

LE PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN : SYNTHESE DES DONNEES ACTUELLES ET ETUDE RETROSPECTIVE DE 10 CAS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Christelle, Michèle, Odette DUCHEMIN

Née, le 24 février 1978 à VILLENEUVE-SAINT-GEORGES (Val-de-Marne)

Directeur de thèse : Mademoiselle le Docteur Marie-Christine CADIERGUES

JURY

PRESIDENT :

M. Jean-Louis BONAFE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

Mlle Marie-Christine CADIERGUES

M. Michel FRANC

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Jean-Louis BONAFE,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier,
Dermatologie.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE,

Mademoiselle le Docteur Marie-Christine CADIERGUES,
Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Dermatologie.

Qui nous a encadré dans l'élaboration de ce travail et a éveillé en nous le goût pour de la dermatologie.
En témoignage de notre profonde estime et de nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Michel FRANC,
Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Parasitologie et Maladies Parasitaires.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Sincères remerciements.

A mes parents, merci pour votre soutien et votre confiance, merci d'être toujours là quand j'ai besoin de vous.

A ma marraine, qui a toujours cru en moi.

A toute ma famille et à ma famille adoptive du Portugal.

A Cécile, mon amie de toujours, pour toute notre jeunesse passée ensemble et surtout pour tout ce qui reste à venir.

A Céline, Hélène, Anouk et Laëtitia, pour toutes nos années d'école et pour tout ce qui reste à venir également.

A mes compagnons à quatre pattes, Ringo, Jazz et Funny qui m'ont accompagnée tout au long de mes années d'école sans jamais se plaindre de mon caractère.

Remerciements pour leur contribution à l'étude des cas à:

Monsieur le Professeur Maxence DELVERDIER
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
Histologie, Anatomie pathologique.

Mademoiselle le Docteur Marie LARCHER
Ancienne chargée de consultations.
Dermatologie.

Monsieur le Docteur Cédric PETIT
Chargé de consultations.
Dermatologie.

TABLE DES MATIERES

Introduction

23

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

25

I- LE PEMPHIGUS FOLIACE : UNE AFFECTION AUTO-IMMUNE TOUCHANT L'EPIDERME

25

I- 1- STRUCTURE DE L'EPIDERME

25

I- 1- 1- Les différentes couches de l'épiderme

25

I- 1- 2- Les différentes cellules de l'épiderme

28

I- 1- 2- 1- Les kératinocytes

28

I- 1- 2- 2- Les cellules de Langerhans

28

I- 1- 2- 3- Les mélanocytes

28

I- 1- 2- 4- Les cellules de Merckel

28

I- 1- 3- Les desmosomes et les molécules d'adhésion

29

I- 1- 3- 1- Le desmosome en microscopie électronique

29

I- 1- 3- 2- Ultrastructure du desmosome et molécules d'adhésion interkératinocytaires

29

I- 2- CONCEPTS DE BASE DE L'AUTO-IMMUNITE

30

I- 2- 1- Notion de tolérance

30

I- 2- 2- L'auto-immunisation

30

I- 2- 3- La formation des auto-anticorps

30

I- 3- ETIOPATHOGENIE DU PEMPHIGUS FOLIACE

36

I- 3- 1- Etiologie du pemphigus foliacé

36

I- 3- 2- Acantholyse et formation des lésions, pathogénie du pemphigus foliacé	36
I- 3- 3- Classification du pemphigus foliacé dans le complexe pemphigus	38

II- ETUDE CLINIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

II- 1- EPIDEMIOLOGIE	41
II- 1- 1- La prévalence	41
II- 1- 2- La race	41
II- 1- 3- L'âge	42
II- 1- 4- Le sexe	42
<u>II- 2- SIGNES CLINIQUES</u>	42
II- 2- 1- Description des lésions	42
<i>II- 2- 1- 1- Les lésions primaires</i>	42
<i>II- 2- 1- 2- Les lésions secondaires</i>	43
<i>II- 2- 1- 3- le signe de Nicholsky</i>	43
<i>II- 2- 1- 4- Les lésions des coussinets et de la truffe</i>	43
II- 2- 2- Répartition des lésions	44
<i>II- 2- 2- 1- Localisation initiale</i>	44
<i>II- 2- 2- 2- Evolution de la localisation</i>	49
<i>II- 2- 2- 3- Cas particulier : atteinte exclusive des coussinets</i>	49
II- 2- 3- Autres signes cutanés	49
<i>II- 2- 3- 1- Le prurit</i>	49
<i>II- 2- 3- 2- L'atteinte des griffes</i>	49
II- 2- 4- Signes cliniques généraux	50

III- LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

53

III- 1- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN 53

- III- 1- 1- Lors des affections pustuleuses ou squamo-croûteuses multifocales ou généralisées 53
- III- 1- 2- Lors d'atteinte exclusive des coussinets 56
- III- 1- 3- Lors d'atteinte de la truffe 57

III- 2- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES 58

- III- 2- 1- La cytologie 58
 - III- 2- 2- 1- Les différentes méthodes* 58
 - III- 2- 2- 2- Résultats et interprétation* 58
- III- 2- 2- Modifications hématologiques et biochimiques 59
- III- 2- 3- L'analyse histologique 59
 - III- 2- 3- 1- La biopsie cutanée* 59
 - III- 2- 3- 2- Les éléments histopathologiques du pemphigus foliacé* 60
 - III- 2- 3- 3- Les éléments permettant un diagnostic différentiel* 61
 - III- 2- 3- 4- Les résultats de l'analyse histopathologique* 61
- III- 2- 3- Les examens immunopathologiques 62
 - III- 2- 4- 1- L'immunofluorescence directe* 62
 - III- 2- 4- 2- L'immunopéroxydase* 63
 - III- 2- 4- 3- L'immunofluorescence indirecte* 65

III- 3- PRONOSTIC 65

IV- LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS FOLIACE

67

IV- 1- LES GLUCOCORTICOIDES 67

- IV- 1- 1- Nature et mode d'action 67
- IV- 1- 2- Utilisation clinique 67
- IV- 1- 3- Toxicité et effets secondaires 68
- IV- 1- 4- Surveillance clinique 68

<u>IV- 2- LES MOLECULES CYTOTOXIQUES</u>	69
IV- 2- 1- Les agents alkylants	69
<i>IV- 2- 1- 1- Mode d'action</i>	69
<i>IV- 2- 1- 2- Le cyclophosphamide</i>	69
<i>IV- 2- 1- 3- Le chlorambucyl</i>	70
IV- 2- 2- Les thiopurines	71
<u>IV- 3- LA CHRYSOTHERAPIE</u>	72
IV- 3- 1- Nature et mode d'action	72
IV- 3- 2- Utilisation clinique	72
IV- 3- 3- Toxicité et effets secondaires	72
IV- 3- 4- Surveillance clinique	73
<u>IV- 4- LES AUTRES MOLECULES</u>	73
IV- 4- 1- La ciclosporine	73
IV- 4- 2- La tétracycline et le niacinamide	73
IV- 4- 3- La dapsone	74
IV- 3- 4- La vitamine E	74
<u>IV- 5- LE TRAITEMENT ADJUVANT</u>	74
<u>IV- 6- LES RESULTATS DU TRAITEMENT</u>	75
<u>IV- 7- PROTOCOLE DE TRAITEMENT</u>	75

CHAPITRE II : LE PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN :
ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS PRESENTES A LA
CONSULTATION DE DERMATOLOGIE DE L'ECOLE
NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

I- DESCRIPTION DES CAS

79

II- ETUDE SYNTHETIQUE

86

II-1- EPIDEMIOLOGIE

86

II- 1- 1- La prévalence

86

II- 1- 2- La race

86

II- 1- 3- Le sexe

87

II- 1- 4- L'âge

87

II- 2- LA CLINIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE

87

II-2- 1- Motifs de consultation et anamnèse

87

II- 2- 1- 1- Les motifs de consultation

87

II- 2- 1- 2- Les commémoratifs

88

II- 2- 2- Description des lésions

88

II- 2- 3- Localisation des lésions

89

II- 2- 3- 1- Localisation initiale des lésions

89

II- 2- 3- 2- Evolution de la localisation des lésions

90

II- 2- 4- Les autres signes cutanés

90

II- 2- 5- Les signes cliniques généraux associés

90

II- 3- LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

91

II- 3- 1- Le diagnostic différentiel du pemphigus foliacé

91

II- 3- 2- Les examens complémentaires mis en œuvre

91

II- 3- 2- 1- La cytologie

91

II- 3- 2- 2- L'examen hémato-biochimique

91

II- 3- 2- 3- L'analyse histopathologique

91

II- 3- 2- 4- L'immunopathologie

92

II- 4- LE TRAITEMENT MIS EN PLACE

92

II- 4- 1- Le traitement immunomodulateur	92
II- 4- 2- Le traitement adjuvant	93

II- 5- LES RESULTATS DE LA THERAPIE ET LE SUIVI DES CAS 93

CHAPITRE III: DISCUSSION

97

III- 1- A PROPOS DES CAS DE NOTRE ETUDE 97

III- 2- A PROPOS DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE NOTRE ETUDE 97

III- 2- 1- La prévalence	97
III- 2- 2- La race, le sexe et l'âge	97

III- 3- A PROPOS DE LA CLINIQUE 98

III- 4- A PROPOS DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES 98

III- 4- 1- La cytologie	98
III- 4- 2- L'analyse histopathologique	98
III- 4- 3- L'immunopathologie	99

III- 5- A PROPOS DU TRAITEMENT MIS EN PLACE ET ET DES RESULTATS OBTENUS 99

III- 5- 1- Le protocole de traitement	99
III- 5- 2- Le coût du traitement	99
III- 5- 3- Le suivi	100

CONCLUSION 101

BIBLIOGRAPHIE 103

ANNEXES 111

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

- **Figure 1** : Structure de l'épiderme des carnivores domestiques 27
- **Figure 2** : Structure du desmosome 29
- **Figure 3** : Représentation schématique de la structure d'un desmosome 30
- **Figure 4** : Mécanisme d'apparition des lésions liées aux auto-anticorps 31
- **Figure 5** : Situation normale lors d'une réponse immunitaire 33
- **Figure 6** : Auto-immunisation par rupture de tolérance à la suite de la modification d'un auto-antigène 33
- **Figure 7** : Auto-immunisation par rupture de tolérance en raison de l'existence de déterminants antigéniques communs entre un auto-antigène et un exo-antigène 35
- **Figure 8** : Hypothèses pathogéniques de l'acantholyse 37
- **Figure 9** : Proposition de classification des pemphigus 38
- **Figure 10a** : Silhouette représentant la localisation initiale des lésions de pemphigus foliacé chez le chien 51
- **Figure 10b** : Silhouette représentant la localisation des lésions de pemphigus foliacé en phase d'évolution chez le chien 51
- **Figure 11** : Exemple de protocole de traitement selon E. Bensignor 76

PHOTOGRAPHIES

- **Photographie 1** : Atteinte de la zone péri-anale 45
- **Photographie 2** : Pustule localisée à la face interne du pavillon auriculaire 45
- **Photographie 3** : Atteinte du poitrail, lésions arciformes, érythémateuses et croûteuses 45
- **Photographie 4** : Pustule venant d'éclater 45
- **Photographie 5** : Atteinte du chanfrein 45
- **Photographie 6** : Lésion localisée à la face interne d'un membre postérieur : alopecie érythémateuse 45
- **Photographie 7** : Face abdominale : érythrodermie 47
- **Photographie 8** : Atteinte des coussinets 47
- **Photographie 9** : Atteinte du chanfrein et légère blépharite 47
- **Photographie 10** : Examen microscopique du contenu d'une pustule après coloration Au (grossissement x 1000) 47
- **Photographie 11** : Dermatite pustuleuse intra-épidermique (hémalum-éosine x 100) 47
- **Photographie 12** : Acantholyse avec polynucléaires neutrophiles peu altérés et Acanthocytes (hémalum-éosine x 400) 47

TABLEAUX

- **Tableau 1** : Diagnostic différentiel des lésions des coussinets chez le chien **56**
- **Tableau 2** : Diagnostic différentiel des lésions de la truffe chez le chien **57**
- **Tableau 3** : Résultats de l'immunopéroxydase et de l'immunofluorescence directe chez 4 chiens atteints de pemphigus foliacé **64**

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, l'attrait pour la dermatologie vétérinaire est de plus en plus important car elle représente un pourcentage élevé des consultations dans une clientèle courante et qu'elle est rentrée dans l'ère de la spécialisation. Parmi l'ensemble des dermatoses touchant le chien, il existe une catégorie de dermatoses dont la fréquence globale reste faible et qui fait souvent l'objet de cas référés : les dermatoses dites « auto-immunes ». Le pemphigus foliacé est une de ces dermatoses.

Son étude chez le chien nous a intéressé car d'un point de vue clinique, il peut être spectaculaire et peut se manifester par un large panel de lésions différentes et d'un point de vue immunologique, l'auto-immunité est un processus physio-pathologique passionnant pour lequel il demeure encore beaucoup d'incertitudes.

Cette étude comporte plusieurs parties :

- la première est une synthèse bibliographique des données actuelles concernant le pemphigus foliacé chez le chien,
- la seconde est une étude rétrospective sur 10 cas présentés et suivis à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre janvier 1998 et juin 2003,
- la troisième partie, enfin, est une discussion comparant les points forts de notre étude rétrospective aux données actuelles.

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

I- LE PEMPHIGUS FOLIACE : UNE AFFECTION AUTO-IMMUNE TOUCHANT L' EPIDERME

Le nom pemphigus vient du grec $\delta\alpha\iota\omicron\epsilon\acute{\iota}$ (nom), $\delta\alpha\iota\omicron\epsilon\acute{\alpha}\iota\delta$ (g énal) et signifie souffle (pour le nom) ou ce qui est produit ou gonflé par un souffle (pour le génital), ce qui correspond plus précisément à une pustule selon Galien et à une goutte d'eau ou de sang selon Eschyle.

I- 1- STRUCTURE DE L'EPIDERME

L'épiderme est un épithélium Malpighien (stratifié) kératinisant composé de différents types cellulaires. La majorité des cellules épidermiques est représentée par les kératinocytes (85 à 90 % de la population cellulaire).

Il produit une couche cornée à la surface de la peau qui protège l'organisme contre les agressions physico-chimiques et biologiques (40).

I- 1- 1- Les différentes couches de l'épiderme

Les cellules sont agencées en couches superposées qui sont, de la profondeur vers la surface :

- la couche basale ou couche germinative ou *stratum basale*, comprenant une rangée unique de cellules (kératinocytes, cellules de Merckel et mélanocytes). Les kératinocytes sont plutôt cubiques ou cylindriques et disposés sur la membrane basale sous-jacente. Leur noyau est basophile et relativement volumineux. Cette couche est le siège de mitoses,
- la couche épineuse ou couche de Malpighi ou *stratum spinosum*, composée des cellules filles de la couche basale, comporte entre 5 et 10 assises cellulaires. Les kératinocytes sont polyédriques et leur cytoplasme plutôt éosinophile,

- la couche granuleuse ou *stratum granulosum* est constituée de 1 à 3 assises cellulaires. Les kératinocytes, en train de mourir, deviennent très aplatis et contiennent de volumineuses granulations basophiles qui sont les grains de kératohyaline,
- la couche claire ou *stratum lucidum* est constituée de cellules mortes, aplaties et complètement kératinisées. Chez le chien, cette couche est présente uniquement sur les coussinets plantaires,
- la dernière couche, la couche cornée ou *stratum corneum* est composée de 5 à 10 assises de cellules appelées cornéocytes. Ces cornéocytes sont des kératinocytes complètement kératinisés, très aplatis, qui desquament à la surface en permanence (figure 1).

Les kératinocytes sont ancrés les uns aux autres par des structures d'attache spécialisées : les desmosomes (40, 70).

Remarques : - au niveau des coussinets plantaires, la couche cornée est beaucoup plus épaisse, la couche claire est présente et la couche basale contient une quantité abondante de pigment par rapport aux zones velues,

- au niveau de la truffe, l'épiderme est également plus épais qu'au niveau des zones velues et seulement 3 couches sont présentes : la couche basale, la couche épineuse et la couche cornée. Les granules de pigments sont également plus nombreux (69).

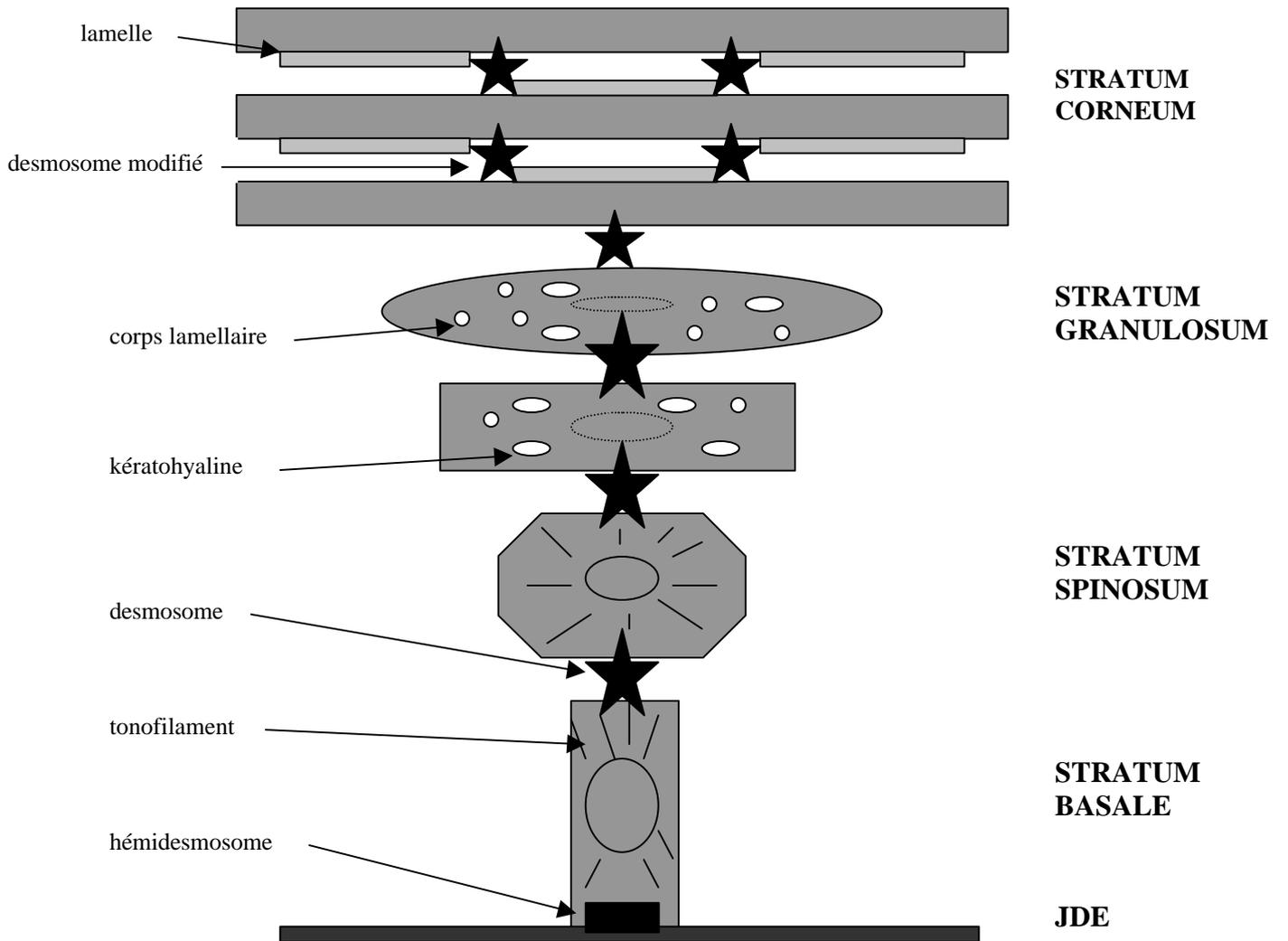


Figure 1 : Structure de l'épiderme des carnivores domestiques (8)

I- 1-2- Les différentes cellules de l'épiderme

I- 1- 2- 1- Les kératinocytes

Comme vu précédemment, ces cellules sont présentes dans toutes les couches de l'épiderme et appartiennent en fait à une même lignée cellulaire. Elles sont issues de l'assise germinative et migrent en surface en 21 jours chez le chien pour former la couche cornée (4).

Outre l'élaboration de kératine et de lipides de surface à activité bactériostatique et fongistatique, les kératinocytes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. Ils sont capables de produire des cytokines et des facteurs de croissance. Ils peuvent synthétiser différentes interleukines comme l'IL1, l'IL3, l'IL6, l'IL7, l'IL8, l'IL10, l'IL15 et donc des cytokines jouant un rôle de suppression de la réponse immunitaire comme l'IL10 et des facteurs chimiotactiques comme l'IL8.

Dans les conditions physiologiques, ils produisent peu de cytokines mais lors d'activation par un stimulus, la production devient importante et ils peuvent induire l'attraction de lymphocytes et de polynucléaires (65, 76).

Ils expriment également l'antigène du CMH II et sont capables de phagocytose (69).

Au sein des kératinocytes, il existe d'autres populations cellulaires en quantité moindre avec des fonctions propres.

I- 1- 2- 2- Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans constituent seulement 2 à 4 % de la population cellulaire de l'épiderme. Elles ont une origine médullaire et sont dérivées des cellules du type monocyte (68). Elles ont essentiellement un rôle de protection immunologique et sont les principales cellules présentatrices de l'antigène. Elles expriment au niveau de leur membrane plasmique les antigènes de classe I et II et les molécules CD4, CD1a, C3. Au microscope électronique, elles sont reconnues grâce à leurs dendrites et à une structure cytoplasmique particulière : le granule de Birbeck, souvent absent chez le chien (65, 76).

I- 1- 2- 3- Les mélanocytes

Ce sont des cellules présentant de longs prolongements qui sont localisées dans l'assise profonde de l'épiderme. Elles sont issues des crêtes neurales. Leur rôle principal est la production de mélanine. Par la synthèse de celle-ci et son transfert aux kératinocytes environnants, ces cellules protègent tous les noyaux cellulaires des rayons ultraviolets du soleil (70).

I- 1- 2- 4- Les cellules de Merkel

C'est le dernier type cellulaire rencontré dans l'épiderme. Ces cellules appartiennent au système neuro-endocrinien diffus. Elles sont localisées au sein de la couche basale. Elles pourraient jouer un rôle de mécanorécepteur ainsi qu'un rôle dans la régulation de la prolifération kératinocytaire (70).

I- 1- 3- Les desmosomes et les molécules d'adhésion

Les kératinocytes sont cohésifs entre eux par des structures d'attache spécialisées : les desmosomes.

I- 1- 3- 1- Le desmosome en microscopie électronique

Chaque desmosome comporte deux plaques denses intracytoplasmiques apposées à la face interne de la membrane plasmique de deux kératinocytes voisins. L'espace étroit entre les deux membranes plasmiques correspond au glycocalyx.

Les plaques servent d'ancrage pour les tonofilaments de kératine qui, d'un côté à l'autre de la cellule constituent une charpente structurale interne (40) (figure 2).

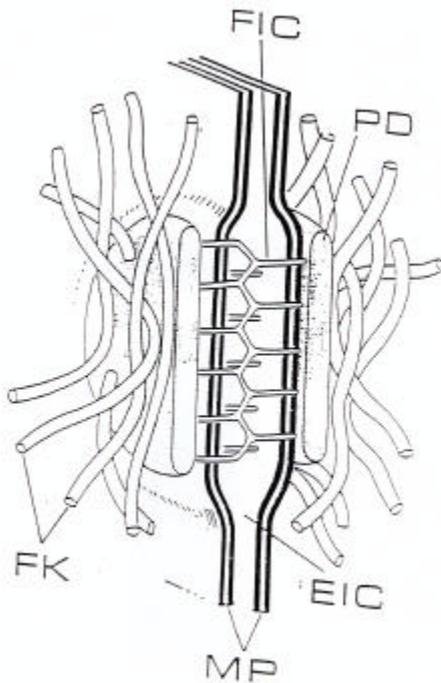


Figure 2 : structure du desmosome

FIC : fibres inter-cellulaires
PD : plaque desmosomiale
EIC : espace inter-cellulaire
MP : membrane plasmique
FK : fibres de kératine

I- 1- 3- 2- Ultrastructure du desmosome et molécules d'adhésion interkératinocytaires

La composition biochimique du desmosome est complexe. Ils sont constitués de différentes protéines transmembranaires appartenant à la super-famille des cadhérines et de protéines cytoplasmiques constituant les plaques denses (40).

Les protéines transmembranaires sont les desmoglénines et les desmocollines. Dans le milieu extracellulaire, leur portion est constituée de 5 domaines dont la structure est très conservée. Le maintien des liaisons formées entre elles dépend de la présence de calcium dans le milieu extracellulaire car elles sont calcium-dépendantes et en l'absence de celui-ci, leur conformation est modifiée et elles sont rapidement dégradées par des enzymes protéolytiques.

Dans le cytoplasme des kératinocytes, elles sont liées à des caténines qui assurent la liaison avec les protéines du cytosquelette (actine et microtubules).

La fonction des cadhérines est régulée par l'association avec les caténines et le cytosquelette (72).

Les protéines constitutives des plaques intracellulaires sont des desmoplakines, envoplakines, périplakines et plakoglobines (figure 3).

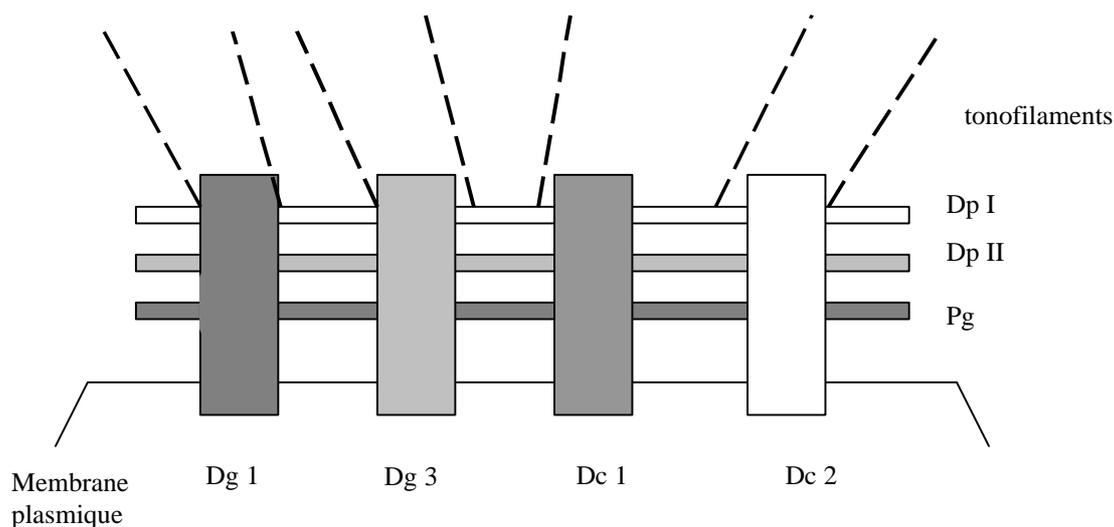


Figure 3 : Représentation schématique de la structure d'un desmosome (8)
(Dc : desmocolline, Dg : desmogléine, Dp : desmoplakine, Pg : plakoglobine)

Au cours de la maturation des kératinocytes et donc au cours de leur progression vers la surface de la peau, les desmosomes subissent des modifications importantes. Ainsi, leur nombre augmente progressivement vers la surface et leur composition change également en fonction des couches. La desmogléine 3 est exprimée préférentiellement au niveau des assises cellulaires profondes alors que la desmogléine 1 est exprimée préférentiellement au niveau des assises cellulaires les plus superficielles. Au niveau de la couche cornée, les desmosomes ou cornéodesmosomes expriment la cornéodesmosine (40).

Des études récentes ont montré que l'antigène du pemphigus foliacé chez l'homme est une protéine transmembranaire des desmosomes des kératinocytes : la desmogléine 1. Celle-ci a un poids moléculaire compris entre 150 et 160 kDa selon les auteurs (22, 36, 37, 59, 69, 70). D'autres études ont ensuite suggéré que le pemphigus foliacé canin serait immunologiquement similaire à celui de l'homme car par différentes méthodes d'étude, les auto-anticorps de chiens atteints de pemphigus foliacé reconnaissent dans la majorité des cas une molécule de poids moléculaire voisine de 160 kDa issue de kératinocytes de chien (36, 37).

I- 2- CONCEPTS DE BASE SUR L'AUTO-IMMUNITE

I- 2- 1- Notion de tolérance

Le système immunitaire est une organisation complexe de cellules et de molécules spécifiques désignées pour distinguer le soi du non-soi (77). La tolérance est le mécanisme par lequel le système immunitaire d'un organisme contrôle les réactions possibles contre ses propres constituants (64).

I- 2- 2- L'auto-immunisation

L'auto-immunisation est une réaction immunologique de l'organisme dirigée contre ses propres constituants. Deux types d'auto-immunité sont distingués : la première est non pathologique voire physiologique, c'est l'auto-réactivité et la seconde est pathologique et provoque des lésions cliniques ou des troubles fonctionnels : c'est l'auto-agressivité.

L'auto-agressivité est responsable des maladies auto-immunes alors que l'auto-réactivité est souvent à l'origine de phénomènes de régulation de la réponse immune.

L'auto-immunisation peut être humorale (avec synthèse d'auto-anticorps) et / ou cellulaire (avec les lymphocytes T auto-réactifs). A l'état normal, différents mécanismes préviennent l'apparition des auto-anticorps ou des lymphocytes auto-réactifs dans l'organisme. Ces mécanismes peuvent être une délétion clonale des lymphocytes auto-agressifs ou des cellules suppressives qui inhibent les fonctions des anticorps ou des cellules auto-réactives.

Dans certains cas, les phénomènes de régulation peuvent être dépassés et les auto-anticorps synthétisés peuvent avoir un rôle pathogène. Ce rôle pathogène peut être direct ou indirect (figure 4) (8).

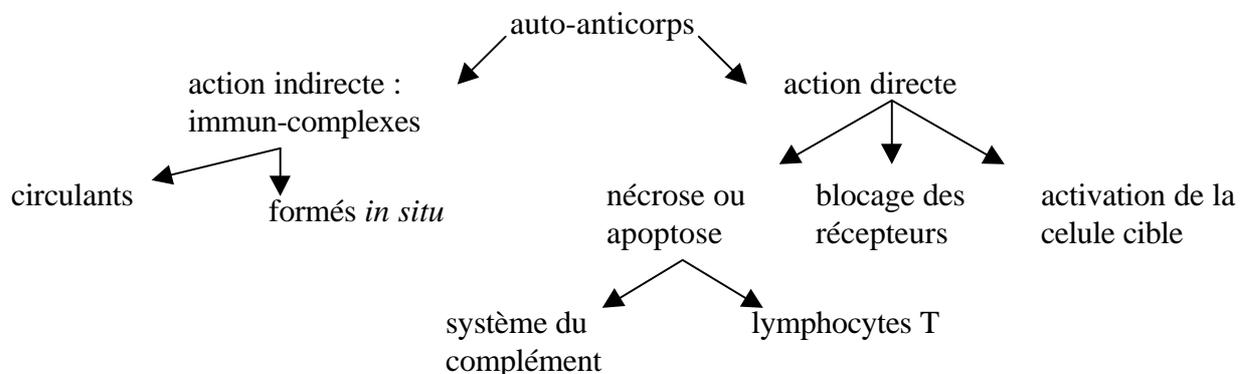


Figure 4 : Mécanisme d'apparition des lésions liées aux auto-anticorps (8)

I- 2- 3- Formation des auto-anticorps (21)

Le système immunitaire peut répondre à chaque antigène qui lui est présenté. Cet antigène peut être un agent pathogène (bactéries ou virus), un agent chimique, un médicament, une greffe de tissu ou une protéine (endogène ou exogène).

Il existe deux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B synthétisent des anticorps qui sont des immunoglobulines. La surface de chaque lymphocyte B comporte une immunoglobuline membranaire de même spécificité que celle produite par la cellule. Chaque clone de lymphocyte B exprime une spécificité différente et donc répond à un antigène unique.

Les lymphocytes T sont de deux types : les lymphocytes T auxiliaires qui sont au centre de la reconnaissance initiale de l'antigène et les lymphocytes T suppresseurs qui contrôlent la réponse immunitaire. Ils possèdent également des récepteurs membranaires ; ces récepteurs ne sont pas des immunoglobulines mais possèdent un domaine de structure identique à ces dernières. Comme pour les lymphocytes B, chaque clone de lymphocytes T exprime une seule spécificité.

Le développement des clones de lymphocytes B et T est un événement fortuit car la création des récepteurs antigéniques des cellules est indépendante de l'antigène et survient pendant le développement des cellules B et T en l'absence d'antigène exogène. La conséquence de ce répertoire est que, outre la génération de clones de lymphocytes B et T avec des récepteurs antigéniques reconnaissant les antigènes étrangers, il y a formation de clones reconnaissant les antigènes des cellules hôtes. Ces clones sont appelés clones auto-réactifs (21). Comme cela a été vu précédemment, des mécanismes régulent l'expansion de ces clones mais, parfois, ils sont dépassés et une maladie auto-immune se développe (figure 5) (61).

L'origine de ces dérégulations reste inconnue mais différentes hypothèses ont été avancées. Nous nous sommes limités aux hypothèses envisagées dans l'apparition du pemphigus foliacé.

- la modification antigénique (24, 59, 61) :

Certains auto-antigènes peuvent être modifiés par la fixation passive d'exo-antigènes (virus, antigène parasitaire, molécule médicamenteuse, enzyme). Le résultat est que de nouveaux déterminants antigéniques sont produits et sont alors inconnus des lymphocytes T suppresseurs qui n'envoient plus de message de suppression aux lymphocytes B (figure 6).

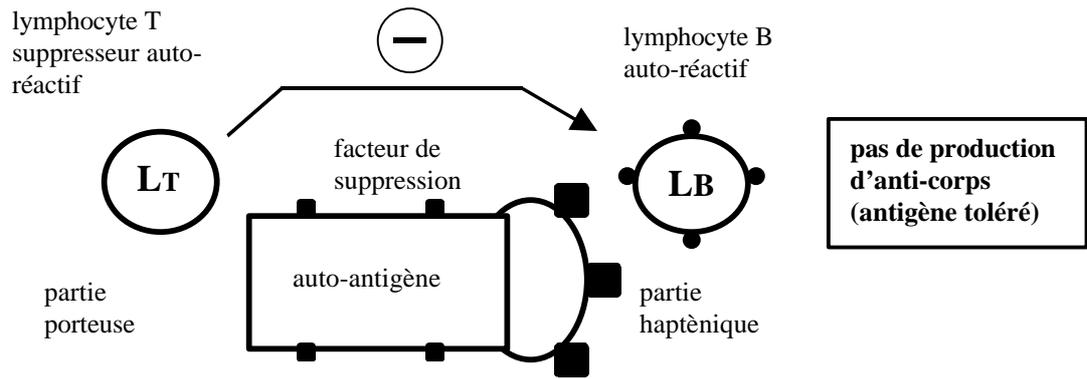


Figure 5 : Situation normale lors d'une réponse immunitaire (61)

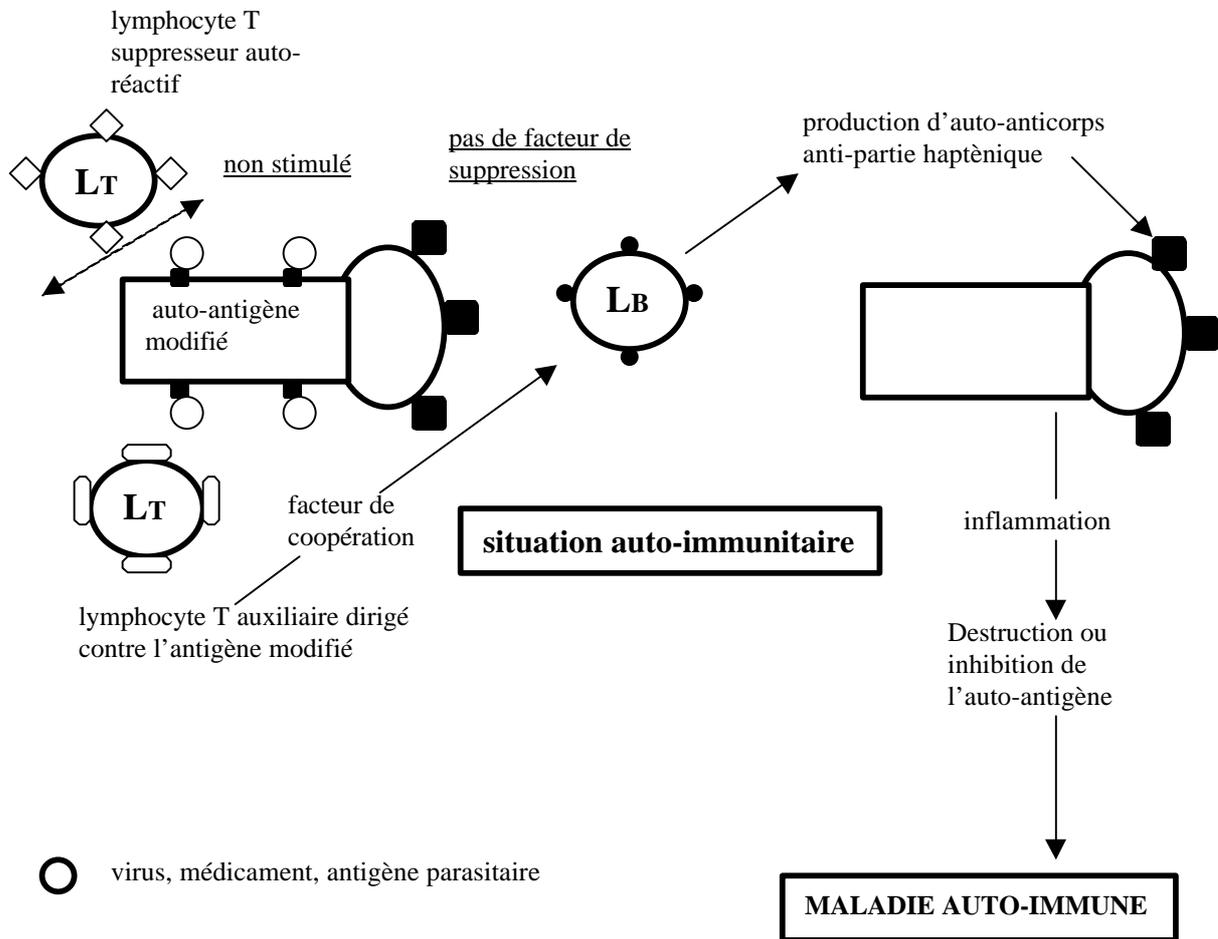


Figure 6 : Auto-immunisation par rupture de tolérance à la suite de la modification d'un auto-antigène (61)

- les réactions antigéniques croisées (24, 61) :

Certains exo-antigènes (bactéries, virus, protéines) peuvent présenter des déterminants antigéniques identiques à ceux des auto-anticorps reconnus par les clones auto-réactifs de lymphocytes B et T auxiliaires mais différents de ceux des lymphocytes T suppresseurs auto-réactifs qui n'interviennent alors pas (figure 7).

- l'activation polyclonale des cellules B (21) :

Les clones de lymphocytes B peuvent être stimulés de manière non spécifique par un pathogène, il en est de même pour les clones auto-réactifs qui peuvent alors synthétiser des auto-anticorps.

- le dysfonctionnement des lymphocytes T suppresseurs : (25, 61) :

Des réponses auto-immunes sont présentes chez des individus normaux mais dans une faible étendue. Ces réponses immunes sont normalement surveillées par les lymphocytes T suppresseurs qui agissent de manière antagoniste avec les lymphocytes T auxiliaires. Dans de nombreuses maladies auto-immunes, le fonctionnement des lymphocytes T suppresseurs est anormal. Une perte globale ou partielle de la capacité de suppression est incriminée. Les réponses immunitaires aberrantes ne sont alors plus surveillées jusqu'à en devenir pathogènes.

- l'évitement des cellules T suppressives (21) :

Les lymphocytes T suppresseurs sont évités quand la présence d'un agent exogène à la surface de la cellule induit une réponse immunitaire non seulement contre l'antigène exogène mais aussi contre le récepteur cellulaire. Les maladies auto-immunes médico-induites sont fréquemment causées de cette façon.

Plusieurs auteurs décrivent une forme clinique particulière de pemphigus foliacé : le pemphigus foliacé médicamenteux (8, 77) et plusieurs cas ont été décrits chez le chien (2, 54) et chez l'homme (31). Un cas notamment a été décrit chez un chien suite à l'administration de la combinaison sulfamide-triméthoprim (54). Chez l'homme, les médicaments possédant un groupement thiol (-SH) sont fortement incriminés (8, 31).

- la perturbation du réseau anti-idiotype (61) :

C'est un réseau d'anticorps anti-idiotypes qui concourt, par une élimination rapide des anticorps synthétisés lors d'une réaction immunitaire normale, à la régulation négative de cette synthèse. La diminution de son efficacité pourrait représenter une cause d'échappement d'un clone producteur d'auto-anticorps.

- maladie du système lymphoréticulaire (24, 59) :

Des tumeurs ou d'autres maladies du système réticulo-histiocytaire peuvent être à l'origine de la synthèse d'auto-anticorps.

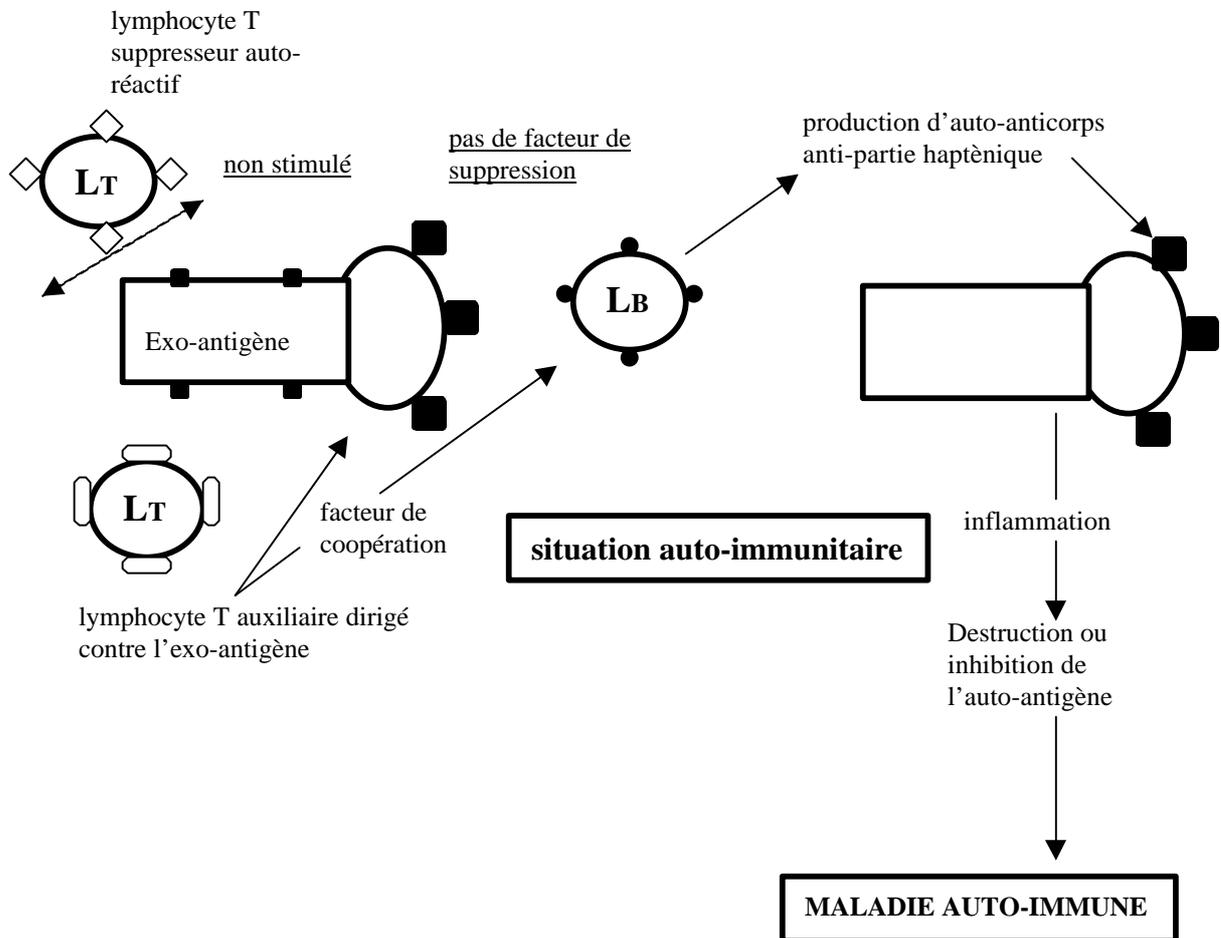


Figure 7 : Auto-immunisation par rupture de tolérance en raison de l'existence de déterminants antigéniques communs entre un auto-antigène et un exo-antigène (61)

I- 3- ETIOPATHOGENIE DU PEMPHIGUS FOLIACE

I- 3- 1- Etiologie du pemphigus foliacé

A l'heure actuelle, l'étiologie du pemphigus foliacé reste donc inconnue bien que le rôle de certains médicaments (8, 31) ou l'évolution de dermatoses chroniques aient été envisagés (9, 77). Une origine génétique a été également suggérée par l'observation de 2 cas de pemphigus foliacé dans une portée de race Shetland (55).

Ainsi, plusieurs auteurs décrivent trois types de pemphigus foliacé : spontané, médicamenteux et associé à une dermatose chronique (8, 69, 77).

Remarque : *chez l'homme, une forme particulière de pemphigus foliacé sévit de façon endémique dans certaines régions du Brésil et de Tunisie. Elle porte le nom de « Fogo Selvagem » et touche des individus plutôt jeunes, vivant près des fleuves et des rivières. Parfois, plusieurs individus d'une même famille sont touchés. L'intervention d'un virus transmis par un insecte (Simulium druisinum) est suspectée (8).*

I- 3- 2- Acantholyse et formation des lésions, pathogénie du pemphigus

Les auto-anticorps dirigés contre les épitopes de la portion amino-terminale extracellulaire de la desmogléine 1 sont à l'origine du phénomène d'acantholyse.

L'acantholyse est la perte de cohésion interkératinocytaire due à une interruption de l'adhésion cellulaire (9).

Les mécanismes exacts de l'action des anticorps sont encore hypothétiques. Il pourrait s'agir :

- de l'interruption directe de l'adhésion due à la fixation des anticorps aux antigènes,
- du relargage ou de l'internalisation du complexe antigène-anticorps à l'origine de l'apparition d'un défaut de membrane,
- d'une activation non spécifique du complément et / ou de l'activation de phénomènes intracellulaires spécifiques à l'origine du défaut d'adhésion. Ainsi, la sécrétion de l'enzyme urokinase *plasminogen activator* serait accrue et pourrait entraîner soit directement une acantholyse soit une activation de la plasmine à partir du plasminogène également à l'origine de l'acantholyse,
- certaines enzymes lysosomiales pourraient également participer au phénomène d'acantholyse (figure 8) (8, 9).

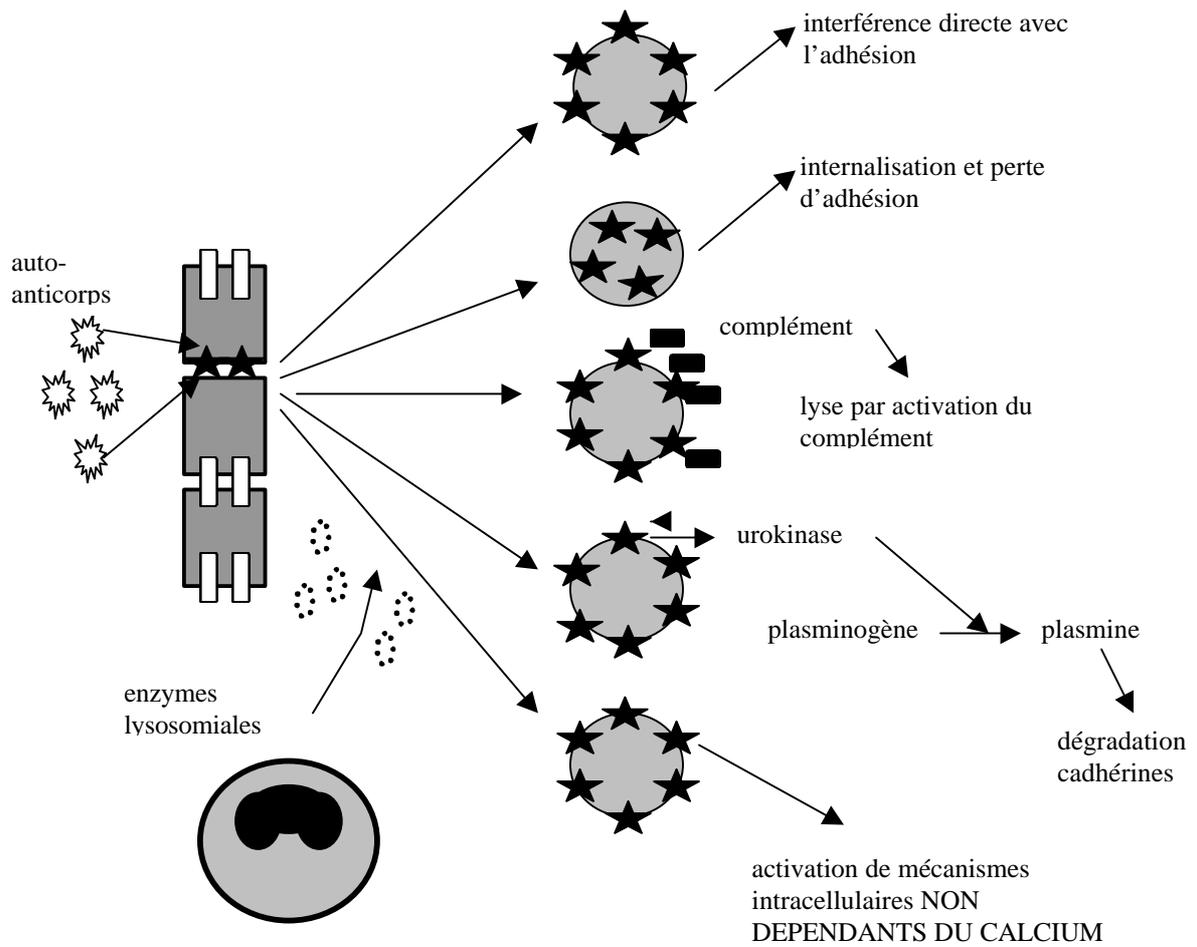


Figure 8 : Hypothèses pathogéniques de l'acantholyse (8,9)

Remarque : récemment, mais uniquement chez l'homme pour le moment, des anticorps dirigés contre des récepteurs cholinergiques ont été mis en évidence chez des patients atteints de pemphigus foliacé. Leur rôle dans la pathogénie de la maladie est suspecté (53).

En tout état de cause, l'acantholyse est superficielle dans le pemphigus foliacé, ce qui explique les lésions cutanées macroscopiquement visibles sous la forme de bulles, vésicules et / ou pustules (8), ce qui place cette affection parmi les dermatoses auto-immunes dites « bulleuses ».

I- 3- 3- Classification du pemphigus foliacé dans le complexe pemphigus

Les pemphigus sont des dermatoses auto-immunes bulleuses dont la cible cutanée est localisée au niveau de la membrane plasmique des kératinocytes comme cela a été précisé auparavant. Le pemphigus foliacé en est le plus fréquent (8, 9). De part la localisation des auto-antigènes (desmogléine1), le pemphigus foliacé est le plus superficiel des pemphigus. Par la répartition des lésions qu'il engendre, il fait également partie des pemphigus généralisés (figure 9).

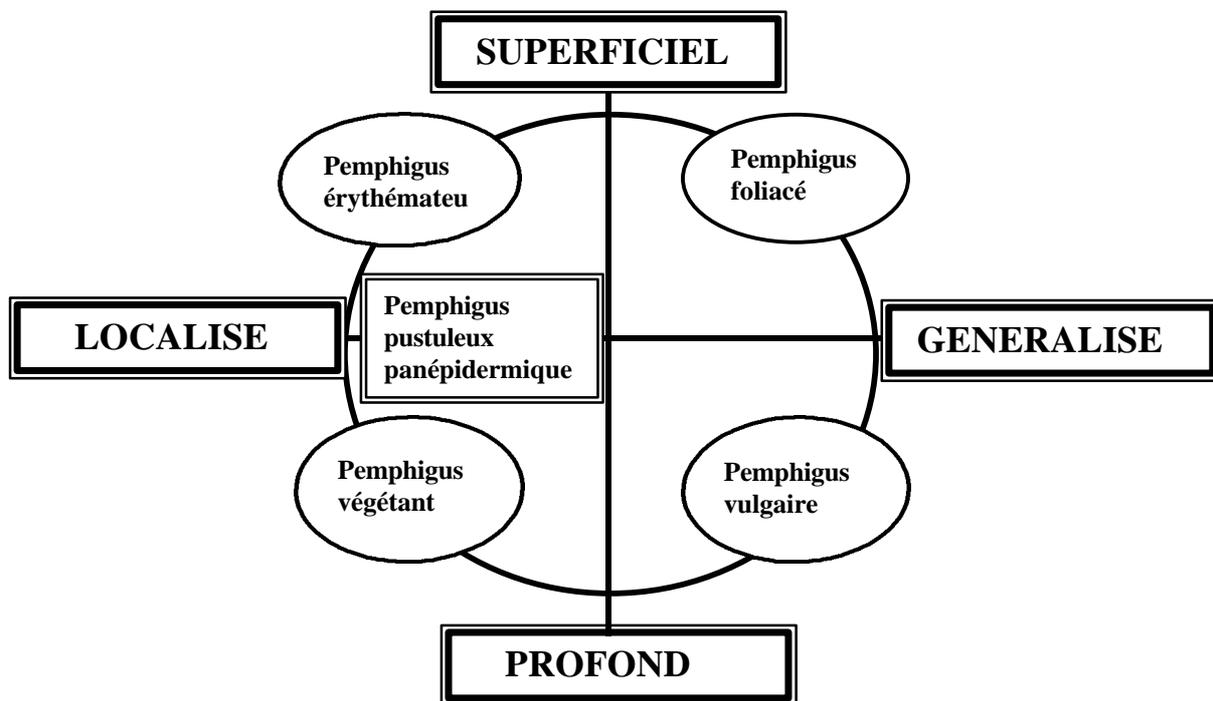


Figure 9 : Proposition de classification des pemphigus (8)

Le pemphigus foliacé est une dermatose auto-immune appartenant au complexe pemphigus. Par différents mécanismes, encore hypothétiques, des auto-anticorps sont synthétisés par des clones de lymphocytes B auto-réactifs sans aucune régulation. La cible de ces auto-anticorps, c'est à dire l'auto-antigène correspond à une protéine transmembranaire constituant le desmosome, structure d'attache spécialisée des kératinocytes dans l'épiderme. Les mécanismes d'acantholyse qui en découlent et la formation des lésions primaires, c'est à dire les bulles et les vésicules sont également encore hypothétiques.

II- ETUDE CLINIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

II- 1- EPIDEMIOLOGIE

II- 1- 1- La prévalence

L'ensemble des publications décrivent le pemphigus foliacé comme étant le type de pemphigus le plus fréquent chez le chien (9, 32, 33, 57, 69, 77) et également comme étant la dermatose auto-immune la plus fréquente avec le lupus cutané (12, 28, 70). Le premier cas a été décrit et documenté par R.E.W. Halliwell et M.H. Goldshmidt en 1977 (27) et le deuxième peu de temps après par R.H. Garman ET J.W. Tompsett (19). Il a également été décrit chez d'autres espèces : chat, cheval, lama, chèvre (8, 9) et âne (18).

Cependant, même s'il est le plus fréquent, il reste rare : sa prévalence est estimée entre 0,5 et 1 % des cas de dermatologie selon les auteurs (8, 32, 33) et inférieure à 1 % des biopsies cutanées lues (42).

Selon P.J. Ihrke, le nombre de cas de pemphigus foliacé présentés à la consultation du Veterinary Medical Teaching Hospital de l'Université de Californie est compris entre 3 et 5 cas par an. De même, il estime qu'en « grosse clientèle », le nombre de cas est de 1 à 2 par an (32). Par ailleurs, L. Ackerman s'est lui aussi intéressé à la prévalence du pemphigus foliacé aux Etats-Unis et a remarqué qu'il était plus fréquent à l'Est qu'à l'Ouest: sur 32 cas, 19 venait de l'Est du pays soit 59,3 % et 13 venait de l'Ouest soit 27,7 %, avec le Mississipi comme frontière Est / Ouest. L'origine de cette différence est restée inconnue (1).

II- 1- 2- La race

Plusieurs races sont citées par les auteurs, certaines sont citées dans la quasi-totalité des références et d'autres seulement dans une ou plusieurs références. Ainsi, les races qui sembleraient avoir une prédisposition sont : l'Akita-Inu, le Chow-Chow, le Springer Spaniel Anglais, le Sharpei, le Colley, le Berger Allemand, Le Terre Neuve, le Doberman, le Bearded Collie, le Pinscher, le Schipperke.

Cependant, pour tenter d'évaluer la prédisposition d'une race à développer une maladie, il faut un nombre statistiquement suffisant de cas et une population de référence. Dans l'étude de P. J. Ihrke, le nombre de cas s'élevant à 37, il est possible de conclure sur une éventuelle prédisposition.

Ainsi, 4 races ont un risque significativement élevé de développer un pemphigus foliacé quand la comparaison est faite entre la population canine représentant les cas de dermatologie et la population canine du Veterinary Medical Teaching Hospital. Ces races sont : le Bearded Collie, l'Akita-Inu, le Terre-Neuve et le Schipperke. De plus, deux autres races présentent un risque en comparaison seule avec la population du Veterinary Medical Teaching Hospital : le Doberman Pinscher et le Spitz Finnois. Quant au Berger Allemand, les risques relatifs ne sont pas significatifs : la race étant très répandue, il est normal d'avoir un certain nombre de cas présent dans l'étude (33).

De même, suite à une étude de K.A. Kuhl et M.H. Golgschmidt sur la description histologique de 50 cas de pemphigus foliacé, le Chow-Chow, le Springer Spaniel Anglais, le Sharpei et le Colley semblent avoir un risque élevé de développer un pemphigus foliacé (42).

Chez l'homme, il semble y avoir une prédisposition génétique avec une prévalence plus élevée chez les personnes juives (74).

II- 1- 3- L'âge

Aucune prédisposition pour l'âge n'a été décrite jusqu'à aujourd'hui. Le pemphigus foliacé apparaît simplement comme une maladie d'âge moyen comme chez l'homme (33, 69). Dans l'étude de P. J. Ihrke, l'âge moyen d'apparition est de 4.2 ans avec 75 % des cas entre 2 et 7 ans et un intervalle d'âge entre 1 an pour le plus jeune et 12 ans pour le plus vieux.

Remarque : 2 cas de pemphigus foliacé ont été décrits chez 2 chiennes de race Shetland de la même portée à l'âge de 6 mois (55).

II- 1- 4- Le sexe

Tout comme pour l'âge, aucune prédisposition liée au sexe n'a pu être mise en évidence. Tous les auteurs sont en accord sur ce point. P. J. Ihrke a dans son étude 24 / 37 femelles (soit 64,8 %) et 13 / 37 mâles (soit 35,2 %) et quand il compare ces chiffres à ceux du service de dermatologie et à la population du Veterinary Medical Teaching Hospital, aucune différence significative n'est remarquée (33).

II- 2- LES SIGNES CLINIQUES

II- 2- 1- Description des lésions

II- 2- 1- 1- Les lésions primaires

De manière générale, le pemphigus foliacé se définit comme étant une dermatose caractérisée par des érosions bulleuses ou vésiculeuses cutanées liées à la formation de fentes intra-épidermiques par la perte de la cohésion des cellules malpighiennes, du fait de la fixation d'auto-anticorps.

Les premières éruptions cutanées sont des vésicules, des bulles et des pustules sous-cornées (32) (photographie 1). Ces pustules, dont la taille varie de 1-2 mm à plus de 10 mm de diamètre, sont généralement confluentes et possèdent des bords plus ou moins irréguliers. Plusieurs follicules pileux peuvent faire saillie de ces pustules (57) (photographie 2). Les lésions les plus petites ressemblent à des papules (32).

Généralement ces papules, vésicules et pustules sont entourées d'un érythème appelé érythème péri-lésionnel (70) (photographie 3).

Cependant, ces premières lésions sont très transitoires car l'épiderme du chien est très fin. Généralement, elles ne sont pas observées quand l'animal est présenté en consultation car elles passent inaperçues aux yeux des propriétaires qui remarquent plutôt les lésions secondaires.

C'est la grande différence entre le pemphigus foliacé de l'homme et pemphigus foliacé du chien. Le pemphigus foliacé de l'homme est caractérisé par une phase érythémateuse avec des vésicules ou des bulles qui évoluent vers la formation de pustules par la suite alors que celui du chien est caractérisé par une dermatose pustulo-croûteuse où la phase bulleuse est transitoire (69).

L'observation de bulles intactes ou de vésicules est donc difficile, elles se rompent facilement et rapidement pour donner des croûtes (photographie 4).

II- 2- 1- 2- Les lésions secondaires

Très rapidement, la dermatose vésiculo-pustuleuse évolue en dermatose squamo-croûteuse. Les pustules ou les vésicules se rompent, suintent et donnent alors des croûtes sèches, colorées en jaune miel à brun. Cette couleur plutôt claire des lésions est due à l'absence de sang dans celles-ci (photographies 3 et 5).

Ces croûtes s'arrachent facilement et révèlent alors une érosion sous-jacente brillante et humide (47, 70). Ces croûtes peuvent prendre des formes particulières : forme annulaire ou forme serpentineuse (photographie 3).

D'autres lésions secondaires sont souvent observées avec la chronicité et la généralisation :

- de larges squames en forme d'écaille,
- des collerettes épidermiques,
- des exulcérations,
- de l'hyperpigmentation,
- de l'alopecie (8, 26, 69, 70) (photographie 6).

Remarque : parfois, le pemphigus foliacé ne se manifeste que par une érythrodermie généralisée (32) (photographie 7).

II- 2- 1- 3- Le signe de Nikolsky

Il est très simple à faire : il suffit de passer le doigt sur une zone de peau saine. Sur un animal suspect de dermatose auto-immune bulleuse, la simple pression exercée par le doigt peut engendrer un clivage sous-corné et mettre ainsi en évidence des érosions (47, 69).

Ce signe n'est pas pathognomonique et pas toujours clairement net, cependant, étant donné sa simplicité et sa rapidité, il peut être pratiqué de manière systématique.

II- 2- 1- 4- Les lésions des coussinets et de la truffe

Les coussinets sont très souvent atteints (photographie 8). Il est alors encore plus improbable de visualiser des vésicules ou des pustules sur ces zones car les contacts répétés et les frottements avec le sol entraînent des remaniements importants encore plus rapidement.

Généralement, les lésions apparaissent sous la forme d'érosions, d'exulcérations voire de fissurations profondes, d'hyperkératose et d'hypertrophie des villosités (26, 49). La jonction peau-coussinet est souvent atteinte (49).

En ce qui concerne la truffe, il est tout à fait possible d'observer les mêmes lésions que pour les coussinets. Une dépigmentation de la truffe est souvent observée (70).

Le pemphigus foliacé apparaît comme une dermatose exfoliative présentant des vésiculo-pustules remplacées très rapidement par des croûtes, des squames, des exulcérations, de l'érythème et par une hypertrophie des villosités des coussinets.

II- 2- 2- Répartition des lésions

II- 2- 2- 1- Localisation initiale

Dans la plupart des cas, les lésions sont initialement localisées au niveau de la face et plus particulièrement sur le chanfrein, en région péri-oculaire et sur la face interne des pavillons auriculaires (9, 47, 71) (figure 10a), tout comme chez l'homme où la face et le cuir chevelu sont les principaux sites d'apparition (74).

Dans l'étude de P. J. Ihrke (33), les premiers sites d'apparition des lésions lors de la consultation sont :

- la face dans 30 / 37 cas soit 81 % des cas, avec atteinte du chanfrein dans plus de 50 % des cas (photographies 5 et 9),
- les coussinets dans 2 / 37 cas soit 5 % des cas (photographie 8),
- le thorax dans 1 / 37 cas soit 3 % des cas (photographie 3),
- le corps en entier dans 4 / 37 cas soit 11 % des cas (photographie 7).

Il faut également noter que les lésions sont très souvent bilatérales et symétriques (47, 56).

Les jonctions cutanéomuqueuses sont toujours épargnées et la cavité buccale est très exceptionnellement touchée. Seulement 2 cas avec des érosions et des ulcérations de la cavité buccale (langue et palais dur) ont été décrit jusqu'à présent (33, 49).

II- 2- 2- Evolution de la localisation

La progression des lésions est graduelle : la durée minimale d'évolution est de 1 mois et la durée maximale est de 3 ans avec une évolution supérieure à 3 mois dans 73 % des cas et inférieure à 3 mois dans 27 % des cas.

Les lésions se généralisent à toute la surface du corps (tronc, abdomen, dos, région péri-anale, membres) dans 38 % des cas et les coussinets sont également touchés dans plus de 80 % des cas (33) (figure 10b).

De plus, la progression s'effectue par vagues successives de crises avec des nouvelles lésions entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues (8, 33, 77). Malgré la difficulté de visualiser les lésions primaires, il est possible d'observer sur le même chien des lésions primaires et secondaires (70).

Remarque : chez les Chow-chow, le pemphigus foliacé peut se développer initialement sous forme de croûtes et d'écailles sur les coussinets et sous la forme d'une alopecie avec de larges zones squameuses sur les flancs (77).

II- 2- 2- 3- Cas particulier : atteinte exclusive des coussinets

Il existe également quelques cas où seuls les coussinets sont atteints (7, 34). Les atteintes sont alors le plus souvent multipodales (28). Dans ce cas précis, le chien est souvent amené en consultation pour des difficultés locomotrices (33).

Le pemphigus foliacé correspond à une dermatose exfoliative atteignant préférentiellement la face et plus particulièrement le chanfrein, la région péri-oculaire et la face interne du pavillon auriculaire mais qui a tendance à se généraliser. Parfois, seuls les coussinets sont atteints et dans ce cas, l'atteinte est multipodale.

II- 2- 3- Autres signes cutanés

II- 2- 3- 1- Le prurit

Dans plus de la moitié des cas décrits, les auteurs ont noté du prurit. Quand celui-ci est présent, il est en général peu marqué (32, 33, 64, 69).

Parmi les 37 cas de l'étude de P.J. Ihrke (33), 17 cas présentaient du prurit, soit 46 % des cas.

II- 2- 3- 2- L'atteinte des griffes

Occasionnellement une atteinte des griffes est observée chez le chien. Ainsi, de l'onychodystrophie, de l'onychorrhaxis (fracture de la griffe devenue fragile suite à un processus pathologique) et de l'onychogryphose ont été décrits (69, 70).

II- 2- 4- Signes cliniques généraux

De la douleur est aussi observée et lors d'atteinte podale, les douleurs ambulatoires sont fréquentes (parfois le motif de consultation peut simplement être une boiterie).

Un certain nombre de pyodermites secondaires et des lymphadénopathies ont de même été décrites (69).

Dans les cas les plus sévères, de l'anorexie, un syndrome fébrile et une hyperthermie avec de l'abattement peuvent s'installer (33, 64).

Sur 37 cas, P. J. Ihrke a noté (33) :

- de la douleur dans 35 % des cas,
- des douleurs ambulatoires dans 24 % cas,
- une lymphadénopathie dans 70 % des cas,
- de la photophobie dans 8 % des cas.

Remarque : le pemphigus foliacé peut être associé avec d'autres maladies. Il a été décrit un cas d'association avec une leishmaniose (20) et un autre cas avec une hypothyroïdie (22). La relation entre le pemphigus foliacé et ces maladies peut être accidentelle ou peut refléter le déséquilibre immunologique qui aboutit à la formation d'auto-anticorps anti-desmoglérine 1 (57).



Figure 10a : Silhouette représentant la localisation initiale des lésions de pemphigus foliacé chez le chien

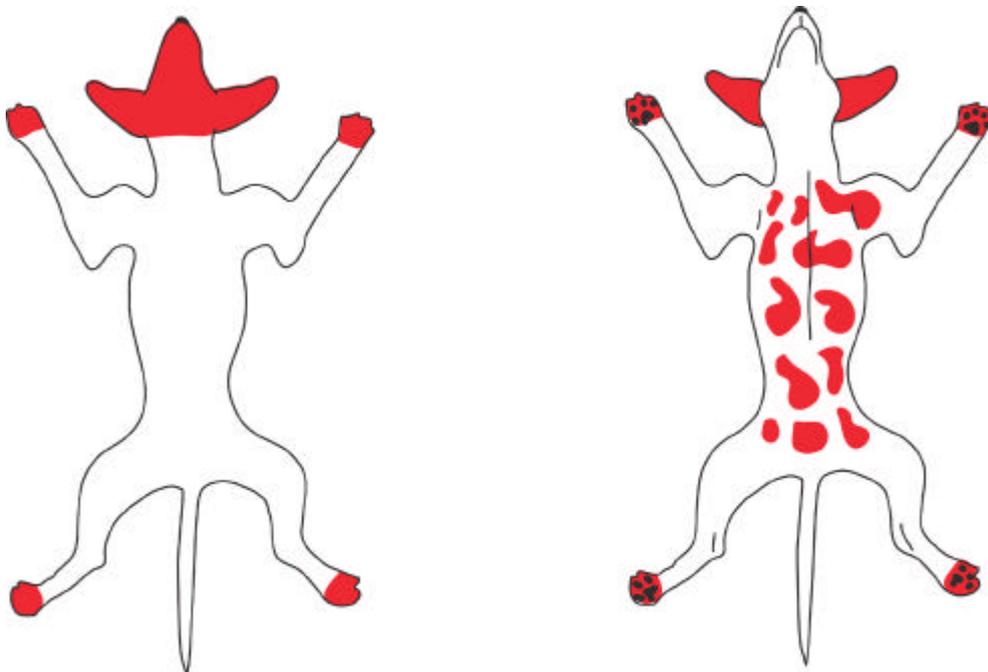


Figure 10b : Silhouette représentant la localisation des lésions de pemphigus foliacé en phase d'évolution chez le chien

Le pemphigus foliacé est la dermatose auto-immune la plus fréquente chez le chien mais reste cependant rarissime, son incidence est inférieure à 1% des cas de dermatologie. Aucune prédisposition liée à l'âge et au sexe n'est connue à l'heure actuelle. Par contre, certaines races semblent prédisposées : l'Akita-Inu, le Chow-Chow, le Terre-Neuve, le Sharpei, le Doberman, le Springer Spaniel Anglais et le Colley. Cliniquement il est caractérisé par des lésions vésiculo-pustuleuses évoluant rapidement en lésions croûteuses avec du prurit et parfois des surinfections. Ces lésions sont le plus souvent localisées à la face (chanfrein, oreilles et pourtour des yeux) mais se généralisent plus ou moins rapidement à l'ensemble du corps et également sur les coussinets. Il existe une forme avec une atteinte exclusive des coussinets. Dans les cas les plus sévères, une anorexie, un abattement et un état fébrile peuvent s'installer.

II- LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Aux vues des éléments cliniques et épidémiologiques, différentes hypothèses diagnostiques sont émises, qu'il faut confirmer ou infirmer aux moyens d'examen complémentaires.

III- 1- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

III- 1- 1- Lors d'affections pustuleuses ou squamo-croûteuses multifocales ou généralisées

Le diagnostic différentiel du pemphigus foliacé chez le chien comprend de nombreuses entités cliniques. Certaines sont rencontrées très fréquemment et d'autres, par contre, sont très rares. En fonction des lésions cutanées présentes recensées lors de l'examen dermatologique, il faudra envisager de manière différente le diagnostic différentiel (9, 16, 30, 45, 69, 70, 71, 77, 78).

▪ *Ainsi, en cas de vésicules et / ou pustules, il convient d'éliminer :*

- une origine bactérienne avec :

- une folliculite bactérienne,
- un impétigo,
- une dermatophilose,

- une origine parasitaire avec :

- une démodécie (forme suppurée),

- une origine fongique avec :

- une candidose ;

- une origine immunitaire avec :

- un pemphigus érythémateux,
- un syndrome lupique systémique,
- une dermatite à IgA linéaire,
- une dermatomyosite,

- et également :

- une dermatose pustuleuse sous-cornée,
- une pustulose éosinophilique stérile,
- un syndrome hépato-cutané,
- une épidermolyse bulleuse,

▪ *En cas de squames et/ ou croûtes, il convient plutôt d'éliminer :*

- Une origine bactérienne avec :

- une dermatophilose,

- une origine parasitaire avec :

- une gale sarcoptique,
- une démodécie,
- une cheyletiellose,
- une leishmaniose,

- une origine fongique avec :

- une candidose,
- une dermatophytose,

- une origine immunitaire avec :

- un pemphigus érythémateux,
- un syndrome lupique systémique,
- une dermatite à IgA linéaire,
- une dermatomyosite,

- une origine tumorale avec :

- un mycosis fungoïdes,

- et également :

- des troubles de la kératinisation,
- une dermatose pustuleuse sous cornée,
- une dermatose répondant à l'administration de zinc,
- une ichtyose,
- une épidermolyse bulleuse,
- un syndrome uvéo-dermatologique,

▪ *Enfin, en présence d'érosions et d'ulcères, il faut, éliminer :*

- Pour les hypothèses fongiques :
 - des mycoses profondes ;
- Pour les hypothèses immunitaires :
 - un syndrome lupique systémique,
 - un lupus cutané,
 - une maladie des agglutinines froides,
 - une réaction cutanée médicamenteuse,
 - une vascularite,
- Pour les hypothèses tumorales :
 - un mycosis fungoïdes,
- Pour les autres hypothèses :
 - une dermatose répondant à l'administration de zinc,
 - un syndrome uvéo-dermatologique.

Remarque : *en présence de collerettes épidermiques, il faut également faire le diagnostic différentiel avec une pustulose éosinophilique stérile, une dermatite pustuleuse sous-cornée et une dermatite à IgA linéaire.*

Les examens complémentaires à mettre en œuvre pour éliminer ces différentes hypothèses diagnostiques sont multiples :

- examen microscopique de cytologies par impression ou sous-crustacées pour les folliculites bactériennes et autres dermatites pustuleuses,
- raclages cutanés multiples pour les ectoparasitoses,
- ponction ganglionnaire et sérologie pour la leishmaniose,
- culture mycologique pour les hypothèses fongiques (et examen direct de poils et lampe de Wood pour les dermatophytoses),
- biopsies cutanées suivies d'une analyse histopathologique pour toutes les hypothèses immunitaires, néoplasiques et autres,
- dosage des anticorps anti-nucléiques (ANA) pour le syndrome lupique systémique.

Remarque : l'examen histopathologique peut également être décisif dans les affections précédemment citées lorsque les examens proposés n'apportent pas d'éléments suffisants.

Il appartient à l'histopathologiste d'effectuer une coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) ou Gomori pour mettre en évidence la présence d'hyphes fongiques qui ne se colorent pas avec une coloration classique à l'hématoxyline-éosine (60).

III- 1- 2- Lors d'atteinte exclusive des coussinets

En cas d'une atteinte exclusive des coussinets, l'hypothèse d'un pemphigus foliacé doit systématiquement être envisagée. Le diagnostic différentiel des dermatoses des coussinets est vaste et regroupe de nombreuses entités cliniques répertoriées dans le tableau 1.

maladie	hyperkératose	ulcère	dépigmentation
pemphigus foliacé	+	+	+
syndrome lupique systémique	+	+	+
lupus cutané	+		+
mycosis fungoïdes	+	+	
mycoses profondes	+	+	+
dermatite de contact	+	+	+
hyperkératose digitée ou ichtyose	+		
dermatose améliorée par le zinc	+		
maladie de Carré	+		
réaction médicamenteuse	+	+	+
vascularite	+	+	+
maladie des agglutinines froides	+	+	+
syndrome hépato-cutané	+	+	
tumeur	+	+	+

Tableau 1 : Diagnostic différentiel des lésions des coussinets chez le chien (d'après D.W. Angarano (3)).

III- 1- 3- Lors d'atteinte de la truffe

Lorsque la truffe est atteinte, le diagnostic différentiel des dermatoses de la truffe regroupe également de nombreuses entités cliniques répertoriées dans le tableau 2.

maladie	hyperkératose	ulcère	dépigmentation
pemphigus foliacé	+	+	+
pemphigus érythémateux	+	+	+
syndrome lupique systémique	+	+	+
lupus cutané	+	+	+
mycosis fungoïdes	+	+	+
mycoses profondes	+	+	+
syndrome uvéo-dermatologique	+	+	+
dermatite de contact	+	+	+
vitiligo			+
troubles de la kératinisation	+		
dermatose améliorée par le zinc	+		
réaction médicamenteuse	+	+	+
maladie des agglutinines froides	+	+	+
dermatose actinique	+	+	+
tumeur	+	+	+

Tableau 2 : Diagnostic différentiel des lésions de la truffe chez le chien (d'après D.W. Angarano (3))

III- 2- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Lorsque l'hypothèse d'un pemphigus foliacé est retenue, les examens complémentaires doivent être effectués dans un ordre logique : d'abord la cytologie pour laquelle les résultats sont immédiats puis l'histologie et éventuellement l'immunopathologie (12, 69). Un bilan biochimique et une numération formule peuvent également être demandés.

III- 2- 1- La cytologie

III- 2- 2- 1- Les différentes méthodes

- la ponction

Cette méthode est relativement simple : il s'agit de ponctionner le contenu d'une vésicule ou d'une pustule à l'aide d'une aiguille fine et d'une seringue et d'étaler le prélèvement sur une lame dégraissée. Le plus difficile est en fait de trouver une lésion primaire. Une coloration rapide de la lame est suffisante.

- le test de Tzanck

Le test de Tzanck correspond à une autre méthode de prélèvement du contenu d'une vésicule ou d'une pustule. Il est beaucoup plus délicat à réaliser : après une tonte soignée, il faut d'abord ponctionner le toit de la pustule ou de la vésicule à l'aide de ciseaux à bout pointu et inciser toute la base de la pustule ou de la vésicule jusqu'à ne plus laisser qu'un point d'attache. Le toit doit ensuite être rabattu. Le fond de la pustule ou de la vésicule et le dessous du toit doivent alors être raclés avec une lame de bistouri. Enfin, le produit de raclage est appliqué sur une lame dégraissée, étalé et coloré (une coloration rapide est également suffisante) (48).

Remarque : *s'il n'y a pas de lésions primaires visibles lors de la consultation, il est possible d'hospitaliser l'animal et de réaliser un examen approfondi toutes les 2 à 4 heures pour tenter d'observer ces lésions.*

III- 2- 2- 2- Résultats et interprétation

La cytologie de pustules ou de vésicules révèlent de nombreux kératinocytes acantholysés, isolés ou regroupés en amas, pouvant être entourés de polynucléaires non dégénérés neutrophiles et / ou éosinophiles. Ces polynucléaires peuvent parfois être accolés aux acanthocytes et forment alors des images dites en « roue crantée » ou en « rayon de roue » (31) (photographie 10).

Aucun germe n'est présent mais il faut garder à l'esprit qu'une surinfection est toujours possible (49).

La présence d'acanthocytes en grand nombre (supérieur à 10 par lame) avec une configuration bien arrondie et quelques arêtes droites est également hautement évocatrice de pemphigus foliacé (26).

Dans l'étude de P.J. Ihrke (33) sur 7 tests de Tzanck réalisés, 4 sont caractéristiques avec des acanthocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles non dégénérés.

Remarque : la simple présence de cellules acantholytiques au sein de vésicules ou de pustules neutrophiliques et/ ou éosinophiliques n'est pas pathognomonique du pemphigus foliacé car il existe d'autres causes d'acantholyse non auto-immune chez le chien, notamment la folliculite bactérienne, la dermatose pustuleuse sous-cornée (46) et la dermatophytose cornéophilique à Trichophyton mentagrophytes (60),

L'examen cytologique est donc un précieux auxiliaire et un bon élément d'orientation diagnostique lorsque des vésicules ou des pustules sont présentes mais il ne suffit pas (6, 14).

II- 2- 2- Modifications hématologiques et biochimiques

La numération formule des chiens peut présenter quelques modifications non spécifiques telles que une leucocytose légère, une éosinophilie, une anémie non régénérative légère à modérée.

Sur 37 cas P.J. Ihrke a noté (33) :

- une leucocytose dans 43 % des cas,
- une anémie non régénérative (normocytaire, normochrome) dans 24 % des cas.

D'un point de vue biochimique, il est possible d'observer une hypoalbuminémie légère à modérée ainsi qu'une élévation des globulines α_2 , α et β (46, 69).

III- 2- 3- L'analyse histopathologique

III- 2- 3- 1- La biopsie cutanée

Le choix des sites à biopsier et la manière de réaliser des biopsies sont tout aussi importants que l'analyse histopathologique en elle-même.

Les sites à prélever doivent être choisis avec le plus grand soin : ils doivent intéresser les lésions les plus représentatives. Ainsi, les lésions idéales sont les vésicules ou les pustules. Comme pour la cytologie, elles peuvent être absentes et une hospitalisation peut là aussi être intéressante. Si celle-ci est impossible ou si malgré tout, aucune lésion primaire n'a pu être observée, il est possible de prélever du tissu de transition entre une zone de peau lésée et une zone de peau saine (64). Il est également toujours possible de prélever des lésions croûteuses sans oublier de mentionner leur présence dans le flacon (17). Afin d'augmenter considérablement les performances du diagnostic histopathologique, il est recommandé de multiplier les prélèvements (44).

Les sites de biopsies ne doivent pas être désinfectés et les poils doivent être coupés aux ciseaux pour éviter de léser les lésions et l'épiderme. Pour la même raison, le

biopsie punch est à éviter sur les lésions primaires, une excision elliptique, large au scalpel est préférable.

Remarque : les biopsies de coussinets sont délicates à réaliser car les problèmes d'hémostase sont importants et il est difficile d'obtenir des échantillons de tissus non endommagés (34).

Enfin, les prélèvements sont à placer rapidement et délicatement dans du formol à 10 % (6) et à envoyer soit à une vétérinaire dermatopathologiste soit à un vétérinaire dermatologiste ayant une expérience certaine en dermatopathologie (44) avec une feuille de commémoratifs précis et complets.

III- 2- 3- 2- Les éléments histopathologiques du pemphigus foliacé

- Lésions débutantes

L'examen des lésions débutantes révèle la formation de petites pustules remplies de cellules acantholytiques dans la partie supérieure de l'épiderme. Une spongiose et une exocytose de cellules mononuclées, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont visibles.

Dans le derme, une dermatite périvasculaire superficielle avec un infiltrat mononucléé prédomine (9, 73).

- Lésions plus évoluées

Elles sont caractérisées par la présence de pustules intra-épidermiques dans la moitié supérieure de l'épiderme et / ou de l'infundibulum folliculaire. La taille de ces pustules sous-cornéennes ou intragranulaires est variable (photographie 11).

A l'intérieur de celles-ci sont présents de nombreux acanthocytes seuls ou groupés en « radeau ». De nombreux polynucléaires sont également présents et peuvent former des images en « roue de charrette » ou « roue crantée » (même image qu'à la cytologie). Les acanthocytes du *stratum granulosum* peuvent être attachés au *stratum corneum* juste au dessus (9, 73) (photographie 12).

La spongiose de l'épiderme et la dermatite périvasculaire du derme sont toujours présentes.

- Lésions les plus anciennes

Elles sont moins caractéristiques avec des croûtes épaisses dans lesquelles il est possible d'observer des acanthocytes dégénérés.

La spongiose est minimale et le derme réactionnel (9).

III- 2- 3- 3- Les éléments histopathologiques permettant un diagnostic différentiel

D'après D.W. Scott *et al* (71), 3 signes sont importants et hautement évocateurs pour diagnostiquer un pemphigus foliacé :

- la présence de pustules au sein de l'épiderme infundibulaire,
- les cellules du *stratum granulosum* adhérentes au toit de la bulle,
- de nombreux acanthocytes dans la bulle.

Cependant, un nombre moins important d'acanthocytes ne doit pas exclure un pemphigus foliacé. Par contre, il faut alors intégrer dans le diagnostic différentiel un impétigo, une dermatose pustuleuse sous-cornée, une dermatophytose et une folliculite bactérienne.

Histologiquement (et cliniquement parfois) la différenciation pemphigus foliacé / folliculite bactérienne est difficile et c'est pour cela que K.A. Kuhl et M.H. Goldschmidt ont réalisé une étude comparative sur 50 histologies de pemphigus foliacé et 47 histologies de folliculite bactérienne pour établir des critères de reconnaissance (42).

Ainsi les facteurs les plus caractéristiques sont :

- la densité des acanthocytes dans les pustules et la présence d'« amas », en faveur du pemphigus foliacé,
- la longueur de la pustule et le nombre de follicules pileux / mm de pustule (plus le nombre est important et plus le critère est en faveur du pemphigus foliacé,
- la présence de recornification et de formation de la pustule (formation d'une nouvelle couche cornée à la base de la pustule) : assez spécifique du pemphigus foliacé (57),
- le rapport granulocytes neutrophiles intacts / granulocytes dégénérés dans la pustule (plus il est important et plus c'est en faveur du pemphigus foliacé) (42).

III- 2- 3- 4- Les résultats de l'analyse histopathologique

Dans une étude menée sur 27 cas de pemphigus foliacé, L.J. Ackerman a trouvé que l'histopathologie était diagnostique dans 17 cas soit 63 % et suggestive dans 3 cas soit 11 %, ce qui fait un total de 74,1 % (1).

De même, L.L. Werner a montré dans une étude sur le diagnostic histopathologique des maladies auto-immunes que l'histologie était diagnostique dans 69 % des cas (78).

III- 2- 4- Les examens immunopathologiques

Le principe général du diagnostic immunologique est la recherche par immunomarquage des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes cutanés. Ces auto-anticorps sont fixés dans la peau ou sont circulants. Ces examens ne sont pas primordiaux, ils sont effectués suite à une histologie non concluante ou en même temps mais jamais avant ou sans histologie.

III- 2- 4- 1- L'immunofluorescence directe

- Technique de prélèvement

Comme pour l'analyse histopathologique, plusieurs biopsies doivent être effectuées. Par contre, elles doivent être séparées de celles destinées à l'examen histopathologique (cf plus loin).

En ce qui concerne les zones à prélever, il est classiquement conseillé de choisir les zones en périphérie des lésions (primaires de préférence), intéressant ainsi à la fois la peau saine et la peau lésionnelle. Le tissu périlésionnel est impératif pour l'immunofluorescence directe dans la mesure où les immunoglobulines et la fraction C3 du complément peuvent ne pas être détectables dans l'épiderme de la bulle.

Il faut donc prélever des sites adjacents à une lésion récente (68).

Remarque : *comme les prélèvements destinés à l'histopathologie et à l'immunopathologie sont distincts, il est essentiel qu'ils soient similaires et donc qu'ils correspondent à des zones de lésions identiques.*

Pour le transport et la conservation, les biopsies peuvent être congelées dans de l'isopentane (non réalisable pour un praticien) ou conservées dans le milieu de Michel (64), fourni par le laboratoire et accompagnées de commémoratifs complets (17, 35, 64).

Si le milieu de Michel est utilisé, son pH doit être maintenu entre 7.0 et 7.2 pour préserver les immunoglobulines (35). Ce milieu permet également de maintenir les biopsies pendant plusieurs années, jusqu'à 8 ans selon une étude de P.J. Ihrke et al. (35).

Le formol est inapproprié pour cette technique car il est connu pour détruire l'antigénicité des immunoglobulines déposées (11), d'où des prélèvements différents pour l'histopathologie.

Les biopsies ne doivent être effectuées que sur les sujets n'ayant pas reçu de corticothérapie générale ou locale depuis 3 semaines au moins (17).

- Technique d'analyse

Les biopsies de peau sont d'abord coupées en section très fine de quelques micromètres (généralement 6 μm) (75) et fixées à froid dans l'éthanol avant inclusion dans la paraffine. Des lames sont réalisées et différents conjugués anti-globuline (anti-IgG, anti-C3, anti-IgA, anti-IgM) agissent dessus. L'élément de marquage est le fluorochrome. Les lames sont ensuite lues au microscope à fluorescence.

L'inconvénient de cette méthode est que la coloration est labile (23, 75), cependant c'est la technique la plus utilisée car c'est la plus simple et la plus rapide.

- Les éléments immunopathologiques du pemphigus foliacé

L'image de fluorescence caractéristique obtenue est une image en résille, située dans la couche épidermique. Elle signe la présence d'immunoglobulines dans les espaces intercellulaires des couches supérieures de l'épiderme (69).

Dans l'étude de P.J. Ihrke (33), des dépôts d'immunoglobulines dans l'espace intercellulaire au niveau de l'épiderme ont été constatés dans 25 / 33 cas soit dans 76 % des cas. Dans 7 / 25 cas soit 28 % des cas, la fluorescence était localisée dans les couches de la moitié supérieure de l'épiderme.

Dans tous les cas de pemphigus foliacé, les IgG sont observées dans les espaces intercellulaires, plus rarement la fraction C3 du complément et encore plus rarement les IgA et les IgM. Ainsi, sur les 25 cas de P.J. Ihrke (33), les IgG ont été observées dans 100 % des cas, la fraction C3 du complément dans 68 % des cas, les IgM dans 4 % des cas et aucun cas n'a révélé d'IgA.

O. Manning a obtenu sur 3 cas, une immunofluorescence directe positive pour les IgA et une pour les IgM. Quand celles-ci sont présentes, c'est toujours en association avec des IgG (45).

Ces IgG ont même été différenciées par M.J. Day et G. Mazza qui ont démontré la présence des isotypes IgG2 dans un cas de pemphigus foliacé et des isotypes IgG2 et IgG4 dans 2 autres cas (15).

Cependant, il n'est pas rare d'observer des résultats histopathologiques et immunologiques négatifs sur un chien pourtant atteint de pemphigus foliacé. Il est possible que ces résultats soient liés à l'existence d'une corticothérapie avant les prélèvements (57). Selon E. Bensignor, d'autres faux négatifs seraient dus à une sélection inappropriée des sites de prélèvement (8).

Il faut aussi faire attention aux territoires cutanés qui présentent une positivité en immunofluorescence directe à l'état physiologique et qui peuvent donner des faux positifs. C'est le cas de la truffe et des coussinets (8, 9, 17). Un dépôt non spécifique d'immunoglobulines est aussi régulièrement observé dans d'autres maladies cutanées comme le mycosis fungoïdes, les pyodermites, la leishmaniose (8).

III- 2- 4-2- L'immunopéroxydase

- Technique

Les techniques et les précautions à prendre pour les biopsies sont les mêmes que pour l'immunofluorescence directe, le principe général également. L'élément de marquage change : c'est une enzyme, la peroxydase.

La méthode est plus fastidieuse à réaliser. Par contre, à la différence de l'immunofluorescence directe, les échantillons peuvent être fixés dans du formol à 10 % ou être conservés dans du milieu de Michel. Les biopsies sont donc les mêmes que pour l'analyse histopathologique (64).

- Les éléments caractéristiques du test à l'immunopéroxydase

Tout comme l'immunofluorescence directe, l'immunopéroxydase révèle des dépôts d'immunoglobulines dans les espaces intercellulaires des couches supérieures de l'épiderme (51, 75).

- Les résultats de l'immunopéroxydase

D'après une étude de M.M. Suter (75) qui a comparé l'immunofluorescence directe et l'immunopéroxydase sur 4 cas de pemphigus foliacé, les deux méthodes donnaient les mêmes résultats (tableau 3).

	IFD	IP
IgG		
IgM		
IgA		
IgG		
IgM		
IgA		
CAS 1		
	+	
	-	
	-	
	++	
	-	
	-	
CAS 2		
	++	
	-	
	-	
	+	
	-	
	-	
CAS 3		
	+	
	-	
	-	
	+	
	-	
	-	

CAS 4

++

-

-

+

-

-

Tableau 3 : Résultats de l'immunoperoxydase et de l'immunofluorescence directe chez 4 chiens atteints de pemphigus foliacé (D'après M.M. Suter (75))

Par cette méthode, des dépôts d'IgM, d'IgA et de fraction C3 du complément ont aussi été démontrés (51) : F.M. Moore a noté une positivité dans 6 / 7 cas soit 86 % avec dans 5 / 7 cas soit 71 % des IgG seules et dans 2 / 7 cas soit 29 % des IgG avec d'autres immunoglobulines. 1 / 7 cas soit 14 % présentait des IgM, 2 / 7 cas soit 29 % des IgA et 1 / 7 cas soit 14 % la fraction C3.

- Avantages et inconvénients de la méthode de l'immunopéroxydase par rapport à la méthode d'immunofluorescence directe

Le principal avantage réside dans le fait qu'avec l'immunopéroxydase, le même échantillon, fixé dans du formol à 10 % peut être utilisé pour l'analyse histopathologique et l'analyse immunopathologique en même temps, contrairement à la méthode de l'immunofluorescence directe.

Selon F.M. Moore, la méthode de l'immunopéroxydase serait plus sensible. Cette meilleure sensibilité serait due à la molécule PAP qui contient de multiples molécules de peroxydase (51). C'est ce que A. Bradley a mis en évidence dans une étude portant sur 11 cas de pemphigus foliacé où l'immunofluorescence directe se révéla positive dans seulement 2 cas soit 18 % et où l'immunopéroxydase se révéla positive dans 6 cas soit 55 %.

Un autre point important est le fait que la fixation de la biopsie est permanente contrairement à l'immunofluorescence directe dont la coloration est labile. Cette propriété permet ainsi la conservation des lames et la possibilité de réaliser des études rétrospectives ou la relecture de lames (75).

T. Olivry précise que ce test est quand même difficile à standardiser et peu utilisé et qu'il est donc difficile de trouver un laboratoire effectuant ce test (56).

L'utilisation de l'immunopathologie a longtemps été préconisée en cas de dermatose auto-immune mais, dans l'ensemble, ces techniques sont relativement peu sensibles et peu spécifiques. Cet examen n'est plus la clé du diagnostic chez le chien à l'heure actuelle (9, 57).

III- 2- 4- 3- L'immunofluorescence indirecte

L'immunofluorescence indirecte permet la détection d'auto-anticorps circulants. C'est l'examen de choix en dermatologie humaine. Par contre, il semble être inutile en dermatologie vétérinaire : il a été démontré que le taux d'anticorps circulants chez le chien est très faible comparé à celui de l'homme et de ce fait, le pourcentage de sera positifs de chiens atteints de pemphigus foliacé est faible (38, 50).

Dans l'étude de L.J. Ackerman (1), l'immunofluorescence indirecte s'est avérée inutile car n'a donné que des résultats négatifs alors que l'immunofluorescence directe était positive dans 51,6 % des cas et l'histopathologie dans 74,1 % des cas.

Ces tests d'immunofluorescence indirecte ont une sensibilité et une spécificité qui dépendent du substrat utilisé (38). Certains substrats ont donné des meilleurs résultats : l'œsophage de singe utilisé par P.J.Ihrke (33) a donné un résultat positif dans 6 / 9 cas soit dans 67 %. Une étude plus récente qualifie l'œsophage de bovin comme le meilleur substrat à l'heure actuelle. Sur 14 sera de chiens atteints de pemphigus foliacé, 9 se sont révélés positifs soit 64 %. Les tests d'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat l'œsophage de bovin sembleraient avoir une bonne sensibilité et une excellente spécificité (38).

Remarques : - la présence d'auto-anticorps sériques doit toujours être interprétée avec précaution car ces anticorps peuvent être retrouvés dans la population normale et leur taux ne corrèle pas toujours avec la sévérité de la dermatose (8).

- étant donné qu'aucun test ne permet d'aboutir à un diagnostic de certitude, il apparaît que le diagnostic du pemphigus foliacé est en fait la combinaison de l'anamnèse, des signes cliniques, de l'analyse histopathologique (diagnostic de choix) et des tests immunologiques (38).

III- 3- PRONOSTIC

Le pronostic du pemphigus foliacé est variable d'un individu à l'autre et est imprévisible. Les taux de succès thérapeutique varient entre 50 et 90 % (9, 14, 33). Malheureusement, lorsque l'animal est réfractaire aux différents traitements proposés, l'euthanasie est généralement demandée par les propriétaires (moins de 10 % des cas) (34). Les effets secondaires plus ou moins marqués des molécules utilisées sont également des facteurs limitants du succès du traitement (46).

Quand le sujet est en rémission et le traitement toujours aussi efficace depuis au moins un an, il peut être maintenu en rémission pour une période beaucoup plus importante (33).

Le diagnostic différentiel du pemphigus foliacé met en jeu de très nombreuses affections de plusieurs natures : bactériennes, parasitaires, fongiques, néoplasiques et immunitaires autres. Le diagnostic du pemphigus foliacé repose sur l'anamnèse, les lésions cliniques et les résultats des différents examens complémentaires. L'examen histopathologique est l'examen complémentaire de choix, l'immunofluorescence directe ou l'immunopéroxydase doivent être réalisées et interprétées en fonction de l'ensemble des éléments (commémoratifs, examen clinique et résultats de l'histologie). L'immunofluorescence indirecte n'est pas recommandée en dermatologie vétérinaire à l'heure actuelle.

IV- LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE CHIEN

Le traitement du pemphigus foliacé repose sur une immunomodulation, c'est-à-dire un ajustement de la réponse immunitaire de l'organisme malade. Le principe est d'inhiber la formation des anticorps (8).

IV- 1- LES GLUCOCORTICOIDES

Empiriquement, les glucocorticoïdes sont choisis initialement car leur action est polyvalente et le coût faible.

IV- 1- 1- Nature et mode d'action

La prednisone, la prednisolone et la dexaméthazone sont les glucocorticoïdes de synthèse les plus utilisés.

La prednisone est le corticoïde de choix car son temps de demi-vie court ressemble à celui du cortisol (60 minutes pour la prednisone et 90 minutes pour le cortisol). Cependant, en pratique, il n'y a pas de différence avec la prednisolone (demi-vie biologique de 200 minutes). Les deux molécules peuvent être utilisées en corticothérapie à jours alternés (CJA). Par contre, la dexaméthasone ne peut pas l'être (58).

Les corticoïdes exercent leur action immunosuppressive de différentes façons. Tout d'abord, ils inhibent la reconnaissance de l'antigène. Ils modifient la réaction d'amplification en inhibant l'activation cellulaire et la synthèse de différentes interleukines.

Ils inhibent également la phase effectrice de la réponse immunitaire en diminuant les capacités de phagocytose des macrophages et des polynucléaires et en inhibant certaines fractions du complément. De plus, ils agissent sur les granulocytes neutrophiles en augmentant leur taux sanguin mais inhibent leur migration vers les sites inflammatoires. Ils diminuent également le nombre de polynucléaires éosinophiles circulants. Ils ne suppriment pas de façon importante la synthèse d'anticorps mais semblent par contre déprimer les formations anormales d'auto-anticorps (8).

Aux posologies utilisées en pratique, leurs effets bénéfiques seraient plus liés à leur action anti-inflammatoire qu'à une réelle immunosuppression.

IV- 1- 2- Utilisation clinique

La dose recommandée pour la prednisone ou pour la prednisolone en induction de la thérapie varie de 2 à 4 mg / kg / j en 2 prises quotidiennes selon la majorité des auteurs (8), pour d'autres, les doses peuvent être plus importantes (de 2,2 à 6,6 mg / kg / j en 2 prises quotidiennes (66)) ou moins importantes (de 1,5 à 2,5 mg / kg / j en 2 prises quotidiennes (10)).

Remarque : la posologie pour la dexaméthasone est de 0,25 à 0,75 mg / kg / j (8).

Cette première phase ou phase d'induction du traitement peut durer entre 1 et 3 semaines. L'objectif de cette phase est la disparition des symptômes cliniques (8, 12).

Dès le contrôle des lésions, une CJA peut être mise en place, c'est le début de la phase de maintien. Ainsi, pendant 1 à 2 semaines, le traitement est alors administré un jour sur 2 en une seule prise à la même posologie puis diminué de 30 à 50 % tous les 15 jours. Le but de cette phase est de maintenir le sujet en rémission avec une dose minimale (souvent moins d'1 mg / kg), administrée le moins souvent possible (8, 9, 10). Par contre, il faut éviter de diminuer rapidement les doses car les rechutes sont possibles et, en général, plus difficiles à contrôler (43).

Il est impossible de formuler un schéma thérapeutique type. La thérapie doit être individualisée pour chaque sujet et il est impossible de prévoir la réaction de celui-ci et quel dosage minimal sera nécessaire pour contrôler le pemphigus foliacé (45).

Il existe aussi une corticothérapie dite « pulsée », peu employée en médecine vétérinaire, qui consiste à administrer à l'animal du succinate de méthylprednisolone à la posologie de 10 à 30 mg / kg / jour en intraveineuse lente sur une heure trois jours consécutifs selon E. Bensignor (8) ou à la posologie de 1,1 mg / kg / j en intraveineuse pendant 3 heures pendant 1 à 3 jours selon R. Marsella (46). Cette méthode doit être réservée aux cas très sévères. Quand la rémission des lésions est obtenue, une corticothérapie par voie orale associée à d'autres molécules immunosuppressives est alors instaurée (46).

IV- 1- 3- Toxicité et effets secondaires

Des effets secondaires peuvent apparaître rapidement aux doses utilisées et avec la longueur du traitement. Les sujets peuvent développer :

- de la polyphagie,
- une polyuro-polydipsie,
- des troubles hépatiques,
- des vomissements,
- de la diarrhée,
- de l'anorexie,
- de l'abattement,
- des infections urinaires,
- un hypercorticisme iatrogène (8, 9, 10, 13, 66),
- un diabète sucré (39).

IV- 1- 4- Surveillance clinique

Comme le risque potentiel de développer des effets secondaires est important, une surveillance clinique régulière est nécessaire. Les données précises du rythme des visites sont rares. Selon B.A. Kummel (43), une évaluation doit être effectuée tous les 6 mois. Elle consiste en la réalisation de raclages cutanés pour écarter une démodécie, de cultures fongiques pour écarter les dermatophytoses, une analyse d'urine, une numération-formule et un profil biochimique.

L'examen physique est tout aussi important car les risques d'obésité et de laxité ligamentaire sont importants avec les corticoïdes.

Dans tous les cas, l'instauration d'une corticothérapie à dose immunosuppressive ne s'appuie pas sur une suspicion clinique mais sur un diagnostic complet. Les propriétaires doivent être informés des effets secondaires et doivent surveiller leur animal pour déceler le plus précocement possible l'apparition de ces derniers (10).

Lorsque les effets secondaires comme la polyurie-polydypsie, la polyphagie, la prise de poids apparaissent gênants, le glucocorticoïde utilisé peut être changé par de la méthylprednisolone (1,6 à 3,2 mg / kg / jour (8)) qui minimise ces effets inconfortables pour le chien. L'inconvénient de cette molécule est qu'elle est beaucoup plus chère que la prednisone ou que la prednisolone (43).

Malheureusement, la corticothérapie s'avère être insuffisante dans plus de 50 % des cas (58). Il est alors possible d'avoir recours à d'autres immunosuppresseurs et de combiner les molécules.

IV- 2- LES MOLECULES CYTOTOXIQUES

IV- 2- 1- Les agents alkylants

IV- 2- 1- 1- Mode d'action

Le mode d'action des agents alkylants est une alkylation de la guanine de l'ADN. Il en résulte une rupture des brins ou une mauvaise lecture des molécules d'ADN. Ils agissent à la fois sur les cellules en division et au repos (9, 62). Les lymphocytes sont des cellules cibles privilégiées (8). En fait, ils inhibent les réponses immunitaires primaires et secondaires normales ainsi que les réactions d'hypersensibilité retardée. Ils diminuent la production d'interféron et le captage d'antigènes dans les nœuds lymphatiques et inhibent les réponses inflammatoires locales (58).

Le cyclophosphamide et le chlorambucyl sont les plus puissants agents immunosuppresseurs de ce groupe.

IV- 2- 1- 2- Le cyclophosphamide

Il est le plus utilisé des agents alkylants. Les doses recommandées par N.C. Pederson (58) en fonction du poids sont :

- 1,5 mg / kg / j pour les chiens > 25 kg,
- 2 mg / kg / j pour les chiens de 5 à 25 kg,
- 2,5 mg / kg / j pour les chiens < 5 kg.

L'administration se fait par voie orale une fois par jour pendant 4 jours consécutifs toutes les semaines.

Lorsqu'il est associé à une corticothérapie, la dose des corticoïdes est diminuée et propre à chaque cas. Dans l'étude de P.J. Ihrke, un cas était maintenu en rémission par la combinaison corticoïdes (à 1,1 mg / kg) / cyclophosphamide (à 25 mg / m²) donné en jours alternés (33).

Cependant les effets secondaires peuvent être sévères car le cyclophosphamide peut provoquer :

- une myélosuppression avec une neutropénie,
- une cystite hémorragique stérile (dans 6 à 25 % des cas traités (45)), une fibrose de la vessie (62),
- des troubles gastro-intestinaux avec de la diarrhée et des vomissements,
- éventuellement une alopecie (8).

Une surveillance clinique et hématologique est nécessaire : une numération-formule doit être réalisée toutes les semaines les deux premiers mois puis une fois par mois. En raison des risques de cystite hémorragique, le cyclophosphamide ne doit pas être utilisé plus de 4 ou 5 mois (58).

Remarque : si les leucocytes $< 4000 / \text{mm}^3$ et ou les plaquettes $< 120.000 / \text{mm}^3$, le cyclophosphamide doit être arrêté (58).

IV- 2- 1- 3- Le chlorambucyl

Il a été moins souvent utilisé que le cyclophosphamide dans le traitement des maladies auto-immunes. Chez l'homme, il s'est pourtant avéré être plus efficace dans le traitement de différentes glomérulonéphrites d'origine auto-immunes et chez le chien au moins aussi efficace que le cyclophosphamide (58). Il est aussi moins toxique (8).

Il est administré à une dose de 2 à 5 mg / m² soit 0,1 à 0,2 mg / kg quotidiennement jusqu'à la rémission des symptômes puis en jours alternés ou toujours quotidiennement mais en diminuant progressivement la posologie (8). Une autre approche consiste à administrer 20 mg / m² toutes les 2 semaines. En maintenance, des doses de 2 mg / kg en combinaison avec les corticoïdes, administrées 2 fois par semaine peuvent être envisagées (77).

Les effets secondaires ne sont pas à négliger chez l'homme mais semblent minimes chez le chien. Une anorexie peut se développer mais régresse rapidement à l'arrêt du traitement. Une inflammation du tube digestif est possible. Les troubles hématologiques sont rares mais tout comme le cyclophosphamide, il peut provoquer une myélosuppression (58).

Ainsi une surveillance clinique et hématologique est à mettre en place pour détecter une éventuelle leucopénie ou thrombocytopénie. Cette surveillance est la même que celle pour le cyclophosphamide (9, 58).

IV- 2- 2- Les thiopurines

Les thiopurines sont des dérivés imidazolés du groupe des purines qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Elles entrent en compétition avec l'adénine dans la synthèse des acides nucléiques. Le résultat est une lecture « non-sens » de l'acide nucléique non opérationnel.

Ce sont des antimétabolites qui préviennent la prolifération des cellules à division rapide, ce qui diffère des agents alkylants qui agissent également sur les cellules au repos. Elles sont aussi moins toxiques et doivent être préférées dans les cas où une immunosuppression rigoureuse n'est pas nécessaire.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont les plus connues et les plus utilisées. Dans l'organisme, l'azathioprine est scindée en deux molécule de 6-mercaptopurine qui est la forme active : ces deux molécules peuvent être alors utilisées de façon interchangeable.

Elles inhibent les fonctions des lymphocytes T, ont un effet inhibiteur important sur la réponse inflammatoire non spécifique et diminuent la réponse humorale (58).

L'azathioprine est préférée à la 6-mercaptopurine car son index thérapeutique est plus large (62). C'est le premier choix de molécule cytotoxique. En médecine humaine, elle a été utilisée initialement chez les patients ayant reçu une transplantation rénale et par la suite avec succès dans le traitement de plusieurs désordres auto-immunitaires (anémie hémolytique, pemphigus vulgaire, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé entre autre).

Elle est utilisée à la dose de 50 mg / m² / j *per os* (8), soit 2 mg / kg / j (12, 69) voire 1 mg / kg / j pour d'autres auteurs. Les résultats ne sont visibles qu'après plusieurs semaines de traitement (8), en général à partir de 3 à 5 semaines (5). En phase de maintenance, elle est administrée le moins souvent possible. C'est pour cela qu'elle est le plus souvent associée aux corticoïdes tous les jours jusqu'à l'amélioration des signes dermatologiques et puis un jour sur deux en alternance avec les corticoïdes.

Les effets secondaires sont nombreux même si elle est moins toxique que les agents alkylants. Ainsi, elle peut être responsable :

- d'une myélosuppression avec thrombopénie et leucopénie,
- d'éruptions cutanées,
- de troubles hépatiques,
- de désordres gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée),
- de pancréatite (5, 9, 62).

Un cas de pancréatite aiguë a été décrit sur un chien traité par la combinaison prednisone / azathioprine (52).

Tout comme pour les agents alkylants, une surveillance clinique doit être effectuée de manière périodique avec des bilans hématologiques : une numération-formule doit être faite toutes les semaines en phase d'induction du traitement et tous les mois en phase de maintien selon W. Rosenkrantz (62) ou tous les deux mois selon E. Bensignor (8).

IV- 3- LA CHRYSOTHERAPIE

C'est l'utilisation de sels d'or tels que l'aurothioglucose et l'aurothiomalate de sodium.

IV- 3- 1- Nature et mode d'action

Elle est utilisée avec succès dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde chez l'homme depuis plus de 50 ans (41, 67). L'aurothioglucose est préféré à l'aurothiomalate de sodium car il est beaucoup moins toxique (45). Il est très utilisé en Amérique du Nord (8). Cependant, il n'est pas disponible en Europe. Cette molécule s'avère pourtant efficace dans 25

% des cas (62) et son emploi devrait être réservé aux chiens n'ayant pas répondu aux molécules précédentes (43).

Le mécanisme d'action exact est inconnu (45). Les effets seraient dus à une inhibition de la réponse des lymphocytes T auxiliaires, une inhibition de la présentation antigénique ainsi qu'à une diminution de la production d'interleukines 1 et 2 et des prostaglandines (9, 45).

IV- 3- 2- Utilisation clinique

Les sels d'or sont utilisés seuls ou en association avec les corticoïdes (29). Lorsque l'atteinte est légère, la chrysothérapie seule peut être efficace. Par contre, il ne faut pas attendre des résultats avant 6 semaines de traitement (45).

Le métabolisme chez le chien est inconnu et les doses sont empiriques. Des doses test doivent d'abord être effectuées les deux premières semaines :

- pour les chiens < 10 kg : 2 doses test de 1 mg et 2 mg en IM à une semaine d'intervalle,
- pour les chiens > 10 kg : 2 doses test de 5 mg et 10 mg en IM à une semaine d'intervalle.

Puis, l'induction continue avec une injection en IM par semaine à la dose de 1 mg/kg jusqu'à la rémission. En phase de maintien, le sujet reçoit alors deux injections par mois le premier mois puis une injection par mois ensuite.

IV- 3- 3- Toxicité et effets secondaires

Des effets secondaires surviennent chez 30 % des patients humains traités. Le plus fréquent est l'éruption cutanée (67). Chez le chien, malgré le faible nombre d'études réalisées, plusieurs effets secondaires ont été notés :

- des ulcères de la cavité orale,
- une leucopénie et une thrombopénie (9),
- une insuffisance rénale,
- des accidents cutanés (8).

Remarque : quand un traitement à l'azathioprine est remplacé par un traitement aux sels d'or, 4 semaines d'arrêt doivent être respectées sinon le sujet risque de développer une nécrose épidermique toxique généralement fatale (43).

IV- 3- 4- Surveillance clinique

Une numération-formule et une analyse urinaire doivent être demandées avant chaque injection selon T.O. Manning *et al* (45). Selon F. Kristensen *et al* (41), la fonction rénale doit être rigoureusement surveillée à cause des néphrites aiguës possibles.

IV- 4- LES AUTRES MOLECULES

Des essais avec d'autres molécules ont été décrits avec des résultats plus ou moins satisfaisants.

IV- 4- 1- La ciclosporine

C'est un polypeptide cyclique métabolite d'origine fongique (*Tylopocladium inflatum gams*) qui a été initialement utilisé chez l'homme contre les rejets de greffe avec une efficacité égale ou même meilleure que la combinaison azathioprine / prednisone (63).

Cette molécule inhibe les lymphocytes en division. Elle bloque également la transcription des ARNm et inhibe la synthèse de plusieurs interleukines comme l'IL1, l'IL2 et d'autres facteurs comme les facteurs d'activation des macrophages, les facteurs de différenciation des cellules T cytotoxiques.

Selon E. Bensignor, la dose immunosuppressive est comprise entre 5 et 15 mg / kg / j (prise orale) (8). La forme intraveineuse est à proscrire chez le chien car un choc anaphylactique est possible (62).

Il a été reporté une toxicité gastro-intestinale avec des vomissements et de la diarrhée, une néphrotoxicité, des pyodermites, des dermites papillomateuses, des hyperplasies gingivales, des bactériuries, de l'hirsutisme (62, 63, 69).

Dès lors, un suivi régulier doit être fait avec une analyse biochimique et hématologique, une analyse d'urine et un examen physique (62, 63).

W.S Rosenkrantz a étudié cette molécule sur 3 chiens atteints de pemphigus foliacé. La dose de départ était de 15 mg / kg / j et aucun autre traitement n'avait été mis en place. Un seul chien a bien répondu, un autre répondait correctement au départ puis est devenu réfractaire et a développé une dermatite lymphoplasmocytaire. Le dernier chien n'a pas répondu au traitement. Les résultats ont été décevants, le traitement à l'aide de la ciclosporine paraît limité pour le pemphigus foliacé (63).

Remarque : la ciclosporine est une molécule onéreuse.

IV- 4- 2- La tétracycline et le niacinamide

Certains antibiotiques auraient des effets anti-inflammatoires dont les mécanismes exacts sont inconnus dans le traitement des dermatoses auto-immunes chez l'homme et chez le chien. Une suppression du chimiotactisme des leucocytes, du relargage de protéines par les leucocytes et une inhibition de la synthèse des prostaglandines sont des suppositions (46, 79).

S.D. White et al (79) ont utilisé cette combinaison sur 8 chiens atteints de pemphigus foliacé. Les doses, extrapolées des doses employées chez l'homme étaient les suivantes : 500 mg de chaque molécule en prise orale toutes les 8 heures pour les chiens de plus de 10 kg et 250 mg de chaque molécule en prise orale toutes les 8 heures pour les chiens de moins de 10 kg.

Le traitement a été administré au moins pendant 12 semaines et le traitement préexistant maintenu dans 7 / 8 cas. Les résultats ont été peu satisfaisants : 1 / 8 cas soit 12,5 % a eu une bonne réponse (entre 50 et 90 % de la surface lésionnelle contrôlée), 3 / 8 cas soit 37,5 % ont eu une faible réponse (moins de 50 % de la surface lésionnelle contrôlée) et 4 / 8 cas soit 50 % n'ont eu aucune réponse. De l'anorexie et de la léthargie ont été notées.

IV- 4- 3- La dapsone

La dapsone est un antibiotique bactériostatique qui a des propriétés anti-inflammatoires non spécifiques dans les maladies non infectieuses. Son mécanisme d'action repose sur une inhibition de la synthèse des enzymes lysosomiales, des prostaglandines (8), des anticorps et une diminution de l'activation du complément (46).

La posologie est de 1 mg / kg, 2 ou 3 fois par jour mais il faut attendre entre 4 et 6 semaines avant d'obtenir une réponse.

Des articles non publiés suggèrent une bonne réponse dans le traitement des dermatoses pustuleuses stériles et des vascularites mais une faible réponse dans le traitement des pemphigus chez le chien.

Les effets secondaires regroupent des atteintes hépatiques et hématologiques avec des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Des signes digestifs ont également été notés (62) ainsi que des éruptions cutanées (46).

IV- 4- 4- La vitamine E

Par analogie au traitement du syndrome lupique systémique et du pemphigus érythémateux (43, 62), la vitamine E est parfois utilisée. C'est une vitamine liposoluble ayant des propriétés anti-oxydantes. Elles stabilisent les membranes cellulaires et lysosomiales contre les radicaux libres. Elle agit sur le métabolisme de l'acide arachidonique et peut stimuler l'immunité et la phagocytose des macrophages.

Elle est utilisée généralement dans le traitement du lupus cutané, du pemphigus érythémateux, de la dermatomyosite, de l'épidermolyse bulleuse et de la démodécie.

La dose recommandée est de 400 à 600 UI par animal deux fois par jour (prise orale) (62).

IV- 5- LE TRAITEMENT ADJUVANT

Il est très souvent bénéfique. Tout d'abord une antibiothérapie doit être mise en place en cas d'infections secondaires. Ces infections secondaires sont, en général, fréquentes (26).

Des shampoings kératomodulateurs et /ou antiprurigineux en association avec des émoullients sont favorables pour améliorer les lésions cutanées (8, 9). Les bains d'eau chaude peuvent faciliter la chute de croûtes.

Lorsque la cicatrisation est bien avancée, des shampoings kératolytiques peuvent alors être bénéfiques (26).

IV- 6- LES RESULTATS DU TRAITEMENT

P.J Ihrke a montré à travers son étude sur 37 cas de pemphigus foliacé (33) que la corticothérapie seule n'est pas la solution dans la majorité des cas et que des immunosuppresseurs doivent être ajoutés.

Ainsi les résultats de son étude sont :

- 39 % des chiens ont répondu à une corticothérapie seule,
- 50 % ont répondu avec des corticoïdes et des agents cytotoxiques
- 55 % ont répondu avec des corticoïdes et des sels d'or,
- 27 % ont répondu avec une chrysothérapie seule.

La survie des sujets était supérieure ou égale à un an dans 53 % des cas.

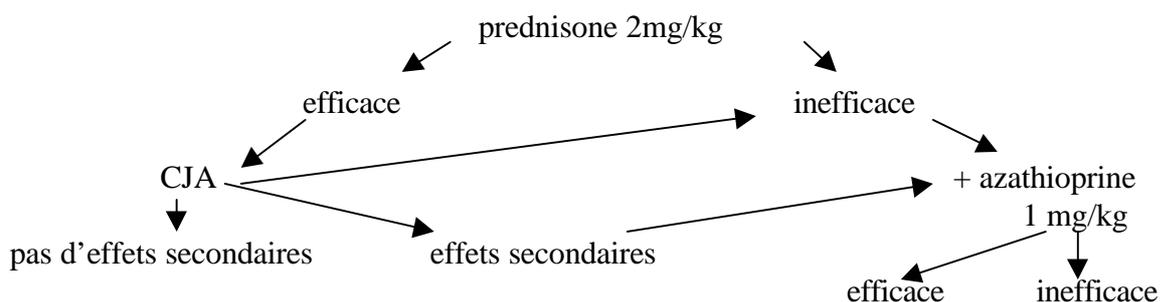
Elle démontre également que les associations ont des résultats supérieurs par rapport à une monothérapie. Ces associations permettent en plus de réduire les doses respectives et par conséquent de réduire les effets secondaires à long terme (8). La réussite du traitement dépend aussi de la compliance et de la disponibilité des propriétaires car le traitement est long et les suivis sont nombreux (43).

Selon B.A. Kummel (43), 75 % de ses patients auraient bien répondu à la thérapie proposée sans développer d'effets secondaires importants, 15 % approximativement auraient souffert d'effets secondaires importants (myélosuppression, diabète sucré cortico-induit, obésité, PuPd...) et 10 % auraient été euthanasiés à la demande des propriétaires à cause des frais à engager ou de la souffrance de l'animal.

IV- 7- PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Il n'existe pas à proprement parler de protocole type car chaque cas réagit différemment et le traitement est à ajuster en fonction de l'étendue des lésions, de l'atteinte générale et des réactions du sujet (66). De plus, chaque auteur propose son protocole.

Voici le protocole de E. Bensingor qui semble regrouper l'ensemble des autres protocoles décrits (figure 10) (8) :



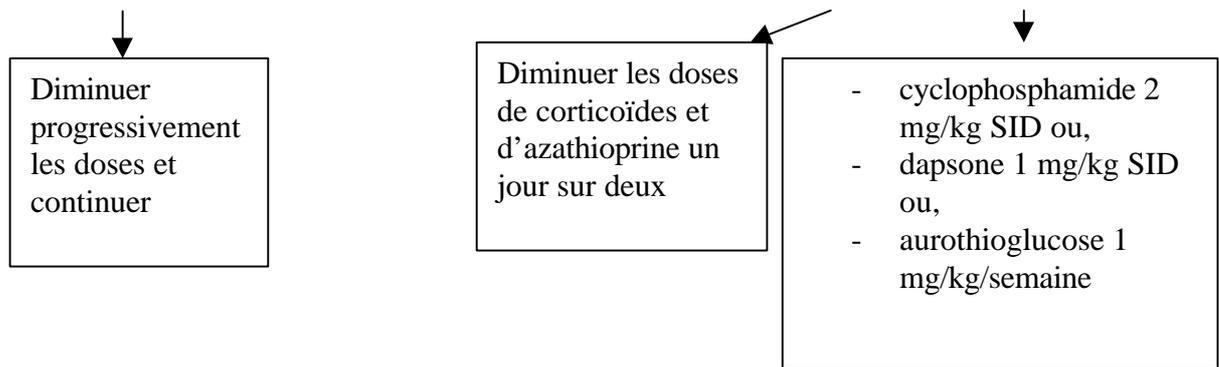


Figure 10: exemple de protocole de traitement selon E. Bensignor (8)

Le traitement du pemphigus foliacé doit être raisonné : les molécules utilisées doivent être les moins toxiques possible, les associations sont préférables car elles permettent de diminuer les doses et par conséquent de limiter les effets secondaires à long terme et enfin, le traitement est à adapter en fonction du propriétaire (coût, administration, suivi...).

Empiriquement les glucocorticoïdes sont choisis initialement et sont souvent associés soit à des molécules cytotoxiques comme les thiopurines ou les agents alkylants soit à des sels d'or. Les effets secondaires peuvent être parfois sévères : diabète sucré, hypercorticisme iatrogène, infections urinaires pour les corticoïdes, myélosuppression pour les molécules cytotoxiques et néphropathies pour les sels d'or. Des essais avec d'autres molécules ont été réalisés avec peu de succès dans la majorité des cas.

Le pemphigus foliacé est une dermatose auto-immune rare, mais certainement la plus fréquente des dermatoses auto-immunes chez le chien. L'étiopathogénie reste encore inconnue, seules des hypothèses sont émises. La cible des auto-anticorps synthétisés est une protéine constituant les desmosomes qui relient les kératinocytes de l'épiderme entre eux. Trois formes de pemphigus foliacé sont décrites : la forme spontanée, la forme médicamenteuse et la forme liée à une dermatose chronique.

L'affection touche généralement les jeunes adultes, bien que des chiens de tout âge puissent être atteints. Des prédispositions raciales sont rapportées dans la littérature, par exemple l'Akita-Inu, le Chow-Chow, le Doberman, le Colley, le Sharpei. Les individus des deux sexes sont atteints de manière égale.

Elle se caractérise par des lésions bulleuses, vésiculeuses et / ou pustuleuses, localisées en début d'évolution, dans la majorité des cas, sur la face et plus particulièrement autour des yeux, sur le chanfrein et sur les pavillons auriculaires. Les jonctions cutanéomuqueuses restent, par contre, intactes. Il existe également une forme particulière, le *championia*, qui est caractérisée par des lésions localisées sur la face. Quant au *championia*, les constatations de l'examen clinique, la cytologie est le premier test à réaliser, puis l'histopathologie de biopsies cutanées et enfin l'immunopathologie. Ce dernier test est réalisé si le doute subsiste bien que les techniques d'immunofluorescence ne soient pas réalisables en routine et que leur sensibilité et spécificité dépendent du substrat choisi. Le diagnostic différentiel doit se faire avec toutes les dermatoses pustulo-croûteuses multifocales ou généralisées.

Le traitement fait appel à une thérapie immunomodulatrice. L'objectif est de trouver le meilleur compromis entre les lésions acceptables (pour le chien et pour les propriétaires) et les éventuels effets secondaires liés aux molécules utilisées, surtout que le traitement est instauré pour une longue durée, voire à vie. Généralement une corticothérapie est mise en place en première intention et parfois associée à d'autres molécules immunosuppressives en fonction de la gravité des lésions. Les combinaisons de molécules permettent ainsi de diminuer les doses et par conséquent les éventuels effets secondaires. Ces molécules utilisées sont soit des agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucyl), soit des thiopurines (azathioprine). Dans les cas réfractaires, la chrysothérapie peut être utilisée. Le pronostic est variable d'un individu à l'autre et imprévisible. Les taux de succès rapportés varient entre 50 et 90 %.

L'évaluation régulière des sujets est nécessaire afin de suivre au plus près l'évolution de la dermatose et la tolérance au traitement.

CHAPITRE II : LE PEMPHIGUS FOLIACE CHEZ LE
CHIEN : ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS
PRESENTES A LA CONSULTATION DE
DERMATOLOGIE DE L'ECOLE NATIONALE
VETERINAIRE DE TOULOUSE

Notre étude rétrospective porte sur 10 chiens atteints de pemphigus foliacé. Le diagnostic des 10 cas a été réalisé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre janvier 1998 et juin 2003.

Les cas ont été sélectionnés sur la disponibilité de données cliniques et histopathologiques complètes.

Remarque : deux autres cas répondaient à la clinique mais aucune biopsie cutanée en vue d'une analyse histopathologique n'a été demandée. Ces deux cas n'ont donc pas été inclus dans notre étude.

I- DESCRIPTION DES CAS

Les 10 cas ont été présentés à la consultation de dermatologie de l' Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

CAS 1

En janvier 1998, un colley mâle âgé de 5 ans est présenté à la consultation pour du prurit et des croûtes sur le chanfrein. Selon les propriétaires, les lésions étaient au départ localisées sur les lombes, également sous forme de croûtes.

L'examen clinique est normal. A l'examen dermatologique, il a été observé des croûtes sur le chanfrein, des dépilations sur le ventre, un pelage terne. Il a été également noté la présence de puces sur l'animal et un prurit important.

Les résultats des analyses biochimiques demandées étaient compris dans les valeurs usuelles.

Des biopsies de peau en vue d'une analyse histopathologique ont été demandées. L'analyse histopathologique a alors révélé une acantholyse épidermique et infundibulaire avec exocytose neutrophilique et éosinophilique très variable avec un infiltrat dermique superficiel polymorphe et de nombreuses colonies bactériennes en surface de l'épiderme, ces images étant compatibles avec une hypothèse clinique de pemphigus foliacé.

Aux vues de l'anamnèse, de l'examen clinique et des images histopathologiques, le diagnostic de pemphigus foliacé est établi.

Le chien est hospitalisé pour une durée de 7 jours afin de débiter la thérapie immunosuppressive. Il reçoit alors de la prednisone à la dose de 2,4 mg / kg / j pendant les 7 jours puis à la dose de 4 mg / kg un jour sur 2 pendant 7 jours et de l'azathioprine à 2 mg / kg / j. Un traitement adjuvant antibiotique (amoxicilline et acide clavulamique à 20 mg / kg / j) et de la vitamine E à la dose de 450 UI / j (ou 300mg / j) pendant 15 jours. En 15 jours, une bonne rémission des signes cliniques a été observée. La corticothérapie par jours alternés s'est donc poursuivie : d'abord 3,2 mg / kg un jour sur 2 pendant 3 semaines puis 2,4 mg / kg un jour sur 2 pendant 3 semaines puis 1,6 mg / kg un jour sur 2 pendant 1 mois. L' azathioprine est maintenu à 2 mg / kg mais un jour sur 2 également et la vitamine E à la dose de 450 UI par jour.

Depuis 1999 soit 12 mois après le début du traitement, le chien est maintenu sans lésion dermatologique avec des doses de 1 mg / kg un jour sur 2 de prednisone, 2 mg / kg

un jour sur 2 d'azathioprine et 450 UI un jour sur 2 de vitamine E. Il est donc sous traitement depuis 5,5 ans.

Peu d'effets secondaires ont été notés par les propriétaires ; en effet, le chien n'a présenté que de la polyphagie avec une prise minime de poids.

CAS 2 (photographie 2)

En janvier 2000, une chienne Berger de Laponie, stérilisée, âgée de 5 ans, est présentée à la consultation pour des dépilations et des squames qui évoluent depuis 2 mois notamment sur le chanfrein. Les lésions initiales vues par les propriétaires étaient des squames et des vésicules. En décembre 1999, elle a été opérée d'un pyomètre. Un syndrome lupique généralisé avait été suspecté car des pics d'hyperthermie avec atteinte de l'état général et des signes de boiterie avaient été notés mais le dosage des anticorps anti-nucléiques était négatif.

A l'examen clinique, un état apathique et une lymphadénopathie ont été notés. L'examen dermatologique a révélé des squamo-croûtes et des vésicules sur la face, le ventre et les pavillons auriculaires internes, des lésions auréolées sur le ventre, un léchage important entre les espaces interdigités.

Les résultats des analyses biochimiques demandées étaient compris dans les valeurs usuelles. Une ponction à l'aiguille fine a été réalisée et l'observation d'acanthocytes a motivé la réalisation de biopsies cutanées pour une analyse histopathologique. Cette analyse montrait des images de pustules sous-cornées contenant de nombreux polynucléaires neutrophiles non altérés et de nombreux kératinocytes acantholytiques, une spongiose basale, un infiltrat dermique superficiel polymorphe (lymphocytes, plasmocytes) et de nombreuses colonies bactériennes contenues dans les squamo-croûtes superficielles compatibles avec une suspicion de pemphigus foliacé.

D'après, l'anamnèse, la clinique et les résultats histopathologiques, le diagnostic de pemphigus foliacé a été établi.

Un traitement immunosuppresseur a été mis en place : prednisolone à 2 mg / kg / j pendant 15 jours et azathioprine à 2,7 mg / kg / j pendant 15 jours. Un traitement adjuvant avec de la vitamine E à la dose de 450 UI / j est prescrit ainsi que des soins locaux à base de chlorhexidine. Au bout de 15 jours, une nette amélioration est observée sauf sur la face interne des pavillons auriculaires. La prednisolone est alors augmentée à 2,5 mg / kg / j pendant 14 jours puis à 5 mg / kg un jour sur 2. La CJA est donc instaurée au bout de un mois de traitement. Un spray à base d'antibiotique est ajouté au traitement adjuvant. Au bout de 2 mois, une nette amélioration est observée même dans les pavillons auriculaires, quelques croûtes sur le chanfrein ont quand même persisté. Après 5 mois de traitement, la prednisolone est donnée à 0,5 mg / kg un jour sur 2 puis arrêtée. Après 18 mois, l'azathioprine est également arrêtée. Seule la vitamine E est encore administrée. Quelques lésions sur la face interne des oreilles ont réapparu et subsisté.

La chienne est décédée quelques mois avant notre étude. Nous n'avons pu avoir aucune précision sur les causes de son décès mais par contre nous savons que les lésions de pemphigus foliacé étaient stabilisées.

CAS 3

En mars 2000, une chienne âgée de 11 ans, de race Setter anglais, est amenée à la consultation pour des croûtes et du prurit généralisés évoluant depuis un mois. Selon les propriétaires, les lésions initiales étaient des croûtes localisées sur la face interne des pavillons auriculaires. Un traitement antérieur à base de pommade contenant un antibiotique avait été

prescrit. Aucune amélioration n'avait été remarquée, certaines lésions ont même eu tendance à s'étendre.

A l'examen clinique, il a été constaté une apathie, une lymphadénopathie, la présence de tumeurs mammaires. L'examen dermatologique révèle des dépilations et de l'érythème sur le ventre, des croûtes sur la face, les oreilles, le ventre, les flancs, le thorax, les zones dorso-lombaire et péri-anale.

Les hypothèses diagnostiques retenues étaient : une pyodermite, une leishmaniose, une dermatose auto-immune.

Des examens complémentaires ont alors été mis en œuvre: la biochimie demandée montrait des résultats compris dans les valeurs usuelles, la numération-formule montrait une leucocytose, une neutrophilie et une monocytose. La sérologie et le frottis ganglionnaire pour la leishmaniose étaient revenus négatifs. Par contre, l'analyse histopathologique de biopsies cutanées a révélé des images d'acantholyse intra-épidermique avec des polynucléaires non altérés et des acanthocytes et des images de surinfection compatibles avec une hypothèse de pemphigus foliacé.

Une thérapie à base de prednisone et d'azathioprine a donc été mise en place. La prednisone est prescrite à la dose de 2,5 mg / kg / j pendant 7 jours et l'azathioprine à 1,5 mg / kg / j pendant 7 jours. De la vitamine E à la dose de 450 UI / j est également prescrite. Au bout d'une semaine, une amélioration est notée mais quelques lésions persistent. La dose de prednisone est diminuée à 2 mg / kg j. Ce sont les seules données retrouvées sur le suivi thérapeutique de la chienne. Le propriétaire n'est jamais revenu en consultation de suivi.

CAS 4 (photographie 3)

Une chienne Pointer, âgée de 7 ans, est présentée à la consultation pour la première fois en octobre 2000. Le motif de consultation était la présence de croûtes sur tout le corps évoluant depuis un an. Divers traitements à base d'antibiotiques et de glucocorticoïdes avaient été prescrits (notamment de la céfalexine et de la prednisolone) sans véritable amélioration des lésions. Les doses n'avaient pas été communiquées. Une sérologie leishmaniose avait également été réalisée et s'avérait négative.

A l'examen clinique, l'état général est bon mais la chienne paraissait amaigrie. A l'examen dermatologique, il a été noté un pelage terne, un érythème cutané généralisé, des croûtes et des vésicules sur le cou, les membres antérieurs et postérieurs, le thorax, les flancs, la face médiale des cuisses et la zone dorso-lombaire.

Une ponction à l'aiguille fine des vésicules a été réalisée. La cytologie a alors révélé la présence d'acanthocytes qui a motivé la réalisation de biopsies cutanées pour une analyse histopathologique. Celle-ci montrait des images d'acantholyse intra-épidermique superficielle et infundibulaire avec des pustules sous-cornées à polynucléaires altérés.

En accord avec l'anamnèse et la clinique, un pemphigus foliacé avec une forte surinfection de la peau a été diagnostiqué.

La chienne avait été hospitalisée pour la réalisation de la biopsie cutanée et est restée pour la mise en route de la thérapie. De la prednisolone à 3,5 mg / kg / j et de l'azathioprine à 2 mg / kg / j ont été données pendant 14 jours lors de l'hospitalisation. Un traitement adjuvant avec de la vitamine E à la dose de 450 UI / j et des désinfections locales quotidiennes à base de chlorhexidine ont également été faites. A sa sortie, le traitement aux mêmes doses a été donné pendant les 15 jours suivants. A la consultation de contrôle (un mois après le début du traitement), une très nette amélioration des lésions est remarquée et une CJA est entreprise à la dose de 3 mg / kg / j un jour sur 2, l'azathioprine est maintenue à 2 mg / kg mais tous les 2 jours également, la vitamine E est maintenue à la même dose. La chienne a été

maintenue avec ces doses jusqu'à son décès 2 ans après (à l'âge de 9 ans) lié à un phénomène tumoral. Par contre, elle n'était jamais revenue en consultation.

CAS 5 (photographies 1, 5 et 8)

En octobre 2001, un chien mâle croisé de type lupoïde de petit gabarit (8 kg) est référé à la consultation de dermatologie pour des dépilations évoluant depuis 3 mois de manière importante mais remarquées par les propriétaires depuis 3 ans. Des examens complémentaires avaient été effectués par le vétérinaire traitant : dosage de cortisol, de T4, TSH et des anticorps anti-nucléiques, sérologie leishmaniose. Tous les résultats étaient revenus négatifs. Un traitement à base d'antibiotiques (cefquinome) et de glucocorticoïdes (prednisolone) par voie générale et un traitement local à base de chlorhexidine avaient été entrepris impliquant qu'une légère amélioration des dépilations. En parallèle, le chien est traité pour des crises épileptiformes (phénobarbital).

L'examen clinique est normal. L'examen dermatologique montre un pelage terne, des dépilations diffuses sur le corps, un érythème cutané, des croûtes sur le chanfrein, les oreilles, les membres, les coussinets et des pustules en région ano-génitale. Le prurit est important.

L'hypothèse de dermatose auto-immune est suspectée, d'autant plus que les autres hypothèses avaient été écartées par le vétérinaire. Une cytologie est réalisée sur une ponction de pustule. Elle montre des images d'acantholyse. Une analyse histopathologique de biopsie cutanée est alors demandée. Cette analyse révèle une dermatite pustuleuse intra-épidermique avec une acantholyse intra-épinoïse et la présence de *Malassezia* en surface.

En accord avec l'anamnèse, la clinique et l'analyse histopathologique, le diagnostic de pemphigus foliacé est établi.

En parallèle, une analyse biochimique et une numération-formule ont été réalisées et montrent une hyperprotéïnémie, une leucocytose et une légère anémie.

Un protocole de traitement est mis en place : la prednisolone est prescrite à 2 mg/ kg / j pendant un mois, l'azathioprine à 3 mg / kg / j, un jour sur 2 et la vitamine E à 450 UI / j.

Au bout de 28 jours, une très nette amélioration est observée et une CJA est prescrite à la dose de 2 mg / kg, un jour sur 2, et l'azathioprine et la vitamine E sont maintenues aux mêmes doses. Une rechute avait été constatée à l'arrêt du traitement au bout de 12 mois. Au moment de notre étude, c'est-à-dire 18 mois après le début du traitement, le chien est maintenu à des doses de 1,25 mg / kg, un jour sur 2 pour la prednisolone et 3 mg / kg, un jour sur 2 pour l'azathioprine, en alternance. La vitamine E est toujours donnée à 450 UI / j. Les propriétaires ont noté une légère prise de poids.

CAS 6 (photographie 7)

En mai 2002, une chienne stérilisée, de race Epagneul breton, âgée de 9 ans, est présentée à la consultation pour des dépilations localisées aux oreilles et pour un érythème généralisé. Les lésions étaient apparues un mois auparavant sous forme de suppurations surtout au niveau des coussinets. Un traitement avait été prescrit à base d'antibiotiques, de glucocorticoïdes et de soins locaux impliquant une légère régression des lésions.

Une apathie et une lymphadénopathie sont notées à l'examen clinique. L'examen dermatologique montre un érythème généralisé de la peau, des croûtes sur les oreilles (faces interne et externe), le cou. Des collerettes épidermiques sont visibles sur le ventre et des pustules sont également remarquées.

Une leishmaniose et une dermatose auto-immune sont retenues comme hypothèses diagnostiques.

Des examens complémentaires sont réalisés. Une sérologie leishmaniose est demandée et se révèle négative. La numération-formule montre une très légère anémie et la biochimie, une hyperprotéïnémie. La cytologie réalisée sur une pustule révèle la présence d'acanthocytes et une biopsie cutanée est demandée. L'analyse histopathologique de cette biopsie montre des vésicules intra-cornées renfermant des granulocytes neutrophiles plus ou moins altérés et des acanthocytes, une spongiose occasionnelle et un infiltrat inflammatoire.

Un diagnostic de pemphigus foliacé est établi en accord avec l'anamnèse, la clinique et les résultats histopathologiques.

Un traitement est prescrit : de la prednisolone à 2 mg / kg / j, de l'azathioprine à 1,5 mg / kg / j et de la vitamine E à 450 UI / j pendant une semaine. Une amélioration a été observée au bout d'une semaine. Aucune autre consultation de suivi n'a été faite, le propriétaire ne s'est jamais manifesté de nouveau, cependant, pendant notre étude, en reprenant contact avec lui, il nous a avoué n'avoir jamais suivi le traitement et que les lésions avaient disparues complètement et n'étaient jamais réapparues.

CAS 7 (photographies 6 et 9)

En novembre 2002, une chienne croisée de petit gabarit (7 kg), âgée de 11 ans, est amenée à la consultation pour des dépilations de la face et des membres. Selon les propriétaires, les premières lésions décelées, deux mois auparavant, étaient des croûtes sur les paupières et le chanfrein. Il note également un prurit important. Un traitement à base de glucocorticoïdes avait été donné sans aucun résultat.

L'examen clinique est normal, l'examen dermatologique montre des dépilations et des croûtes sur la face, le ventre, les oreilles, les membres. Une légère blépharite est notée.

Les hypothèses diagnostiques retenues alors sont : une gale sarcoptique, un lymphome cutané et une dermatose auto-immune.

La biochimie révèle une hyperprotéïnémie et la numération-formule, une légère anémie. Une analyse histopathologique de biopsie cutanée est demandée. Les résultats indiquent des signes d'acantholyse sous-cornée avec des acanthocytes et des polynucléaires non altérés ainsi qu'une surinfection par des colonies staphylococciques.

Un diagnostic de pemphigus foliacé est alors proposé et une thérapie immunomodulatrice est mise en place. De la prednisolone est prescrite à la dose de 2,8 mg / kg / j, l'azathioprine est prescrite à la dose de 1,8 mg / kg / j et la vitamine e à 450 UI / j pendant un mois puis une CJA est entreprise à la dose de 5,7 mg / kg, un jour sur 2. L'azathioprine et la vitamine E sont maintenues aux mêmes doses. Quelques croûtes sont encore présentes sur l'oreille droite et une croûte est apparente sur la cuisse droite. Au bout de 5,5 mois de traitement, la chienne est toujours maintenue avec la prednisolone en CJA, l'azathioprine (même dose mais tous les 3 jours) et la vitamine E. Toutes les lésions ont disparu, il ne reste que quelques cicatrices sur la face interne des oreilles.

CAS 8

Un chien de race Pointer, de sexe mâle, âgé de 8 ans, est présenté à la consultation en septembre 2002 pour des dépilations importantes et des plaies sur les quatre extrémités podales. Les lésions initiales correspondaient à des dépilations et de l'érythème aux extrémités podales selon les propriétaires. Un traitement à base de glucocorticoïdes et d'anti-histaminiques a été prescrit sans amélioration. Un traitement anti-puces avait également été donné.

L'examen clinique montre une certaine maigreur de l'animal, une lymphadénopathie et une boiterie apparente. Quant à l'examen dermatologique, il montre des dépilations limitées, des ulcères et des croûtes sur les extrémités podales, sur le bord libre des oreilles, sur le bout de la queue et sur la face ventrale de la cuisse droite.

Les hypothèses diagnostiques retenues sont : une teigne, une démodécie, une ankylostomose, une leishmaniose, un syndrome hépato-cutané, une dermatose auto-immune.

Des examens complémentaires sont mis en œuvre: les raclages cutanés et la sérologie leishmaniose s'avèrent être négatifs, la biochimie indique une hyperprotéinémie, la numération-formule indique une légère anémie. Une première biopsie cutanée est effectuée en vue d'une analyse histopathologique mais les résultats de celle-ci montre uniquement une surinfection cutanée importante et des images de dysplasie folliculaire. Peu de temps après, une seconde biopsie est effectuée et cette fois-ci, l'analyse montre une dermatite pustuleuse intra-épidermique acantholytique.

Le diagnostic de pemphigus foliacé est alors envisagé et un traitement approprié mis en place : la prednisolone est prescrite à 3 mg/ kg, un jour sur 2 en alternance avec l'azathioprine à 2 mg / kg. Un traitement adjuvant avec de la vitamine E à 450 UI / j et un shampoing kératomodulateur à donner une fois par semaine complète le traitement. Au bout de deux mois, les propriétaires notent plutôt une aggravation des lésions et décident d'euthanasier leur animal.

CAS 9

En novembre 2002, un chien de race Boxer, mâle de 8 ans, est présenté à la consultation pour un prurit généralisé très important. Ce chien avait tendance à développer souvent des pyodermites. Le prurit avait commencé depuis 11 mois environ. Il était localisé au départ dans les espaces interdigités des quatre membres. Un traitement à base de glucocorticoïdes pendant 2 mois a permis d'estomper le prurit, cependant une rechute avec cette fois-ci un prurit généralisé et une infection du membre postérieur droit est survenue. Cette rechute a été traitée avec des corticoïdes de nouveau et des anti-histaminiques mais le prurit persistait.

L'examen clinique montre une hypertrophie des nœuds lymphatiques et l'examen dermatologique montre: un squamosis, des dépilations, des lésions de grattage sur la joue droite, autour des yeux, sur le chanfrein, un épaississement de la peau des bourses et une furonculose voire une cellulite.

A ce moment, les hypothèses diagnostiques sont : une dermatite atopique, une démodécie, un problème métabolique.

Des raclages sont effectués et se révèlent négatifs, la coproscopie est elle aussi négative. La biochimie indique une hyperprotéinémie.

Le chien reçoit alors un traitement antibiotique (amoxicilline / acide clavulamique) à la dose de 25 mg / kg / j et des soins locaux à base de chlorhexidine pendant une semaine. A la seconde consultation, étant donné qu'il ne présente aucune amélioration, la composition de son alimentation est modifiée et il est prescrit des croquettes à haute digestibilité en plus du traitement donné auparavant. Pendant 3 mois, il est noté une amélioration des lésions sur certaines zones mais une aggravation sur d'autres. A la cinquième consultation, 3 mois après, l'examen cytologique du contenu d'un furoncle montre de nombreux acanthocytes. Une biopsie cutanée en vue d'une analyse histopathologique est alors réalisée. Les résultats sont en faveur d'un pemphigus foliacé car les images obtenues montrent une acantholyse intra-épidermique avec quelques kératinocytes à noyaux préservés, mêlés à l'infiltration neutrophilique.

En accord avec l'anamnèse, les analyses histopathologiques et la clinique même si celle-ci était au départ peu évocatrice, le diagnostic de pemphigus foliacé est établi.

Le traitement est alors adapté et le chien reçoit de la prednisolone à 2 mg / kg / j, de la vitamine E à 450 UI / j et de l'ibafloxacin à 15 mg / kg / j. une amélioration des lésions est notée en 3 semaines et une CJA est entreprise à la dose de 3 mg / kg, un jour sur 2, le traitement adjuvant restant le même. Trois mois après le diagnostic, la prednisolone est prescrite à 1,5 mg / kg, un jour sur 2. Les propriétaires notent une polyphagie importante et une prise de poids conséquente et un mois plus tard, la prednisolone est remplacée par de la méthylprednisolone à 1 mg / kg, un jour sur 2, qui minimise ces effets secondaires d'après la littérature. A 5 mois après le début du traitement, la méthylprednisolone est prescrite à 0,8 mg / kg, un jour sur 2 et de l'azathioprine est rajoutée au traitement à la dose de 1,25 mg / kg, un jour sur 2. A 6 mois, la dose de méthylprednisolone est diminuée à 0,6 mg / kg, un jour sur 2 et à 8 mois, à 0,4 mg / kg, un jour sur 2. Le traitement antibiotique est arrêté. Le chien ne présente plus de lésion ni de prurit.

CAS 10 (photographie 4)

En octobre 2002, un chien Lévrier du Mali, de sexe mâle, âgé de 4 ans est présenté pour une plaie en regard d'une saillie osseuse du bassin. Ce chien présente en plus des diarrhées chroniques.

L'examen clinique est normal mais l'examen dermatologique montre un squamosis important, des comédons dans les espaces interdigités des membres antérieurs.

Le diagnostic retenu est un cal d'appui avec surinfection bactérienne, la sérologie leishmaniose étant négative. Une coproscopie est également effectuée et négative.

Un traitement antiseptique sur la lésion est prescrit ainsi que de la cystine B6 et une supplémentation en zinc.

Au bout de 3 semaines, il n'y a pas d'amélioration et des croûtelles sont alors présentes sur le dos de l'animal. D'autres hypothèses diagnostiques sont alors formulées : lésion de compression, allergie de contact, dirofilariose, dysendocrinie, carence en zinc, carence en vitamine A. Le traitement est poursuivi.

Au bout de 6 mois, des dépilations diffuses sont notées, par endroit, elles prennent une forme plutôt arrondie, un aspect prolifératif des coussinets est observé ainsi qu'une collerette épidermique en région cervicale, quelques pustules sont également visibles. D'autres hypothèses diagnostiques sont reformulées : pemphigus foliacé, une démodécie, un hyperoestrogénisme, une dermatose carencielle. Des acanthocytes sont visualisés à l'examen cytologique du contenu d'une pustule. Une biopsie cutanée en vue d'une analyse histopathologique est alors proposée aux propriétaires. Les résultats sont en faveur d'un pemphigus foliacé car des images d'acantholyse avec des acanthocytes et des polynucléaires non altérés sont observés.

Le diagnostic de pemphigus foliacé est alors établi. De la prednisolone à 2 mg / kg / j, de l'azathioprine à 1,8 mg / kg / j et de la vitamine E à 450 UI / j sont prescrites. Au bout d'un mois de traitement, la dose de prednisolone est diminuée à 1 mg / kg / j. Une nette amélioration est remarquée seulement au bout de 1.5 mois et une CJA est adaptée au bout de 2,5 mois à la dose de 2 mg / kg ; un jour sur 2. Les doses d'azathioprine et de vitamine E sont restées les mêmes. A sa dernière visite, c'est-à-dire 4 mois après le début du traitement, il reste quelques lésions localisées sur le poitrail.

II- ETUDE SYNTHETIQUE

II- 1- EPIDEMIOLOGIE

II- 1- 1- La prévalence

Entre janvier 1998 et juin 2003, 8000 cas ont consulté le service de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse soit une moyenne de 1600 cas par an. Le nombre de pemphigus foliacés diagnostiqués à la consultation de dermatologie entre ces deux dates étant de 10 cas (ce qui correspond à une « grosse clientèle » selon P.J. Ihrke), cela représente une moyenne de 1,7 cas de pemphigus foliacé chez le chien par an et nous pouvons estimer sa prévalence à 0,12 %, ce qui est inférieur à la prévalence donnée par la majorité des auteurs.

II- 1- 2 La race

Sur les 10 cas de pemphigus foliacé, nous avons compté :

- 8 chiens de pure race dont :
 - o 1 Colley,
 - o 2 Pointers,
 - o 1 Boxer,
 - o 1 Berger de Laponie,
 - o 1 Setter anglais,
 - o 1 Epagneul breton ;
 - o 1 Lévrier du Mali.
- 2 chiens croisés type lupoïde de moins de 10 kg.

Il est impossible de conclure sur la prédisposition d'une race dans notre étude car l'échantillon est de petite taille. Il est à noter que nous ne retrouvons aucune des races considérées comme prédisposées à part le Colley.

Remarque : *il est à noter également que nous retrouvons 4 / 10 cas soit 40 % de chien appartenant à la catégorie de chiens de chasse.*

II- 1- 3- Le sexe

Sur les 10 chiens atteints de pemphigus foliacé, nous avons compté :

- 4 mâles,
- 6 femelles dont 3 stérilisées.

Ce qui représente un rapport mâle / femelle de 40 % / 60 %. Même si, là aussi, il est impossible de conclure sur une éventuelle prédisposition, nous remarquons quand même que les chiffres obtenus se rapprochent de ceux donnés dans les publications sur le pemphigus foliacé à savoir qu'il n'existe pas de prédisposition liée au sexe de l'animal.

II- 1- 4 L'âge

L'âge des chiens atteints au moment du diagnostic varie entre 4 ans pour le plus jeune et 11,5 ans pour le plus vieux, avec un âge moyen de 7,3 ans.

D'après l'étude de P.J. Ihrke (33), l'âge moyen est de 4,2 ans. Nous trouvons donc, un âge moyen plus élevé que celui de P.J. Ihrke, cependant, étant donné le petit échantillon dont nous disposons, il est difficile de conclure. Par contre, il paraît quand même évident que le pemphigus foliacé est une dermatose auto-immune du chien moyennement âgé.

Remarques : quand nous calculons le délai entre l'apparition des premières lésions d'après l'anamnèse et le diagnostic du pemphigus foliacé, nous trouvons un délai moyen de 5 mois avec un délai minimal de 15 jours et un délai maximal de 12 mois. Ce délai relativement important souligne plusieurs points à retenir :

- *la clinique de la forme chronique du pemphigus foliacé peut passer inaperçue au début aux yeux des propriétaires,*
- *le diagnostic du pemphigus foliacé demande du temps à établir. Ainsi, parfois, le diagnostic de pemphigus foliacé a été établi un an après l'apparition des premières lésions perçues par les propriétaires.*

II- 2- LA CLINIQUE DU PEMPHIGUS FOLIACE

II- 2- 1- Motifs de consultation et anamnèse

II- 2- 1- 1- Les motifs de consultation

D'après les 10 cas de notre étude, les motifs de consultations sont variables et correspondent en fait aux lésions secondaires du pemphigus foliacé. Ainsi, les motifs de consultations ont été :

- des dépilations dans 5 / 10 cas soit 50 %,
- des croûtes dans 4 / 10 cas soit 40 %,
- du prurit dans 1 / 10 cas soit 10 %,
- de l'érythème dans 1 / 10 cas soit 10 %.

II- 2- 1- 2- Les commémoratifs

D'après l'anamnèse, les lésions initiales observées par les propriétaires (en fait les lésions secondaires du pemphigus foliacé) correspondent aux lésions motivant la

consultation de dermatologie. Un propriétaire seulement avait remarqué la présence de lésions primaires type vésicule soit 10 % des cas.

En ce qui concerne les antécédents pathologiques des chiens présentant un pemphigus foliacé, nous avons :

- un cas qui a développé un pyomètre en même temps que les lésions dermatologiques et qui a subi une ovariohystérectomie,
- un cas qui présente de l'épilepsie essentielle,
- un cas qui présente des pyodermites chroniques,
- un cas qui présente des diarrhées chroniques et des escarres au niveau des saillies osseuses.

En ce qui concerne les lésions dues au pemphigus foliacé, les propriétaires de 7 / 10 cas soit 70 % avaient déjà consulté pour ces lésions avant de venir à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Une amélioration des lésions a été reportée dans 2 / 7 cas soit 29 %. Pour les 5 autres cas soit 71 %, aucun résultat n'a été obtenu. Les traitements prescrits étaient :

- une antiseptie locale dans 3 / 7 cas soit 43 %,
- une antibiothérapie dans 4 / 7 cas soit 43 % (généralement avec des céphalosporines ou des quinolones),
- une corticothérapie dans 6 / 7 cas soit 86 % (posologie et durée du traitement inconnues).

II- 2- 2- Description des lésions

Le pemphigus foliacé est décrit comme étant une dermatose vésiculo-pustuleuse évoluant rapidement en dermatose squamo-croûteuse.

Mais il est bien évident que toutes ces lésions ne peuvent se retrouver en même temps. Il est cependant intéressant d'observer la fréquence des différentes lésions observées lors de la consultation. Ainsi, nous avons pu observer :

- des lésions primaires sous la forme de vésicule dans 5 / 10 cas soit 50 %,
- des lésions secondaires sous différentes formes dans 100 % des cas et plus particulièrement sous forme de :
 - croûtes dans 9 / 10 cas soit 90 %,
 - dépilations dans 7 / 10 cas soit 70 %,
 - squames dans 3 / 10 cas soit 30 %,
 - collerettes épidermiques dans 3 / 10 cas soit 30 %,
 - érosions dans 2 / 10 cas soit 20 %,
 - érythème dans 6 / 10 cas soit 60 %,
 - hyperkératose dans 1 / 10 cas soit 10 %.

Aux vues de ces résultats, il est possible de qualifier le pemphigus foliacé de dermatose squamo-croûteuse, érythémateuse avec des dépilations dans la forme chronique chez le chien.

Les lésions primaires observées dans 50 % des cas lors de la consultation et n'ayant été remarquées par seulement 10 % des propriétaires montre bien la fragilité des ces lésions et la difficulté à les observer.

II- 2- 3- Localisation des lésions

II- 2- 3- 1- Localisation initiale des lésions

D'après la littérature, les lésions du pemphigus foliacé sont généralement localisées à la face et tout particulièrement sur le chanfrein, sur la face interne des oreilles et autour des yeux : dans l'étude de P.J. Ihrke (33), la face était initialement atteinte dans 81 % des cas.

Dans notre étude, grâce à l'anamnèse, les sites initialement atteints sont :

- la face (truffe, chanfrein, zone péri-oculaire) dans 4 / 10 cas soit 40 %,
- le dos dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- les oreilles dans 1 / 10 cas soit 10 %,
- les membres dans 2 / 10 cas soit 10 %,
- les extrémités podales dans 2 / 10 cas soit 20 %.

Par contre, les sites atteints au moment de la consultation sont :

- la face (truffe, chanfrein, zone péri-oculaire) dans 7 / 10 cas soit 70 %,
- les membres (face latérale et / ou médiale) dans 8 / 10 cas soit 80 %,
- le ventre dans 6 / 10 cas soit 60 %,
- les oreilles dans 6 / 10 cas soit 60 %,
- le cou dans 4 / 10 cas soit 40 %,
- les extrémités podales dans 3 / 10 cas soit 30 %,
- le dos dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- le thorax dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- les flancs dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- le scrotum dans 1 / 10 cas soit 10 %,
- la région péri-anale dans 1 / 10 cas soit 10 %,
- la queue dans 1 / 10 cas soit 10 %.

D'après l'étude de P.J. Ihrke et la littérature, la face est la localisation initiale la plus fréquente du pemphigus foliacé chez le chien. Dans notre étude, la face apparaît en effet comme le site initial le plus fréquemment atteint d'après les propriétaires (40 % des cas) et comme un site très fréquemment atteint lors de la consultation (70 % des cas) mais ce sont les membres qui sont les plus fréquemment touchés d'après les observations faites lors de la consultation (80 % des cas).

II- 2- 3- 2- Evolution de la localisation des lésions

Dans tous les cas, les lésions ont donc progressé et se sont généralisées en atteignant plusieurs sites.

Remarque : aucune atteinte de la cavité buccale et des jonctions cutanéomuqueuses n'a été observée, ce qui correspond bien aux observations décrites dans la littérature.

II- 2- 4- Les autres signes cutanés

Le prurit est variable. Sur les 10 chiens atteints de pemphigus foliacé présentés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse depuis 1998, 6 chiens ont présenté du prurit soit 60 % des cas. Selon l'individu, le prurit était plus ou moins important. Pour 2 cas, soit 20 %, il faisait même partie du motif de consultation et pour 1 cas, soit 10 % il était l'unique motif de consultation.

II- 2- 5- Les signes cliniques généraux associés

Les chiens les plus sévèrement atteints ont présenté des signes cliniques généraux tels que :

- une lymphadénopathie dans 5 / 10 cas soit 50 %,
- de l'apathie dans 3 / 10 cas soit 30 %,
- de l'anorexie dans 3 / 10 cas soit 30 %,
- de la maigreur dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- une boiterie dans 1 / 10 cas soit 10 %.

Seulement 4 / 10 chiens soit 40 % ont présenté un bon état général lors de la consultation. Un chien a présenté de la maigreur seulement, 3 chiens ont présenté de l'apathie et une lymphadénopathie, et un chien a présenté l'ensemble de ces symptômes avec une boiterie.

II- 3- LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

II- 3- 1- Le diagnostic différentiel

Suite aux premières consultations au service de dermatologie, les hypothèses diagnostiques retenues par les consultants, en fonction de chaque cas, ont été :

- la gale sarcoptique,
- la démodécie,
- la leishmaniose,

- une dermatophytose,
- un lymphome cutané,
- un syndrome hépato-cutané,
- une dermatite atopique,
- une dermatose carencielle,
- une maladie auto-immune (type pemphigus ou lupus).

II- 3- 2- Les examens complémentaires mis en oeuvre

II- 3- 2- 1- La cytologie

Cet examen complémentaire a été réalisé sur 5 chiens. Des acanthocytes ont été mis en évidence dans tous les cas et la cytologie a alors motivé la réalisation de biopsies cutanées en vue d'analyses histopathologiques. La réalisation de cytologie dans seulement la moitié des cas illustre une fois de plus la difficulté d'observer des vésicules ou des pustules intactes lors de la consultation.

II- 3- 2- 1- L'examen hémato-biochimique

D'après la littérature, des modifications hémato-biochimiques non spécifiques peuvent être observées. Parmi les 10 cas de notre étude, nous avons pu mettre en évidence :

- une hyperprotéïnémie dans 6 / 10 cas soit 60 %,
- une leucocytose avec neutrophilie et monocytose dans 2 / 10 cas soit 20 %,
- une anémie légère dans 2 / 10 cas soit 20 %.

II- 3- 2- 3- L'analyse histopathologique

Des biopsies cutanées ont été réalisées dans tous les cas et l'histopathologie a été diagnostique dans 100 % des cas (d'ailleurs, l'histopathologie a été l'un des critères de sélection des cas).

Remarque : à propos des prélèvements, dans 60 % des cas, 3 fragments biopsiques ont été analysés, dans 10 % des cas, 4 fragments biopsiques ont été analysés et seulement dans 30 % des cas, 2 fragments biopsiques. Ceci reflète bien ce qui est décrit dans la littérature, à savoir qu'il est important de multiplier les sites de prélèvements pour augmenter les chances de prélever un site contenant les caractéristiques histopathologiques du pemphigus foliacé.

Dans les comptes-rendus, nous avons retrouvé tous les éléments histopathologiques du pemphigus foliacé :

- des squamo-croûtes superficielles contenant des vestiges d'acanthocytes,
- des pustules sous-cornées ou intraépidermiques contenant de nombreux polynucléaires neutrophiles non altérés et des nombreux acanthocytes,

- une acantholyse épidermique et infundibulaire avec une exocytose neutrophilique et / ou éosinophilique variable,
- une dermatite périvasculaire avec une spongiose basale et la présence de neutrophiles et / ou lymphocytes et / ou plasmocytes et / ou histiocytes,
- une hyperkératose superficielle diffuse.

Remarque : un cas de dysplasie folliculaire a également été diagnostiqué en association avec le pemphigus foliacé.

Il est également important de noter aussi que des surinfections bactériennes ou fongiques ont été souvent observées : des lésions sévères de pyodermites ont été notées dans 60 % des cas et des surinfections fongiques dans 10 % des cas.

II- 3- 2- 4- L'immunopathologie

Aucun prélèvement cutané n'a été réalisé pour l'analyse immunopathologique. Le diagnostic de pemphigus foliacé a été réalisé en s'appuyant sur l'anamnèse, la clinique et l'histopathologie qui s'est avérée concluante dans 100 % des cas.

II- 4- LE TRAITEMENT MIS EN PLACE

II- 4- 1- Le traitement immunomodulateur

Lorsque le diagnostic de pemphigus foliacé a été établi, les consultants de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ont débuté le traitement par la combinaison glucocorticoïdes / azathioprine dans 9 / 10 cas soit 90 % avec de la prednisolone dans 6 / 9 cas soit 67 % et de la prednisone dans 3 / 9 cas soit 33 %. Un seul cas a été traité uniquement avec de la prednisolone (cas 9).

En induction, les doses de glucocorticoïdes ont varié de 2 à 3,5 mg / kg / j pendant une semaine à un mois pour 90 % des cas. Un cas (cas 8) a reçu un traitement tous les 2 jours pendant un mois. Les doses d'azathioprine ont varié de 1,5 à 3 mg / kg tous les jours ou tous les 2 jours selon les cas. Ainsi, 7 cas soit 70 % des cas ont reçu de l'azathioprine tous les jours en induction et 2 cas soit 20 % des cas ont reçu de l'azathioprine tous les deux jours. Pour le cas traité uniquement avec une corticothérapie, l'azathioprine a quand même été introduite dans son traitement au bout de 5 mois à la dose de 1,25 mg / kg, un jour sur 2.

Cette phase d'induction a duré en moyenne entre une semaine et 15 jours (50 % des chiens ont eu une phase d'induction de 15 jours).

Les doses ont ensuite été diminuées ou bien une CJA a directement été mise en place en fonction des résultats obtenus.

II- 4- 2- Le traitement adjuvant

De la vitamine E a été systématiquement prescrite à la dose de 450 UI / jour soit 300 mg / jour.

Selon les cas, d'autres traitements adjuvants ont été mis en place, ainsi :

- une antibiothérapie a été prescrite dans les cas de surinfection bactérienne sévère soit dans 30 % des cas,
- une désinfection locale à base de chlorhexidine a été prescrite dans 40 % des cas,
- un traitement local à base d'antibiotiques et de corticoïdes a été prescrit dans 20 % des cas,
- des shampoings ont été prescrits dans 10 % des cas.

II- 5- RESULTATS DU TRAITEMENT ET SUIVI DES CAS

Sur les 10 chiens de notre étude, nous avons donc compté :

- 9 chiens traités par l'association prednisone ou prednisolone / azathioprine (et un traitement adjuvant) soit 90 % des cas,
- 1 chien traité avec de la prednisolone seule les 5 premiers mois de thérapie (avec un traitement adjuvant) soit 10 % des cas.

La CJA a été mise en place dans 7 / 10 cas soit dans 70 % des cas (deux cas n'ayant pas reçu une CJA ne sont en fait jamais revenus en consultation de suivi et le troisième cas a été euthanasié). Elle a été plus ou moins rapide en fonction de la réponse de chaque cas. Ainsi, elle a été mise en place entre 15 jours et 2,5 mois après le début du traitement et plus précisément :

- en 15 jours pour un cas soit 14 % des cas,
- en 3 semaines pour un cas soit 14 % des cas,
- en un mois pour 4 cas soit 57 % des cas
- en 2,5 mois pour un cas soit 14 % des cas.

Une amélioration des lésions a été remarquée plus ou moins rapidement en fonction des cas. Ainsi, l'amélioration la plus rapide a été observée en une semaine et la plus longue en 1,5 mois et plus précisément, nous avons pu observer une amélioration en :

- 1 semaine dans 2 / 9 cas soit 22 % des cas,
- 2 semaines dans 4 / 9 cas soit 44 % des cas,
- 3 semaines dans 1 / 9 cas soit 11 % des cas,
- 6 semaines dans 1 / 9 cas soit 11 % des cas.

Dans 1 / 10 cas soit 10 %, il n'y a eu aucune amélioration des lésions et voire une détérioration de l'état général de l'animal et les propriétaires ont préféré demander l'euthanasie. Ces chiffres sont en accord avec la littérature.

Plusieurs cas sont toujours suivis régulièrement à l'école. Il en est ainsi pour les cas 5, 7, 9 et 10 dont l'état général est bon et dont le traitement est ajusté en fonction de l'examen clinique et dermatologique lors de chaque visite. Voici leur suivi et l'évolution à leur dernière consultation lors de notre étude :

- le cas 5 ayant commencé son traitement avec des doses de 2 mg / kg / j de prednisolone et 3 mg / kg, un jour sur 2 d'azathioprine est maintenu sans lésion depuis 2 ans (sauf une rechute lors de la tentative d'arrêt du traitement) à des doses de prednisolone de 1,25 mg / kg, un jour sur 2 en alternance avec l'azathioprine toujours à 3 mg / kg, un jour sur 2,
- le cas 7 est maintenu sans lésion (seulement quelques cicatrices sur la face interne des oreilles) à des doses de 2,8 mg / kg, un jour sur 2 de prednisolone et de 1,8 mg / kg, tous les 3 jours d'azathioprine 5,5 mois après le début du traitement respectivement 2 mg /kg /j et 3 mg / kg tous les 2 jours au départ),
- le cas 9, traité uniquement avec de la prednisolone au départ, a reçu de l'azathioprine 5 mois après le début de la thérapie. 7 mois après le début du traitement, les antibiotiques ont été arrêtés et les doses diminuées à 0,4 mg / kg, un jour sur 2 de méthylprednisolone et 1,25 mg / kg, un jour sur 2 d'azathioprine. La méthylprednisolone a remplacé la prednisolone 4 mois après le début du traitement (à 1 mg / kg, un jour sur 2) car la prise de poids du chien était relativement importante. Le chien ne présente plus aucune lésion,
- le cas 10 reçoit des doses de 2 mg / kg, un jour sur 2 de prednisolone et 1,8 mg / kg / j d'azathioprine 4 mois après le début du traitement (respectivement 2 mg / kg / j et 1,8 mg / kg / j en induction). Il présente encore quelques lésions sur le poitrail.

Remarque : le traitement adjuvant avec la vitamine E est toujours maintenu à la dose de 450 UI / j.

Pour le cas 1 de notre étude, les propriétaires ne sont pas revenus depuis 4 ans (chien traité depuis 5,5 ans) mais ils suivent toujours le traitement prescrit. Aucune lésion n'est réapparue depuis que l'animal est sous traitement. Les propriétaires ont juste noté une polyphagie modérée.

Les cas 2 et 4 sont décédés. D'après les propriétaires, leur mort ne serait pas reliée au pemphigus foliacé. Le traitement du cas 2 (prednisone et azathioprine) a été arrêté 6 mois après le début, seule la vitamine E était maintenue à la dose de 450 UI / j. Le cas 4 a été maintenu pendant 2 ans (jusqu'à sa mort) avec des doses de 3 mg / kg, un jour sur 2 de prednisolone, 2 mg / kg, un jour sur 2 d'azathioprine et 450 UI / j de vitamine E.

Les cas 3 et 6 n'ont pas été revus et le propriétaire du cas 6 a d'ailleurs avoué n'avoir jamais donné le traitement prescrit à sa chienne dont l'état général serait bon et les lésions auraient disparues sans jamais réapparaître jusqu'à aujourd'hui.

Remarque : les seuls effets secondaires notés par les propriétaires sont de la polyphagie pour le cas 1 et une prise de poids pour les cas 5 et 9, légère pour le cas 5, importante pour le cas 9.

CHAPITRE III: DISCUSSION

III- 1- A PROPOS DES CAS DE NOTRE ETUDE

Comme cela a été précisé dans l'introduction du chapitre II, le diagnostic de pemphigus foliacé des cas que nous avons sélectionnés avait été établi suite à la combinaison de l'anamnèse des propriétaires, des signes cliniques et des analyses histopathologiques.

Les cas susceptibles d'être atteints de pemphigus foliacé mais dont la clinique ou l'analyse histopathologique ne correspondait pas n'ont pas été inclus dans l'étude. C'est le cas de deux chiens atteints de lésions croûteuses du chanfrein et de la truffe pour lesquels aucune analyse histopathologique n'a été réalisée.

Ainsi, 10 cas seulement ont été retenus entre janvier 1998 et juin 2003. Cependant, il est possible que d'autres cas aient été diagnostiqués avant que le service ne soit informatisé et malheureusement de telles recherches étaient irréalisables.

III- 2- A PROPOS DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE NOTRE ETUDE

III- 2- 1- La prévalence

Lorsque nous comparons le nombre moyen de cas par an diagnostiqués entre notre étude et les données bibliographiques, nous trouvons approximativement la même moyenne. Avec 2 cas par an en moyenne, le service de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse se situe, selon P.J. Ihrke entre une clinique à « grosse clientèle » dont le nombre de cas varie entre 1 et 2 par an et les consultations du Veterinary Medical Teaching Hospital de l'Université de Californie dont le nombre de cas varie entre 3 et 5 par an (31).

III- 2- 2- La race, le sexe et l'âge

Etant donné la petite taille de notre échantillon et ne connaissant pas les caractéristiques de la population canine du service de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, il est impossible de conclure sur d'éventuelles prédispositions ou non liées à la race, le sexe et l'âge, cependant il est tout de même concevable de comparer les chiffres obtenus aux données actuelles.

Ainsi, en ce qui concerne la race, la seule race prédisposée selon la littérature que nous retrouvons dans notre étude est le Colley (cas 1 de notre étude). Pour le sexe, le rapport mâle / femelle est de 40 % / 60 %, ce qui est proche des chiffres obtenus par P.J. Ihrke dans son étude sur 37 cas (rapport mâle / femelle de 35,2 % / 64,8 %) (32). Enfin, en ce qui concerne l'âge, nous obtenons un âge moyen lors du diagnostic de 7,2 ans alors que les données actuelles donnent un âge moyen entre 4 et 5 ans (4,2 ans dans l'étude de P.J. Ihrke).

III- 3- A PROPOS DE LA CLINIQUE

Plusieurs auteurs décrivent 3 formes de pemphigus foliacé : spontané, médicamenteux et lié à une dermatose chronique (8, 69, 77). D'après l'anamnèse donnée par chaque propriétaire de nos cas, il semblerait que 8 cas soient des pemphigus spontanés, que le cas 9 soit plutôt un pemphigus foliacé lié à une dermatose chronique, sachant que l'animal souffrait de pyodermites chroniques depuis plusieurs années et que le cas 6 soit un pemphigus foliacé médicamenteux (les lésions ayant régressé sans traitement et n'étant jamais réapparues).

Quant aux lésions, à leur apparition et à leur localisation, nos chiffres correspondent en majeure partie aux données bibliographiques. La face (chanfrein, truffe, zone péri-oculaire) et semble être la localisation préférentielle d'apparition des lésions. La généralisation des lésions a été systématique pour les cas de notre étude.

III- 4- A PROPOS DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Remarque : la recherche du signe de Nikolsky n'a jamais été réalisée sur nos cas ou bien elle a été réalisée mais n'a pas été notée dans les dossiers.

III- 4- 1- La cytologie

Dans notre étude, elle a été réalisée dans 50 % des cas et lorsque celle-ci a été réalisée, elle a toujours été suivie d'une biopsie cutanée pour une analyse histopathologique même dans les cas où elle était fortement évocatrice. Comme cela est décrit dans la littérature, la cytologie ne peut être diagnostique à elle seule car il existe d'autres entités cliniques présentant les mêmes caractéristiques cytologiques que le pemphigus foliacé.

Il faut noter également l'importance de la cytologie pour le cas 9 de notre étude : une cytologie a été réalisée sur ce chien car il présentait une pyodermite récidivante répondant mal aux traitements antibiotiques. La présence d'acanthocytes lors de la lecture de la lame effectuée sur une pustule a alors motivé la réalisation d'une biopsie cutanée en vue d'une analyse histopathologique qui a permis de diagnostiquer un pemphigus foliacé. Ce cas nous permet donc de souligner l'importance de réaliser des cytologies lors de pyodermes qui répondent mal aux traitements prescrits.

III- 4- 2- L'analyse histopathologique

Pour le service de dermatologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, cet examen complémentaire est un examen de choix dans le diagnostic du pemphigus foliacé. Il a été réalisé dans 100 % des cas et s'est avéré concluant dans 90 % à la première analyse.

Nous retrouvons bien dans les comptes-rendus d'analyse de notre étude toutes les caractéristiques du pemphigus foliacé décrites dans la littérature.

Il est à noter également qu'il a parfois été nécessaire de refaire cette analyse au bout de quelques semaines lorsqu'elle n'est pas concluante alors que l'anamnèse et la clinique sont évocatrices. Ainsi, cela a été le cas pour le chien 8 de notre étude dont la première analyse histopathologique n'était pas concluante malgré une anamnèse et un examen clinique évocateurs. La seconde analyse était quant à elle concluante.

Ce cas permet également de souligner le fait que l'analyse histopathologique dépend de l'expérience du dermatopathologiste et aussi, voire surtout, de la réalisation de la biopsie cutanée. Les sites de biopsie doivent être correctement choisis et multipliés pour augmenter les performances du diagnostic histopathologique.

III- 4- 3- L'immunopathologie

Suite aux résultats obtenus avec l'analyse histopathologique, aucun prélèvement n'a été effectué en vue d'une analyse immunopathologique. Même lorsque la première analyse histopathologique s'est révélée non concluante (cas 10 de notre étude), le deuxième prélèvement effectué a été destiné à une nouvelle analyse histopathologique.

Ce choix est certainement lié au fait que d'après la littérature, les techniques d'immunopathologie sont encore relativement peu sensibles et peu spécifiques et que les résultats obtenus par l'analyse histopathologique sont suffisants.

III- 5- A PROPOS DU TRAITEMENT MIS EN PLACE ET DES RESULTATS OBTENUS

III- 5- 1- Le protocole de traitement

Le traitement mis en place est le même pour l'ensemble des cas (sauf le cas 9 qui ne reçoit pas d'azathioprine) : corticothérapie (prednisone ou prednisolone) / thiopurine (azathioprine) / vitamine E. Les résultats obtenus sont encourageants et les propriétaires satisfaits en général. Il y a eu peu d'effets secondaires également (à part la prise de poids de quelques cas et la polyphagie).

L'amélioration des lésions a été relativement rapide (entre 1 et 6 semaines). Le maintien de l'animal, par contre, est individuel. Chaque cas a répondu différemment : certains n'ont plus jamais eu de lésions (cas 1, 7, 9), d'autres ont été maintenus avec quelques lésions (cas 2, 3, 10). Le cas 5 a fait une rechute suite à l'arrêt du traitement mais a bien répondu à la reprise d'un second traitement.

En ce qui concerne la vitamine E, celle-ci n'est pas décrite dans la littérature pour le traitement du pemphigus foliacé mais elle a été prescrite dans 100 % des cas à la dose de 450 UI / jour et le cas 2 de notre étude a été maintenu après la disparition de la majorité des lésions jusqu'à son décès avec simplement de la vitamine E. Une question se pose alors : est-ce que la vitamine E a eu un réel effet dans l'amélioration des lésions et dans le maintien de l'animal ? Cependant son rôle dans les résultats obtenus ne peut pas être démontré.

III- 5- 2- Le coût du traitement

Le traitement du pemphigus foliacé a également un coût, en plus de celui des contrôles à effectuer. Ce coût dépend bien évidemment du poids de l'animal, mais aussi de l'évolution des lésions et de la réponse au traitement : chaque chien est maintenu à des doses particulières et reçoit son traitement tous les jours ou tous les deux jours voire même tous les trois jours (cas 7 de notre étude).

Ainsi, le traitement du cas 1 (25 kg) de notre étude, en phase de maintien avec de la prednisone, de l'azathioprine et de la vitamine E a un coût d'approximativement 15 euros / mois. Par contre, le traitement du cas 2, maintenu avec simplement de la vitamine E est revenu à 4,5 euros par mois.

Cependant, ces prix ne sont qu'une estimation du traitement, il faut ajouter le prix des consultations de suivi et les examens complémentaires de suivi propre à chaque cas.

III- 5- 3- Le suivi

Il n'y a pas de règle générale. Le suivi dépend de l'animal, de sa réponse au traitement et des effets secondaires pouvant se développer. Il se fait donc au cas par cas.

Tout comme dans la littérature, les suivis ont été rapprochés dans les premières semaines de traitement puis ont été fonction de l'évolution et de la disponibilité des propriétaires. Certains, par contre ne sont jamais revenus suite à la première prescription (cas 6), d'autre reviennent régulièrement (cas 7, 9, 10), d'autres ne sont pas revenus depuis des années mais poursuivent le traitement (cas 1).

CONCLUSION

Le pemphigus foliacé est une dermatose auto-immune appartenant au complexe pemphigus. Même si la cible des auto-anticorps synthétisés est maintenant reconnue (protéine transmembranaire constitutive du desmosome, la desmogléine 1), l'étiopathogénie et la formation des vésicules restent encore inconnues.

C'est la dermatose auto-immune la plus fréquente chez le chien même si son incidence reste très faible. Certaines races semblent prédisposées comme l'Akita-Inu, le Chow-Chow, le Colley, le Sharpei. Par contre, aucune prédisposition liée à l'âge ou au sexe n'a pu être démontrée à l'heure actuelle.

Cliniquement, cette dermatose s'exprime par des lésions vésiculo-pustuleuses évoluant rapidement en lésions squamo-croûteuses localisées préférentiellement sur le chanfrein, autour des yeux et sur les oreilles. En l'absence de traitement, les lésions n'ont pas tendance à régresser et il est plutôt observé une généralisation des lésions. Du prurit est souvent associé, ainsi que des surinfections de la peau.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, la clinique et les résultats des différents examens complémentaires dont l'analyse histopathologique de biopsie cutanée en est l'examen de choix.

Le traitement doit être choisi de manière raisonnée : étant donné qu'il repose sur une thérapie immunomodulatrice, les molécules choisies doivent être les moins toxiques possible et il faut préférer les associations de molécules afin de diminuer les doses efficaces et par conséquent de limiter les effets secondaires. La corticothérapie est souvent la première thérapie choisie, elle peut être associée à des molécules cytotoxiques comme les thiopurines ou les agents alkylants ; les sels d'or n'étant pas disponibles en Europe. Le pronostic est variable d'un individu à l'autre et les taux de succès rapportés varient entre 50 et 90 %.

Les chiffres et les pourcentages obtenus dans notre étude rétrospective sont proches des données bibliographiques sur le pemphigus foliacé. Cette étude a permis de souligner l'importance des examens complémentaires et que le traitement doit être adapté et raisonné au cas par cas car la réponse à celui-ci est véritablement propre à chaque individu. Un véritable dialogue doit également être instauré avec les propriétaires qui doivent apprendre à gérer un animal malade, recevant une thérapie généralement à vie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACKERMAN L. Pemphigus and pemphigoid in dogs and cats. Part 2: a clinical survey. *Mod. Vet. Pract.*, 1986, 358-360.
- 2 - AFFLOTTER V.K., VON TSCHARNER C. Cutaneous drug reactions: a retrospective study of histopathological changes and their correlation with the clinical disease. *Vet. Dermatol.*, 1992, **3: 4/5**, 157-163.
- 3 - ANGARANO D.W. Dermatoses of the nose and the footpads in dogs and cats. In Kirk R.W. Ed, *Current Veterinary Therapy IX*, 1989, 616-621.
- 4 - BAKER B.B., MAIBCH H.I., PARK R.D., McFARLAND L.Z., O'BRIEN T.R. Epidermal cell renewal in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1973, **34:1**, 93-94.
- 5 - BEALE K.M. Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1988, **192:9**, 1316-1318.
- 6 - BENSIGNOR E. Recto N° 34: pemphigus foliacé chez un Whest Highland White Terrier. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1996, **31:6**, 551-552.
- 7 - BENSIGNOR E., CARLOTTI N.D. A propos de quatre cas de pemphigus foliacé avec atteinte exclusive des coussinets. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1997, **32**, 481-490.
- 8 - BENSIGNOR E., DEGORCE F. Les dermatites auto-immunes bulleuses. CES de DERMATOLOGIE, Session VI, semaine 4, 2002, Lyon.
- 9 - BENSIGNOR E., PIN D., CARLOTTI D.N. Le pemphigus foliacé des carnivores domestiques. *Ann. Méd. Vét.*, 1998, **142**, 5-13.
- 10 - BOURDEAU P. La corticothérapie en dermatologie des carnivores. *Rec. Med. Vet.*, 1992, **168 : 8/9**, 627-644.
- 11 - BRADLEY G.A., CALDERWOOD MAYS M.B. Immunoperoxidase staining for the detection of autoantibodies in canine autoimmune skin disease; comparison to immunofluorescence results. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1990, **26**, 105-113.
- 12 - CARLOTTI D. Autoimmune mediated skin diseases. *J. Small. Anim. Pract.*, 1989, **30**, 223-227.

- 13 - CARLOTTI D. FOX-VALENSI V. Utilisation de la prednisolone par voie orale dans 75 cas de dermatologie canine. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1994, **29**, 371-378.
- 14 - CARLOTTI D., MAGNOL J.P., IHRKE P.J. Cas dermatologique n° 7: deux cas de pemphigus foliaceus chez le chien. Aspects comparatifs. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1985, **20:2**, 143-147.
- 15 - DAY M.J., MAZZA G. Tissue immunoglobulin G subclasses observed in immune-mediated dermatopathy, deep pyoderma and hypersensitivity dermatitis in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 1995, **58**, 82-89.
- 16 - DELMAGE D. What is your diagnosis? [pemphigus foliaceus in a dog]. *J. Small Anim. Pract.*, 1993, **34: 6**, 258, 302.
- 17 - FOURNEL C., CHABANNE L. Diagnostic immunologique des dermatoses auto-immunes. Les Indispensables de l'Animal de Compagnie, Dermatologie. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1991, 119-126.
- 18 - FRANC M., TAMZALI Y., DELVERDIER M., CADIERGUES M.C. Première description de pemphigus foliacé chez l'âne. Congrès de l'Association Vétérinaire Equine Française (AVEF), Strasbourg, novembre 2000.
- 19 - GARMAN R.H., TOMPSETT J.W. A pemphigus foliaceus-like disease in the dog: a case report. *J. Am. An. Hosp. Assoc.*, 1978, **14**, 585-588.
- 20 - GINEL P.J., MOZOS E., FERNANDEZ A., MARTINEZ A., MOLLEDA J.M. Canine pemphigus foliaceus associated with leishmaniasis. *Vet. Rec.*, 1993, **133**, 526-527.
- 21 - GORMAN N.T., WERNER L.L. Immune- mediated diseases of the dog and cat. I. Basic concepts and the systemic immune-mediated diseases. *Brit. Vet. J.*, 1986, **142**, 395-401.
- 22 - GUAGUERE E., MAGNOL J.P., OLIVRY T. Cas clinique: pemphigus foliacé et hypothyroïdie chez un briard. *Le Point Vétérinaire.*, 1985, **17 :88**,155-158.
- 23 - HAINES D.M., COOKE E.M., CLARK E.G. Avidin-biotin-peroxydase complex immunohistochemistry to detect immunoglobulin in formalin fixed skin biopsies in canine autoimmune skin disease. *Can. J. Vet. Res.*, 1987, **51**, 104-109.
- 24 - HALLIWELL R.E.W. Autoimmune disease in the dog. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1978, **22**, 221-224, 249-263.

- 25 - HALLIWELL R.E.W. Autoimmune diseases in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **181:10**, 1088-1096.
- 26 - HALLIWELL R.E.W. Les dermatoses auto-immunes. *Waltham International focus*, 1993, **3: 2**, 22-30.
- 27 - HALLIWELL R.E.W., GOLDSCHMIDT M.H. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. *J. Am. An. Hosp. Assoc.*, 1977, **13**, 431-436.
- 28 - HERIPRET D. Dialogues thérapeutiques : les dermatoses auto-immunes. *Prat. Med. Chir. Anim.. Comp.* 1992, **2**, 127-133.
- 29 - HIGH M. An interesting case of pemphigus foliaceus in a dog. *Can. Vet.J.*, 1999, **40**, 127-128.
- 30 - HILL P.B., STEINBERG H. Difficult dermatologic diagnosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1993, **202: 6**, 873-874.
- 31 - HOLUBAR K. Pemphigus: a disease of man and animal. Historical and others perspectives. *International J. Dermatol.*, 1988, **27: 7**, 516-520.
- 32 - IHRKE P.J., CARLOTTI D., FOURRIER P. Les maladies auto-immunes à expression cutanée. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1984, **19 :6**, 451-458.
- 33 - IHRKE P.J., STANNARD A.A., ARDANS A.A., GRIFFIN C.E. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **186:1**, 59-66.
- 34 - IHRKE P.J., STANNARD A.A., ARDANS A.A., GRIFFIN C.E., KALLET A.J. Pemphigus foliaceus of the footpads in three dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **186:1**, 67-69.
- 35 - IHRKE P.J., STANNARD A.A., ARDANS A.A., YASKULSKI S.G. The longevity of immunoglobulin preservation in canine skin utilizing Michel's fixative. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1985, **9**, 161-170.
- 36 - IWASAKI T., SHIMIZU M., OBATA H. The detection of the autoantigen targeted by patient sera from dogs with pemphigus foliaceus. *Vet. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, **5:1**, 37.

37 - IWASAKI T., SHIMIZU M., OBATA H., ISAJI M., YANAI T., KITAGAWA H., SASAKI Y. Detection of canine pemphigus foliaceus autoantigen by immunoblotting. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1997, **59**, 1-10.

38 - IWASAKI T., SHIMIZU M., OBATA H., OGATA M., NAGATA M., YANAI T., KITAGAWA H., SASAKI Y. Effect of substrate on indirect immunofluorescence test for canine pemphigus foliaceus. *Vet. Pathol.*, 1996, **33**, 332-336.

39 - JEFFERS J.G., SHANLEY K.J., SCHICK R.O. Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, **199:1**, 77-80.

40 - KANITAKIS J ; Différenciation épidermique et kératinisation. 5^{ème} cours spécialisé du G.E.D.A.C. Biologie cutanée, 2001, Lyon.

41 - KRISTENSEN F., MEHL N.B. The use of gold in the treatment of auto-immune diseases in the dog and cat. *Eur. J. Companion. Anim. Pract.*, 1992, **3: 1**, 37-39.

42 - KUHL K.A., SHOFRER F.S., GOLDSCHMIDT M.H. Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet. Pathol.*, 1994, **31**, 19-27.

43 - KUMMEL B.A. Medical treatment of canine pemphigus-pemphigoid. In Kirk R.W. Ed, Current Veterinary Therapy XII, 1995, 636-638.

44 - MAGNOL J.P. Les erreurs du diagnostic histopathologique dans les dermatoses auto-immunes. Les Indispensables de l'Animal de Compagnie, Dermatologie. Ed. PMCAC, Paris, 1991, 115-117.

45 - MANNING T.O., SCOTT D.W., KRUTH S., SOZANSKI M., LEWIS R.M. Three cases of canine pemphigus foliaceus and observations on chrysotherapy. *J. Am. An. Hosp. Assoc.*, 1980, **16**, 189-202.

46 - MARSELLA R. Canine pemphigus complex: diagnosis and therapy. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 2000, **22:7**, 680-685.

47 - MARSELLA R. Canine pemphigus complex: pathogenesis and clinical presentation. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 2000, **22:6**, 568-572.

48 - MARSHALL C. Cytologie cutanée non tumorale. Les Indispensables de l'Animal de Compagnie, Dermatologie. Ed. PMCAC, Paris, 1991, 29-42.

49 - McEWAN N.A., McNEIL P.E., KIRKHAM D. Pemphigus foliaceus: a report of two cases in the dog. *J. Small. Anim. Pract.*, 1986, **27**, 567-575.

50 - MEDLEAU L., DAWE D.L., SCOTT D.W. Complement immunofluorescence in sera of dogs with pemphigus foliaceus. *Am. J. Vet. Res.*, 1987, **48:3**, 486-487.

51 - MOORE F.M., WHITE S.D., TORCHON E. Localization of immunoglobulins and complement by the peroxidase anti-peroxidase method in auto-immune and non-autoimmune canine dermatopathies. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1987, **14**, 1-9.

52 - MORIELLO K.A., BOWEN D., MEYER D.J. Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191:6**, 695-696.

53 - NGUYEN V.T., LEE T.X., NDOYE A. et coll. The pathophysiological significance of nondesmosome targets of pemphigus auto-immunity. *Arch. Dermatol.*, 1998, **134**, 971-980.

54 - NOLI C., KOEMAN J.P., WILLEMSE T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet. Q.*, 1995, **17: 4**, 123-128.

55 - NOXON J.O., MYERS R.K. Pemphigus foliaceus in two Shetland Sheepdog littermates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194: 4**, 545-546.

56 - OLIVRY T. Les dermatoses auto-immunes 20 ans plus tard- 1^{ère} partie : dermatoses associées à la présence d'auto-anticorps à cible cutanée. Conférence du cours spécialisé du G.E.D.A.C. Congrès annuel de la C.N.V.S.P.A. 1997.

57 - OLIVRY T. Pemphigus in animals. *ESVD:Workshop: immunodermatology*, 2000.

58 - PEDERSEN N.C. Therapy of immune-mediated diseases. In Kirk R.W. Ed, *Current Veterinary Therapy VIII*, 1983, 443-447.

59 - PEDERSON N.C. A review of immunologic diseases of the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **69**, 260-274.

60 - POISSON L., MUELLER R.S., OLIVRY T. Dermatophytose pustuleuse cornéophilique canine évoquant un pemphigus foliacé. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1998, **33**, 229-234.

- 61 - QUINTIN-COLONNA F., PERSON JM., BOULOUIS H.J. Les maladies auto-immunes en pathologie canine et féline : étiologie et pathogénie. *Prat. Med. Chir. Amin. Comp.*, 1987, **4**, 317-323.
- 62 - ROSENKRANTZ W. Immunomodulating drugs in dermatology. In Kirk R.W. Ed, *Current Veterinary Therapy X*, 1989, 570-577.
- 63 - ROSENKRANTZ W.S., GRIFFIN C.E., BARR R.J. Clinical evaluation of cyclosporine in animal models with cutaneous immune-mediated disease and epitheliotropic lymphoma. *J. Am. An .Hosp. Assoc.*, 1989, **25**, 377-384.
- 64 - SCHMEITZEL L.P. Recognizing the cutaneous signs of immune-mediated diseases. *Vet. Med.*, 1991, 138-163.
- 65 - SCHMITT D. Le système immunitaire cutané. 5^{ème} cours spécialisé du G.E.D.A.C. Biologie cutanée, 2001, Lyon.
- 66 - SCOTT D.W. Dermatologic use of glucocorticoïdes. *Vet. Clin. North. Am. : Small Animal Practice*, 1982, **12: 1**, 19-31.
- 67 - SCOTT D.W. Chrysotherapy. In Kirk R.W. Ed, *Current Veterinary Therapy VIII*, 1983, 448-449.
- 68 - SCOTT D.W., MANNING T.O., SMITH C.A., LEWIS R.M. Observations on the immunopathology and therapy of canine pemphigus and pemphigoid. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **180**, 48-52.
- 69 - SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. Immune-mediated disorders. In: Muller and Kirk eds. *Small Animal Dermatology*. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995, 556-573.
- 70 - SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. Immune-mediated disorders. In: Muller and Kirk eds. *Small Animal Dermatology*. 6th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2001, 667-779.
- 71 - SCOTT D.W., WOLFE M.J., SMITH C.A., LEWIS R.M. The comparative pathology of non-viral bullous skin diseases in domestic animals. *Vet. Pathol.*, 1980, **17**, 257-281.
- 72 - SERRES M. Molécules impliquées dans l'adhérence cellulaire. 5^{ème} cours spécialisé du G.E.D.A.C. Biologie cutanée, 2001, Lyon.

- 73 - SHINYA K., NOMURA K., WADA S., MORIOKA H., UMEMURA T. Pemphigus foliaceus with typical histological and immunohistological findings in a dog. *J. Vet. Med. Sci.*, 1996, **58:8**, 815-817.
- 74 - SNEDDON I.B. Bullous eruptions. In : Rook A., ed. Textbook of dermatology III. London: Blackwell Scientific Publications, 1979, 1441-1481.
- 75 - SUTER M.M., PALMER D.G., ZINDEL S. SCHENK H. Pemphigus in the dog: comparison of immunofluorescence and immunoperoxidase method to demonstrate intercellular immunoglobulins in the epidermis. *Am. J. Vet. Res.*, **45:2**, 367-369.
- 76 - VIAC J. Activation kératinocytaire et cytokines épidermiques. 5^{ème} cours spécialisé du G.E.D.A.C. Biologie cutanée, 2001, Lyon.
- 77 - WERNER ALEXANDER H. Recognizing and treating discoïd lupus erythematosus and pemphigus foliaceus in dogs. *Vet. Med.*, 1999, 655-966.
- 78 - WERNER L.L., BROWN K.A., HALLIWELL R.E.W. Diagnosis of autoimmune skin disease in the dog : correlation between histopathologic, direct immunofluorescent and clinical findings. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1983, **5**, 47-64.
- 79 - WHITE S.D., ROSYCHUK R.A.W., REINKE S.I., PARADIS M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, **200:10**, 1497-1500.

ANNEXE I : Epidémiologie descriptive et délai entre l'apparition des lésions et le diagnostic

cas	race	sexe	âge à l'apparition des premières lésions (ans)	délai entre l'apparition des lésions et le diagnostic (mois)
-----	------	------	------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

1	Colley	mâle	4.5	12
2	Berger de Laponie	femelle stérilisée	4	3
3	Setter anglais	femelle stérilisée	11	1
4	Pointer	femelle	6.5	12
5	croisé	mâle	7	3
6	Epagneul Breton	femelle stérilisée	9	1
7	croisé	femelle	11.5	3
8	Pointer	mâle	8	3
9	Boxer	mâle	8	12
10	Lévrier du Mali	femelle	4	0.5

ANNEXE II : Motif de consultation, lésions observées par les propriétaires et en consultation

cas	motif de consultation	lésions primaires observées lors de la consultation	lésions secondaires observées lors de la consultation	lésions initiales selon les propriétaires
1	croûtes sur le nez et prurit	–	- dépilations - croûtes	- croûtes
2	dépilations	vésicules	- squamo-croûtes - lésions auréolées	- vésicules - squames
3	croûtes et prurit	–	- dépilations - croûtes - érythème	- croûtes
4	croûtes sur tout le corps	vésicules	- croûtes - érythème	-squamo-croûtes
5	dépilations sur le chanfrein	vésicules	- dépilations - croûtes - érythème - érosions	- dépilations
6	érythème	vésicules	- dépilations - croûtes - érythème -collerettes épidermiques	- suppuration des coussinets
7	dépilations sur la face et les membres	–	- dépilations - croûtes	- croûtes
8	dépilations et plaies sur les 4 extrémités podales	–	- croûtes - érythème - érosions	- dépilations - érythème
9	prurit	–	- dépilations - squamosis - épaissement de la peau	-érythème (espaces interdigités)
10	pustules	pustules	- dépilations - croûtes - squamosis - érythème - collerette épidermique	- pustules

ANNEXE III : Localisation des lésions et autre signes cliniques associés

cas	localisation initiale des lésions	localisation des lésions lors de la consultation	signes cliniques généraux associés	autres signes cutanés
1	dos	dos, chanfrein, ventre	–	prurit
2	chanfrein, truffe	chanfrein, truffe, face interne des oreilles, membres, ventre	apathie, lymphadénopathie	prurit
3	face interne des oreilles	face interne et externe des oreilles, chanfrein, membres antérieurs, flancs, thorax, zone périanales	apathie, lymphadénopathie	prurit
4	dos	dos, cou, thorax, flancs, zone dorso-lombaire, membres	maigreur	–
5	chanfrein	chanfrein, truffe, oreilles, extrémités podales membres postérieurs,	–	prurit
6	membres postérieurs	membres postérieurs, ventre, oreilles, cou	apathie, lymphadénopathie	–
7	chanfrein, paupières	chanfrein, paupière, face interne des oreilles, ventre, membres	–	prurit
8	extrémités podales	extrémités podales, oreilles, queue, membres postérieurs	anorexie, amaigrissement, lymphadénopathie, boiterie	–
9	extrémités podales	chanfrein, zone périoculaire, cou, membres, scrotum extrémités podales,	anorexie, lymphadénopathie	prurit
10	ventre, membres antérieurs, ars,	ars, membres antérieurs, ventre, queue, cou	–	–

ANNEXE IV : Mise en place de la thérapie et amélioration

cas	molécules	posologies (induction)	traitement adjuvant	amélioration
	- prednisone	- 2.4 mg/kg/j pdt 7 j	-vit E : 450 UI/j	

1	- azathioprine	- 2mg/kg/j pdt 7 j	-antibiothérapie -antiseptie locale (chlorhexidine)	3 semaines
2	-prednisolone - azathioprine	- 2 mg/kg/j pdt 15 j - 2.5mh/kg/j pdt 15 j	-vit E : 450 UI/j - antiseptie locale (chlorhexidine)	2 semaines
3	- prednisone - azathioprine	- 2.5 mg/kg/j pdt 7 j - 1.5 mg/kg/j pdt 7 j	-vit E : 450 UI/j	1 semaine
4	- prednisolone - azathioprine	- 3.5 mg/kg/j pdt 14 j - 2 mg/kg/j pdt 14 j	-vit E : 450 UI/j - antiseptie locale (chlorhexidine)	2 semaines
5	- prednisolone azathioprine	- 2 mg/kg/j pdt 1 mois - 3 mg/kg (1 j /2) pdt 1 mois	-vit E : 450 UI/j	4 semaines
6	- prednisolone - azathioprine	- 2 mg/kg/j pdt 7 j - 1.5 mg/kg/j pdt 7 j	-vit E : 450 UI/j -antibiothérapie	1 semaine
7	- prednisolone - azathioprine	- 2.8 mg/kg/j pdt 1 mois 1.8 mg/kg/j pdt 1 mois	-vit E : 450 UI/j	2 semaines
8	- prednisolone - azathioprine	- 3 mg/kg (1 j/2) pdt 2 mois - 2 mg/kg (1 j /2) pdt 2 mois	-vit E : 450UI/j - shampoing une fois /semaine	détérioration de l'état général et aggravation des lésions :
9	- prednisolone	- 3 mg/kg/j pdt 3 sem	-vit E : 450 UI/j -antibiothérapie	3 semaines
10	- prednisolone - azathioprine	- 2 mg/kg/j -1.8 mg/kg/j pdt 1 mois	-vit E : 450 UI/j	6 semaines

Toulouse 2003

NOM : DUCHEMIN

PRENOM : Christelle

TITRE : Le pemphigus foliacé chez le chien : synthèse des données actuelles et étude rétrospective de 10 cas.

RESUME : Les publications vétérinaires décrivent le pemphigus foliacé comme étant la dermatose auto-immune la plus fréquente chez le chien. Elle se caractérise par des lésions vésiculo-pustuleuses évoluant rapidement en lésions squamo-croûteuses. Le diagnostic est établi grâce à l'analyse histopathologique en accord avec l'anamnèse et la clinique. La prise en charge de l'animal atteint de pemphigus foliacé est ensuite à adapter au cas par cas car l'efficacité du traitement et les effets secondaires varient selon les individus.

Dix cas de pemphigus foliacé diagnostiqués à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre janvier 1998 et juin 2003 sont étudiés. Les données et les résultats obtenus sont proches des données bibliographiques actuelles. Cette étude permet de souligner quelques points importants lors du diagnostic et du traitement du pemphigus foliacé chez le chien.

MOTS CLES : dermatose auto-immune, pemphigus foliacé, chien, vésicule, pustule, croûte, acanthocytes.

ENGLISH TITLE : Pemphigus foliaceus in dog : synthesis of the current bibliographic facts and retrospective study of 10 cases.

ABSTRACT: Veterinary publications describe pemphigus foliaceus as the most common autoimmune dermatosis in dog. It is characterized by vesicles and pustular lesions, which develop quickly in scaling and crusting lesions. The diagnosis is established thanks to the histopathological analysis agreed with history of the case and the clinical signs. The therapy of the animal suffering from pemphigus foliaceus should be adapted to each individual case because the efficiency of treatment and side effects are different according to the patients. Ten cases of pemphigus foliaceus diagnosed in the National Veterinary School of Toulouse between January 1998 and June 2003 are studied. The results of the study are almost similar to the current bibliographic facts. This study allows to emphasize some important points of the diagnosis and the treatment of pemphigus foliaceus in dog.

KEY WORDS: autoimmune dermatosis, pemphigus foliaceus, dog, vesicle, pustule, crust, acantholytic keratinocytes.