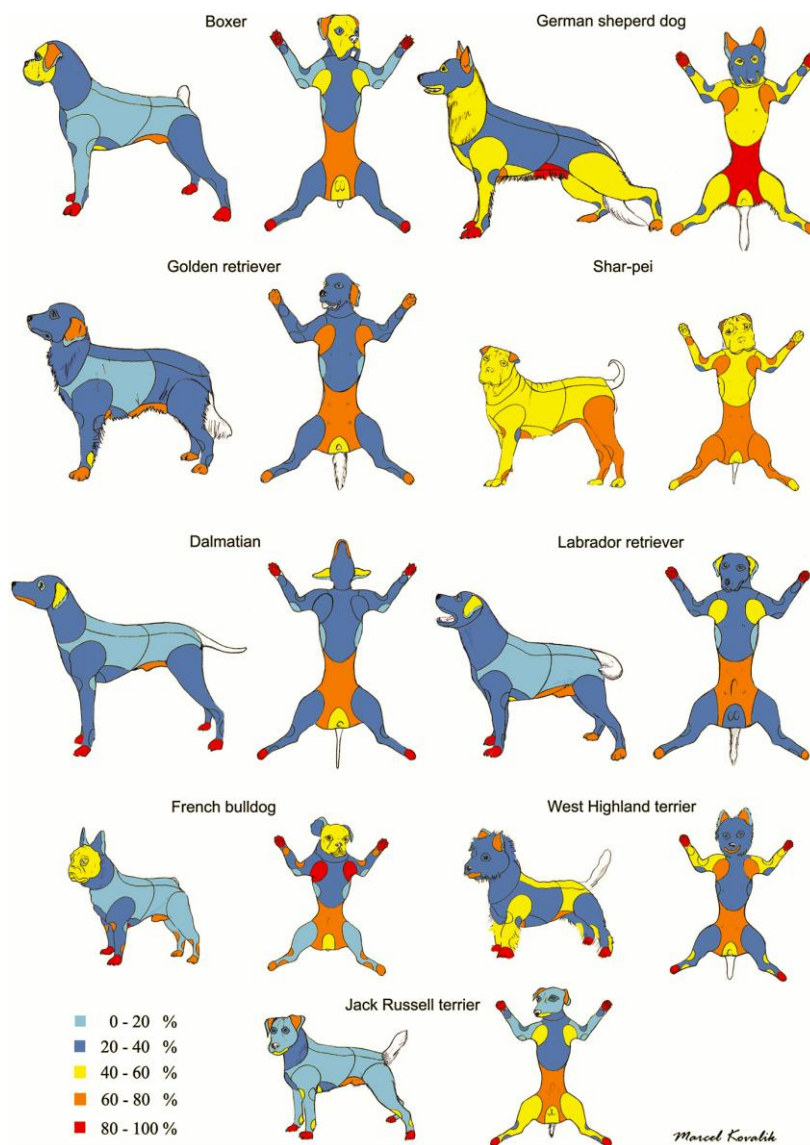
Toutefois l'observation d'un des signes suivants avant l'âge de 10 mois est considéré comme un signe précoce de développement du syndrome de la DAC, il peut être présent avant l'apparition des démangeaisons :

- pyodermite récidivante,
- érythème des plis,
- sécheresse cutanée ou xérose cutanée,
- pododermatite,
- conjonctivite.

La présence d'une otite externe chez un jeune animal ne permet pas de conclure au développement futur d'une DAC, même si ce signe clinique est très fréquent lors de dermatite atopique.

Le prurit souvent présent au moment de la consultation est localisé aux plis préférentiellement atteints. Lors d'atteinte grave il est souvent multicentrique à généralisé et une allokinésie est souvent présente.

Figure 22 - Localisation des lésions selon l'espèce (d'après Hensel *et al.*, 2015)



Les lésions sont généralement sémiologiquement parlant dites primaires, avec un érythème, des papules. Elles évoluent en lésions secondaires lors de chronicité avec des excoriations, alopecie, lichénification, hyperpigmentation.

Une discoloration du pelage est fréquemment observée dans les zones de petits plis lèvres et doigts. Elle est parfois un des premiers signes de la dermatite atopique. Elle est secondaire à une inflammation qui évolue à bas bruit, à la dysbiose cutanée (présence de levures *Malassezia* et/ou de coques). Elle est aggravée par le léchage.

Une xérose cutanée peut se manifester par un pelage terne, un squamosis pityriasiforme plus ou moins étendu, des cals de posture marqués, des coussinets secs.

La chéilite, inflammation des lèvres, touche habituellement le pli de la lèvre inférieure. Elle se manifeste par une décoloration des poils ou une alopecie. Lors des formes chroniques,

une lichénification et une hyperpigmentation sont présentes. Une infection bactérienne ou fongique, une érosion légère ainsi que des croûtes apparaissent lors de prurit.

L'atteinte du menton est fréquente dans certaines races à poils courts comme le Bouledogue français, et à elle seule, elle n'est pas typique d'une DAC.

L'atteinte des paupières peut être discrète (avec une dépilation, un érythème) à sévère avec une lichénification majeure et des excoriations.

Les otites externes peuvent également avoir des stades variables et se limiter à un simple érythème ou encore un œdème ou au contraire, aller jusqu'à la sténose ou l'hyperplasie épithéliale. Sa localisation peut concerner l'ouverture des méats, la partie verticale ou au encore l'intégralité du méat acoustique.

Les atteintes podales sont majoritairement interdigitées et se caractérisent par un érythème, une décoloration du poil, une lichénification plus ou moins prononcée. Lors de leur évolution, les lésions peuvent s'étendre à la face ventrale du carpe et du tarse. Léchage et mordillement secondaires au prurit peuvent induire alopecie et épaissement cutané. Dans certaines races, préférentiellement races à poils courts comme le Bouledogue, le Boxer le Staffordshire Terrier, le Dobermann ou le Dogue Argentin, des furoncles interdigités ou de la bordure des coussinets sont présents. Cette forme de pododermatite peut être grave car douloureuse et pouvant conduire à une fibrose irréversible auto-entretenant la présence de furoncle par défaut d'appui et réaction à corps étrangers. L'atteinte des bourrelets unguéaux est fréquente lors de la DAC et est souvent sous-diagnostiquée. Tout prurit digité doit faire l'objet d'une recherche de l'atteinte de la base des griffes, qu'il y ait ou non décoloration de celle-ci. Une coloration brune signe un épisode d'infection par des levures du lit de l'ongle.

Figure 23 - Dermatite atopique canine (d'après Guaguère et Prélaud, 2006)



15.1 : Dermatite atopique chez un Jack Russel terrier : érythème péribuccal et périorbitaire et excoriations labiales.



15.8 : Même animal que celui de la figure 15.6 : otite chronique érythémato-cérumineuse, érythème et lichénification de la face interne des conques auriculaires, lichénification et sténose de l'entrée des conduits auditifs externes.



15.15 : Dermatite atopique chez un shar-peï : érythème des ars.



15.16 : Dermatite atopique chez un bouledogue français : érythème, papules, croûtes et excoriations de la face ventrale du cou, du sternum et des ars.

2.3.2 Formes atypiques

Les formes atypiques concernent majoritairement les formes très localisées, de localisations peu fréquentes ou d'aspect lésionnel peu habituel qui sont difficiles à inclure directement dans une DAC. Ces formes atypiques dépendent fréquemment de la race de l'animal. Dans les formes atypiques, l'atteinte de la ligne du dos des Terriers est caractéristique.

2.3.2.1 Prurit alésionnel

Les chiens des races Berger Allemand, Shar Peï ou encore Dalmatien seraient prédisposés à cette forme souvent associée à une pollinose. Elle ressemble aux formes décrites chez l'Homme. Les animaux présentent du prurit aux zones de prédilection sans lésion associée. On peut noter parfois une légère alopecie diffuse due au léchage ou au grattage.

Ces poussées sont déclenchées par le changement de saison, les bains ou encore les balades.

2.3.2.2 Alopecie auto-induite

C'est une manifestation d'une hypersensibilité à des trophoallergènes ou à des aéroallergènes. L'animal présente une alopecie auto-induite au niveau des plis des coudes ou encore des avant-bras, les plis du grasset et les flancs. Elle s'accompagne d'un érythème plus ou moins intense. Elle est fréquemment retrouvée dans les races nordiques comme les Shiba Inu ou encore l'Akita Inu, le Jack Russel, le Chihuahua ou le Yorkshire.

D'autres races présentent des variations de localisation : le Shar Peï peut présenter une alopecie caudale et dorsale, le Labrador Retriever une alopecie du doigt I antérieur ou postérieur.

Les localisations alopeciques auto-induites bilatérales symétriques font partie des signes d'appel puissant de la présence d'une dermatite allergique.

2.3.2.3 Prurit anal ou périanal

Le prurit anal ou périanal peut parfois être le seul signe clinique présent chez certains animaux. On peut rencontrer une alopecie, de l'érythème, une hyperpigmentation, une lichénification de l'anus qui peut remonter jusqu'à la face ventrale de la queue.

2.3.2.4 Prurit mamelonnaire ou ombilical

Tout comme le prurit anal, le prurit mamelonnaire peut parfois être l'unique manifestation de la DAC dans les formes débutantes. Les lésions sont dues au prurit chronique et sont circonscrites : érythème, lichénification, pigmentation.

2.3.2.5 Séborrhée grasse huileuse dorsale

Une séborrhée huileuse dorsale associée à une hyperplasie des glandes sébacées est parfois retrouvée chez les Yorkshires, les West Highland White Terrier, le Lhasa Apso, le Shi Tzu et le Bouledogue français.

2.3.3 Formes graves

Les formes graves sont majoritairement observées dans les races West Highland White Terrier, le Shar Pei ainsi que le Bouledogue français. On appelle forme grave de la dermatite atopique une forme très étendue et très prurigineuse. Elle s'accompagne souvent d'une dysbiose cutanée importante

2.3.4 Les complications et les comorbidités

Les complications désignent l'aggravation ou une mauvaise évolution de la DAC. Elles sont très fréquentes et parfois spontanées, cutanées ou encore auriculaires chez certaines races. Il n'est pas rare que les complications soient les motifs de consultations dermatologiques, la DAC passant inaperçue auprès des propriétaires. Associées aux comorbidités, elles alourdissent le tableau clinique.

2.3.4.1 Dysbiose cutanée

La dérégulation de la flore est une caractéristique de la dermatite atopique. Elle se manifeste chez le chien par une augmentation du portage de levures *Malassezia* et de staphylocoque notamment *S. pseudintermedius* (Harvey et Noble, 1994). Les modifications observées dans le microbiote cutané durant les poussées de dermatite atopique sont en corrélation avec les changements dans le fonctionnement de la barrière cutanée. On ignore actuellement si les modifications du microbiote sont une cause ou une conséquence des poussées de dermatite atopique chez les chiens atopiques manifestant une dysbiose cutanée.

2.3.4.1.1 Dermatite à *Malassezia*

La dermatite à *Malassezia* est une complication fréquente de la DAC et la DAC est une des premières causes de dermatite récidivante à *Malassezia*. Les signes cliniques sont très variables. En effet, certains individus ne présentent que peu de lésions associées à un prurit important alors que d'autres présentent une coloration ocracée des poils des zones de prédilection (lèvres, espaces interdigités, grands plis), de l'érythème, une lichénification, des troubles de la cornéogenèse sans nécessairement beaucoup de prurit. Régulièrement, la dermatite à *Malassezia* est associée à une prolifération bactérienne concomitante.

2.3.4.1.2 Pyodermites superficielles

2.3.4.1.2.1 Folliculite bactérienne

Les pyodermites superficielles sont des complications fréquentes de la DAC. Les lésions sont présentes aux zones de prédilection, c'est-à-dire au niveau des doigts, des grands plis ainsi que des zones périorificielles mais peuvent également être généralisées. Les lésions sont multiples : des papules, pustules, collerettes épidermiques, croûtes, alopecies nummulaires ainsi que de l'érythème.

2.3.4.1.2.2 Prolifération bactérienne de surface ou BOG

Le syndrome de prolifération bactérienne de surface, ou encore Bacterial OverGrowth (BOG), est caractérisé par une prolifération bactérienne sans atteinte folliculaire et est régulièrement une complication de la DAC.

Les zones atteintes sont surtout les zones déclives (partie ventrale du cou, sternum, ars, abdomen, région inguinale, espaces interdigités), l'animal donnant l'impression d'avoir été baigné dans une solution.

Les lésions observées sont de l'érythème, une alopécie associée à une hyperpigmentation et une lichénification. Régulièrement, la peau a un aspect suintant et est malodorante.

Le diagnostic repose par la mise en évidence de bactéries sans présence de cellules inflammatoires.

2.3.4.1.2.3 Intertrigo infectieux

L'inflammation des plis, également appelée intertrigo, est presque toujours présente chez les animaux atteints de DAC. Elle peut être particulièrement marquée chez les chiens atopiques dont les plis sont importants comme chez le Bouledogue, le Sharpei. L'intertrigo est souvent infectieux de type bactérien *Staphylococcus pseudintermedius* ou fongique (levures *Malassezia*). Les localisations préférentielles sont les lèvres, les plis de la face (chez le Bouledogue), la région périvulvaire, la région interscrotales, la ligne blanche et la base de la queue.

2.3.4.1.3 Pyodermites profondes

2.3.4.1.3.1 Pyodermite des jonctions cutanéomuqueuses

La pyodermite des jonctions cutanéomuqueuses est une infection bactérienne cutanée localisée aux lèvres, aux ailes des narines, à l'anus, à la vulve et le prépuce. Elle est fréquemment observée dans certaines races atopiques comme le West Highland White Terrier.

2.3.4.1.3.2 Furonculoses bactériennes

Les folliculites bactériennes peuvent évoluer en furonculose chez les chiens atopiques notamment chez les races à poils courts (Boxer, Bouledogue...). Ces lésions de pyodermite profonde sont principalement localisées aux zones de friction telles que les doigts et les points de pression. On peut également les retrouver sur les lèvres, le menton.

Chez les races à sous poil dense (Golden retriever, Bouvier Bernois, Chowchow ...), une aggravation des lésions de folliculite peut se traduire par une furonculose parfois très prurigineuse appelée furonculose pyotraumatique

2.3.4.1.3.3 Cellulite

Chez le berger allemand, elle est parfois observée en association avec une dermatite atopique des lésions de pyodermes atteignant le derme et formant l'apparition de placards

ulcérés ou fistulisés douloureux. Les localisations sont périanales (fistules périanales), métatarsiennes ou tronculaire.

2.3.4.1.4 Pseudopyodermite ou « pyodermite » stérile

2.3.4.1.4.1 Dermatite pyotraumatique

Les chiens atopiques à sous poil dense (Golden Retriever, Bouvier Bernois, Saint Bernard ...) sont prédisposés à développer suite à une irritation ou à un microtraumatisme, une réaction exubérante appelée dermatite pyotraumatique. Une hypersensibilité à l'alimentation ou aux puces sont décrits comme des facteurs favorisant. Cliniquement la dermatite pyotraumatique s'exprime par une plaque érosive, ulcéreuse suppurative d'apparition brutale, d'extension rapide. Elle est à la fois douloureuse et très prurigineuse.

2.3.4.1.4.2 Furonculoses stériles

Chez les animaux à poils courts, une DAC peut s'associer à la présence de furoncles stériles sur des zones préférentielles (chanfrein, menton, doigts, tarse et carpe).

2.3.4.1.4.3 Cellulite stérile

Toujours chez le Berger Allemand les lésions de cellulite observées sont dans certains cas stériles et peuvent s'infecter secondairement.

2.3.4.2 Complications du prurit chronique

Lors de prurit chronique, la sensibilité tactile est augmentée par la prolifération des terminaisons libres et la sensibilisation des récepteurs sensitifs conduit à une allokinésie.

Les mordillements et le léchage sont responsables de l'apparition d'une dermatite de léchage en position acrale associée à un épaissement cutané qui parfois peut être non réversible.

La qualité de sommeil du chien est altérée. Cette fatigue est à l'origine de troubles de l'humeur, d'une diminution d'interactions avec le propriétaire ainsi que de conflits avec les congénères.

2.3.4.3 Complications et comorbidités auriculaires

L'otite chez le chien atopique est très fréquente et se retrouve dans toutes les formes de DAC. Les complications de ces otites dépendent beaucoup de la race de l'animal concerné, mais surtout de la durée d'évolution de l'otite et de sa prise en charge thérapeutique.

2.3.4.3.1 Otite sténotique

L'otite chronique chez le chien évolue régulièrement mais plus ou moins rapidement vers une sténose des méats acoustiques. Sa localisation peut cependant varier. Cette sténose peut être proximale et n'intéresser que la partie terminale du méat acoustique par une hyperplasie épidermique. Elle peut également concerner l'intégralité du méat par épaissement ou tuméfaction épithéliale, ou bien même par évolution de la fibrose et

métaplasie osseuse. Enfin, la sténose auriculaire peut concerner la partie distale par tuméfaction ou par prolifération de tissu fibreux.

Chez certaines races, la sténose est physiologique. C'est le cas notamment des brachycéphales avec une sténose osseuse proximale ou encore chez le Shar Pei avec une sténose distale. Ce sera donc un facteur aggravant d'otite chez l'atopique car la sténose physiologique et la sténose post inflammatoire peuvent conduire à la présence d'otite grave.

2.3.4.3.2 Otite moyenne sécrétoire à tympan fermé

L'otite moyenne sécrétoire à tympan fermé est une comorbidité fréquemment observée chez les chiens atopiques. On la retrouve notamment chez le Boxer, le Bouledogue Français ainsi que chez le Cavalier King Charles.

2.3.4.3.3 Otite moyenne suppurée

Les otites moyennes suppurées résultent des otites moyennes sécrétoires ainsi que des otites externes suppurées dont la gestion n'a pas été adéquate. On les suspecte notamment lors de signes nerveux, comme une paralysie faciale, une perte d'équilibre, un nystagmus, une tête penchée ainsi qu'un nez parasympathique.

2.3.4.3.4 Polypes auriculaires

Certaines races telles que Le Labrador, le Cocker ainsi que le Bouledogue Français sont prédisposées à développer des polypes auriculaires lorsque les animaux sont atteints d'otites chroniques associées à une DAC. Afin de les diagnostiquer, il est souvent nécessaire de réaliser un bilan de l'oreille grâce à un examen endoscopique ou un examen tomodensitométrique ainsi qu'un prélèvement histologique.

2.3.4.4 Complications oculaires

Une des principales comorbidités oculaires de la DAC chez le chien est la conjonctivite. Le prurit est souvent présent. Chez certaines races et notamment les brachycéphales, les lésions d'ulcères cornéens traumatiques (grattage) sont possibles.

Les chiens atteints de DAC sont prédisposés à développer des kératoconjonctivites sèches (KCS).

2.4 Méthodes de diagnostic

Autrefois, la DAC était diagnostiquée par l'observation d'une dermatose prurigineuse chronique associée à une sensibilisation à des aéroallergènes. Aujourd'hui, le diagnostic de la dermatite atopique est avant tout clinique parfois anamnestique. Dans une grande majorité de cas il est très facile.

Le diagnostic biologique est inutile chez le chien. L'examen histopathologique met en évidence une dermatite périvasculaire, non spécifique. Il n'est utile que lors de diagnostic différentiel avec par exemple un lymphome cutané épithéliotrope qui dans sa forme débutante érythématosquameuse est parfois déroutant.

2.4.1 Critères diagnostiques

2.4.1.1 Anamnèse

Les recueils d'anamnèse et de commémoratifs prennent une place importante dans le diagnostic de la DAC. Ils comprennent l'âge de l'animal, son origine ainsi que les antécédents familiaux, la présence ou non de congénères au domicile, le mode de vie, les lieux de promenade, les antiparasitaires externes appliqués ainsi que leur fréquence d'administration. Il est également important de connaître l'alimentation de l'animal ainsi que les troubles digestifs associés, la localisation du prurit et sa saisonnalité ainsi que la localisation des lésions et leur aspect. La mise en place de traitements antérieurs ainsi que la réponse à ces traitements doivent être pris en compte.

L'âge d'apparition du prurit est un élément d'orientation important mais en aucun cas suffisant car pour d'autres dermatoses, l'animal présente un prurit précoce (tableau 8). Parfois le prurit est au contraire d'apparition très tardive.

Tableau 8- Exemples de prédispositions raciales à des dermatites prurigineuses autres que la DAC (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Races	Dermatites prurigineuses	Race	Dermatites prurigineuses
Airedale	Démodicie de l'adulte Pemphigus foliacé	Dogue Argentin	Dermatose solaire Furonculoses stériles
Akita Inu	Adénite sébacée Pemphigus foliacé VKH	Dogue de Bordeaux	Démodicie Pyodermite superficielle récidivante
Basset Hound	Dermatite à <i>Malassezia</i>	Dogue Allemand	Cellulite interdigitée Pyodermite des points de pression Démodicie
Beagle	Démodicie	Fox Terrier	Dermatophytose Démodicie
Berger Allemand	DAPP Cellulite stérile	Jack Russel Terrier	Démodicie Dermatophytose Vascularite ischémique
Bichon	Otites externes (irritatives) Troubles du comportement	Labrit	DAPP
Bobtail	Pyodémodicie Furonculose podale	Lhasa Apso	Démodicie
Bouledogue Anglais	Démodicie Folliculite Furonculose podale Intertrigos Pyogranulome stérile	Retriever	Ichtyose
Bouledogue Français	Démodicie Syringomyélie	Rottweiler	Démodicie Folliculite / furunculose
Boxer	Démodicie Urticaire Furonculose podale Pyogranulomes stériles Mastocytome	Scottish Terrier	Démodicie
Briard	Pemphigus foliacé	Setters	Séborrhée primaire
Bull terrier	Démodicie Furonculose podale Acrodermatite létale Dermatose répondant au zinc Dermatose solaire	Shar Pei	Pyodermite superficielle Intertrigos Sténose auriculaire congénitale Hyaluronose Pemphigus foliacé
Cairn terrier	DAPP	Shiba Inu	Troubles du comportement
Caniche	Otites externes irritatives	Shi Tzu	Démodicie
Chihuahua	Démodicie Adénite sébacée	Staffordshire Bull Terrier	Démodicie
Chow Chow	DAPP Pemphigus foliacé	Teckel	Dysplasie folliculaire Démodicie Folliculite, furunculose digitée Cellulite juvénile Panniculite nodulaire stérile Vascularite
Cocker	Dermatose répondant à la vitamine A Séborrhée idiopathique Otite externe primaire Lymphome cutané	Terre Neuve	Dermite pyotraumatique Folliculite Pemphigus foliacé
Dalmatien	Folliculite bactérienne Dermatose solaire	West Highland White Terrier	Démodicie
Doberman	Démodicie Furonculose interdigitée Troubles du comportement	Yorkshire Terrier	Démodicie Dermatophytose Folliculite bactérienne Lymphome cutané Dysplasie folliculaire

2.4.1.2 Examen clinique

Les critères d'Hanifin et Rajka modifiés appliqués chez l'Homme et autrefois utilisés afin de diagnostiquer une DAC, ne sont pas valides chez le chien. Ils ne tiennent pas compte de la diversité des signes cliniques selon les races et restent parfois très vagues dans la description (par exemple, atteinte des doigts). Willemse propose à la suite une liste de critères observés chez les chiens atteints de DAC à partir de ceux présents dans les travaux d'Hanifin et Rajka (tableau 9). Ces critères présentent les mêmes limites, à savoir qu'ils ne prennent pas en compte la diversité clinique selon les races ainsi que les signes d'appel tels que les dermatites à *Malassezia* et les otites bilatérales.

Tableau 9 - Critères de diagnostic de DAC (d'après Willemse, 1986)

Au moins 3 critères majeurs	Au moins 3 critères mineurs
- Prurit - Aspect et localisation des lésions : • atteinte de la face et/ou des membres • lichénification du pli du jarret et/ou de la face crâniale du carpe - Dermite chronique récidivante - Race prédisposée ou antécédents familiaux	- Début entre 1 et 3 ans - Erythème facial - Conjonctivite bilatérale - Pyodermite superficielle - Hyperhidrose - Intradermoréactions positives, IgE ou IgG spécifiques élevées

Plusieurs études plus récentes, en France (figure 24) ainsi qu'à l'étranger (figure 25), proposent des critères plus simplifiés. Ils ont pour avantage de simplifier l'approche diagnostique de la DAC pour le clinicien. Cependant, il doit prendre en compte le diagnostic différentiel parasitaire. Les critères restent également peu spécifiques, peu sensibles et sont difficilement applicables lors de formes peu classiques de la maladie.

Figure 24 - Critères de diagnostic de la DAC (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

- Apparition des symptômes entre 6 mois et 3 ans
- Prurit corticosensible
- Pododermatite bilatérale érythémateuse interdigitée antérieure
- Erythème de la face interne des conques auriculaires
- Chéilite

Figure 25 - Critères de Favrot *et al.* utilisables pour un diagnostic de DAC après avoir éliminé les dermatoses pouvant mimer une DAC, 5 critères sont nécessaires (d'après Favrot *et al.*, 2010).

- Premiers signes cliniques avant 3 ans
- Animal vivant essentiellement en intérieur
- Prurit initialement alésionnel (prurit primaire)
- Lésions des doigts des antérieurs
- Lésions du pavillon auriculaire
- Absence de lésions sur le bord libre des pavillons auriculaires
- Absence de lésions dorsolombaires

2.4.1.3 Diagnostic différentiel de la DAC

Il est souvent nécessaire de réaliser le diagnostic différentiel de la DAC chez certains individus en prenant en compte notamment les causes parasitaires. Des examens complémentaires (raclages cutanés, scotch test, thérapie courte etc.) sont parfois indispensables pour pouvoir éliminer des hypothèses diagnostiques pour chaque cas. L'ensemble des hypothèses diagnostiques associées à leurs méthodes diagnostiques sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 - Diagnostic différentiel de la DAC (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Dermatose	Signes cliniques communs avec la DAC	Moyens diagnostiques
Gale sarcoptique	Prurit, localisation (face, extrémité des membres), corticosensibilité	Raclages cutanés, dosage des Ig spécifiques, réponse thérapeutique
Démodicie (<i>Demodex canis</i>)	Prurit (moins important), localisations podale et labiale, races prédisposées (Cavalier King Charles, West Highland White Terrier, Bull Terrier...)	Raclages cutanés
Démodicie (<i>Demodex injai</i>)	Prurit et séborrhée huileuse dorsaux	Raclages cutanés
Trombiculose	Prurit corticosensible, localisations podale et faciale	Raclages cutanés
Folliculite bactérienne	Prurit, localisation (grands plis)	Cytologie, réponse thérapeutique
BOG	Prurit, localisations (grands plis)	Cytologie, réponse thérapeutique
MOG	Prurit, localisations identiques	Cytologie, réponse thérapeutique
Dermatite de contact	Prurit, localisation (lèvres, doigts)	Eviction allergénique
DAPP	Prurit, corticosensibilité	Traitement APE
Lymphome cutanéomuqueux	Prurit, localisation (lèvres, grands plis)	Cytologie, histopathologie
Dermatose actinique	Localisation (grands plis, abdomen, face)	Histopathologie
Prurit neuropathique	Prurit alésionnel du cou et des épaules (syringomyélie) ainsi que des flancs	Examen neurologique, imagerie médicale
Troubles du comportement	Grattage, succion ainsi que mordillements alésionnels	Anamnèse

Le diagnostic différentiel est basé sur l'ensemble des signes principaux de la DAC lors de ses formes classiques (pododermatite érythémateuse, otite externe, chéilite, prurit anal et périanal, blépharite ainsi que le prurit alésionnel).

Il n'est pas rare de pouvoir réaliser un diagnostic de DAC sans examen complémentaire.

2.4.2 Caractérisation de la sévérité (CADESI 4 - CADLI)

2.4.2.1 CADESI 4

Contrairement chez l'Homme où il existe une multitude de scores lésionnels dédiés à la DA, un seul type de score a été initialement imposé sous le nom CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index). Ces scores sont utilisés en essais cliniques et sont basés sur l'appréciation des lésions d'érythème, de lichénification, d'alopécie et d'excoriation notés selon les versions entre 0 et 3 pour le CADESI 2, jusqu'à 5 pour le CADESI 3. Cependant, ce dernier est très lourd même pour le cadre des essais cliniques. C'est pourquoi

un dernier CADESI 4 est mis en place et concerne des régions plus limitées : oreilles, doigts et grands plis.

Grâce à ce score, on définit 3 formes d'atteinte. Un score compris entre 10 et 35 indique une atteinte modérée, entre 35 à 60 une atteinte moyenne et un score supérieur à 60 une atteinte sévère.

Tableau 11 - Score CADESI 4 (d'après Olivry *et al.*, 2014)

		Érythème	Lichénification	Excoriations/alopécie auto-induite	Total
Pérlabial					
Conque auriculaire (face interne)	D				
	G				
Ars	D				
	G				
Doigts antérieurs	D				
	G				
Doigts postérieurs	D				
	G				
Pli du coude	D				
	G				
Pli du carpe	D				
	G				
Pli du jarret	D				
	G				
Pli du tarse	D				
	G				

2.4.2.2 CADLI

Le score CADESI 3 étant trop contraignant pour la clinique, un autre type de score est proposé avant que le CADESI 4 soit mis en place : le CADLI (Canine Atopic Dermatitis Lesion Index). Le praticien note l'ensemble des zones prédisposées de DAC avec des notations allant de 0 à 5 : le 0 correspond à l'absence de lésions, le 1 à des lésions légères, le 2 et 3 à des lésions modérées et le 4 et 5 à des lésions sévères et extensives (Plant *et al.*, 2012).

Tableau 12 - Score CADLI (d'après Plant *et al.*, 2012)

	Erythème, excoriations, érosions de 0 à 5	Alopécie, lichénification, hyperpigmentation de 0 à 5
Face et oreilles		
Pieds antérieurs		
Pieds postérieurs		
Ars et sternum		
Abdomen et région inguinale		
Sous-totaux (0 - 25)		
Total (0 - 50)		

2.4.2.3 Caractérisation de l'inconfort de vie de l'animal et du propriétaire

La DAC obère fortement la qualité de vie de l'animal et de son propriétaire. Deux scores évaluent la qualité de vie (tableaux 13 et 14). Ils sont peu utilisés en clinique mais sont un outil de suivi clinique puissant.

Tableau 13 - Questionnaire de qualité de vie selon l'échelle de Likert (d'après Favrot *et al.*, 2010)

	Tout à fait d'accord / d'accord / ni en désaccord ni en accord / pas d'accord / pas du tout d'accord
Grâce à mon chien, je suis plus actif	
Les soins pour la maladie de peau de mon chien sont un souci majeur	
La maladie de mon chien me rend triste	
La dermatose de mon chien a modifié ma vie familiale normale	
Je ne peux pas laisser d'autres personnes s'occuper de mon chien à cause de sa maladie de peau	
Je dois limiter mes dépenses pour pouvoir payer le traitement de mon animal	
Mon chien interromp son sommeil pour se gratter, se lécher, se mordiller	
Mon chien est heureux	
Mon chien est joueur et actif	
Mon chien dort bien	
La dermatose de mon chien altère son comportement	
Mon chien est fatigué à cause de sa dermatose	
Les soins pour sa dermatose (shampoings, comprimés) sont un véritable fardeau pour lui	

Tableau 14 - Questionnaire de qualité de vie selon une échelle de type Likert (d'après Noli *et al.*, 2011)

	Tout à fait d'accord / d'accord / ni en désaccord ni en accord / pas d'accord / pas du tout d'accord
	Ou score entre 1 et 5 selon l'altération
Chien	
Quelle est la gravité de la maladie	
Comportement / moral	
Sommeil	
Comportement alimentaire	
Jeu/travail	
Relations sociales	
Modifications des habitudes	
Traitements	
Propriétaire	
Perte de temps	
Epuisement	
Activités familiales	
Dépenses	
Détresse émotionnelle	
Malaise physique	
Relations familiales	

L'impact sur la qualité de vie des propriétaires est lié à la gravité lésionnelle de la DAC et à la relation entre le propriétaire et son animal. Leur qualité de sommeil est altérée et joue un rôle sur les activités familiales du propriétaire et le comportement du chien (Linek et Favrot, 2010 ; Noli *et al.*, 2011).

2.4.2.4 Echelle de prurit

Une échelle de prurit, basée sur une notation de 0 (absence totale de prurit) et 10 (chien passant sa journée à se lécher, gratter ou mordiller) peut être utilisée en clinique. C'est un outil dans le suivi thérapeutique de l'animal.

2.4.3 Diagnostic allergologique

La DAC est une entité pathologique prédisposant aux réactions type allergologique, notamment des réactions aux aéroallergènes ainsi qu'aux trophoallergènes. Plusieurs outils sont disponibles en médecine vétérinaire afin de déterminer ces sensibilités via des tests cutanés, dosages sérologiques ou encore des régimes d'éviction. Cependant, l'intégralité de ces outils diagnostiques ne permet en aucun cas de déceler une allergie à proprement parler. Tout comme chez l'Homme, il est nécessaire de réaliser des confrontations cliniques afin de pouvoir déterminer ces allergies. Parfois, elles ne sont pas réalisables.

Il est important de sensibiliser le propriétaire à ce sujet. Beaucoup de propriétaires sont à la recherche de l'entité contre laquelle leur chien est allergique afin de pouvoir assurer une meilleure gestion ultérieure de la maladie. Il arrive parfois qu'aucun de ces outils diagnostiques ne soit concluant.

2.4.3.1 Tests cutanés

Trois types de tests cutanés sont disponibles en médecine vétérinaire et sont tous issus de la médecine humaine : intradermoréactions, prick-tests ainsi que les tests épicutanés. Cependant, les deux derniers ne sont pas pratiques d'utilisation chez le chien.

Les prick-tests consistent en une scarification par piqûre. Après application directe sur la peau de l'extrait allergénique, une lancette à usage unique permet d'introduire au sein du tégument un volume standard de cet extrait. Cependant, cette technique est peu pratique d'utilisation chez le chien, la taille de la peau variant selon la race et la visualisation des réactions érythémateuses difficile car peu étendues.

Les tests épicutanés, encore appelés patch-tests, sont des tests pour lesquels on applique directement l'élément allergisant au contact de la peau grâce à des pansements occlusifs ou directement à l'air libre. Il peut s'agir d'aliment, d'extrait de plante ou encore une autre matière brute quelconque. La lecture des résultats s'effectue 48 heures après l'application. La réalisation de ces tests nécessitent une tonte très large, l'assurance que l'animal ne les touchera pas jusqu'à la lecture du test mais également de les réaliser en parallèle chez des chiens témoins.

Les intradermoréactions sont plus largement utilisées dans le monde vétérinaire. Elles consistent à l'administration intracutanée d'un volume fixe de 0,05 mL d'extrait allergénique, suivi d'une interprétation au bout de 15 à 20 minutes. Chaque extrait allergénique peut contenir soit un mélange, soit directement un seul type d'allergène. Les laboratoires proposent

souvent des kits de 9, 15 ou 50 allergènes. Aucun kit n'est parfait mais il est conseillé d'utiliser des extraits standardisés en unités biologiques. Le choix des allergènes dépend à la fois de la localisation géographique de l'animal ainsi que des indications de ces tests allergéniques (par exemple, crises saisonnières pouvant correspondre à tel ou tel type de pollen).

Il peut être parfois nécessaire pour un animal turbulent de réaliser ces tests cutanés sous tranquillisation. L'animal est au préalable tondu au niveau d'une peau saine sans lésions, de préférence au niveau du thorax car la peau y est tendue et souvent avec peu de lésions. La taille de la tonte de l'animal dépend du nombre de tests que l'on veut réaliser. Des repères au marqueur sont placés au niveau de la zone tondu, espacés entre eux d'un minimum de 3 cm. Il est indispensable de réaliser deux témoins : un témoin positif ainsi qu'un négatif. Une solution d'histamine est majoritairement utilisée en témoin positif. Le témoin négatif est le diluant des solutions d'allergènes utilisées, ce qui permet de s'assurer que l'animal ne réagisse qu'aux allergènes et non à leur soluté.

Ni l'animal ni le propriétaire ne doivent toucher les zones d'injection, au risque que celles-ci ne soient pas interprétables. Les tests ne peuvent être lus que si le témoin positif présente une papule érythémateuse de plus de 10 mm et que le témoin négatif présente une papule non érythémateuse de moins de 5 mm. La lecture peut se faire de manière subjective ou objective. Idéalement avec la lecture objective, la moyenne des deux diamètres des réactions des témoins est réalisée et est comparée à chaque extrait allergénique. Toute mesure supérieure est considérée comme positive. Cependant, l'intervenant doit rester critique : on ne juge pas une réaction positive seulement à 1 mm de différence. Il doit prendre en compte l'ensemble des autres réactions ainsi que l'administration de chaque extrait (s'il a été injecté plus profondément etc.). Il n'est pas rare d'avoir des réactions négatives, qui peuvent notamment être dues à des erreurs de manipulation (volume insuffisant, injection sous-cutanée, mélange complexe entraînant une dilution etc.). De plus, il est important de savoir que les acariens possèdent des réactions croisées entre eux.

Il est important que le praticien reste critique vis à vis de l'interprétation. La clinique ainsi que l'anamnèse doivent toujours prendre le dessus sur les résultats des examens complémentaires. La plus grande discordance que l'on retrouve en clinique est la réponse positive aux intradermoréactions de pollens absents lors d'une symptomatologie maximale.

Il est conseillé de ne pas réaliser ces tests chez un animal âgé de moins d'un an, les tests revenant souvent négatifs mais à partir de 18 - 24 mois. De plus chez les animaux âgés, il n'est pas rare que des anciennes thérapies puissent interférer avec les intradermoréactions. Il est nécessaire de s'assurer au préalable que l'animal n'ait pas reçu de traitements pouvant interférer avec la lecture de ces tests (tableau 15) et qui peuvent nécessiter un délai avant leur mise en œuvre.

Tableau 15 - Médicaments pouvant interférer avec la lecture des intradermoréactions (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

	Délai avant la mise en œuvre des intradermoréactions
Corticoïdes	
Per os (prednisolone < 1mg/kg)	2 semaines
Per os à répétition ou forte dose	> 2 semaines
Voie locale à répétition	> 2 semaines
Injectable retard	> 6 semaines
Progestatif corticoïde-like retard	4 mois
Antihistaminiques	
En majorité	2 jours
Astémizole	2 mois
Cétirizine, loratadine	1 semaine

2.4.3.2 Dosage des immunoglobulines

Les tests *in vitro* sont très utilisés en dermatologie humaine, notamment via le dosage des IgE totaux qui présente un réel intérêt clinique. Cela a cependant été montré comme sans intérêt chez le chien car aucune différence n'a pu être justifiée entre les résultats des chiens atopiques et des chiens sains. Les dosages utilisés sont ceux mettant en évidence la présence d'IgE spécifiques à un allergène, indiquant au praticien la présence d'une sensibilisation qu'il doit confronter à la clinique et l'anamnèse.

Les résultats sont donnés selon des données arbitraires dépendant de chaque laboratoire. Ils sont soit en valeur absolue, soit directement en classe de sensibilité.

2.4.3.3 Régime d'éviction / provocation alimentaire

Le régime d'éviction / provocation est considéré comme le *gold standard* chez les Anglo-saxons dans le diagnostic allergologique alimentaire. Cependant en clinique, il est souvent difficile à mettre en œuvre. Il est nécessaire que le propriétaire soit conscient qu'il est important que le chien ne doive recevoir exclusivement que ce type d'alimentation durant l'intégralité de ce régime d'éviction, sans à côté.

L'élaboration d'un régime d'éviction / provocation démarre par le recensement de l'ensemble des aliments ingérés par le chien. Il comprend l'ensemble des aliments constituant l'alimentation principale du chien mais également l'ensemble des à-côtés, sans oublier les médicaments appétant ou encore les dispositifs facilitant la prise de médicaments.

Par la suite vient le choix de l'aliment. Le but de ce régime est d'initier une protéine nouvelle. Plusieurs options se proposent ensuite aux propriétaires : l'utilisation d'alimentation hypoallergénique industrielle (hydrolysate de faible poids moléculaire), une alimentation industrielle avec protéines sélectionnées ou une alimentation ménagère.

Les préparations ménagères sont basées sur le choix d'une source de protéines unique (cheval, poisson blanc, canard, poulet, agneau, lapin) ainsi qu'une source de glucides (riz, maïs, tapioca, manioc, pommes de terre, patates douces, banane etc.). Elle présente l'avantage d'être beaucoup plus appétante que l'alimentation industrielle mais est beaucoup plus onéreuse que ces dernières et présente un temps de préparation non négligeable de la part du propriétaire. Les alimentations industrielles à base de protéines sélectionnées (lapin, volaille etc.) présentent régulièrement une association de sources de protéines différentes qui peuvent

par conséquent être théoriquement considérées comme non utilisables. De plus, elles contiennent souvent des éléments allergéniques.

Un consensus existe sur la durée du régime d'éviction et se situe à 8 semaines (Olivry *et al.*, 2015). Il est inutile de le poursuivre si aucune amélioration n'est observée à l'issue de ces semaines et que par ailleurs l'observance a été correcte, sans dérobement. Il est important de réaliser des contrôles réguliers de l'animal, notamment pour s'assurer de l'observance mais également de contrôler le poids de l'animal ainsi que son comportement ou sa digestion. Il est nécessaire d'adapter la ration si ce dernier prend ou perd du poids, ou si son comportement change. Une petite période de transition peut être conseillée lors du changement d'alimentation afin de prévenir des troubles digestifs.

L'appréciation de l'amélioration clinique peut être spectaculaire mais ne permet en aucun cas de conclure à une allergie. Pour cela, il est indispensable de réaliser la provocation. Plusieurs options existent : il est possible de réintroduire directement l'alimentation initiale ou au contraire, d'ajouter progressivement toutes les 1 à 2 semaines une nouvelle source de protéines. Cette seconde option présente l'intérêt d'identifier les sources de protéines allergènes.

D'autres types de provocation existent, permettant d'identifier des sources de protéines allergisantes via des tests de provocation digestive grâce à un examen d'endoscopie (Guaguère et Prélaud 2006).

2.5 Traitement

2.5.1 Gestion de la crise aigüe

Les épisodes symptomatiques de DAC peuvent avoir des causes multiples comme le contact avec des aéroallergènes, des piqûres de puces, des infections ou encore des irritations et du stress. La gestion des crises passe initialement par la reconnaissance de cette cause puis à sa gestion thérapeutique (Olivry *et al.*, 2015).

2.5.1.1 Gestion de l'infection cutanée et auriculaire

2.5.1.1.1 Traitement auriculaire

La gestion des otites se fait principalement grâce à une thérapie topique après identification du ou des agents pathogènes. La thérapeutique consiste en un nettoyage des conduits auriculaires grâce à des produits céruminolytiques ou encore antiseptiques, à des topiques anti-inflammatoires, antibactériens et antifongiques. Une thérapeutique systémique peut être cependant mise en place lors de sténose ou otalgie majeure. L'observance du traitement est tout aussi importante, voire supérieure, que le traitement lui-même pour la réussite thérapeutique.

Il existe une variété d'anti-inflammatoires au sein des soins topiques auriculaires qui permet d'adapter le traitement à la sévérité de l'inflammation. Dans un ordre croissant de puissance, on a la prednisolone, la bétaméthasone puis l'acéponate d'hydrocortisone.

2.5.1.1.2 Traitement antibactérien

Il est recommandé lors de pyodermite ou de multiplication bactérienne d'avoir recours en première intention à des soins topiques. En effet, une antibiothérapie systémique n'est pas

recommandée, notamment à cause des résistances qu'elle peut engendrer. Les anti-infectieux locaux les plus utilisés sont ceux à base de chlorhexidine allant de 2 à 4 % disponibles sous forme de shampoings, lingettes ou encore de sprays. Ces différentes galéniques permettent de prendre en compte la localisation des lésions, la pilosité ainsi que la praticabilité. L'association des shampoings à une autre forme galénique les jours de non baignade permet de bénéficier de leur caractère nettoyant. Une application quotidienne pendant 15 jours à 3 semaines jusqu'à guérison peut être nécessaire. Un examen cytologique est recommandé à la fin du traitement. Parfois, il peut être recommandé de continuer ces traitements même après guérison, si les poussées sont uniquement bactériennes.

Lorsque les traitements topiques ne sont pas suffisants, il est possible de les associer à une antibiothérapie systémique, avec des molécules ayant une bonne diffusion cutanée, ciblant en première intention *Staphylococcus pseudointermedius*. Les bêta-lactamines telles que la céfalexine ou l'association amoxicilline - acide clavulanique sont préférentiellement utilisées (tableaux 16 et 17).

Tableau 16 - Antibiothérapie couramment utilisée en dermatologie canine (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Famille	Antibiotique	Posologie	Spectre	Avantages	Inconvénients
Céphalosporines	Cefadroxil	22 mg/kg BID	Gram +	Efficacité	Pas d'AMM vétérinaire
	Cefalexine	15 mg/kg BID	Gram +	Efficacité	Vomissements
	Cefovécine	8 mg/kg SC	Large	Une injection toutes les 2 semaines	Antibiotique critique
Fluoroquinolones	Enrofloxacin	5 mg/kg SID	Large	Une prise quotidienne	Antibiotique critique
	Marbofloxacin	2 mg/kg SID			
	Pradofloxacin	3 mg/kg SID			
Macrolides et lincosamides	Lincomycine	40-50 mg/kg SID	Gram +	Une administration quotidienne, peu de résistance en absence d'antécédents thérapeutiques	Résistances naturelles
	Clindamycine	11 mg/kg SID			
Pénicillines résistantes aux pénicillinases	Amoxicilline + acide clavulanique	12,5 mg/kg BID	Gram +	Tolérance, prix	
Sulfamides potentialisés	Triméthoprime - sulfadiazine ou sulfaméthoxazole ou sulfaméthoxypyridazine	5 mg/kg/j de triméthoprime	Large	Une prise quotidienne, prix	Résistances naturelles fréquentes, allergies

Tableau 17 - Recommandation du GEDAC sur le choix des antibiotiques en dermatologie des carnivores (d'après Prélaud *et al.*, 2017)

Catégories		Antibiotiques
Catégorie 1 : antibiotiques privilégiés	Activité > 90% sur <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Amoxicilline + acide clavulanique, céfalexine, acide fusidique
	Activité 70 - 90% sur <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Clindamycine, triméthoprim-sulfamethoxazole
Catégorie 2 : antibiotiques d'usage restreint	2a : utilisation dans des indications spécifiques (ex : pyodermite superficielle ou profonde ne répondant pas à un traitement approprié, pyodermite à <i>Pseudomonas</i>) après antibiogramme	Fluoroquinolones
	2b : lors de défaut de compliance, après antibiogramme	Céfovecine
Catégorie 3 : antibiotiques non recommandés	Résistance fréquente	Amoxicilline, ampicilline
	Mauvaise diffusion cutanée	Tétracyclines, gentamycine
	Toxicité potentielle	Gentamycine
Catégorie 4 : antibiotiques interdits (induction potentielle de résistance en médecine humaine)		Céphalosporine de 3ème génération ayant une AMM dans d'autres espèces, AB à usage restreint à l'homme (mupirocine, rifampicine...)

Lors de l'examen cytologique initial, la présence de bacilles nécessite l'établissement d'un antibiogramme afin d'adapter la thérapeutique. C'est également le cas lors d'infections résistantes ou en cas de récurrences multiples.

2.5.1.1.3 Traitement antifongique

Tout comme les infections bactériennes, il peut être envisageable, en première intention et lorsque la clinique est limitée, d'initier un traitement sous forme de topique. Ces topiques sont sous forme de lingettes, shampooings et sprays et contiennent un antibactérien, souvent de la chlorexidine, associée ou non un antifongique azolé.

Les traitements systémiques permettent d'obtenir une amélioration rapide. Le kétoconazole, l'itraconazole ainsi que la terbinafine (hors AMM) sont utilisables en médecine vétérinaire. Un contrôle au bout de 2 à 3 semaines de traitement est nécessaire.

Le kétoconazole est prescrit à la dose de 5 mg/kg/j et peut aller jusqu'à 10 si nécessaire en une seule prise quotidienne. La durée du traitement peut aller de 2 à 6 semaines et doit aller jusqu'à la guérison mycologique.

L'itraconazole est administré à la dose de 5 mg/kg une ou deux fois par jour. Parfois, seules deux applications deux jours de suite par semaine sont nécessaires à l'obtention d'une guérison mycologique. Il est souvent mieux toléré que le kétoconazole (Berger *et al.*, 2012).

La terbinafine, tout comme l'itraconazole, est une molécule s'accumulant au niveau de la couche cornée et peut être administrée deux jours consécutifs par semaine à la dose de 30mg/kg/j (Berger *et al.*, 2012).

2.5.1.2 Prise en charge du prurit lors de poussée aiguë

Lors de traitements des crises, il n'est pas conseillé de mettre en place des traitements à base d'inhibiteurs des calcineurines comme la ciclosporine A car leur délai d'action est trop long.

L'utilisation des antihistaminiques est controversé toutefois en première intention et lors de complications infectieuses, ils sont très intéressants (Cetirizine).

2.5.1.2.1 Oclacitinib

L'occlacitinib est un immunosuppresseur inhibant l'activation des Janus kinase, plus spécifiquement les Janus-Kinase 1 (JAK1). Il inhibe ainsi l'activité de cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire et le prurit. Il a une action inhibitrice en particulier sur l'IL-31 une cytokine impliquée dans le prurit de la dermatite atopique.

Il possède une grande rapidité d'action (environ 4 heures). Lors d'utilisation bi-journalière ou chez certains individus, il a une action sur des cytokines qui interviennent dans l'hématopoïèse ou les défenses immunitaires. Son utilisation doit rester prudente.

Une modification du métabolisme des lipides peut conduire à une modification du poids.

Chez certains individus instables émotionnellement, de l'agressivité peut apparaître nécessitant l'arrêt du médicament. Il est contre indiqué chez l'individu de moins d'un an et chez le chien présentant une néoplasie.

2.5.1.2.2 Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes peuvent être appliqués notamment lorsque les lésions sont localisées et sans infections bactérienne ou fongique. Ils permettent de gérer des formes légères de DAC grâce à leur application quotidienne pendant 1 à 2 semaines. Les formes disponibles sont les crèmes, les lotions, les gels ou encore les sprays dont la capacité de pénétration est décroissante. Il faut prendre en compte les poils de l'animal ainsi que le fait que les sprays assèchent la peau.

Leur utilisation ne doit pas être longue car ils entraînent une atrophie cutanée, l'épiderme du chien est plus fin que celui de l'homme. De plus comme chez l'homme, ils diminuent la synthèse des lipides aggravant sur le long terme l'anomalie de barrière.

2.5.1.2.3 Corticothérapie

Une corticothérapie courte peut être envisagée, notamment si l'occlacitinib et les soins locaux n'ont pas été suffisants ou lors d'otite sténosique ou suppurée. Les corticoïdes prescrits sont la prednisone, la prednisolone ou le méthylprednisolone à une dose de 0,5 mg SID ou BID selon le cas. La durée du traitement peut être supérieure à 10 jours si nécessaire, en essayant de trouver la dose minimale efficace.

2.5.1.2.4 Topiques émollients et balnéations

La balnéation chez le chien en crise symptomatique ne présente qu'un intérêt minime, son action sur le prurit étant modeste. Seuls les shampoings antiseptiques présentent un intérêt

thérapeutique lors de ces crises car ils permettent de limiter la prise des antibiotiques par voie orale.

Il est important d'associer les shampoings thérapeutiques à des soins émollients (sprays, mousse, pipettes) restaurant la barrière cutanée. Cette application doit être systématique après chaque baignade.

2.5.2 Gestion sur le long terme

La DAC étant une maladie pérenne, il est important de ne pas prendre en charge uniquement les crises symptomatiques mais d'instaurer un traitement de fond. Ce traitement a comme objectif de diminuer la fréquence de ses épisodes symptomatiques mais également de diminuer les formes cliniques (Olivry *et al.*, 2015).

2.5.2.1 Traitement antiparasitaire externe

La gestion des parasites externes, notamment des puces, est un élément fondamental dans la thérapeutique de la DAC. En effet, celles-ci exacerbent les réactions allergiques. Il est donc nécessaire que l'animal suive un traitement rigoureux tout au long de sa vie. De plus, il est conseillé d'avoir recours à des traitements systémiques, les applications *spot-on* pouvant être source de dermatite de contact et leur efficacité pouvant être moindre lorsque les shampoings sont fréquents ou la barrière cutanée très altérée. L'intégralité des animaux du domicile doit être traitée contre ces parasites et ce traitement présente une importance thérapeutique tout aussi grande que le traitement de l'animal à risque.

Tableau 18 - Principaux antiparasitaires externes présents chez le chien

Nom commercial	Principes actifs	Galénique	Âge limite (en semaine)	Poids minimal	Vitesse d'action curative	Utilisation en cas de gestation ou lactation
Activyl Tick Plus ®	Indoxacarbe + perméthrine	Spot-on	8	1,2 kg	12 h	Non
Advantix ®	Imidaclopride + perméthrine	Spot-on	7	1,5 kg	24 h	Oui
Advocate ®	Imidoclopride + moxidectine	Spot-on	7	1 kg	24 h	Non
Bravecto ®	Fluralaner	Comprimé, Spot on	8	2 kg	24 h	Oui
Capstar ®	Nitenpyram	Comprimé	4	1 kg	30 minutes	Oui
Comfortis ®, Trifexis ®	Spinosad (+ milbémycine oxime)	Comprimé	14	1,2 kg	4 h	Non
Duowin ®	Perméthrine + pyriproxifène	Line on, spray	8	2 kg	24 h	Non
Effitix ®	Fipronil + perméthrine	Spot-on	12	2 kg	24 h	Non
Frontline ®, Effipro ®, Eliminal ®, Fipropost®	Fipronil	Spot-on, spray	8 Spot-on, - Spray	2 kg Spot-on - Spray	24 h	Oui
Frontline Combo ®	Fipronil + S-méthoprène	Spot-on	8	2 kg	24 h	Oui
Frontline Triact ®	Fipronil + S-méthoprène + perméthrine	Spot-on	8	2 kg	24 h	Non
Nexgard ®	Afoxolaner	Comprimé	8	2 kg	4 h	Non
Nexgard Spectra ®	Afoxolaner	Comprimé	8	2 kg	4 h	Non
Pulvex ®	Perméthrine	Spot-on	-	2 kg	24 h	Non
Scalibor®	Deltaméthrine	Collier	7	-	24 h	Lactation
Seresto ®	Imidoclorid + fluméthrine	Collier	7	-	24 h	Non
Simparica®	Sarolaner	Comprimé	8	1,3 kg	24 h	Non
Stronghold ®	Sélamectine	Spot-on	6	-	4 h	Oui
Vectra 3D®	Dinotéfurane + pyriproxifène + perméthrine	Spot-on	7	1,5 kg	24 h	Non

2.5.2.2 Education du propriétaire

En médecine humaine, l'éducation du propriétaire fait partie intégrante du plan thérapeutique notamment pour la DA. Il est important que le propriétaire ait conscience que la DAC est une maladie multifactorielle et pérenne, de connaître un minimum de mécanismes afin qu'il puisse assurer une gestion de son animal et appréhender les épisodes symptomatiques. Cependant, il faut savoir s'adapter au propriétaire, à sa motivation, aux outils disponibles physiques et financiers. Plus des deux tiers des propriétaires aujourd'hui ne sont pas capables de donner le nom de la maladie de leur animal de compagnie.

Des cliniques réalisent actuellement des regroupements de propriétaires de chiens atopiques afin de les sensibiliser à la pathogénie de la maladie, à la réalisation des soins locaux ou encore à la reconnaissance des lésions. Des sites internet également sont à la disposition des propriétaires.

2.5.2.3 Amélioration de la barrière cutanée par l'alimentation et les soins locaux

2.5.2.3.1 Diététique et acides gras essentiels

L'alimentation joue un rôle non négligeable dans la gestion de la DAC, notamment sur la barrière cutanée, l'inflammation ou encore les défenses immunitaires. Il est recommandé de privilégier une alimentation de haute gamme, possédant donc des protéines de bonne qualité, souvent enrichie en AGPI ayant des propriétés anti-oxydantes et de renforcement de la barrière cutanée mais également.

Il n'est pas nécessaire de mettre en place une alimentation hypoallergénique si celle-ci n'a pas mis en évidence d'amélioration clinique. Au contraire, si un régime d'éviction a pu permettre une amélioration, l'alimentation utilisée au cours de ce régime peut être poursuivie en veillant à un équilibre des minéraux s'il s'agit d'une ration ménagère.

L'administration d'acides gras essentiels type AGPI est largement utilisée dans la thérapeutique de DAC et permet chez certains individus de diminuer la prise de corticoïdes ainsi que de ciclosporine. Ils améliorent à la fois le poil et la barrière cutanée, en diminuant la PIE et en améliorant les lipides cutanés. Cependant, il faut un délai minimum de 2 mois avant d'observer les effets.

2.5.2.3.2 Traitement topiques

2.5.2.3.2.1 Balnéation et hydratants

Les hydratants sont les piliers de la thérapie de la DAC. Ils permettent d'obtenir une amélioration de la barrière cutanée mais également d'espacer les épisodes symptomatiques nécessitant une prise de d'immunosuppresseurs. Ils contiennent à la fois des agents émollients, occlusifs et humectants. Plusieurs formes galéniques existent pour prendre en compte la pilosité ainsi que les zones glabres de l'animal. Les baumes, souvent appréciés par les propriétaires, sont à utiliser sur les parties glabres alors que les sprays sont à utiliser au niveau des poils. Leur durée d'efficacité est courte et donc leur application doit être fréquente (environ tous les 2-3 jours).

L'application de ces hydratants locaux peut être alternée avec des shampoings non irritants antiseptiques adaptés à l'animal. Il existe plusieurs formes galéniques de ces nettoyants cutanés, ce qui permet de prendre en compte l'implication du propriétaire. Il est conseillé d'appliquer les shampoings dans un premier temps tous les 2 - 3 jours puis d'espacer leur utilisation si la clinique le permet. Il est important de laisser agir une dizaine de minutes sur l'animal et surtout de bien rincer ensuite. L'application d'émollient à la suite de ces shampoings doit être systématique.

2.5.2.3.2.2 Topiques immunosuppresseurs, traitement proactif

2.5.2.3.2.2.1 Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes peuvent être mis en place une fois les poussées symptomatiques contrôlées. Ce genre de traitement est indiqué lors des formes localisées et il est nécessaire de réaliser un suivi du patient, notamment pour les effets secondaires tels que l'atrophie cutanée.

2.5.2.3.2.2.2 Inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus

Le tacrolimus est utilisé seulement sous forme de pommade en application topique chez le chien, notamment du à sa néphro et hépatotoxicité. Une application biquotidienne permet une amélioration clinique mais au bout de 2 à 4 semaines.

Tout comme les dermocorticoïdes, le tacrolimus peut être utilisé en thérapie proactive sur une peau sans lésion.

2.5.2.4 Prévention des infections

La prévention des infections bactériennes chez le chien atopique se réalise uniquement grâce à des traitements topiques. En effet, les traitements antibiotiques par voie systémique sont alors proscrits. La fréquence de l'application des antibiotiques topiques est similaire à celle des émollients. Plusieurs formes galéniques sont disponibles afin de s'adapter au mieux aux poils de l'animal ainsi qu'à l'implication du propriétaire.

La prévention des poussées de dermatite à *Malassezia* se fait également par l'application de chlorhexidine ou d'azolés sous forme de sprays, lingettes ou encore shampooings. Il est possible d'administrer 2 jours consécutifs par semaine d'itraconazole (5 mg/kg SID) ou de terbinafine (30 mg/kg SID) par voie orale.

2.5.2.5 Eviction des aéroallergènes et immunothérapie

2.5.2.5.1 Eviction des acariens et du pollen

Il peut être intéressant de mettre en place des mesures d'évitement des acariens chez les animaux présentant une sensibilité seule aux acariens de la poussière. Cependant, elle est difficile à mettre en place dans la pratique. Plusieurs mesures peuvent être investiguées : utilisation d'alimentation sèche, stockée dans une pièce non humide et non surchauffée, nettoyage fréquent des lieux de couchages à 60°C, pièges type Acar'Up ® possédant des phéromones d'acariens.

Il est difficile souvent de prévenir le chien du pollen. Plusieurs méthodes sont disponibles, notamment chez l'homme et peuvent être appliquées. Il est conseillé de nettoyer à l'eau claire les espaces interdigités du chien après les balades, limiter celles où le pollen est très présent, privilégier les sorties le matin et couper court l'herbe du jardin. Cependant, elles sont souvent illusoires, le chien passant le plus de clair de sa journée la truffe sur le sol.

2.5.2.5.2 Immunothérapie spécifique d'allergène

L'immunothérapie spécifique d'allergène est aujourd'hui le seul traitement étiologique de la DAC présent et disponible. Elle consiste en l'administration régulière par voie parentérale, sublinguale ou sous cutanée, des extraits allergéniques pour lesquels l'animal présente une sensibilité. Elle est particulièrement indiquée pour les animaux sensibles aux acariens de poussières mais également aux pollens pour lesquels l'éviction allergénique n'a pas été possible ou suffisante.

Lors de la mise en place de cette immunothérapie spécifique, il faut s'assurer une coopération du propriétaire et adapter les suivis au cas par cas. Une amélioration clinique n'est souvent observée qu'à partir d'une année. En cas d'amélioration le traitement est

poursuivi toute la vie de l'animal. Une amélioration clinique correspond à une diminution de la clinique des crises, de la prise de médicament ainsi qu'un espacement entre plusieurs crises.

Le choix des allergènes est important. La sensibilité à *D. farinae* est quasi systématique. Celle des autres acariens est individu dépendante. De plus, et contrairement à l'humain, on peut considérer la sensibilisation aux pollens des graminées comme une sensibilité non saisonnière. En fonction des résultats des tests allergologiques, des choix d'extraits doivent être réalisés (tableau 19).

Tableau 19 - Proposition de choix des extraits thérapeutiques en fonction des résultats des tests allergologiques (d'après Prélaud et al., 2017)

Tests positifs	Allergènes pour la désensibilisation
<i>D. farinae</i>	<i>D. farinae</i>
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i>	Df 50% (Dp 50%)
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , <i>Tyrophagus</i> ou <i>Acarus</i> ou autre acarien de stockage	Df 50% (Dp 50%)
Graminées	Graminées (mélange de 2, 4, 5 ou 7)
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , <i>Tyrophagus</i> ou <i>Acarus</i> ou autre acarien de stockage, graminées	Df 33%, Dp 33%, graminées 33%
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , <i>Tyrophagus</i> ou <i>Acarus</i> ou autre acarien de stockage, pollens autres que graminées	Df 33%, Dp 33%, pollens si poussée en relation avec la saison de pollinisation 33%
<i>D. farinae</i> , <i>Malassezia</i>	<i>D. farinae</i>
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , <i>Tyrophagus</i> ou <i>Acarus</i> ou autre acarien de stockage, <i>Alternaria</i>	Df 50%, Dp 50%
<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , puces	Df 50%, Dp 50%
<i>D. pteronyssinus</i> ou acariens de stockages seuls	Refaire des examens allergologiques

Il existe plusieurs protocoles d'administration sous-cutanée. La première consiste à augmenter progressivement la dose à injecter en doublant le volume administré, en débutant par des doses très faibles. De nombreuses variantes existent avec ce type d'application et dépendent des types d'extraits utilisés, de la réponse thérapeutique ainsi que de l'expérience du praticien. Une autre technique plus récente propose d'administrer directement la dose d'entretien. Le volume habituellement utilisé est de 0,8 mL par injection, les flacons d'extraits allergéniques disponibles étant d'une capacité de 10 mL afin d'effectuer une année de traitement.

Il existe également un protocole d'application sublinguale. Cependant, il n'est aujourd'hui disponible qu'en Suisse et l'application est matin et soir. Concernant la facilité d'administration et l'observance, les protocoles d'admission sous-cutanés sont actuellement majoritaires.

2.5.2.6 Traitements anti-inflammatoires

Lorsque les traitements hygiéniques ainsi que les traitements topiques ne sont pas suffisants pour gérer une DAC, des traitements anti-inflammatoires eux-mêmes topiques ou systémiques sont disponibles. Ils ne remplacent pas l'ensemble des mesures précédemment citées. En effet, il s'agit d'un outil thérapeutique supplémentaire.

Plusieurs molécules systémiques sont disponibles en médecine vétérinaire telles que la ciclosporine A, l'ocloclatinib, le lokivetmab ainsi que les corticoïdes. Ils sont utilisés lorsque les traitements hygiéniques et topiques ne sont pas suffisants. L'utilisation de ces molécules

s'accompagne toujours de soins topiques qui permettent de contrôler la dysbiose cutanée et d'hydrater la peau.

2.5.2.6.1 Inhibiteurs de calcineurine : la ciclosporine A

La ciclosporine A est indiquée dans le traitement de fond de la dermatite atopique, en particulier dans les formes furonculeuses stériles. La posologie de départ est de 5 mg/kg/jour. Lorsque la guérison clinique est observée, le traitement est adapté pour trouver la dose et/ou la fréquence minimale efficace.

Contrairement à l'homme, la toxicité rénale ainsi que l'hypertension artérielle ne sont pas présentes. Les effets secondaires chez le chien sont principalement des troubles digestifs ainsi qu'une hyperplasie gingivale et une hypertrichose (Prélaud *et al.*, 2017).

La ciclosporine est contre indiquée en cas de tumeur et peut favoriser dans son utilisation sur le long terme l'apparition d'infections virales, fongiques ou bactériennes. Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte lors de traitement, la ciclosporine est un substrat du cytochrome P 450.

2.5.2.6.2 Inhibiteur de JAK1 : oclacitinib

L'oclacitinib possède une bonne indication lors de dermatite atopique très prurigineuse, non furonculeuse et pour laquelle la dysbiose cutanée est bien contrôlée.

Lors d'utilisation sur le long terme, des suivis réguliers sont préconisés avec numération formule. Comme pour la ciclosporine lors d'utilisation au long court, la dose et la fréquence minimale doivent être recherchée

L'apoquel possède une bonne indication également lors de rash cutané saisonnier lié à une allergie à un pollen. Dans ce cas, l'utilisation est saisonnière.

2.5.2.6.3 Corticoïdes

La corticothérapie est fortement déconseillée au long cours, en raison de ses effets secondaires. Elle est utilisée lorsque les régimes d'éviction, l'immunothérapie spécifique ainsi que les autres traitements disponibles ne donnent pas des résultats satisfaisants au point de vue clinique. Les doses recherchées sont alors minimales. Un suivi médical régulier est nécessaire.

2.5.2.6.4 Anticorps monoclonaux IL-31 : lokivetmab

Le lokivetmab est un anticorps monoclonal anti-IL-31 commercialisé aux Etats-Unis et en Belgique permettant un contrôle du prurit pendant 3 à 4 semaines, puis son action s'estompe progressivement jusqu'à 9 semaines selon les animaux. Le protocole thérapeutique consiste en une injection toutes les 3 à 6 semaines selon la réponse clinique de l'animal, même si les praticiens l'utilisent aujourd'hui en une mono-injection. Cette molécule est indiquée lors de poussées de DAC. Peu d'effets secondaires sont rapportés aujourd'hui (« Index des RCP » ; Prélaud *et al.*, 2017).

La plupart des outils thérapeutiques disponibles pour la DAC sont présentées dans le tableau 20.

Tableau 20 - Principales sources thérapeutiques de la DAC, (d'après Guaguère et Prélaud, 2006)

Cible	Médicaments	Remarques
Barrière cutanée	AGPI, nutraceutiques	Base incontournable de tous les traitements de fond
	Emollients	
Microbiote	Topiques antiseptiques	Au niveau des niches staphylococciques et sur les zones de prédilection
Allergènes	Antiparasitaires externes (APE)	Base incontournable de tous les traitements de fond, concerne tous les animaux vivant sous le même toit
	Régime d'éviction	Nécessaire pour le diagnostic d'allergie alimentaire, pas indispensable au long cours
	Shampooings fréquents	Intérêt hypothétique
	ITS	Choisie en fonction de tests fiables et uniquement avec des allergènes efficaces
Réponse immunitaire	Ciclosporine	Traitement de fond de choix quand les soins locaux sont insuffisants
	Tacrolimus	Bien adapté aux formes localisées podales
	Corticoïdes	Non adaptée sur un traitement de fond, à utiliser en dernier recours
Prurit	Lokivetmab	Antiprurigineux injectable d
	Oclacitinib	Antiprurigineux utilisé au long cours en l'absence d'efficacité de la ciclosporine
	Antihistaminiques	Rarement intéressants, à utiliser en début de traitement
	Gabapentine, maropitant	Rarement intéressants, sauf en dernier recours ou lors de prurit neuropathique associé

2.5.2.7 Immunosuppresseurs cytotoxiques

Les immunosuppresseurs cytotoxiques peuvent être une alternative aux formes rebelles de DAC. Ils sont actuellement rarement employés pour le traitement de la DAC.

2.5.2.7.1 Azathioprine

L'azathioprine est une molécule utilisée en humaine notamment pour les formes rebelles de DAC. Elle peut être utilisée chez le chien à la dose de 1 à 2 mg/kg/j et présente une hépatotoxicité précoce. En effet, elle peut être décelée dès les deux premières semaines de traitement notamment chez le Berger Allemand. Elle possède également une myélotoxicité.

Cependant, les résultats chez le chien restent pour l'instant décevants.

2.5.2.7.2 Méthotrexate

Le MTX est utilisé chez l'homme, initialement lors des leucémies mais également lors de DAH et psoriasis rebelles.

Le MTX quant à lui ne présente une amélioration clinique à dose de 2,5 mg par semaine qu'au bout de 5 mois. Les vomissements associés sont cependant très fréquents. Cette dernière

molécule n'est pour l'instant pas recommandée dans la gestion des DAC sévères mais présente une option thérapeutique lors des cas réfractaires à l'occlacitinib ainsi qu'à la ciclosporine.

TROISIEME PARTIE : CONTRIBUTION A L'ÉTUDE : DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA DAC

1. Objectif de l'étude

D'après la littérature, les premiers signes cliniques de DAC chez le chien apparaissent majoritairement entre 6 mois et 3 ans (Prélaud *et al.*, 1998; Tarpataki *et al.*, 2006).

L'objectif de cette étude est de vérifier si il existe des signes évocateurs très précoces de l'existence d'une DAC chez le chiot âgé de 2 à 4 mois.

Une prise en charge anticipée pourrait permettre de changer le cours de la maladie en retardant, empêchant ou atténuant le cours de la DAC et pourrait permettre une meilleure sensibilisation et acceptation du propriétaire à la maladie.

2. Matériel et méthode

2.1 Recrutement

Le recrutement s'est effectué sur des chiots de toutes races présentés au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) lors des consultations vaccinales de primo-vaccination au Service de Médecine préventive entre le 04 avril et 10 juin 2016.

Les chiots inclus dans l'étude étaient de toutes races et devaient âgés entre 2 et 4 mois lors du recrutement.

2.2 Méthodes

Deux visites étaient prévues. La première était la visite de recrutement et la seconde était la visite de suivi qui avait lieu 6 mois après.

Lors de leur recrutement, une fiche explicative, présentée en annexe 1, était distribuée aux propriétaires et une sensibilisation était effectuée sur le contrôle lors d'une seconde visite.

2.3 Recueil des commémoratifs

L'entretien avec les propriétaires débutait par un recueil des commémoratifs. Les informations concernant le sexe, la race, la date de naissance ainsi que l'origine de l'animal (élevage, particulier, animalerie) étaient inscrites sur la fiche récapitulative de l'examen (annexe 2). Le mode d'alimentation de l'animal, son mode de vie (maison ou appartement) ainsi que la présence d'autres animaux au domicile étaient pris en compte. Le propriétaire était interrogé sur l'historique médical de son animal, sur l'administration et la fréquence d'application des antiparasitaires externes et internes.

2.4 Score de prurit

Lors du recueil des commémoratifs au cours des deux examens, un score de prurit compris entre 0 et 10 était demandé au propriétaire. Une note de 0 correspondait à un chien ne se grattant jamais et une note de 10 à un chien passant l'intégralité de son temps à se mordiller, se lécher et se frotter.

Trois catégories de prurit ont été établies : un score de prurit faible correspondait à une note comprise entre 1 et 4, un score compris entre 5 et 7 correspondait à un prurit moyen et une note allant de 8 et 10 correspondait à un prurit élevé.

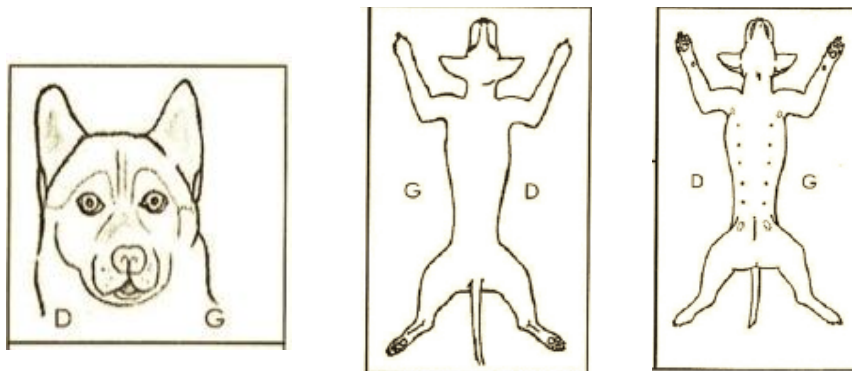
2.5 Examen dermatologique

Par la suite, un examen dermatologique complet a été réalisé et les signes cliniques observés sont annotés sur la fiche individuelle.

2.5.1 Localisation des lésions

Les lésions observées étaient localisées précisément grâce à des schémas représentant un chien (figure 26).

Figure 26 - Schémas représentant un chien utilisés au cours des examens dermatologiques afin de localiser les lésions



2.5.2 Caractérisation des lésions

Les lésions macroscopiques observées sur l'animal étaient décrites grâce au tableau sémiologique (tableau 21). Les principales retrouvées sont présentées dans les figures 27 à 31.

Figure 27 - Sécheresse des coussinets, fissures chez un Beagle (Service de Dermatologie du CHUVA)



Figure 28 - Chéilite chez un Beagle (Service de Dermatologie du CHUVA)



Figure 31 - Sécheresse au point de pression chez un Samoyède (Service de Dermatologie du CHUVA)



Figure 30 - Conjonctivite chez un Berger Australien (Service de Dermatologie du CHUVA)



Figure 29 - Erythème interdigité chez un Labrador (Service de Dermatologie du CHUVA)



Tableau 21 - Lésions observées lors des examens dermatologiques (d'après Guaguère et Prélaud, 2006)

Lésions	Sémiologie
Alopécie	Absence de poils ou présence d'une densité anormalement faible de poils sur une zone donnée du pelage ou du corps
Chéilite	Inflammation des babines
Cicatrice	Ulcère cicatrisé
Collerette épidermique	Liseré plus ou moins circulaire formé par une partie ou la totalité de l'épaisseur de l'épiderme, qui persiste après la rupture d'une lésion primaire à contenu liquidien (pustule, vésicule ou bulle)
Comédons	Follicule pileux dilaté par l'accumulation de sébum, de kératinocytes et parfois de bactéries et de parasites
Conjonctivite	Inflammation des membranes palpébrales de l'oeil
Croûtes	Mélange de sang, de sérum, d'exsudat et/ou de pus qui se dessèche à la surface de la peau et auquel les poils et les squames adhèrent, souvent secondaire à la rupture puis à la dessiccation d'une lésion primaire à contenu liquidien
Erosion	Perte de substance intéressant l'épiderme
Erythème	Rougeur congestive de la peau, diffuse ou localisée
Excoriation	Erosion d'origine traumatique
Hypo ou hyperpigmentation	Variation homogène et étendue de la coloration de la peau, qui devient alors plus claire (hypopigmentation) ou plus sombre (hyperpigmentation)
Lichénification	Epaississement de la peau caractérisé par une accentuation des lignes cutanées, associé généralement à une hyperpigmentation
Macules	Zone de couleur différente, hypo ou hyperpigmentée, circonscrite, d'un diamètre inférieur à 1 cm, sans relief ni infiltration
Manchon pileaire	Accumulation de sébum et de débris folliculaires engainant le poil et entraîné avec lui dans sa croissance
Papule	Petite lésion circonscrite, pleine et surélevée
Plaqué	Confluence de papules
Pustule	Collection en relief purulente
Sécheresse au point de pression et fissure	Epaississement de la peau avec accentuation des sillons cutanés, fréquemment accompagné d'hyperpigmentation, notamment au niveau des protubérances osseuses telles que les coudes
Squame	Pellicule blanchâtre correspondant à une lamelle de kératine de la couche cornée
Tache	Zone de couleur différente, hypo ou hyperpigmentée, circonscrite, d'un diamètre supérieur à 1 cm, sans relief ni infiltration
Ulcère	Perte de substance profonde allant jusqu'au derme voire hypoderme

2.5.3 Examens complémentaires

Des examens complémentaires spécifiques ont été envisagés au cas par cas sur les chiots pour le diagnostic différentiel de la DAC. L'ensemble des résultats obtenus ont été annotés sur la fiche individuelle de l'animal et concernaient 6 chiens lors du premier examen et 7 chiens au contrôle à 6 mois.

2.5.3.1 Raclage cutané

Un raclage cutané à l'aide d'une lame de scalpel jusqu'à la rosée sanguine était réalisé pour la recherche des demodex. Le matériel récolté était placé entre lame et lamelle avec quelques gouttes de lactophénol pour une observation au microscope optique.

2.5.3.2 Examen cytologique

Du matériel auriculaire était récolté à l'aide d'un écouvillon et était étalé sur une lame puis coloré grâce à un kit de coloration rapide. Un scotch test était réalisé aux zones d'érythème ou de coloration ocracée par l'application d'un scotch suivi d'une coloration selon les mêmes principes.

Leur observation microscopique permettait la mise en évidence de *Malassezia* et de bactéries.

2.5.3.3 Curetage auriculaire

Un curetage auriculaire était réalisé à l'aide de curettes afin d'observer des otodectes. Le cérumen était placé entre lame et lamelle avec quelques gouttes de lactophénol pour une observation au microscope optique.

2.5.3.4 Vidéo-otoscopie

La vidéo-otoscopie permettait un examen complet de l'oreille et une visualisation directe des conduits auditifs supérieurs. Elle permettait d'établir la présence d'un érythème, de cérumen ainsi que des parasites tels que les otodectes.

2.6 Classification

2.6.1 Classification 1 : Positif, douteux et négatif

En fonction de l'examen dermatologique, chaque chiot était mis dans une catégorie positive pour un diagnostic de DAC, douteux ou négatif pour un diagnostic de DAC.

Les critères qui permettaient la catégorisation "positif pour un diagnostic de DAC" étaient l'association de 3 lésions telles qu'une chéilite, un érythème interdigité ainsi que des grands plis ou de la zone péri-anale, une conjonctivite ou une otite. Un animal "douteux" présentait une association de deux sites présentés ci-dessus alors qu'un animal sain de DAC ne présentait aucune lésion.

2.6.2 Classification 2 : Sévérité de la DAC, classement CADESI 4

L'évaluation de l'intensité de la DAC chez chaque chien était basée sur le classement CADESI 4 présenté dans la figure 32.

Figure 32 - Score CADESI 4

Score CADESI 4 : pour chaque item scorer de 0 à 3

		CADESI 4.			
		Erythème	Lichénification	Excoriations/alopécie auto-induite	Total
Périlabial					
Conque auriculaire (face interne)	D				
	G				
Ars	D				
	G				
Doigts antérieurs	D				
	G				
Doigts postérieurs	D				
	G				
Pli du coude	D				
	G				
Pli du carpe	D				
	G				
Pli du jarret	D				
	G				
Pli du tarse	D				
	G				

Il consiste en une évaluation de la gravité de l'atteinte de DAC par un score obtenu par notation de l'érythème, la lichénification, les excoriations et l'alopécie auto-induite. Les notations sont comprises entre 0 et 3 et les zones concernées sont oreilles, doigts et grands plis.

Grâce à ce score, on définit 3 formes d'atteinte. Un score compris entre 10 et 35 indique une atteinte modérée, entre 35 à 60 une atteinte moyenne et un score supérieur à 60 une atteinte sévère.

2.7 Suivi clinique : contrôle à 6 mois

Un contrôle 6 mois suivant le premier examen a été réalisé : les propriétaires étaient conviés à une consultation de dermatologie directement au service de dermatologie du CHUVA. Pour cela, un premier rappel SMS a été initié, puis des relances téléphoniques ainsi que des e-mails d'informations (figure 33) ont été envoyés afin de prendre rendez-vous avec les propriétaires.

Figure 33 - Exemple de mail de relance destiné aux propriétaires 6 mois suite au recrutement

Bonjour,

Je me permets de vous recontacter suite à une première visite où je vous ai rencontré au service de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Je me représente : je suis actuellement en dernière année vétérinaire et effectue ma thèse sur la dermatite atopique. C'est une maladie dermatologique héréditaire du chien qui est assez fréquente et qui a des répercussions différentes selon les individus. Ils deviennent sensibles alors à de nombreux allergènes et peuvent manifester cette pathologie par des conjonctivites, des otites, ainsi que d'autres problèmes dermatologiques etc.

Le but de ce mail serait de vous revoir, comme cela fait environ 6 mois que nous nous sommes vus afin de voir l'évolution de votre compagnon. Bien sûr, cela serait totalement gratuit.

Lors de ce contrôle, les commémoratifs des animaux ont été confirmés auprès des propriétaires.

La nature ainsi que la localisation des lésions observées ont de nouveau annotées été sur le schéma de chien de chaque fiche individuelle. Des examens complémentaires ont été menés si nécessaire et les résultats étaient inscrits dans la section adéquate.

Une évaluation du prurit a été demandée au propriétaire et le schéma avec l'échelle de prurit était alors complété.

Comme lors de la première visite les chiens étaient placés à la suite de l'examen dermatologique dans une catégorie positif, douteux ou négatif pour la DAC et le score CADESI 4 a été complété.

2.8 Traitements mis en place

Les traitements antiparasitaires externe et interne ont été mis en place lorsqu'ils n'ont pas été prescrits lors de la consultation vaccinale. Lors de la première visite, d'autres traitements ont été initiés si :

- Une otite est mise en évidence, auquel cas des traitements topiques nettoyants et traitants sont prescrits après vidéo-otoscopie et examen cytologique. Cela concerne 3 chiens lors du premier examen et 5 au contrôle à 6 mois.
- Une dysbiose cutanée est mise en évidence sur les sites cutanés présentant des lésions compatibles avec le diagnostic de DAC. Un seul chien a reçu un traitement au cours du recrutement alors que 8 chiens sont concernés au contrôle.

A la seconde visite, des émollients sont ajoutés aux traitements utilisés pour contrôler la dysbiose cutanée chez les chiens présentant un diagnostic de DAC associée à une xérose cutanée macroscopiquement visible. Six chiens sont concernés.

Les traitements mis en place sont présentés le tableau 22.

Tableau 22 - Traitements mis en place lors des consultations dermatologiques

	Nom déposé	Indications
Antiparasitaire externe	Advantix ® (Imidaclopride, perméthrine)	<i>Ctenocephalides canis</i> , <i>Ctenocephalides felis</i> , <i>Trichodectes canis</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>Culex pipiens</i> , <i>Stomoxys calcitrans</i>
	Bravecto ® (Fluralaner)	<i>Ctenocephalides felis</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>
	Comfortis ® (Spinosad)	<i>Ctenocephalides felis</i>
	Stronghold ® (Sélamectine)	<i>Ctenocephalides</i> spp., <i>Otodectes cynotis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i>
Antiparasitaire interne	Milbemax ® (Milbémycine oxime, praziquantel)	Cestodes : <i>Dipylidium caninum</i> , <i>Taenia</i> spp, <i>Echinococcus</i> spp, <i>Mesocestoides</i> spp Nématodes : <i>Ancylostoma caninum</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Toxascaris leonina</i> , <i>Trichuris vulpis</i> , <i>Crenosoma vulpis</i> , <i>Angiostrongylus vasorum</i> , <i>Thelazia callipaeda</i> , <i>Dirofilaria immitis</i>
	Stronghold ® (Sélamectine)	<i>Dirofilaria immitis</i> , <i>Trichodectes canis</i> , <i>Toxocara canis</i>
	Praziquantel ® (praziquantel)	<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Echinococcus multilocularis</i> , <i>Dipylidium caninum</i> , <i>Taenia ovis</i> , <i>Taenia hydatigena</i> , <i>Taenia pisiformis</i> , <i>Taenia multiceps</i> , <i>Mesocestoides</i> spp., <i>Taenia taeniaeformis</i> , <i>Joyeuxiella pasquali</i>
Nettoyant	CLX Wipes ®	Lingettes désinfectantes, application au niveau des espaces interdigités, les grands plis ainsi que les babines.
	EpiOtic ®	Nettoyant auriculaire
	Otoclean ®	Nettoyant auriculaire
	Phlox hygiène des yeux ®	Collyre
	Twelve ®	Collyre
Traitement auriculaire	Otomax ® (gentamicine, bétaméthasone, clotrimazole)	Antifongique et antibactérien auriculaire
	Peptivet Oto Gel ® (peptide AMP2041, TrisEDTA, chlorexidine)	Gel auriculaire antimicrobien
	Surolan ® (miconazole, prednisolone, sulfate de polymyxine B)	Antifongique et antibactérien auriculaire

2.9 Sortie de l'étude

Le motif de sortie d'étude est l'absence de suivi à 6 mois par perte de contact avec le propriétaire et concerne 9 chiens.

3. Analyse des résultats

Sur les 15 chiens présents aux deux examens cliniques, 7 sont des femelles et 8 sont des mâles. Dix races sont rencontrées dans l'étude : le Beagle, le Berger Australien, le Berger Blanc Suisse, le Braque de Weimar à poil long, le Cairn Terrier, le Cocker Anglais, l'Epagneul Breton, le Jack Russel, le Labrador ainsi que le Samoyède. Seulement un seul chien vit en maison, les autres en appartement. C'est notamment le même chien qui a une alimentation ménagère, les autres ont une alimentation industrielle. Quatre chiens ont 2 mois lors du premier examen clinique, quatre ont 3 mois et sept ont 4 mois (Tableau 23).

Tableau 23 - Sexe, race, origine, mode de vie, alimentation et âge au premier examen clinique des chiens de l'étude

Nom de l'animal	Sexe	Race	Origine	Mode de vie	Alimentation	Age au 1 ^{er} examen clinique
Cannelle	Femelle	Berger Australien	Elevage	Appartement	Industrielle	2
Liberty	Femelle	Labrador	Elevage	Appartement	Industrielle	4
Lilou	Femelle	Cairn Terrier	Elevage	Maison	Ménagère	2
Louna	Femelle	Berger Blanc Suisse	Particulier	Appartement	Industrielle	4
Magic	Mâle	Cocker Anglais	Elevage	Appartement	Industrielle	4
Marvel	Mâle	Beagle	Elevage	Appartement	Industrielle	2
Marley	Mâle	Golden Retriever	Elevage	Appartement	Industrielle	4
Meika	Femelle	Berger Blanc Suisse	Elevage	Appartement	Industrielle	3
Mentos	Mâle	Berger Australien	Particulier	Appartement	Industrielle	3
Milo	Mâle	Jack Russel	Elevage	Appartement	Industrielle	4
Mistral	Mâle	Epagneul Breton	Elevage	Appartement	Industrielle	4
Mithril	Mâle	Samoyède	Elevage	Appartement	Industrielle	3
Mowgly	Mâle	Cocker Anglais	Particulier	Appartement	Industrielle	4
Muse	Femelle	Croisé Border Collie	Particulier	Appartement	Industrielle	2
Pinga	Femelle	Braque de Weimar à poil long	Elevage	Appartement	Industrielle	3

A la suite du premier examen clinique, 6 chiens ont présenté un diagnostic négatif de DAC, 5 douteux et 4 positifs au diagnostic de DAC. A l'issue du second examen clinique, 12 chiens sur 15 étaient positifs au diagnostic de DAC et seulement 3 ont présenté un résultat négatif. L'ensemble des résultats ainsi que les signes cliniques des animaux sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 - Signes cliniques et diagnostic de DAC des chiens de l'étude lors des deux examens cliniques

Nom de l'animal	Signes cliniques lors du 1 ^{er} examen	Signes cliniques lors du 2 ^{ème} examen	Diagnostic lors du 1 ^{er} examen	Diagnostic lors du 2 nd examen
Cannelle	- Otite à <i>Malassezia</i> bilatérale - Chéilite	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Erythème interdigité des antérieurs - Chéilite	Douteux	Oui
Liberty	- Cérumen bilatéral - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres - Coloration ocracée vulve	Oui	Oui
Lilou	Aucun	Aucun	Non	Non
Louna	- Cérumen auriculaire - Conjonctivite - Chéilite	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite	Oui	Oui

	- Erythème interdigité des 4 membres	- Erythème interdigité des 4 membres - Sécheresse cutanée aux points de pression - Papule sur le ventre - Décoloration de la vulve et anus		
Magic	- Otite bilatérale à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite	- Conjonctivite	Non	Non
Marley	Aucun	- Cérumen léger - Conjonctivite - Chéilite Erythème interdigité des 4 membres	Non	Oui
Marvel	- Très léger cérumen - Conjonctivite - Chéilite	- Otite bilatérale à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	Douteux	Oui
Meika	- Cérumen - Chéilite - Erythème interdigité des antérieurs - Collerettes épidermiques sous le ventre	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres - Sécheresse cutanée - Décoloration de l'anus	Oui	Oui
Mentos	Aucun	- Conjonctivite - Sècheresse cutanée - Décoloration de l'anus - Erythème des antérieurs	Non	Oui
Milo	- Conjonctivite - Erythème auriculaire - Erythème interdigité des 4 membres	- Conjonctivite - Erythème auriculaire - Erythème interdigité des 4 membres	Oui	Oui
Mistral	- Otite bilatérale - Conjonctivite	- Otite bilatérale - Conjonctivite - Erythème interdigité des 4 membres	Douteux	Oui
Mithril	- Conjonctivite - Erythème interdigité des antérieurs	- Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des antérieurs - Sécheresse cutanée - Décoloration anale	Douteux	Oui
Mowgli	- Conjonctivite	- Conjonctivite	Non	Non
Muse	- Erythème interdigité des 4 membres - Chéilite	- Erythème interdigité des 4 membres - Conjonctivite - Otite bilatérale - Chéilite	Douteux	Oui
Pinga	- Cérumen	- Otite à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des antérieurs	Non	Oui

Des traitements symptomatiques ont été mis en place au cas par cas après évaluation de la gravité des lésions lors de la mise en évidence de dysbiose cutanée (Tableau 25).

Tableau 25 - Signes cliniques et traitements mis en place lors des deux examens cliniques

Nom de l'animal	Signes cliniques lors du 1 ^{er} examen	Traitements mis en place lors du 1 ^{er} examen	Signes cliniques lors du 2 ^{ème} examen	Traitements mis en place lors du 2 nd examen
Cannelle	- Otite à <i>Malassezia</i> bilatérale - Chéilite	- EpiOtic® SID 3 semaines puis 1 jour sur 2 - Otomax® BID 1 mois	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Erythème des antérieurs - Chéilite	- EpiOtic® ou Otoclean® deux fois par semaine
Liberty	- Cérumen bilatéral - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	Aucun	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres - Coloration ocracée vulve	- Lingettes CLX®
Lilou	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
Louna	- Cérumen auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	Aucun	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres - Sécheresse cutanée aux points de pression - Papule sur le ventre - Décoloration de la vulve et anus	- Lingettes CLX® - Dexeryl®
Magic	- Otite bilatérale à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite	- EpiOtic® - Surolan® SID 3 semaines	- Conjonctivite	Aucun
Marley	Aucun	Aucun	- Cérumen léger - Conjonctivite - Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	- Ermidra®
Marvel	- Très léger cérumen - Conjonctivite - Chéilite	Aucun	- Otite bilatérale à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite - Chéilite - Erythème des 4 membres	- Otoclean® 3 fois par semaine - Otomax® BID 1 semaine puis SID 15 jours puis 1 fois par semaine - Peptivet Oto Gel® tous les 2 jours 3 mois - Lingettes CLX®
Meika	- Cérumen - Chéilite - Erythème des antérieurs - Collerettes épidermiques sous le ventre	Aucun	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Erythème des 4 membres - Sécheresse cutanée - Décoloration de l'anus	- Lingettes CLX® - Dexeryl®
Mentos	Aucun	Aucun	- Conjonctivite - Sècheresse cutanée - Décoloration de l'anus - Erythème des antérieurs	- Dexeryl®
Milo	- Conjonctivite - Erythème auriculaire - Erythème des 4 membres	Aucun	- Conjonctivite - Erythème auriculaire - Erythème des 4 membres	- Lingettes CLX® SID 3 semaines - Dexeryl® 2 fois par semaine - Twelve® SID
Mithril	- Conjonctivite - Erythème des antérieurs	Aucun	- Conjonctivite - Chéilite - Erythème des antérieurs - Sécheresse cutanée - Décoloration anale	- Lingettes CLX® - Dexeryl®
Mistral	- Otite bilatérale à	- Otoclean® SID 7	- Otite bilatérale à	- Otoclean® SID 8 jours

	<i>Malassezia</i> - Conjonctivite	jours - Otomax® BID 7 jours	<i>Malassezia</i> - Conjonctivite - Erythème interdigité des 4 membres	puis deux fois par semaine - Otomax® BID 5 jours puis SID 10 jours puis deux fois par semaine - Lingettes CLX®
Mowgli	- Conjonctivite	Aucun	- Conjonctivite	- Phlox Hygiène des yeux®
Muse	- Erythème des 4 membres - Chéilite	- Lingettes CLX®	- Erythème des 4 membres - Conjonctivite - Otite bilatérale - Chéilite	- Lingettes CLX® - Otoclean SID pendant 8 jours
Pinga	- Cérumen	Aucun	- Otite à <i>Malassezia</i> - Conjonctivite - Chéilite - Erythème des antérieurs	- Nettoyant oculaire - Otomax® BID une semaine

L'ensemble des scores CADESI sont compris entre 0 et 11, dont seulement 2 scores supérieurs à 10 au second examen clinique (Tableau 26).

Tableau 26 - Score CADESI 4 des chiens au cours des deux examens cliniques

Nom de l'animal	Score CADESI 4 au 1 ^{er} examen	Score CADESI 4 au 2 nd examen
Lilou	0	0
Mowgli	0	0
Mentos	0	2
Marley	0	7
Magik	2	0
Mithril	2	5
Pinga	2	5
Mistral	2	6
Cannelle	3	7
Marvel	3	10
Meika	5	7
Milo	6	6
Muse	7	7
Louna	7	9
Liberty	7	11

Les résultats de la graduation du prurit déterminée par le propriétaire sont inscrits dans le tableau 27. Les scores sont compris entre 0 et 6. Sept chiens ne présentaient pas de prurit d'après leurs propriétaires dont un possédait un score de prurit modéré au sein du second examen. Trois chiens présentaient un score faible de prurit au cours des deux examens. Un chien présentait un score de prurit faible et un autre un score de prurit modéré au cours du premier examen puis, les deux ne semblaient plus avoir de signe de prurit au cours du second examen. Deux chiens possédaient un score de prurit faible au cours du premier examen et semblaient être modérés au second. Le dernier chien présentait un score de prurit modéré au cours de la première visite et redevenait faible lors du contrôle.

Tableau 27 - Score de prurit compris entre 0 et 10 établi par les propriétaires au cours des deux examens cliniques

Nom de l'animal	Score du prurit au 1 ^{er} examen	Score de prurit au 2 nd examen
Cannelle	2	2
Liberty	2	4
Lilou	0	0
Louna	0	5
Magik	5	0
Marley	3	5
Marvel	3	6
Meika	2	0
Mentos	0	0
Milo	5	3
Mistral	0	0
Mithril	0	0
Muse	2	4
Mowgli	0	0
Pinga	0	0

4. Discussion

4.1 Recrutement et sortie d'étude

Le recrutement est effectué au niveau du Service de Médecine préventive, dans laquelle le personnel doit à la fois encadrer des 3^{èmes}, 4^{èmes} et dernières années au cours de la journée. Certains propriétaires de chiots peuvent ne pas avoir connaissance de l'étude effectuée sur la DAC au service de dermatologie. De même, il peut arriver qu'aucun clinicien ne soit disponible certains jours de la semaine afin d'examiner les chiots au service de Dermatologie.

Avant le terme des 6 mois, les propriétaires sont relancés par e-mail, dont le modèle est présenté en figure 33. Un envoi de SMS au bout d'une semaine est initié lorsqu'aucune nouvelle de leur part n'est obtenue. Un appel téléphonique avec message vocal est réalisé deux semaines plus tard.

Malgré l'ensemble des dispositions prises pour la relance des propriétaires, le taux de perte de vue des propriétaires et de leur chiot est conséquent. En effet, 24 chiens étaient présents lors du recrutement, seulement 15 sont présents aux deux examens cliniques.

4.2 Examen clinique

L'examen clinique est réalisé par plusieurs intervenants. Les biais d'appréciation de l'opérateur ont été minimisés car les examens ont été réalisés en double opérateur et les résultats comparés pour une meilleure objectivité et appréciation des lésions.

4.3 Classement CADESI 4

Le classement CADESI 4 dont l'élaboration est beaucoup plus rapide que le CADESI 3, a été réalisé sur l'ensemble des chiots lors des deux examens cliniques. Deux chiens avaient présenté un score de 10 et 11 au second examen, soit d'après les critères une forme légère de DAC.

Cependant, ce classement ne prend pas en compte l'ensemble des signes cliniques de la DAC tels que la conjonctivite, l'érythème au niveau de l'anus, les signes de sécheresse cutanée des coussinets et des zones de pression etc. De plus, initialement mis en place pour les essais

cliniques, il n'est pas réalisable au cours d'une consultation en clientèle car l'élaboration du score demande du temps.

Le score de CADESI bas est aussi compatible avec la réalité en clientèle : dans la majorité des cas, aucun chien à ce stade ne consulte en général en dermatologie. Les premières consultations ont lieu quand l'intensité des signes est plus forte ou lorsque le prurit est important.

4.4 Protocole thérapeutique

Les premières lésions observables chez le chiot sont très discrètes et s'expriment par un défaut de barrière (xérose, kératose folliculaire, manchons pilaires etc). La mise en place d'un traitement a été initiée lors de l'observation d'une dysbiose cutanée car elle provoque une aggravation des lésions liées à la DAC. Aucun émollient n'a été prescrit lors de la première visite afin de ne pas intervenir sur le cours de la dermatose. L'intérêt de l'utilisation d'émollient chez l'Homme lors de diagnostic précoce est démontré par des études sur de grands échantillons (Mack Correa et Nebus, 2012; Bianchi *et al.*, 2016), ce n'est cependant pas le cas chez le chien pour l'instant.

4.5 Prurit

Il est intéressant de constater que chez beaucoup de chiens, alors que le diagnostic de la DAC est confirmé (12 chiens), le prurit est absent ou discret. Cela souligne l'importance de la modification de la barrière cutanée et l'intérêt qu'il peut y avoir à faire un diagnostic précoce et à intervenir avant l'exacerbation du système immunitaire.

Comme on le voit chez l'animal atopique plus âgé, certains animaux présentent des lésions conséquentes avec peu de prurit. Chez d'autres individus, le prurit est important avec peu de lésion. Il y a aussi une part subjective difficile à mesurer pour le clinicien dans le remplissage du score de prurit par le propriétaire.

4.6 Biais

Plusieurs biais sont présents au sein de l'étude et ont été pris en compte enfin de pouvoir les minimiser. Tout d'abord, on peut noter la présence d'un biais de mesure avec la présence de plusieurs intervenants. Les examens ont été réalisés par un double opérateur afin d'obtenir une meilleure objectivité.

Des biais d'échantillonnage sont également présents. En effet, plusieurs arguments sont énoncés lors de la perte de contact des propriétaires : certains considèrent que leur chien ne présentent pas de lésions ou que leur compagnon est en parfaite santé et que par conséquent, il y a peu d'intérêt à venir le présenter en contrôle. Le nombre d'animaux non porteurs de DAC à l'issue de l'étude peut donc être surestimé. Au contraire, certains sont motivés à venir en contrôle car cela leur permet de présenter l'ensemble de leurs interrogations n'ayant pas forcément de lien avec l'examen dermatologique. Le nombre d'animaux atteints de DAC à l'issue de l'étude pourrait être également surestimé.

Neuf chiots ont été perdus de vue (tableau 28). Parmi eux, 5 présentaient un diagnostic négatif de DAC, 3 sont douteux et un chiot était positif lors du recrutement.

Tableau 28 - Chiots perdus de vue après le recrutement

Nom	Race	Sexe	Age (mois)	Signes cliniques	Diagnostic
Murphy	Labrador	Mâle	3	- Conjonctivite	Non
Milo	Croisé Braque Allemand	Mâle	2	- Conjonctivite - Erythème interdigité des 4 membres	Douteux
Cookie	Jack Russel Terrier	Femelle	2	- Erythème auriculaire - Conjonctivite - Chéilite - Comédons au niveau du ventre	Oui
Tiba	Shiba Inu	Mâle	2	- Conjonctivite - Erythème interdigité des 4 membres	Douteux
Maïko	Croisé Berger	Mâle	3	Aucun	Non
Spanki	Pekinois	Mâle	2	- Erythème interdigité des 4 membres	Non
Charlotte	Bouledogue Français	Femelle	2	Aucun	Non
Luciole	Chow Chow	Femelle	3	- Chéilite - Erythème interdigité des 4 membres	Douteux
Genesis	Border Collie	Mâle	3	- Papules ventre	Non

4.7 Résultats

Le nombre de chiots au sein de l'étude est restreint ce qui ne permet pas de réaliser des études statistiques qui auraient des intervalles de confiance trop élevés. Cependant, les résultats obtenus sont intéressants.

4.7.1 Race

Sur les 15 chiots présents au sein de l'étude, 10 races de chien sont représentées. Quatre chiots présentent un diagnostic positif de DAC respectivement dès l'âge de 3 et 4 mois, diagnostic confirmé lors du contrôle à 6 mois. Les races concernées sont le Labrador, le Berger Blanc Suisse (les deux chiots présentés) ainsi que le Jack Russel. Ces trois races font partie des races prédisposées à la DAC.

L'ensemble des 5 animaux classés comme douteux au recrutement sont de races différentes, à savoir le Beagle, le Berger Australien, l'Epagneul Breton, le Samoyède ainsi que le chiot croisé.

4.7.2 Sexe

Le sexe des animaux possédants un diagnostic positif de DAC ainsi que des animaux douteux au recrutement sont présentés dans le tableau 29. Trois femelles et un mâle ont un diagnostic positif alors que deux femelles et un mâle sont "douteux". Il ne semble pas ressortir de prédisposition au niveau du sexe pour la DAC.

Tableau 29 - Tableau récapitulatif des sexes au premier examen clinique pour les diagnostics positif de DAC et douteux

Premier examen clinique	Mâle	Femelle
Diagnostic positif de DAC	1	3
Douteux	3	2

4.7.3 Localisation des lésions

L'ensemble des localisations et de l'aspect des lésions lors des deux examens cliniques sur les animaux douteux et positifs au diagnostic de DAC sont récapitulés dans le tableau 30.

Tableau 30 - Répartition et localisation des lésions des animaux douteux et positif au diagnostic de DAC lors des deux examens cliniques

Nombre d'animaux douteux et positifs	Oreilles (érythème, cérumen, otite)	Lèvres (chéilite)	Yeux (conjonctivite)	Espaces interdigités des Antérieurs (érythème)	Espaces interdigités des Postérieurs (érythème)	Décoloration anale et vulvaire	Sécheresse cutanée	Collerette épidermique
9	7	6	6	6	4	0	0	1
12	9	8	11	11	7	5	4	0

4.7.4 Diagnostic précoce de la DAC

Même si l'échantillonnage est petit, les résultats sont intéressants et montrent que :

- les chiens diagnostiqués positifs restent positifs à l'issue du second examen,
- les chiens douteux deviennent positifs à l'issue du second examen,
- Aucun diagnostic positif lors du recrutement ne redevient négatif au contrôle.

Les résultats du diagnostic de DAC sont présentés dans le tableau 31. Ils tendent à montrer que l'on peut faire un diagnostic précoce de DAC et orientent vers une valeur prédictive positive forte. Cette étude demande à être confirmée avec des effectifs plus grands.

Tableau 31 - Récapitulatif du diagnostic de DAC

Résultat au 1 ^{er} examen	Non	Non	Non	Douteux	Douteux	Douteux	Oui	Oui	Oui
Résultat au 2 nd examen	Non	Douteux	Oui	Non	Douteux	Oui	Non	Douteux	Oui
15	3	0	3	0	0	5	0	0	4

CONCLUSION

La dermatite atopique canine (DAC) est une dermatose pérenne d'origine génétique et multifactorielle. Elle est caractérisée par un défaut de barrière cutanée responsable d'une inflammation ainsi qu'une xérose de la peau et favorise le développement de comorbidités. Cette maladie présente une diversité clinique importante et est à l'origine d'une diminution de la qualité de vie de l'animal mais également de celle du propriétaire.

La dermatite atopique humaine, également appelée eczéma atopique, possède de grandes similitudes avec la DAC. Son étude a permis de mieux comprendre la pathogénie de cette maladie et les mécanismes incriminés au sein de la barrière cutanée. Ces connaissances ont une importance primordiale dans les méthodes diagnostiques mises en place ainsi que dans les traitements.

Lors des consultations de primo-vaccination chez le chiot âgé entre 2 et 4 mois, les signes cliniques de DAC peuvent être identifiés. L'association de plusieurs des signes tels qu'une chéilite, un érythème auriculaire, une pododermatite, une conjonctivite, une otite, une décoloration anale, des collerettes épidermiques ainsi que des signes de sécheresse cutanée des coussinets et des points de pression doivent être évocateurs voire être à l'origine d'un diagnostic de DAC. Celui-ci peut être confirmé au cours des consultations ultérieures voire au rappel vaccinal.

L'initiation d'un traitement n'est justifiée que lors de la mise en évidence d'une dysbiose cutanée. En effet, les lésions observées à cet âge précoce sont souvent très minimes. Une sensibilisation du propriétaire peut être réalisée à l'issue de ce diagnostic car une bonne gestion thérapeutique de cette maladie passe par l'éducation du propriétaire.

ANNEXE 1 - FICHE INFORMATION AUX PROPRIETAIRES



Fiche Propriétaire

La dermatite atopique canine (DAC) est une maladie inflammatoire de la peau fréquemment diagnostiquée chez le chien. Elle peut être bénigne ou grave.

Dans les critères de diagnostic chez le chien, elle est décrite comme apparaissant entre 1 et 3 ans.

L'expérience montre que chez certains chiens le diagnostic peut être fait beaucoup plus précocement dès l'âge de 2-4 mois.

Dans le cadre d'une thèse de doctorat vétérinaire nous aimerions suivre des chiens sur une année

- Lors de la première visite vaccinale
- Suivi à 6 mois (gratuit)
- Lors de la visite vaccinale à 1 an

Afin de déterminer l'évolution des DAC diagnostiquées précocement

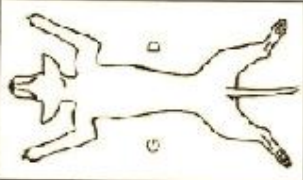
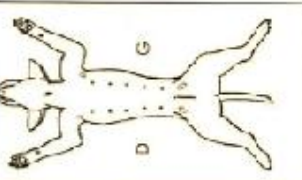
De déterminer un pourcentage de DAC non diagnostiquées précocement

De juger de l'effet d'un traitement préventif sur l'évolution de la DAC

De déterminer s'il existe selon les races différents phénotypes

Lors de la première visite une prise de sang sera faite pour une recherche ultérieure de marqueurs potentiels de la maladie.

ANNEXE 2 - FICHE EXAMEN CLINIQUE INDIVIDUEL

<u>Identification</u> N° dossier : Race : Sexe : Âge :	Visite N° :	<u>Mode de vie</u> Lieu de vie : Alimentation : Origine : Autres animaux : Traitements APE : Traitements déjà administrés :	<u>Examen complémentaires</u> Prise de sang : Examen cytologique : Rasage cutané : Vidéo-otoscopie :	<u>Prurit vu par le propriétaire :</u> ☐ oui ☐ non	<u>Lésions</u>  Prurit 0 + ++ +++ Douleur 0 + ++ +++
<u>Résultats des examens complémentaires</u> Bactériologie : Cytologie : Endocrinologie : Mycologie : Rasages : Scotch test : Alopecie Cal / Fissure Croûtes / Scierose Colerette Comédons Croutes Erythème Excoriation Lichenification Masque / tache Mue / Mue / plaies Papule Hypopigmentation Hyperpigmentation Plaque Pustule Squames Ulcère / Erosion				 	

BIBLIOGRAPHIE

- Bae, Jung Min, Yoon Young Choi, Chang Ook Park, Kee Yang Chung, et Kwang Hoon Lee. 2013. « Efficacy of Allergen-Specific Immunotherapy for Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132 (1):110-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.044>.
- Bager, P., J. Wohlfahrt, et T. Westergaard. 2008. « Caesarean Delivery and Risk of Atopy and Allergic Disease: Meta-Analyses ». *Clinical & Experimental Allergy* 38 (4):634-42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x>.
- Barnes, Kathleen C. 2010. « An Update on the Genetics of Atopic Dermatitis: Scratching the Surface in 2009 ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (1):16-29.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.008>.
- Bensignor, Emmanuel, et Emilie Vidémont. 2016. *Guide pratique de dermo-cosmétique vétérinaire*. Med'Com. Paris.
- Berger, DJ., Thomas P. Lewis, Anthea E. Schick, et Richard T. Stone. 2012. « Comparison of Once-Daily versus Twice-Weekly Terbinafine Administration for the Treatment of Canine Malassezia Dermatitis - a Pilot Study: Twice-Weekly Terbinafine for Malassezia ». *Veterinary Dermatology* 23 (5):418-e79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01074.x>.
- Bianchi, Pascale, Jennifer Theunis, Christiane Casas, Cecile Villeneuve, Annalisa Patrizi, Chloe Phulpin, Adeline Bacquey, Daniel Redoulès, Valerie Mengeaud, et Anne-Marie Schmitt. 2016. « Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis ». *Pediatric Dermatology* 33 (2):165-71. <https://doi.org/10.1111/pde.12786>.
- Bieber, Thomas, Angelo M. D'Erme, Cezmi A. Akdis, Claudia Traidl-Hoffmann, Roger Lauener, Georg Schäppi, et Peter Schmid-Grendelmeier. 2017. « Clinical Phenotypes and Endophenotypes of Atopic Dermatitis: Where Are We, and Where Should We Go? » *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139 (4):S58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
- Böhme, Maria, Åke Svensson, Inger Kull, et Carl-Fredrik Wahlgren. 2000. « Hanifin's and Rajka's Minor Criteria for Atopic Dermatitis: Which Do 2-Year-Olds Exhibit? » *Journal of the American Academy of Dermatology* 43 (5):785-92. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.110070>.
- Brunner, Patrick M., Emma Guttman-Yassky, et Donald Y. M. Leung. 2017. « The Immunology of Atopic Dermatitis and Its Reversibility with Broad-Spectrum and Targeted Therapies ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139 (4S):S65-76. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
- Bussmann, C., L. Maintz, J. Hart, J.-P. Allam, S. Vrtala, K.-W. Chen, T. Bieber, et al. 2007. « Clinical Improvement and Immunological Changes in Atopic Dermatitis Patients Undergoing Subcutaneous Immunotherapy with a House Dust Mite Allergoid: A Pilot Study ». *Clinical & Experimental Allergy* 37 (9):1277-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02783.x>.
- Catherine Mack Correa, M., et Judith Nebus. 2012. « Management of Patients with Atopic Dermatitis: The Role of Emollient Therapy ». *Dermatology Research and Practice* 2012:1-15. <https://doi.org/10.1155/2012/836931>.
- Delost, M., et V. Soumelis. 2013. « Rôle de la TSLP dans la dermatite atopique ». *Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie*, n° 226 (octobre):14-17.
- Denguezli, Mohammed. 2005. « La Dermatite atopique ». 2005. <http://www.atlas-dermato.org/atlas/atopiefin.htm>.

- Dermato-info.fr, Comité de rédaction SFD. 2017. « Site grand public de la Société Française de Dermatologie ». 3 septembre 2017. http://dermato-info.fr/article/Les_traitements_par_la_lumiere.
- Diepgen, Thomas L. 2002. « Long-Term Treatment with Cetirizine of Infants with Atopic Dermatitis: A Multi-Country, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (the ETACtm Trial) over 18 Months ». *Pediatric Allergy and Immunology* 13 (4):278-86. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x>.
- Egawa, Gyohei, et Wolfgang Weninger. 2015. « Pathogenesis of Atopic Dermatitis: A Short Review ». Édité par Florent Ginhoux. *Cogent Biology* 1 (1). <https://doi.org/10.1080/23312025.2015.1103459>.
- Eichenfield, Lawrence F., Sheila F. Friedlander, Alan D. Irvine, et Eric L. Simpson, éd. 2016. « New Treatment Paradigms in Atopic Dermatitis: Understanding and Incorporating Recent and Emerging Therapies ». *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 35 (4S):S63-S63. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.016>.
- Eichenfield, Lawrence F., Wynn L. Tom, Timothy G. Berger, Alfons Krol, Amy S. Paller, Kathryn Schwarzenberger, James N. Bergman, et al. 2014. « Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 2. Management and Treatment of Atopic Dermatitis with Topical Therapies ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 71 (1):116-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
- Eichenfield, Lawrence F., Wynn L. Tom, Sarah L. Chamlin, Steven R. Feldman, Jon M. Hanifin, Eric L. Simpson, Timothy G. Berger, et al. 2014. « Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 1. Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 70 (2):338-51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
- Ellero-Simatos, Sandrine. 2013. « L'hypoderme ». <https://biologiedelapeau.fr>. 7 mars 2013. <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35>.
- Favrot, Claude, Monika Linek, Ralf Mueller, Eric Zini, et for the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. 2010. « Development of a Questionnaire to Assess the Impact of Atopic Dermatitis on Health-Related Quality of Life of Affected Dogs and Their Owners ». *Veterinary Dermatology* 21 (1):64-70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00781.x>.
- Favrot, Claude, Jean Steffan, Wolfgang Seewald, et Federicca Picco. 2010. « A Prospective Study on the Clinical Features of Chronic Canine Atopic Dermatitis and Its Diagnosis ». *Veterinary Dermatology* 21 (1):23-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x>.
- for the International Committee on Allergic Diseases of Animals, Thierry Olivry, Douglas J. DeBoer, Claude Favrot, Hilary A. Jackson, Ralf S. Mueller, Tim Nuttall, et Pascal Prélard. 2015. « Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2015 Updated Guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA) ». *BMC Veterinary Research* 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>.
- Gil, Marc, Christophe Vermeulen, et Conrad Hauser. 2003. « Les antileucotriènes sont-ils utiles ? » *Revue Médicale Suisse* (22931).
- Guaguère, Éric, et Pascal Prélard. 2006. *Guide pratique de dermatologie canine*. France: Merial.
- Harvey, Richard G., et William C. Noble. 1994. « A Temporal Study Comparing the Carriage of Staphylococcus Intermedius on Normal Dogs with Atopic Dogs in Clinical Remission ». *Veterinary Dermatology* 5 (1):21-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1994.tb00006.x>.
- Hensel, Patrick, Domenico Santoro, Claude Favrot, Peter Hill, et Craig Griffin. 2015. « Canine Atopic Dermatitis: Detailed Guidelines for Diagnosis and Allergen Identification ». *BMC Veterinary Research* 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>.

- « *Immunosuppresseurs : Les points essentiels ». s.d. Consulté le 22 octobre 2017. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>.
- « Index des RCP ». s.d. Consulté le 26 octobre 2017. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/fiche.aspx?NomMedicament=CYTOPOINT+10+MG+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+CHIENS>.
- Jaeger, K., M. Linek, H.T. Power, S.V. Bettenay, S. Zabel, R.A.W. Rosychuk, et Ralf S. Mueller. 2010. « Breed and Site Predispositions of Dogs with Atopic Dermatitis: A Comparison of Five Locations in Three Continents ». *Veterinary Dermatology* 21 (1):119-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x>.
- Just, J. 2011. « De la dermatite atopique à l'asthme ». *Revue Française d'Allergologie* 51 (7):629-32. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.07.010>.
- Kiriyama, Takashi, Hisashi Sugiura, et Masami Uehara. 2003. « Residual Washing Detergent in Cotton Clothes: A Factor of Winter Deterioration of Dry Skin in Atopic Dermatitis ». *The Journal of Dermatology* 30 (10):708-12.
- Krupa Shankar, Ds, et M Chakravarthi. 2008. « Atopic Patch Testing ». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 74 (5):467. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.44301>.
- Laske, Nora, et Bodo Niggemann. 2004. « Does the Severity of Atopic Dermatitis Correlate with Serum IgE Levels? ». *Pediatric Allergy and Immunology* 15 (1):86-88. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00106.x>.
- Le Lamer, Marina, Laurence Pellerin, Marie Reynier, Laura Cau, Valérie Pendaries, Corinne Leprince, Marie-Claire Méchin, Guy Serre, Carle Paul, et Michel Simon. 2015. « Defects of corneocyte structural proteins and epidermal barrier in atopic dermatitis ». *Biological Chemistry* 396 (11). <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0141>.
- Lebrun-Vignes, B., et O. Chosidow. 2011. « Dermocorticoïdes ». *EMC - Dermatologie* 6 (1):1-12. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(11\)57940-3](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(11)57940-3).
- Linek, Monika, et Claude Favrot. 2010. « Impact of Canine Atopic Dermatitis on the Health-Related Quality of Life of Affected Dogs and Quality of Life of Their Owners: Atopic Dermatitis and Quality of Life ». *Veterinary Dermatology* 21 (5):456-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00899.x>.
- Lund, E. M., P. J. Armstrong, C. A. Kirk, L. M. Kolar, et J. S. Klausner. 1999. « Health Status and Population Characteristics of Dogs and Cats Examined at Private Veterinary Practices in the United States ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214 (9):1336-41.
- Matousek, Jennifer L., Karen L. Campbell, Ibulaimu Kakoma, Philip F. Solter, et David J. Schaeffer. 2003. « Evaluation of the Effect of pH on in Vitro Growth of *Malassezia pachydermatis* ». *Canadian Journal of Veterinary Research* 67 (1):56.
- Meury, S., V. Molitor, M. G. Doherr, P. Roosje, T. Leeb, S. Hobi, S. Wilhelm, et C. Favrot. 2011. « Role of the Environment in the Development of Canine Atopic Dermatitis in Labrador and Golden Retrievers: Canine Atopic Dermatitis and Environment ». *Veterinary Dermatology* 22 (4):327-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x>.
- Meyer, N., R. Viraben, et C. Paul. 2008. « Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie ». *EMC - Dermatologie* 3 (2):1-14. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(08\)41097-X](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(08)41097-X).
- Miller, William H., Craig E. Griffin, Karen L. Campbell, George H. Muller, et Danny W. Scott. 2013. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7th ed. St. Louis, Mo: Elsevier.
- Misery, L. 2006. « Prurit ». *EMC - Dermatologie* 1 (4):1-9. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(06\)44789-0](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(06)44789-0).

- Molkhou, P. 2009. « La dermatite atopique (DA) et l'allergie alimentaire (AA) en 2008 ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 22 (1):5 - 13. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2008.12.001>.
- Noli, Chiara, Silvia Colombo, Luisa Cornegliani, Giovanni Ghibaudo, Paola Persico, Antonella Vercelli, et Mario Galzerano. 2011. « Quality of Life of Dogs with Skin Disease and of Their Owners. Part 2: Administration of a Questionnaire in Various Skin Diseases and Correlation to Efficacy of Therapy: Quality of Life Assessment ». *Veterinary Dermatology* 22 (4):344 - 51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00956.x>.
- Noli, Chiara, Giovanni Minafò, et Mario Galzerano. 2011. « Quality of Life of Dogs with Skin Diseases and Their Owners. Part 1: Development and Validation of a Questionnaire: Quality of Life Assessment ». *Veterinary Dermatology* 22 (4):335 - 43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00954.x>.
- Novak, N., et D. Simon. 2011. « Atopic Dermatitis - from New Pathophysiologic Insights to Individualized Therapy: Individualized Therapy of AD ». *Allergy* 66 (7):830 - 39. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02571.x>.
- Olivry, Thierry, Ralf S. Mueller, et Pascal Prélaud. 2015. « Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (1): Duration of Elimination Diets ». *BMC Veterinary Research* 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0541-3>.
- Olivry, Thierry, Manolis Saridomichelakis, Tim Nuttall, Emmanuel Bensignor, Craig E. Griffin, Peter B. Hill, et the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). 2014. « Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a Simplified Severity Scale for Assessing Skin Lesions of Atopic Dermatitis in Dogs ». *Veterinary Dermatology* 25 (2):77-e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12107>.
- Ownby, Dennis R., et Christine Cole Johnson. 2016. « Dogs, Cats, and Asthma: Will We Ever Really Know the True Risks and Benefits? ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138 (6):1591 - 92. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.021>.
- Picco, F., E. Zini, C. Nett, C. Naegeli, B. Bigler, S. Rüfenacht, P. Roosje, et al. 2008. « A Prospective Study on Canine Atopic Dermatitis and Food-Induced Allergic Dermatitis in Switzerland ». *Veterinary Dermatology* 19 (3):150 - 55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x>.
- Pigatto, Paolo P, Alberto A Martelli, Chiara C Marsili, et Alessandro A Fiocchi. 2010. « Contact Dermatitis in Children ». *Italian Journal of Pediatrics* 36 (1):2. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-2>.
- Plant, Jon D., Kinga Gortel, Marcel Kovalik, Nayak L. Polissar, et Moni B. Neradilek. 2012. « Development and Validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a Scale for the Rapid Scoring of Lesion Severity in Canine Atopic Dermatitis: **Rapid Scoring of Atopic Dermatitis Lesions** ». *Veterinary Dermatology* 23 (6):515-e103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01113.x>.
- Prélaud, Pascal, Noëlle Cochet-Faivre, et Emilie Vidémont-Drevon. 2017. *Dermatite atopique canine*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Prélaud, Pascal, Éric Guaguère, Z Alhaidari, Noëlle Faivre, D Héripet, et A Gayerie. 1998. « Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique » 11 (149):1057 - 64.
- Rancé, F. 2006. « Dermatite atopique et allergie alimentaire chez l'enfant ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 46 (3):148 - 52. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.01.004>.
- Renert-Yuval, Yael, et Emma Guttman-Yassky. 2017. « Systemic Therapies in Atopic Dermatitis: The Pipeline ». *Clinics in Dermatology* 35 (4):387 - 97. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.012>.

- Rerknimitr, Pawinee, Atsushi Otsuka, Chisa Nakashima, et Kenji Kabashima. 2017. « The Etiopathogenesis of Atopic Dermatitis: Barrier Disruption, Immunological Derangement, and Pruritus ». *Inflammation and Regeneration* 37 (1). <https://doi.org/10.1186/s41232-017-0044-7>.
- Rybojad, M. 2013. « Ces signes cliniques sur lesquels nous ne nous sommes pas assez interrogés ». *Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie*, n° 226 (octobre):8-11.
- Sidbury, Robert, Dawn M. Davis, David E. Cohen, Kelly M. Cordoro, Timothy G. Berger, James N. Bergman, Sarah L. Chamlin, et al. 2014. « Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 3. Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 71 (2):327-49. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
- Sidbury, Robert, Wynn L. Tom, James N. Bergman, Kevin D. Cooper, Robert A. Silverman, Timothy G. Berger, Sarah L. Chamlin, et al. 2014. « Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 4. Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 71 (6):1218-33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.038>.
- Simon, Michel, et Marie Reynier. 2016. « L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS ». <https://biologiedelapeau.fr>. 9 avril 2016. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>.
- Simpson, Eric L., Trista M. Berry, Peter A. Brown, et Jon M. Hanifin. 2010. « A Pilot Study of Emollient Therapy for the Primary Prevention of Atopic Dermatitis ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 63 (4):587-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.011>.
- Sullivan, Marguerite, et Nanette B. Silverberg. 2017a. « Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis ». *Clinics in Dermatology* 35 (4):349-53. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.006>.
- « Symptômes et localisations de l'eczéma atopique ». 2009. La Fondation pour la Dermatite Atopique. 10 novembre 2009. <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/leczema-atopique/les-symptomes-de-leczema-atopique>.
- Taïeb, A. 2005. « Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 132 (janvier):35-43. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)86137-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)86137-X).
- Taieb, A. 2008. « Poussées de dermatite atopique : définitions et causes ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 48 (3):192-95. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.01.002>.
- Tarpataki, Noémi, Kinga Pápa, J. Reiczigel, P. Vajdovich, et K. Vörös. 2006. « Prevalence and Features of Canine Atopic Dermatitis in Hungary ». *Acta Veterinaria Hungarica* 54 (3):353-66. <https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.3.6>.
- Tokura, Yoshiki. 2010. « Extrinsic and Intrinsic Types of Atopic Dermatitis ». *Journal of Dermatological Science* 58 (1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.008>.
- Tupker, R. A., J. G. De Monchy, P. J. Coenraads, A. Homan, et J. B. van der Meer. 1996. « Induction of Atopic Dermatitis by Inhalation of House Dust Mite ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97 (5):1064-70.
- Werfel, T., B. Ballmer-Weber, P. A. Eigenmann, B. Niggemann, F. Rancé, K. Turjanmaa, et M. Worm. 2007. « Eczematous Reactions to Food in Atopic Eczema: Position Paper of the EAACI and GA2LEN: Eczematous Reactions to Food in AE ». *Allergy* 62 (7):723-28. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x>.

Willemse, T. 1986. « BSAVA EDUCATION COMMITTEE COMMISSIONED ARTICLE.: Atopic Skin Disease: A Review and a Reconsideration of Diagnostic Criteria ». *Journal of Small Animal Practice* 27 (11):771 - 78. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1986.tb02119.x>.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE ET MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

SUR LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN

NOM et Prénom : PENNAMEN Morgane

La dermatite atopique humaine (DAH) est une dermatose chronique, prurigineuse et inflammatoire d'origine génétique. Elle touche particulièrement l'enfant avant l'âge de 5 ans et disparaît à l'adolescence dans la majorité des cas. La recherche de facteurs favorisants environnementaux et leur éviction permet de limiter les poussées, leur gravité et d'améliorer la qualité de vie des patients. L'étude de la DAH permet de comprendre la pathogénie de la dermatite atopique canine (DAC). Les signes cliniques motivant une consultation apparaissent souvent entre 6 mois et 3 ans. Elle a des conséquences sur la qualité de vie de l'animal mais également sur celle de son propriétaire. Certaines races sont prédisposées et les manifestations cliniques sont souvent dépendantes de la race de l'animal. Le prurit est généralement le motif de consultation lors de cette affection. Comme chez l'homme, le traitement est basé sur la restauration de la barrière cutanée à l'aide de shampooings et d'émollients. Un traitement antiparasitaire externe est de rigueur et la gestion des poussées est réalisée par des traitements topiques et systémiques. La recherche d'allergènes et leur éviction est également une option thérapeutique.

L'objectif de cette étude était de vérifier que les premiers signes cliniques de la DAC peuvent être identifiés chez le chiot âgé de 2 à 4 mois. Pour cela, des chiots ont été recrutés au Service de Médecine préventive du CHUVA (EnvA) et ont été examinés deux fois à 6 mois d'intervalle. L'examen dermatologique a permis de définir trois catégories : (i) chiots présentant une dermatite atopique, (ii) chiots dont l'examen est douteux et (iii) chiots ne présentant pas de lésions compatibles avec une dermatite atopique. Lorsque les chiots sont revus 6 mois plus tard, le même examen dermatologique a été effectué avec le même classement. Sur les 15 chiens recrutés, 4 ont présenté un diagnostic positif de DAC au recrutement et ont été confirmés au contrôle, 5 autres étaient douteux au recrutement et sont devenus positifs lors du contrôle. Trois chiens parmi 6 initialement négatifs au recrutement ont présenté un diagnostic positif pour la DAC au contrôle. L'effectif est petit, toutefois il conforte l'hypothèse selon laquelle un diagnostic précoce de DAC peut être fait. Cela présente un intérêt majeur dans la prise en charge de la dermatite atopique et l'information du propriétaire.

Mots-clés : DERMATOLOGIE - DERMATITE ATOPIQUE - ECZEMA - SIGNE CLINIQUE - DIAGNOSTIC - TRAITEMENT - MEDECINE HUMAINE - MEDECINE VETERINAIRE - HOMME - CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr Jacques Guillot

Co-directeur : Dr Noëlle Cochet-Faivre

Assesseur : Dr Caroline Gilbert

EARLY DIAGNOSIS OF ATOPIC DERMATITIS IN DOGS: PRELIMINARY STUDY AND UPDATE OF CURRENT KNOWLEDGE OF ATOPIC DERMATITIS IN HUMANS AND DOGS

SURNAME: PENNAMEN

Given name: Morgane

In humans, atopic dermatitis (AD) is a chronic, pruritic inflammatory disease of the skin with a genetic predisposition. The disease is characterized by the disruption of the skin barrier function perpetuated by a vicious cycle called "outside-inside-outside" theory. The treatment is based on administration of emollient and proactive dermocorticoids to recover the skin barrier and maintain good quality remission. The identification of environmental factors and their control can limit crisis and their severity and improve the quality of life of the patient. The study of AD enabled to understand the pathogenesis of canine atopic dermatitis (CAD). The clinical signs that motivate a consultation often appear between 6 months and 3 years old. Atopic dermatitis in dogs has consequences on the quality of life of both the animal and its owner. Some canine breeds are predisposed to develop the disease. Pruritus is usually the reason for the consultation. As in humans, the treatment is based on restoring the skin barrier by using shampoos and emollients. External antiparasitic treatment is necessary and crisis management is based on topical and systemic treatments. The detection of allergens and their removal is also a therapeutic option.

The objective of the present study was to assess whether clinical signs can be identified in puppies aged from 2 to 4 months. Puppies were recruited from the Department of Preventive Medicine at CHUVA and were examined twice at 6 months intervals. The dermatological examination classified the animals as: (i) puppies with atopic dermatitis, (ii) puppies whose examination was doubtful and (iii) puppies without lesions compatible with atopic dermatitis. When the puppies were examined 6 months later, the same dermatological examination was performed with the same classification. Out of the 15 dogs, 4 presented a positive diagnosis of atopic dermatitis at recruitment and were confirmed at the control, and 5 others were doubtful at recruitment and became positive during the control. Three out of six dogs initially negative at recruitment presented a positive diagnosis for atopic dermatitis at control. The number of animals was small, but it supported the hypothesis that an early diagnosis of atopic dermatitis could be made. This preliminary result is of major interest in the management of atopic dermatitis and information of the owner.

Keywords: DERMATOLOGY - ATOPIC DERMATITIS - ECZEMA - CLINICAL SIGN - DIAGNOSIS - TREATMENT - HUMAN MEDICINE - VETERINARY MEDICINE - MAN - DOG

Jury:

President: Pr.

Director: Pr Jacques Guillot

Co-director : Dr Noëlle Cochet-Faivre

Assessor: Dr Caroline Gilbert