

LE SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE CHEZ LE CHIEN : SYNTHESE DES DONNEES ACTUELLES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2004
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Amélie, Marie DUCY

Née, le 2 juin 1980 à VERNEUIL SUR AVRE (Eure)

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Guy BODIN**

JURY

PRESIDENT :
M. Jacques BAZEX

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
Mlle Catherine TRUMEL

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
M. Hubert BLAISE

Docteur Vétérinaire

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	:	M.	P. DESNOYERS
Directeurs honoraires.....	:	M.	R. FLORIO
		M.	J. FERNEY
		M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	:	M.	A. BRIZARD
		M.	L. FALIU
		M.	C. LABIE
		M.	C. PAVAU
		M.	F. LESCURE
		M.	A. RICO
		M.	A. CAZIEUX
		Mme	V. BURGAT
		M.	D. GRIESS
		M.	J. CHANTAL
		M.	J.-F. GUELF

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAREDA Marc**, *Pathologie de la reproduction*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
N. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
M. **LEON Olivier**, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Jacques BAZEX,
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,

Monsieur le Professeur Guy BODIN-ROZAT de MANDRES-NEGRE,
Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie générale – Microbiologie – Immunologie.

Qui nous a encadré dans l'élaboration de ce travail.
Qu'il soit assuré de notre respectueuse considération et de nos sincères remerciements.

Mademoiselle le Docteur Catherine TRUMEL,
Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse
En témoignage de notre profonde estime et de notre gratitude.

A NOTRE INVITE,

Monsieur le Docteur Blaise HUBERT,
Diplômé du Collège Européen de Dermatologie,
Praticien.

Qui nous a dispensé de précieux conseils et a éveillé en nous le goût pour la dermatologie,
Sincères remerciements.

A mes parents, pour votre exemple, pour votre soutien de tous les instants, pour votre confiance et pour tout cet amour, car, sans tout cela, je n'en serais pas là aujourd'hui...Ma gratitude et mon affection pour vous ne peuvent se trouver consignés dans ces quelques mots.

A Daphné, ma grande soeurette, pour notre passion partagée, pour nos projets communs, et surtout parce que je t'adore !

A Yannick, tu es pour moi un véritable frère ; puisses tu ne jamais me priver de tes conseils avisés et de ta faculté à tout relativiser !

A Capucine et Benjamin, respectivement les 8^{ème} et 9^{ème} merveilles du Monde, « pa-que » vous êtes le sourire de ma vie.

A Monique et Michel, mes parents d'adoption, pour votre chaleur et votre générosité sans bornes, inaltérables depuis mon arrivée dans votre belle ville rose,

A Amélie, ici ou à l'autre bout du Monde, nos échanges sont toujours aussi précieux à mes yeux.

A Anne, pour ta sensibilité, pour nos rêves, pour ton écoute ... pour notre amitié qui a su perdurer !

A Catherine, pour tous ces moments privilégiés, ceux d'hier et ceux de demain, pour notre complicité, dans les rires comme dans les larmes,... May the force be with us !

A Chantal, pour cette année de colloc', pleine de surprises et de bons moments.

Et à tous les autres : **Anne-Ga, FFO, LSA, Bichonne, Céline, Odile, Aurélie, Tam, Annie, KO, Juju, Bibi, Pascal, Fab, Nono, Didier, Guillaume et Renaud**, pour tous les moments studieux que nous avons partagés ... et surtout, pour tous les autres !

A la mémoire de Gamin qui a été ma muse, **et à son maître.**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I : AUTO-IMMUNITE ET DERMATOSES AUTO-IMMUNES : PHYSIOLOGIE ET PATHOGENIE

I - L'AUTO-IMMUNITE

I – 1 – LE SYSTEME IMMUNITAIRE : GARANT DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE DE L'ORGANISME

- I – 1 – 1 - Immunité spontanée et immunité acquise
 - I – 1 – 1 – 1 - Immunité spontanée (ou naturelle)
 - I – 1 – 1 – 2 - Immunité acquise (ou adaptative)
 - I – 1 – 1 – 3 – Coopération entre immunité naturelle et immunité acquise
- I – 1 – 2 – Les médiateurs solubles de l'inflammation
 - I – 1 – 2 – 1 – Les anticorps
 - I – 1 – 2 – 2 – Le complément
 - I – 1 – 2 – 3 – Les cytokines
- I – 1 – 3 – Réponse immunitaire
 - I – 1 – 3 – 1 – Reconnaissance spécifique de l'Ag et sélection clonale
 - I – 1 – 3 – 2 – Mécanismes effecteurs de l'élimination
- I – 1 – 4 – Tolérance du soi
 - I – 1 – 4 – 1 – Apprentissage du soi : tolérance centrale
 - I – 1 – 4 – 2 – Tolérance périphérique
 - I – 1 – 4 – 2 – 1 – Anergie (ou inactivation) de certaines populations lymphocytaires
 - I – 1 – 4 – 2 – 2 – Silence immunologique
 - I – 1 – 4 – 2 – 3 – Des cellules immunosuppressives
 - I – 1 – 4 – 2 – 4 – Délétion clonale des cellules T matures auto-réactives

I – 2 – ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE L'AUTO-IMMUNITE

- I – 2 – 1 – L'auto-immunisation : définition
- I – 2 – 2 – Les différents mécanismes à l'origine de l'auto-immunité
 - I – 2 – 2 – 1 – Présence d'auto-antigènes induisant une production d'auto-anticorps
 - I – 2 – 2 – 1 – 1 – Par modification de l'antigène
 - I – 2 – 2 – 1 – 2 – Par libération d'auto-antigènes
 - I – 2 – 2 – 1 – 3 – Par réaction antigénique croisée

- I – 2 – 2 – 2 – Rupture de la tolérance périphérique
 - I – 2 – 2 – 2 – 1 – Modification du réseau idiotypique
 - I – 2 – 2 – 2 – 2 – Anomalie du contrôle des LT supresseurs
- I – 2 – 2 – 3 – Activation polyclonale des cellules B
- I – 2 – 3 – Facteurs de prédisposition
- I – 2 – 4 – Pathogénie et réactions d’hypersensibilité
 - I – 2 – 4 – 1 – Hypersensibilité de type I
 - I – 2 – 4 – 2 – Hypersensibilité de type II
 - I – 2 – 4 – 3 – Hypersensibilité de type III
 - I – 2 – 4 – 4 – Hypersensibilité de type IV

II – LES DERMATOSES AUTO-IMMUNES (DAI)

II – 1 – STRUCURE HISTOLOGIQUE DE LA PEAU DE CHIEN

- II – 1 – 1 – Les différentes couches de l’épiderme
- II – 1 – 2 – Les différentes cellules de l’épiderme et leurs principaux rôles

II – 2 – TENTATIVES DE CLASSIFICATIONS DES DAI

III – ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DU SYNDROME LUPIQUE

III – 1 – ETIOLOGIE D’ORDRE IMMUNOLOGIQUE

- III – 1 – 1 – Auto-anticorps
 - III – 1 – 1 – 1 – Les AcAN
 - III – 1 – 1 – 2 – Autres auto-anticorps
- III – 1 – 2 – Dépôt de complexes immuns
- III – 1 – 3 – Anomalies du complément
- III – 1 – 4 – Les cytokines
- III – 1 – 5 – Les lymphocytes
- III – 1 – 6 – Les cellules phagocytaires

III – 2 – ETIOLOGIE D’ORDRE NON IMMUNOLOGIQUE

- III – 2 – 1 – Facteurs génétiques
- III – 2 – 2 – Facteurs infectieux
- III – 2 – 3 – Facteurs hormonaux
- III – 2 – 4 – Facteurs environnementaux
 - III – 2 – 4 – 1 – Implication des xénobiotiques
 - III – 2 – 4 – 2 – Implication des rayons Ultra Violet

PARTIE II : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

I – LES DIFFERENTS FORMES DE LUPUS À EXPRESSSION CUTANEE

I – 1 – CLASSIFICATION DES LESIONS CUTANEEES LUPIQUES CHEZ L’HOMME

I – 2 – CLASSIFICATION DES DIFFERENTES FORMES DE LUPUS ERYTHEMATEUX À EXPRESSION CUTANEE CHEZ LE CHIEN

- I – 2 – 1 – Lupus Erythémateux Systémique à expression cutanée
- I – 2 – 2 – Dermatoses associées au Lupus Erythémateux spécifiques du
Lupus
 - I – 2 – 2 – 1 – Lupus Erythémateux Cutané Vésiculeux (LECV)
 - I – 2 – 2 – 2 – Lupus Erythémateux Cutané Exfoliatif (LECE)
 - I – 2 – 2 – 3 – « Lupus Erythémateux Discoïde » (« LED »)
 - I – 2 – 2 – 4 – Autres dermatoses spécifiques du Lupus
- I – 2 – 3 – Dermatoses associées au Lupus Erythémateux non spécifiques
 - I – 2 – 3 – 1 – Vascularite
 - I – 2 – 3 – 2 – Lupus Erythémateux Systémique Bulleux (LESB) type I

II – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS

- II – 1 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LES
- II – 2 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LECV
- II – 3 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LECE
- II – 4 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE « LED »

III – MANIFESTATIONS CLINIQUES

III – 1 – NATURE ET LOCALISATION DES LESIONS CUTANEEES

- III – 1 – 1 – « LED » canin ou LEC nasal photosensible
- III – 1 – 2 – LECE, une dermatose séborrhéique
- III – 1 – 3 – LECV, une dermatose ulcéralive
- III – 1 – 4 – LESB- type I, une dermatose bulleuse
- III – 1 – 5 – LES et ses possibles manifestations cutanées

III – 2 – PHOTOSENSIBILITE DES LESIONS CUTANEEES

III – 3 – ATTEINTES SYSTEMIQUES ET ALTERATION DE L'ETAT GENERAL

- III – 3 – 1 – Cas des Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée
- III – 3 – 2 – Cas du LES

PARTIE III : DIAGNOSTIC DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

I – DIAGNOSTIC EPIDEMIO-CLINIQUE

- I – 1 – CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES
- I – 2 – CRITERES CLINIQUES
- I – 3 – EVOLUTION DE LA MALADIE

II – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DU SYNDROME LUPIQUE

II – 1 – LORS D'ATTEINTE DE LA TRUFFE

II – 2 – LORS D'ATTEINTES MULTIFOCALES SQUAMO-CROUTEUSES ET/OU EROSIVES

- II – 2 – 1 – Lors d'atteintes multifocales squamo-croûteuses
- II – 2 – 2 – Lors d'atteintes multifocales vésiculo-bulleuses
- II – 2 – 3 – Lors d'atteintes multifocales érosives et ulcératives

II – 3 – EXAMENS COMPLEMENTAIRES A REALISER DANS LE CADRE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III – DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

III – 1 – CRITERES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

- III – 1 – 1 – Analyses hématologiques et biochimiques
- III – 1 – 2 – Recherche de cellules LE

III – 2 – CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES

- III – 2 – 1 – Biopsie cutanée
 - III – 2 – 1 – 1 – Technique de prélèvement :
 - III – 2 – 1 – 2 – Localisation des biopsies
 - III – 2 – 1 – 3 – Exploitation des biopsies cutanées
- III – 2 – 2 – Les éléments histopathologiques du syndrome lupique
 - III – 2 – 2 – 1 – Tableau histopathologique typique des lésions propres au syndrome lupique
 - III – 2 – 2 – 2 – Variantes histopathologiques rencontrées dans les autres formes de Lupus cutané
 - III – 2 – 2 – 2 – 1 – Cas du LES
 - III – 2 – 2 – 2 – 2 – Cas du LECE
 - III – 2 – 2 – 2 – 3 – Cas du LECV
 - III – 2 – 2 – 2 – 4 – Cas du LESB-I

III – 3 – CRITERES IMMUNOLOGIQUES

- III – 3 – 1 – Recherche d'auto-Ac fixés sur biopsie cutanée
 - III – 3 – 1 – 1 – Techniques de recherche : l'Immunofluorescence Directe (IFD) et l'Immunoperoxydase (IP)
 - III – 3 – 1 – 2 – Résultats
 - III – 3 – 2 – Recherche d'auto-Ac circulants sur sérum
 - III – 3 – 2 – 1 – Recherche des AcAN *totaux* par IFI
 - III – 3 – 2 – 2 – Nouvelles techniques de mise en évidence des AcAN
 - III – 3 – 3 – Evaluation du rapport CD4/CD8
 - III – 3 – 4 – Autres voies de recherche

IV – CONDUITE DIAGNOSTIQUE

IV – 1 – LUPUS ERYTHEMATEUX A EXPRESSION EXCLUSIVEMENT CUTANEE : IMPORTANCE DES CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES

IV – 2 – LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : CONJONCTION DE DIFFERENTS PARAMETRES

PARTIR IV : TRAITEMENT DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

I – REGLES GENERALES DE TRAITEMENT

I – 1 – L'IMMUNOSUPPRESSION

I – 1 – 1 – Immunosuppression et immunomodulation

I – 1 – 2 – Action immunosuppressive ou action anti-inflammatoire

I – 2 – PRINCIPES DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

II – TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

II – 1 – TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

II – 1 – 1 – Glucocorticoïdes (GC)

II – 1 – 2 – Médicaments cytotoxiques (ou anti-mitotiques)

II – 1 – 2 – 1 – Les anti-métabolites

II – 1 – 2 – 2 – Les agents alkylants

II – 1 – 2 – 2 – 1 – La cyclophosphamide

II – 1 – 2 – 2 – 2 – Le chlorambucil

II – 1 – 2 – 3 – La Vincristine

II – 1 – 3 – Autres molécules immunomodulatrices

II – 1 – 3 – 1 – Les sels d'or (ou aurothioglucose)

II – 1 – 3 – 2 – Les Ligands d'immunophilines : Cyclosporine A

II – 1 – 3 – 3 – Le Lévamisol

II – 1 – 3 – 4 – Sulfones et sulfonamides

II – 1 – 3 – 4 – 1 – L'association nicotinamide-tétracycline

II – 1 – 3 – 4 – 2 – La dapsone

II – 1 – 3 – 5 – Les antipaludéens

II – 2 – TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

II – 2 – 1 – Irradiations

II – 2 – 2 – Procédés d'apharèse

II – 2 – 3 – Traitements chirurgicaux

II – 3 – PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- II – 3 – 1 – Molécules immunomodulatrices d’avenir
- II – 3 – 2 – Globulines et Anticorps
- II – 3 – 3 – Protéines tueuses
- II – 3 – 4 – Autres axes de recherche

III – TRAITEMENTS ADJUVANTS

III – 1 – MESURES DE PHOTOPROTECTION

III – 2 – EVICTION DES MEDICAMENTS INDUCTEURS

III – 3 – VITAMINE E ET ACIDES GRAS ESSENTIELS

III – 4 – ANTIBIOTHERAPIE ET ANTIBIOPROPHYLAXIE

IV – GESTION RAISONNEE DE LA THERAPEUTIQUE

IV – 1 – PROTOCOLES DE TRAITEMENT

- IV – 1 – 1 – Protocoles de traitement du LES canin
- IV – 1 – 2 – Protocole de traitement du « LED » canin
- IV – 1 – 3 – Données actuelles sur les autres formes de Lupus Erythémateux
 - IV – 1 – 3 – 1 – Cas du LECV
 - IV – 1 – 3 – 2 – Cas du LECE
 - IV – 1 – 3 – 3 – Cas du LESB-I

IV – 2 – EVALUATION DE L’EFFICACITE THERAPEUTIQUE

- IV – 2 – 1 – Un suivi clinique et biologique indispensable
- IV – 2 – 2 – L’amélioration clinique
- IV – 2 – 3 – Mesure de la complémentémie
- IV – 2 – 4 – Mesure du titre d’AcAN sérologiques
- IV – 2 – 5 – Numération des lymphocytes T

IV – 3 – PRONOSTIC

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Table des figures

- Figure n°1 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire
Figure n°2 : Voies de différenciation et éducation thymique des cellules T
Figure n°3 : Les différentes couches de l'épiderme
Figure n°4 : Mécanisme d'apparition des lésions lors de Lupus cutané photosensible
Figure n°5 : Classification des manifestations systémiques et cutanées dans le cadre du Lupus Erythémateux canin, d'après Olivry T.
Figure n°6 : Principales lésions histologiques caractéristiques du « LED » canin
Figure n°7 : Cibles des principaux traitements immunosuppresseurs actuels

Table des tableaux

- Tableau n°1 : Fréquence des principales anomalies immunologiques dans le cadre du LES canin
Tableau n°2 : Epidémiologie descriptive des Lupus cutanés chez le chien
Tableau n°3 : Lésions rencontrées dans les différentes formes de Lupus cutané chez le chien
Tableau n°4 : Lésions histologiques comparées du « LED » et du LES canin

Table des photographies (aimablement prêtées par le Docteur Blaise Hubert, diplômé du Collège Européen de Dermatologie, Clinique Vétérinaire Foch à Béziers)

- Photographie n°1 : « LED » canin : Dépigmentation, érythème et érosion de la truffe
Photographie n°2 : « LED » canin : Lésions ulcératives et croûteuses de la face en forme de « loup » de carnaval
Photographie n°3 : LECE : Erythème et alopecie sur un membre antérieur de Braque Allemand
Photographie n°4 : LECV : Erosions en région abdominale et dans les plis inguinaux d'un Colley
Photographie n°5 : LES canin : Ulcère sur le palais
Photographie n°6 : LES canin : Erythème et érosions sur un membre antérieur
Photographie n°7 : Lésion de panniculite
Photographie n°8 : « LED » canin : Infiltrat lichénoïde sous épidermique, hyperplasie de l'épiderme, dégénérescence hydropique des kératinocytes basaux et incontinence pigmentaire (HE X 100)
Photographie n°9 : « LED » canin : Infiltration lichénoïde et épaissement de la membrane basale (HE X 400)
Photographie n°10 : LES canin : Deux kératinocytes de l'assise basale apoptotiques (HE X 400)
Photographie n°11 : LES canin : Altération vacuolaire sous épidermique, secondaire à vascularite (HE X 400)

INTRODUCTION

Le système immunitaire est normalement protecteur de l'organisme, cependant, dans certains cas de figures pathologiques, il devient actif de façon excessive ou inappropriée ; c'est notamment le cas dans le cadre des Maladies Auto Immunes (MAI), où des réactions immunitaires dirigées contre des constituants de l'organisme lui-même sont mises en jeu. Lorsque ces réactions immunitaires sont dirigées contre des constituants de la peau, les MAI sont qualifiées de Dermatoses Auto Immunes (DAI).

Chez le chien, les DAI sont des affections très rares, le « Lupus » ou syndrome lupique, étant l'une des plus couramment rencontrées. Cette DAI fut décrite pour la première fois chez l'homme au XIII ème siècle, le terme de « Lupus » faisant référence aux lésions faciales des malades qui évoquaient un loup de carnaval.

Depuis, il a été montré que sous ce terme de Lupus, plusieurs entités distinctes étaient regroupées, certaines ayant une expression exclusivement cutanée, d'autres ayant une expression systémique.

Dans une première partie, après avoir rappelé les mécanismes généraux à l'origine de l'auto-immunité, nous étudierons les mécanismes pathogéniques impliqués dans la survenue du syndrome lupique chez le chien. Dans un second temps, nous présenterons les aspects épidémiologiques et cliniques des différentes formes canines de Lupus à expression cutanée. Puis, nous traiterons du diagnostic, souvent très délicat à réaliser, de ces entités. Enfin, nous envisagerons les différentes possibilités thérapeutiques de ces DAI dans l'espèce canine.

PARTIE I : AUTO-IMMUNITE ET DERMATOSES AUTO-IMMUNES : PHYSIOLOGIE ET PATHOGENIE

I – L’AUTO-IMMUNITE

I – 1 – LE SYSTEME IMMUNITAIRE : GARANT DU MAINTIEN DE L’INTEGRITE DE L’ORGANISME

La vocation première du système immunitaire est la protection de l’organisme contre d’éventuels agents pathogènes tels que des virus, des bactéries, des levures, des protozoaires, ... Pour se faire, des réponses immunitaires sont mises en jeu, ce qui implique tout d’abord la reconnaissance de l’agent pathogène ou étranger à l’organisme, puis, son élimination.

I – 1 – 1 - Immunité spontanée et immunité acquise (87)

Classiquement, on décrit deux types d’immunité, l’une dite naturelle (ou spontanée), l’autre dite acquise (ou adaptative).

I – 1 – 1 – 1 - Immunité spontanée (ou naturelle)

L’immunité naturelle n’est pas spécifique d’un agent donné et ne conserve aucun souvenir d’un éventuel contact antérieur avec celui-ci.

Les acteurs de cette immunité spontanée sont les **cellules phagocytaires**, qui regroupent des cellules mononuclées (les monocytes, les macrophages) et les granulocytes neutrophiles. Ces cellules sont dotées de systèmes de reconnaissance non spécifiques leur permettant de fixer des agents pathogènes ou étrangers à l’organisme, qu’elles pourront ensuite ingérer et détruire.

I – 1 – 1 – 2 - Immunité acquise (ou adaptative)

Deux points fondamentaux caractérisent l’immunité acquise : d’une part, elle est **spécifique** de l’agent pathogène ou de la substance étrangère en cause, d’autre part, elle est dotée d’une **mémoire** qui permet, lors d’un second contact avec cet agent, la mise en place d’une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace.

Les principaux acteurs de cette immunité adaptative sont les **lymphocytes** qui, grâce à leurs récepteurs, reconnaissent spécifiquement des molécules, les **antigènes** (Ag). On décrit plusieurs types de lymphocytes :

- les **lymphocytes B** (LB) et leur forme sécrétante, les plasmocytes, qui luttent contre les microorganismes extracellulaires en sécrétant des glycoprotéines, les anticorps (Ac), capables de se lier à un antigène donné grâce à un système de reconnaissance spécifique ; ces Ac ne sont sécrétés par un LB qu’une fois que celui-ci a spécifiquement reconnu un Ag donné
- les **lymphocytes T auxiliaires** (LTa), ou cellules TH1, qui interagissent avec les cellules phagocytaires afin de les activer
- les lymphocytes T qui contrôlent la différenciation des LB et la production des Ac ; on les appelle aussi les cellules TH2
- les **lymphocytes T cytotoxiques** (LTc) qui reconnaissent les cellules porteuses d’agents pathogènes et qui les détruisent.

En fonction de l’action prépondérante des cellules B ou T, on distingue l’**immunité humorale**, où l’élimination et la destruction de l’agent pathogène résulte essentiellement de l’action des Ac sécrétés par les plasmocytes, de l’**immunité cellulaire** dans laquelle un Ag est présenté aux LT.

Les antigènes sont les molécules pouvant être reconnues de façon spécifique par le système immunitaire, c'est à dire par les LT et/ou les LB. En effet, les acteurs du système immunitaire, lorsqu'ils se lient à un agent pathogène, ne reconnaissent pas celui-ci dans son intégralité, mais seulement une des multiples molécules (un Ag) présentes à sa surface. Ainsi, un micro-organisme peut être la cible de nombreux Ac, chacun se fixant sur un Ag donné de celui-ci ; la zone où se fixe l'Ac est appelée déterminant antigénique, ou épitope. Les Ag sont à l'origine de toute réponse immunitaire adaptative, cette réponse ne s'achevant, normalement, que lorsque l'Ag a été éliminé.

I – 1 – 1 – 3 – Coopération entre immunité naturelle et immunité acquise

En effet, les deux types d'immunité interagissent fréquemment. Ainsi, un LT ne reconnaît un Ag qu'à la condition qu'il lui soit présenté sous forme de petit fragment peptidique à la surface d'une **cellule présentatrice d'antigènes** (CPA). Cette présentation se fait en association avec des molécules spécialisées hautement polymorphes et codées par un ensemble de gènes appelés **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** (CMH) ; on distingue les molécules CMH de classe I et celles de classe II. Ainsi, les cellules phagocytaires, qui sont des CPA, absorbent des Ag et les présentent aux LT. La reconnaissance s'effectue via des récepteurs spécifiques des LT (TCR), et entraîne ainsi l'activation de ces lymphocytes.

Cette coopération entre acteurs de l'immunité implique nécessairement des messagers, ce sont les médiateurs de l'inflammation.

I – 1 – 2 – Les médiateurs solubles de l'inflammation

Ce sont des molécules impliquées dans le fonctionnement du système immunitaire ; il s'agit notamment des Ac, des protéines du complément et des cytokines.

I – 1 – 2 – 1 – Les anticorps (Ac)

Les anticorps, ou immunoglobulines (Ig), sont des protéines plasmatiques produites par les plasmocytes ; ce sont des formes solubles des récepteurs d'Ag de ces LB. On distingue 5 types d'Ig aux fonctions et aux localisations différentes : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD. Classiquement, chaque Ac reconnaît spécifiquement un déterminant antigénique donné. En effet, si la structure de base est commune à tous les Ac, la région qui se lie à l'Ag (appelée Fab) est variable. Le complexe formé par l'association Ag-Ac est appelé **complexe immunitaire**.

Par le site ne se fixant pas à l'Ag (appelé Fc), l'Ac peut interagir avec d'autres éléments du système immunitaire (cellules phagocytaires, composants du complément) qui portent à leur surface des récepteurs à la partie Fc (récepteur Fc). Ainsi, l'Ac peut favoriser la phagocytose d'un agent exogène s'il est fixé à celui-ci par sa partie Fab et à une cellule phagocytaire par sa partie Fc.

I – 1 – 2 – 2 – Le complément

C'est un ensemble de protéines plasmatiques, dont la fonction est le contrôle de l'inflammation, qui s'activent séquentiellement et en cascade pour conduire à des produits biologiques actifs contre des micro-organismes (cellules, bactéries ou encore virus). On désigne ces protéines à l'aide de lettres (B, C, D, P) et de chiffre. Le complément fonctionne selon 2 voies distinctes :

- la **voie classique**, qui peut être activée de façon spécifique par des Ac ou par des complexes immuns faisant intervenir des IgM ou des IgG ; cette voie fait intervenir les protéines C numérotées de 1 à 9
- la **voie alterne**, qui peut être activée spontanément par de nombreux micro-organismes de façon non spécifique.

Suite à l'activation du complément, plusieurs mécanismes de défense peuvent être mis en jeu :

- l'**opsonisation**, c'est la facilitation de la phagocytose des micro-organismes qui résulte de leur recouvrement par le composé C3b
- l'attraction de cellules phagocytaires sur le site de l'infection, notamment par le composé C5a,
- l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité capillaire aux molécules plasmatiques sur le site de l'activation suite à la libération d'histamine par les mastocytes
- la libération d'autres médiateurs de l'inflammation.

I – 1 – 2 – 3 – Les cytokines

Ce sont des molécules de communication entre les différents acteurs de l'immunité ; on en distingue plusieurs catégories, notamment :

- les **interférons**(INF) :qui permettent, très précocement, de limiter l'extension de certaines infections virales en induisant une résistance dans les cellules encore indemnes ; les INF α et β sont produits par les cellules infectées par un virus, l'INF γ est produit par des LT activés.
- les **interleukines** (IL-) : on en dénombre 22 sortes à l'heure actuelle. Majoritairement produites par les LT, elles sont surtout impliquées dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

I – 1 – 3 – Réponse immunitaire (87)

Toute réponse immunitaire se décompose en 2 étapes : la reconnaissance de l'Ag, puis son élimination (illustré par la figure n°1).

I – 1 – 3 – 1 – Reconnaissance spécifique de l'Ag et sélection clonale

Le système immunitaire est capable de reconnaître spécifiquement des milliers d'Ag différents. Chaque lymphocyte étant spécifique d'un Ag donné, cela implique la synthèse de milliers de lymphocytes et d'Ac distincts, quitte à ce que certains ne soient jamais sollicités. Ainsi, lorsqu'un Ag est initialement présenté au système immunitaire, seules quelques cellules, B et/ou T, sont en mesure de le reconnaître. Dès lors, ces cellules se multiplient en quantité suffisante pour qu'une réaction immunitaire se mette en place. Un Ag sélectionne ainsi les clones de cellules capables de le reconnaître, c'est la **sélection clonale**. Les lymphocytes ainsi stimulés par leur liaison à un Ag donné s'engagent dans un processus de prolifération cellulaire, au cours duquel ils développent des moyens de communication avec les autres cellules de l'immunité ; en effet, ils expriment des récepteurs à certains médiateurs de l'inflammation et peuvent commencer à sécréter certaines cytokines. Classiquement, plusieurs cycles de division sont nécessaires avant que ces lymphocytes ne se différencient en cellules matures. En ce qui concerne les LB, les cellules matures sont de deux types : les plasmocytes, qui sécrètent des Ac, et des « cellules à mémoire » à vie longue qui seront disponibles en cas de contact ultérieur avec le même Ag.

I – 1 – 3 – 2 – Mécanismes effecteurs de l'élimination

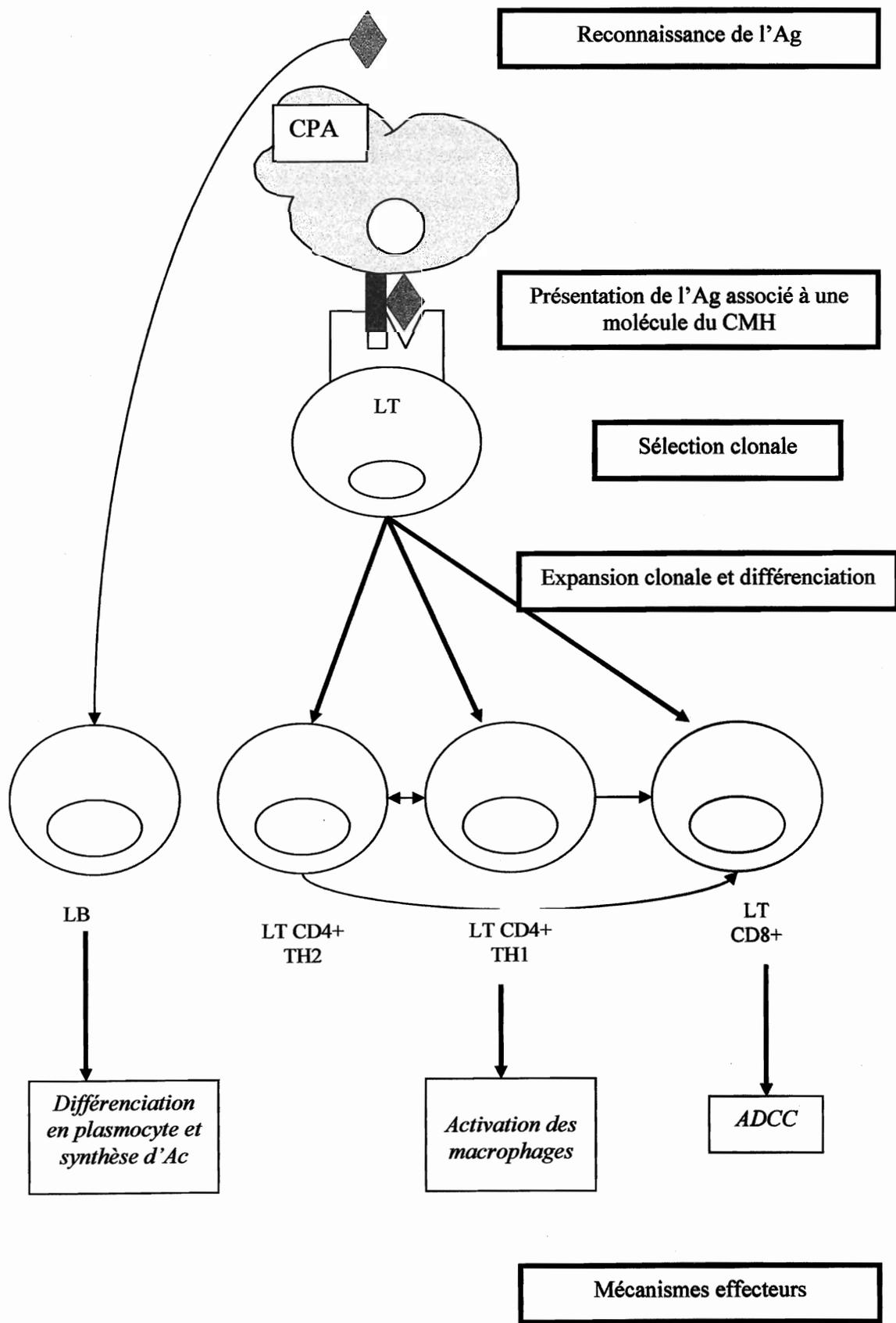
Le système immunitaire dispose de plusieurs types de mécanismes éliminatoires, chacun étant plus ou moins adapté à un type donné d'agent pathogène.

- la **neutralisation** : la simple fixation d'Ac sur certains pathogènes, notamment certains virus, peut suffire à les empêcher d'exercer leur action délétère

- la **phagocytose** : classiquement, lorsqu'un Ac se fixe à un Ag donné, il active le système du complément, ce qui occasionne l'opsonisation du composant antigénique ; ainsi, sa capture par les cellules phagocytaires est facilitée, l'agent pathogène est endocyté (ou absorbé) par le phagocyte dans un phagosome. Dès lors divers mécanismes, faisant souvent intervenir la synthèse de substances délétères, sont mis en place pour éliminer le pathogène.

- les **réactions cytotoxiques** : elles sont communément mises en jeu contre des éléments dont la taille importante ne permet pas la phagocytose. La reconnaissance de l'agent pathogène se fait via des Ac qui se lient à sa surface ou pas des LT grâce à leurs récepteurs. Contrairement au mécanisme de phagocytose, les granules cytotoxiques produites par les cellules effectrices ne sont pas dirigées contre des phagosomes, mais, contre des cellules cibles. Dans certains cas, les cellules effectrices peuvent induire le « suicide » programmé de la cellule cible ou apoptose.

Figure n°1 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire (d'après 20 et 21)



I – 1 – 4 – Tolérance du soi

Il s'agit de rappeler ici quels sont les mécanismes évitant d'éventuelles réactions agressives du système immunitaire envers ses propres constituants antigéniques.

Ces mécanismes sont indispensables, car les récepteurs antigéniques sont produits en grande quantité, de façon aléatoire et variable et, de ce fait, certains peuvent se lier à des Ag du soi immunologique, c'est-à-dire de l'ensemble des déterminants antigéniques codés par l'ADN d'un individu.

I – 1 – 4 – 1 – Apprentissage du soi : tolérance centrale (26)

La tolérance centrale (illustrée par la figure n°2), c'est l'éducation des LT et des LB, au cours de leur maturation dans les organes lymphoïdes, qui permet de limiter l'apparition de lymphocytes auto-réactifs circulants qui reconnaîtraient des Ag du soi, ou autoAg.

Lors de la maturation des LT, qui se réalise dans le thymus, deux types de sélection ont lieu. Tout d'abord, une sélection positive permet d'éliminer tous les LT immatures, dits CD4+CD8+ car dotés des deux types de co-récepteurs CD4 et CD8, à faible affinité pour le CMH de l'individu. En fonction de l'affinité pour le CMH I ou le CMH II, les LT deviennent ensuite soit exclusivement CD8+ (n'exprimant plus que le co-récepteur CD8), soit exclusivement CD4+. Puis, une sélection négative permet d'éliminer les LT dont le TCR se lie avec une forte affinité aux Ag du soi intrathymiques. Ce sont ainsi des LT matures qui quittent le thymus, théoriquement capables de reconnaître les bons allèles du CMH et non les peptides du soi. Cependant, cette sélection est imparfaite, laissant subsister quelques cellules auto-réactives.

Lors de la maturation des LB, qui se déroule dans la moelle osseuse (ou dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux), les cellules ne sont pas soumises à une sélection positive. Seule une sélection négative permet d'éliminer les LB auto-réactifs, généralement anergisés. Cette sélection est moins drastique que celle des LT ; il en résulte que l'on rencontre plus de LB auto-réactifs que de LT.

Ainsi, les possibles défaillances dans les phénomènes de sélection laissent présumer l'éventualité de réactions d'auto-immunité.

I – 1 – 4 – 2 – Tolérance périphérique

Elle est fondamentale car elle permet d'éviter l'activation de cellules auto-réactives qui pourrait faire suite aux imperfections de sélection dans les organes lymphoïdes de maturation. Elle résulte de plusieurs mécanismes.

I – 1 – 4 – 2 – 1 – Anergie (ou inactivation) de certaines populations lymphocytaires (26)

En ce qui concerne les LT, l'induction d'une réaction immunitaire suite à la présentation d'un Ag par une CPA requiert deux signaux, le premier dû à l'interaction du TCR avec le complexe CMH-peptide approprié, le second grâce à l'interaction entre un corécepteur de LT et un ligand de la CPA. Ainsi, lorsque la CPA n'est pas dotée de ce ligand, le second signal émis est négatif et le LT est alors inactivé, d'où une anergie clonale.

Quant aux LB, on suppose que le même type d'inactivation est mis en jeu lorsque le LB est mis en contact avec l'Ag en l'absence de LT auxiliaire spécifique.

I – 1 – 4 – 2 – 2 – Silence immunologique

Certains antigènes du soi ne seront jamais présentés au système immunitaire, notamment des Ag « séquestrés » dans certains tissus (par exemple, ceux qui sont situés dans le cristallin) et qui sont ainsi isolés de la circulation et donc de tout contact avec des LT potentiellement auto-réactifs. Cependant, cette « dissimulation » de certains Ag du soi laisse la porte ouverte à des réactions d'auto-immunité si l'on envisage les accidents qui mettraient brutalement ces auto-antigènes cachés en contact avec le système immunitaire (ex : traumatisme oculaire profond).

I – 1 – 4 – 2 – 3 – Des cellules immunosuppressives

Il s'agit, d'une part, de sous populations de LT qui produisent des cytokines, notamment l'IFN γ et le facteur α de nécrose tumorale ou TNF α , responsables de l'inhibition d'autres populations lymphocytaires T ou B. D'autre part, des macrophages et des LB sécrètent des facteurs immunosuppresseurs non spécifiques, dont l'action est plus ou moins ciblée.

I – 1 – 4 – 2 – 4 – Délétion clonale des cellules T matures auto-réactives (26, 27)

Le principe de mort cellulaire programmée (ou apoptose) des lymphocytes induite par activation repose essentiellement sur le système FAS/FAS ligand (FAS-L). L'expression du récepteur FAS, qui est un récepteur du facteur de nécrose cellulaire, se fait sur les lymphocytes, d'autant plus s'ils sont activés par un Ag. Le ligand FAS-L peut être soit une protéine portée par un LT cytotoxique activé, soit un composé soluble. Lorsque l'interaction FAS/FAS-L a lieu, la mort de la cellule portant le récepteur FAS est induite. Certaines protéines peuvent réguler ce système, c'est notamment le cas de l'Il-2 qui stimule l'expression du FAS-L (88).

Dans le cadre de certaines pathologies, on suppose que ce système est mis en jeu dans l'élimination périphérique de cellules T activées, lorsque des auto-Ag qui leurs sont spécifiques sont présents en grande quantité dans les tissus périphériques.

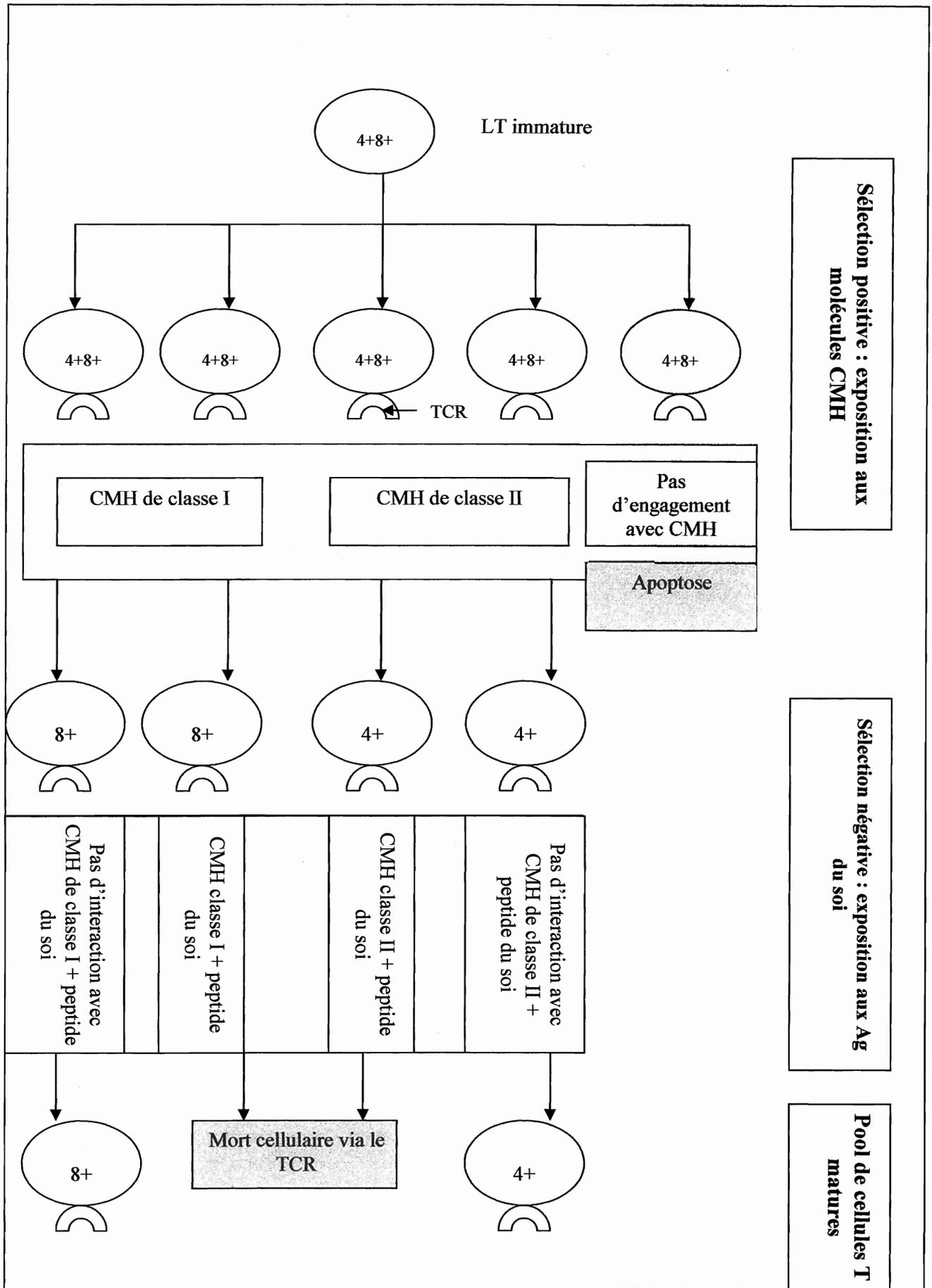


Figure n°2 : Voies de différenciation et éducation thymique des cellules T (d'après 88)

I – 2 – ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE L'AUTO-IMMUNITE

I – 2 – 1 – L'auto-immunisation : définition (47)

L'auto-immunisation est une réaction immunologique de l'organisme dirigée contre ses propres constituants. Lorsque cette réaction s'inscrit dans un cadre non pathologique, on la qualifie d'**auto-réactivité**, mais, dès lors qu'elle devient délétère, on parle d'**auto-agressivité**

L'auto-immunisation peut être humorale (liée à la synthèse d'auto-anticorps) et /ou cellulaire (liée à des lymphocytes T auto-réactifs). Physiologiquement, différents mécanismes permettent de protéger l'organisme en prévenant l'apparition des auto-anticorps ou des lymphocytes T auto-réactifs, il s'agit de la tolérance du soi, déjà évoquée précédemment. Lorsque ces mécanismes de protection sont dépassés, l'auto-réactivité fait place à l'auto-agressivité, les auto-anticorps synthétisés pouvant devenir pathogènes, soit directement, soit indirectement.

Les **maladies auto-immunes** (MAI) sont des affections dont les troubles fonctionnels et/ou lésionnels qui les caractérisent résultent d'une auto-immunisation primitive et agressive ; elles sont communément définies par quatre critères (7) :

- mise en évidence d'une réaction immunitaire dirigée contre l'organe à l'origine des manifestations cliniques ;
- démonstration du pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns réalisables *in vitro*, par des tests fonctionnels, ou *in vivo*, par transfert ;
- reproduction possible de la maladie par immunisation contre l'antigène cible ;
- prévention ou suppression de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur

On peut distinguer deux grandes catégories au sein des MAI, les **MAI spécifiques d'organes**, lorsque les Ag incriminés sont localisés sur des organes ou des tissus particuliers, et les **MAI systémiques**, lorsque les Ag sont largement distribués dans l'organisme.

I – 2 – 2 – Les différents mécanismes à l'origine de l'auto-immunité

I – 2 – 2 – 1 – Présence d'auto-antigènes induisant une production d'auto-anticorps (15, 41)

I – 2 – 2 – 1 – 1 – Par modification de l'antigène

Par l'intermédiaire de phénomènes physiques ou chimiques, un porteur étranger peut se substituer au porteur autologue d'un auto-antigène. Ce porteur exogène peut être présent à la surface d'un virus, d'une bactérie, d'un médicament ou d'une cellule.

Ainsi, en temps normal, si un porteur autologue est la cible de lymphocyte T suppresseur, le déterminant antigénique ne suscite pas la production d'anticorps. Si une modification antigénique survient, un porteur étranger peut se substituer au porteur autologue ; celui-ci n'étant plus maîtrisé par un mécanisme suppresseur, la production d'auto-anticorps par le lymphocyte B peut être déclenchée.

I – 2 – 2 – 1 – 2 – Par libération d'auto-antigènes

Lorsque des auto-Ag, jusqu'ici « cachés » aux yeux du système immunitaire, lui sont brutalement révélés à la suite de lésions tissulaires, des réactions d'auto-immunité se mettent en place. En effet, le système immunitaire n'ayant jamais été mis en contact avec ces Ag du soi, il les considère comme du non-soi ; c'est le cas pour les Ag contenus dans le cristallin, démasqués lors d'un traumatisme.

I – 2 – 2 – 1 – 3 – Par réaction antigénique croisée

En présence d'antigènes exogènes partageant des déterminants communs avec des auto-antigènes, la réponse immunitaire dirigée contre l'antigène étranger peut aussi être réactive contre la cellule hôte. L'implication de ce mimétisme moléculaire a notamment été démontrée lors d'infections streptococciques cardiaques, la similitude entre des Ag bactériens et certains Ag endocardiques faisant du cœur la cible de réactions d'auto-immunité.

I – 2 – 2 – 2 – Rupture de la tolérance périphérique

La tolérance périphérique est rompue lorsque se produit un dysfonctionnement de la réponse immunitaire.

I – 2 – 2 – 2 – 1 – Modification du réseau idiotypique (82)

Afin de s'adapter à un antigène, les immunoglobulines sont dotées d'une région dont la structure est variable. On appelle **idiotyp**e cette région dont la structure est variable. Le système immunitaire est capable de reconnaître ce site et de synthétiser des anticorps contre celui-ci, ce sont les Ac anti-idiotypes. La régulation idiotypique c'est le phénomène au cours duquel ces Ac anti-idiotypes se fixent sur d'autres Ac qui viennent de reconnaître un Ag afin de limiter leur action. La régulation de la réponse immunitaire par le réseau idiotypique est très importante car elle accroît le nombre de réactions croisées possibles entre Ag et auto-Ag, et donc les possibilités de synthèse d'auto-Ac-anti-idiotypes, dont l'implication a été rapportée dans le cadre de certaines maladies auto-immunes.

I – 2 – 2 – 2 – 2 – Anomalie du contrôle des LT suppresseurs

Physiologiquement, l'action des LT suppresseurs, antagonistes des LT auxiliaires, permet de maintenir les réactions auto-immunes dans le cadre de l'auto-réactivité. Il a été démontré à plusieurs reprises que la perte, totale ou partielle, du rôle suppresseur de ces LT était impliquée dans la pathogénie de certaines maladies auto-immunes (6,82). En effet, l'immunosuppression n'étant plus correctement réalisée, l'auto-réactivité fait place à l'auto-agressivité, puisque l'expansion des clones de cellules B et T auto-réactives est permise.

En outre, un phénomène d'évitement des cellules T suppressives a été incriminé dans la pathogénie de maladies auto-immunes médico-induites (1). Ceci se produit lorsque la présence d'un agent exogène à la surface de la cellule induit une réponse immunitaire, d'une part contre cet Ag exogène, et d'autre part contre le récepteur cellulaire.

I – 2 – 2 – 3 – Activation polyclonale des cellules

Normalement, l'activation des lymphocytes B est le fait d'une coopération entre LB et LT ; ainsi, la production d'auto-Ac par des LB auto-réactifs nécessite l'activation préalable de ces LB par des LT auxiliaires spécifiques des mêmes Ag. Cependant, il semblerait que cette activation préalable ne soit pas indispensable dans le cadre de certaines anomalies des cellules B, anomalie génétique, intrinsèque ou extrinsèque suite à leur activation par des mitogènes.

Des super-Ag seraient impliqués dans ce mécanisme, en établissant un pont non spécifique entre les CPA et les LT ; en effet, ces Super-Ag se fixeraient aux molécules du CMH de classe II non pas, comme c'est traditionnellement le cas, sur des zones variables, mais, sur des zones constantes. L'étape préalable d'activation au sein de la CPA se retrouve ainsi shuntée. Il résulte de cette fixation non spécifique, que la quantité de LT et de LB sollicités simultanément est significativement accrue et que le risque de synthèse d'auto-Ac par des LB auto-réactifs est augmenté.

Une telle stimulation polyclonale des LB est observée dans les maladies auto-immunes systémiques telles que le Lupus systémique (13).

I – 2 – 3 – Facteurs de prédisposition

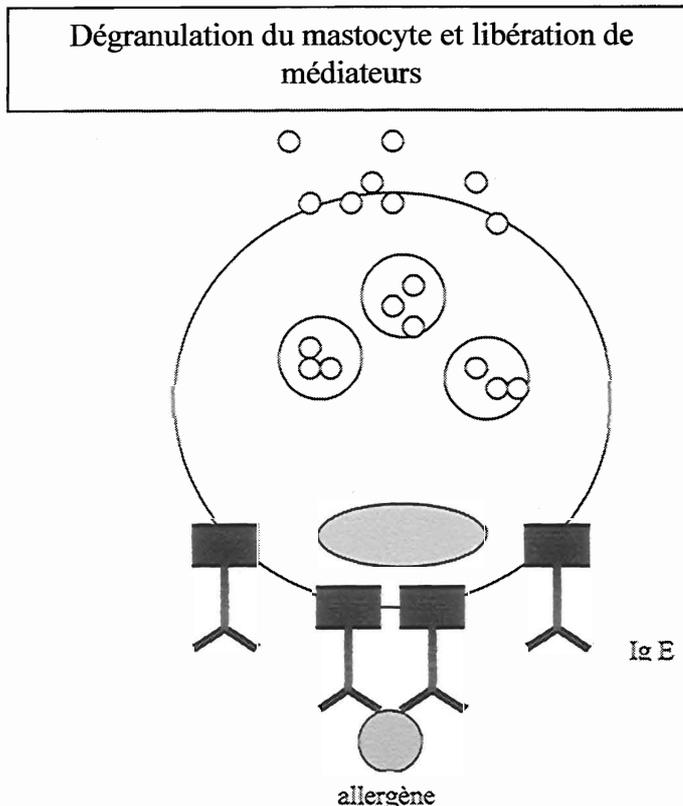
Il est désormais clairement établi que divers paramètres peuvent prédisposer certains individus au développement de maladies auto-immunes ; il s'agit notamment de facteurs génétiques, hormonaux (hormones sexuelles, hormones de stress,..) et environnementaux (radiations UV, xénobiotiques,..), dont une illustration sera donnée ici par l'étude du syndrome lupique.

I – 2 – 4 – Pathogénie et réactions d'hypersensibilité

Les MAI font intervenir des auto-Ac et des cellules B et T autoréactives. Les mécanismes impliqués peuvent mettre en jeu des réactions d'hypersensibilité (HS), c'est-à-dire des réactions excessives ou inappropriées du système immunitaire face à des agressions répétées d'un agent pathogène. On reconnaît classiquement 4 types distincts d'hypersensibilité, les MAI pouvant faire intervenir l'un ou plusieurs d'entre eux. Dans cette partie, nous rappellerons succinctement les réactions caractéristiques de chaque type d'HS.

I – 2 – 4 – 1 – Hypersensibilité de type I (HS I)

C'est le mécanisme le plus rarement impliqué dans les MAI. Il caractérise les réactions allergiques où les IgE se fixent aux mastocytes par leurs récepteurs Fc, puis, à l'allergène. Ce couplage spécifique entre Ag et IgE entraîne la dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs à l'origine de la réaction d'hypersensibilité.

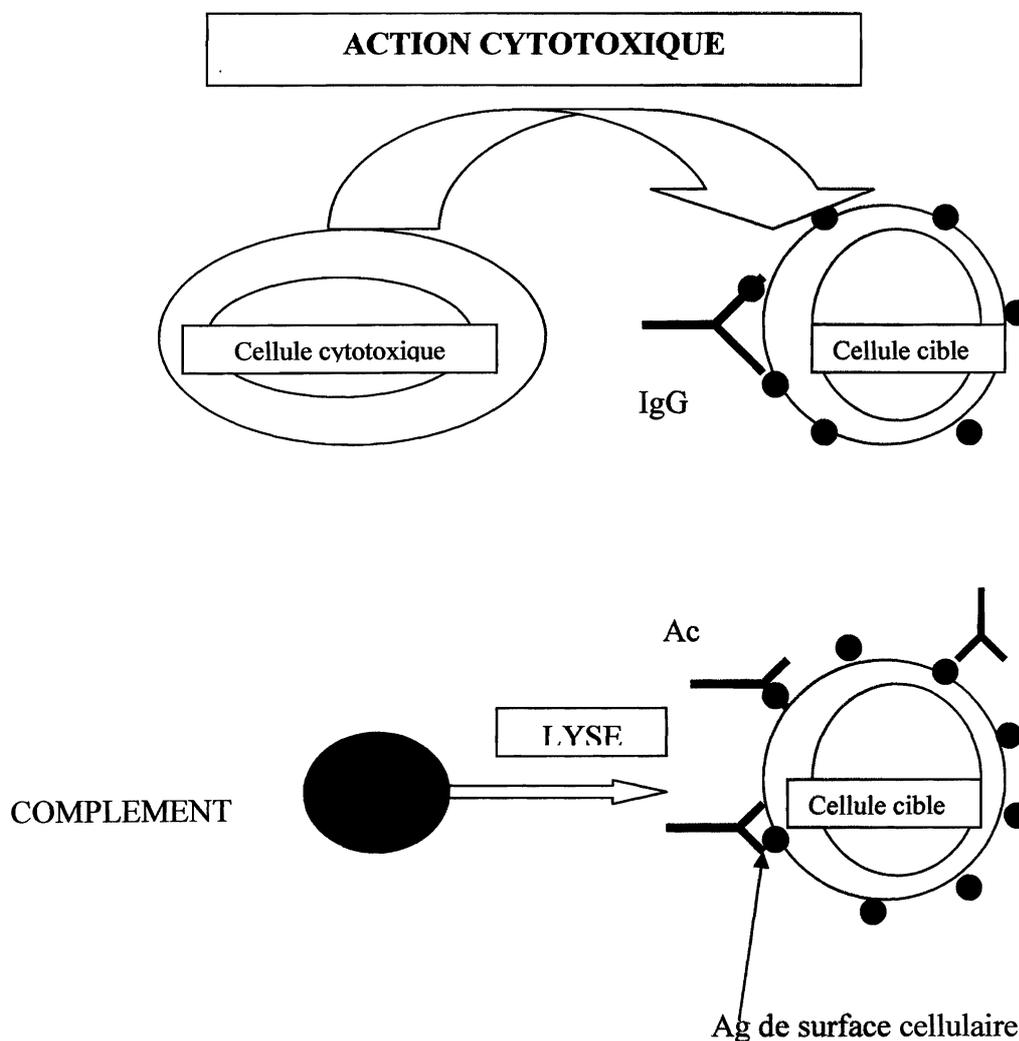


I - 2 - 4 - 2 - Hypersensibilité de type II (HS II)

Les réactions d'HS II sont provoquées par des Ac de classe Ig G ou Ig M, dirigés contre des Ag propres à certaines cellules ou à certains tissus ; il s'agit d'Ag de la surface cellulaire ou de la matrice extracellulaire.

Ce mécanisme, où des Ac anti-Ag cellulaires sont sécrétés, a pour conséquence la destruction de la cellule porteuse de l' Ag en question, on parle aussi d'ADCC (Antibody Dependant Cell Cytotoxicity) ; c'est ce mécanisme qui est impliqué dans la survenue des anémies hémolytiques auto-immunes.

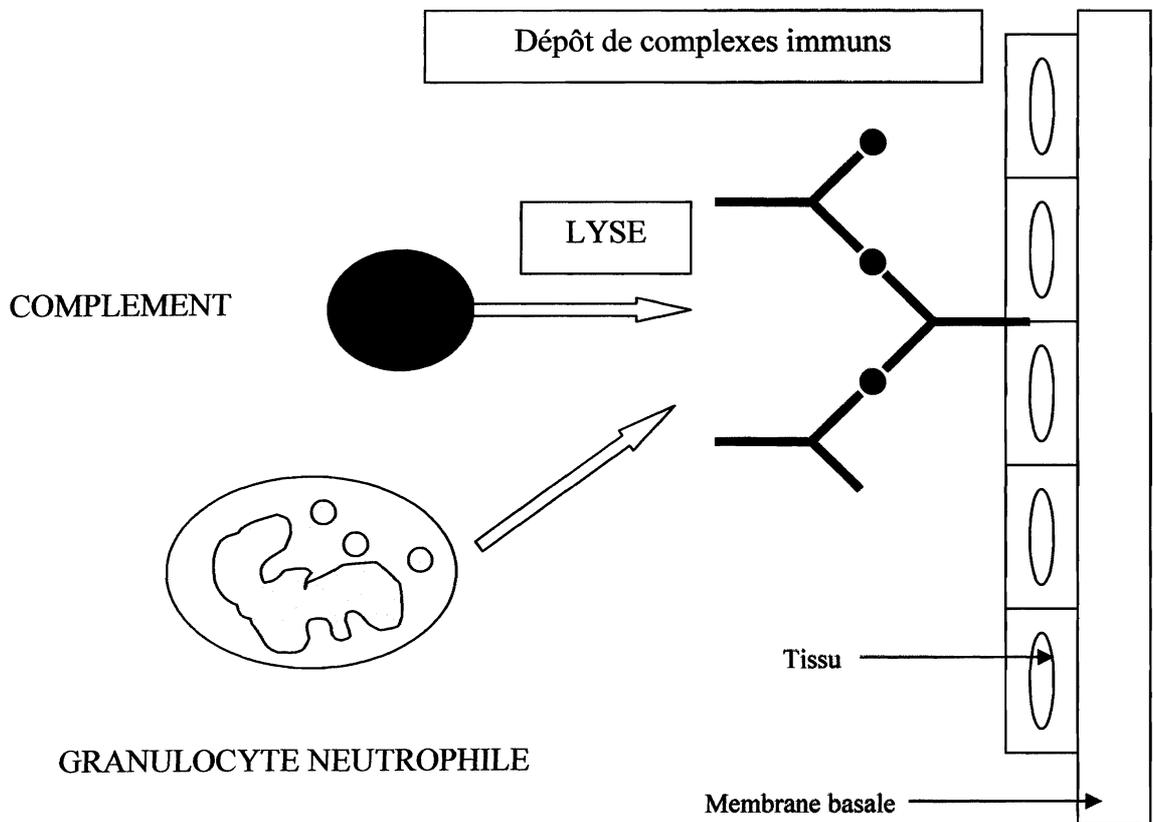
Ces réactions sont aussi impliquées dans la pathogénie du Lupus Erythémateux Systémique, où des Ac anti-Ag cytoplasmiques des granulocytes neutrophiles, et plus particulièrement anti-myéloperoxydase, ainsi que des auto-Ac anti-plaquettes peuvent être produits.



I – 2 – 4 – 3 – Hypersensibilité type III (HS III)

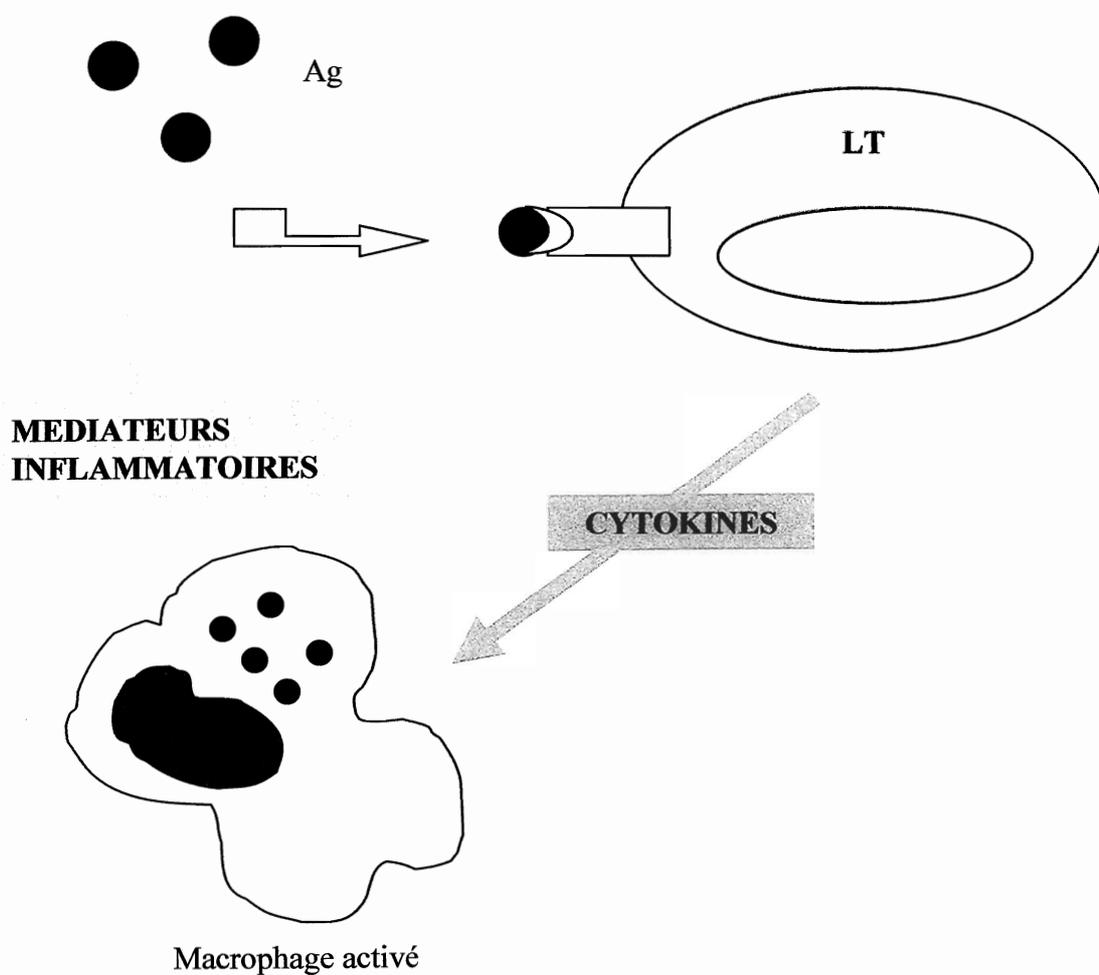
Lorsque des réactions d'HS III sont mises en jeu, des Ac circulants sont synthétisés. Il en résulte la formation de complexes immuns (ou complexes Ag-Ac) qui, en temps normal, sont éliminés par les cellules phagocytaires. Lorsque ces complexes persistent, ils peuvent se déposer dans différents organes. Ils provoquent alors l'activation du système du complément, qui est à l'origine du chimiotactisme exercé sur les granulocytes neutrophiles et du relargage d'enzymes lysosomiales et de radicaux libres oxygénés, à l'origine des lésions tissulaires.

Ces mécanismes d'HS III sont ceux qui sont le plus fréquemment impliqués dans les MAI systémiques ; ainsi, ce sont eux qui priment dans le cadre du Lupus Erythémateux Systémique, les complexes immuns se déposant notamment sur les membranes synoviales des articulations, sur les membranes biologiques des muscles, des séreuses, des glomérules rénaux, du système nerveux central et de la peau.



I - 2 - 4 - 4 - Hypersensibilité de type IV (HS IV)

Dans les réactions d'HS IV, une réaction immunitaire à médiation cellulaire a dépassé son objet ; les LT sensibilisés à un Ag libèrent des cytokines lors d'un second contact avec celui-ci. Ces cytokines attirent et activent les macrophages, qui sécrètent des médiateurs pro inflammatoires. C'est ce type d'hypersensibilité qui « dirige l'évolution des lésions dans la Tuberculose.



II - LES DERMATOSES AUTO-IMMUNES

Les Dermatoses Auto Immunes (DAI) sont des maladies cutanées provoquées par des mécanismes d'auto-immunisation. Elles résultent de l'interaction d'auto-Ac ou de complexes immuns solubles circulants avec des constituants normaux de la peau.

Ces dermatoses sont rares, elles justifient, en effet, moins de 1 % des consultations en dermatologie canine (11). Elles sont non contagieuses et leurs manifestations cliniques varient en fonction des Ag cibles.

II – 1 – STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

Les DAI impliquant l'atteinte de certains composants de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et/ou du derme, il nous est apparu qu'un bref rappel quant à la structure histologique de la peau s'imposait.

II – 1 – 1 – Les différentes couches de l'épiderme (11)

Les cellules de l'épiderme (illustré par la figure n°3) sont agencées en plusieurs couches superposées, de la plus profonde à la plus superficielle :

- le *stratum basale* (ou assise germinative, ou couche basale) constituée d'une unique rangée de cellules (kératinocytes, cellules de Merckel et mélanocytes). Cette assise repose sur la membrane basale, ou jonction dermo-épidermique (JDE) sous-jacente ; les kératinocytes qui la composent sont plutôt cubiques, voire, cylindriques. Cette couche est le siège des mitoses.

- le *stratum spinosum* (ou couche de Malpighi, ou couche épineuse) constituée des cellules filles de l'assise basale qui s'organisent en 5 à 10 couches ; les kératinocytes y sont polyédriques

- le *stratum granulosum* (ou couche granuleuse) constituée de 1 à 3 couches, les kératinocytes y sont de plus en plus aplatis et on y trouve des grains de kératine

- le *stratum lucidum* (ou couche claire) est constituée exclusivement de cellules mortes, aplaties et totalement kératinisées ; chez le chien, on la retrouve exclusivement sur les coussinets plantaires

- le *stratum corneum* (ou couche cornée) constituée de 5 à 10 couches de cornéocytes entourés par un ciment lipidoprotéidique très imperméable; les cornéocytes sont des kératinocytes anucléés, très aplatis et totalement kératinisés, dont la desquamation se fait continuellement. Cette couche superficielle assure un rôle de protection fondamental.

Lors de la migration des cellules issues de l'assise germinative vers la stratum corneum, les kératinocytes subissent la kératinisation (en 21 jours chez le chien), qui permet un maintien constant de l'intégrité cutanée et qui fait de l'épiderme une véritable barrière protectrice contre les agressions du milieu extérieur.

II – 1 – 2 – Les différentes cellules de l'épiderme et leurs principaux rôles

Les kératinocytes constituent 85 à 90 % de la population cellulaire de l'épiderme et sont dotés de plusieurs fonctions :

- ils élaborent des protéines (kératine) et des lipides de surface à activités bactériostatique et fongistatique,

- ils participent au système immunitaire cutané. En effet, ils peuvent synthétiser différentes interleukines (IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15), ainsi que des facteurs de croissance. Rappelons que l'IL10 est impliquée dans les phénomènes d'immunosuppression et que l'IL8 est un facteur chimiotactique. En temps normal, peu de cytokines sont ainsi synthétisées, mais, en cas d'activation, la production peut être accrue et exercer une attraction sur les lymphocytes et sur les granuloctyes,

- ils expriment un allèle du CMH de classe II et sont doués de phagocytose,

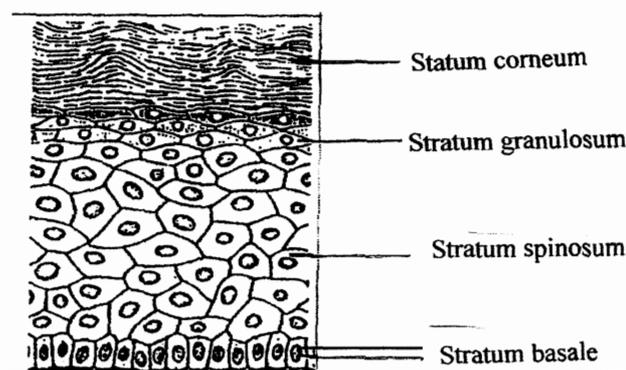
La cohésion entre les kératinocytes est assurée par les desmosomes et des jonctions d'adhésion, tandis que la cohésion de l'épiderme sur le derme est assurée par des hémidesmosomes et des adhésions focales

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques dérivées des monocytes ; elles jouent le principal rôle de CPA et interviennent dans la réponse immunitaire protectrice. A leur surface, les Ag de classe I et II, ainsi que les molécules CD4, CD1a et C3 sont exprimées de façon constitutive.

Les mélanocytes sont des cellules pigmentaires localisées dans l'assise profonde de l'épiderme ; ils jouent un rôle fondamental dans la photoprotection en synthétisant et en transférant de la mélanine aux kératinocytes environnants.

Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs, probablement impliqués dans la régulation de la prolifération kératinocytaire.

Figure n°3 : Les différentes couches de l'épiderme



II – 2 – TENTATIVES DE CLASSIFICATIONS DES DAI

La classification des DAI a été très controversée au cours des dernières années. En effet, elle a longtemps reposé sur les différences lésionnelles, puisque l'on opposait les DAI bulleuses (pemphigus et pemphigoïde bulleuse) aux DAI non bulleuses (groupe des Lupus et maladie des agglutinines froides) (96). Or, cette classification, calquée sur celle utilisée en médecine de l'homme, n'apparaît pas suffisamment pertinente, la finesse de l'épiderme des carnivores domestiques ne permettant que très rarement l'observation de véritables vésicules ou bulles.

Par la suite, une nouvelle approche a proposé une « classification antigénique » des DAI ; la distinction reposait alors sur les différentes caractéristiques des Ag impliqués, le problème majeur étant la méconnaissance, voire l'ignorance, des Ag incriminés dans certaines DAI.

Désormais, les techniques de dosage des Ac étant plus sensibles et spécifiques et les cibles exactes des Ac étant mieux connues, il paraît plus judicieux d'adopter une classification basée sur les mécanismes de formation des lésions qui distingue les DAI avec auto-Ac spécifiques de la peau des DAI associées à des auto-Ac circulants non spécifiques d'Ag cutanés (11,76) :

DAI associées à la présence d'auto-Ac à cible cutanée	<ul style="list-style-type: none">- groupe des pemphigus (profonds et superficiels)- Pemphigoïde bulleuse et autres DAI bulleuses sous épidermique- Alopecia areata et pseudopelade de Brocq- Vitiligo et syndrome uvéo-dermatologique
DAI associées à la présence d'auto-Ac circulants non spécifiques de la peau	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome lupique- Vascularites- Maladie des agglutinines froides- Cryoglobulinémie- Cryofibrinogénémie

III – ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DU SYNDROME LUPIQUE

Sous le terme de syndrome lupique, ou de Lupus Erythémateux, on regroupe un ensemble de maladies ayant différentes expressions cliniques mais dont les mécanismes auto-immuns mis en jeu sont similaires (100). La terminologie et la classification de ces différentes pathologies faisant l'objet de nombreuses controverses, elles feront ultérieurement l'objet d'une partie détaillée ; pour plus de clarté, nous avons donc fait, ici, le choix de scinder schématiquement le syndrome lupique en deux principales entités :

- le Lupus Erythémateux Cutané *sensu stricto*, dont l'expression lésionnelle est exclusivement cutanée

- le Lupus Erythémateux Systémique (LES), où des lésions généralisées à différents organes peuvent s'accompagner ou non de lésions cutanées, mais où les lésions cutanées peuvent être seules présentes. C'est la forme la plus sévère des maladies lupiques puisqu'elle peut se manifester par un large cortège de symptômes qui reflètent l'atteinte de multiples organes ou tissus.

La connaissance des mécanismes étio-pathogéniques nous est surtout apportée par le LES, c'est donc surtout cette entité qui nous servira de support à la présentation de l'étiologie du syndrome lupique. Cette étiologie est multifactorielle puisqu'elle présente une composante d'ordre immunologique (déficiency en LT, hyperactivité des LB, déficiency en certains composants du complément) et une composante d'ordre non-immunologique (facteurs génétiques, infectieux, hormonaux et environnementaux)

III – 1 – ETIOLOGIE D'ORDRE IMMUNOLOGIQUE

Les réactions qui priment dans la survenue des lésions lupiques sont des réactions d'hypersensibilité de type III (surtout pour le LES qui constitue l'exemple typique de la MAI par dépôt d'immuns complexes), et dans une moindre mesure, des réactions d'hypersensibilité de type II; de nombreux acteurs du système immunitaire sont impliqués (les principales anomalies immunologiques rencontrées étant résumées dans le tableau n°1).

III – 1 – 1 – Auto-anticorps

Un des éléments primordial dans la pathogénèse du LES est la perte de contrôle des LB à l'origine d'une gammopathie polyclonale. L'hyperactivité des LB se traduit par la synthèse de nombreux auto-Ac circulants dirigés contre divers constituants cellulaires. Ces auto-Ac sont majoritairement de nature IgG dans le cadre du LES, tandis que dans les Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée, les Ig M sont presque autant impliqués que les IgG. Les mieux étudiés sont les anticorps anti-nucléaires ou AcAN, que l'on retrouve dans quasiment 100 % des cas. Ils sont à l'origine de l'essentiel des lésions par dépôts de complexes immuns le long des membranes basales vasculaires et épithéliales provoquant l'activation du complément, dans différents tissus et organes.

III – 1 – 1 – 1 – Les anticorps anti-nucléaires ou AcAN (21, 28, 68)

* Origine :

La cause exacte à l'origine de la synthèse d'AcAN chez les individus lupiques reste méconnue. Cependant, il est désormais acquis que l'ADN bactérien est un Ag potentiel. Dans la mesure où l'ADN des mammifères et l'ADN bactérien ont conservé des structures voisines, il se pourrait que les individus lupiques répondent en réalité à une infection bactérienne en produisant des Ac à réaction croisée pouvant réagir avec de l'ADN de mammifère. Ainsi, les souris issues de la lignée NZB-NZW, qui développent spontanément un syndrome lupique, produisent des Ac dirigés contre leur propre ADN lorsqu'elles sont immunisées avec de l'ADN bactérien.

* Mécanismes d'actions :

Ces AcAN exercent une action délétère via plusieurs mécanismes :

- ils peuvent se lier à des Ag libres, et former ainsi des CI, pouvant se déposer, lors de LES, dans les glomérules rénaux, dans les parois artériolaires, où ils occasionnent de la fibrose et de la nécrose fibrinoïde locale, ou dans les membranes synoviales
- les AcAN se lient aussi aux noyaux de cellules, occasionnant ainsi leur dégénérescence ; ce qui se traduit dans les tissus (peau, ainsi que rein, langue, nœuds lymphatiques, rate et cœur en cas de LES) par l'observation de structures rondes ou ovales. Dans la moelle osseuse, les noyaux opsonisés peuvent être phagocytés, ce qui se traduit par l'apparition de cellules Lupus Erythémateux (LE)

* Nature des AcAN

- Les AcAN « totaux », qui constituent actuellement le support biologique du diagnostic du LES chez le chien, sont retrouvés chez la quasi-totalité des chiens atteints, et les LES les plus sévères présentent les titres les plus élevés (dilutions entre 1/4096 et 1/1 000 000). D'ailleurs, on décrit systématiquement une diminution progressive et tardive de ces titres suite à une rémission clinique. Cependant, ces AcAN ne sont pas spécifiques du LES, puisqu'ils sont aussi présents dans le cadre d'autres maladies et même chez des chiens sains, mais, dans ces cas, leurs titres sériques sont généralement moins élevés. Les études de ces Ac, aujourd'hui menées par de nouvelles techniques telles que l'immunoblot ou l'immuno-précipitation, ont révélé que différents composants nucléaires pouvaient être ciblés, notamment l'ADN, les histones (protéines entourant les brins d'ADN) et certains constituants du nucléoplasme. Ainsi, différents types d'AcAN peuvent être mis en évidence :

- Ac anti-ADN natif : Quelle que soit la technique utilisée, les anticorps anti-ADN natifs (Ac anti-ADNn) ou ADN double brin ne sont que très rarement mis en évidence chez les chiens atteints de LES (28,37), ce qui constitue la différence biologique la plus notable avec le modèle humain ; en effet, chez 80 % des humains atteints de LES, et exclusivement chez eux, les Ac anti-ADNn ont pu être mis en évidence. Cependant, ce point demeure controversé, car certains auteurs prétendent avoir mis en évidence des Ac anti-ADNn en quantité significative chez le chien (114), bien que moindre à celle rencontrée dans le modèle humain. Différents facteurs pourraient expliquer cette divergence d'opinion, notamment le choix des populations étudiées, les critères diagnostiques ou encore les méthodes de détection. Ainsi, l'utilisation d'ADN de mammifère qui n'aurait pas été assez purifié et qui contiendrait des contaminants d'histone ou des AcAN anti-ADN simple brin pourraient être à l'origine de faux positifs car les serums de chiens atteints de LES contiennent souvent des AcAN anti-histone ou anti-ADN simple brin. En outre, les Ac anti-ADNn peuvent être produits chez des chiens non atteints de LES ayant reçu des traitements à base d'hydralazine. (22)

- Ac anti-histones : que ce soit chez le chien ou chez l'homme, la fréquence de ces Ac est élevée (de 30 à 70 % des individus atteints de LES), chaque protéine histonique pouvant être visée, mais avec un ordre de préférence qui varie selon que l'on se place dans le modèle canin ou dans le modèle humain. Chez le chien, on rencontre surtout les Ac anti-H3 seuls ou une association anti-H3, anti-H4 et anti-H2 associés ou non à des anti-H1. Ces Ac, malgré leur bonne corrélation avec le LES, sont rencontrés dans le cadre d'autres maladies (notamment dans celui de la Leishmaniose).

- Ac anti-nucléosomes (ou Ac anti-complexes histones-ADN) : ils sont absents dans les cas de LES canin, contrairement au modèle humain ;

- Ac anti-antigènes solubles du noyau ou anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens) : Les antigènes solubles du noyau sont des molécules qui, après rupture des noyaux en ImmunoFluorescence Indirecte, se sont dissoutes dans le tampon et ont échappé au culot de centrifugation. On retrouve les Ac anti-ENA chez 37 % des chiens positifs pour les AcAN. Certains ont leur équivalent chez l'homme, c'est le cas des Ac anti-RNP (RiboNucléoProtéine), toujours associés aux Ac anti-Sm (détectés chez 16% des chiens atteints contre 70% chez les humains), des Ac anti-SSA/Ro, dirigés contre un Ag cytoplasmique, et des Ac anti-SSB/La, dirigés contre un Ag protéique cytoplasmique et nucléolaire; d'autres sont uniquement détectés dans l'espèce canine, ce sont les Ac anti-type 1, dirigés contre une glycoprotéine nucléaire sensible à la trypsine, la hnRNP G (heterogenous nuclear ribonucleoprotein complex) (101, 102), (chez 20% des chiens atteints) et des Ac anti-type 2 (9%).

III – 1 – 1 – 2 – Autres auto-Ac (37)

- Les Ac anti-érythrocytes : ils sont détectés, à l'aide du test de Coombs, chez 17 % des chiens atteints de LES et sont à l'origine d'une anémie hémolytique;

- Le facteur rhumatoïde : il est détecté chez 20 % des chiens atteints, dans des proportions toujours moindres que lors d'arthrite rhumatoïde.

- Moins fréquemment, on peut aussi mettre en évidence des Ac anti-plaquettes (à l'origine d'une thrombopénie), des Ac anti-leucocytes, des Ac anti-facteurs de coagulation ou encore des Ac anti-mitochondries .

III – 1 – 2 – Dépôt de complexes immuns (CI)

Ce n'est pas la persistance des CI dans la circulation qui est nocive ; en effet, les effets délétères ne se manifestent que lorsque ces CI se déposent dans des tissus. Plusieurs éléments semblent déterminer ces dépôts

* **L'augmentation de la perméabilité vasculaire** est primordiale dans le dépôt tissulaire des CI. Elle résulterait de la libération d'amines vasoactives par des médiateurs de l'inflammation (le complément, les mastocytes les basophiles, les plaquettes,...). D'ailleurs dans le modèle murin lupique, on a pu montrer que l'administration d'antagonistes de ces amines vasoactives (le méthylsergide) diminuait la sévérité de la maladie.

* Il est fort probable que les CI se déposent préférentiellement dans les **tissus où la turbulence et la pression sanguine sont les plus élevées**, notamment dans les capillaires glomérulaires, ce qui explique probablement que le rein soit souvent l'organe initialement touché lors de LES.

* **La classe des Ig peut influencer la localisation du dépôt**

Ainsi, dans le LES, la distribution des différents types d'Ac anti-ADN est fonction de l'âge et du sexe. Dans le modèle murin, les IgG2 remplacent progressivement les IgM qui prédominent initialement. Cette transition coïncide avec la survenue de l'atteinte rénale, ce qui prouve l'importance de l'isotype dans le dépôt tissulaire des CI .

III – 1 – 3 – Anomalies du complément (22, 47, 89)

Chez l'homme, l'implication du système du complément dans la survenue du LES a pu être mise en évidence. En effet, on observe une activation du complément exprimée par une chute de l'activité du couple hémolytique et des taux circulants des fractions C3 et surtout C4, du fait de son intervention dans la formation des CI. En outre, il a été prouvé que des sujets déficients en un des composants du complément C1q, C1r, C1s, C4 ou C2 étaient prédisposés au LES. Ceci se justifie probablement par le fait que ces éléments participent à la voie classique du complément, connue pour dissocier les complexes immuns. En effet, chez les individus sains, on suspecte que les CI se déposent en permanence, mais que leur élimination est aussitôt mise en œuvre par un mécanisme de solubilisation par le complément. Chez les individus atteints, le complément étant déficient, cette élimination serait moins efficacement réalisée.

Chez le chien, en période d'activité de LES, on a pu mettre en évidence une hypocomplémentémie, marquée par une diminution du C4 plasmatique et par des dépôts de complément associés aux immunoglobulines dans certaines lésions tissulaires.

III – 1 – 4 – Cytokines (2, 89)

L'implication des cytokines dans la survenue du syndrome lupique est encore très controversée ; cependant, si les études dans l'espèce canine ne sont pas encore concluantes, l'étude de modèles murins et humains semble en faveur de cette implication. Ainsi, le TNF (Tumor Necrosis Factor), une cytokine pro-inflammatoire complexe, semble participer au phénomène de rupture de la tolérance immunitaire chez les individus lupiques ; en outre, la localisation des gènes codant pour le TNF voisine de celle des allèles du CMH font de cette cytokine un suspect idéal quant à une éventuelle prédisposition génétique, notamment dans le cadre du LES.

Certains auteurs rapportent des taux de TNF α circulants sériques significativement augmentés chez les humains lupiques. Par ailleurs, plusieurs travaux semblent impliquer une forme allélique particulière codant pour le TNF α dans la survenue du LES chez l'homme. A l'inverse, l'administration de TNF α à des souris lupiques semble augmenter leur survie.

De nombreuses pistes sont avancées pour tenter d'expliquer l'implication du TNF dans la survenue de LES, mais, à l'heure actuelle et à notre connaissance, toutes demeurent plus ou moins insatisfaisantes.

III – 1 – 5 – Lymphocytes

Chez l'homme, il a été démontré que les lymphocytes infiltrant les lésions cutanées de Lupus Erythémateux étaient préférentiellement des LT, et qu'il s'agissait essentiellement des LT supresseurs dans le cadre de LES et de LT auxiliaires dans le cadre de Lupus Erythémateux Cutané sensu stricto (96). En revanche, chez le chien, ce sont les plasmocytes qui prédominent, ce qui suggère la possibilité d'un mécanisme pathogénique différent.

En outre, des études menées chez des chiens atteints de LES ont révélé, comme dans le modèle humain, une lymphopénie marquée (environ 1000 cellules/ μ L) lors de la phase active de la maladie (24). Par typage du phénotype immunologique des lymphocytes périphériques, on a pu mettre en évidence une diminution du nombre de LT circulants d'autant plus marquée que le LES était sévère ; cette diminution touchant beaucoup plus sévèrement les LT CD8 + que les LT CD4 +, il en résulte une augmentation du rapport CD4/CD8 (la moyenne de ce rapport qui est de 2,3 chez des individus sains passe à 5,8 chez des individus atteints en crise). A la lumière de ces résultats, l'hypothèse d'une perte d'activité suppressive semble confortée, le déficit en LT CD8 + étant impliqué dans la rupture de tolérance vis-à-vis de certains Ag du soi, à l'encontre desquels l'organisme produit des auto-Ac. L'évaluation de ce rapport CD4/CD8 permettrait ainsi d'apprécier la sévérité de la maladie.

D'autre part, une augmentation de nombre de LB CD5 + pendant les phases de repos et d'activité modérée de la maladie est rapportée, ce qui laisse à penser que leur quantité diminue dans la circulation, après qu'ils aient migré dans les tissus atteints. Or, ces LB CD5 + sont particulièrement connus pour produire des auto-Ac (22)

III – 1 – 6 – Les cellules phagocytaires (89)

Des déficiences dans la phagocytose pourraient favoriser la persistance des CI ; en effet, les CI sont classiquement éliminés par les cellules phagocytaires.

Une fois le complément activé, les CI sont opsonisés par le C3b, puis, ils sont éliminés après liaison au récepteur CR1 présent sur les cellules phagocytaires mononuclées, notamment dans le foie et dans la rate. Mais, lors de cette élimination, la majeure partie des récepteurs CR1 se retrouve aussi détruite ; ainsi, lorsque les CI se forment en permanence, la quantité de récepteurs CR1 décroît régulièrement, rendant l'élimination des complexes de moins en moins efficace. Chez les humains lupiques, il a été montré que la quantité de récepteurs CR1 pouvait être diminuée de moitié ; en conséquence, des dépôts de complexes dans divers tissus peuvent survenir.

Tableau n°1 : Fréquence des principales anomalies immunologiques dans le cadre du LES canin (d'après 21)

Anomalies immunologiques	Chiens positifs (%)
AcAN totaux (par IFI)	100
AcAN anti-ADN n	< 3
AcAn anti-ENA	40
Anti Sm	16
Anti- ribonucléoprotéine	8
Anti-type I	20
Anti-type II	9
AcAN anti-histone	65
Anti H1	8
Anti H2A	22
Anti H2B	20
Anti H3	54
Anti H4	54
Ac anti-érythrocytes (test Commbs direct)	17
Ac anti-IgG (facteurs rhumatoïdes)	20
Complexes immuns circulants	75
Dépôts d'Ig G sur biopsie cutanée	75

III – 2 – ETIOLOGIE D'ORDRE NON IMMUNOLOGIQUE

III – 2 – 1 – Facteurs génétiques

* Les données épidémiologiques dont on dispose à l'heure actuelle mettent en évidence le rôle probablement essentiel des facteurs génétiques dans la survenue du syndrome lupique.

Ainsi, chez l'homme, de grandes différences d'incidence entre les populations et les ethnies ont été relevées (83), et, chez le chien, des prédispositions raciales (cf infra) sont désormais évidentes.

On rapporte aussi une incidence familiale. Ainsi, chez l'homme, l'intervention des facteurs génétiques dans le LES a pu être étudiée grâce à des jumeaux lupiques. D'autre part, afin de disposer de modèle d'étude du LES, plusieurs lignées murines lupiques ont été créées, notamment les lignées (NXB X NZW) F1 dont les caractères se transmettent d'une génération à une autre (105). De même, des lignées de chiens lupiques ont été étudiées et prouvent l'existence d'une prédisposition génétique; ainsi, au sein de la lignée Manathos, créée à l'ENVL (79), de nombreux chiens présentaient des signes cliniques et/ou biologiques de LES. L'étude d'une colonie de Bergers Allemands spontanément lupiques, découverte à Béziers, a révélé que l'incidence de la maladie diminuait au sein des générations issues de croisements entre parents sains et parents issus de la colonie (51).

De même, si l'on s'intéresse au Lupus Erythémateux Cutané Exfoliatif du chien (une forme de Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée), le fait que plusieurs individus d'une fratrie et que, dans les lignées de chiens atteints, on ait pu mettre en évidence l'existence d'ancêtres communs, laisse à penser que des facteurs génétiques sont très certainement impliqués (17)

L'influence du sexe, avec des atteintes préférentielles en fonction de l'espèce (cf infra) vient aussi asseoir l'implication de la composante génétique dans la survenue du syndrome lupique.

A l'heure actuelle, malgré une quasi certitude quant à l'existence d'une composante génétique à la survenue du LES, les gènes précisément en cause n'ont pu être déterminés ; seuls 3 ou 4 sont fortement suspectés, avec une héritabilité de 66 +/- 11 %, dans l'espèce humaine (67).

* Association du LES avec certains gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Le CMH est constitué d'une série de gènes très polymorphes qui définit le « soi » et régule le fonctionnement du système immunitaire. Chez l'homme, les gènes du CMH (ou HLA pour Human Leukocyte Antigens) sont répartis en 3 classes :

- la classe I, où l'on retrouve les gènes codant pour les Ag de classe I, présents à la surface de toute cellule de l'organisme, exception faite de l'érythrocyte
- la classe II, où l'on retrouve les gènes codant pour les Ag de classe II dont la répartition tissulaire se limite aux LB, LT, cellules de l'épithélium des muqueuses et spermatozoïdes
- la classe III, où l'on retrouve des gènes codant pour certains composants du complément, pour des cytokines et pour la 21-hydroxylase.

Chez le chien, le CMH ou DLA (Dog Leukocyte Antigens) présente une organisation similaire.

Chez l'homme, on est désormais en mesure d'affirmer que certains polymorphismes du HLA, et plus particulièrement les Ag de classe II, sont associés à la survenue du LES, (6). Chez le chien, certaines études indiquent une association positive entre le DLA-A7 et la survenue du LES, tandis que les antigènes du DLA-A5 et du DLA-A1 seraient protecteurs (association négative) (104).

* Association du LES à certains déficits héréditaires

Chez l'homme, on a pu mettre en évidence l'implication d'une déficience partielle en un composant du complément, le C4a, dans l'apparition du LES (33). Cependant, les rares études menées sur le chien demeurent contradictoires, certaines concluant à l'absence d'association avec des allèles silencieux du complément (104), d'autres mettant en relation les réactions d'auto-immunité avec le C4 (22).

La déficience en Ig A est fréquemment observée dans les MAI humaines ; on soupçonne notamment l'implication de déficits héréditaires en IgA d'être promotrice du syndrome lupique (67). Aucune relation de cette nature n'a pu être établie chez le chien.

III – 2 – 2 – Facteurs infectieux

L'existence d'un agent transmissible impliqué dans l'apparition du LES chez le chien est suggérée par l'hypothèse d'une transmission de la maladie par simple contact, entre individus d'une même famille. Ainsi, si des chiots nés de mère lupique viennent au monde par césarienne et sont élevés stérilement à l'écart des individus atteints, ils ne présenteraient aucune anomalie immunologique évoquant le Lupus, contrairement à ceux élevés au contact de leur mère (67).

Une autre étude (60) semble appuyer cette hypothèse ; des extraits acellulaires issus de rate de chiens lupiques ont été administrés à des chiots et à des souriceaux, qui ont, par la suite, développé des anomalies sérologiques propres aux LES. Cependant, aucun virus n'a pu être isolé et aucun animal ainsi traité n'a développé la maladie par la suite.

L'existence d'un agent transmissible est aussi suggérée par le constat que des chiens appartenant à des humains lupiques ont présenté des signes biologiques évoquant la maladie lupique, notamment des protidogrammes anormaux et des taux d'Ac anti-ADN accrus (58).

Ainsi, tout un faisceau d'arguments semblent renforcer l'hypothèse très controversée qu'un agent transmissible contribue à la survenue du LES ; cependant, bien que de nombreux agents aient été suspectés (les rétrovirus de type C (97), le virus de la stomatite vésiculeuse (48), le Parvovirus B19 (49), le virus d'Epstein-Barr ou encore diverses bactéries (50)), aucun n'a pu être incriminé avec certitude.

III – 2 – 3 – Facteurs hormonaux

De nombreux arguments sont en faveur de l'implication des hormones sexuelles dans la survenue du syndrome lupique.

Ainsi, l'atteinte prédominante d'un sexe est très souvent rapportée ; dans l'espèce canine, le LES touche préférentiellement les mâles, tandis que le Lupus Erythémateux Cutané Vésiculeux (une forme de Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée) touche préférentiellement les femelles (cf infra).

Dans le modèle murin, le rôle aggravant des oestrogènes est suspecté, un rôle protecteur des androgènes et des anti-oestrogènes ayant été mis en évidence (47). Les études menées sur la lignée murine lupique (NZW X NZB) vont aussi dans ce sens (67). En effet, chez le mâle, l'orchidectomie prépubertaire, ainsi que l'administration d'oestrogène ou de progestérone accélère l'évolution de la maladie ; tandis que, chez la femelle, l'ovariectomie ou l'administration d'androgènes la ralentit.

En outre, l'activité clinique du LES est influencée par l'activité génitale des individus atteints (31); ainsi, dans l'espèce humaine, un LES s'exprimant avant la puberté est plus sévère que s'il débute chez l'adulte, celui débutant après la ménopause étant même très souvent bénin. En revanche, la clinique du LES peut être aggravée par un traitement contraceptif ou par une grossesse ; dans certains cas, l'évolution est réversible après l'accouchement.

Quant au statut hormonal des humains atteints de LES, on a pu mettre en évidence une oestraadiolémie accrue chez plus de 50 % d'entre eux ; en outre, un hypoandrogénisme a été constaté chez 100 % des femmes lupiques, particularité non retrouvée dans le cadre d'autre MAI (31, 59)

III – 2 – 4 – Facteurs environnementaux

III – 2 – 4 – 1 – Implication des xénobiotiques

Bien que, chez le chien, aucun xénobiotique induisant naturellement un syndrome lupique n'ait encore été décrit, de nombreux produits chimiques, ménagers ou industriels ont été incriminés dans des cas humains.

Ainsi, certains médicaments sont connus pour être potentiellement inducteurs du LES ; c'est le cas, notamment, de l'hydralazine, de l'isoniazide, de la D-pénicillamine, des β -bloquants, d'anti-convulsivants et de contraceptifs (78). De même, une vaccination de routine aurait provoqué l'apparition d'un LES chez un chien. Cependant, il est à noter que les cas induits par médicaments se révèlent moins graves, en terme de pronostic, que les cas de LES spontanés.

L'alimentation semble, elle aussi, être impliquée; ainsi, chez les primates, l'ingestion de luzerne pourrait induire l'apparition d'un syndrome lupique (65).

De nombreux cas de syndromes lupiques humains déclenchés après exposition à des toxiques sont connus ; de manière non exhaustive, on peut citer comme coupables certains métaux lourds (le cadmium, l'or, le mercure, ...), la silice, l'amiante, certains hydrocarbures, les hydrazines, la silicone (des cas de syndromes lupiques s'étant déclarés suite à la pose de prothèses mammaires), ... (62)

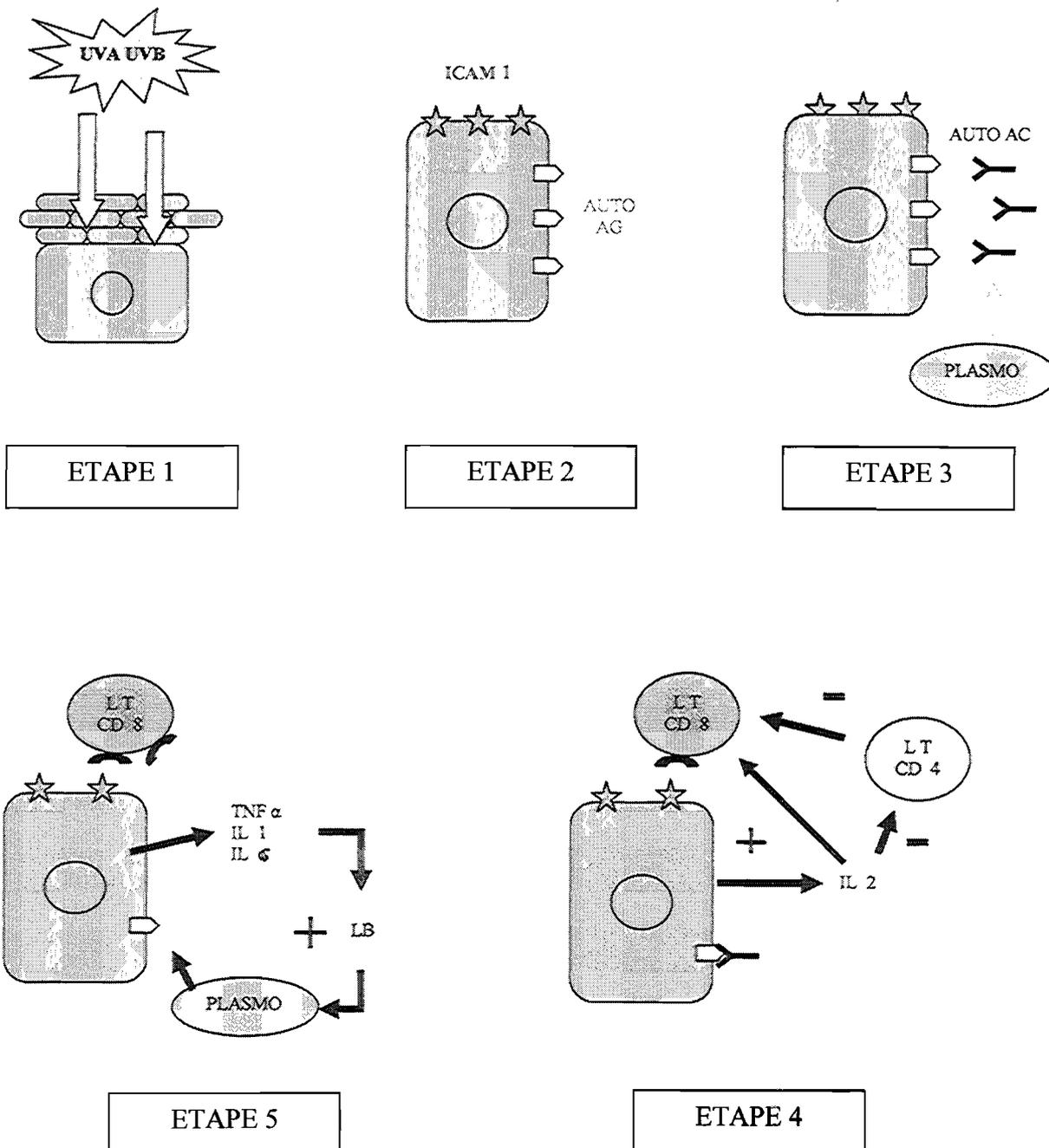
III – 2 – 4 – 2 – Implication des rayons Ultra-Violet

La photosensibilité des lésions cutanées est une caractéristique récurrente de la plupart des entités lupiques. En effet, non seulement les lésions cutanées sont aggravées par les rayons UV, mais, il semblerait même qu'elles soient photo-induites selon le mécanisme suivant (illustré par la figure n°4):

- 1 – Des rayons UV pénètrent jusqu'aux assises profondes de l'épiderme,
- 2 – Ces UV induisent, à la surface des kératinocytes, l'expression de molécules d'adhésion inter-cellulaires (ICAM-1) et le démasquage d'auto-Ag, que l'on ne trouvait précédemment que dans le noyau ou dans le cytoplasme. Simultanément, des cytokines et des médiateurs de l'inflammation seraient relargués dans le milieu extra-cellulaire.
- 3 – Des auto-Ac spécifiques de ces Ag, qui sont présents dans le plasma et dans les tissus baignant l'épiderme, se fixent à la membrane des kératinocytes où ils induisent des mécanismes d'ADCC.
- 4 – Les kératinocytes lésés libèrent de l'IL-2 et d'autres médiateurs de l'inflammation qui attirent, par chimiotactisme, des leucocytes
- 5 – Les kératinocytes lésés libèrent des quantités accrues de TNF- α , d'IL-1 et d'IL-6, qui sont associés à un nombre accru d'AcAN, à une activité plus intense des LB et à des productions augmentées d'IgM. Des mécanismes d'activation inappropriés d'apoptose sont alors enclenchés.

Une étude sur le LEC humain (25) propose une explication quant à l'induction des mécanismes d'apoptose ; en effet, elle a permis de mettre en évidence une augmentation du marqueur Ki67 (une protéine essentielle à la prolifération cellulaire) et de la protéine p53 (qui intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire), parallèlement à une diminution de l'expression des marqueurs dans bcl-2 (une protéine impliquée dans la survie cellulaire et qui inhibe l'apoptose). Ces résultats suggèrent que les kératinocytes de l'assise basale, lésés par les phénomènes d'ADCC, deviendraient hyperprolifératifs (d'où l'expression accrue du Ki67) , ce qui induirait l'expression de p53 ;l'expression de bcl-2 se verrait alors diminuée et les mécanismes d'apoptose dans l'épiderme activés.

Figure n°4 : Mécanisme d'apparition des lésions lors de Lupus cutané photosensible (d'après 72)



PARTIE II : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

I – LES DIFFERENTS FORMES DE LUPUS À EXPRESSION CUTANEE

Comme nous l'avons dit précédemment, les Lupus Erythémateux peuvent être systémiques et/ou à expression cutanée, le terme de Lupus Erythémateux ou de syndrome lupique regroupant un ensemble de maladies ayant différentes expressions cliniques mais dont les mécanismes auto-immuns mis en jeu sont similaires.

Schématiquement, les manifestations cutanées du lupus peuvent être réparties en deux groupes, celui des dermatoses spécifiques du lupus et celui des dermatoses non spécifiques du lupus, avec ou sans implication systémique.

Chez l'homme, la nomenclature et la classification des différentes maladies lupiques fait l'objet d'un débat perpétuel ; en conséquence, il en va de même chez le chien, chez qui une nouvelle classification des différentes formes de Lupus Erythémateux, adaptée de la classification des lésions cutanées du lupus chez l'homme, a récemment été proposée.

I – 1 – CLASSIFICATION DES LESIONS CUTANEEES LUPIQUES CHEZ L'HOMME

Cette classification, proposée par Gilliam-Sontheimer (100), est fondée sur les lésions microscopiques. Elle fait la distinction entre deux grands types de lésions cutanées associées au Lupus :

- celles qui sont spécifiques du Lupus, à savoir des lésions caractérisées par des dermatites d'interface riches en lymphocytes avec mort de nombreux kératinocytes de l'assise basale par nécrose oncotique ou par apoptose. Ces lésions permettent de définir une entité regroupant les maladies cutanées spécifiques du Lupus Erythémateux appelée Lupus Erythémateux Cutané (LEC).

- celles qui, d'un point de vue histopathologique, ne sont pas propres au Lupus, car retrouvées dans le cadre d'autres maladies. C'est notamment le cas des lésions associées aux vasculites, à la cryoglobulinémie et aux lésions vésico-bulleuses résultant de l'action d'auto-Ac sur l'assise basale de l'épiderme.

Trois sous-catégories au LEC sont proposées, il s'agit du :

- Lupus Erythémateux Cutané Aigu (LECA) : caractérisé par des lésions de rash malar en ailes de papillons sur le nez et les pommettes, ainsi que par de l'érythème, de l'œdème et un squamosis plus ou moins marqué ; cette forme de Lupus survient quasi-systématiquement chez des patients atteints de LES

- Lupus Erythémateux Cutané Subaigu (LECS) : C'est la forme de LEC où les lésions sont les plus extensives ; ce sont des lésions cutanées papulo /squameuse et /ou annulaires sans cicatrice résiduelle. La moitié des cas de LECS sont observés chez des individus atteints de LES

- Lupus Erythémateux Cutané Chronique (LECC) : qui englobe, notamment le Lupus Discoïde, le Lupus Timidus, le Lupus à type d'engelures et le Lupus profond.

Cependant, cette appellation peut être source d'erreur, les formes de lupus regroupées sous le terme de LEC Chronique n'étant, en vérité, pas plus chroniques que les LES ou que les LECS (30).

I – 2 – CLASSIFICATION DES DIFFERENTES FORMES DE LUPUS ERYTHEMATEUX À EXPRESSION CUTANEE CHEZ LE CHIEN

Chez l'animal, des similitudes cliniques ont longtemps étaient à l'origine d'une confusion entre plusieurs dermatoses, notamment entre le Lupus Erythémateux Systémique, le « Lupus Erythémateux Discoïde », la dermatomyosite du Colley,Ce sont les apports de l'histopathologie qui ont permis de distinguer les différentes formes de Lupus sur la base d'image histopathologiques objectives. Ainsi, la classification des différents formes de Lupus Erythémateux chez le chien proposée par Thierry Olivry (71), adaptée de celle de Sontheimer (100), réserve le terme de Lupus Erythémateux Cutané aux maladies dont l'histopathologie est propre au Lupus, à savoir, celles où l'on objective une dermite d'interface riche en lymphocytes, ces derniers venant détruire les kératinocytes de l'assise basale (illustré par la figure n°5). Par la suite, l'utilisation de critères immunopathologiques a été permise par la mise en évidence de marqueurs tissulaires et /ou sériques de la pathologie immunitaire.

I – 2 – 1 – Lupus Erythémateux Systémique à expression cutanée

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES), ou Lupus Erythémateux Disséminé, est une maladie auto-immune pouvant affecter plusieurs tissus et organes se caractérisant par une clinique très protéiforme, à tel point qu'on lui prête souvent plus l'allure d'un syndrome que d'une maladie. L'expression clinique se fait par « poussées » entrecoupées de périodes de pseudo-rémission (23). Décrite chez l'homme, la souris, le chat, le singe (3), le cheval (40) et même chez l'iguane ou le serpent (38), cette MAI systémique est très rare chez le chien (0,027 % de la population canine des USA (97)) chez qui elle a été mise en évidence pour la première fois en 1965 par Lewis et Schwartz.

Les manifestations cutanées ne constituent qu'une expression parmi d'autres de la maladie, et si elles peuvent constituer l'unique signe présent, elles peuvent aussi être totalement absentes du tableau clinique (c'est le cas chez 50 % des chiens atteints de LES (76)). D'autre part, les lésions cutanées, lorsqu'elles sont présentes, peuvent être spécifiques ou non spécifiques du Lupus.

I – 2 – 2 – Dermatoses associées au Lupus Erythémateux spécifiques du Lupus

I – 2 – 2 – 1 – Lupus Erythémateux Cutané Vésiculeux (LECV)

Cette entité fut initialement mise en évidence chez des Colley et des Berger Shetland en 1969 (84). On la désigna d'abord par le terme d' « hidradénite suppurée », puis par celui de Pemphigoïde bulleux (94).

En 1995, une dermatose ulcérate affectant préférentiellement les Colley et les Shetland et présentant des similitudes cliniques et épidémiologiques avec la dermatomyosite a été identifiée (53). De récentes considérations d'ordre clinique (notamment une aggravation des lésions par l'exposition au soleil) et histologique ont permis d'infirmier toute assimilation de cette entité à la dermatomyosite et de proposer la dénomination de Lupus Erythémateux Cutané Vésiculeux (56).

I – 2 – 2 – 2 – Lupus Erythémateux Cutané Exfoliatif (LECE)

Il s'agit d'une dermatose séborrhéique rare, propre au Braque Allemand, initialement dénommée « dermatose lupoïde héréditaire », du fait de la ressemblance des lésions microscopiques avec des lésions lupiques. Depuis le premier cas décrit en 1992, peu de cas ont fait l'objet de publications ; c'est suite à une étude rétrospective menée en 1999 réévaluant tous les résultats cliniques et histopathologiques obtenus chez 8 individus touchés par cette pathologie que la désignation de Lupus Erythémateux Cutané Exfoliatif a été proposée (77).

Aucune maladie équivalente n'est connue chez d'autres espèces.

I – 2 – 2 – 3 – « Lupus Erythémateux Discoïde » (« LED »)

Certains auteurs considèrent les « LED » comme une forme focale de LES, avec dépôt de complexes immuns sur l'assise basale de l'épiderme.

Chez l'homme (cf infra), le LED se caractérise par des lésions nummulaires, le plus souvent multiples et symétriques, touchant préférentiellement le visage et se caractérisant, d'un point de vue lésionnel, par de l'érythème et/ou de l'hyperkératose et/ou une atrophie cicatricielle.

Chez le chien, on parle de « Lupus Erythémateux Discoïde », pour la première fois, en 1979 (43) ; les individus atteints présentaient une dermatose à prédominance nasale, caractérisée par une dermite d'interface focale, un épaissement de la membrane basale et une dermite superficielle lymphoplasmocytaire. Cette entité constitue la dermatose auto-immune la plus fréquemment rencontrée chez le chien, avec une prévalence estimée à 0,26 % des consultations dermatologiques canines (99).

Actuellement, l'emploi du terme « Lupus Erythémateux Discoïde » chez le chien, jusqu'ici justifié par la forme des lésions similaires à celles rencontrées chez l'homme, est très controversé. Ainsi, il semblerait que des diagnostics de « LED » canins aient souvent été posés de manière abusive, sous prétexte que prédominaient des lésions nasales, caractérisées par des infiltrats lymphoplasmocytaires du derme superficiel (73). En réalité, on sait désormais que les infiltrations lichénoïdes lymphoplasmocytaires ne sont pas pathognomoniques du LED.

En outre, dans une récente étude rétrospective de 15 cas ayant été diagnostiqués comme « LED », il apparaît que seulement 7 chiens étaient véritablement atteints d'une dermatite présentant des similitudes avec le LED humain (36).

Du fait de l'absence de preuves des mécanismes auto-immuns et des divergences avec le LED humain, d'aucuns vont même jusqu'à considérer que le « LED » canin n'est pas une maladie auto-immune (1).

Il résulte de ces observations que, jusqu'à ce que de futures études démontrant l'homologie certaine entre le LED humain et l'entité anatomo-clinique canine, cette terminologie devrait être utilisée avec la plus grande prudence en médecine vétérinaire; plusieurs termes ont été proposés, celui de *dermatite lichénoïde faciale idiopathique photoaggravée* permet de rendre compte de la clinique et de l'histologie sans présager de la nature auto-immune ou non de la maladie, tandis que celui de *LEC nasal photosensible* occulte l'aspect histologique. Pour plus de commodité, nous continuerons d'utiliser ici celui de « LED »

I – 2 – 2 – 4 – Autres dermatoses spécifiques du Lupus

La panniculite lupique, ou Lupus profond, est une forme rare de lupus cutané, se présentant sous forme de nodules ou de placards profonds, rarement douloureux, pouvant s'ulcérer (illustré par la photographie n°7).

Le Lupus Erythémateux Chronique Oral et le Lupus Erythémateux Mucocutané se caractérisent histologiquement, par des lésions de dégénérescence hydropique localisées sur l'assise basale de l'épiderme, respectivement de la cavité orale et des jonctions cutanéomuqueuses.

Cependant, étant donné le peu de publication dont nous disposons à l'heure actuelle en médecine vétérinaire, nous sommes en droit de nous demander si ces dermatoses constituent véritablement des entités lupiques à part entière ou bien si l'on doit les rattacher à d'autres formes de Lupus Cutané

Une autre interrogation soulevée par la classification proposée par Olivry est l'exclusion qu'il en fait de l'onychodystrophie lupoïde symétrique, qui est la maladie à médiation immune affectant les ongles la plus fréquente et qui se caractérise par une dermatite d'interface hydropique et lichénoïde. Doit on la rattacher à une forme de Lupus Cutané ou bien la considérer comme une entité sans rapport ? A l'heure actuelle, le fait que l'immunohistologie ne permette pas de mettre en évidence de bande lupique ne nous autorise pas à inclure formellement cette pathologie dans la classification. Cependant, l'éventualité d'une découverte d'un marqueur sérique ou tissulaire auto-immun de cette affection pourrait, dans le futur, modifier ces considérations.

I – 2 – 3 – Dermatoses associées au Lupus Erythémateux non spécifiques du Lupus

I – 2 – 3 – 1 – Vascularite

Des lésions de vascularite peuvent survenir chez un animal atteint de LES, elles résultent du dépôt de complexes immuns de composants du complément sur les parois des vaisseaux sanguins. Ces dépôts sont à l'origine de phénomènes d'inflammation, d'hémorragie, de thrombose et de nécrose dans les tissus associés, à des degrés variables.

I – 2 – 3 – 2 – Lupus Erythémateux Systémique Bulleux (LESB) type I

Chez l'homme, le LESB n'est connu que depuis les années 80. C'est une dermatose rare, caractérisée par le développement de lésions typiques d'une épidermolyse bulleuse acquise (où les auto-Ac ont pour cible le collagène VII) chez des individus atteints de Lupus Erythémateux Systémique (39). Trois formes de LESB sont connues :

- la forme I, caractérisée par la présence d'auto-Ac dans le sérum des malades,
- la forme II, caractérisée par la présence d'auto-Ac dans la peau des malades, mais, pas dans leur sérum
- la forme III, dans laquelle les auto-Ac ne sont pas dirigés contre le collagène VII, mais dont la cible demeure méconnue pour l'instant. (113)

A ce jour, un seul cas dans l'espèce canine, concernant un Bichon mâle de quatre ans, a fait l'objet de publication. D'un point de vue clinique, histologique et immunologique, ce cas présentait d'importantes analogies avec le LESB-type I humain ; cependant, des différences quant au mode d'évolution soulève des interrogations quant à la véritable homologie entre l'entité pathologique humaine et canine .(75) .

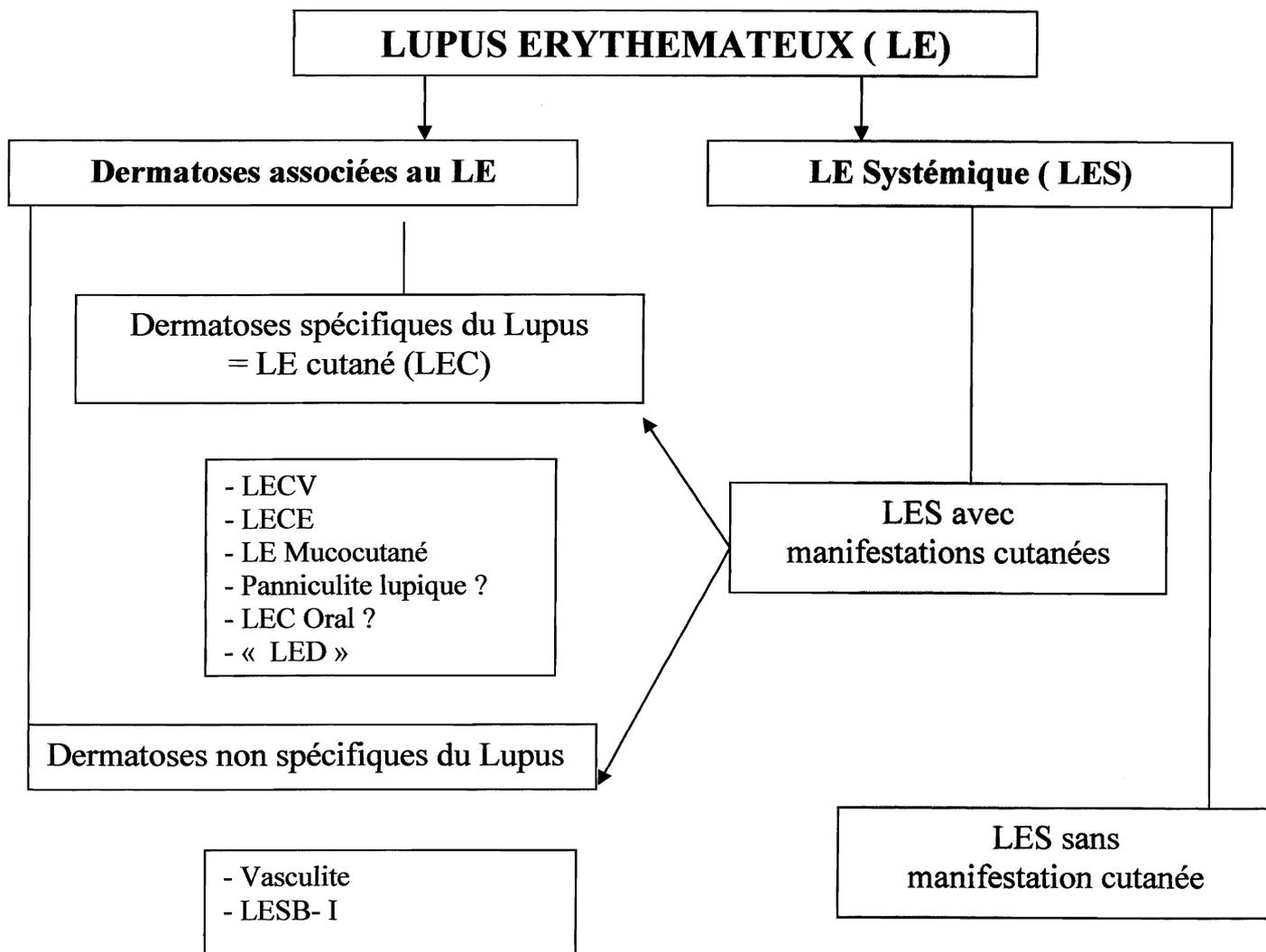


Figure n°5 : Classification des manifestations systémiques et cutanées dans le cadre du Lupus Erythémateux canin, d'après Olivry T. (d'après 71)

II – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS

Pour chaque entité lupique bien documentée, on reconnaît des prédispositions d'ordre racial, sexuel et/ou d'âge (illustrées par le tableau n°2)

II – 1 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LES

Chez la souris, les femelles de la lignée lupique (NZB X NZW)F1 sont atteintes plus précocement que les mâles (**105**). Dans l'espèce humaine, ce sont les femmes qui prédominent en représentant jusqu'à 90% de la population atteinte. En revanche, dans l'espèce canine, 68 % des individus touchés sont des mâles (**22, 37**)

Chez le chien, aucune prédisposition d'âge n'est rapportée, bien que les jeunes adultes soient préférentiellement concernés. A ce sujet, il convient d'être vigilant quant au fait que l'âge auquel le diagnostic est posé coïncide rarement avec l'âge où débute l'expression de la maladie.

La race la plus touchée est celle des Berger Allemand (près de 50% des cas (**37**)), mais, les races Colley, Berger Belge, Briard, Bouvier, Setter, Bobtail, Boxer, Epagneul, Beagle, Cocker, Caniche semblent aussi prédisposées ; tandis que les races brachycéphales, ainsi que les races géantes ou naines sont rarement touchées.

N.B. : En ce qui concerne le LESB – type I canin, dans la mesure où seul un cas a fait l'objet de publication, il nous est impossible de donner un signalement des individus atteints, tout au plus pouvons nous préciser que cet unique cas concernait un Bichon frisé mâle castré de 4 ans.

II – 2 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LECV (**55**)

Comme semble le confirmer une récente étude rétrospective, les femelles de race Berger Shetland et Colley sont majoritairement affectées. Les premiers symptômes font leur apparition à l'âge adulte, vers 6 ans, préférentiellement pendant les mois d'été.

II – 3 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE LECE (**17, 77**)

A ce jour, cette DAI n'a été reconnue qu'en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, exclusivement chez des Braque Allemand, sans prédisposition d'ordre sexuel.

Les lésions cutanées font leur apparition avant l'âge de trois ans, préférentiellement aux alentours de la puberté.

II – 4 – SIGNALEMENT DES INDIVIDUS ATTEINTS DE « LED » (**30, 99**)

Chez l'homme, les sujets noirs africains et américains de sexe féminin, âgés de 20 à 40 ans, sont préférentiellement touchés. Chez le chien, aucune prédisposition d'ordre sexuel n'est rapportée; en revanche, une nette prédisposition raciale est établie, les races à long chanfrein étant souvent les plus atteintes : Colley, Berger Allemand, Siberian Husky , Shetland, Berger Belge, Pointer, Epagneul Breton.

L'âge moyen d'apparition des symptômes est de 5ans.

Tableau n°2 : Epidémiologie descriptive des Lupus cutanés chez le chien

	Races	Age au diagnostic	Sexe
« LED »	Races à long chanfrein : Colley, Shetland, Berger Allemand, Siberian Husky, Berger Belge, Pointer, Epagneul Breton	Adulte moyenne : 5 ans	Indifférent
LECE	Braque Allemand	Adulte ++ 1-3 ans	Indifférent
LECV	Berger Shetland, Colley (et croisements)	Adulte moyenne : 6 ans	Femelle
LES	Berger Allemand (et croisements), Colley, Caniche, Berger Belge, Briard, Bouviers, Setter, Bobtail, Boxer, Beagle, Epagneul, Cocker	Adulte moyenne 5-6 ans	Mâle

Tableau n°3 : Lésions rencontrées dans les différentes formes de Lupus cutané chez le chien

	Nature	Localisations	Douleur et prurit	Altération EG	Photo-sensibilité
« LED »	Erythème + dépigmentations → ulcères + croûtes	Face : truffe → chanfrein, lèvres, région périoculaire, conques auriculaires	Généralement absents	Non	Oui
LECE	Séborrhée sèche généralisée Erythème/alopécie/squames/ croûtes	Tête, dos, membres → généralisation	Généralement absents	Rare	? suspectée
LECV	Vésicules → ulcères	Partie ventrale de l'abdomen, ars, aines, face interne des cuisses	Possibles lors de surinfection	Rare	Oui
LES	Variable : ++ : érythème, squames, alopecie, érosions	Face, zone dorsale des membres antérieurs, Ars, aines, partie ventrale de l'abdomen	Possibles	Oui	Oui
LESB-I	Ulcères + croûtes	Ars, thorax, conque auriculaire, commissures labiales, cavité buccale, coussinets plantaires	Présents	Oui	? suspectée

III – MANIFESTATIONS CLINIQUES

III – 1 – NATURE ET LOCALISATION DES LÉSIONS CUTANÉES

(illustrées par le tableau n°3)

III – 1 – 1 - « LED » canin ou LEC nasal photosensible (10, 45, 72, 96)

Chez l'homme (30), le LED se caractérise par des lésions nummulaires, le plus souvent multiples et symétriques, préférentiellement localisées sur le visage. Ces plaques bien délimitées peuvent associer de façon variable trois types de lésions élémentaires :

- l'**érythème**, qui prédomine en bordure des lésions et qui témoigne de leur évolutivité, parcouru de fines télangiectasies
- l'**hyperkératose**, qui se manifeste par des **squames** épaisses et adhérentes qui s'enfoncent dans les orifices périfolliculaires et donne à la peau un aspect de « crampons » lorsqu'ils se détachent
- l'**atrophie cicatricielle**, observée dans un deuxième temps, en partie centrale des lésions.

Les multiples formes cliniques de LED se distinguent par le type prédominant de lésion élémentaire ; ainsi, on rencontre la forme hyperkératosique, crétacée, la forme congestive, où l'érythème domine largement et des formes avec évolution atrophique majeure.

Chez le chien, il s'agit initialement d'**alopécie**, d'**érythème** et de **squamosis**. La truffe présente très souvent des lésions d'**hyperkératose**, pouvant évoluer en fissurations, et de **dépigmentation**. Les lésions de dépigmentation de la truffe peuvent se manifester, précocement, par une couleur gris ou bleu ardoise du planum nasal précédemment noir ; ceci peut d'ailleurs constituer l'unique lésion observée.

Un signe d'appel précoce du « LED » souvent rapporté est la transformation de la surface pavimenteuse rugueuse du planum nasale en une surface lisse.

Avec le temps, les **érosions**, les **ulcérations** et les **croûtes** (illustrées par la photographie n°1) se font plus fréquentes.

Traditionnellement, les lésions sont symétriques et intéressent la **face** : **truffe**, **chanfrein**, **lèvres**, **région péri-oculaire** et **pavillons auriculaires**. En effet, les premières lésions touchent, généralement, la jonction entre le planum nasale et la zone velue ou la région longeant les ailes ventrale et/ou médiale de la truffe. Ces lésions ont tendance à s'étendre et à gagner le chanfrein (illustré par la photographie n°2) .

Moins fréquemment, d'autres localisations ont été décrites, telles que le conduit auditif externe, l'extrémité des pattes et des coussinets, la région génitale (scrotum, prépuce ou vulve), ou encore la cavité buccale avec de petits ulcères sur la langue ou sur le palais.

Les lésions sont, généralement, peu prurigineuses et peu douloureuses ; cependant, il n'est pas rare d'observer des excoriations.

III – 1 – 2 – LECE, une dermatose séborrhéique (107)

Cette dermatose séborrhéique se caractérise principalement par de l'**érythème**, de l'**alopécie partielle**, des **squames folliculaires**, qui forment des manchons pilaires, et des **croûtes** à l'origine d'une **séborrhée sèche généralisée**. Dans un premier temps, les lésions intéressent la tête (face et oreilles), le dos et les membres, puis, dans un second temps, elles peuvent se généraliser à l'ensemble du corps (cf Photographie 3).

En général, ces lésions ne s'accompagnent ni de prurit, ni de douleur.

III – 1 – 3 - LECV, une dermatose ulcérate (55, 56)

Cette dermatose ulcérate se caractérise par de l'érythème et par des éruptions **vésiculo-bulleuses** évoluant rapidement en **ulcères**, du fait de la finesse de l'épiderme chez le chien. Ces ulcères présentent une configuration annulaire, polycyclique ou serpiginée. Ils sont étendus et préférentiellement situés en partie ventrale de l'abdomen, dans les creux axillaires et inguinaux et sur les faces médiales des cuisses (cf Photographie 4). Dans certains cas, ces lésions sont associées à des ulcérations des jonctions cutané-muqueuses, de la face concave des oreilles, de la cavité buccale et des coussinets. Ces lésions ulcéreuses sont fréquemment le siège de surinfections et sont, parfois, très douloureuses.

III – 1 – 4 - LESB-I , une dermatose bulleuse (75)

Chez l'homme, on observe de larges bulles sur la peau des individus atteints (39). Dans l'unique cas canin décrit, le Bichon était initialement atteint de LES ; les lésions cutanées, apparues dans un deuxième temps, étaient des ulcères et des croûtes, localisés dans les creux axillaires, sur le thorax, le pavillon auriculaire interne, les commissures des lèvres, les coussinets plantaires et la cavité buccale.

III – 1 – 5 – LES et ses possibles manifestations cutanées (21, 76)

Dans 50% des cas de LES canins, des signes cutanés sont observés. Les lésions rencontrées sont **très variables** puisque l'on peut retrouver toutes les manifestations spécifiques du lupus, ainsi que des manifestations non spécifiques (vasculite, lésions vésiculo-bulleuse). Cependant, celles qui dominent sont les lésions érythémateuses, squameuses érosives et/ou alopeciques.

Les lésions étant photosensibles, elles se retrouvent préférentiellement dans les zones exposées au soleil, notamment en zone dorsale des membres antérieurs (cf Photographie 6), sur la face (chanfrein, région péri-oculaire, pavillons auriculaires, lèvres), et dans les zones à peau fine peu protégées par le pelage: plis axillaires et inguinaux et la partie ventrale de l'abdomen.

L'intensité du prurit et/ou de la douleur occasionnés par ces lésions cutanées est variable, car fonction de la nature de ces dernières.

Les signes cutané-muqueux sont très suggestifs du LES, même si on ne les rencontre que dans 10 % des cas ; il s'agit d'ulcères buccaux et pharyngés ou de lésions touchant les jonctions cutané-muqueuses (cf Photographie 5). Occasionnellement, les chiens peuvent présenter de l'œdème aigu facial ou hémifacial extensif.

Des lésions de vascularite peuvent se rencontrer dans le cadre de LES, voire de « LED » ; il s'agit d'inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins. L'accumulation de cellules dans la paroi des vaisseaux sanguins est à l'origine de nécrose et de dégénérescence des cellules endothéliales et des muscles lisses et de dépôts de fibrine.

III – 2 – PHOTOSENSIBILITE DES LESIONS CUTANÉES

Les lésions cutanées rencontrées dans la plupart des entités lupiques (« LED », LECV, LES) sont photosensibles, c'est-à-dire qu'elles sont aggravées, voire induites, par l'exposition aux rayons UV. Les mécanismes probablement impliqués dans ce phénomène ont déjà été détaillés précédemment.

Dans certains cas, cette photosensibilité est telle que les lésions peuvent évoluer sur un mode cancéreux. Ceci est illustré par le cas de deux chiens Berger Allemand qui présentaient un « LED » chronique et chez qui aucune mesure thérapeutique, ni aucune mesure de photoprotection n'avait été prise ; au bout de plusieurs années, des cellules squameuses carcinomateuses caractérisant un épithélioma spinocellulaire ont pu être mises en évidence sur leur truffe (95).

III – 3 – ATTEINTES SYSTEMIQUES ET ALTERATION DE L'ETAT GENERAL

III – 3 – 1 – Cas des Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée

Dans ces formes, les mécanismes pathogéniques intéressent exclusivement la peau, il est donc rare que des répercussions sur l'état général du chien atteint soient constatées.

Ainsi, chez les chiens atteints de « LED », **aucune altération de l'état général** n'est traditionnellement observée. Dans de rares cas, de profondes lésions nasales ulcéreuses peuvent léser des artérols, donnant ainsi lieu à des épistaxis.

Chez les chiens atteints de LECV, les lésions ulcéreuses sont fréquemment le siège de surinfections et sont, parfois, très douloureuses ; lorsqu'elles sont profondes et étendues, elles peuvent être à l'origine d'altérations de l'état général, une septicémie pouvant survenir.

Dans le cadre du LECE, une adénopathie modérée peut être observée sans atteinte systémique, ni altération de l'état général.

III – 3 – 2 – Cas du LES (21, 37)

Les animaux atteints de LES voient généralement leur état général altéré et présentent un tableau clinique très protéiforme, les complexes immuns pouvant se déposer sur de nombreuses membranes biologiques de l'organisme. Cependant, la plupart du temps, tous les symptômes ne se manifestent pas simultanément. La maladie évolue plutôt lentement et par « poussées », les périodes de rémission alternant avec des périodes de rechute.

Ce qui domine initialement le tableau clinique, c'est l'atteinte **articulaire** qui résulte du dépôt des CI sur les membranes synoviales. En effet, une polyarthrite (typiquement non-érosive et non déformante), affectant les carpes, les torses, le rachis et les articulations temporo-mandibulaires, engendrent souvent des boîtiers ambulatoires et des douleurs se manifestant par des suppressions d'appui.

L'atteinte **rénales** est, elle aussi, fréquente, les complexes immuns se déposant sur les glomérules rénaux. Elle se manifeste par une glomérulonéphrite marquée par une protéinurie (supérieure à 0,5 g/L) associée ou non à une hématurie.

Deux autres signes majeurs sont l'**hyperthermie**, fluctuante ou non, présente chez tous les chiens atteints, et l'**adénopathie généralisée**.

Souvent présente, la fonte des muscles de la face affuble les malades d'un faciès de vieux chien.

D'autres signes, bien que moins fréquents, peuvent se rencontrer ; il s'agit, notamment, de troubles hématologiques (anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie), de myalgies, de polymyosite, de splénomégalie, de pleurite-péricardite, de myocardite, de pneumonie, et de symptômes nerveux (méningite, myélite, psychose, polyneuropathie, ...).

Dans l'unique cas canin de LESB – type I décrit, le Bichon était précédemment atteint de LES et présentait un syndrome fébrile, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une protéinurie, une pleurite et une hépatite.

PARTIE III : DIAGNOSTIC DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

Le syndrome lupique, comme toute autre dermatose auto-immune, est difficile à diagnostiquer. Il fait appel à des critères cliniques, dans un premier temps, puis histologiques et immunologiques. Un diagnostic précis est d'autant plus important qu'il apporte des informations essentielles au pronostic et qu'il permet de cibler le traitement le mieux adapté.

I – CRITERES DIAGNOSTIQUES EPIDEMIO-CLINIQUES

En faisant converger les critères épidémiologiques, anamnésiques et symptomatiques, la suspicion clinique constitue la première étape incontournable de la démarche diagnostique. C'est seulement sur cette base que d'éventuels examens complémentaires seront mis en place ultérieurement.

I – 1 – CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES

Les données épidémiologiques dont nous disposons quant au syndrome lupique, déjà évoquées dans le signalement des individus atteints, permettent effectivement d'orienter les suspicions

En effet, de notables **prédispositions raciales** sont connues pour la plupart des entités lupiques à expression cutanée.

De même l'**âge à l'apparition des symptômes** est à prendre en considération, car les adultes sont souvent préférentiellement touchés, le système immunitaire des jeunes animaux étant immature.

Pour certaines entités, on rapporte aussi des **prédispositions d'ordre sexuel**.

I – 2 – CRITERES CLINIQUES

La **nature** et la **localisation des lésions** peuvent, elles aussi, orienter le diagnostic.

De même, leur caractère photosensible constitue un élément fortement évocateur, l'apparition et/ou l'aggravation des manifestations cutanées faisant souvent suite à une exposition solaire, notamment l'été ou en région très ensoleillée.

Tous ces aspects ayant déjà fait l'objet d'un développement dans les parties précédentes, nous renvoyons le lecteur aux tableaux récapitulatifs n° 2 et 3.

I – 3 – EVOLUTION DE LA MALADIE

Comme de nombreuses DAI, les maladies lupiques évoluent préférentiellement sur un mode **chronique**.

La réponse à une thérapie antérieure peut aussi être riche d'informations. Ainsi l'échec d'une antibiothérapie sur le long terme doit faire envisager l'éventualité d'une dermatose auto-immune. Les résultats d'une éventuelle corticothérapie sont, eux aussi, à prendre en considération, certaines entités pouvant y être sensibles, d'autres pas.

Le diagnostic de LES sur des critères cliniques est souvent rendu difficile par son expression « oscillante ». En effet, cette MAI se manifeste par « poussées » d'activité, entrecoupées de phases de pseudo rémission clinique, celles-ci se produisant de façon spontanée ou secondairement à l'administration d'un traitement symptomatique. La difficulté est encore accrue par le fait qu'au cours des différentes poussées, certains symptômes peuvent disparaître ; cependant, avec le temps, le tableau clinique tend à s'enrichir.

II – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DU SYNDROME LUPIQUE

Les manifestations cutanées du syndrome lupique peuvent être évocatrices de nombreuses autres dermatoses ; d'ailleurs, les auteurs utilisent souvent le terme de « great imitator » pour désigner le Lupus. Nous proposons ici d'établir une liste des entités à inclure dans le diagnostic différentiel en fonction du type de lésions cutanées rencontrées.

II – 1 – LORS D'ATTEINTE DE LA TRUFFE

L'expression clinique majeure du « LED » étant une atteinte de la truffe dépigmentée, hyperkératosique, éventuellement érodée, il faut établir le diagnostic différentiel des lésions de la truffe chez le chien (5) :

* Entités se manifestant par de l'**hyperkératose**, des **ulcères** et des **dépigmentations** de la truffe :

- les pemphigus foliacé et érythémateux
- le syndrome lupique systémique et le « Lupus Erythémateux Discoïde »
- mycobactérioses et autres infections bactériennes
- Leishmaniose
- les mycoses profondes (Aspergillose, Sporotrichose)
- le syndrome uvéo-dermatologique
- les dermatites allergiques de contact
- les réactions médicamenteuses
- la maladie des agglutinines froides
- la dermatose actinique
- le mycosis fungoïdes (lymphome cutanéomuqueux T épithéliotrope)
- épithélioma spinocellulaire acantholytique

* Il importe aussi de prendre en considération :

- le vitiligo : uniquement caractérisée par le phénomène de dépigmentation
- la dermatose améliorée par le zinc : uniquement caractérisée par le phénomène d'hyperkératose
- les troubles de la kératinisation : uniquement caractérisée par le phénomène d'hyperkératose
- une éventuelle cause physique (traumatisme, brûlure, gelure, radiothérapie)

II – 2 – LORS D'ATTEINTES MULTIFOCALES SQUAMO-CROUTEUSES ET/OU EROSIVES (11, 32, 35,72, 96, 56)

II – 2 – 1 – Lors d'atteintes multifocales squamo-croûteuses

Dans ce cas, les entités à écarter peuvent être de différentes natures :

- bactériennes : dermatophilose
- parasitaire : Démodécie, Leishmaniose
- fongique : Dermatophytose
- immunitaire : syndrome lupique (notamment le LECE), pemphigus foliacé, dermatite à IgA linéaire, dermatomyosite, syndrome uvéo-dermatologique
- tumorale : mycosis fungoïdes
- autre : adénite sébacée, réactions cutanées médicamenteuse, dermatose répondant au Zinc, troubles de la kératinisation,

II – 2 – 2 – Lors d'atteintes multifocales vésiculo-bulleuses

Il est important de rappeler que, si elles surviennent, les lésions vésiculo-bulleuses ne persistent pas longtemps chez le chien et font rapidement place à des lésions érosives, du fait de la finesse de l'épiderme des carnivores domestiques ; cependant, si elles sont observées, il convient d'inclure, dans le diagnostic différentiel, l'érythème polymorphe, ainsi que des dermatoses essentiellement d'origine immunitaire : la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde membrane muqueuse, la dermatomyosite, l'épidermolyse bulleuse acquise, sans oublier le syndrome lupique (LESB, LECV).

II – 2 – 3 – Lors d'atteintes multifocales érosives et ulcéraives

Il convient d'éliminer des entités de différentes origines :

- fongique : mycoses profondes
- immunitaire : syndrome lupique, pemphigus vulgaire, pemphigus foliacé, maladie des agglutinines froides et syndrome uvéo-dermatologique
- tumorale : mycosis fungoïdes
- autre : dermatose répondant au zinc, dermatite nécrolytique superficielle, dermatite actinique, et des réactions cutanées médicamenteuses

N.B. : En ce qui concerne la Leishmaniose, il convient d'être particulièrement vigilant dans le Sud de l'Europe où cette maladie est très répandue, car, c'est l'entité qui présente le plus de similitudes avec le LES, tant par sa clinique que par les mécanismes pathogéniques impliqués (même type de dysfonctionnement immunitaire type HS III), et on met en évidence la présence d'AcAN avec des titres sériques voisins. (63)

II – 3 – EXAMENS COMPLEMENTAIRES A REALISER DANS LE CADRE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- Raclages cutanés pour la recherche des ectoparasites
- Calques cutanés (cytologie par impression) examinés au microscope pour l'exploration des pyodermites
- Cytoponction ganglionnaire et sérologie pour l'exploration d'une éventuelle Leishmaniose
- Examen microscopique des poils, examen à la lumière de Wood et culture mycologique pour la recherche de dermatophytes
- Biopsies cutanées multiples soumises à analyses histopathologiques afin d'explorer, notamment, les entités d'origine immunitaire et tumorales
- Dosage sérologique des AcAN pour le LES

III – DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

III – 1 – CRITERES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

III – 1 – 1 – Analyses hématologiques et biochimiques

Dans le cadre des lupus à expression exclusivement cutanée, aucune atteinte hématologique ou biochimique n'est rapportée. En revanche, lorsque l'on est amené à suspecter un cas de LES chez un chien, il convient d'explorer la fonction rénale en réalisant des analyses d'urines et la mesure de certains paramètres biochimiques, ainsi qu'un bilan hématologique (numération formule sanguine et numération plaquettaire) afin de mettre en évidence une éventuelle anomalie hématologique.

III – 1 – 2 – Recherche de cellules LE (106)

Cette recherche peut être mise en oeuvre lorsque l'on suspecte un cas de LES.

Les cellules LE sont des granulocytes neutrophiles ayant phagocyté les noyaux de cellules mortes ou mourantes. En conséquence, elles ressemblent à des cellules binucléées. Ces cellules peuvent être mises en évidence dans la moelle osseuse, et parfois dans des préparations de « buffy coat » issues d'animaux lupiques. Cependant, pour accroître les chances de mettre des cellules LE en évidence, il est nécessaire de laisser le sang prélevé à coaguler et à incuber pendant 2h à 37°C. Pendant ce laps de temps, les granulocytes normaux vont phagocyter les noyaux des cellules lésées. Au terme des 2h, on dissocie le caillot en le faisant passer à travers une fine maille ; la suspension cellulaire obtenue est alors centrifugée et le « buffy coat » est étalé, coloré et examiné.

Cependant, la mise en évidence de cellules LE ne constitue pas un élément diagnostique fiable de LES chez les animaux domestiques, car les faux positifs et les faux négatifs sont nombreux.

Dans le cadre des Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée, les tests cherchant à mettre en évidence les cellules LE se révèlent toujours négatifs.

III – 2 – CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES

Les éléments histopathologiques sont fondamentaux dans la démarche de diagnostic du syndrome lupique et dans la différenciation entre les différentes formes de Lupus ; il est donc primordial que les analyses histologiques soient correctement conduites.

III – 2 – 1 – Biopsie cutanée

Afin que les prélèvements cutanés soient de bonne qualité, plusieurs règles générales sont à respecter (42, 34) et à adapter à la suspicion d'une maladie lupique.

III – 2 – 1 – 1 – Technique de prélèvement :

- réaliser plusieurs biopsies, à divers endroits
- ne pas désinfecter les sites de biopsies ; ne pas tondre, mais, couper les poils aux ciseaux
- les prélèvements doivent respecter la totalité de la structure cutanée, afin que la jonction dermo-épidermique (JDE) soit présente ; on préférera la réalisation d'une large incision en côte de melon au scalpel à l'utilisation d'un « biopsie punch » (qui risquerait de léser l'épiderme)
- il est préférable de réaliser les biopsies cutanées chez un animal n'ayant reçu aucun traitement préalable à base de corticoïde ou d'immunosuppresseurs depuis plus de 3 semaines, au risque de fausser les résultats

III – 2 – 1 – 2 – Localisation des biopsies

Il est important de prendre en considération l'**ancienneté des lésions** ; en effet, on préfère souvent prélever des lésions récentes afin d'effectuer la recherche des Ac sur des zones indemnes de surinfections, exception faite des cas de « LED » où l'on préférera des lésions anciennes (chez l'homme atteint de Lupus Discoïde, les lésions datant de moins de 1 mois ne sont positives en IFD que dans 30% des cas). En ce qui concerne les lésions de vascularite, on prélèvera celles qui sont apparues depuis moins de 24h

Les prélèvements doivent être réalisés au niveau des **lésions les plus représentatives**. Ainsi, il est recommandé d'éviter de biopsier une lésion ulcérée ; on préférera les zones dépigmentées ou érythémateuses, en périphérie de celles-ci, le mieux étant de faire le prélèvement à cheval sur tissu non ulcéré et ulcère, afin de prélever la zone évolutive et extensive de l'ulcère **(11)**

Lors de dermatose bulleuse, il est plus indiqué de prélever de la peau saine ou érythémateuse adjacente à une vésicule que la vésicule elle-même.

N.B. : Chez l'homme, dans le cadre d'une suspicion de LED, il est recommandé de ne pas biopsier les lésions oedémateuses (positives dans seulement 47% des cas), ni les zones présentant de la télangiectasie (positives uniquement dans 17 % des cas) **(42, 99)**

Enfin, il est recommandé de ne pas biopsier le planum nasal et les coussinets plantaires qui sont naturellement riches en Ig extracellulaires, responsables de faux positifs en IFD.

III – 2 – 1 – 3 – Exploitation des biopsies cutanées

La **fixation** est fonction de la technique envisagée ; ainsi, on utilisera du formol pour l'examen histologique, une congélation à l'isopentane ou une conservation dans le milieu de Michel pour l'ImmunoFluorescence Directe, et indifféremment le formol ou le milieu de Michel pour l'ImmunoPeroxydase.

Une fois fixé, le prélèvement doit être envoyé à un laboratoire compétent ; l'examen dermatopathologique devrait toujours être réalisé par un vétérinaire expérimenté, l'idéal étant des laboratoires d'immunopathologie et /ou de dermatopathologie vétérinaire. Quoiqu'il en soit, il est toujours indispensable de joindre à l'envoi de la biopsie une feuille sur laquelle figureront tous les commémoratifs, l'anamnèse et le signalement de l'animal.

III – 2 – 2 – Les éléments histopathologiques du syndrome lupique

III – 2 – 2 – 1 – Tableau histopathologique typique des lésions propres au syndrome lupique

Le tableau histologique typique est celui du « Lupus Erythémateux Discoïde », il s'agit d'une **dermatite d'interface lichénoïde et/ou hydropique résultant d'une infiltration lymphoplasmocytaire** (illustrée par la figure n°6 et par la photographie n°8) qui se caractérise par :

- la présence d'un **infiltrat lichénoïde de cellules mononuclées**, sous forme de bande, le long de la JDE et autour des follicules pileux et des glandes annexes. La bande lichénoïde est composée essentiellement de lymphocytes et de plasmocytes, avec parfois des macrophages et des mastocytes. Les lymphocytes infiltrent les assises profondes de l'épiderme et peuvent partiellement cacher la JDE (cf Photographie 9). Des infiltrations lymphoplasmocytaires sont souvent observées autour des vaisseaux sanguins superficiels et profonds (36, 112).

- des phénomènes de **dégénérescence hydropique** et /ou d'**apoptose** des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme (cf Photographie 10), ainsi que de l'infundibulum des follicules pileux dans les phases aiguës et subaiguës de la maladie, et plus rarement au niveau des glandes sébacées. Si elle est sévère, cette dégénérescence peut conduire à un clivage dermo-épidermique.

De nettes images de **satellitose**, ou présence de lymphocytes au contact des kératinocytes apoptotiques, sont souvent présents ; on parle, pour cette raison, de **dermatite d'interface « riche »**.

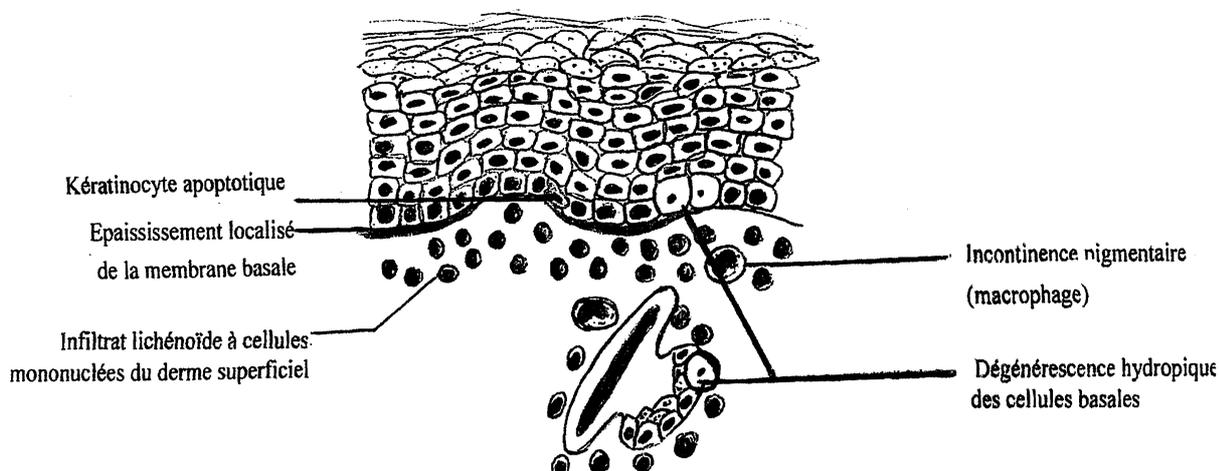
D'autres lésions histologiques sont régulièrement observées ; cependant, il convient de préciser qu'elles ne sont pas spécifiques de la maladie lupique, par conséquent, leur seule mise en évidence n'est pas suffisante pour établir un diagnostic de « LED ». Il s'agit de :

- l'**incontinence pigmentaire** (observation de mélanophages ou macrophages ayant phagocyté la mélanine libérée dans l'épiderme)
- l'**épaississement de la membrane basale**, visible à la réaction au PAS

Des lésions de mucinose dermique et épidermique peuvent être observées (91), ce qui ne revêt aucun caractère de spécificité.

Contrairement à l'homme, on ne rencontre pas de lésions d'hyperkératose, ni d'atrophie épidermique (au contraire, les chiens atteints présentent plutôt un épiderme hyperplasique) ou de comédons ; l'atteinte folliculaire inconstante et la présence de nombreux plasmocytes dans l'infiltrat lichénoïde distinguent aussi le modèle canin du modèle humain.

Figure n°6 : Principales lésions histologiques caractéristiques du « LED » canin



III – 2 – 2 – 2 – Variantes histopathologiques rencontrées dans les autres formes de lupus cutané

III – 2 – 2 – 2 – 1 – Cas du LES (112)

Dans le cadre du LES canin, les éléments histopathologiques sont variables et peuvent même être non diagnostiques ; ils sont souvent proches de ceux précédemment décrits (illustré par le tableau n°4), le tableau le plus caractéristique étant celui d'une dermatite d'interface, avec dégénérescence hydropique et/ou infiltrat lichénoïde, avec ou sans atteinte des annexes folliculaires. Cependant, dans le cas du LES, l'infiltrat est moins dense et moins polymorphe que précédemment ; la bande lichénoïde est donc moins intense. En outre, la population cellulaire dominant l'infiltrat est celle des lymphocytes; les plasmocytes ne sont pas prédominants comme dans « LED ».

Enfin, les lésions de nécrose et de dégénérescence des cellules basales sont classiquement moins nettes que celles propres au « LED »

Des cellules apoptotiques peuvent être observées, associées ou non à des phénomènes de satellisation. Plus rarement, dans certains cas chroniques, on décrit des vacuolisations sub-épidermiques (illustrées par la photographie n°11), un épaississement de l'assise basale, des lésions de vascularite ou de panniculite , ...

Tableau n°4 : Lésions histologiques comparées du « LED » et du LES canin (d'après12)

	Lupus discoïde	LES
Infiltrat lichénoïde	100 %	73%
Dégénérescence hydropique des cellules basales	87,05%	100%
Epaississement de la membrane basale	81,20%	80%
Présence de corps apoptotiques	93,80%	60%
Incontinence pigmentaire	87,50%	46,70%

III – 2 – 2 – 2 – 2 – Cas du LECE (77, 107)

Les anomalies principales sont une dermatite d'interface (avec apoptose et vacuolisation des kératinocytes basaux) riche en lymphocytes (avec satellitose et exocytose lymphocytaire) et une folliculite murale d'interface superficielle; des images d'hyperkératose et d'hyperpigmentation épidermique sont aussi rapportées.

Le tropisme des lymphocytes cytotoxiques pour les glandes sébacées est probablement à l'origine d'une adénite et d'une destruction sébacée qui pourrait expliquer le phénomène de squamosis.

III – 2 – 2 – 2 – 3 – Cas du LECV (56, 74)

L'histologie est caractérisée par une **dermatite d'interface « riche »**, avec **confluence des vacuolisations intra-cellulaires** en regard de la JDE, en dessous de la lamina densa , responsable des vésicules sous-épidermiques. Un autre point important est l'absence d'atrophie folliculaire. C'est, entre autre considérations, la récente mise en évidence de ces caractéristiques histologiques qui a permis de considérer le LECV comme une forme de lupus

cutané et non plus, comme ce fût longtemps le cas, comme une forme atypique de dermatomyosite ; en effet, dans le cadre d'une dermatomyosite, la dermatite d'interface est « pauvre » (en lymphocytes) et l'atrophie folliculaire est marquée.

III – 2 – 2 – 2 – 4 – Cas du LESB-I (75)

L'histologie est identique à celle qui caractérise l'épidermolyse bulleuse acquise ; il s'agit de microscopiques vésicules subépidermiques et de clivage dermo-épidermique situé dans la lamina densa ; les cellules basales présentes sur les sites de décollements sont intactes, ni apoptotiques, ni vacuolisées. Les lésions les plus anciennes peuvent être infiltrées par des polynucléaires neutrophiles, et le derme peut être le siège d'un infiltrat inflammatoire mixte

III – 3 – CRITERES IMMUNOLOGIQUES

Le développement de techniques diagnostiques plus sophistiquées a permis d'établir un support immunopathologique, et non plus uniquement épidémiologique et histopathologique, au diagnostic de syndrome lupique. Ces critères immunopathologiques résident dans la mise en évidence de marqueurs tissulaires et/ou sériques de la pathologie immunitaire en recherchant des auto-Ac.

III – 3 – 1 – Recherche d'auto-Ac fixés sur biopsie cutanée

III – 3 – 1 – 1 – Techniques de recherche :
l'ImmunoFluorescence Directe (IFD) et l'Immunoperoxydase (IP)

Le principe de base de ces deux techniques est l'immunomarquage d' auto-Ac dirigés contre des dépôts d'Ig et / ou de complément dans la zone de la membrane basale . Elles ne sont jamais mises en œuvre en première intention et ne s'inscrivent qu'en complément d'un examen histopathologique préalable.

A l'heure actuelle, la mise en œuvre de ces techniques n'est pas considérée comme primordiale dans la démarche diagnostique, du fait de leur faible sensibilité et de leur faible spécificité.

Pour l'**IFD**, les prélèvements sont soit congelés dans l'isopentane, soit conservés dans le milieu de Michel ; fourni par le laboratoire, ce milieu doit être maintenu à un pH entre 7, 0 et 7,2 (la conservation des prélèvements serait ainsi permise pendant au moins 1 à 2 semaines, certains ayant même été ainsi préservés pendant plusieurs années (52)) (93). En revanche, toute utilisation du formol est prohibée, celui-ci détruisant l'antigénicité des immunoglobulines (16) ; de ce fait, on ne peut utiliser les prélèvements destinés à l'histopathologie pour l'IFD.

Les prélèvements de peau sont coupés en sections fines (6 µm d'épaisseur en général), puis ils sont traités par un procédé d'inclusion classique. Des lames sont alors réalisées et différents conjugués sont utilisés comme réactifs (conjugués anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA et anti-C3). Une étude récente (81) a montré que l'utilisation de l'Ac monoclonal CA4E7 mAb (Ig G1+ Ig G2) était aussi sensible mais plus spécifique que celle des 2 Ac Polyclonaux anti-IgG.

Ces lames sont marquées avec un fluorochrome (isothiocyanate de fluorescéine), puis, elles sont lues au microscope à fluorescence.

Bien que la réalisation de l'IFD soit facile et rapide, le caractère labile de sa coloration reste un inconvénient de poids.

Pour l'**Immunoperoxydase**, l'élément de marquage utilisé est une enzyme, la peroxydase. La mise en œuvre de cette technique est plus fastidieuse, cependant, elle présente plusieurs avantages par rapport à l'IFD. Tout d'abord, la fixation des biopsies est possible dans le milieu de Michel, mais aussi dans du formol à 10%, ce qui permet d'utiliser les mêmes prélèvements que ceux utilisés pour l'examen histopathologique (93). D'autre part, contrairement à l'IFD, où la coloration est labile, la fixation par IP est permanente, ce qui autorise une conservation des lames sur le long terme, et, ainsi, la mise en œuvre éventuelle d'études rétrospectives. En outre, il semblerait que la technique IP soit plus sensible (69). Cependant, l'IFD demeure la technique la plus couramment utilisée, car sa mise en œuvre est plus simple et plus rapide

III – 3 – 1 – 2 – Résultats

Si les résultats obtenus par IFD et IP sont reconnus comme hautement fiables en médecine de l'homme, ils le sont un peu moins en médecine vétérinaire. Par IFD, l'incidence des résultats positifs obtenus chez le chien lupique varient entre 25 et 90% ; par IP cette incidence augmente, le problème étant que celle des faux-positifs aussi (99). Ainsi, comme pour toute dermatose auto-immune, il est recommandé d'utiliser la technique d'IFD avec la plus grande prudence dans le diagnostic du syndrome lupique, les faux-positifs et les faux négatifs étant nombreux (8). En outre, il semble important de tester individuellement toutes les classes d'Ig, car les IgG, les IgM ou encore les IgA peuvent être les seules mises en jeu. Cependant, ce sont les Ig G, et plus particulièrement les IgG1 qui semblent le plus fréquemment impliquées (81).

En IFD, les sites où la fluorescence est observée sont ceux où les Ac se fixent ; dans le cadre du syndrome lupique, elle révèle des **dépôts granuleux** et souvent **discontinus** (constitués par les IgM, IgG et /ou complément activé) **le long de la JDE** (37).

Chez des chiens atteints de **LES**, l'IFD se révèle positive , dans 50 à 90 % des cas, aussi bien en peau lésée qu'en peau saine exposée aux UV . La variabilité dans les pourcentages des résultats positifs s'explique, entre autres, par les différences de techniques utilisées par les laboratoires, par le choix des lésions étudiées et par une éventuelle corticothérapie préalable (37, 96, 99).

NB : Ces techniques se révèlent aussi positives lorsqu'on les applique sur des biopsies rénales dans le cadre de glomérulonéphrite lupique (37).

Chez les chiens atteints de **LECE**, des dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM et de la fraction C3 du complément ont été mis en évidence, par IFD , le long de la membrane basale de l'épiderme ; mais, aucun Ac, ni aucune fraction de complément n'ont été mis en évidence autour des glandes sébacées. (72, 77)

Chez les chiens atteints de **LECV**, l'IFD révèle la présence d'IgG dans la couche basale dans 50% des cas. Des dépôts d'IgG autour des vaisseaux sanguins sont observés dans 93% des cas. Aucun dépôt de complément n'a été mis en évidence. (12)

Chez le chien atteint de **LESB-I**, l'IFD révèle un dépôt linéaire d'IgG et de composant activé du complément dans les zones non bulleuses, avec localisation des immunoréactifs sous la JDE (côté dermique) ; ni IgA, ni IgG n'ont été détectées le long de la membrane basale. (75)

III – 3 – 2 – Recherche d’auto-Ac circulants sur sérum

III – 3 – 2 – 1 – Recherche des AcAN *totaux* par ImmunoFluorescence Indirecte (IFI)

Les AcAN sont présents et détectables dans le sérum de presque tous les chiens atteints de LES; leur recherche constitue donc l’élément principal du diagnostic de LES à l’heure actuelle. Comme nous l’avons précédemment signalé, la présence d’AcAN sériques n’est pas spécifique du LES (on en retrouve notamment chez les Leishmaniens), cependant, les hauts titres (> 1/256) relevés dans les sérums des individus lupiques permet de faire la distinction. Rappelons aussi que la hauteur des titres est corrélée avec la sévérité des cas. (68)

A l’heure actuelles, cette recherche est classiquement mise en œuvre dans le sérum des individus suspects par ImmunoFluorescence Indirecte(IFI).

Longtemps décevants en médecine vétérinaire, les résultats obtenus par IFI semblent désormais plus fiables grâce à l’amélioration des techniques et à un meilleur choix des substrats employés.

Afin de révéler les AcAN sériques, différents supports d’Ag nucléaires peuvent être employés (64) : des cellules nucléées étalées (leucocytes de frottis sanguins issus de différentes espèces animales, spermatozoïdes, parasites unicellulaires), des empreintes d’organes, des coupes au cryostat de divers organes (foie, rein, thyroïde), ou, plus fréquemment, des cellules en culture, notamment les cellules Hep-2, issues de carcinomes humain, ... Dans le cadre des MAI bulleuses sous-épidermiques chez le chien(Pemphigoïde bulleux, Epidermolyse bulleuse acquise, mais aussi LESB), il a récemment été montré que la lèvre canine, intacte et précédemment clivée par le sel , constituait un substrat de particulièrement bonne qualité (plus que la langue ou la peau poilue) pour les recherches par IFI (34) . L’intérêt du clivage par le sel est qu’il permet de cliver la JDE au niveau de la lamina lucida exposant ainsi les Ag ciblés dans ce type de DAI.

Si des AcAN sont présents dans le sérum testé, les composants nucléaires apparaissent fluorescents. Cependant, l’aspect de la fluorescence, ainsi que la sensibilité de la réaction, sont dépendants du substrat utilisé, d’où les divergences de résultats issus de laboratoires différents.

La répartition de la fluorescence varie en fonction des Ag nucléaires impliqués ; ainsi, dans le cadre du LES canin, le modèle de fluorescence le plus fréquemment obtenu avec les AcAN est le modèle homogène (qui correspond aux Ac anti-ADN natif, anti-histones, anti-ADN/histones et à des mélanges d’Ac), suivi par le modèle dit réticulonodulaire (28, 37, 68) .

Dans le cas de LESB-I ,un très haut titre d’IgG circulants dirigés contre la membrane basale a été détecté en utilisant de la lèvre de chien sain comme substrat. Lorsque l’on utilisait de la lèvre canine précédemment clivée par le sel, les IgG ont pu être localisées du côté dermique de la JDE. Ces caractéristiques sont retrouvées dans le cadre de l’epidermolyse bulleuse acquise, ce qui suggère que les Ac reconnaissent les épitopes du collagène VII (75).

L’emploi de la technique IFI ne se révèle pas intéressante dans l’établissement du diagnostic des formes de **lupus à expression exclusivement cutanée** ; en effet, elle est négative dans la plupart des cas décrits dans la littérature vétérinaire, que ce soit pour le « LED », le LECV ou le LECE (12, 107). Ainsi, les résultats obtenus par la seule méthode IFI suggéraient l’absence d’AcAN dans ces formes de Lupus.

Ainsi, l’IFI est utile, en diagnostic de routine, afin de **différencier les formes systémiques de lupus des formes cutanées *sensu stricto***.

(12, 23, 74)

A l'heure actuelle, on ne dispose plus uniquement de l'IFI pour mettre en évidence des Ac sériques, des techniques plus récentes ayant fait leur apparition : diffusion en agarose (double diffusion ou électrosynérèse) ou séparation par électrophorèse en polyacrylamide-SDS (immunoprécipitation ou électrotransfert avec immunorévélation, plus connu sous le terme d' « immunoblotting ») . L'avantage de la méthode ELISA est que sa mise en place et son interprétation sont relativement faciles, mais, l'inconvénient majeur est son coût élevé, d'où une utilisation peu probable en routine pour le diagnostic des DAI vétérinaires dans un futur proche. L' « Immunoblotting », quant à elle, est une technique qui se révèle intéressante uniquement lorsque le sérum est pauvre en Ac et dont l'interprétation subjective peut être délicate (car elle implique la mesure de distance de migration et l'évaluation de l'intensité de réactions colorées).

Ces techniques de détection, plus récentes et plus complexes, ne sont pas encore couramment utilisées en laboratoire vétérinaire ; cependant, leur emploi pourrait être amené à se vulgariser du fait des perspectives diagnostiques qu'elles laissent entrevoir .

* Intérêt dans la démarche diagnostique du LES (12, 23):

Comme nous l'avons précédemment détaillé, on distingue plusieurs types d'AcAN en fonction des composants nucléaires qui sont leur cible ; leur typage est particulièrement intéressant à inclure dans la démarche diagnostique du LES, la seule présence d'AcAN sériques n'étant pas pathognomonique de la maladie. En revanche, ce qui distingue le LES d'autres entités, c'est la nature et la proportion des différents types d'AcAN impliqués, en l'occurrence, chez le chien, une prédominance d'Ac anti-histones (majoritairement les Ac anti-histone 3) et les Ac anti-type I. Or, les nouvelles techniques précédemment citées permettent un typage et une mesure précise de ces Ac.

* Réévaluation du statut immunologique des chiens atteints de Lupus à expression exclusivement cutanée (12)

Jusqu'à récemment, on considérait que les AcAN étaient absents des serums de chiens atteints par des formes de Lupus à expression exclusivement cutanée, les résultats obtenus par IFI se révélant le plus souvent négatifs.

Cependant, une étude a rapporté la présence d'Ac anti-ENA et anti-Ro chez respectivement 9% et 4% de chiens atteints de « LED » (111). Plus récemment, des auto-Ac circulants ont été mis en évidence par IFI, dans la zone de la membrane basale, chez un chien atteint de « LED » (54); néanmoins, chez ces animaux les titres sérologiques d'AcAN sont toujours faibles.

Des travaux récents, portant sur la recherche d'autoAc dans les serums de chiens atteints par différentes formes de Lupus, semble aussi contredire les résultats obtenus par la seule méthode IFI. En effet, en combinant les résultats obtenus par plusieurs techniques (IFI, « Immunoblotting » et ELISA), ces travaux ont permis de mettre en évidence l'existence d'AcAN sériques non seulement chez des chiens atteints de LES, mais aussi, chez des chiens souffrant de « LED », de Lupus mucocutané (avec des résultats voisins de ceux obtenus chez l'homme), de LECE et de LECV. Dans le cas du LECV, des AcAN sériques ont été révélés dans les serums de 9 des 11 chiens testés. A titre d'exemple, les méthodes immunoblot , utilisant des extraits de cellules Hep2, ont permis la détection d'autoAc anti-ENA dans plus de 45% des serums testés.

III – 3 – 3 – Evaluation du rapport CD4/CD8

Comme nous l'avons déjà expliqué, la lymphopénie fréquemment observée dans le cadre de LES fait suite à une diminution du nombre de LT supresseurs, et plus particulièrement des LT CD8+. Ainsi, la mesure du ratio CD4 /CD8 aurait une valeur diagnostique en permettant l'évaluation de la sévérité de l'atteinte

III – 3 – 4 – Autres voies de recherche

Les perspectives en terme de diagnostic portent sur la mise en évidence et la quantification des autres modifications immunologiques impliquées dans la survenue du LES. Ainsi, les anomalies affectant les constituants du complément et les cytokines font actuellement l'objet d'investigations en médecine de l'homme.

IV – CONDUITE DIAGNOSTIQUE (22, 96)

IV – 1 – LUPUS ERYTHEMATEUX A EXPRESSION EXCLUSIVEMENT CUTANEE : IMPORTANCE DES CRITERES HISTOPATHOLOGIQUES (96)

Le diagnostic définitif est basé sur l'anamnèse, la clinique et **l'examen histopathologique**.

En revanche, dans la plupart des cas, les investigations d'ordre immunopathologique ne semblent pas requises pour aboutir à un diagnostic définitif, du fait des nombreux faux positifs et faux négatifs.

IV – 2 – LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : CONJONCTION DE DIFFERENTS PARAMETRES

La première étape du diagnostic doit faire appel à la clinique, l'anamnèse et l'étude des facteurs de risques. La seconde étape consiste en la réalisation d'analyses biologiques, de radiographies (des articulations et du thorax) et d'analyses histopathologiques. Ensuite, il importe d'évaluer les paramètres immunologiques, hématologiques et la fonction rénale.

On ne pourra jamais interpréter correctement des résultats de tests immunologiques en l'absence de signes histopathologiques. En outre, les résultats histopathologiques sont souvent suffisamment caractéristiques pour être diagnostiqués. Selon certains auteurs (96), il est plus judicieux de dépenser le temps du clinicien et l'argent du propriétaire dans la sélection et dans le prélèvement de biopsies cutanées de qualité, puis dans leur envoi à un lecteur compétent, plutôt que dans la réalisation de tests immunologiques, encore très onéreux à l'heure actuelle. Ces derniers recommandent cependant de conserver les serums de ces animaux au congélateur ; ainsi, après l'obtention des premiers résultats, et en fonction des conseils de l'histopathologiste, les tests immunologiques, pourront toujours être mis en place. Si l'on souhaite avancer dans la démarche diagnostique, la mesure du titre sérologique d'AcAN et éventuellement d'autres Ac (Ac anti-érythrocyte et facteur rhumatoïde), voire d'autres cellules de l'immunité, s'impose.

A l'heure actuelle, afin de diagnostiquer de façon certaine le LES canin, certains auteurs préconisent (22, 37) l'utilisation de critères cliniques et immunologiques, sur la base d'un modèle proposé en médecine de l'homme par l'Association de Rhumatologie Américaine (ARA) (103). Néanmoins, en raison des particularités du LES canin, il a été nécessaire d'apporter quelques modifications à cette liste de critères. Ainsi, il convient de préciser la nature des AcAN considérés comme caractéristiques du LES, les Ac anti-ADN doivent être remplacés par les AcAN anti-histone et les AcAN anti-type 1 ; d'autre part, si les troubles neurologiques occupent une place prépondérante dans le suivi de la maladie chez l'homme, leur appréciation est plus difficile chez le chien. Ces particularités prises en compte, on peut copier l'arbre décisionnel utilisé en médecine de l'homme (illustré par le tableau n°5) ; ainsi, si 4 critères ou plus de cette liste sont retrouvés dans le cadre de la maladie, de façon simultanée ou non, le diagnostic de LES peut être porté de façon certaine, la présence d'AcAN constituant un critère indispensable. En présence de seulement 3 critères, le LES sera « probable », et, s'il n'y en a que 2, il sera « possible ».

Tableau n°5 : Critères pour le diagnostic du LES canin (adaptés des critères de l'ARA) (d'après 23)

Critère	Définition
Erythème	Lésions érythémateuses dans les zones de peau fines et/ou peu protégées par le pelage (face ++)
Lupus discoïde	Dépigmentation, érythème, érosions ; ulcères, croûtes et squames présents surtout sur la face (truffe, chanfrein, lèvres, région péri oculaire)
Photosensibilité	Aggravation des lésions par exposition aux rayons UV
Ulcères buccaux	Ulcération de la bouche ou du pharynx
Arthrite	Arthrite non déformante affectant, au minimum, 2 articulations, caractérisée principalement par une douleur à la mobilisation, tandis que tuméfaction, épanchement ou infiltration péri articulaire sont peu marqués
Inflammation des séreuses	Pleurésie ou péricardite non septique
Désordres rénaux	Protéinurie persistante > 0,5 g/L ou cylindrurie ou hématurie microscopique ou hémoglobinurie
Troubles neurologiques centraux	Convulsions ou modifications comportementales ne pouvant être rattachées à une thérapeutique convulsivante ou à des dérèglements métaboliques connus
Désordres hématologiques	Anémie hémolytique avec réticulocytose ou Leucopénie <3000/mm ³ sur au moins 2 prélèvements ou Lymphopénie <1000 /mm ³ ou Thrombopénie < 100 000/mm ³ , en l'absence de médication
Désordres immunologiques	Présence d'AcAN anti-histones ou anti-Sm ou anti-type I
AcAN	Titre anormal d'AcAN, obtenu par immunofluorescence ou autres méthodes (et en l'absence de médication pouvant occasionner leur formation)

PARTIR IV : TRAITEMENT DU SYNDROME LUPIQUE A EXPRESSION CUTANEE

I – REGLES GENERALES DE TRAITEMENT

Toute MAI, et notamment le Lupus Erythémateux, met en jeu un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle du système immunitaire vis-à-vis de ses propres antigènes ; en conséquence, la thérapeutique passe nécessairement par une modification de la réponse immunitaire, ou immunomodulation, afin que cesse la formation excessive d'auto-Ac.

I – 1 – L'IMMUNOSUPPRESSION (20)

I – 1 – 1 – Immunosuppression et immunomodulation

Un **immunosuppresseur**, ou immunodépresseur, est une substance qui diminue ou supprime les réactions immunitaires en détruisant ou en inhibant les effecteurs de l'immunité, et plus particulièrement les cellules lymphoïdes. Une immunosuppression est dite non spécifique lorsqu'elle affecte tous les acteurs du système immunitaire ; en revanche, elle est spécifique d'un antigène lorsqu'elle est à l'origine d'un phénomène de tolérance vis à vis de cet unique antigène.

L'**immunomodulation** résulte de l'action plus ou moins spécifique de certaines substances sur des acteurs du système immunitaire ; ces substances sont dites immunomodulatrices car, elles inhibent ou stimulent l'action de certains effecteurs, ces effecteurs jouant alors un rôle immunosuppresseur.

I – 1 – 2 – Action immunodépressive ou action anti-inflammatoire

Pour certaines substances, il est difficile de distinguer une action anti-inflammatoire d'une véritable action immunodépressive.

Les manifestations cliniques des réactions immunitaires sont généralement le fait de l'inflammation qui résulte de l'action d'effecteurs et de médiateurs du système immunitaire. C'est pourquoi certains médicaments, à vocation essentiellement anti-inflammatoire, peuvent diminuer l'expression clinique des réactions immunitaires, sans modifier la sensibilisation spécifique des lymphocytes vis à vis de l'antigène impliqué. De même, de nombreuses substances immunosuppressives sont dotées d'une action anti-inflammatoire.

I – 2 – PRINCIPES DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR (9)

L'immunomodulation thérapeutique est complexe à mettre en œuvre et implique l'utilisation de médicaments à effets secondaires conséquents; de ce fait, plusieurs règles de base doivent être respectées :

- un **diagnostic de certitude** s'impose, ce qui implique une anamnèse et une clinique compatibles, l'exclusion de toutes les autres hypothèses diagnostiques, un diagnostic histopathologique fortement évocateur et, si nécessaire, la mise en place d'autres examens complémentaires (dosage des AcAN sériques, ...)

- il convient, avant toute chose, de « **ne pas nuire** », ce qui implique un suivi rigoureux et une adaptation du plan thérapeutique au cas par cas, en fonction de l'évolution de la maladie

- il est recommandé d'utiliser la **dose minimale efficace**

- l'utilisation des médicaments **les moins toxiques possibles** s'impose, d'où l'utilisation fréquente **d'associations médicamenteuses** qui peuvent permettre de réduire les effets délétères de certaines molécules sur le long terme ainsi que la mise en place de **mesures adjuvantes** au traitement médical.

II – TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

II – 1 – TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

II – 1 – 1 – Glucocorticoïdes (GC)

Les glucocorticoïdes de synthèse constituent l'arme de choix pour lutter contre toute DAI du fait de leurs nombreux avantages, à savoir une action rapide et polyvalente ainsi qu'un coût relativement faible. Cependant, leur utilisation se faisant souvent à des doses élevées et sur le long terme, il convient d'être vigilant quant à l'apparition d'éventuels effets secondaires

* Nature et mode d'action (20):

Le rôle anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est, généralement, à rattacher à leur activité immunosuppressive, de telle sorte que la distinction entre les deux activités est délicate ; quoiqu'il en soit, les glucocorticoïdes sont de véritables immunosuppresseurs. Leur mode d'action est complexe. Ils diminuent la reconnaissance de l'Ag, ils altèrent la lymphoblastogénèse, mais, surtout, ils gênent la circulation des leucocytes, notamment celles des lymphocytes, d'où une redistribution de ces cellules qui se traduit par une lymphopénie, touchant surtout les LT CD4+ ; en outre, les glucocorticoïdes diminuent la synthèse de certains médiateurs du système immunitaire (en particulier de l'Il-2 et l'interféron γ), et la sensibilité des lymphocytes et des macrophages à ces médiateurs. Il en résulte, notamment, une diminution de la fabrication du complément et du dépôt des complexes immuns, leur passage à travers l'endothélium vasculaire et la membrane basale étant limité. Les GCs agissent peu sur la synthèse d'Ac, mais ils limitent de façon conséquente la production anormale d'autoAc.

* Utilisation clinique

Il convient, tout, d'abord, de respecter les règles générales d'utilisation des glucocorticoïdes :

- diagnostic compatible avec leur utilisation
- contrôle des affections associées (pyodermite, dermatite à *Mallassezia*)
- dose minimale efficace à l'entretien
- association avec d'autres drogues
- bonne connaissance des effets secondaires
- ne pas rechercher la perfection
- revoir l'animal fréquemment afin de vérifier la nature auto-immune des lésions

On préférera l'utilisation de la **voie orale** à la voie parentérale, cette dernière présentant l'inconvénient d'être variable dans le temps et d'utilisation moins aisée du fait de la durée du traitement.

Plusieurs molécules sont utilisables, à des doses d'induction variables :

- prednisone ou prednisone : 2-4 mg/kg/j
- méthylprednisolone : 1,-3,2 mg/kg/j
- dexaméthasone : 0,25-0,75 mg/kg/j
- triamcinolone : 0,2-0,7 mg/kg/j

On pourra utiliser la prednisone, la prednisolone et la méthyl prednisolone en jours alternées, ce qui n'est pas le cas pour la dexaméthasone et pour la triamcinolone.

Une fois les lésions contrôlées, il est impératif de réduire progressivement les doses de glucocorticoïdes : pendant 1 à 2 semaines, on administrera la même dose un jour sur deux, puis, toutes les 2 semaines, on diminue la dose de moitié.

L'administration des glucocorticoïdes sous forme d'une corticothérapie pulsée est rarement réalisée en médecine vétérinaire, et, elle est très controversée en médecine de l'homme ; elle consiste en l'administration de succinate de méthylprednisolone, à raison de 10-30 mg/kg/j, en IV lente, sur une heure, pendant trois jours consécutifs.

L'utilisation de **dermocorticoïdes** s'avère très intéressante dans les formes à expression cutanée pure, la meilleure indication étant des lésions récentes, localisées et peu nombreuses. Il est préférable d'utiliser les molécules de classe I (bétaméthasone et fluocinolone dans DMSO), qui sont les plus puissantes.

L'application sur les lésions doit être réalisée une à deux fois par jour, puis le rythme d'application et la puissance de la molécule doivent être progressivement diminués.

L'arrêt d'une corticothérapie doit toujours être progressif, afin de limiter d'éventuels effets rebonds et des phénomènes de tachyphylaxie.

* Toxicité et effets secondaires

Le risque lié à une longue corticothérapie est l'apparition des effets secondaires des glucocorticoïdes, à savoir la survenue d'un diabète sucré ou d'un syndrome de Cushing iatrogène caractérisé notamment par de la léthargie, de la polyphagie, de la polyurie-polydypsie, de l'alopecie partielle, des lésions de calcinose cutanée, une hépatopathie, ... Chez le chien, la prednisonne et la prednisolone sont les moins toxiques sur le long court.

* Surveillance

Si la corticothérapie se révèle insuffisante au contrôle de la maladie, ou si des effets secondaires se manifestent, d'autres immunomodulateurs peuvent être utilisés, seuls ou en association, l'association permettant de diminuer les doses de glucocorticoïdes employées, voire de supprimer ces derniers.

II – 1 – 2 – Médicaments cytotoxiques (ou anti-mitotiques) (20, 96)

Ces médicaments ont pour vocation d'entraîner la mort cellulaire. Ils peuvent être utilisés en association ou en relais des glucocorticoïdes.

II – 1 – 2 – 1 – Les anti-métabolites

Il s'agit principalement de thiopurines, notamment de l'**azathioprine**, et de la 6-mercaptopurine. Ces molécules inhibent la synthèse des bases puriques, en interrompant l'élaboration d'ADN et d'ARN. Leurs cellules cibles sont les cellules en division, et plus particulièrement les lymphocytes T. L'action de l'azathioprine se fait essentiellement sur les LT CD4+ et CD8+, ainsi que sur toutes les cellules hématopoïétiques ; d'où la nécessité d'ajuster précisément les doses. Son utilisation est décrite dans les formes de LE systématique et de LE cutané pur.

La dose préconisée chez le chien est de 2 mg/kg/j (ou 50 mg/m²/j). En général, l'utilisation se fait en association avec les glucocorticoïdes, tout d'abord simultanément, puis, en alternance, un jour sur deux, lorsqu'une amélioration clinique est constatée.

Afin de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires, notamment une diarrhée hémorragique et une thrombopénie, un suivi clinique et hématologique est préconisé (deux fois par mois, puis, tous les 2 mois).

II – 1 – 2 – 2 – Les agents alkylants

Le site d'action de ces molécules est l'ADN qu'elles alkylent, en un ou plusieurs endroits, ce qui est à l'origine d'une rupture des brins ou d'erreurs de lecture de l'ADN. Leurs cellules cibles sont les cellules en division, et plus particulièrement les lymphocytes. Les agents alkylants ont peu de propriétés anti-inflammatoires.

Ce sont des substances auxquelles on aura recours face à des formes cortico-résistantes de la maladie, en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques.

II – 1 – 2 – 2 – 1 – La cyclophosphamide

C'est l'un des immunosuppresseurs chimiques les plus puissants, capable d'agir sur une cellule, quelque soit la phase du cycle cellulaire ; en supprimant la production d'Ac, cette molécule induit une tolérance immunitaire vis-à-vis de nombreux antigènes.

On l'administre au chien par voie orale, à la dose de 50 mg/m², pendant 4 jours consécutifs chaque semaine, ou à jour alterné pendant 1 à 4 semaines (pendant 4 mois maximum).

La cyclophosphamide peut être associée à de hautes doses de GC dans les cas sévères de certaines MAI, notamment de LES.

Elle est à l'origine de graves effets secondaires : myélosuppression avec neutropénie, cystite hémorragique (qui survient chez 30% des chiens traités pendant plus de 2 mois), infertilité, éventuellement alopecie; d'où l'importance d'un suivi régulier et de la réalisation de numérations sanguines fréquentes.

N.B. : Son utilisation est fortement déconseillée chez le chat, chez qui elle est particulièrement myélotoxique.

II – 1 – 2 – 2 – 2 – Le chlorambucil

Cette molécule agit moins rapidement et moins efficacement que la cyclophosphamide, mais, elle est aussi moins toxique ; le risque de neutropénie impose, malgré tout, des contrôles hématologiques réguliers. Le chlorambucil constitue une alternative à l'utilisation de cyclophosphamide en cas de cystite hémorragique, notamment.

On préconise son utilisation, par voie orale, à la dose de 3-5 mg/m² (0,1-0,2 mg/kg). Son efficacité ne pourra être évaluée qu'au terme de 1 à 2 mois de traitement.

II – 1 – 2 – 3 – La Vincristine

Cet alcaloïde de pervenche, le plus utilisé chez le chien, est un poison du fuseau. Son action immunosuppressive est faible; cependant, il est conseillé lors de thrombopénie marquée, à la dose 0,015mg/kg/semaine en IV stricte (46)

II – 1 – 3 – Autres molécules immunomodulatrices

II – 1 – 3 – 1 – Les sels d'or (ou aurothioglucose) (9, 20, 96)

Cette molécule inhibe l'activité des leucocytes et du complément, et empêche la synthèse des prostaglandines, la phagocytose, ainsi que la lymphoblastogénèse.

On l'utilise dans le cadre de chrysothérapie, sous forme orale ou injectable.

Chez le chien, on recommande de débiter le traitement par des doses de 1-5 mg/semaine par animal en intra-musculaire, puis de le continuer à raison de 1 mg/kg/semaine ; l'efficacité ne pourra être estimée qu'au terme de 2-3 mois de traitement. En outre, il est recommandé de ne pas associer les sels d'or avec d'autres médicaments cytotoxiques, la toxicité s'en trouvant accrue. Dans des cas de LES canins, la chrysothérapie aurait permis de diminuer les doses de GC utilisées, mais, elle est contre-indiquée chez des chiens présentant une atteinte rénale et la survenue d'éventuels effets secondaires est à surveiller(thrombopénie, insuffisance rénale, stomatite, accident cutané) .

A l'heure actuelle, cette molécule n'est pas disponible en Europe, tandis qu'elle est largement utilisée en Amérique du Nord.

II – 1 – 3 – 2 – Les Ligands d'immunophilines : Cyclosporine A

(20, 44, 96)

La Cyclosporine A a la propriété de se lier spécifiquement aux immunophilines, des protéines intracellulaires intervenant dans les voies de transduction des signaux d'activation des LT. Il en résulte une inhibition de la synthèse de cytokines, notamment d'Il-2, par les lymphocytes Th1 activés, ainsi que l'inhibition de l'action des LT auxiliaires.

La cyclosporine A agit aussi sur les mastocytes en inhibant leur survie dans la peau, ainsi que leur activité sécrétoire après stimulation, le relargage d'histamine, la production de prostaglandines et de cytokines. Elle diminue aussi le recrutement et l'activation des granulocytes éosinophiles au sein des sites allergiques et des cellules de Langherans épidermiques. Enfin, elle inhibe l'élaboration de cytokines par les kératinocytes.

A l'origine, cette molécule, considérée comme l'un des meilleurs immunosuppresseurs en médecine de l'homme, était utilisée dans le cadre de greffes. En médecine vétérinaire, elle est disponible sous forme de gel ophtalmologique, efficace dans le traitement de la kérato-conjonctivite sèche, et sous forme micro-émulsionnée pour l'administration par voie orale ; mais, son coût limite encore son utilisation. A l'heure actuelle, son utilisation dans le cadre de certaines DAI canines semble décevante à des doses de 5 – 10 mg/kg/j permettant d'obtenir des concentrations sanguines actives de 500 ng/mL.

Selon certains auteurs, l'utilisation de cyclosporine sous forme de topique, en plus d'un traitement traditionnel, dans le cadre de LE cutané apporterait une amélioration (90,96).

Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, on ne rapporte pas de toxicité rénale ou hépatique, ni d'hypertension artérielle suite à l'administration de cyclosporine A chez le chien. On pensait que les effets secondaires se limitaient à d'éventuels troubles gastro-intestinaux (vomissements et diarrhée) et à des éruptions cutanées, mais, il semblerait que des surinfections staphylococciques atypiques (dermatite psoriasiforme lichénoïde), puissent survenir. Des cas d'hypertrophie gingivale ou d'hypertrichose, après utilisation de doses fortes, ont aussi été rapportés. Idéalement, un suivi des concentrations sérologiques de cyclosporine permettrait de limiter ces effets secondaires.

Une molécule apparentée, le tacrolimus ou FK506, offre des perspectives intéressantes en tant qu'immunosuppresseur, sa toxicité limitant encore son utilisation à l'heure actuelle.

II – 1 – 3 – 3 – Le Lévamisol (22)

Cette molécule, largement utilisée comme antihelminthique, se caractérise par une action plus immunostimulatrice que immunomodulatrice, puisqu'elle agit en promouvant la synthèse des LT auxiliaires et de l'ADN.

Son utilisation, à la posologie de 2-3 mg/kg tous les deux jours semble permettre, à long terme, une guérison du LES.

Bien que les effets secondaires soient peu fréquents, une neutropénie sévère peut parfois survenir, il est donc recommandé d'effectuer des contrôles hématologiques réguliers et d'arrêter le traitement si une anomalie touchant la lignée blanche est constatée ; en outre, un cas de chien ayant manifesté des troubles neurologiques et de l'agressivité a été décrit (22).

II – 1 – 3 – 4 – Sulfones et sulfonamides

II – 1 – 3 – 4 – 1 – L'association nicotinamide-tétracycline (20, 96, 110)

Les mécanismes sont méconnus, cependant, on sait que les tétracyclines ont des actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices (notamment la suppression de la lymphoblastogénèse et de la synthèse d'Ac, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, ...) et que la niacinamide peut bloquer la libération d'histamine, la dégranulation des mastocytes, l'action des phosphodiésterases et diminue la libération des protéases.

Des études menées chez le chien ont révélé l'efficacité de cette association dans le cadre de « LED » et d'onychodystrophie lupoïde, dans 60 à 70 % des cas; des cas de LECV semblent aussi bien répondre à ce traitement.

Les doses recommandées sont :

- pour un chien >10kg : 500 mg de nicotinamide + 500 mg de tétracycline, trois fois par jour, par voie orale

- pour un chien < 10 kg : 250 mg de nicotinamide + 250 mg de tétracycline, trois fois par jour, par voie orale.

Il est intéressant d'associer cette combinaison aux GC ou à la vitamine E

Ce traitement présente l'avantage d'être peu toxique et bien toléré à long terme ; ainsi, une étude récente (70) a montré qu'avec des traitements de plus 12 mois administrés à des chiens atteints de « LED », la production d'anticorps n'était, à priori, pas altérée (l'étude consistait à mesurer la concentration sérique post vaccinale en Ac anti-parvovirus et anti-virus de la maladie de Carré chez des chiens qui avaient été soumis à ce traitement).

De rares effets secondaires liés à l'administration de niacinamide peuvent néanmoins survenir (vomissements, diarrhée, anorexie, léthargie), et l'administration de ce traitement trois fois par jour rend sa mise en œuvre fastidieuse

II – 1 – 3 – 4 – 2 – La dapsone (96)

C'est un antibiotique pouvant être utilisé dans le cadre de plusieurs DAI du chien.

Il est doté d'une action anti-inflammatoire non spécifique, du fait de son action inhibitrice sur des enzymes lysosomiales, sur la synthèse des prostaglandines et de certaines Ig et de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Son utilisation a été rapportée comme efficace chez certains humains atteints de LESB ou de LEDiscoïde. Aux USA, son utilisation n'est pas validée chez les carnivores domestiques, mais, on préconise, chez le chien uniquement, une posologie de 1 mg/kg/8h pendant 2 à 4 semaines, jusqu'à disparition des lésions, puis, le rythme d'administration est progressivement diminué. La Dapsone peut aussi être administrée toutes les 48 heures, en association avec des GC.

Il est recommandé de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires liés à la toxicité hépatique et hématologique (anémie, thrombopénie) de cette molécule.

II – 1 – 3 – 5 – Les antipaludéens (96)

Bien que leur mode d'action spécifique ne soit pas totalement élucidé, des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives sont reconnues aux antipaludéens. L'utilisation de plusieurs molécules (chloroquine, hydroxychloroquine et quinacrine) s'est révélée efficace dans le traitement de LEDiscoïde et de LES humains ; d'ailleurs, on les utilise en traitement de première intention dans les formes purement cutanées. A l'avenir, ces médicaments pourraient se révéler utiles en médecine vétérinaire, mais, la posologie, l'efficacité et la toxicité doivent encore être évaluées par des études contrôlées chez le chien.

Les effets secondaires des antipaludéens sont nombreux, les principaux affectant les yeux.

Présentation de l'Ag	Activation	Transcription gènes cytotoxines	Synthèse d'ADN et d'ARN	Expansion clonale	Différenciation	Fonction effectrice
----------------------	------------	---------------------------------	-------------------------	-------------------	-----------------	---------------------

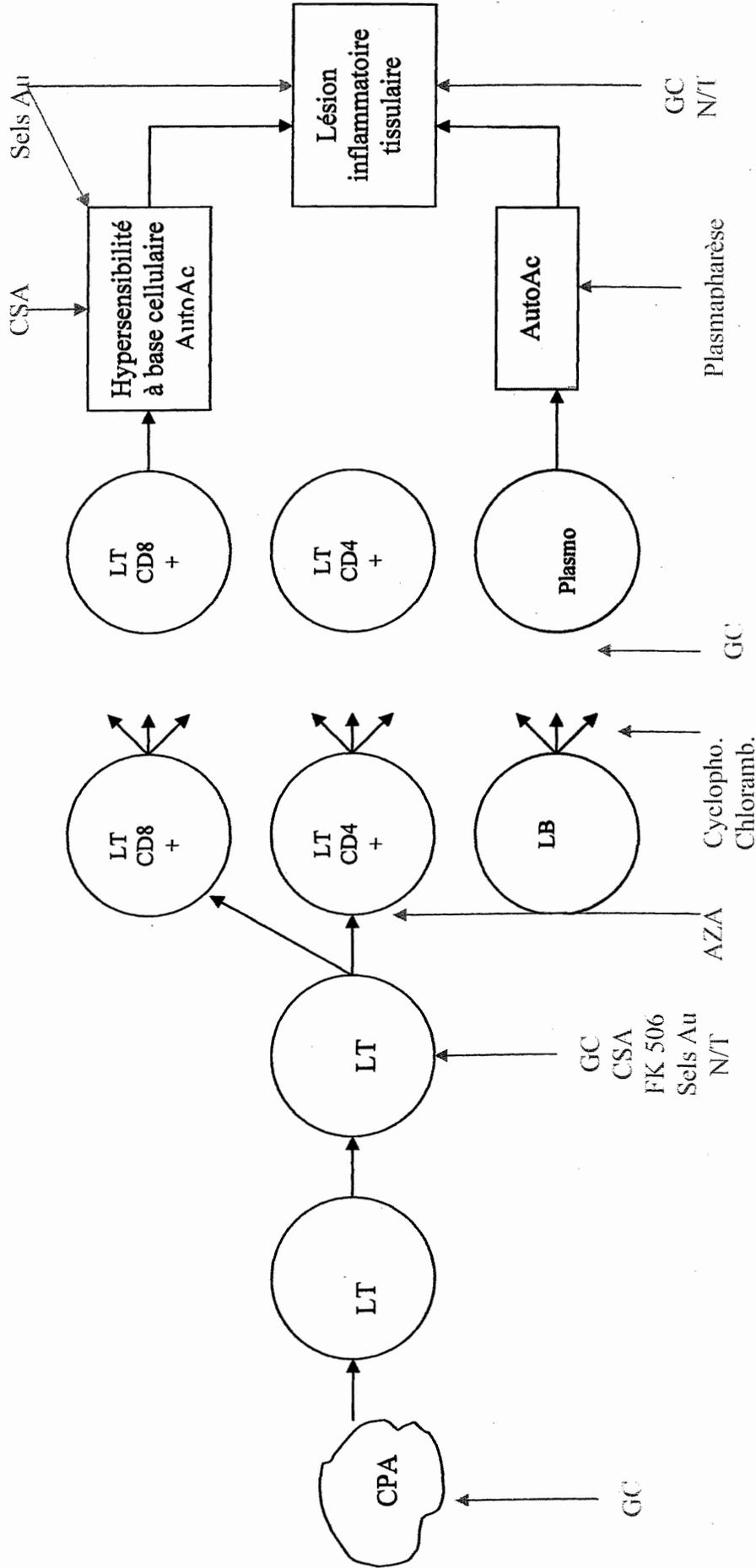


Schéma V : CIBLES DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ACTUELS (d'après 20 ET 89)
 GC=Clicocorticoïdes, CSA=Cyclosporine A, Sels Au=Sels d'or, N/T = Nicotinamide + Tétracycline, Cyclopho=Cyclophosphamide, Chloramb.=Chlorambucil

II – 2 – TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX

Bien que rarement mis en oeuvre en médecine vétérinaire, certains procédés ne faisant pas intervenir de substance médicamenteuse ont prouvé leur efficacité dans le traitement de certaines MAI.

II – 2 – 1 – Irradiations (20)

L'irradiation par rayons UV permettrait, en agissant sur les cellules de Langherans épidermiques, de diminuer localement les réactions immunitaires de la peau, ce qui est surprenant dans la mesure où les lésions rencontrées dans le cadre du syndrome lupique sont aggravées voire induites par les rayons UV...

A notre connaissance, l'utilité de l'irradiation des cellules lymphoïdes par rayon X dans le traitement des MAI canines n'a pas encore été prouvée.

II – 2 – 2 – Procédés d'apharèse (20)

Le procédé de **plasmapharèse** consiste à établir une circulation sanguine extra-corporelle avec centrifugation du sang, réinjection des éléments figurés et retrait ou filtration-épuration plus ou moins sélective du plasma. Cette technique permet d'éliminer des Ac ou des complexes immuns pathogènes au cours de poussées aiguës de certaines MAI.

La technique appliquée au cas de LES canin utilise la protéine A de Staphylocoque purifiée. Cette protéine se lie majoritairement avec les IgG et les complexes immuns des IgG du plasma, et, dans une moindre mesure, des IgA et des IgM. C'est une technique lourde, à réserver aux cas sévères ; cependant, elle semble donner de bons résultats, puisqu'elle a permis, chez un patient atteint de LES réfractaire au traitement traditionnel, une rémission clinique accompagnée d'une chute du taux d'AcAN sérique et d'un retour à une complémentémie normale. (66)

Le drainage du canal thoracique (cytapharèse) répété entraîne une lymphopénie qui diminue les réactions dépendant des LT.

II – 2 – 3 – Traitements chirurgicaux (20, 47)

La rate est un organe lymphoïde dont le rôle est primordial dans la synthèse des Ac circulants, notamment des AcAN. Son ablation, ou **splénectomie**, est indiquée dans le cas d'anémie hémolytique et /ou de thrombocytopénie résistants aux traitements traditionnels, car, elle permet aux érythrocytes et aux plaquettes de redevenir fonctionnels, même lorsqu'ils sont couverts d'Ac, notamment en terme de capacité à transporter l'O₂ pour les érythrocytes. Cependant, il faut être vigilant car cette intervention favorise la manifestation d'infections latentes et accroît le risque d'infection par des bactéries.

La thymectomie est réalisée à titre expérimental dans certains modèles animaux.

II – 3 – PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES (20, 22)

Afin de limiter au maximum les effets délétères des traitements immunomodulateurs, les nouvelles approches thérapeutiques ont pour but de cibler plus spécifiquement les facteurs impliqués dans la pathogenie de chaque MAI. Ce qui sous-entend non seulement une meilleure connaissance de ces entités, mais, aussi, une meilleure connaissance des mécanismes d'action des immunosuppresseurs. Les nouvelles stratégies sont parfois directement développées chez l'homme, mais, les modèles animaux se révèlent souvent utiles.

II – 3 – 1 – Molécules immunomodulatrices d'avenir (19)

Le mycophénoalte moflétil est un immunosuppresseur puissant utilisé dans le cadre de transplantation chez l'homme ; il en cours d'évaluation dans le traitement de certaines MAI.

Le leflunomide est un puissant inhibiteur du métabolisme des pyrimidines dans les lymphocytes ; il a notamment été utilisé dans le traitement d'anémie et de thrombopénie à médiation immune chez le chien. Bien qu'encore peu utilisée en médecine vétérinaire du fait de son coût élevé, cette molécule semble intéressante dans la mesure où les lymphocytes canins y sont particulièrement sensibles.

II – 3 – 2 – Globulines et Anticorps

L'utilisation de produits biologiques peut se révéler très utile dans la lutte contre les MAI, plusieurs axes de recherche sont développés à l'heure actuelle, ils ont pour objet :

- Des **globulines anti-lymphocytaires**

Les propriétés immunosuppressives des sérums anti-lymphocytaires, à l'origine d'une déplétion des cellules T et d'une inactivation des récepteurs de reconnaissance des lymphocytes, sont connues depuis longtemps. Cependant, leurs effets secondaires limitent encore leurs applications.

- Des **gammaglobulines**

Utilisées dans le cadre de divers MAI de l'homme, leur mécanisme d'action est méconnu.

- Des **Ac spécifiques** :

En administrant un Ac spécifique d'un Ag, on peut supprimer l'immunisation contre cet Ag (opsonisation de l'Ag, masquage des déterminants antigéniques, suppression par les complexes immuns). La difficulté réside dans la connaissance précise de l'auto-Ag impliqué.

- Des **Ac monoclonaux**

Leur utilisation permet la déplétion sélective d'une population cellulaire de l'immunité. Ainsi, en médecine de l'homme, l'utilisation d'Ac monoclonaux anti-lymphocytaires semble très prometteuse, notamment dans le cadre de certaines MAI telles que le LES. En médecine vétérinaire, on a déjà eu recours à ces Ac dans le cadre de transplantation rénale chez le chien. (108)

L'utilisation d'Ac monoclonaux anti-molécules d'adhésion ou de domiciliation cellulaire (anti-ICAM 1 ou anti-LFA 1) permet d'agir sur la localisation tissulaire de cellules effectrices.

II – 3 – 3 – Des protéines tueuses

On étudie actuellement la possibilité d'utiliser des protéines qui seraient des « tueuses professionnelles ». Issues du génie génétique, ces protéines résultent de la fusion entre une cytokine et une toxine, ce qui leur permet de reconnaître et de se lier très spécifiquement à une cellule cible (propriété de la cytokine), puis d'être endocytée par la cellule et de la détruire (propriété de la toxine).

II – 3 – 4 – Autres axes de recherche

D'autres pistes, faisant toujours intervenir les acteurs du système immunitaire, sont explorées, il s'agit notamment :

- d'une éventuelle induction de tolérance vis-à-vis d'auto-Ag impliqués dans la survenue de telle ou telle MAI
- d'une inhibition de la présentation de l'auto-Ag cible aux cellules T, en agissant sur les Ag du CMH II
- d'une immunisation active, par vaccination, et passive anti-TCR, par vaccination idiotypique utilisant les cellules T
- d'une suppression idiotypique permise par l'utilisation d'Ac anti-idiotypes ou des lignées T spécifiques d'idiotypes

III – TRAITEMENTS ADJUVANTS

III – 1 – MESURES DE PHOTOPROTECTION (30, 96)

A l'image des consignes données en médecine humaine, quelle que soit la forme de lupus cutané considérée, il importe de respecter des mesures de photoprotection afin d'éviter les poussées d'activité de la maladie induites par les UV et d'éviter toute aggravation des lésions, les dépigmentations prédisposant aux brûlures. Parmi les règles à respecter, retenons l'importance de l'éviction solaire entre 12h et 17h pendant l'été et l'utilisation de topiques photoprotecteurs qui doivent être à large spectre (UVB et UVA), d'indices élevés, si possible appliqués tous les jours de l'année. Il est à noter que le parasol ou la fermeture des vitres ne constituent qu'une protection partielle et insuffisante contre les UV.

Enfin, chez les animaux atteints, il est recommandé d'éviter l'utilisation de médicaments connus pour être photosensibilisants (certains AINS, anti-mitotiques, cyclines, phénothiaziques, quinolones, sulfamides, griséofulvine, ...)

III – 2 – EVICTION DES MEDICAMENTS INDUCTEURS

Il est recommandé d'éviter les médicaments connus pour leur capacité à induire un lupus, même si l'on ignore encore à l'heure actuelle si ces derniers sont en mesure d'aggraver un lupus idiopathique préexistant (30).

III – 3 – VITAMINE E ET ACIDES GRAS ESSENTIELS (96, 98)

La vitamine E est anti-oxydante et stabilise les membranes biologiques.

Son utilisation, en association avec un traitement immunomodulateur (souvent une corticothérapie), est recommandée à la dose de 400-800 mg/animal par jour, dans le traitement du « LED », la vitamine E devant, idéalement, être administrée 2 h avant la prise de nourriture. Dans les cas de « LED », il est nécessaire d'attendre 1-2 mois avant de constater des bénéfices cliniques.

Selon certains auteurs, l'administration par voie orale d'Acides Gras Essentiels (AGE) oméga 3 et oméga 6 peut efficacement remplacer la Vitamine E. Différentes associations entre vitamine E, AGE et d'autres substances ont été décrites comme efficaces. Ainsi, selon le cas, l'utilisation de Vitamine E et /ou d'AGE peut être associée à un traitement immunomodulateur, ou mise en place en relais de celui-ci.

III – 4 – ANTIBIOTHERAPIE ET ANTIBIOPROPHYLAXIE

Afin d'éviter l'aggravation des lésions, il est important de lutter précocement et énergiquement contre toute infection bactérienne concomitante par la mise en place d'une antibiothérapie précoce.(11)

D'autre part, il convient d'être vigilant car des infections opportunistes peuvent survenir chez un chien traité par immunosuppresseur ; c'est pourquoi une antibioprofylaxie est souvent mise en place en parallèle d'un traitement immunomodulateur .

IV – GESTION RAISONNEE DE LA THERAPEUTIQUE

IV – 1 – PROTOCOLES DE TRAITEMENT

La méconnaissance des mécanismes pathogéniques impliqués dans la survenue des DAI, en général, et du syndrome lupique en particulier, rend le choix du traitement délicat.

En effet, la nature prédominante des réactions immunitaires devrait orienter le choix thérapeutique: si c'est la médiation humorale, on privilégiera l'utilisation de glucocorticoïdes ou de cyclophosphamide ; en revanche, si c'est la médiation cellulaire, on préférera utiliser la cyclosporine A, l'azathioprine ou les Ac anti-cellulesT (20).

Par ailleurs la sévérité de l'atteinte orientera le choix entre un traitement utilisable sur le long terme ou un traitement d'attaque plus agressif.

Il est souvent préférable d'utiliser des associations de médicaments qui permettent d'obtenir des niveaux d'immunosuppression équivalents, mais, qui, en diminuant les doses de chaque drogue, diminuent aussi les risques de toxicité.

IV – 1 – 1 – Protocoles de traitement du LES canin (22, 46, 97)

En premier lieu, on met souvent en place une **corticothérapie** utilisant de fortes doses de prednisone ou de prednisolone : 2 à 4 mg/kg/j, voire 6 mg/kg/j selon certains auteurs (22) ; puis, lorsqu'une rémission des symptômes est constatée, on passe à une corticothérapie à jours alternés, et l'on diminue progressivement les doses jusqu'à atteindre la dose minimale efficace.

La rémission clinique totale après arrêt du traitement semble très rare, et n'excéderait jamais 2 ans ½. L'inconvénient majeur de la corticothérapie sur le long terme est la survenue, relativement fréquente, des effets secondaires (46, 97) , ce qui oblige parfois le clinicien à modifier son plan thérapeutique.

Une alternative à la corticothérapie seule fréquemment utilisée est l'**association glucocorticoïdes (GC) avec un autre immunosuppresseur**, notamment l'association GC/azathioprine (0,5 à 2 mg/kg/j) ou GC/cyclophosphamide (à 2 mg/kg) jusqu'à guérison clinique.

A l'ENVL, le traitement recommandé en première intention associe **lévamisole et glucocorticoïdes (22)**; il permettrait un bon contrôle de la maladie à long terme puisqu'une longue rémission clinique (de plusieurs mois à plusieurs années) est obtenue dans 57% des cas:

- traitement initial :

* Prednisone à 1-2 mg/kg/j, puis diminution très progressive de la dose sur 1 à 2 mois, jusqu'à arrêt complet

* Lévamisole à dose stable, VO : 1jour sur 2 pendant 4 mois :

→ pour un chien > 20kg : 150 mg/animal/j

→ pour un chien < 20 kg : 2-5 mg/kg/j

- traitement des « poussées lupiques » : Lévamisole seul (posologie et rythme identiques)

En présence d'anémie hémolytique et /ou de thrombopénie réfractaire aux traitements précités, certains auteurs préconisent la réalisation d'une splénectomie ou d'une plasmapharèse (66) associée à une thérapeutique immunosuppressive à faible dose.

IV – 1 – 2 – Protocole de traitement du « LED » canin (92, 96, 98)

En première intention, l'application de **dermocorticoïdes**, alliée aux mesures d'éviction solaire, permet un contrôle efficace. Les cas bénins peuvent faire intervenir, dans la stratégie thérapeutique, la vitamine E et/ou les AGE.

Une alternative est le traitement associant **niacinamide/tétracycline** qui a de bons résultats dans 2 cas sur 3, sans effets secondaires la plupart du temps (110).

Dans les cas réfractaires présentant des lésions ulcéreuses ou pour lesquels les propriétaires attendent un meilleur contrôle des lésions, une corticothérapie systémique peut être instaurée, souvent avec succès : prednisone ou prednisolone par voie orale à la dose de 2,2 à 4,4 mg/kg/24h puis /48h une fois les lésions améliorées ; par la suite, le relais par des dermocorticoïdes s'avère, la plupart du temps suffisant. Dans les cas encore plus sévères, d'autres médicaments immunomodulateurs peuvent être associés : azathioprine (0,2 mg/kg/24h, puis /48h)

IV – 1 – 3 – Données actuelles sur les autres formes de Lupus Erythémateux

La connaissance des autres entités lupiques chez le chien étant plus récente, nous ne disposons pas encore de véritables protocoles thérapeutiques ; certaines orientations peuvent malgré tout être exposées.

IV – 1 – 3 – 1 – Cas du LECV (55)

Classiquement, les lésions cutanées sont trop étendues et sévères pour que l'utilisation de dermocorticoïdes soit seule suffisante.

D'après une récente étude rétrospective menée sur 11 cas, les meilleurs résultats thérapeutiques sur le long terme sont obtenus avec des **GC à courte durée d'action** administrés par voie orale, initialement à faible dose immunosuppressive (2 mg/kg/j) puis à dose dégressive ; chez 3 chiens, en raison d'une réponse insuffisante à l'administration de GC seuls, de l'**azathioprine** a été associé (2 mg/kg/j). Une qualité de vie correcte de tous les animaux ainsi traités a été obtenue, sans pour autant qu'une totale rémission clinique soit systématiquement constatée..

Très souvent, une antibiothérapie s'impose pendant la durée du traitement immunosuppresseur

Le traitement à la pentoxifilline semble insatisfaisant, tandis que l'association niacinamide/tétracycline ou doxycycline semble donner de bons résultats.

IV – 1 – 3 – 2 – Cas du LECE (17, 107)

Les chiens atteints de LECE ne répondent pas de manière satisfaisante aux traitements à base d'AGE, de tétracycline/niacinamide, ou de shampoings anti-séborrhéique.

Selon une étude récente (17), l'administration orale de glucocorticoïdes à dose immunosuppressive ou l'administration conjointe de glucocorticoïdes et d'azathioprine permettrait d'obtenir une rémission des symptômes.

IV – 1 – 3 – 3 – Cas du LESB-I (75)

Le traitement mis en place dans l'unique cas décrit consistait en une immunosuppression avec de la prednisone par voie orale (2 mg/kg, 2 fois par jour, pendant 3 semaines) qui s'est révélée inefficace ; dès que le diagnostic de LESB type I a été suspecté, de la dapsons (1 mg/kg, 3 fois par jour) a été ajoutée, ce qui a permis une amélioration momentanée des lésions cutanées et des anomalies biologiques . La persistance des lésions podales malgré 5 mois de traitement a conduit à l'euthanasie de l'animal .

IV – 2 – EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

IV – 2 – 1 – Un suivi clinique et biologique indispensable

En général, le traitement immunomodulateur mis en œuvre, quelle que soit sa nature, se fait sur le long terme. Il importe donc de surveiller la survenue éventuelle d'un déficit immunitaire iatrogène excessif pouvant être à l'origine d'affections opportunistes (virale, bactérienne ou fongique), de phénomènes tumoraux ou de leucémies. Il est d'autant plus important d'être vigilant que la marge entre dose efficace et dose toxique est étroite pour la plupart des immunosuppresseurs. Cette vigilance passe par des visites de contrôle régulières afin d'évaluer l'état général de l'animal et de mettre en œuvre un suivi des paramètres biochimiques et hématologiques.

IV – 2 – 2 – L'amélioration clinique

Le premier paramètre permettant de juger de l'efficacité d'un traitement est la disparition, totale ou partielle, des signes cliniques, notamment, la régression des lésions cutanées.

Cependant, comme nous l'avons précédemment expliqué, l'action anti-inflammatoire est parfois difficile à distinguer de l'action véritablement immunosuppressive ; ainsi, les premiers signes d'une rémission clinique apparente peuvent résulter, dans un premier temps, de l'action anti-inflammatoire du traitement mis en place. Il importe donc d'utiliser d'autres indices pour estimer l'efficacité du plan thérapeutique mis en place.

IV – 2 – 3 – Mesure de la complémentémie (57)

Certains auteurs, afin d'évaluer l'activité de la maladie, ont préconisé la mesure de la complémentémie

IV – 2 – 4 – Mesure du titre d'AcAN sérologiques

Cette mesure semble pertinente puisque le titre en AcAN est corrélé à la sévérité de l'atteinte. Cependant, rappelons qu'il convient d'être vigilant, car, la baisse de ce titre se fait tardivement par rapport à la rémission clinique.

IV – 2 – 5 – Numération des lymphocytes T

La numération des lymphocytes circulants CD8+, ou l'évaluation du rapport CD4+/CD8+, constitue un bon paramètre pour suivre l'activité de la maladie, notamment pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Ainsi, 2 mois après le début du traitement, une augmentation notable de CD8+ est observée chez les chiens atteints de LES qui répondent bien au traitement ; en revanche, ceux qui répondent mal ne présentent pas de modification significative.

Lors d'un traitement au Lévamisol, si une remontée de la numération des LT CD8+ au-delà du seuil critique des 200 millions de cellules/L n'est pas rapidement observée (entre le premier et le second mois), il convient d'envisager un autre traitement.(24)

IV – 3 – PRONOSTIC

En médecine vétérinaire, le pronostic dans les cas de LES dépend, en grande partie, des organes impliqués (22, 97) ; cependant, certains facteurs pronostiques sont clairement établis. Ainsi, de l'avis de tous les auteurs, les cas de LES accompagnés d'atteinte rénale sévère sont décrits comme des cas à pronostic désespéré (22, 47, 61). En revanche, les patients avec des manifestations cutanées, musculaires ou articulaires semblent plus sensibles au traitement. En outre, il est admis que plus le diagnostic est établi tôt dans l'évolution de la maladie, plus un traitement de fond pourra donner lieu à une guérison ; d'ailleurs, la sévérité de l'atteinte est souvent évaluée en fonction de la réponse au traitement.

D'autre part, en l'absence de traitement, aucune rémission clinique supérieure à trois ans n'est rapportée. Plus de 40% des chiens atteints de LES meurent dans l'année suivant le diagnostic, soit de cause naturelle (insuffisance rénale, septicémie, ...), soit suite au traitement, soit après euthanasie (97). Les chiens répondant bien au traitement sont souvent ceux ayant uniquement été soumis à une corticothérapie, ces derniers présentent souvent une longue rémission sous corticothérapie à jour alterné

Pour les « LED » canins, le pronostic est habituellement bon, mais un traitement à vie et des mesures de photoprotection s'imposent souvent.

Dans les cas de LECV, le pronostic reste réservé quant à une rémission complète ; cependant, les signes cliniques peuvent être contrôlés avec des doses immunosuppressives de GC par voie orale, souvent associés à de l'azathioprine, parallèlement à la mise en œuvre de mesure de photoprotection.

CONCLUSION

Les dermatoses auto-immunes résultent de l'action du système immunitaire contre les constituants du « soi » immunologique présents dans la peau. Ce sont des pathologies rares, représentant seulement moins de 1 % des consultations en dermatologie canine. L'une des dermatoses auto-immunes canines la plus fréquemment rencontrée est le Lupus Erythémateux (LE), ou syndrome lupique, qui regroupe plusieurs entités différentes.

L'étiologie et la pathogénie des Lupus cutanés sont complexes ; elles font intervenir de nombreux acteurs du système immunitaire qui contribuent, notamment, au dépôt de complexes immuns sur les membranes biologiques, ainsi que des facteurs d'ordre non immunologiques, notamment des facteurs génétiques.

La classification des différents Lupus cutanés canins fait l'objet de fréquents remaniements, notamment grâce à l'acquisition d'outils diagnostiques de plus en plus sophistiqués. L'on admet, à l'heure actuelle, la distinction entre les Lupus Erythémateux à expression exclusivement cutanée (« LE Discoïde », LE Cutané Vésiculeux, LE cutané Exfoliatif, ...) et les Lupus Erythémateux à expression systémique (LE Systémique). Pour chaque entité lupique, on reconnaît des prédispositions pouvant être d'ordre racial et/ou sexuel et/ou d'âge. Les tableaux cliniques varient en fonction de l'entité considérée ; ainsi le LE Discoïde canin se manifeste par des lésions dépigmentées, érosives et croûteuses de la truffe voire de la face, le LE Cutané Vésiculeux par des lésions érosives de la partie ventrale de l'abdomen, le LE Cutané Exfoliatif par une séborrhée sèche généralisée... La photosensibilité des lésions est une caractéristique commune à la majorité des Lupus cutanés et l'altération de l'état général ne se rencontre quasiment que dans le cadre du LE Systémique (LES).

Le diagnostic de ces dermatoses est très difficile à poser et doit faire intervenir de nombreux critères ; pour les formes exclusivement cutanées, l'histopathologie est l'élément diagnostique fondamental, la dermatite d'interface lichénoïde et/ou hydropique résultant d'une infiltration lymphoplasmocytaire étant caractéristique ; pour le LES, de nombreux paramètres doivent être pris en compte, la recherche d'anticorps anti-nucléaires étant primordiale.

Le traitement des Lupus fait appel à l'immunosuppression, le plus souvent à l'aide de substances médicamenteuses qu'il est nécessaire d'utiliser avec précaution du fait de leurs effets secondaires conséquents, voire mortels. Dans le cadre du LES, l'utilisation de glucocorticoïdes, éventuellement en association avec d'autres immunosuppresseurs, constitue le protocole le plus fréquemment utilisé ; le traitement des formes lupiques exclusivement cutanées est à moduler en fonction de leur intensité et peut faire appel à d'autres substances.

Le pronostic vital est relativement bon pour les Lupus à expression exclusivement cutanée, tandis que les formes systémiques sont souvent beaucoup plus difficiles à contrôler.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, P. DESNOYERS, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mlle DUCY Amélie, Marie

a été admis(e) sur concours en : 1999

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 mars 2004

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, G. BODIN, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle DUCY Amélie, Marie

intitulée :

« *Le syndrome lupique à expression cutanée chez le chien : synthèse des données actuelles* »

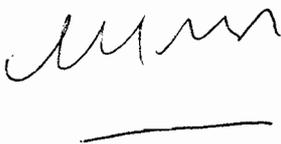
**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Guy BODIN**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Pierre DESNOYERS**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jacques BAZEX**



**Vu le : 25 JUIN 2004
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



BIBLIOGRAPHIE

1 – ALHAIDARI Z.

Dermatites lichénoïdes idiopathiques

CES de DERMATOLOGIE, Session V, 1998-1999, Lyon, n°3-24

2 – AMIN S.

TNF alpha et maladies auto immunes. Application au Lupus Erythémateux Disséminé Canin

Th. : Méd. Vet. : Lyon 2004 n°16

3 – ANDERSON S.T., KLEIN E.C.

SLE in a rhesus macaque

Arthritis Rheumat., 1993, 36, 1739-1742

4 – ANDREOLETTI O.

Identification de l'apoptose cutanée chez le chien par méthode tunnel sur coupes histologiques après inclusion en paraffine : mise au point expérimentale et application à différentes affections cutanées à médiations immunes du chien

Th. : Med. Vet. : Toulouse, 1999, n°66081, 30-42

5 – ANGRANO 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

6 – ARNETT F.C.

Genetics aspects of human lupus

Clin. Immunol. Immunopathol., 1992, 63, 4-6

7 – BACH J.F.

La reconnaissance du soi et ses dérèglements : les maladies auto-immunes – Autoimmunité physiologique et pathologique

In *Flammarion Med. Sc. Ed., Traité d'immunologie*, 1993, 751-786

8 – BARLERIN L.

Diagnostic des dermatoses autoimmunes. Les Lupus

Act. Vet., 1997, 1422, 29-36

9 – BENSIGNOR E.

Gestion thérapeutique des dermatoses auto-immunes

Act. Vet., 1997, 1409, 10-16

10 – BENSIGNOR E. and al

Lupus Discoïde à localisation vulvaire

PMCAC, 1997, 32, 323-324

11 – BENSIGNOR E., DEGORCE F.

Dermatites auto-immunes

In *Elsevier Ed., Encyclopédie Vétérinaire, 2000, Dermatologie*, 1600, 1-20

- 12 – BERGET F.
Contribution à la réévaluation du statut immunologique des différentes formes de lupus cutané chez le chien
Th. : Med. Vet. : Lyon 2002 n° T022330, 130p
- 13 – BOITARD C.
Auto-immunié et maladie auto-immune
In *Flammarion méd.sc. Ed, Immunologie 2e édition*, 1999, 229-245
- 14 – BONHORST J.O., HANSSEN I., MOEN T.
Antinuclear Antibodies in Gordon Setters with symmetrical Lupoid Onychodystrophy and Black Hair Follicular Dysplasia
Acta Vet. Scand., 2001, 42, 323-329
- 15 – BOYER L.H.
Les maladies auto-immunes de la peau et des muqueuses chez les carnivores domestiques
Th. : Med. Vet. : Alfort 1998 n° 6610, 59p
- 16 – 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
- 17 – BRYDEN S.L., BURROWS A.K.
Successful management of ECLE in three German Shothaired pointer siblings
Proceedings of the 18th annual congress of the ESVD and ECVD, 2002, 235
- 18 – CARLOTTI D.N.
Claw diseases in dogs and cats
Eur. J. Comp. Anim. Pract., 1999, 10, 21-33
- 19 – CHABANNE L.
Médicaments immunomodulateurs : autres applications en médecine interne
Proceedings congrès annuel AFVAC Nantes 2003, 289-290
- 20 – CHABANNE L., CADORE J.L., FOURNEL C., RIGAL D., MONIER J.C.
Immunosuppression et maladies auto-immunes
Point vét., 1997, 28 (n° spécial), 1571-1579
- 21 – CHABANNE L., FOURNEL C., RIGAL D., MONIER J.C
Canine Systemic Lupus Erythematosus. Part I. Clinical and Biological aspects
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 1999, 21, 135-141
- 22 – CHABANNE L., FOURNEL C., RIGAL D., MONIER J.C
Canine Systemic Lupus Erythematosus. Part II. Diagnosis and treatment
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 1999, 21, 402-421
- 23 – CHABANNE L., FOURNEL C., MONIER J.C.
Diagnostic du Lupus Erythémateux Systémique canin
PMCAC, 1995, 30, 115-129

- 24 - CHABANNE L., FOURNEL C., RIGAL D., CAUX C., BERNARD J., BONNEFOND C., MONIER J.C.
Abnormalities of lymphocyte subsets in canine systemic lupus erythematosus
Autoimmunity, 1995, 22, 1-8
- 25 – CHUNG J.H. et al.
Apoptosis in the pathogenesis of cutaneous Lupus Erythematosus
Am. J. Dermatopathology, 1998, 20, 233
- 26 – COLTAN R.S., KUMAN V., COLLINS T.
Cellular pathology : cell injury and cell death
In *Robbins pathologic basis of diseases 6th ed*, 1999, 23
- 27 - COLTAN R.S., KUMAN V., COLLINS T.
Acute and chronic inflammation . Les dermatoses auto-immunes
In *Doutre MS Ed, Immunodermatologie*, 1994, 145-166
- 28 – COSTA O., FOURNEL C., LOTCHOUANG J.C. and al
Specificities of antinuclear antibodies detected in dogs with SLE
Vet. Immunol. Immunopathol., 1988, 18, 923-927
- 29 – DAY M.J.
Expression of major Histocompatibility Complex Class II Molecules by Dermal Inflammatory cells, Epidermal Langerhans Cells and Keratinocytes in Canine Dermatological Disease
J. Comp. Path., 1996, 115, 317-326
- 30 – DELAPORTE E.
Les Lupus cutanés chez l'homme
Proceeding des journées annuelles du GEDAC 2003, 141-144
- 31 – DOUGADOS M.
Métabolisme des hormones sexuelles au cours du Lupus Erythémateux Aigu Disséminé
Ann. Méd. Interne, 1990, 141, 244-246
- 32 – DUCHEMIN O.
Le pemphigus foliacé chez le chien : synthèse des données actuelles et étude rétrospective de 10 cas
Th. : Med. Vet. : Toulouse 2003 n° 4149, 117 p
- 33 – FAN O., URING-LAMBERT B., WEILL B., GAUTREAU C., MENKES CJ, DELPECH M.
Complement component C4 deficiencies and gene alterations in patients with SLE
Eur. J. Immunogenet., 1993, 20, 11-21

- 34 – FAVROT C, DUNSTON S., DESLANDES J., PARADIS M. OLVRY T.
Effect of substrate selection on indirect immunofluorescence testing of canine autoimmune subepidermal blistering diseases
Can. J. Vet. Res., 2002, 66, 26-30
- 35 – FOSTER A.P.
Blistering and erosive immune mediated skin diseases
BSAVA Manual of small animal dermatology, 2nd edition, 2003, 195-202
- 36 – FROGET M. , DEGORCE F., BENSIGNOR E.
Lupus cutané chez le chien : étude rétrospective de 15 cas
PMCAC , 2002, 37, 305-317
- 37 – FOURNEL C., CHABANNE L., RIGAL D., CAUX C., FAURE J.R., MAGNOL J.P., MONIER J.C.
Canine Systemic Lupus Erythematosus. I : A Study of 75 Cases
Lupus, 1992, 1, 133-139
- 38 – FRYE F.L
Observations on SLE accompanying lymphoreticular neoplasia in poikilothermic species
Theriogenology, 1976, 6, 127-129
- 39 – GAMMON W.R., BRIGGAMAN R.A.
Bullous Systemic Lupus Erythematosus : A phenotypically distinctive but immunogenetically heterogeneous bullous disorder
J. Invest. Dermatol., 1993, 100, 28-34
- 40 – GEOR R.J., CLARK E.G., HAINES D.M.
SLE in a filly
JAVMA, 1990, 197, 1489-1492
- 41 – GORMAN N.T., WERNER L.L.
Immune-mediated diseases of the dog and the cat.I. Basic concepts and the systemic immune-mediated diseases
Br. Vet. J., 1986, 142, 395-402
- 42 – GRIFFIN C.E.
Diagnosis and management of primary autoimmune skin disease : A review
Semin. Vet. Med. Surg., 1987, 2-173
- 43 – GRIFFIN C.E. and al.
Canine Discoid Lupus Erythematosus
Vet. Immunol. Immunopathol., 1979, 1, 79-87
- 44 – GUAGUERE E.
La ciclosporine (CSA) : un nouvel immunomodulateur en dermatologie canine
Proceeding congrès annuel AFVAC Nantes 2003, 174-175

- 45 - GUAGUERE E., MAGNOL JP
« Lupus Erythémateux Discoïde » à localisation auriculaire chez le chien
PMCAC, 1989, 24, 101-106
- 46 – HALIWELL R.E.
Autoimmune diseases in domestic animals
JAVMA, 1982, 181, 1088-1096
- 47 – HALIWELL R.E., GORMAN N.T.
Autoimmune and other immune mediated skin diseases
Vet. Clinical Immunology, 1989, 285-336
- 48 – HARLEY J.B., SCOFIELD R.H.
Systemic Lupus Erythematosus : RNA-protein autoantigenes models of disease heterogeneity and theories of etiology
J. Clin. Immunol., 1991, 11, 297-315
- 49 – HESS E.V.
Environmental lupus syndromes
Br. J. Rheumatology, 1995, 34, 597-601
- 50 – HESS E.V., FARHEY Y ;
Etiology, environmental relationships, epidemiology and genetics of SLE
Curr., Opin., Rheumatol., 1995, 7, 371-375
- 51 – HUBERT B., TEICHER M., FOURNEL C., MONIER J.C.
Spontaneous familial Systemic Lupus Erythematosus in a canine breeding colony
J. Comp. Pathol, 1988, 98, 82-89
- 52 – 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
- 53 – IHRKE P.J., GROSS T.L.
Ulcerative dermatosis of Shetland sheepdogs and Collies
In Kirk R.W. Ed., *Current Veterinary Therapy XII*, 1995, 639-640
- 54 – IWASAKI T. and al
A canine case of Discoid Lupus Erythematosus with circulating antibody
J. Vet. Med. Sc., 1997, 57, 1097-
- 55 – JACKSON H.A.
Eleven cases of vesicular lupus erythematosus in Shetland shepdogs and rough collies : clinical management and prognosis
Vet. Dermatol., 2004, 15, 37-41
- 56 – JACKSON H.A., OLVRY T.
Ulcerative dermatosis of the Shetland sheepdog and rough collie dog may represent a novel vesicular variant of cutaneous lupus erythematosus
Vet. Dermatol., 2001, 12, 19-27

- 57 – JONES D.R.E.
Canine SLE : new insights and their implications
J. Comp. Pathol., 1993, 108, 215-228
- 58 – JONES D.R.E., HOPKINSON N.D., POWELL R.J.
Autoantibodies in pet dogs owned by patients with SLE
Lancet, 1992, 339, 1378-1380
- 59 – LAHITA R.G.
The importance of oestrogens in SLE
Clin. Immunol. Immunopathol., 1992, 63, 17-18
- 60 – LEWIS R.M., ANDRE-SCHWARTZ J., HARRIS G.S., HIRSCH M.S., BLACK P.H.
Transmission of serologic abnormalities by cell-free filtrates
J. Clin. Invest., 1973, 52, 1893-1907
- 61 – LEWIS R.M., SCHWARTZ R.S, HENRY W.B.
Canine SLE
Blood, 1965, 25, 143-160
- 62 – LOVE L.A.
New environmental agents associated with lupus-like disorders
Lupus, 1994, 3, 467-471
- 63 – LUCENA R., GINEL P.J., LOPEZ R. and al.
Antinuclear antibodies in dogs with Leishmaniasis
JAVMA, 1996, 43, 255-259
- 64 – MAC VEY D.S., SHUMAN W.
Use of multiple antigen substrates to detect antinuclear antibody in canine SLE
Vet. Immunol. Immunopathol., 1991, 28, 37-43
- 65 – MALINOW M.R., BARDANA E.J., PIROFSKY B., CRAIG S.
SLE-like syndrom in monkeys fed alfalfa sprouts : role of a non protein amino-acide
Science, 1982, 216, 415-417
- 66 – MATUS R.E., GORDON B.R., LEIFER C.E., SAAL S., HURVVITZ A.I.
Plasmapheresis in five dogs with systemic immune mediated disease
J. Am. Vet. Med. Ass., 1985, 187, 595-599
- 67 – MEYER O., KAHN M.F.
Lupus Erythémateux Disséminé
In *Flammarion Ed., Les maladies systémiques*, 1991, 239-424
- 68 – MONIER J.C., RITTER J., CAUX C., CHABANNE L., FOURNEL C.
Canine Systemic Lupus Erythematosus-II : antinuclear antibodies
Lupus 1, 1992, 287-293

- 69 – MOORE F.M., WHITE S.D., TORCHON E.
Localization of immunoglobulins and complement by the peroxydase anti-peroxydase method in auto-immune and non auto-immune canine dermatopathies
Vet. Immunol. Immunopathol., 1987, 14, 1-9
- 70 – MUELLER R.S., FIESELER K.V., BETTENAY S.V., RODYCHU R.A.W.
Influence of long term treatment with tetracycline and niacnamide an antibody production in dogs with discoid lupus erythematosus
A.J.V.R., 2002, 63, 491-494
- 71 – OLIVRY T.
Cutaneous Lupus Erythematosus in the dog
Proceeding GEDAC conf 2003, 136-140
- 72 – OLIVRY T., ALHAIDARI Z., HUBERET B.
Dermatoses auto-immunes du chien et du chat
In *Elsevier Ed., Encyclopédie Vétérinaire, Paris, 1992, Dermatologie*, 1600, 1-12
- 73 – OLIVRY T., ALHAIDARI Z., CARLOTTI D.N. and al.
LED chez le chien : 22 cas
PMCAC, 1987, 22, 205-214
- 74 – OILVRY T., JACKSON H.A.
Diagnosing new Autoimmune Blistering Skin Diseases of Dogs and Cats
Cli. Tech. In small animal practice, 2001, 16, 225-229
- 75 – OLIVRY T., SAVARY K.C.M., MURPHY K.M., DONSTON S.M., CHEN M.
Bullous systemic lupus erythematosus (type I) in a dog
Vet. Rec., 1999, 145, 165-169
- 76– OLIVRY T.
Les dermatoses auto-immunes : 20 ans après
Comptes rendus de la 6^e journée du GTDV, 1996, 8-23
- 77 – OLIVRY T., LUTHER P.B., DUNSTON S.M., MOORE P.F.
Interface dermatitis and sebaceous adenitis in ECLE of German shorthaired pointers
Pocceeding of the Annual Member' s meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary dermatology, 1999, 41-42
- 78 – PAPO T., PIETTE J.C.
Lupus Erythémateux Aigu Disséminé : Diagnostic, évolution, pronostic, traitement
Rév., Prat., 1994, 44, 380-388
- 79 – PASTORET P.P., GRIEBEL P., BAZIN H., GOVAERTS A;
Handbook of veterinary immunolgy
Academic press, 1998

80 – PEDERSON N.C.

A review of immunologic diseases of the dog
Vet. Immunol. Immunopathol., 1999, 69, 260-274

81 – PEREZ J., ARCE C., MORENO A ; and al

Comparison of three monoclonal and three polyclonal antibodies in the immunohistochemical diagnosis of canine autoimmune skin diseases
Vet. Dermatol., 2002, 13, 231-236

82 – QUINTIN-COLONNA F., PERSON J.M., BOULOUIS H.J.

Les maladies auto-immunes en pathologie canine et féline : étiologie et pathogénie
PMCAC, 1987, 4, 317-323

83 – REBET C.

Élevage de chiens lupiques : intérêt, contraintes et projet de réalisation
Th. : Med. Vet. : Lyon 1999 n° 6609, 213p

84 – REEDY L.M, MALLETT R., FREEMAN R.G.

Hidradenitis suppurative in a female sheepdog
Vet. Medicine Small Anim. Clinician, 1973, 68, 1262

85 – RIVIERE C., OLIVRY T.

Nouvelles dermatoses auto-immunes du chien et du chat. 1^{re} partie : maladies ayant pour cible les follicules pileux et les kératinocytes basaux
PMCAC, 2001, 36, 635-645

86 – RIVIERE C., OLIVRY T .

Nouvelles dermatoses auto-immunes du chien et du chat. 2e partie : maladies ayant pour cible les protéines de la membrane basale
PMCAC, 2002, 37, 11-21

87 – ROIT I., BROSTOFF J., MALE D.

Introduction au système immunitaire
In *De Boeck Ed, Immunologie, 3e édition (traduction de la 6e édition anglaise)*, 2002, 1-12

88 – ROIT I., BROSTOFF J., MALE D.

La tolérance immunitaire
In *De Boeck Ed, Immunologie, 3e édition (traduction de la 6e édition anglaise)*, 2002, 191-208

89– ROIT I., BROSTOFF J., MALE D.

Autoimmunité et maladie auto-immune
In *De Boeck Ed, Immunologie, 3e édition (traduction de la 6e édition anglaise)*, 2002, 401-412

90 – ROSENBAUM M.

Cyclosporine
Derm. Dialogue, 1999, 5

- 91 – ROSENKRANTZZ W.S.
Histopathological evaluation of acid mucopolysaccharide in canine DLE
L. Am. An. Hosp. Assoc., 1986, 22, 577-584
- 92 – ROSENKRANTZZ W.S.
Discoid Lupus Erythematosus
Current Veterinary Dermatology, 1993, 149
- 93 – SCHMEITZEL L.P.
Recognizing the cutaneous signs of immune-mediated diseases
Vet. Med., 1991, 138-163
- 94 – SCOTT D.W., MANNING T., LEWIS R.
Linear Ig A dermatoses in the dog : bullous pemphigoïd, DLE and a subcorneal pustular dermatitis
Cornell Veterinarian, 1982, 72, 394-402
- 95 – SCOTT D.W., MILLER W.H.
Squamous cell carcinoma arising in chronic Disseminated Lupus Erythematosus nasal lesions in two German shepherd dogs
Vet. Dermatol., 1995, 6-99
- 96 – 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, 291-293, 578-588, 860-864
- 97 – SCOTT D.W., WALTON D.K., MANNING T.O., SMITH C.A., LEWIS R.M.
Canine systemic lupus I : Systemic Lupus Erythematosus
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1983, 19, 461-479
- 98 – SCOTT D.W., WALTON D.K., MANNING T.O., SMITH C.A., LEWIS R.M.
Canine systemic lupus II : Discoid Lupus Erythematosus
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1983, 19, 481
- 99 – SCOTT D.W., WALTON D.K., SLATER M.M. and al.
Immune mediated dermatosis in domestic animals : ten years after
Compend. Cont. Educ. Pract. Vet, 1987, 9, 42-435, 539-551
- 100 – SONTHEIMER R.D.
The lexicon of cutaneous Lupus Erythematosus- A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of the Lupus Erythematosus
Lupus, 1997, 6, 84-95
- 101 – SOULARD M., DELLA VALLE V., LARSEN C.J.
Autoimmune Antibodies to hnRNPG Protein in Dogs with Systemic Lupus Erythematosus : Epitope Mapping of the Antigen
J. Autoimmunity, 2002, 18, 221-229

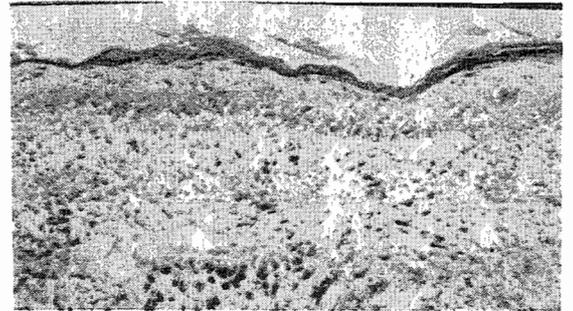
- 102 – SOULARD M., DELLA VALLE V., MONOD G., PRELAUD p ; and al
The I Protein of the Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein Complex is a Novel Dog Nuclear Autoantigen
J. Autoimmunity, 1996, 9, 599-608
- 103 – TAN E.M., COHEN A.S., FRIES J.F. et al
The 1982 revised criteria for the classification of SLE
Arthritis Rheum., 1982, 25, 1271-1277
- 104 – TEICHNER M., KRUMBACHER K., DOXIADIS I. G., FOURNEL C., RIGAL D, MONIER J.C., GROSSE-WILDE H.
Systemic Lupus Erythematosus in dogs : association to the major histocompatibility complex class I ag DLA-A7
Clin. Immunol. Immunopathol., 1990, 55, 255-262
- 105 – THEOFILOPOULOS A.N., DIXON F.J.
Murine models of Systemic Lupus Erythematosus
Adv. Immunol., 1985, 37, 269-365
- 106 – TIZARD I.R.
The systemic immunologic diseases
In *WB Saunders company ed., Veterinary Immunology : an introduction, 6th edition*, 2000, 386-390
- 107 – VROOM MV and al
Lupoid dermatosis in five German shorthaired Pointers
Vet. Dermatology, 1995, 6, 93-98
- 108 – WATSON C.J.E., COBBOLD S.P., DAVIES H.S and al
CD4 and CD8 monoclonal antibody therapy : strategy to prolong renal allograft survival in the dog
B. J. Surg., 1993, 80, 1389-1392
- 109 – WERNER A.H.
Psoriasiform-lichenoid-like dermatosis in three dogs treated with microemulsified cyclosporine A
JAVMA, 2003, 223, 1013-1016
- 110 – WHITE S.D., ROSYCHUCK R.A., REINKE S; and al
Use of tetracycline and niacinamide for treatment of auto-immune skin disease in 31 dogs
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992, 200, 1497-1500
- 111 – WHITE S.D. and al
Investigation of antibodies to extractable nuclear antigens in dogs
Am. J. Vet. Res., 1992, 53, 1019
- 112 – YAGER J.A., WILCOCK B.P.
Lymphoplasmocytic interface dermatitis
In *Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat*, 1, 92-102

113 – YELL A., WOJNAROWSKA
Bullous skin disease in Lupus Erythematosus
Lupus, 1997, 6, 112-121

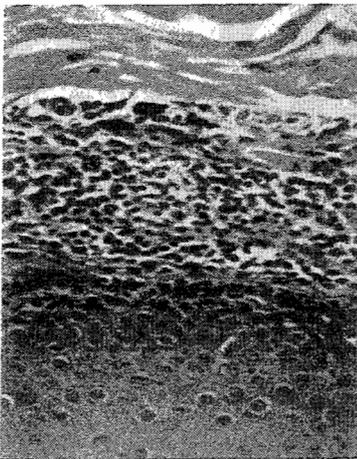
114 – ZOUALI M., MIGLIORINI P., MACKWORTH-YOUNG C.G., STOLLAR B.D.
Nucleic acid-binding specificity and idiotypic expression of canine anti-DNA antibodies
Eur. J. Immunol., 1988, 18, 923-927



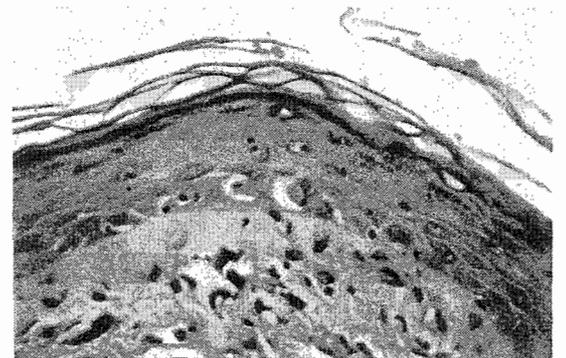
Photographie n°7 : Lésion de panniculite



Photographie n°8 : « LED » canin : Infiltrat lichénoïde sous épidermique, hyperplasie de l'épiderme, dégénérescence hydropique des kératinocytes basaux et incontinence pigmentaire (HE X 100)



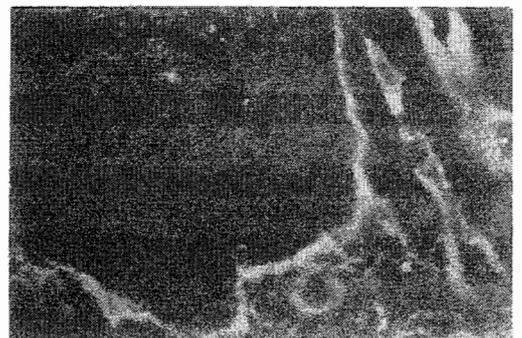
Photographie n°9 : « LED » canin : Infiltration lichénoïde et épaissement de la membrane basale (HE X 400)



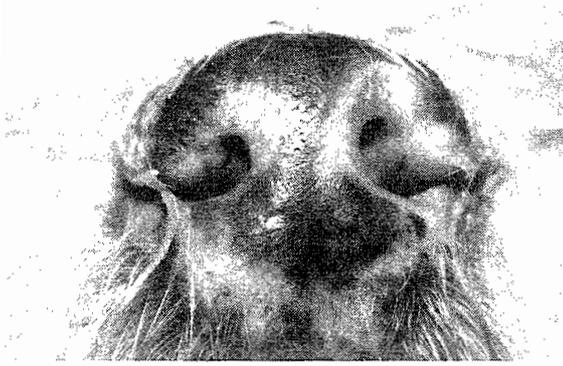
Photographie n°10 : LES canin : Deux kératinocytes de l'assise basale apoptotiques (HE X 400)



Photographie n°11 : LES canin : Altération vacuolaire sous épidermique, secondaire à vascularite (HE X 400)



Photographie n°12 : LES canin : Bande lupique colorisée en IFI



Photographie n°1 : « LED » canin :
Dépigmentation, érythème et érosion de la truffe



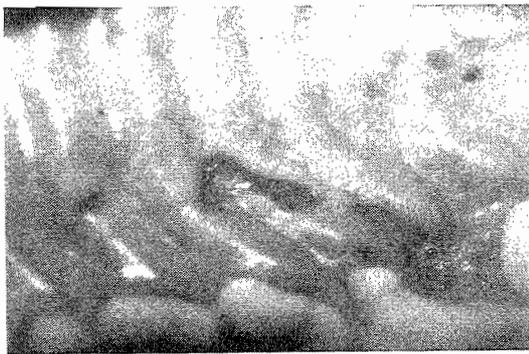
Photographie n°2 : « LED » canin : Lésions
ulcératives et croûteuses de la face en forme de
« loup » de carnaval



Photographie n°3 : LECE : Erythème et alopecie
sur un membre antérieur de Braque Allemand



Photographie n°4 : LECV : Erosions en région
abdominale et dans les plis inguinaux d'un Colley



Photographie n°5 : LES canin : Ulcère sur le
palais



Photographie n°6 : LES canin : Erythème
et érosions sur un membre antérieur

Toulouse 2004

NOM : DUCY

PRENOM : Amélie

TITRE : Le syndrome lupique à expression cutanée chez le chien : synthèse des données actuelles

RESUME : Le syndrome lupique à expression cutanée, l'une des dermatoses auto-immunes les plus fréquentes chez le chien, regroupe plusieurs entités distinctes. Leur pathogénie est complexe, de nombreux facteurs, d'ordre immunologique ou non, étant impliqués.

La classification actuelle des Lupus cutanés chez le chien distingue les formes à expression exclusivement cutanée des formes à expression systémique. Les manifestations cliniques varient en fonction de la forme lupique considérée. La mise en œuvre du diagnostic est souvent très difficile et fait appel à l'ensemble des critères épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et immunopathologiques.

Le traitement des Lupus repose sur l'immunosuppression ; les substances immunomodulatrices ayant souvent d'importants effets secondaires, leur utilisation doit être faite avec précaution et à adapter au cas par cas.

MOTS CLES : dermatose auto-immune, lupus érythémateux, chien, lymphocytes

ENGLISH TITLE : Lupic syndrom with cutaneous appearance in dogs : synthesis of the current facts

ABSTRACT : Cutaneous manifestations of Lupus, one of the most frequent autoimmune dermatosis in dogs, group together several different entities. Their pathogenicity is complex, many immunologic or non immunologic factors being involved.

The current classification of variants of cutaneous lupus in dogs distinguishes cutaneous forms exclusive from systemic forms. Clinical appearances depend on the lupic form taken into account. Diagnosis is very difficult to carry out and needs all the epidemiological, clinical, histopathological and immunopathological criteria. Lupus treatment is based on immunosuppressive therapy. Immunosuppressive drugs must be used carefully and fit to each case for they have important side effects.

KEY WORDS : autoimmune dermatosis, lupus erythematosus, dog, lymphocytes