

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE DEPERISSEMENT DU OUISTITI : COMPARAISON AVEC LA MALADIE CŒLIAQUE HUMAINE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Ollvier, Jacques BONGARD-CANET
Né, le 28 juillet 1979 à GUAYAQUIL (EQUATEUR)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guy BODIN

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
Mme Lydie BRET-BENNIS

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

MEMBRE INVITE :
M. Thierry PETIT

Docteur Vétérinaire au Zoo de la Palmyre

Toulouse, 2005

NOM : **BONGARD**

PRENOM : **OLIVIER**

TITRE : **Contribution à l'étude du Syndrome de Dépérissement du Ouistiti : comparaison avec la Maladie Cœliaque humaine.**

Résumé :

Le Syndrome de Dépérissement du Ouistiti (WMS) est une pathologie majeure des callithricidés dont l'étiologie est incertaine. Ses manifestations sont principalement perte de poids, faiblesse et apathie. Une modification de la paroi intestinale aboutissant à une abrasion des villosités peut être observée. Histologiquement, on décèle souvent un phénomène inflammatoire diffus. Ces observations sont proches de celles faites sur des prélèvements de tubes digestifs de patients humains atteints de Maladie Cœliaque (MC) et un rapprochement de ces deux entités est envisageable.

Une comparaison histologique de 35 prélèvements intestinaux concernant 9 individus morts du WMS avec des lésions observées chez les patients humains atteints de MC n'a mis en évidence qu'un cas dont les modifications peuvent être dues à un phénomène semblable. Un essai d'application du dépistage sérologique de la Maladie Cœliaque sur des sérums de 13 individus atteints du WMS n'a donné que des résultats négatifs.

Mots-clés : **Syndrome du Dépérissement du Ouistiti, Callithricidés, Maladie Cœliaque, Sérologie, Histologie.**

TITLE: Contribution to the study of Wasting Marmoset Syndrome: comparison with human Celiac Disease.

Summary :

Wasting Marmoset Syndrome (WMS) is a major pathological finding in callithrichids which aetiology is not determined. Its major features are weight loss, weakness and lower activity. The most specific lesions are intestinal wall alteration, with flat mucosal surface, and small villi. Histological findings often show diffuse inflammatory infiltration. These findings close to those observed in humans affected by Celiac Sprue (CS) may indicate a close relation between these two diseases.

An histological comparison on 35 microscopic slides of 9 callithrichids, dead with WMS, intestinal sections and human biopsies showed only one case in which alterations can be linkable with a similar pathological process. Serologic tests on 13 wasting callithrichids sera with human CS diagnosis test were done and showed only negative results

Key words : **Wasting Marmoset Syndrome, Callithrichids, Celiac Sprue, Serology, Histology.**

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
	M.	M. ECKHOUTTE

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. **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. **SHELCHER 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 Alain**, *Zootechne*
- 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. 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. MARENDIA 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. 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*

Remerciements :

Nous tenons ici à remercier l'ensemble des personnes qui ont permis la réalisation de ce travail :

L'ensemble du personnel et de la direction du Zoo de La Palmyre, et tout particulièrement le Docteur Thierry Petit.

Les membres du Groupe d'Etude et de Recherche de la Maladie Cœliaque, en les personnes du Professeur Christophe Cellier, du Docteur Véronique Fremaux-Bacchi, et surtout du Docteur Virginie Verkarre, qui a interprété l'ensemble des prélèvements histologiques de cette étude.

Les personnels des laboratoires que nous avons contactés, particulièrement le Docteur Frédérique Degorce-Rubiale et le Docteur Carole Xavier.

Les personnes qui m'ont apporté leur aide directe pour ce travail.

Nous remercions particulièrement Monsieur le Président du jury, le Docteur Dabernat, les assesseurs Madame Brett-Bennis et Monsieur Bodin Rozat de Mandes Nègre, ainsi que le Docteur Petit de nous faire l'honneur de leur présence.

TABLE DES MATIERES.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	2
INTRODUCTION	3
PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	4
I. Présentation des callithricidés.....	5
A. Taxonomie, biologie.....	5
1. Taxonomie.....	5
2. Biologie.....	7
3. Conservation.....	8
B. Maintien en captivité.....	8
1. Conditions de détention.....	8
2. Besoins alimentaires.....	10
3. Problèmes rencontrés.....	15
C. Syndrome de dépérissement du ouistiti.....	17
1. Symptomatologie et clinique.....	17
2. Etiologie et diagnostic différentiel.....	21
3. Traitements.....	26
II. La Maladie Cœliaque : comparaison avec le Syndrome de dépérissement du ouistiti.....	27
A. Etiologie, clinique et traitement de la Maladie Cœliaque.....	27
1. Les maladies auto-immunes.....	27
2. Clinique et épidémiologie de la Maladie Cœliaque.....	28
3. Etiologie et génétique de la Maladie Cœliaque.....	33
4. Dépistage de la Maladie Cœliaque.....	35
5. Traitement de la Maladie Cœliaque.....	39
B. Relations avec le syndrome de dépérissement.....	40
C. Traitements des deux maladies.....	41
PARIE EXPERIMENTALE : ESSAIS D'APPLICATION DU DEPISTAGE DE LA MALADIE COELIAQUE AU SYNDROME DE DEPERISSEMENT DU OUISTITI.....	44
I. Histologie.....	45
A. Principes de l'étude.....	45
B. Matériel et méthodes.....	45
C. Résultats.....	47
D. Discussion.....	49
II. Sérologie.....	50
A. Sérologie appliquée au Syndrome de Dépérissement du Ouistiti.....	50
B. Matériel et méthodes.....	52
C. Résultats.....	53
D. Discussion.....	54
III. Discussion générale.....	55
A. Avancement de l'étude du Syndrome de Dépérissement du Ouistiti.....	55
B. Eventualité de la modélisation de la Maladie Cœliaque.....	56
Conclusion.....	58
Annexes.....	61
Bibliographie.....	68

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX :

Figures.

Figure 1 : alopecie caudale chez un ouistiti à pinceaux blancs (<i>Callithrix jacchus</i>)... 19	19
Figure 2 : alopecie caudale chez un tamarin à mains rousses (<i>Saguinus midas</i>)..... 19	19
Figure 3 : apparence normale du pelage chez trois ouistitis à pinceaux blancs (<i>Callithrix jacchus</i>). 19	19
Figure 4 : prélèvements sur deux patients atteints de MC (A, B) et un individu sain (C), (coloration hématoxyline et éosine, grossissement x100), d'après 8..... 37	37
Figure 5 : photographies des observations du cas numéro 6. 48	48
Figure 6 : photographies des observations du cas numéro 5. 49	49

Tableaux.

Tableau 1 : Contenu nutritionnel recommandé (quantité par unité de matière sèche de ration) de l'alimentation pour les callithricidés, quand celle-ci est consommée en intégralité. D'après 16. 14	14
Tableau 2 : Principales associations morbides du syndrome du dépérissement du ouistiti..... 20	20
Tableau 3 : Principales manifestations du syndrome de dépérissement du ouistiti... 21	21
Tableau 4 : Principales affections entrant dans le diagnostic différentiel du WMS. ... 24	24
Tableau 5 : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque. ... 32	32
Tableau 6 : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte... 33	33
Tableau 7 : Bilan à réaliser chez un malade atteint de maladie cœliaque..... 39	39
Tableau 8 : résultats des tests sérologiques effectués sur 19 prélèvements de ouistitis..... 54	54
Tableau 9 : résumé des caractéristiques des callithricidés inclus dans l'étude expérimentale..... 61	61

Introduction :

La Maladie du Dépérissement du Ouistiti est une pathologie commune qui peut toucher l'ensemble des espèces de la famille des callithricidés. Il s'agit d'un syndrome pouvant mettre en danger la survie de colonies entières en captivité. Son caractère polymorphe a longtemps limité sa définition et sa connaissance. Actuellement mieux connue, cette pathologie est aussi étudiée de manière plus approfondie, ce qui a permis au fil des ans d'émettre plusieurs hypothèses étiologiques, dont certaines ont été réfutées et d'autres sont encore en cours d'étude. L'une d'elles, assez récente, la compare à une pathologie observée chez l'être humain : la Maladie Cœliaque. Cette maladie, liée à une intolérance au gluten, a en effet des répercussions cliniques qui trouvent souvent leur pendant chez les callithricidés atteints du Syndrome de Dépérissement du Ouistiti.

Le travail que nous avons effectué a eu deux objectifs distincts. Le premier était de définir le plus clairement possible le Syndrome de Dépérissement du Ouistiti, ou Wasting Marmoset Syndrome (WMS). Cette partie est basée sur le recueil de données bibliographiques dans une optique historique de l'évolution de la connaissance et des hypothèses étiologiques de cette pathologie, et ce dans le contexte de maintien en captivité des callithricidés. A cette première entité nous avons dressé le parallèle avec la Maladie Cœliaque. Le deuxième objectif était d'effectuer un essai de comparaison expérimentale de ces deux pathologies sur des points particuliers liés à leur dépistage. La comparaison a été tentée sur le plan histologique ainsi que sur le plan sérologique.

**PREMIERE PARTIE : DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES.**

I. Présentation des callithricidés.

A. Taxonomie, biologie.

1. Taxonomie.

Ordre des Primates

Sous-ordre des Prosimiens

Sous-ordre des Anthroïdes

Infra-ordre des Catarrhiniens

Infra-ordre des Platyrrhiniens

Famille des Cébides

Famille des Callithricidés

Sous-famille des Callithricinés

Quatre Genres : *Callithrix*

Saguinus

Leontopithecus

Callimico

Les classifications proposées pour les primates du nouveau monde sont, comme pour tous les taxons, multiples et très controversées par les divers auteurs respectifs (parmi les deux dernières proposées en 2000 et 2001, on trouve pas moins de 43 divergences plus ou moins marquées). Celle retenue ici est donc volontairement simple, car n'étant pas au centre du travail que nous avons effectué (elle est tirée de quatre sources principales : 14, 23, 35, 29). Le genre *Callimico* est situé entre les callithricidés et les cébides pour des raisons décrites plus bas, il est ici inclus dans les *Callithricinés* pour des raisons de clarté.

Le taxon des Platyrrhiniens a semble-t-il évolué depuis plus de 30, voire 40 millions d'années en deux familles : *Callithrichidae* et *Cebidae*. Les origines des singes du Nouveau

Monde sont peu sûres, en raison du faible nombre de fossiles ayant un rapport avec les espèces vivantes appartenant à ces taxons. D'un point de vue anatomique, les membres de cet infra-ordre sont caractérisés par un « large nez plat » : les narines sont arrondies et « tournées » vers les oreilles. Les os pariétal et jugal sont en contact et l'os ectotympanique est soudé à l'ouverture de la bulle tympanique mais allongé en conduit auditif externe, contrairement à ce que l'on retrouve chez d'autres primates ayant cette dernière caractéristique. Les Platyrrhiniens ne présentent ni callosités fessières, ni abajoues. La famille des *Callithrichidae* comporte une unique sous-famille : celle des *Callithricinae*. Les membres de ce taxon ont un poids inférieur à un kilogramme et ont une rangée de molaires de moins que les Cébidés, soit la formule dentaire symétrique suivante : 2.1.3.2, pour un total de 32 dents. Il semblerait que les espèces constituant cette Famille descendent d'un ancêtre commun africain, dont le genre *Callimico* serait le plus proche. Ce dernier présente en effet encore la troisième rangée de molaires et leurs femelles ne donnent naissance qu'à un seul petit.

La fourchette de poids des callithricidés va de 120 grammes pour les adultes de l'espèce *Callithrix pygmea* (les ouistitis pygmées) qui est la plus petite, à environ 750 grammes pour les plus gros tamarins du genre *Leontopithecus*. On appelle ouistitis les individus du genre *Callithrix* et tamarins ceux des trois autres genres. Le genre *Callithrix* possède des canines et des incisives de même longueur, ce qui diffère du genre *Saguinus* chez qui les canines plus grandes que les incisives. Il s'agirait d'une adaptation au comportement alimentaire de recherche d'exsudats végétaux des ouistitis. Ces deux genres diffèrent aussi par la taille des groupes familiaux (9 individus pour le genre *Callithrix* contre une moyenne de 5,5 chez le genre *Saguinus*). Les individus des genres *Leontopithecus* et *Saguinus* ne se nourrissent pas d'exsudats, mais plutôt d'insectes trouvés derrière les écorces. Ils présentent d'ailleurs des doigts plus longs que les individus des autres genres et sont donc plus adaptés à ce comportement.

Les callithricidés sont adaptés à un mode de vie arboricole et ils ne descendent que rarement au sol. Leur queue n'est cependant pas préhensile. Ils ont un pouce raccourci, étroitement lié aux autres doigts et non opposable. Les ongles ancestraux sont transformés en sortes de griffes sur tous les doigts sauf le gros orteil, fait unique chez les primates qui présentent tous des ongles plats. Il s'agirait d'une adaptation à la locomotion arboricole, facilitant la préhension sur les supports végétaux. Les femelles donnent en grande majorité naissance à des jumeaux et les soins parentaux sont effectués par les deux parents mais aussi par les membres plus âgés de la fratrie. Le sevrage, assez précoce, intervient aux alentours

du deuxième mois. Il est assez progressif dans la mesure où les jeunes resteront parfois plusieurs années au sein du groupe parental. La durée de vie des callithricidés en captivité peut atteindre plus de vingt ans, mais la moyenne reste plus proche de la quinzaine d'années.

Le taxon des Callithricidés contient 4 genres qui comptent près de 50 espèces et sous-espèces présentes dans des habitats sub-tropicaux (27). Dans le genre *Callithrix*, on trouve les ouistitis à proprement parler, répartis en 9 espèces, comme le ouistiti commun ou ouistiti à toupets blancs ou ouistiti à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*), le ouistiti pygmée ou ouistiti mignon, encore récemment classé dans un autre genre, *Cebuella*, actuellement *Callithrix pygmea*. Le genre *Saguinus* compte 12 espèces, parmi lesquelles on trouve par exemple le tamarin à mains rousses (*Saguinus midas*), ou le pinché (*Saguinus oedipus*). Le troisième genre, *Leontopithecus*, comprend 4 espèces dont par exemple les tamarins lions dorés (*Leontopithecus rosalia*). Et dans le dernier, *Callimico*, on ne trouve qu'une seule espèce, le tamarin de Goeldi (*Callimico goeldii*).

2. Biologie.

On trouve les callithricidés exclusivement sur le continent américain. Ils sont présents dans trois régions biogéographiques: le Bassin Amazonien (on y trouve les genres *Callimico*, *Callithrix*, dont l'ancien genre *Cebuella*, et *Saguinus*), la forêt tropicale du sud-est brésilien (où sont présentes les espèces du genre *Leontopithecus* et certaines du genre *Callithrix*) et les forêts du nord de la Colombie et du sud du Panama (où l'on trouve exclusivement des espèces du genre *Saguinus*). On les trouve aussi bien dans les forêts primaires que secondaires. Il s'agit en effet d'espèces arboricoles vivant généralement dans la strate moyenne ou inférieure de la forêt (29).

Les callithricidés sont des animaux sociaux vivant en groupes régis par des liens de dominance et une hiérarchie qui ne sont pas toujours évidents. Ils sont toutefois en règle générale dirigés par un unique couple reproducteur. La composition des groupes est très variable mais comporte de façon régulière plusieurs adultes des deux sexes dont une seule femelle reproductrice. Cette femelle peut cohabiter avec plusieurs mâles reproducteurs et le groupe peut aussi intégrer des jeunes d'âges différents nés dans cette colonie (29). La présence de plusieurs femelles reproductrices dans un même groupe est bien plus rare (29). La structure de base des groupes de callithricidés est donc de type familial, avec le plus souvent un couple reproducteur accompagné de jeunes des années précédentes qui ne se sont pas encore émancipés. Les femelles les plus jeunes présentes dans les colonies voient leur

reproduction inhibée par la femelle dominante. Le mécanisme de cette inhibition semble principalement mettre en jeu l'intervention de phéromones.

Ces primates sont diurnes. Leur activité commence rapidement après l'aube, moment où les individus sortent du nid occupé par la colonie. Les groupes dorment en effet souvent ensemble dans des cavités naturelles, les rejoignant avant la tombée de la nuit. Il a été observé dans leur milieu naturel que certaines colonies formaient parfois des groupes avec d'autres espèces, se déplaçant, cherchant de la nourriture et même défendant un territoire en commun (29).

3. Conservation.

Certaines espèces sont classées dans les annexes I et II de la CITES (Convention on International Trade in Endangered Species of wild fauna and flora) (14). Les principaux dangers concernant les callithricidés sont la réduction de leur habitat ainsi que le braconnage visant à exporter les individus pour en faire le commerce comme animaux de compagnie.

Il existe des programmes de reproduction menés de concert par différents parcs zoologiques et visant à maintenir une population captive possédant une variabilité génétique satisfaisante. Par le passé, la réintroduction de tamarins lions dorés a été menée au Brésil et la réussite de ce programme a été telle qu'il semble qu'à l'heure actuelle, les populations sauvages soient assez importantes pour se maintenir de façon autonome.

B. Maintien en captivité.

1. Conditions de détention.

Le maintien en captivité des callithricidés est très ancien. Leur attrait en tant que petits animaux de compagnie en a fait un cadeau de choix après leur découverte suite aux explorations menées en Amérique du Sud. Certaines tribus autochtones possèdent de tels primates apprivoisés, ainsi que des cébidés. Leur importation en Europe date de plusieurs siècles et ils ont été par la suite longtemps maintenus en captivité en parcs zoologiques, ou comme animaux de compagnie (27). Plus récemment, les callithricidés ont été reproduits en grande quantité en captivité en raison de leur intérêt en recherche biomédicale (10). Ainsi certaines normes ont vu le jour, dans les centres de recherches et de reproduction mais aussi

dans les parcs zoologiques, dans lesquels elles prennent la forme de directives énoncées par des groupes de travail, notamment en ce qui concerne la taille des enclos ou la nature des groupes de primates (16).

Pour ce qui est des conditions de détention lors d'expérimentations, les mentions historiques rapportent des mesures assez variables quant aux dimensions des cages. De nombreux auteurs précisent qu'ils mettent un nid en général cubique de 25 centimètres de côté à disposition des animaux. Les variations sont donc importantes en matière de volume disponible comme le prouvent les exemples suivants :

64x60x140 centimètres pour un seul individu (1).

45x60x94 centimètres par couple (2).

40x70x85 centimètres pour un seul individu (18).

51x51x68 centimètres pour un ou deux individus (34).

En ce qui concerne les parcs zoologiques, les recommandations pour les tailles des enclos dépendent de nombreuses variables, comme le nombre de mois durant lesquels les animaux ont accès à la partie extérieure de leur enclos, par exemple. La hauteur minimale recommandée étant de 2,5 mètres, avec un volume accessible en permanence de 22,5 mètres cubes au moins. Pour les groupes importants (comptant plus de 5 individus), il est recommandé de multiplier les pièces, afin de limiter les conséquences des conflits. La taille des individus influe également légèrement sur les nécessités du groupe en matière de volume disponible (11). Les recommandations sont plus ou moins adaptables à chaque présentation (ce terme désigne l'ensemble des enclos intérieur et extérieur, avec les supports et décors ainsi que les animaux qu'ils abritent et dans lesquels les animaux sont présentés au public).

Le suivi des individus est lui aussi très variable en fonction du type de structure qui les accueille, ainsi que de ses moyens en terme de soins vétérinaires notamment. Ainsi, certains centres d'études effectuent des pesées mensuelles, voire hebdomadaires, et même parfois des prélèvements sanguins réguliers (1, 18) alors que d'autres structures, comme par exemple la plupart des parcs zoologiques, n'effectuent des mesures que très occasionnellement et des prélèvements uniquement lorsque l'occasion se présente (manipulation) ou en cas de nécessité (pathologie). Ici, il faut bien remarquer que le suivi ne consiste pas uniquement en des mesures quantifiables ou prélèvements plus ou moins invasifs. Le suivi par un soigneur expérimenté et connaissant les individus dont il a la charge de manière individuelle peut être d'une utilité et d'une efficacité bien supérieure à tout test systématiquement effectué, même en ce qui concerne le dépistage de pathologies.

Il existe certaines particularités concernant l'élevage des jeunes chez les callithricidés qui impliquent des conditions de détention adaptées : le comportement de ces espèces en présence de leurs jeunes est de type coopératif. Le rôle joué par l'ensemble de la colonie est important car les parents ne sont pas les seuls à entrer en jeu. En effet, la plupart des individus de la famille portent à tour de rôle les jeunes, prenant part à leur toilettage ainsi qu'à leur éducation. Les petits ne sont d'ailleurs parfois rendus à la mère que pour l'allaitement. Cette cohésion sociale semble importante pour obtenir une croissance normale des jeunes. On note d'ailleurs que les parents n'ayant pas été en contact suffisamment longtemps avec ce genre de pratiques coopératives au sein d'un groupe n'élèvent pas leur descendance avec autant de réussite que les autres (30).

Dans certains cas, il a été noté que la mise au point de présentations comportant plusieurs espèces dans la même cage semble aussi apporter une amélioration du comportement des callithricidés (30). Certaines observations ont montré que le niveau d'activité a été fortement augmenté dans certaines colonies de tamarins lions dorés (*Leontopithecus rosalia*) suite à l'introduction de nouvelles méthodes de distribution de l'alimentation, comme la dissémination de celle-ci dans la cage ou la multiplication des types de distribution (utilisation de branches creuses pour dissimuler la nourriture afin d'induire un comportement de recherche alimentaire). Diverses méthodes d'enrichissement du milieu ont été apportées dans la plupart des présentations de callithricidés dans ce but (30). L'enrichissement du milieu, principalement par la nourriture, mais aussi par la richesse de l'enclos, notamment en terme de nombre et de diversité des supports présents, permet d'améliorer très sensiblement la qualité du maintien en captivité des callithricidés. L'apport de gommes végétales semble aussi induire une augmentation de l'activité des individus qui reproduisent des comportements observés dans la nature (30). Ce type d'enrichissement est le fruit d'observations d'individus dans leur milieu naturel. Ces observations, ainsi que l'expérience accumulée par de nombreuses personnes, ont permis d'améliorer l'adaptation des présentations intérieures ou extérieures aux callithricidés qu'elles abritent.

2. Besoins alimentaires.

Les callithricidés ont dans leur milieu naturel un régime alimentaire très varié : fruits, feuilles, graines, champignons, nectar, œufs, batraciens et autres petits vertébrés, résines, gommes, etc. (30, 31). De plus, chaque genre, et même chaque espèce qui compose cette famille a développé des adaptations anatomiques et comportementales liées à une

optimisation des techniques de recherche de nourriture. Chacune des espèces de callithricidés occupe en effet sa propre niche écologique (16). On trouve ainsi des espèces particulièrement adaptées à la consommation d'exsudats végétaux, comme *C. jacchus* et *C. pygmea*, alors que d'autres, comme les tamarins lions (genre *Leontopithecus*), sont bien plus adaptées à un régime frugivore et insectivore, les fruits (préférentiellement mous, sucrés et pulpeux) et les insectes constituant la part la plus importante de leur alimentation (16). La grande variété des composants de l'alimentation des callithricidés pose donc un problème important en captivité. Il est en effet difficile de leur apporter un régime satisfaisant, tant sur le plan nutritionnel que comportemental. La reproduction de comportements naturels est autorisée par l'apport d'une alimentation adaptée (30), ce qui permet l'amélioration des conditions de détention de ces animaux.

L'alimentation des ouistitis en captivité est très variable en fonction des structures qui les détiennent. Cela va de nourritures industrielles distribuées à volonté à des rations préparées selon des protocoles très précis, notamment en ce qui concerne leur composition détaillée en protéines, vitamines, valeur énergétique ou rapport phosphocalcique. La ration est aussi fréquemment modifiée lors de pathologie, notamment lorsque les individus semblent être atteints par le syndrome de dépérissement du ouistiti (1, 4, 18, 34).

La méconnaissance des besoins et spécificités des primates du Nouveau Monde a parfois mené à des pathologies très particulières, qui sont aujourd'hui évitées ou bien mieux appréhendées grâce aux progrès en matière d'alimentation qu'a connus la détention de callithricidés en captivité. Ainsi, il a par exemple été observé un syndrome particulier chez des individus capturés dans la nature qui ont présenté 10 semaines après leur arrivée en captivité : perte de poids, anémie, hépatite, nécrose musculaire, et ce malgré une consommation alimentaire stable. Il s'est avéré que ces individus souffraient d'une carence en vitamine E. Toutefois, ces cas n'ont pas été complètement élucidés et les traitements mis en œuvre ont mis en évidence l'inefficacité des suppléments parentérale et orale en vitamine E et sélénium (2). L'alimentation des callithricidés est donc visiblement complexe. Les connaissances en la matière sont récentes et continuent d'évoluer au fur et à mesure que les structures qui les détiennent mènent des investigations ou mettent au point des rations adaptées, parfois en réponse à certaines pathologies.

Parmi les nombreux régimes alimentaires qui ont été appliqués aux callithricidés en captivité, on trouve des mélanges de fruits et légumes, céréales, pain, œufs, produits laitiers, insectes, souris, suppléments alimentaires complets sous forme de gomme ou de gâteaux par exemple, et ce en combinaisons et quantités très variables. Des produits alimentaires

spécialisés de diverses qualités ont aussi été testés dans de nombreuses institutions. Il a été mis en évidence que le comportement alimentaire des callithricidés en captivité peut mener à des déséquilibres. En effet, certains individus préfèrent se nourrir de fruits tant qu'ils sont disponibles, délaissant les aliments complets sous forme de granulés qui leur sont proposés, que ce soit en raison d'une faible appétence de ceux-ci ou d'une mauvaise adaptation aux possibilités des ouistitis à les manger. La limitation de la quantité de fruits disponible est d'ailleurs un moyen connu depuis longtemps pour provoquer l'augmentation de la consommation des aliments complets (32).

Des investigations menées par les structures hébergeant des primates du Nouveau Monde ont permis de définir certaines particularités des callithricidés, notamment d'ordre métabolique, qui ont abouti à la définition de besoins précis pour de nombreux nutriments. Il semblerait par exemple que ces primates soient peu aptes à réguler la quantité de fer circulant dans leur organisme, ce qui en fait des individus sensibles à toute surcharge alimentaire en fer (22). On compte en effet parmi les pathologies que l'on peut observer dans le cas d'une mauvaise adaptation de l'alimentation l'hémosidérose et l'hémochromatose qui seraient dues chez les callithricidés à un excès d'apport en fer dans leur alimentation. Il semblerait que dans le cas de ces primates, l'hémosidérose soit due à une absorption entérique du fer supérieure à celle observée chez d'autres animaux (16). L'apport en fer conseillé pour les callithricidés est ainsi inférieur à 200 mg/kg/jour (16).

Les besoins en vitamine C ont eux aussi été définis. Ils seraient de l'ordre de 15 mg/kg/j, ce qui est sensiblement supérieur aux besoins humains (4 mg/kg/j) (16) mais ils peuvent être augmentés notamment lors de stress.

Les besoins en protéines des callithricidés sont notablement plus hauts que ceux des autres primates. Ainsi, les recommandations alimentaires pour les callithricidés et autres singes du Nouveau Monde sont de 25 pour cent de protéines en matière sèche, contre 16 pour cent pour les autres primates (14).

Les besoins en vitamine D3 des ouistitis, de l'ordre de 110 UI/kg/j (27), sont aussi supérieurs à ceux des autres singes du Nouveau Monde et une supplémentation est nécessaire pour ces primates notamment lorsque les individus n'ont pas accès à la lumière naturelle (14, 16), ce qui est fréquent dans les élevages destinés à l'expérimentation animale.

Les quantités d'aliments nécessaires sont assez bien définies de nos jours, comme tendent à l'être les besoins qualitatifs. Ainsi, un animal adulte consomme environ 5 pour cent de son poids par jour en matière sèche, ou 16 à 24 pour cent en matière brute. Ces quantités peuvent être multipliées par 1,5 chez les femelles gestantes ou en lactation (16). Ceci donne

un ordre de grandeur mais l'adaptation au cas par cas est indispensable et, ici, l'expérience et le suivi par les soigneurs entrent encore en jeu comme facteurs primordiaux dans l'adaptation des conditions de détention des animaux captifs.

De nombreuses études ont mesuré la moyenne d'énergie métabolisable apportée à des pinchés (*S. oedipus oedipus*) (EM)*. On peut citer les trois suivantes:

Kirkwood et Underwood (1984): $540 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{jour}^{-1}$
(321 kJ/jour pour un animal de 500 grammes)

Kirkwood (1983): $456 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{jour}^{-1}$
(271 kJ/jour pour un animal de 500 grammes)

Escajadillo *et al.* (1981): $542 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{jour}^{-1}$
(322 kJ/jour pour un animal de 500 grammes)

* Energie digestible (ED)= énergie contenue dans une unité de poids de nourriture – énergie perdue dans les fèces résultant de l'ingestion de cette unité de poids de nourriture. Energie métabolisable (EM) = ED – énergie perdue dans les urines et sous forme de méthane (chez les ruminants) (McDonald et al., 1995).

D'après 16.

Certains auteurs ont d'ailleurs mis au point des équations complexes afin de déterminer les besoins alimentaires des primates, notamment en ce qui concerne l'énergie métabolisable (16).

L'évolution des connaissances et des besoins a mené certains industriels à mettre au point des aliments spécialisés pour les diverses espèces de callithricidés maintenues en captivité. Des aliments commerciaux pour certains primates comme les cébidés et les callithricidés ont par exemple été commercialisés. Ils sont plutôt riches en protéines (plus de 20 pour cent de la matière sèche) en raison des besoins plus élevés des primates du Nouveau Monde par rapport à ceux de l'Ancien Monde (16). Ces aliments répondent entre autre aux besoins des structures détenant des primates du Nouveau Monde et qui ont été confrontées à des pathologies spécifiques de ces animaux. En effet, la déficience en protéines pourrait être liée au syndrome du dépérissement du ouistiti (16). Dans une moindre mesure, en cas de carence en protéines, les animaux peuvent présenter de la coprophagie (16).

L'état actuel des connaissances a permis de mettre au point des recommandations portant sur l'alimentation des callithricidés. Elles sont reportées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Contenu nutritionnel recommandé (quantité par unité de matière sèche de ration) de l'alimentation pour les callithricidés, quand celle-ci est consommée en intégralité. D'après 16.

NUTRIMENT	Concentration dans la ration
Energie	- [150-160 kcal/kg de masse corporelle/jour]*
Protéines (%)	27.8
Graisses (%)	-
Fibres (%)	-
Acide linoléique (%)	1
Vitamine A (UI/g)	14
Vitamine D3 (UI/g)	2.2
Vitamine E (mg/kg)	56
Thiamine (mg/kg)	5.6
Riboflavine (mg/kg)	5.6
Niacine (mg/kg)	55.6
Pyridoxine (mg/kg)	2.8
Folacine (mg/kg)	0.2
Vitamine B12 (µg/kg)	0.6
Acide panthoténique (mg/kg)	16.7
Choline (mg/kg)	-
Biotine (mg/kg)	0.1
Vitamine C (mg/kg)	500 (ou plus)
Calcium (%)	0.6
Phosphore (%)	0.4
Magnésium (%)	0.2**
Potassium (%)	0.9
Sodium (%)	0.3
Fer (mg/kg)	200** (ou moins 80-200)
Zinc (mg/kg)	11.1
Cuivre (mg/kg)	1.5
Manganèse (mg/kg)	44.4**
Sélénium (mg/kg)	-
Iode (mg/kg)	2***

*Morin (1980)

**D'après certaines sources, les besoins en magnésium, fer et manganèse peuvent être surestimés.

***Pour la plupart des autres animaux, cette valeur est de 0,1 ppm. Cette donnée pourrait être surestimée ici.

- Aucune étude spécifique n'ayant été menée, il n'y a pas de recommandation pour le sélénium. Les besoins sont toutefois probablement de l'ordre de 0,1 ppm.

3. Problèmes rencontrés.

Le maintien en captivité des callithricidés est assez complexe et de nombreux problèmes sont apparus au fur et à mesure que les normes de détention ainsi que les modalités des captures évoluaient. En effet, l'utilisation des ouistitis en laboratoire a fortement été limitée par la méconnaissance de leur élevage, des conditions de détention appropriées et de leurs pathologies (18). L'intervention des callithricidés en expérimentation a aussi fortement été freinée par le faible taux de reproduction obtenu en captivité ainsi que par l'apparition du syndrome du dépérissement du ouistiti (1). Les captures étaient donc nécessaires pour maintenir un nombre d'individus suffisant pour les besoins de l'époque.

Les callithricidés ont longtemps été maintenus en captivité dans des parcs zoologiques, ainsi que comme animaux de compagnie. Les références aux difficultés de maintien en captivité de ces animaux datent de plus de 50 ans pour les plus anciennes (27). Parmi les principaux problèmes rencontrés, les difficultés de reproduction ne sont pas les moindres. En effet, même si les modalités favorisant la reproduction de ces primates sont aujourd'hui mieux connues, comme il a été vu précédemment, il n'est pas rare de voir le taux de reproduction s'effondrer sans cause évidente dans certaines institutions. Les difficultés rencontrées dans la mise au point de régimes alimentaires adaptés aux callithricidés sont aussi un problème qui reste d'actualité, ainsi qu'on l'a montré précédemment.

Il existe néanmoins des pathologies qui posent des problèmes dans l'élevage des primates du Nouveau Monde. On peut noter qu'elles peuvent parfois être liées aux conditions de détention de ceux-ci, notamment lors de la capture et du transport qui peuvent induire un stress non négligeable chez l'animal. On peut relier ce stress aux rapides variations de l'alimentation, des modalités de détention, du rythme circadien et aux expositions à de nouveaux agents pathogènes. Parmi les pathologies que l'on peut rencontrer dans ces cas, on peut noter diverses infections virales, dont certaines sont dues à des virus humains. Ainsi, un herpès virus de type 4 (dit virus d'Epstein-Barr), responsable de la mononucléose infectieuse chez l'homme, induit un lymphome malin lors d'inoculation à des tamarins et ouistitis, puis la mort en un à deux mois. D'autres atteintes virales concernent des zoonoses plus ou moins graves (bien-sûr la rage compte parmi elles). On peut aussi citer de nombreuses pathologies bactériennes (comptant aussi des zoonoses comme la brucellose). Les parasitoses sont de même nombreuses chez ces primates (27). Ces pathologies ne sont

pas directement liées aux callithricidés, mais à des facteurs extérieurs que l'on peut rencontrer chez tous les animaux captifs.

Certaines pathologies sont bien plus spécifiques des callithricidés. Les colites sont ainsi par exemple considérées comme une des pathologies qui entraîne le plus de problèmes de survie chez les tamarins. La colite chronique est souvent associée au syndrome du dépérissement du ouistiti et, chez les pinchés, elle est aussi associée à des cancers du côlon. Elle peut aussi être une conséquence de l'exposition à un antigène lié à la nourriture auquel les tamarins seraient « allergiques », comme certaines protéines du blé, du soja ou du lait (16). Ces facteurs peuvent être étudiés dans les cas de problèmes intestinaux ou de symptômes liés au syndrome du dépérissement du ouistiti chez les animaux recevant ces aliments afin d'éliminer les facteurs évidents qui pourraient ponctuellement être à l'origine de ces pathologies digestives. Les aliments distribués aux callithricidés peuvent ainsi être à l'origine de pathologies graves chez ceux-ci et l'alimentation de ces primates joue donc un rôle important pour le maintien de ces animaux en captivité (16).

Parmi les pathologies trouvées chez les ouistitis en captivité, en plus des cas fréquents de colites chroniques, on trouve des pathologies rénales ou des thyroïdites chroniques alors que les pathologies d'origine parasitaire, bactérienne ou virale semblent pouvoir être évitées avec de bonnes conditions sanitaires comme on peut en voir dans les colonies de laboratoires de recherches. Le syndrome de dépérissement du ouistiti demeure cependant un problème même dans ces conditions (34). En 1984 déjà, il semblait que ce syndrome était lié à des phénomènes alimentaires, du type de déficiences protéiques et que, par conséquent, les besoins alimentaires des callithricidés nécessitaient des investigations plus approfondies (34).

La pathologie digestive la plus fréquemment rencontrée est l'entérite chronique avec infiltration de la lamina propria des muqueuses, principalement par des lymphocytes matures, avec une présence plus marquée de lymphoblastes dans les cas les plus sévères. Les observations de ce type d'infiltrations concernent surtout le cæcum et le côlon, et dans une moindre mesure l'intestin grêle, voire l'ensemble du tractus digestif. Une atrophie des cryptes peut aussi être observée parallèlement à la colite chronique. La colite n'est pas systématiquement accompagnée de diarrhée.

En ce qui concerne les muscles squelettiques, un syndrome de dépérissement a été observé dans certains cas, avec myopathie des muscles squelettiques. L'hémosidérose a aussi longtemps été une pathologie importante chez les callithricidés, mais la mise au point de

régimes alimentaires adaptés liés à une connaissance accrue de ces primates a permis de limiter l'impact de telles maladies (34).

C. Syndrome de dépérissement du ouistiti.

1. Symptomatologie et clinique.

Le Syndrome de Dépérissement du Ouistiti, ou Wasting Marmoset Syndrome (WMS), est probablement la pathologie la plus importante et la moins bien cernée des callithricidés (18). Ce syndrome de dépérissement a été historiquement le plus souvent observé chez le ouistiti à pinces blanches (*Callithrix jacchus*). Il s'agit d'un syndrome très fréquemment mortel, que ce soit directement ou suite à l'euthanasie pratiquée en raison de la perte d'état irrémédiable de l'animal (15). Il est, en effet, une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les ouistitis et tamarins dans de nombreuses colonies de différents pays, y compris au Brésil (19, 28).

L'observation du dépérissement chez les primates est assez ancienne et, en 1964, une atteinte proche de la « sprue » (maladie de type diarrhéique, caractérisée par de la stéatorrhée et un amaigrissement ayant tendance à évoluer vers la chronicité) a été décrite chez les primates d'Amérique du Sud (33). Ce syndrome particulièrement grave chez les callithricidés a cependant été observé chez de nombreuses autres espèces de singes (33).

Le terme WMS a largement été employé pour décrire un état de perte de poids, associé à une capacité diminuée de l'animal à métaboliser la nourriture chez les ouistitis et tamarins (13) : il s'agit d'un dépérissement caractérisé par une absence de cause apparente, une diarrhée intermittente qui n'est pas systématique et un caractère la plupart du temps réfractaire au traitement (33). Le syndrome est encore mal cerné et, à l'origine, il était tellement vaguement défini que le « Wasting disease » a même parfois été donné comme étant un terme regroupant les « symptômes d'origines obscures » (3).

Le terme de WMS a été à l'origine utilisé pour décrire une faiblesse générale, ainsi qu'un faible rendement de l'utilisation de l'alimentation ingérée chez des ouistitis récemment sevrés. Le terme a ensuite inclus des pathologies observées chez toutes les classes d'âges. Les individus atteints présentent une atrophie musculaire, une perte de poids marquée et de l'alopécie, particulièrement au niveau de la queue. Les signes associés incluent parfois une

faiblesse ou une paralysie des membres postérieurs, de l'anémie et une diarrhée chronique ou intermittente. Le pelage peut être mouillé ou gras. Au moment du sevrage, les individus atteints peuvent présenter une hypo-albuminémie, un taux sérique élevé de certaines enzymes hépatiques (Aspartate Amino-Transférase) et de l'anémie. Chez certains adultes, il a été observé des pathologies associées telles que néphrite, pancréatite, lésions hépatiques ainsi que du parasitisme. L'histologie peut montrer une colite chronique et des modifications de la paroi de l'intestin grêle du type amincissement sont souvent observées (33). On peut de même observer une flore digestive déstabilisée, avec augmentation marquée de la flore putréfactive et de clostridies, accompagnée d'une nette diminution de la quantité de lactobacilles : leur quantité peut être divisée au moins par 100. De plus, lors d'un retour à la normale de l'état de l'animal, la flore reprend sa configuration d'origine. Les principales familles bactériennes qui semblent reliées au WMS sont les *Clostridium* spp. et les *Fusobacterium* spp. (27, 17). Le WMS semble pour certains auteurs regrouper une grande variété de pathologies incomprises et dont l'étiologie n'est pas définie (27).

Les signes cliniques définissant le WMS sont : perte de poids, alopecie, diarrhée chronique ou intermittente, atrophie musculaire, colite chronique et anémie (1, 3, 6, 13, 14, 15, 17, 18, 24, 27, 28, 30, 31, 32, 33), auxquels ont été ajoutés plus récemment néphrite, infection bactérienne ou infestation parasitaire, difficultés à se déplacer, voire paralysie du train arrière, faiblesse générale (3, 19, 28, 30). Dans certains cas, il a aussi été observé une néphrite chronique tubulointerstitielle (30) ou des altérations métaboliques osseuses (28). Les références à des corps d'inclusions non différenciables de corps de Heinz sont assez fréquentes (18, 24, 32) et parfois une hémolyse avec dépôts de fer est remarquée chez certains individus (33). Il a été noté à l'origine une prédominance des cas chez les jeunes au moment du sevrage (32).

L'alopecie de la queue et de la base du tronc peuvent se présenter comme on le voit sur la Figure 1 et la Figure 2, respectivement un ouistiti à toupets blancs, le cas numéro 19, et un tamarin à mains rousses, le cas numéro 25, alors qu'on peut voir l'apparence normale sur la Figure 3, sur laquelle on peut observer une famille de ouistitis à toupets blancs.

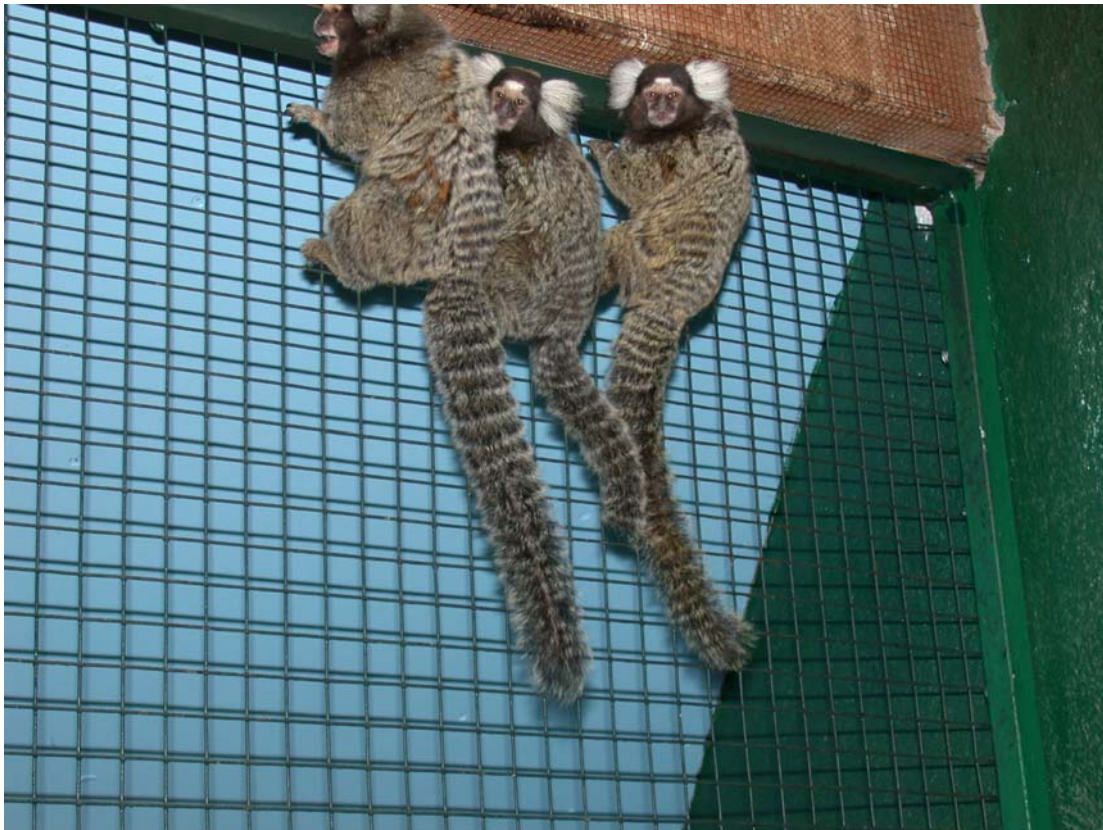
Figure 1 : alopecie caudale chez un ouistiti à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*).



Figure 2 : alopecie caudale chez un tamarin à mains rouges (*Saguinus midas*).



Figure 3 : apparence normale du pelage chez trois ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*).



Les évolutions cliniques sont souvent assez similaires et peuvent être du type de celle observée chez deux ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*) (18). Il s'agit d'une chute rapide du poids, sur 4 mois, avec appétit conservé, perte de la masse musculaire, apathie, pâleur des muqueuses, abdomen distendu, mauvais état général, maigreur, alopecie de la queue, anémie macrocytaire normochrome, thrombocytose, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, taux de phosphatases alcalines augmenté et présence de corps de Heinz. A l'autopsie, chez certains individus, il a été observé que le colon était distendu par des fèces et qu'il présentait des zones décolorées et érodées au niveau de la muqueuse et des signes de colite chronique avec abrasion des cryptes (18).

Il a été aussi observé, en 1980, que certains callithricidés atteints de WMS présentaient une dégénérescence musculaire similaire à celle observée dans des cas de myopathie nutritionnelle chez des animaux de compagnie (associées à des carences en vitamine E) et dans des cas d'anémies hémolytiques et de myodégénérescence chez certains primates (24).

Le Tableau 2 résume les principales associations morbides du WMS, et le Tableau 3 ses principales manifestations, qui peuvent être associées entre elles de façon plus ou moins importante.

Tableau 2 : Principales associations morbides du syndrome du dépérissement du ouistiti.

Néphrite
Infection bactérienne
Infestation parasitaire
Néphrite chronique tubulo-interstitielle
Altérations osseuses métaboliques
Hémolyse accompagnée d'hémosidérose ou d'hémochromatose

Tableau 3 : Principales manifestations du syndrome de dépérissement du ouistiti.

Manifestations	Signes cliniques
Générales	Perte de poids souvent marquée. Atrophie musculaire.
Digestives	Diarrhée chronique ou intermittente.
Cutanéo-muqueuses	Alopécie principalement localisée au niveau de la base de la queue, ainsi qu'au niveau des flancs. Pelage mouillé ou gras.
Ostéo-articulaires	Faiblesse ou paralysie des membres postérieurs. Faiblesse générale.
Biochimiques	Hypoalbuminémie et augmentation des enzymes hépatiques au sevrage. Anémie, thrombocytose. Hypoprotéinémie, hypoalbuminémie Augmentation des phosphatases alcalines. Présence de corps de Heinz.
Histologiques	Abrasion de l'épithélium intestinal. Hyperplasie des cryptes. Atrophie villositaire. Nécrose de la surface de l'épithélium intestinal.

2. Etiologie et diagnostic différentiel.

Le WMS est un syndrome complexe. La grande variété des facteurs qui ont été impliqués dans son développement ou qui influencent son apparition, comme par exemple la présence d'helminthes, une formule alimentaire inadaptée ou inappétante, semble montrer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome spécifique (27). La relation entre divers signes cliniques et le WMS a été étudiée par de nombreux auteurs et il semble qu'il n'y ait pas une unique cause responsable de ce syndrome. La variabilité du WMS n'est pas du type de celle que l'on pourrait avoir pour une entité pathologique unique (4). L'analyse statistique des lésions et leur relation avec une perte de poids a montré lors d'une étude que la prosthénorchose par exemple n'était sans doute pas liée au WMS, ce qui élimine cette étiologie parasitaire. Une hypothèse soumise par cette étude est que les lésions primaires seraient des abcès des cryptes

intestinales, mais l'ensemble des lésions serait plutôt en faveur d'une hypothèse selon laquelle le processus primaire serait une dégénérescence rapide et une nécrose de la surface de l'épithélium intestinal. La conclusion de cette étude a alors été que les colites chroniques observées étaient en fait dues à deux entités différentes, simplement reliées statistiquement entre elles car toutes deux liées à une autre : « Cette étude a apporté assez de preuves pour apporter le doute sur le fait que le WMS serait une seule entité nosologique » (4). Ainsi, même si de nombreux ouistitis en captivité sont atteints du WMS, son étiologie n'était pas encore pas totalement élucidée en 1999 (31), ni actuellement d'ailleurs.

Dans le cadre des investigations menées sur le WMS, certains auteurs précisent que l'hypothèse selon laquelle le taux élevé de mortalité des ouistitis en captivité serait dû à un facteur commun causant une perte d'état et augmentant la sensibilité à d'autres affections doit être retenue dans la pratique et qu'il se pourrait que ce facteur soit un microorganisme, une carence alimentaire, un antigène alimentaire auquel les ouistitis seraient allergiques ou un facteur environnemental causant une anorexie chez les ouistitis (4). Dans cette optique, des investigations concernant des signes, tels que la perte de poids ou des diarrhées, devraient être menées et, dans le cas où l'anorexie ne serait pas définie comme étant la cause primaire de la perte de poids, une pathologie du type malabsorption ou maldigestion devrait être envisagée et une déficience alimentaire spécifique pourrait alors être observée (4). La difficulté de cerner le problème du WMS vient clairement du fait qu'il s'agit d'un syndrome ayant des signes très variés.

De plus, les examens post-mortem effectués ne montrent pas d'éléments expliquant de manière précise le WMS (15). Par exemple, les relations entre variations de flore intestinale et WMS ne sont pas clairement hiérarchisées : quelle entité provoque l'autre ? (17). Toutefois, on peut noter que certains signes sont souvent présents, ainsi, la présence de colite chronique semble être, dans le cas d'une étude sur deux ouistitis communs (*Callithrix jacchus*), le facteur prédominant dans l'évolution du WMS (18).

En 1992, les processus pathologiques menant à des pertes de poids chez les callithricidés semblaient bien définis, mais les étiologies restaient encore à déterminer (30). De nombreuses hypothèses étiologiques ont toutefois été proposées. Il convient néanmoins de préciser, avant tout, les différentes pathologies qui pourraient être prises comme un syndrome de dépérissement, alors qu'il s'agit en fait d'affections dont l'étiologie est connue.

On peut citer parmi les pathologies proches du WMS les infections à *Klebsiella*, qui peuvent se rapprocher du WMS, en raison notamment d'une incidence plus élevée chez les jeunes callithricidés, les signes cliniques comprenant une diarrhée et de l'hypothermie (27).

Les infections bactériennes du tractus digestif peuvent aussi, pour la plupart, faire partie du diagnostic différentiel du WMS, surtout lorsqu'elles provoquent une diarrhée, souvent accompagnée d'une souillure de l'arrière-train, une apathie liée à la diminution de l'absorption des aliments et à la déshydratation, et une perte de poids plus ou moins nette (27).

Une avitaminose C peut aussi mener à des signes proches du WMS : perte de poids, apathie, anémie, évolution progressive de l'affection, mais là, en revanche, l'appétit n'est pas conservé et on observe, entre autres, des pétéchies de localisations diverses, chose non citée lors de WMS, même si les pétéchies ne constituent pas un élément spécifique susceptible d'être attribué à un syndrome.

L'avitaminose D peut aussi être proche du WMS : on observe, dans ce cas, une perte de poids, une léthargie, une faiblesse voire une paralysie des membres postérieurs, mais contrairement à la plupart des cas de WMS, on est en présence de malformations squelettiques, de fractures spontanées et particulièrement d'une perte d'appétit souvent marquée.

Dans le cas de l'avitaminose E, on observe une perte de poids, un pelage altéré, une faiblesse, de l'apathie, une anémie et parfois une incoordination ou une paralysie du train arrière. On peut aussi parfois observer, en plus, une amyotrophie des membres postérieurs, ce qui rapproche encore plus cette carence du WMS. Cette carence entraîne des nécroses musculaires, ce qui différencie les deux affections.

Une carence en acide folique peut, de même, être très proche du WMS : perte de poids, alopecie, apathie, diarrhée sont présentes, mais on observe encore une fois une perte d'appétit (27).

Des infestations massives à *Trichospirura leptosoma* peuvent de même mener à une pathologie proche du WMS (27), mais la mise en évidence de la présence du parasite permet de ne pas faire la confusion.

Ces principales affections entrant dans le diagnostic différentiel du WMS sont résumées dans le Tableau 4, visible page suivante.

Tableau 4 : Principales affections entrant dans le diagnostic différentiel du WMS.

Pathologie	Signes communs	Différences
Affection à <i>Klebsiella</i> :	diarrhée, plus fréquent chez les jeunes.	mise en évidence de <i>Klebsiella</i> .
Infections bactériennes du tractus digestif :	diarrhée, affaiblissement, perte de poids.	mise en évidence d'un déséquilibre de la flore intestinale.
Avitaminose C :	perte de poids, apathie, anémie, évolution progressive.	appétit diminué, présence de pétéchies.
Avitaminose D :	perte de poids, léthargie, faiblesse voire paralysie de l'arrière-train.	déformations osseuses, fractures spontanées et appétit diminué.
Avitaminose E :	perte de poids, apathie, faiblesse, anémie, pelage altéré, amyotrophie et parésie des membres postérieurs.	nécrose musculaire.
Carence en acide folique :	perte de poids, alopecie, apathie, diarrhée.	perte d'appétit.
Infestations à <i>Trichospirura leptosoma</i> :	perte de poids, diarrhée, apathie.	mise en évidence du parasite.

L'étiologie du WMS n'est pas connue de façon précise, mais ce syndrome est considéré en général comme étant d'origine nutritionnelle ou métabolique (13). Certaines étiologies ont été proposées puis démenties dans le passé, comme par exemple l'hypothèse d'un rôle de la susceptibilité des membranes des érythrocytes à l'oxydation, en raison d'une carence en vitamine E et sélénium (13). Les hypothèses étiologiques citées sont : malnutrition, infection, malabsorption ou un problème comportemental menant à des déséquilibres alimentaires avec possible association de ces divers facteurs (1). Historiquement, d'autres auteurs ont proposé des hypothèses qui visaient à relier le syndrome à diverses pathologies telles que le diabète, une déficience en vitamines B et C, un apport trop important de vitamine D3, mais les études effectuées sur quelques cas observés semblent contredire ces hypothèses (15). Dans le cas d'une étude sur des individus de l'espèce *Saguinus mystax*, une déficience alimentaire en protéines, pouvant être secondaire à une infection, à une diarrhée ou à un syndrome de malabsorption, a été mise en évidence et reliée à un syndrome de dépérissement (1).

En 1982, une étude menée sur 162 cas de ouistitis afin de définir la présence d'une étiologie commune à ces cas de dépérissement a mis en évidence 5 entités différentes :

prosthénorchose, amibiase, divers phénomènes septiques, des atteintes à paramyxovirus et des colites chroniques (4). Un défaut d'apport en protéines a semblé être pour certains un facteur prépondérant de la pathogénie du WMS (17) alors que, pour d'autres, le dépérissement peut survenir lorsque l'environnement est pauvre (33). La relation a aussi été faite entre certains cas de WMS et diverses pathologies : carence alimentaire en protéines, carence en vitamine E menant à des anomalies de la musculature squelettique, variations pathologiques de la flore intestinale ou encore présence de parasites tels que *Trichospirura leptosoma*. Des désordres hématologiques, comme une anémie sévère avec inclusion de corps de Heinz, ont aussi été rapprochés de ce syndrome (30).

Il semble qu'il y ait actuellement quatre hypothèses étiologiques acceptées comme les plus probables: inadaptation du régime alimentaire menant à des déséquilibres nutritionnels (liés à un défaut d'apport de protéines ou à des antigènes alimentaires), malabsorption (y compris due à une insuffisance pancréatique liée à la présence de *Trichospirura leptosoma*), pathologies infectieuses (dus notamment à *Campylobacter* spp.) et des désordres comportementaux liés à une mauvaise adaptation à la captivité (19).

Il nous semble important de préciser ici certains points concernant la définition du WMS. Dans une étude de 7 ans menée par M.J. Tucker, des individus présentant une atrophie gastro-intestinale étaient atteints d'un syndrome de dépérissement avec perte de poids progressive sur plus de six mois. Ils ne présentaient toutefois pas de signes d'entérite, ni de diarrhée, et la perte de poids n'est pas apparue chez des individus de moins de 4 ans. La colonie destinée à la reproduction n'a pas été atteinte par ce syndrome. Ce dernier a été accompagné de divers changements pathologiques tels que pancréatite, atrophie des glandes salivaires et des gonades, hémosidérose, stéatose hépatique et ostéoporose, alors que les investigations hématologiques n'ont pas montré d'anémie significative. Dans ce cas, il semble possible que la faible consommation de la ration alimentaire, et ce malgré des changements de distribution et de composition, ait mené progressivement à une carence protéique dont les signes pathognomoniques apparaissent chez ces individus (34). Nous sommes donc ici clairement en présence d'un cas de syndrome de dépérissement dont l'étiologie peut être une carence alimentaire. Il convient donc de préciser le cadre dans lequel le terme WMS peut être appliqué et il semble que, dans de tels cas, l'étiologie est clairement définie. Il ne s'agit pas d'un syndrome de dépérissement dont l'étiologie est mal connue et qui soit notamment réfractaire aux traitements, mais uniquement d'un cas de carence alimentaire dû à une mauvaise adaptation de la ration. On peut citer comme autre cas semblable une relation parfois établie entre le WMS et une infestation parasitaire à

Trichospirura leptosoma (3, 26). Il reste donc à définir dans quelle mesure ces cas concernent réellement des individus atteints de WMS, ou s'il s'agit au contraire de cas de parasitoses provoquant (entre autres) un dépérissement de l'animal atteint. Le caractère épizootique avec parfois infestation particulièrement massive rapporté par certains auteurs (3) peut d'ailleurs faire pencher nettement pour la deuxième proposition.

Il semblerait que le WMS soit lié dans certains cas à une prédisposition génétique, car touchant plus favorablement une lignée particulière (15), bien qu'il n'y ait apparemment pas de preuve de l'hérédité de ce syndrome (24). Les jumeaux ne semblent toutefois pas être affectés de la même manière et il n'y aurait pas non plus de sex-ratio évident (32). La relation avec un facteur génétique précis ne semble pas encore facilement identifiable, tout comme le caractère héréditaire de ce syndrome demeure flou, mais l'existence de facteurs prédisposants pourrait expliquer au moins en partie les difficultés rencontrées pour mettre en évidence un facteur déclenchant précis.

Le WMS est donc un syndrome dont l'étiologie est mal connue, voire contestée. Pour notre part, il nous a semblé que les hypothèses relatives à des problèmes liés à l'alimentation pouvaient s'avérer plus appropriées que d'autres et c'est dans cette optique que nous avons mené des investigations visant à préciser la similarité qui semble se dégager entre le WMS et une pathologie humaine : la Maladie Cœliaque.

3. Traitements.

Dans le cas d'une pathologie dont l'étiologie est mal cernée, les traitements sont la plupart du temps empiriques et visent principalement à traiter les symptômes observés ou, dans des cas plus rares, des étiologies hypothétiques afin, entre autre, d'essayer de déterminer leur pertinence. Ainsi, les traitements préconisés lors de WMS consistent en une alimentation riche en protéines et une modification des conditions de détention et d'alimentation. On peut obtenir une amélioration en apportant aux animaux des supports plus variés dans leurs cages afin de leur permettre de mieux accéder au volume de leur milieu, tout en fractionnant la ration tout au long de la journée et en la distribuant grâce à des enrichissements du milieu (des branchages troués par exemple). L'amélioration de l'alimentations peut consister en une modification des aliments vers des produits plus appropriés aux espèces concernées, par exemple une proportion plus importante d'insectes ou de poussins pour les Tamarins et de pâtes imitant les exsudats végétaux pour les ouistitis pygmées ou autres espèces gumivores (27).

Divers traitements médicaux ont été tentés lors d'apparition du WMS, mais la plupart du temps sans résultat probant. On peut trouver diverses supplémentsations vitaminiques, antibiothérapies, changements alimentaires, notamment vers une augmentation de la proportion de protéines comme on l'a vu précédemment (15), voire une supplémentation en zinc (14). Les améliorations parfois obtenues sont malheureusement souvent suivies de rechutes plus ou moins proches et graves (15, 30). Le traitement de la diarrhée a aussi été entrepris, mais il ne présente qu'un effet très temporaire, les signes réapparaissant la plupart du temps dès l'arrêt du traitement (30). L'évolution est parfois inversée par un apport augmenté de protéines dans la ration ou par injections de vitamine E et sélénium (13) même si, comme on l'a vu précédemment, l'efficacité de ces dernières n'a pas été objectivée d'un point de vue sérologique.

Le traitement symptomatique est donc la règle dans la grande majorité des cas. Certains tentent tout de même de nouvelles approches, notamment en modifiant de façon définitive l'alimentation, par exemple en éliminant le gluten de celle-ci.

II. La Maladie Cœliaque : comparaison avec le Syndrome de dépérissement du ouistiti.

A. Etiologie, clinique et traitement de la Maladie Cœliaque.

1. Les maladies auto-immunes.

La maladie cœliaque peut être classée dans le groupe des maladies auto-immunes. Des agents non infectieux tels la gliadine ou certains médicaments peuvent déclencher des réactions auto-immunes. Dans le cas de la maladie cœliaque, la gliadine est en effet l'agent étiologique incriminé. Cette protéine est un substrat pour la transglutaminase, enzyme présente dans de nombreuses cellules, et c'est le complexe formé par ces protéines qui induit la réaction des anticorps contre la gliadine et la transglutaminase (7).

On peut définir les maladies auto-immunes comme étant des syndromes causés par l'activation de lymphocytes de type T (LT) ou B (LB), ou les deux à la fois, en l'absence d'une quelconque infection ou autre cause normale. Elles peuvent être classées dans deux principales catégories : soit la déficience est généralisée à tous les lymphocytes, soit il s'agit

d'un trouble relatif à une réaction aberrante vis-à-vis d'un antigène particulier, la distinction étant souvent très difficile à établir entre ces deux cas (7). Les réactions auto-immunes de faible ampleur sont pourtant physiologiques et même nécessaires pour une activité immunitaire normale (7), ainsi que pour le maintien de l'homéostasie. Ici, la pathologie résulte de l'inadaptation de la réponse immunitaire par rapport à un stimulus qui ne déclenche normalement pas d'activation des cellules immunitaires.

Les réactions auto-immunes peuvent causer des dommages tissulaires selon plusieurs modalités, que ce soit par l'action des LT ou par celle des auto-anticorps. Les mécanismes peuvent être du type cytolytique, phagocytaire ou autres (7). L'origine de tels phénomènes pathologiques est complexe, mais le facteur génétique est toutefois clairement impliqué dans les mécanismes prédisposant à l'apparition d'une maladie auto-immune. Les facteurs environnementaux semblent, quant à eux, jouer un rôle déclenchant pour ces phénomènes, comme l'a montré l'étude de populations génétiquement similaires vivant dans des conditions différentes (7). Le déclenchement des maladies auto-immunes peut être provoqué entre autres par des médicaments ou la gliadine, comme on l'a dit précédemment, mais certains antigènes microbiens peuvent aussi potentiellement être à l'origine de l'activation d'une réponse immunitaire incontrôlée par le biais de leur mimétisme moléculaire, de l'activation polyclonale, ou du rejet d'antigènes antérieurement séquestrés (7, 25). L'évolution des maladies auto-immunes peut se faire par dissémination des épitopes par les LB ou LT, ce qui peut mener à la diversification des cellules participant au processus et au passage à un état chronique. Dans le cas où les LB se lient et réagissent contre un complexe protéique, ils peuvent alors présenter chaque protéine individuellement aux LT naïfs, provoquant une cascade d'activation qui mène à une augmentation du nombre de LB auto-réactifs, et du nombre d'épitopes qu'ils vont présenter. Dès lors, la nature de l'antigène responsable de l'initiation de la cascade ne peut plus être mise en évidence (7). Le facteur déclenchant demeure ainsi inconnu pour la plupart des maladies auto-immunes (7) et les maladies auto-immunes sont encore pour la plupart mal comprises en médecine humaine (7).

2. Clinique et épidémiologie de la Maladie Cœliaque.

Historiquement, les références à la Maladie Cœliaque (MC) datent du premier siècle avant notre ère. Le lien avec le gluten n'a toutefois été mis en évidence que durant les années 1940 : un pédiatre hollandais, Dicke, a observé que les enfants atteints de MC avaient montré une nette amélioration de leur état lors des restrictions alimentaires durant la Seconde Guerre

Mondiale, pour rechuter lorsque les approvisionnements en céréales reprirent après celle-ci (8).

La MC est caractérisée par une malabsorption résultant de dommages inflammatoires de la muqueuse de l'intestin grêle, liée à l'ingestion de gluten de blé ou de protéines similaires présentes dans le seigle et l'orge (5, 8). La symptomatologie de cette maladie peut être très variable (9). En effet, elle peut survenir à tous les âges, souvent entre six mois et deux ans et parfois plus tard à l'âge adulte, avec des expressions cliniques variables. La maladie se manifeste le plus souvent dans sa forme la plus typique, caractérisée par une diarrhée chronique avec malabsorption. Elle est souvent accompagnée d'un syndrome carenciel majeur (dénutrition profonde et amaigrissement) et de troubles du métabolisme phosphocalcique (arrêt de la croissance osseuse, rachitisme, crises tétaniques ou crampes isolées). Un nombre important de malades peut également présenter des formes asymptomatiques ou silencieuses. La maladie peut en effet survenir sans signes gastro-intestinaux, sous forme d'une cassure de la courbe de croissance, d'un retard pubertaire ou d'une anémie ferriprive (5).

Chez les enfants âgés de quatre à 24 mois, les signes cliniques généralement observés sont une croissance retardée, de la diarrhée avec distension abdominale (8, 20) et parfois des vomissements. Les individus atteints sont souvent pâles et oedémateux. On peut noter que l'apparition des symptômes est progressive et suit directement l'introduction des céréales dans l'alimentation. Ainsi, le gain de poids diminue progressivement avant une chute de poids avérée. Certains enfants sont sujets à de la constipation, même si la diarrhée est plus typique. Des individus présentant une MC sévère et non traitée peuvent être de carrure réduite avec des retards de puberté, des carences en fer et folates accompagnées d'anémie, et peuvent même souffrir de rachitisme (8). Les signes cliniques sont chez la plupart des patients un syndrome de malabsorption caractérisé par une perte de poids, une distension abdominale avec rétention, diarrhée, stéatorrhée et des résultats anormaux aux tests d'absorption (12). La diarrhée, qui est fréquente chez les individus atteints, est due à différents facteurs, comme une absorption diminuée de l'eau et du sel dans le duodénum et le jéjunum, une sécrétion d'eau et d'électrolytes par la muqueuse à la perméabilité altérée du jéjunum, ainsi que par le côlon, en raison de la présence d'acides gras non absorbés dans la lumière digestive (12).

D'autres signes peuvent être présents et sont même fréquemment observés, parmi lesquels des douleurs osseuses avec déminéralisation ou déformations, des troubles émotionnels, des pathologies nerveuses comme de l'ataxie et parfois une dermatite

herpétiforme (12). Cette manifestation est caractérisée par des lésions papulovésiculaires prurigineuses sur les bras, les jambes, les fesses, le tronc, le cou et le cuir chevelu. Le diagnostic se fait dans ce cas par détection d'un dépôt anormal d'Immunoglobulines de type A (IgA) au niveau de la peau. Des biopsies duodénales mettent alors en évidence une entéropathie liée au gluten, d'intensité modérée. Les signes cutanés régressent en cas d'élimination du gluten de la ration alimentaire (8), tout comme les signes digestifs.

Les cas atypiques de MC sont souvent observés chez les enfants plus âgés ou adolescents qui ne présentent pas, pour la plupart, de signes patents de malabsorption. Ils ont alors souvent des douleurs abdominales récurrentes, accompagnées d'hypertransaminasémie, de stomatite ou d'aphtes récurrents, de douleurs articulaires, de défauts de l'émail des dents. Ils peuvent présenter des troubles comportementaux tels que dépression, irritabilité, et peuvent avoir un niveau scolaire faible (8).

Le profil clinique de la maladie cœliaque a ainsi changé au cours de la dernière décennie, avec la mise en évidence d'une prévalence élevée de la maladie liée à l'existence de formes peu symptomatiques avec des manifestations atypiques non digestives. Le dépistage de ces formes pourrait se justifier par la prévention du lymphome intestinal dont le risque est faible mais également par la prévention de l'ostéopénie ou de maladie auto-immune associée à la maladie cœliaque (25).

La MC est aussi de plus en plus diagnostiquée chez les adultes, 20 pour cent des cas concernant des individus de plus de 60 ans. Certains patients sont petits ou ont des symptômes datant de l'enfance. Certains n'ont toutefois aucun historique symptomatique, ce qui laisse croire que la MC peut se déclarer à l'âge adulte. Les signes cliniques peuvent alors être une diarrhée épisodique ou nocturne, de la flatulence ou une perte de poids. L'entéropathie observée dans ces cas résulte souvent d'une intolérance au lactose. La stéatorrhée, associée à une entéropathie sévère et extensive, est souvent absente chez les patients chez qui les modifications fonctionnelles sont limitées à la portion la plus proximale de l'intestin grêle. Lassitude et malaises sont fréquents, même en l'absence d'anémie. Une stomatite aphteuse peut être l'unique symptôme présenté (8). 50 pour cent des adultes atteints ne présentent pas de diarrhée clinique significative et l'anémie liée à une carence en fer est actuellement la présentation clinique la plus fréquente chez les adultes atteints de MC. D'autres modifications moins fréquentes peuvent être mises en évidence par des examens de laboratoire, notamment un déficit en vitamine D menant à de l'hypocalcémie entre autres (8). Certains signes extra-intestinaux sont de plus en plus mis en évidence chez les patients atteints : fractures, infertilité, syndromes psychiatriques et diverses atteintes neurologiques

(8). On peut aussi noter que les pathologies auto-immunes sont plus fréquentes chez les individus atteints de MC (8).

La prévalence de la MC est très variable d'un pays à l'autre, pour des raisons encore mal déterminées. Elle est de 1 pour 100 et 1 pour 300 en Europe et aux Etats-Unis respectivement, et de 1 pour 125 à 1 pour 300 en Irlande.

En France, elle est largement sous-diagnostiquée. Elle survient essentiellement chez les sujets de race blanche et exceptionnellement chez les noirs d'origine africaine, les Chinois et les Japonais. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes (8, 25). Ce sex-ratio s'atténue actuellement avec l'augmentation du taux de diagnostic des formes cliniquement asymptomatiques (25). Jusqu'à très récemment, la MC semblait avoir une faible prévalence aux Etats-Unis, de l'ordre de 1 cas pour 3000 individus, mais des tests sérologiques précis ont montré qu'il s'agit en fait d'une maladie assez répandue. Elle a une incidence de l'ordre de 1 pour 120 à 1 pour 300, en Europe et en Amérique du Nord (8), alors que d'autres sources indiquent une prévalence de 1 pour 300 à 2 pour 1000 (5). La prévalence vraie de la MC est toutefois difficile à établir car les sujets atteints peuvent présenter des signes cliniques atypiques, voire aucun signe (5, 8). La prévalence la plus élevée se retrouve donc en Europe de l'ouest et là où les Européens ont émigré, soit principalement en Amérique du Nord et en Australie (8). La maladie cœliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans après l'introduction du gluten alimentaire, soit à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les formes à révélation tardive (après 65 ans) ne sont cependant pas exceptionnelles (25).

Les manifestations de la Maladie Cœliaque peuvent se classer selon deux grands thèmes principaux: les formes classiques et les formes atypiques ou pauci-symptomatiques. Elles sont résumées ci-dessous et page suivante, d'après (25).

Formes classiques *Ces formes typiques représentent moins de 20 % des patients atteints de maladie cœliaque.*

Les signes les plus fréquents sont:

- une asthénie,
- des douleurs abdominales et une diarrhée de type malabsorption avec stéatorrhée, amaigrissement et dénutrition.

Les anomalies biologiques sont des signes indirects de malabsorption du grêle :

- anémie associée à une carence en fer, folates, vitamine B12 ou facteurs II, VII et X.
- hypoprotidémie avec hypo-albuminémie
- hypocalcémie, hypomagnésémie et hypozincémie

Formes atypiques ou pauci-symptomatiques *Ce sont les formes les plus fréquentes observées chez l'adulte. Leur caractère pauci-symptomatique entraîne souvent un retard au diagnostic.*

- Une anémie ferriprive, voire une hyposidérémie isolée,
- une aphtose buccale récidivante,
- des troubles menstruels tels qu'une aménorrhée primaire ou secondaire ou une stérilité,
- des avortements à répétition,
- une hypotrophie fœtale,
- une épilepsie ou une ataxie,
- des douleurs osseuses ou des arthrites périphériques inexplicables,
- une ostéoporose idiopathique associée ou non à des fractures,
- une augmentation inexplicée des transaminases.

Les manifestations extra-intestinales et les associations morbides les plus fréquemment observées lors de Maladie Cœliaque sont décrites dans le Tableau 5 et le Tableau 6 suivants, d'après (25).

Tableau 5 : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque.

Manifestations	Signes cliniques	Physiopathogénie
Cutanéomuqueuses	Alopécie	carence en fer
	Aphtose buccale récidivante	Inconnue
	Purpura	Inconnue
	Hippocratisme digital	Inconnue
Génitales	Dysménorrhée primaire ou secondaire	Inconnue
	Puberté tardive, ménopause précoce	Inconnue
	Infertilité	Inconnue
	Fausse couche	Inconnue
Neuromusculaires	Crampes, tétanie	Hypocalcémie, hypomagnésémie
	Atrophie musculaire	Dénutrition
	Ataxie	Inconnue, déficit en vitamine E ?
	Atteinte périphérique	Déficit en vitamines, autres ?
	Épilepsie, calcifications cérébrales	Inconnue
Ostéo-articulaires	Douleurs osseuses	Déficit en calcium et vitamine D
	Fracture spontanée	Ostéoporose, ostéomalacie
	Arthrite	Inconnue

Tableau 6 : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte.

Dermatite herpétiforme
Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdie
Cirrhose biliaire primitive (++) et cholangite sclérosante (+/-)
Déficit en immunoglobulines A (IgA)
Néphropathie à IgA
Trisomie 21
Maladie de Crohn et rectocolite-ulcéro-hémorragique.
Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux diffus, syndrome de Sjögren
Atopie et asthme, maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux
Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques
Epilepsie (avec calcifications cérébrales)
Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immun

3. Etiologie et génétique de la Maladie Cœliaque.

Chez les humains atteints, les gliadines du blé et des protéines proches présentes dans d'autres céréales sont l'agent étiologique de la MC. Les protéines incriminées dans cette maladie auto-immune assez commune sont les gliadines, les hordénines et les sécalines (20) présentes respectivement dans le blé, l'orge et le seigle. Elles provoquent des dégâts au niveau de la muqueuse intestinale, de la diarrhée, des niveaux augmentés d'Anticorps (Ac) anti-gliadine et d'Ac anti-endomysium, ce qui est souvent accompagné d'une augmentation des immuns-complexes circulants (31).

Les gliadines sont parfois assimilées au gluten. Au sens strict du terme, le gluten est la masse protéique élastique restante après extraction de l'amidon du blé. L'industrie agroalimentaire a étendu abusivement l'utilisation de ce terme pour dénommer les protéines des différentes céréales et en particulier du maïs (« gluten de maïs »), qui ne présente aucune

toxicité pour le patient atteint de MC (25). Les composants toxiques dans la maladie cœliaque sont certaines prolamines présentes en quantités importantes dans le blé et ses différentes variétés moins utilisées, comme le triticale, hybride synthétique de blé et de seigle, l'épeautre ou le kamut où les prolamines sont des alpha-gliadines, l'orge où les prolamines sont des hordénines et le seigle où les prolamines sont des sécalines (25). La toxicité de l'avoine dont les prolamines sont des avénines est actuellement remise en cause. Cette céréale semble pouvoir être utilisée chez les patients cœliaques sans induire de lésions intestinales (25). Chez les patients atteints de MC, un apport aussi faible que 100 mg de gliadine par jour semble être suffisant pour provoquer l'apparition d'effets toxiques au niveau de l'intestin grêle (31).

La MC est due à une réaction immune inappropriée impliquant les cellules de type T, dirigée contre le gluten présent dans l'alimentation, chez des individus présentant une prédisposition génétique (8). Il semble que les LT CD4+ interviennent dans le processus pathologique de la MC (20). Certaines protéines capables de résister à la digestion par les sucs gastriques et les enzymes intestinales pourraient être à l'origine des réactions immunologiques des patients atteints de MC (20). Des études récentes tendent à montrer que la sur-régulation de la zonuline (un peptide intestinal intervenant dans la régulation des jonctions serrées) induite par le gluten soit responsable au moins en partie de l'augmentation anormale de la perméabilité intestinale, caractéristique des phases précoces de la MC et par conséquent du passage anormal du gluten vers la lamina propria (9). Le peptide passant la barrière intestinale est alors déamidé par la transglutaminase tissulaire, puis reconnu par certaines cellules présentant les antigènes aux cellules immunitaires (9, 20). Le déclenchement des réactions immunitaires est normalement évité par la présence de jonctions intercellulaires serrées qui limitent le passage des macromolécules à travers la barrière intestinale (9). La réaction immunitaire induite est alors hautement spécifique, ce qui en fait un cas particulier de maladie auto-immune, en plus du fait que les facteurs environnementaux (le gluten) sont connus (9). Le traitement par éviction du gluten résulte de ces connaissances (9). Cette intolérance est d'origine dysimmunitaire, sans que l'on puisse parler de véritable allergie alimentaire : il ne s'agit pas d'aucun des quatre types classiques de réactions d'hypersensibilité (25).

La MC est donc une maladie auto-immune due à l'ingestion de gluten chez des personnes prédisposées génétiquement et qui s'auto-entretient en cas d'ingestion de gluten (9). Les principaux facteurs de prédisposition génétique sont apparemment les gènes HLA de classe II DQA et DQB, localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (12, 20).

L'existence d'une prédisposition génétique a été fortement soupçonnée devant la constatation d'une agrégation familiale de la maladie et par les études de concordance entre jumeaux. La fréquence de la maladie chez les apparentés de premier degré de sujets atteints est de 10 pour cent (5, 25), et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70 à 90 pour cent comparé à un taux de 10 à 30 pour cent chez les jumeaux dizygotes. Cette concordance imparfaite entre jumeaux monozygotes ou germains identiques pour les antigènes HLA permet de considérer que d'autres facteurs tant génétiques qu'environnementaux interviennent dans l'étiopathogénie de la maladie (5). Du point de vue génétique, la maladie cœliaque est en effet une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque génétique ou les gènes de prédisposition ne sont pas délétères comme les mutations des gènes responsables des maladies monogéniques. Il s'agit plutôt d'allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de maladie chez certains individus. Chaque facteur pris isolément peut être fréquent dans la population générale et c'est la combinaison de certains d'entre eux et de leur interaction avec les facteurs environnementaux qui induira le processus pathogène (5). Il est difficile de mettre en évidence des facteurs de risque génétique dans une maladie multifactorielle, même si l'on connaît l'un des facteurs du milieu environnemental (le gluten) et l'une des composantes génétiques de prédisposition (la composante HLA). Notons que, parmi les maladies auto-immunes, la maladie cœliaque est celle pour laquelle les molécules HLA impliquées sont les mieux connues et pour laquelle les individus à risque sont les plus clairement « délimités » (5). La concordance entre les facteurs génétiques et environnementaux mène aux dommages intestinaux caractéristiques de la MC (9).

En dehors de ces prédispositions génétiques, d'autres facteurs probablement infectieux, viraux et/ou bactériens encore mal connus interviennent dans le déclenchement de la maladie. L'hypothèse selon laquelle des facteurs environnementaux sont nécessaire à la pathogénèse de la MC sont appuyés par la proposition d'un rôle joué par un adénovirus de type 12 (12), mais la responsabilité de cet adénovirus, bien que fortement suspectée, n'a pas encore été confirmée. D'autres facteurs pourraient aussi intervenir, comme une introduction trop précoce du gluten dans le régime alimentaire (25).

4. Dépistage de la Maladie Cœliaque.

Chez les personnes sensibles, l'ingestion des protéines pathogènes entraîne une infiltration de la muqueuse intestinale par des lymphocytes CD8+ intraépithéliaux et de lymphocytes CD4+ de la lamina propria, et à terme une hyperplasie des cryptes et une

atrophie villositaire (20). Les anticorps impliqués dans les réactions immunitaires de la MC incluent les Immunoglobulines de type A (IgA) (31). Le diagnostic de la MC peut donc se faire par deux méthodes : l'histologie, afin de dépister des modifications structurelles de la muqueuse intestinale, et la sérologie, visant à mettre en évidence la présence d'IgA anti-endomysium par immunofluorescence indirecte, utilisant des sections de cordons ombilicaux humains ou du muscle lisse oesophagien de singe. La sensibilité et la spécificité de ces tests sérologiques sont respectivement de 85 à 98 pour cent et 97 à 100 pour cent. Récemment, des travaux ont identifié la transglutaminase tissulaire comme étant l'autoantigène des Ac anti-endomysium, et ont suggéré un rôle de celle-ci dans la physiopathologie de la maladie (5). Lorsque la présence d'Ac anti-endomysium et anti-transglutaminase est recherchée, la présence de faux positifs est rare, mais on note que les faux négatifs peuvent arriver, notamment chez les enfants de moins de deux ans, et principalement lorsqu'ils sont déficients en IgA (8). Des examens biologiques recherchant la présence d'anticorps anti-gliadine et anti-endomysium sont également effectués pour le dépistage de la maladie(5).

Les tests concernant les IgA ou IgG antigliadine ont une sensibilité modérée et sont beaucoup moins spécifiques que les tests concernant les IgA anti-endomysium. Il arrive alors souvent que des patients présentant une inflammation gastro-intestinale soient positifs, sans relation avec la MC. La valeur prédictive des tests portant sur les Ac antigliadine (AGA) est donc faible, mais ces Ac demeurent les marqueurs sérologiques les plus utilisés chez les enfants de moins de 2 ans montrant des signes cliniques (8). Les tests concernant les IgG antigliadine sont utiles chez les 2 à 10 pour cent d'individus atteints de MC et étant simultanément déficients en IgA (8). Environ 90 pour cent des patients présentant une MC non traitée, et de nombreux individus asymptomatiques, ont des IgA et/ou IgG antigliadine (12). La détection combinée des anticorps antigliadine, antiendomysium et antiréticuline présente la sensibilité et la spécificité maximale pour le dépistage de la MC (12). Les IgA antigliadine sont aussi utiles pour effectuer un suivi du régime d'éviction, dans la mesure où elles sont faciles à quantifier. Leur niveau ainsi que celui des anticorps anti-transglutaminase devient indétectable dans les trois à six mois suivant l'élimination du gluten de la ration (8).

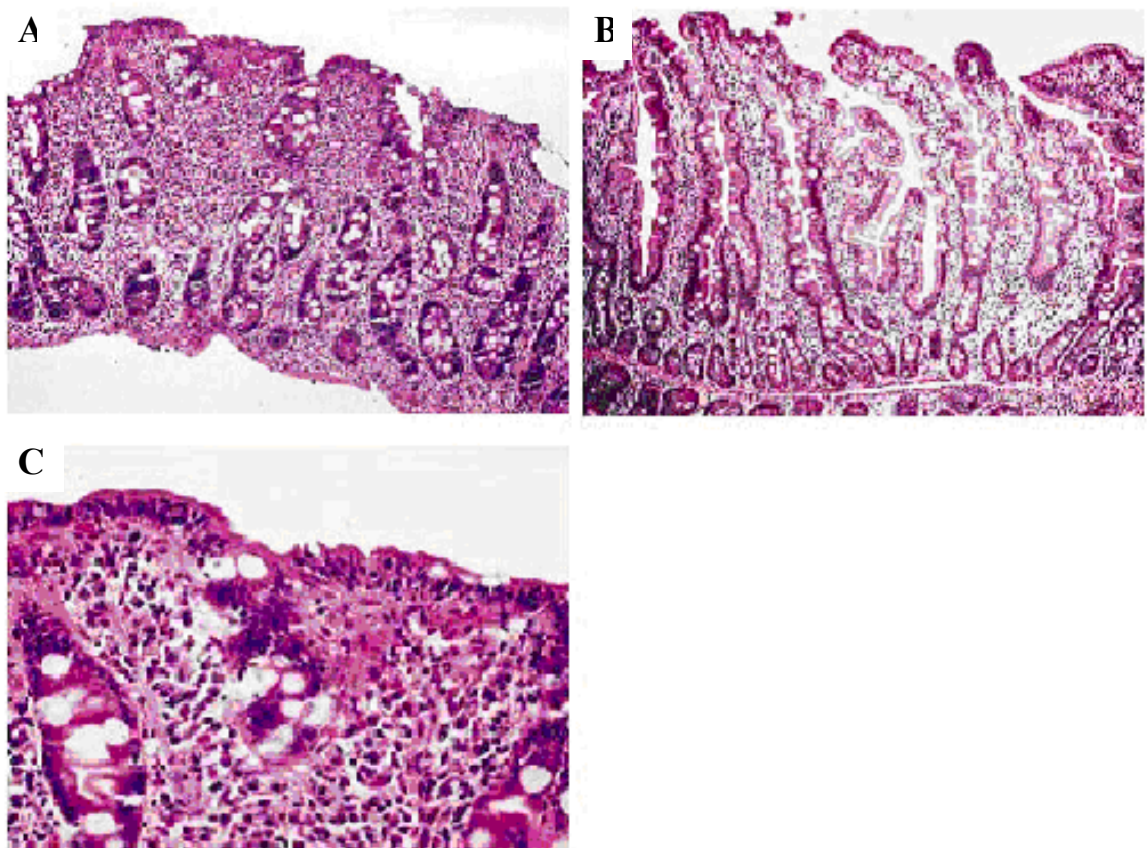
L'étude histologique de la muqueuse intestinale est l'examen clé du diagnostic de la maladie (5). La biopsie duodénale est la méthode diagnostique standard pour la MC. L'endoscopie par voie haute est la méthode la plus appropriée pour effectuer ces biopsies (8). La MC se caractérise par une structure anormale de l'intestin grêle (12). Les lésions classiques observées lors de MC sont des changements architecturaux de la muqueuse dans le sens d'une abrasion marquée, avec disparition des villosités et hyperplasie des cryptes.

Parallèlement, on observe histologiquement une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux et des plasmocytes dans la lamina propria. Les biopsies jéjunales de patients atteints de MC montrent que ces lésions sont en effet caractéristiques de la Maladie Cœliaque (8, 12).

La sévérité et l'extension des signes histologiques de la MC varient énormément : les individus présentant des modifications modérées, focales et localisées à la portion proximale de l'intestin grêle semblent avoir des symptômes plus réduits et moins de problèmes de malabsorption que les patients présentant une entéropathie sévère et extensive (8).

La Figure 4 représente les observations histologiques faites sur les biopsies de patients atteints de MC et un individu sain.

Figure 4 : prélèvements sur deux patients atteints de MC (A, B) et un individu sain (C), (coloration hématoxyline et éosine, grossissement x100), d'après 8.



La partie A représente une biopsie duodénale d'un patient atteint de MC non traité, on peut observer une surface lisse, une entérite sévère, une hyperplasie des cryptes, une infiltration extensive de la lamina propria et de l'épithélium par des cellules inflammatoires. Sur la partie B, les cellules épithéliales d'un patient atteint de MC et non traité sont cubiques et vacuolisées, et infiltrées par de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux et des cellules plasmiques. Sur la partie C, on voit des villosités de grande taille, des cryptes plutôt réduites et une infiltration modérée de la lamina propria et des cellules épithéliales par des lymphocytes et des cellules plasmiques, il s'agit d'un prélèvement sur un individu sain.

D'autres examens peuvent être menés dans certains cas, comme divers tests hématologiques, des tests d'absorption intestinale, de l'imagerie intestinale(8), mais ces tests montrent une utilité plus réduite que l'histologie et la sérologie.

Le recours aux différents tests de dépistage est déterminé par leur valeur en fonction de chaque cas en médecine humaine. Aussi, lors d'une suspicion modérée, il est recommandé d'effectuer à la fois une sérologie pour détecter les anticorps anti-endomysium et une biopsie duodénale (8).

Les tests de réintroduction du gluten dans l'alimentation, avec une biopsie de contrôle, sont limités aux cas répondant de façon atypique ou imparfaite au régime d'éviction et pour lesquels le diagnostic de MC demeure douteux (8).

Le diagnostic de maladie cœliaque est souvent facile si les signes cliniques digestifs sont présents mais peut être beaucoup plus difficile en cas de manifestations extra-digestives. (25). Trois critères devraient donc être mis en évidence pour un diagnostic de certitude de MC : malabsorption, biopsie jéjunale montrant des villosités réduites et des modifications de la surface de l'épithélium, ainsi que des améliorations cliniques, biochimiques et histologiques après l'institution d'un régime sans gluten (12).

Lorsqu'un patient est atteint de MC, sa prise en charge nécessite notamment de déterminer l'ampleur de l'atteinte de son état et certaines investigations sont alors recommandées, notamment afin de déterminer le meilleur traitement à mettre en place. Les tests complémentaires les plus courants sont indiqués dans le Tableau 7 visible page suivante, d'après 25.

Tableau 7 : Bilan à réaliser chez un malade atteint de maladie cœliaque.

Une fois le diagnostic de maladie cœliaque posé, un certain nombre d'examens complémentaires peuvent être demandés pour dépister d'éventuelles complications.

Liste des examens à demander après confirmation du diagnostic

- NFS, dosage du fer sérique, des folates, de la vitamine B12, du TP
- Mesure du bilan hépatique (recherche d'une hépatopathie associée)
- Calcémie et magnésémie
- Dosage pondéral des immunoglobulines (pour rechercher un déficit en IgA présent dans 2 à 3 % des cas)
- Ostéodensitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique (recherche d'une ostéopénie)
- Les tests d'absorption tels que le D-xylose ou la mesure de la stéatorrhée sont rarement nécessaires
- Un transit du grêle, une coloscopie ou un scanner abdominal ne se justifient pas lors du bilan initial.

5. Traitement de la Maladie Cœliaque.

Chez les patients atteints, un régime exempt de gluten diminue souvent les taux d'anticorps et de complexes immuns circulants, tout en réduisant la protéinurie et l'hématurie (31). Des rémissions cliniques et des améliorations des signes histologiques sont aussi observées après adoption d'un tel régime alimentaire. Les troubles réapparaissent suite à la réintroduction du gluten dans la ration (8). Le régime sans gluten constitue donc la thérapie de base de la maladie. C'est un régime astreignant car le gluten est présent dans de nombreux aliments : pain, biscottes, pâtisseries, pâtes alimentaires, couscous, chapelure par exemple, et son application peut être problématique dans certains cas, notamment lors du traitement d'enfants. Son principe repose effectivement sur la suppression totale et définitive des aliments à base de blé (froment, épeautre, kamut), de seigle et d'orge (25). Il est suivi d'une amélioration rapide des symptômes avec disparition des lésions histologiques et des anticorps impliqués dans la pathogenèse de la MC. Il permet aussi de diminuer les risques de complications (cancers de l'œsophage, lymphomes intestinaux) (5). L'efficacité et le suivi du régime sans gluten peuvent être appréciés par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des

anticorps spécifiques après 12 mois de régime (25). On peut en effet remédier au renouvellement accéléré de l'épithélium lésé par une telle alimentation (12). Cette élimination du gluten doit être préconisée à vie, en particulier chez l'adulte, car elle prévient en partie le risque de complications lymphomateuses et osseuses. Une supplémentation en fer, folates, calcium et en vitamine D est souvent nécessaire durant la phase initiale du traitement (25).

La possibilité d'utiliser des endopeptidases bactériennes pour fractionner le peptide résistant à la digestion et responsable de la pathogénie de la maladie pourrait présenter une alternative au régime d'éviction du gluten, mais des tests cliniques probants doivent être menés pour déterminer l'efficacité et la viabilité d'un tel traitement (20).

B. Relations avec le syndrome de dépérissement.

La relation entre la Maladie Cœliaque observée chez l'être humain et la Maladie du Dépérissement du Ouistiti est tout d'abord clinique. En effet, il s'agit de deux pathologies qui provoquent des signes cliniques assez proches, comme on l'a vu dans leurs descriptions. Les signes digestifs sont prépondérants, avec une diarrhée fréquente liée à une perte de poids et à des conséquences physiologiques diverses. De plus, les trouvailles d'autopsie les plus fréquentes chez les ouistitis ayant montré une perte de poids sont des entérites, colites, néoplasies du TD ainsi que des néphrites interstitielles (30). La place occupée par les modifications fonctionnelles du tube digestif est donc importante dans les pathologies d'amaigrissement des ouistitis. En 1982, lors d'une étude rétrospective sur 162 cas de dépérissement de ouistitis, les lésions observées lors de colite chronique, qui faisait partie des principales entités pathologiques observées, consistaient en abcès des cryptes, infiltrations mononucléaire et lymphoplasmocytaire de la lamina propria, présence de cellules épithéliales atypiques, et hyperplasie lymphoïde. La cause de ces colites chroniques n'a pas alors été identifiée (4).

Lors d'une autre étude, l'observation histologique des prélèvements de 18 ouistitis morts du WMS a montré une entérite diffuse caractérisée par une atrophie ou même une perte totale des villosités, une hyperplasie des cryptes et une infiltration lymphocytaire modérée à marquée, avec présence de cellules plasmatiques et de macrophages dans la *lamina propria*. Les autres signes observés chez les individus étudiés (signes cliniques, observations, résultats d'analyses de laboratoire) semblent montrer que le WMS est un

processus de malabsorption dû à une réduction de la surface d'absorption de l'intestin grêle. La relation entre les changements pathologiques, principalement d'ordre histologique, observés dans cette étude de cas de WMS et ceux présents chez les humains atteints de MC est assez évidente pour suggérer une pathogénie similaire (19).

On peut aussi noter que les gliadines semblent être absentes du régime alimentaire naturel des callithricidés, alors que les aliments commerciaux comportent très souvent des céréales comme matières premières (31), ce qui pourrait expliquer en partie la sensibilité importante de ces animaux à cette substance d'un point de vue phylogénétique.

C. Traitements des deux maladies.

Le traitement de référence consiste en une élimination du gluten de l'alimentation des patients atteints de MC (8, 20). Ce traitement par régime d'éviction du gluten entraîne un surcoût de l'alimentation et peut être handicapant socialement, notamment en ce qui concerne les enfants et les adolescents. Il n'est donc mis en place que lorsque le diagnostic est certain. Un traitement empirique d'éviction du gluten est déconseillé, en raison aussi de réponses souvent équivoques et de la limitation future des tests envisageables chez de tels patients pour dépister la MC (8). Le suivi d'un tel régime est très difficile et nécessite une volonté et une attention importante de la part du patient, ainsi que le recours fréquent à un diététicien (8). Récemment, un régime sans gluten a aussi eu des effets bénéfiques lors de cas de WMS (31). L'application d'un tel régime aux ouistitis peut paraître plus aisée que chez l'être humain. Il est toutefois difficile d'apporter ce type d'alimentation à des animaux en captivité, car la plupart des aliments complets disponibles ont pour ingrédients de base des céréales contenant du gluten. Certains industriels ont récemment mis au point des aliments destinés aux primates du nouveau monde exempts de gluten, mais leur élaboration a nécessité de nombreuses mises au point, surtout concernant leur appétence. En effet, les premières versions de certaines préparations présentaient une odeur très forte de poisson ou de banane. Un changement d'alimentation, pour adopter une ration exempte de gluten, a été appliqué à quelques cas de WMS, avec comme critère d'application la perte de poids ou un retard par rapport aux moyennes devant être observées en fonction de l'âge de l'individu. Les résultats ont montré des récupérations parfois spectaculaires (6). Toutefois, le manque d'éléments précis quant à cet essai, ainsi que la manière empirique avec laquelle il a été mené, limitent la crédibilité de ces informations, même si elles sont encourageantes pour la

suite. On peut noter toutefois que lors de cet essai, la ration sans gluten est abandonnée après environ 100 jours, apparemment sans récurrence (6), ce qui semble en contradiction très nette avec l'hypothèse de parallélisme entre WMS et MC. L'apport d'une ration plus appétente aux callithricidés et plus riche en protéines notamment semble pouvoir contrecarrer l'évolution du syndrome, en rétablissant un comportement alimentaire plus naturel et stable. La présence d'aliments appétents riches en protéines au moment du sevrage semble être particulièrement importante pour limiter l'impact du WMS dans les populations captives (32).

Lors d'un traitement mis en place chez des patients atteints de MC récemment diagnostiqués et montrant d'importants signes de malabsorption, il est conseillé de mettre en place un traitement d'appoint en prescrivant des apports multivitaminés pour corriger les carences en fer et folates. Les patients présentant de la stéatorrhée, de l'hypocalcémie ou un hyposplénisme, peuvent recevoir en même temps de façon prophylactique des antibiotiques avant tout test invasif. Parfois, une corticothérapie est nécessaire chez les patients pendant les crises aiguës de maladie coeliaque, caractérisées par une diarrhée sévère, de la déshydratation, une perte de poids, de l'acidose, de l'hypocalcémie et de l'hypoprotéinémie, ou lors des rares cas de chocs suivant la réintroduction de gluten dans les cas de tests dynamiques (8). Ces traitements mis en place chez l'être humain pourraient être appliqués aux ouistitis, de façon plus ou moins empirique, dans la mesure où la similarité entre ces deux pathologies est prise en compte lors de l'approche thérapeutique du WMS.

Il existe des cas de MC réfractaires au régime d'éviction du gluten, caractérisés par une entérite sévère ne régressant pas après une période de six mois d'éviction stricte du gluten. Le traitement nécessite alors l'administration d'immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, voire l'azathioprine ou la cyclosporine ; parfois une alimentation parentérale totale est nécessaire. L'évolution de tels cas vers un lymphome associé aux LT, après ulcération de la muqueuse et activation des nœuds lymphatiques, est fréquente (8). Dans le cas des ouistitis, il semble que de telles extrémités ne soient pas envisageables dans l'immédiat, principalement en raison du coût de ces traitements, et des difficultés rencontrées pour effectuer des tests probants et un dépistage assez précoce des complications éventuelles.

Une autre approche de traitement est possible. Des essais de traitements visant à induire une tolérance vis-à-vis d'antigènes spécifiques par exposition à ceux-ci a donné de bons résultats chez certains animaux, mais pas chez l'homme. Il semblerait qu'il soit nécessaire de mettre en place ce genre de traitement avant la dissémination des épitopes et le

passage à un état chronique de la pathologie, et certains cas dans lesquels des cellules mémoires de l'immunité entrent en jeu résisteraient à une induction de tolérance (7). Les implications du changement possible des épitopes cibles lors de l'évolution des réactions auto-immunes après le passage à un état chronique (comme décrit précédemment) a donc des conséquences particulièrement importantes pour ce qui est du traitement éventuel des pathologies auto-immunes par cette méthode innovante (7), et notamment du WMS par exemple, s'il s'avérait qu'il s'agit en effet d'un phénomène auto-immun. L'induction d'une tolérance vis-à-vis de certains antigènes, comme la gliadine par exemple, pourrait être insuffisante dans le cas d'un changement de l'épitope cible, et cela compliquerait par conséquent encore plus la mise en place d'un tel traitement. L'application de tels protocoles pour un traitement de routine du WMS semble utopique à l'heure actuelle, tant pour des raisons financières que pratiques. Le traitement des maladies auto-immunes nécessite donc la définition de la façon dont doit être appréhendée la pathologie pour déterminer le meilleur moyen de la traiter, avec l'espoir qu'une approche particulière puisse être efficace pour différentes maladies (7).

Le traitement de la MC est, comme on l'a vu, possible car l'agent étiologique de cette pathologie est clairement défini, même si quelques cas sont réfractaires à un régime d'éviction du gluten. Pour ce qui est du WMS, l'agent étiologique n'étant pas connu de façon certaine, il est très difficile de mettre en place un traitement sérieux et efficace. S'agissant probablement d'un syndrome complexe ayant des étiologies diverses, le WMS demeure problématique et son traitement empirique et symptomatique est actuellement la seule façon de l'aborder.

**Partie Expérimentale: Essais d'application du dépistage
de la Maladie Cœliaque au Syndrome de Dépérissement
du Ouistiti.**

I. Histologie.

A. Principes de l'étude.

Le WMS est considéré par la plupart des auteurs comme une pathologie d'origine digestive. Les modifications de l'état de l'animal vont d'une simple diarrhée intermittente à un état de dépérissement important, accompagné de carences diverses dues à une malabsorption directement liée à une détérioration de la muqueuse de l'intestin, que ce soit dans sa partie proximale ou distale.

Les modifications morphologiques intestinales observées lors d'examens anatomopathologiques des callithricidés atteints de WMS sont parfois assez proches de celles observées lors de biopsies chez des patients atteints de MC. Ainsi, l'infiltration lymphoplasmocytaire rapportée par différentes études, notamment lors de l'observation de colite chronique chez les ouistitis, semble montrer une grande variabilité du taux d'infiltration et du type de cellules impliquées dans celle-ci. Cela va d'une faible infiltration par des lymphocytes matures à une prolifération massive de lymphocytes matures et immatures. Il a aussi été observé de tels remaniements au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle, ce qui se rapproche encore plus de la MC (4). Ces infiltrations lymphoplasmocytaires sont en effet caractéristiques de la MC. L'atrophie des villosités intestinales, concomitante à une hyperplasie des cryptes, est, elle aussi, un critère de diagnostic important de la MC. On retrouve souvent ces modifications dans le cas de ouistitis morts du WMS.

Ces similarités nous ont poussés à effectuer des comparaisons entre les modifications de structure intestinale observées chez des individus de la famille des callithricidés décédés de WMS au Zoo de La Palmyre et les modifications observées sur des prélèvements effectués chez des patients atteints de MC. Pour ce faire, nous avons fait appel à des personnes spécialisées dans la MC, appartenant au Groupement d'Etude et de Recherche de la Maladie Coeliaque (GERMC).

B. Matériel et méthodes.

Les observations ont été effectuées sur 35 lames de préparation microscopique concernant neuf individus (huit ouistitis à toupets blancs, *Callithrix jacchus*, et un ouistiti de

Kühl, *Callithrix kuhli*). Les prélèvements ont été effectués lors de l'autopsie de ces individus, et immédiatement fixés dans une solution de formol à six pour cent. Les échantillons ont ensuite été inclus dans des blocs de paraffine par les laboratoires auxquels ils ont été envoyés pour analyse.

Le choix des individus s'est fait en plusieurs étapes, la première ayant bien-sûr été la sélection d'individus atteints de WMS. Les critères pris en compte pour ce premier tri ont été ciblés sur la clinique des individus, d'après les fiches commémoratives tenues par le Docteur Vétérinaire Thierry Petit, Vétérinaire au Zoo de La Palmyre depuis 1989, et les résultats d'examens anatomo-pathologiques effectués après l'autopsie des animaux. 25 individus semblaient à ce moment assez intéressants pour faire l'objet d'une étude histologique. Le second tri s'est effectué selon la disponibilité des prélèvements, qui ont dû être récupérés auprès des laboratoires ayant effectué les analyses demandées lors des autopsies, remontant pour certaines à 15 ans. Cette étape a éliminé certains individus qui auraient pu rentrer dans l'étude, mais dont les lames histologiques n'ont pu être retrouvées, leur nombre est toutefois très réduit (seuls les prélèvements de deux individus ont été introuvables). La dernière étape a consisté en un tri des lames et des blocs de paraffine contenant les prélèvements d'organes des individus sélectionnés, afin de déterminer lesquels incluaient des échantillons de tube digestif, et plus précisément d'intestins. 5 individus ont alors été écartés car les prélèvements dont nous disposons ne contenaient pas d'intestin. Un tri supplémentaire a été effectué afin de limiter la charge de travail procurée aux personnes destinées à faire les observations. Ainsi, neuf individus ont été sélectionnés comme étant les plus prometteurs, car présentant une clinique de WMS et le plus souvent des observations histologiques pouvant faire penser à la MC. De plus, la disponibilité de prélèvements sérologiques de ces mêmes individus a été prise en compte pour permettre le croisement des résultats de cette première partie expérimentale avec ceux de la seconde. Trois individus correspondant à ces critères ont été inclus d'office dans l'étude, cas numéros trois, six et huit. Le cas numéro six n'a pas présenté de signes cliniques pouvant se rapprocher de façon évidente du WMS mais ses lésions anatomo-pathologiques étaient particulièrement proches de ceux présents chez des patients atteints de MC. La prédominance des ouistitis à toupets blancs dans cette étude est due à la disponibilité des prélèvements, en raison de la plus grande proportion d'individus atteints de WMS dans cette espèce, mais aussi du nombre d'individus ayant été élevés au Zoo de La Palmyre. L'observation des prélèvements a été faite par le Docteur Virginie Verkarre, du GERMC. Les blocs ont subi une recoupe et une coloration classique à l'hémalum-éosine. L'ensemble des individus est détaillé dans le Tableau 9, en annexe.

Les critères de sélection des individus sur le plan clinique ont été les suivants:

- Présence de commentaires faisant allusion à un syndrome de dépérissement dans les fiches cliniques.
- Maigreur de l'individu ou retard de croissance.
- Présence de diarrhée chronique ou récurrente.
- Alopécie au niveau de la base de la queue et du tronc.
- Souillure de l'arrière-train.
- Difficultés à se déplacer ou faiblesse.

Les critères de sélection concernant les résultats des examens anatomo-pathologiques ont été les suivants:

- Atrophie villositaire.
- Hyperplasie des cryptes.
- Phénomène inflammatoire diffus de la muqueuse intestinale, avec ou sans infiltration lymphoplasmocytaire.

C. Résultats.

Les résultats de cette comparaison montrent que la concordance entre ces cas de WMS et les observations habituelles chez des patients atteints de MC sont peu concluantes. En effet, seul un individu, le cas numéro huit, présente des lésions ressemblant à celles observées chez l'homme. Toutefois, seuls quatre cas sont interprétables du point de vue de la comparaison des deux maladies : les numéros quatre, cinq, six, et huit. Les autres échantillons présentaient une structure digestive intestinale normale, lorsqu'ils n'étaient pas ininterprétables en raison d'une mauvaise conservation post-mortem. Ces altérations gênent l'identification du type de muqueuse et le comptage des Lymphocytes Intra-Epithéliaux (LIE).

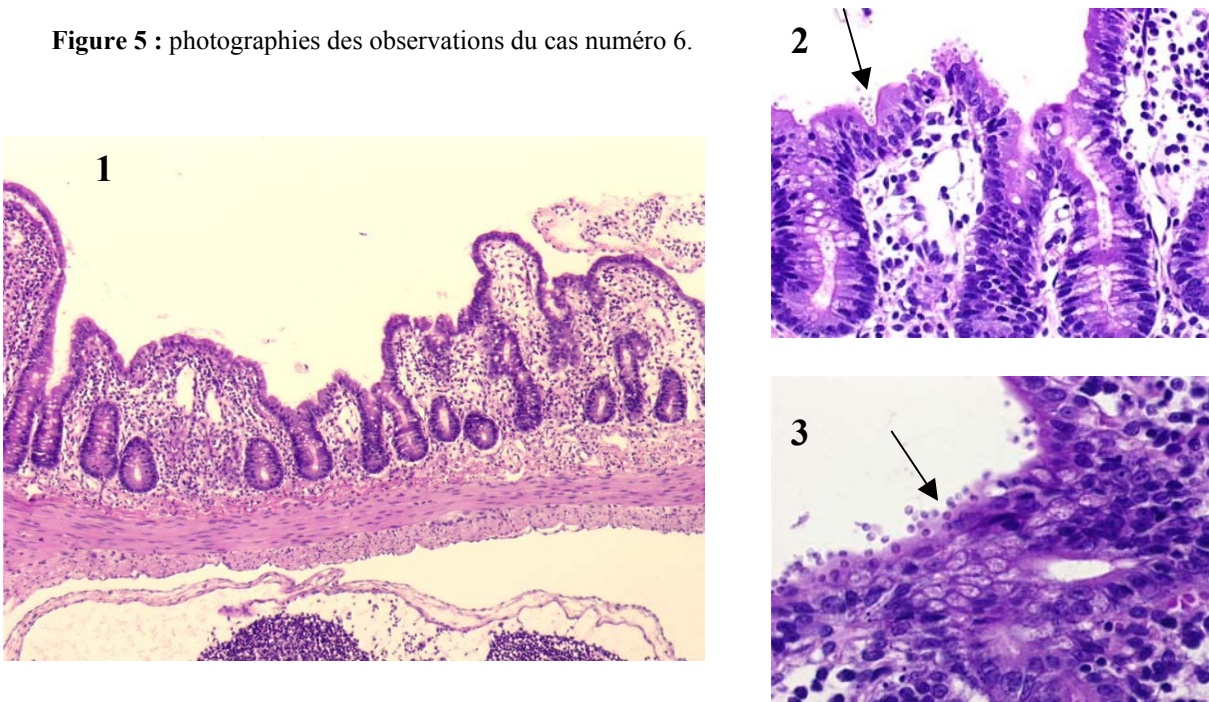
Les commentaires concernant les quatre individus interprétables ont été les suivants:

Cas numéro huit: la muqueuse intestinale présente une atrophie partielle à sévère avec augmentation du nombre de LIE (50%) et inflammation du chorion sans agent pathogène visible. Il s'agit du seul cas dont les lésions ressemblent à celle de la maladie cœliaque de l'homme.

Cas numéro quatre: la muqueuse est atrophique, mais les LIE sont incomptables car l'épithélium est autolysé.

Cas numéro six: la muqueuse intestinale est atrophique, sans augmentation nette du nombre de LIE, et elle présente des agents pathogènes pouvant correspondre à des cryptosporidies. La Figure 5 visible ci-dessous représente les observations effectuées sur ce cas, la partie 1 étant une muqueuse intestinale avec relief villositaire hétérogène et inflammation du chorion et les parties 2 et 3 des grossissements sur les agents pathogènes présents dans le mucus (flèches) et pouvant être des cryptosporidies.

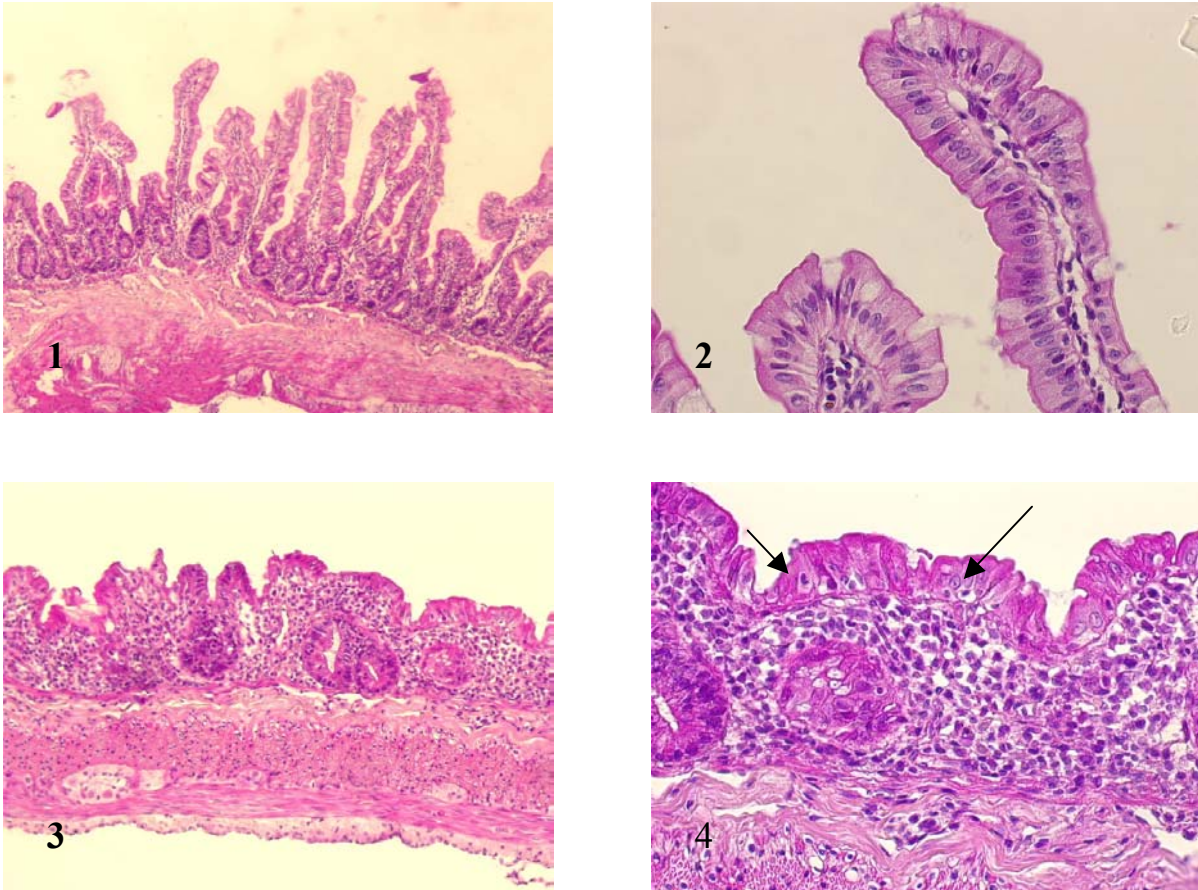
Figure 5 : photographies des observations du cas numéro 6.



Cas cinq: la muqueuse intestinale est atrophique, avec altération dystrophique très nette de l'épithélium (aspect de houppette, de vacuolisation) et augmentation des LIE (33%). Il pourrait s'agir d'un cas pouvant se rapprocher de ce qui est observé lors de MC. La Figure 6, page suivante, comporte quatre photographies des prélèvements de ce cas. On y observe sur la partie 1 une muqueuse intestinale normale avec villosités de hauteur normale, au grossissement, sur la partie 2 on peut observer qu'il n'y a pas d'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, au grossissement x200, sur la 3 on peut voir une muqueuse

intestinale atrophique et inflammatoire, au grossissement x50, et sur la 4 une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (flèche) et de l'infiltrat lymphoplasmocytaire.

Figure 6 : photographies des observations du cas numéro 5.



D. Discussion.

Cette étude peut amener à deux conclusions différentes. Premièrement, il s'agit de définir la pertinence de la sélection des échantillons observés. Les critères appliqués dans ce cadre sont d'ordre clinique et histologique, ce qui semble adéquat dans ce cas. Toutefois, la faible taille de l'échantillon de base (25 individus apparemment atteints de WMS), peut avoir mené à la sélection d'individus peu significatifs. Le fait qu'un seul individu présente des similarités avec un cas de MC serait alors plus une « découverte » orientée que le résultat

réel d'une étude ciblée. Deuxièmement, il se peut que les cas de WMS ne soient pas tous dus à la même étiologie, ce qui pourrait expliquer que la sélection n'ait donné qu'un seul échantillon se rapprochant de la MC. La conclusion serait dans ce cas que le WMS peut être dans certains cas dû à un phénomène se rapprochant de celui de la MC. L'étiologie demeurerait toutefois incertaine pour cet individu et d'autres tests resteraient à mener.

Il nous semble pour notre part que l'observation de neuf cas issus d'une même institution ne peut pas être interprétée de manière statistique et qu'il s'agit ici de définir une interprétation qualitative la plus juste possible. Nous concluons donc de cette partie de l'expérimentation qu'il est possible que dans certains cas le WMS soit un phénomène semblable à la MC, même si ce n'est pas le cas dans la plupart des cas observés ici. La proportion de callithricidés atteints de WMS et présentant un syndrome similaire à la MC ne peut pas être extrapolé à partir de cette étude. L'étude approfondie des prélèvements histologiques d'intestins de ouistitis et tamarins atteints de WMS semble importante à prendre en considération en raison de la présence de cet échantillon ayant donné un résultat positif, et leur observation systématique dans un but de comparaison avec la MC pourrait à terme mener à la définition de la proportion de cas de WMS pouvant être apparentés à la MC, et ce dans le cadre d'une étude statistiquement fiable.

II. Sérologie.

A. Sérologie appliquée au Syndrome de Dépérissement du Ouistiti.

L'existence de kits permet le dépistage de routine de la maladie cœliaque. Le taux d'Anticorps Anti-Gliadine (AcAG) élevé chez les patients atteints de MC semble être dû à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale et à l'accès conséquemment augmenté du système immunitaire aux protéines des céréales présentes dans le tractus digestif (31). Chez des ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*) atteints de WMS, les IgA ont été détectées grâce à des anticorps anti-IgA humaines, spécifiques de la chaîne α , par immunodiffusion sur gel d'agarose (31). Les tests effectués ont montré que les Ig de ouistitis réagissaient de manière similaire à celles des humains. Lors de cette même étude, la détection des Ac anti-endomysium a été réalisée par immunofluorescence indirecte. Les

résultats n'ont pas montré de réaction d'Ac anti-endomysium présents chez les ouistitis, mais ils montrent aussi que les Ac dirigés contre les gliadines dérivées de l'alimentation semblent impliqués dans la pathogénie de troubles gastro-intestinaux chroniques et/ou de troubles rénaux chez les ouistitis (31). Ainsi, des IgA Anti-Anticorps spécifiques de la Gliadine (IgA anti-AcAG) et des IgA anti –Immuns Complexes Circulants (IgA anti-CIC) ont pu être décelés chez les ouistitis et leur présence était significativement plus élevée chez les individus atteints de WMS que chez les individus témoins (31). L'augmentation du taux d'AcAG dans le cas des animaux atteints de WMS peut indiquer des dommages de la muqueuse intestinale des primates selon le même procédé que lors de MC, soit par lésion de l'épithélium digestif, ce qui est à mettre en relation avec le fait que le WMS est souvent accompagné de diarrhée et d'entérite chronique. La barrière intestinale une fois endommagée, d'autres protéines alimentaires que les gliadines peuvent sûrement aussi être en contact avec le système immunitaire, ce qui expliquerait l'augmentation notable des IgA anti-CIC observée. Cela se traduit par des dépôts glomérulaires jouant certainement un rôle dans la pathogénie des néphropathies des callithricidés (31). Il semblerait de même que les Immunoglobulines de type M (IgM) soient impliquées dans des néphropathies des ouistitis (31). L'absence d'IgA anti-endomysium, que l'on trouve aussi dans le cas de néphropathie à IgA chez l'être humain, peut indiquer que le WMS n'est pas complètement similaire à la MC. Toutefois, l'absence de réaction croisée suffisamment marquée entre les IgA humaines et de ouistitis pourrait être à l'origine de faux-négatifs (31). Les réactions interspécifiques entre les callithricidés et les humains sont donc possibles et applicables pour la mise en évidence de certaines Immunoglobulines, mais il est possible que certaines ne puissent pas être détectées par les méthodes de routine, avec les réactifs utilisés actuellement.

On peut noter que le déclenchement expérimental de maladies auto-immunes chez les ouistitis est possible, notamment par l'immunisation à la rénine chez des ouistitis communs (*Callithrix jacchus*) sains par injection de rénine adjuvée (21). Il est aussi possible d'induire des thyroïdites auto-immunes par immunisation contre la thyroglobuline, et dans ce cas comme dans celui de la réaction induite par l'injection de rénine, la réaction auto-immune s'accompagne d'une infiltration cellulaire des tissus, principalement par des macrophages (21). Les maladies auto-immunes par sensibilisation à certains antigènes exogènes sont ainsi connues chez les callithricidés, ce qui implique que l'hypothèse de l'existence d'une maladie proche de la MC est acceptable chez ces espèces. Les callithricidés sont aussi connus comme étant des animaux ayant une forte réponse immunitaire, comme il a été montré par leur production d'anticorps contre certaines hormones humaines autres que la rénine (21).

B. Matériel et méthodes.

L'étude sérologique que nous avons menée a concerné des individus présents ou ayant été présents au Zoo de La Palmyre. Selon le même principe que pour les individus sélectionnés pour l'étude histologique vue précédemment, les animaux ayant subi des prises de sang par le passé, et dont un échantillon de sérum avait été conservé ont pu être inclus dans le protocole de tests sérologiques. Comme précédemment, le premier tri s'est fait sur des critères cliniques et n'ont, dans un premier temps, inclus que les individus atteints de WMS. A ce moment de la sélection, tous les individus dont un échantillon de sérum était disponible et dont des prélèvements histologiques étaient en cours d'observation par le GERMC ont été inclus d'office, afin d'avoir un maximum de données croisées entre les deux tests. Seuls trois individus étaient dans ce cas, comme on l'a vu précédemment. Au total, treize individus ont été inclus dans le test : huit ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*) (cas numéros trois, six, huit, dix à 13, et 19), quatre ouistitis de Geoffroy (*Callithrix geoffroyi*) (cas 14 à 16, et 22) et un tamarin à mains rousses (*Saguinus midas*) (cas 25). Parmi ces individus atteints de WMS, quatre étaient encore vivants à l'époque de l'envoi des prélèvements (un individu, le cas 22, est mort le 07 novembre dernier). A ces cas se sont ajoutés six individus témoins, qui ne présentaient aucun signe de WMS : deux ouistitis de Kühl (*Callithrix kühli*) (cas 17 et 18), sans rapport avec des individus atteints de WMS, deux ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*) (cas 20 et 21), géniteurs d'un individu présentant des signes de WMS tels que retard de croissance, maigreur, alopecie, diarrhée récurrente (cas 19), et dont l'individu femelle (cas 21) a présenté une alopecie au niveau de la queue et une diarrhée récurrente, ainsi que deux ouistitis de Geoffroy (*Callithrix geoffroyi*), sœurs d'une femelle présentant des signes de WMS similaires à ceux observés chez le jeune ouistiti à pinceaux blancs susmentionné. Le choix de ces trois lots de deux témoins visait à essayer de définir si les proches parents d'un individu atteint étaient eux aussi porteurs d'anticorps présents dans les cas de MC, ainsi que de permettre la mise en place d'essais dynamiques de réintroduction du gluten dans l'éventualité où les résultats seraient satisfaisants. Un autre critère de choix des lots des témoins a visé à inclure des individus recevant différentes alimentations. Ainsi, les ouistitis de Kühl (*Callithrix kühli*) dont le sérum a été prélevé en 1998 étaient nourris avec des aliments comprenant des

céréales comme matières premières, et donc de la gliadine, alors que les individus des deux autres groupes (ouistitis à pinceaux blancs (*Callithrix jacchus*), ainsi que ouistitis de Geoffroy (*Callithrix geoffroyi*)), ont subi les prélèvements alors qu'une alimentation exempte de gluten avait été mise en place quelques semaines auparavant. Cette différence d'alimentation chez les individus témoins, ainsi que chez les deux individus atteints de WMS faisant partie des groupes de ces témoins et prélevés en même temps en mai 2004, semblait intéressante pour déterminer un début de test dynamique lors de l'élimination du gluten de l'alimentation.

Les tests ont concerné les IgA et les IgG spécifiques de la gliadine et de l'endomysium, car la probabilité que certains individus présentent des taux insuffisants en IgA pour donner une réaction positive était possible dès lors qu'on envisageait l'hypothèse qu'ils puissent être atteints d'une maladie auto-immune. De plus, la sensibilité et la spécificité maximale sont atteintes lorsque ces deux types de dépistages sont effectués simultanément.

Les tests sérologiques se sont déroulés suivant deux étapes. Au cours de la première manipulation, la recherche d'Anticorps Antigliadine (AcAG) a été effectuée par technique ELISA. Cette recherche a concerné les IgA et IgM, en utilisant des antiglobulines humaines. La référence 31 mentionnant des résultats positifs avec des méthodes similaires, cette technique nous a semblé adéquate. Tous les résultats ayant toutefois été négatifs, la deuxième étape a consisté en l'emploi d'antiglobulines de références différentes, supposées avoir des réactions croisées plus marquées avec les Ig de singes, d'après le fournisseur. La recherche a alors concerné : d'une part les AcAG de type IgG et IgA par technique d'immunofluorescence sur cellules de rein de rat, et d'autre part les Ac Anti-endomysium de type IgG et IgA par technique d'immunofluorescence sur cellules d'œsophage de singe. Pour chaque manipulation, un témoin positif humain a été utilisé. L'ensemble des techniques de ces deux séries de tests est décrit en Annexe 2 et Annexe 3.

C. Résultats.

Tous les résultats ont dans ce deuxième temps été négatifs, comme dans le premier, ils sont présentés dans le Tableau 8, page suivante.

Tableau 8 : résultats des tests sérologiques effectués sur 19 prélèvements de ouistitis.

SERUM	GLIADINE A	GLIADINE G	ANTI-ENDOMYSIUM A	ANTI-ENDOMYSIUM G
Témoin positif	+	+	++	++
1	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
2	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
3	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
5	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
3	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
6	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
7	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
9	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
10	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
11	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
12	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
13	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
14	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
15	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
16	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
17	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
18	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
19	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

D. Discussion.

La présence de références mentionnant des résultats croisés significatifs lors de recherche d'Ig de callithricidés avec des réactifs destinés à des tests de médecine humaine (31) laissait penser que leur application à des tests de routine permettrait d'obtenir des résultats positifs au moins chez certains des individus atteints de WMS. Il se trouve que dans le cas de notre étude, ces résultats ont tous été négatifs, et ce malgré l'emploi de deux jeux de réactifs différents. Il nous semble peu raisonnable d'expliquer cet échec en incriminant la référence qui nous a servi de base (31), en raison du sérieux de la revue en question et de la spécialisation et de la notoriété de ses auteurs. L'explication qui s'offre alors à nous est un échec de la transposition des méthodes de diagnostic de routine de la MC à un essai de dépistage de la présence de certains Ac de callithricidés atteints d'un syndrome à l'étiologie mal précisée.

Cet échec de transposition ne nous semble toutefois pas assez concluant pour écarter définitivement la présence d'AcAG ou d'autres marqueurs de réaction envers des antigènes de l'alimentation du type de la gliadine dans le cas d'individus atteints de WMS. Les tests menés n'ont d'ailleurs pas permis de définir une quelconque différence entre les diverses classes d'individus inclus dans cette étude sérologique et, par conséquent, un test de réintroduction du gluten dans l'alimentation des deux jeunes ouistitis atteints de WMS et vivant encore au Zoo de la Palmyre au moment de ce travail (cas numéros 20 et 23) qui aurait pu être envisagé dans l'éventualité de tests positifs chez les autres individus qui ingéraient du gluten lors des prélèvements n'a pas été mené.

III. Discussion générale.

A. Avancement de l'étude du Syndrome de Dépérissement du Ouistiti.

On ne peut envisager d'exploiter les résultats obtenus dans cette étude de manière statistique, en raison principalement du faible nombre d'individus et de leur appartenance à une population très réduite présente au Zoo de La Palmyre. On peut toutefois les interpréter pour définir une ligne directrice d'un éventuel approfondissement de la comparaison entre la MC et le WMS. La présence d'un cas de WMS histologiquement comparable à ce qui est observé chez des patients atteints de MC permet d'envisager la possibilité qu'il y ait dans certains cas une relation entre WMS et MC. La grande diversité du WMS porte à croire que l'étiologie de cette pathologie n'est pas unique et qu'il s'agit en fait de divers phénomènes responsables d'une même entité pathologique. Le WMS pourrait en fait inclure un certain nombre de cas similaires à une MC du ouistiti, sans qu'il s'agisse d'une généralité. Le fait que certains auteurs aient trouvé un rapprochement sérologique particulièrement évident (31) peut laisser croire que certaines populations de callithricidés touchées par le WMS présentent des intolérances au gluten. En revanche, le fait que tous les tests excepté un n'aient pas montré de relation entre le WMS et la MC chez les individus atteints de WMS au Zoo de La Palmyre indique qu'il peut y avoir des populations parmi lesquelles cette étiologie n'est en tous cas pas dominante.

Le rôle de cette étude aura donc été, en raison de la nature des résultats, un dépistage d'une possible relation entre WMS et MC, plutôt qu'une étude de cette relation. En effet, le fait que tous les résultats sérologiques soient négatifs ne permet pas de conclure de façon négative, en raison de la présence de références mettant clairement en évidence la relation entre la présence d'AcAG chez des callithricidés atteints de WMS, au point que les auteurs envisagent la possibilité de prendre ces primates comme modèles de cette maladie entre autres. On ne peut que conclure que l'application d'un dépistage de routine de la MC au WMS n'est pas envisageable dans l'état actuel des choses, comme il a été dit précédemment.

Seules des collaborations à large échelle impliquant de nombreuses équipes permettent de progresser dans l'étude de pathologies aussi complexes. C'est dans cet esprit que s'est formé un réseau européen sur la MC (anglais, finlandais, français, italiens et norvégiens) visant à en étudier la génétique, la physiopathologie et l'épidémiologie (5). Le cas du WMS semble être au moins aussi complexe que celui de la MC, et on peut donc raisonnablement penser que les avancées dans la connaissance de cette pathologie ne pourront être obtenues qu'après de nombreux efforts orientés vers une collaboration étroite des différents intervenants, afin de mettre en place des protocoles permettant d'élargir le champ de recherche et la portée statistique des investigations menées.

B. Eventualité de la modélisation de la Maladie Coéliquaue.

Les callithricidés servent de modèles pour différentes maladies humaines, notamment d'origines virales, bactériennes, parasitaires, néoplasiques, de déficiences nutritionnelles, ... Depuis les années 60, leur intérêt dans la recherche comme modèles, notamment pour ce qui est de certaines affections parasitaires et néoplasiques est en effet devenu de plus en plus évident (27) et les callithricidés jouent un rôle important dans la recherche biomédicale (10). Les ouistitis sont potentiellement intéressants notamment en raison de leur petite taille et de leur aptitude à donner naissance à des jumeaux (18) ayant un chimérisme hématopoïétique dû à une anastomose des vaisseaux sanguins des annexes placentaires (1). L'application du ouistiti en tant que modèle médical semble être particulièrement intéressant dans le domaine de la toxicologie notamment (18, 34) ou pour certaines maladies héréditaires comme l'hémochromatose héréditaire humaine (22). Il existe de nombreux parallèles entre certaines pathologies humaines (MC, néphropathie à IgA) et les modifications observées lors de WMS. Les callithricidés pourraient par conséquent aussi s'avérer de bons modèles animaux

pour ces deux maladies humaines (31), en raison aussi des similarités très fortes qu'ils présentent avec les êtres humains dans certains domaines (les rénines des deux taxons sont par exemple très proches (21)). La présence du WMS dans les colonies de callithricidés représente toutefois une variable importante qui peut biaiser les études, notamment toxicologiques, menées avec ces animaux (32). Cette entité pathologique pourrait en effet « parasiter » des tests portant sur d'autres maladies.

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude ne permettent en aucun cas d'envisager sérieusement la modélisation de la MC par le WMS. Il se pourrait toutefois que certains cas de WMS se rapprochent assez histologiquement de la MC pour envisager une utilisation expérimentale, mais il s'agirait alors de définir une méthode diagnostique précise permettant de déterminer de façon certaine les cas de WMS qui pourraient être pris en compte dans ces modélisations. L'étude menée ici semble montrer clairement que la méthode de dépistage de routine appliquée à la MC ne semble pas applicable au WMS.

Conclusion :

La Maladie Coéliqua est une pathologie très répandue dans les populations d'origine européenne. Ses signes cliniques, ainsi que les manifestations histologiques caractéristiques que l'on observe chez les patients atteints sont bien connus, tout comme son étiologie. Sa pathogénèse est aussi bien cernée, et tout ceci permet la mise en place de traitements adaptés et efficaces à quelques exceptions près. Le Syndrome du Dépérissement du Ouistiti est quant à lui un syndrome plutôt mal connu. Les études dont il est l'objet ont permis de cerner ses manifestations et de le définir assez précisément pour autoriser l'émission d'hypothèses étiologiques sérieuses. La principale difficulté relative à la connaissance précise de cette pathologie qui touche une part importante des populations de callithricidés en captivité réside dans le fait qu'il ne s'agit probablement pas d'une entité pathologique unique, mais plus d'un syndrome polymorphe.

L'essai de comparaison entre ces deux pathologies résulte d'une récurrence des hypothèses selon lesquelles le WMS serait d'origine alimentaire, et à l'existence de travaux ayant mis en évidence la présence d'une réaction immunitaire de certains callithricidés atteints vis-à-vis d'antigènes responsables de la pathogénie de la MC : les gliadines. Nos résultats sont toutefois peu favorables à la confirmation de cette hypothèse. Le fait que toutes les sérologies effectuées aient donné des résultats négatifs présente pourtant un grand intérêt : l'application des dépistages de routine de la MC n'est apparemment pas envisageable, mais la raison de cet échec total reste à élucider. La présence d'un résultat positif lors de la comparaison histologique est quant à elle prometteuse pour ce qui est de la suite des investigations. En effet, il se peut que ce cas ait été une découverte plus ou moins unique, mais il se peut aussi que certains cas de WMS soient liés de façon importante à des modifications histologiques du tube digestif, ce qui pourrait être dépisté par l'observation attentive des prélèvements effectués lors des autopsies des callithricidés. Ces examens étant courants dans la plupart des structures hébergeant ces animaux, les possibilités de mise en place d'une étude à grande échelle sont prometteuses, et pourraient à terme permettre la définition précise d'une proportion d'individus atteints de WMS et présentant ces modifications, autorisant par la même la définition d'une étiologie de ce syndrome pour cette partie de la population atteinte. Le WMS semble être un syndrome dont les étiologies sont assez diverses, et il se peut que dans certains cas les callithricidés atteints présentent une intolérance au gluten, comme semblent le montrer certains auteurs. Cette étiologie ne serait

pourtant pas unique, comme l'a souligné l'étude présente, qui ne fait que mettre en évidence l'absence de corrélation précise entre certains cas de WMS et la MC. La modélisation de certaines maladies humaines comme la MC pourrait être envisagée de façon sérieuse si l'on parvenait à la définition précise d'une population montrant des signes de WMS et présentant des preuves de similarité avec la MC.

Annexes :

Annexe 1 :

Tableau 9 : résumé des caractéristiques des callithricidés inclus dans l'étude expérimentale.

Numéro du cas	Sexe, âge, espèce	Date de la mort	Commémoratifs reliés au Syndrome de Dépérissement du Ouistiti	Résultats des examens anatomo-pathologiques en relation avec le Syndrome de dépérissement du Ouistiti	Commentaires du GERMC	Date de prélèvement pour sérologie
1	F. 2 ans <i>Callithrix jacchus</i>	14.07.2001	Maigre, diminution du tonus, alopecie queue.	Pas de commentaire sur les prélèvements intestinaux.	Prélèvements normaux ou autolysés.	
2	F. 7 mois <i>Callithrix jacchus</i>	20.06.2001	Maigre, peu réactive, diarrhée.	Infiltration lymphoplasmocytaire modérée de la lamina propria, villosités réduites.	Prélèvements normaux ou autolysés.	
3	F. 6 ans <i>Callithrix jacchus</i>	29.11.2000	Mobilité progressivement réduite, maigreur.	Muqueuse intestinale présentant une infiltration dense et diffuse par des cellules inflammatoires, légère atrophie villositaire.	Prélèvements normaux.	29.11.2000
4	F. 6 mois <i>Callithrix jacchus</i>	11.02.2001	Croissance ralentie, perte de poids, diarrhée.	Infiltration du chorion par des cellules inflammatoires, hyperplasie des cryptes.	Atrophie villositaire, mais LIE incomptables car l'épithélium est autolysé.	
5	F. 16 mois <i>Callithrix jacchus</i>	06.03.2001	Amaigrissement, alopecie queue, faiblesse	Infiltrat inflammatoire diffus au niveau de l'intestin grêle (lymphocytes et plasmocytes dans la lamina propria).	Muqueuse intestinale atrophique avec altération dystrophique très nette de l'épithélium, et augmentation des LIE.	
6	F. 4 mois <i>Callithrix jacchus</i>	12.08.2003		Abrasion des villosités de l'intestin grêle, infiltration diffuse marquée du chorion de la muqueuse de l'intestin grêle et du gros intestin par une population inflammatoire majoritaire lymphoplasmocytaire.	Muqueuse intestinale atrophique sans augmentation nette du nombre de LIE, et qui présente des agents pathogènes pouvant correspondre à des cryptosporidies.	12.08.2003
7	M. 2 mois <i>Callithrix jacchus</i>	14.07.2002	Mobilité réduite, très maigre.	Infiltration du chorion par des cellules inflammatoires.	Prélèvements normaux.	

Numéro du cas	Sexe, âge, espèce	Date de la mort	Commémoratifs reliés au Syndrome de Dépérissement du Ouistiti	Résultats des examens anatomo-pathologiques en relation avec le Syndrome de dépérissement du Ouistiti	Commentaires du GERMC	Date de prélèvement pour sérologie
8	M. 15 ans <i>Callithrix jacchus</i>	3875-01	Amaigrissement, alopecie queue, faiblesse.	Intestin grêle: muqueuse atrophiée, avec abrasion des villosités, le chorion est infiltré par des cellules inflammatoires. Le chorion colique est aussi inflammatoire.	Muqueuse intestinale partiellement à sévèrement atrophique, avec augmentation du nombre de LIE, et inflammation du chorion sans agent pathogène visible.	04.03.2001
9	M. âge inconnu <i>Callithrix kuhli</i>	23.07.1997	Maigre, peu actif, diarrhée.	Nécrose villositaire, infiltration inflammatoire du chorion.	Prélèvements normaux.	
10	F. 5 ans <i>Callithrix jacchus</i>	06.09.1994	Maigre, faiblesse.	Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion.		06.09.1994
11	F. 8 ans <i>Callithrix jacchus</i>	14.07.2001	Maigre, alopecie queue.			14.07.2001
12	F. 3 ans <i>Callithrix jacchus</i>	14.04.2003	Mobilité réduite, 2 individus de la même portée maigres et en retard de croissance.			14.04.2003
13	F. 15 mois <i>Callithrix jacchus</i>	06.03.2001	Maigre, alopecie queue.	Infiltrat inflammatoire diffus au niveau de l'intestin grêle (lymphocytes et plasmocytes dans la lamina propria).		06.03.2001
14	M. 6 ans <i>Callithrix geoffroyi</i>	22.08.2002	Difficultés à mobiliser l'arrière-train, faiblesse, maigreur.			22.08.2002
15	F. 20 mois <i>Callithrix geoffroyi</i>	23.02.1999	Croissance ralentie, perte de poids, appétit conservé à augmenté, poils souillés.			1998
16	M. <i>Callithrix geoffroyi</i>		Maigreur, alopecie queue, diarrhée.			1998
17	F. 9 ans <i>Callithrix kuhli</i>		Aucun signe: témoin			1998
18	F. 9 ans <i>Callithrix kuhli</i>		Aucun signe: témoin			1998
19	M. <i>Callithrix jacchus</i>		Maigreur et retard de croissance important, alopecie queue, diarrhée intermittente. Régime d'éviction du gluten depuis quelques semaines.			27.05.2004

Numéro du cas	Sexe, âge, espèce	Date de la mort	Commémoratifs reliés au Syndrome de Dépérissement du Ouistiti	Résultats des examens anatomo-pathologiques en relation avec le Syndrome de dépérissement du Ouistiti	Commentaires du GERMIC	Date de prélèvement pour sérologie
20	M. 5 ans <i>Callithrix jacchus</i>		Père de l'individu 3542			27.05.2004
21	F. 5 ans <i>Callithrix jacchus</i>		Mère de l'individu 3542			27.05.2004
22	F. 2 ans <i>Callithrix geoffroyi</i>	07.11.2004	Maigreux et retard de croissance important, alopécie queue. Régime d'éviction du gluten depuis quelques semaines.			27.05.2004
23	F. 4 ans <i>Callithrix geoffroyi</i>		Sœur de l'individu 3356			27.05.2004
24	F. 4 ans <i>Callithrix geoffroyi</i>		Sœur de l'individu 3356			27.05.2004
25	M. 9 ans <i>Saguinus midas</i>		Maigreux, très petite taille, alopécie queue, diarrhée intermittente.			31.05.2004

Sexe : Mâle (M), Femelle (F).

LIE : Lymphocytes Intra-Epithéiaux.

Cas 1 à 9 : individus inclus dans les observations histologiques.

Cas 3, 6, 8 et 10 à 25: individus inclus dans l'étude sérologique.

Annexe 2 : Dépistage des Anticorps par méthode d'immunofluorescence sur cellules d'œsophage de singe.

Les kits utilisés correspondent aux références FK201.1, FS208.2, et FS208._

Le fabricant en est : The Biding Site Ltd, PO Box 17712, Birmingham, B14 4ZB, UK.

Le distributeur français de ce produit est : The Biding Site, 1' rue des Glairaux, BP 226, 38522 Saint-Egrève Cedex.

Indications d'utilisation du Kit :

Ce kit est destiné au dépistage des autoanticorps anti substance intercellulaire et anti membrane basale, circulants dans le sérum humain. Les coupes peuvent être utilisées pour le dépistage des anticorps anti-endomysium et apportent une aide au diagnostic de la MC.

Présentation générale :

Les anticorps anti-endomysium sont dirigés contre les fibres « réticuline like » des tissus connectifs autour des fibres musculaires lisses du tube intestinal des primates. Une sensibilité et une spécificité de presque 100 pour cent a été rapportée pour les anticorps anti-endomysium de classe IgA dans la MC.

Principe :

Ce kit utilise une technique d'immunofluorescence indirecte.

Réactifs :

Lames d'œsophage de singe de 5 ou 10 puits.

Deux sérums de contrôles positifs (provenant de sérum humain) : un donnant un aspect pemphigus « crête de coq » et l'autre donnant un aspect endomysium « réticuline » sur coupe d'œsophage de singe. Contenant 0,099 pour cent d'azide de sodium.

Sérum de contrôle négatif, universellement négatif pour toute les autoanticorps. Contenant 0,099 pour cent d'azide de sodium.

Tampon phosphate (PBS).

Un antisérum de mouton anti-IgG (H+L) humaines (spécial tissus de singe) couplé à la fluorescéine et un anti-IgA humaines marqué à la fluorescéine. Contenant 0,099 pour cent d'azide de sodium.

Bleu d'Evans.

Buvards.

Milieu de montage.

Lamelles.

Procédure :

Contrôle de qualité : les contrôles positifs et négatifs doivent être testés lors de chaque série.

Diluer le PBS concentré : diluer le PBS dans de l'eau distillée (1 volume de PBS pour 19 volumes d'eau) et mélanger. Une fois bouché, il peut être conservé un mois entre deux et huit °C. Ne diluer que le volume nécessaire à la manipulation. Le PBS est utilisé pour diluer les échantillons et comme tampon de lavage.

Dilution des échantillons : Pour le dépistage, diluer les échantillons au un dixième (mettre 20 microlitres de sérum dans 180 microlitres de PBS dilué).

Lames : les ramener à la température ambiante (18 à 28 °C) avant de les sortir de leur emballage. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (une goutte) dans les puits 1 et 2. Déposer 50 microlitres d'échantillons dilués dans les autres puits.

Incubation des lames : Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide à température ambiante. (Des feuilles de papier absorbant imbibées d'eau maintiendront le degré d'humidité).

Lavage en PBS : sortir les lames de la chambre humide et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS. Ne pas diriger le jet directement sur les puits. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS sous agitation lente pendant cinq à 10 minutes.

Conjugué fluorescent : éliminer l'excès de PBS et sécher le pourtour des puits à l'aide des buvards fournis ou de papier absorbant. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent approprié. Le conjugué IgG (H+L) (réf CON117) est utilisé pour la détection des anticorps anti-peau et le conjugué IgA FITC (réf: CON082) est utilisé pour la détection des anticorps anti-endomysium. Ne pas laisser les puits à l'air plus de 15 secondes.

Incubation des lames : incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide à température ambiante. Recouvrir la chambre humide de papier pour éviter l'exposition à la lumière.

Lavage PBS : Procéder comme pour le précédent lavage PBS.

Bleu d'Evans : il est possible d'ajouter 2 à 3 gouttes de Bleu d'Evans à un pour cent pour cent ml de PBS avant l'immersion des lames. Ceci permettre une contre coloration.

Montage des lames : Sortir les lames une à une du PBS. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits. Déposer

la lamelle en évitant la formation de bulle d'air. Ne pas essayer d'éliminer les bulles d'air éventuellement apparues. Essuyer l'excès de milieu de montage.

Lecture des lames : la lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence le plus rapidement possible. Cependant, il est possible de les stocker une semaine entre deux et huit °C à l'obscurité sans affecter l'intensité de la fluorescence.

Interprétation des résultats :

La publication de Bradwell A.R. et al. (1997) : Atlas of autoantibodies pattern on tissues, montre des exemples des aspects de marquage. Les résultats sont rapportés comme positifs ou négatifs. L'article de Hallström O. (1989) : Comparison of IgA class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis, décrit le marquage des fibres "réticuline like" dans les tissus connectifs entourant les fibres des muscles lisses. Note : chaque laboratoire doit établir son seuil de positivité clinique.

Limites de la procédure :

La qualité du matériel de lecture peut influencer la sensibilité des tests. L'œsophage de singe étant autofluorescent, une attention particulière doit être apportée aux échantillons présentant une faible positivité. Des réactions croisées avec des anticorps de groupes sanguins peuvent être observées. Les contaminations entre les puits étant possibles, il est nécessaire de soigner les étapes de lavage de ceux-ci.

Valeurs attendues pour des autoanticorps anti-endomysium de classe A chez l'homme :

Maladie Coeliaque confirmée :

Avec gluten	100 % de positifs.
Régime sans gluten	46 % de positifs.

Suspicion de Maladie Coeliaque :

Avec gluten	90 % de positifs.
Régime sans gluten	17 % de positifs.

Annexe 3 : Dépistage des Anticorps par méthode d'immunofluorescence sur cellules de rein et d'estomac de rat.

Les kits utilisés correspondent aux références FK014.1, FK014.2, et FS014.

Le fabricant en est : The Biding Site Ltd, PO Box 17712, Birmingham, B14 4ZB, UK.

Le distributeur français de ce produit est : The Biding Site, 1' rue des Glairaux, BP 226, 38522 Saint-Egrève Cedex.

Indications :

Ces kits sont destinés au dépistage et au titrage des auto-anticorps circulants dans le sérum humain. Ils apportent une aide au diagnostic et au traitement de plusieurs maladies auto-immunes.

Présentation générale :

Les coupes de tissus d'origine animale sont généralement préférées aux autres substrats en raison de l'absence d'interférence avec le système HLA et/ou les autres anticorps dirigés contre les groupes sanguins.

Principe :

Ce kit utilise une technique d'immunofluorescence indirecte.

Réactifs :

Lames de cinq ou 10 puits recouverts de coupes de rein et d'estomac de rat.

Un sérum de contrôle positif donnant un aspect homogène ANA. Il contient de l'azide de sodium à 0,099 pour cent.

Un sérum de contrôle négatif, universellement négatif pour tous les autoanticorps. Il contient de l'azide de sodium à 0,099 pour cent.

Un antisérum de mouton anti-IgG (H+L) humaines, purifié et couplé à l'isothiocyanate de fluorescéine. Il contient de l'azide de sodium à 0,099 pour cent.

Un sérum de contrôle positif anti-mitochondries. Il contient de l'azide de sodium à 0,099 pour cent.

Un sérum de contrôle anti-muscle lisse. Il contient de l'azide de sodium à 0,099 pour cent.

Bleu d'Evans à 0,1 pour cent (contre colorant optionnel).

Tampon PBS (solution liquide concentrée 20 fois).

Buvards pour sécher les lames.

Milieu de montage, contenant un agent « anti-fading ».

Lamelles.

Procédure :

Contrôle de qualité : les contrôles positifs et négatifs doivent être testés lors de chaque série.

Milieu de montage : ramener le milieu de montage à température ambiante (18 à 28 °C) avant utilisation.

Diluer le PBS concentré dans de l'eau distillée (un volume de PBS concentré pour 19 volumes d'eau) et mélanger. Le PBS est utilisé pour diluer les échantillons et comme tampon de lavage.

Dilution des échantillons : pour le dépistage : diluer les échantillons au vingtième.

Lames : les ramener à température ambiante avant de les sortir de leur emballage. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs dans les puits 1 et 2. Déposer 50 microlitres d'échantillons dilués dans les autres puits.

Incubation des lames : incuber les lames pendant 20 minutes en chambre humide à température ambiante dans l'obscurité.

Lavage en PBS : sortir les lames de la chambre humide et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette ou de papier absorbant. Ne pas diriger le jet directement sur les puits. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS sous agitation lente pendant cinq à 10 minutes.

Conjugué fluorescent : éliminer l'excès de PBS et sécher le pourtour des puits à l'aide des buvards fournis ou de papier absorbant. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent approprié. Ne pas laisser le puits à l'air plus de 15 secondes. Le dessèchement des puits affecte le résultat.

Incubation des lames : incuber les lames pendant 20 minutes en chambre humide à température ambiante.

Lavage en PBS : procéder comme pour le précédent lavage en PBS. Il est possible d'ajouter deux à trois gouttes de bleu d'Evans à un pour cent pour 100 ml de PBS avant l'immersion des lames. Ceci permettre une contre coloration.

Interprétation des résultats :

Le contrôle négatif peut présenter un très léger bruit de fond vert pâle sur toutes les coupes de tissu, mais en aucun cas une fluorescence franche. Les réactions faibles doivent être répétées mais à une concentration plus élevée.

Un échantillon est considéré positif lorsqu'une fluorescence significative apparaît dans les organelles des tissus spécifiques.

Limites de la procédure :

Un résultat négatif avec ce test peut être dû à une rémission ou à la présence d'auto-anticorps non détectables avec cette technique. Les contaminations entre les puits étant possibles, il est nécessaire de soigner les étapes de lavage de ceux-ci.

Valeurs attendues pour des patients humains :

Lors de MC, le pourcentage d'apparition des résultats positifs est de l'ordre de 38 à 50 pour cent.

Bibliographie :

1. BARNARD D., KNAPKA J., RENQUIST D., The apparent reversal of wasting syndrome by nutritional intervention in *Saguinus mystax*, *Lab. Anim. Science*, 1988, **38** (3) : 282-8.
2. BASKIN G.B., WOLF R.H., WORTH C.L., SOIKE K., GIBSON S.V., BIERI J.G., Anemia, steatitis, and muscle necrosis in marmosets (*Saguinus labiatus*), *Lab. Anim. Science*, 1983, **33** (1) : 74-80.
3. BEGLINGER R., ILLGEN B., PFISTER R., HEIDER K., PETERMANN H., Le parasite *Trichospirura leptosoma* associé à la « wasting disease » dans une colonie de marmosets communs, *Callithrix jacchus*, Neuvième journée d'études IFFA, Lyon, 1988, pp 201-11.
4. CHALIFOUX L.V., BRONSON R.T., ESCAJADILLO A., McKENNA S., An analysis of the association of gastroenteric lesions with chronic wasting syndrome of marmosets, *Vet. Primatol.* 1982, **19** (suppl. 7) : 141-62.
5. CLOT F., BABRON M.C., CLERGET-DAPROUX F., La génétique de la Maladie Cœliaque, *Diagnostic de la maladie de Crohn chez l'enfant*, 2004, **4** (4) : 263-7.
6. CROOK G.A., Nutritional reversal of marmoset wasting syndrome, *Australian Primatol.*, 1989, **4** : 21.
7. DAVIDSON A., DIAMOND B., Autoimmune diseases, *The New England Journal of Medicine*, 2001, **5** (345) :340-50.
8. FARREL R.J., KELLY C.P., Celiac Sprue, *The New England Journal of Medicine*, 2002, **3** (346) : 180-8.
9. FASANO A.L., Celiac disease – How to handle a clinical chameleon, *The New England Journal of Medicine*, 2003, **25** (348) : 2568-70.
10. GHEBREMESKEL K., HARBIGE L.S., WILLIAMS G., CRAWFORD M.A., HAWKEY C., The effect of dietary change on *in vitro* erythrocyte haemolysis, skin lesions, and alopecia in common marmosets (*Callithrix jacchus*), *Comp. Biochem. Physiol.*, 1991, **100 A** (4) : 891-6.
11. GOLD K., JENS W., Housing and exhibit of the *Callithrichidae*, In: *EAZA husbandry guidelines for the Callithrichidae*, 2002, 117 p, 39-42.
12. GREENBERGER N.J., ISSELBACHER K.J., Disorders of gastrointestinal System, In: *Harrison's principals of internal medicine, 14th edition*, 1998, 2569 p, 1628-31.
13. GUTTERIDGE J.M.C., TAFFS L.F., HAWKEY C.M., RICE-EVANS C., Susceptibility of tamarins (*Saguinus labiatus*) red blood cell membrane lipids to oxidative stress: implications for wasting marmoset syndrome, *Lab. Anim.*, 1986, **20**: 140-7.
14. JOSLIN J.O., Other primates excluding Great Apes, In: FOWLER M.E., MILLER R.E., *Zoo an wild animal medicine, fifth edition*, 2003, 782 p., 346-81
15. KING G., An investigation into “wasting marmoset syndrome” at Jersey zoo, 1976, *Thirteenth annual report, extract from the Jersey Wildlife Preservation Trust*, 97-107.
16. LEUS K., Nutrition, In: *EAZA husbandry guidelines for the Callithrichidae*, 2002, 117 p, 69-77.
17. LEWIS D.H., STEIN F.J., SIS R.F., McMURRAY D.N., Fecal microflora of Marmosets with Wasting Marmoset Syndrome, *Lab. Anim. Science*, 1987, **37** (1) : 103-5.
18. LOGAN A.C., KHAN K.N.M., Clinical pathologic changes in two marmosets with wasting syndrome, *Lab. Anim. Pathol.*, 1996, **24** (6) : 707-9.

19. MARQUES DE SA L.R., SAKATA MIRANDOLA R.M., SEIXAS DUARTE M.I., Wasting Marmoset Syndrome is a malabsorption process with features similar to Celiac Disease, 2002, *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*, 79-81.
20. McMANUS R., KELLEHER D., Celiac sprue – The villain unmasked?, *The New England Journal of Medicine*, 2003, **25** (348) : 2573-4.
21. MICHEL J.-B., GUETTIER C., PHILIPPE M., GALEN F.-X., CORVOL P., MENARD J., Active immunization against renin in normosensitive marmoset, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84** : 4346-50.
22. MILLER G.F., BARNARD D.E., WOODWARD R.A., FLYNN B.M., BULTE J.W.M., Hepatic hemosiderosis in Common Marmosets, *Callithrix jacchus*: effect of diet on incidence and severity, *Lab. Anim. Science*, **47** (2) : 138-142.
23. MOISSON P., Cours de module optionnel Nouveaux Animaux de Compagnie et Primates, 2004.
24. MURGATROYD L.B., CHALMERS D.T., A histological and histochemical study of normal and diseased skeletal muscle in marmosets *Callithrix jacchus*, 1980, *J. Comp. Path.*, **90** : 373-8.
25. Page internet du Groupement d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque : La Maladie Cœliaque, 2001, <http://www.maladiecoeliaque.com/> (consultée le 09 juin 2004).
26. PFISTER R., HEIDER K., ILLGEN B., BEGLINGER R., *Trichospirura leptosoma*: a possible cause of wasting disease in the marmoset, *Z. Versuchstierd.*, 1990, **33** : 157-61.
27. POTKAY S, Diseases of the Callithrichidae: a review, *J. Med. Primatol.*, 1992, **21** : 189-236.
28. QHOHS A., MATZ-RENSING K., AHRENDTS F., KAUP F.J., Wasting Marmoset Syndrome (WMS) in a *Callithrix geoffroyi* monkey, *European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians 4th scientific meeting*, 2002, 335-8.
29. RUIVO E., CARROLL J.B., Biology and field data, In: *EAZA husbandry guidelines for the Callithrichidae*, 2002, 117 p, 3-6.
30. SAINSBURY A.W., CUNNINGHAM A.A., HAWKEY C.M., GARDEN O.A., Conditions causing loss of weight in marmosets, In : *Marmosets and tamarins in captivity*, 1992, pp 16-22.
31. SCHROEDER C., OSMAN A.A., ROGGENBUCK D., MOTHESS T., Iga-Gliadin antibodies, IgA-containing circulating immune complexes, and IgA glomerular deposits in wasting marmoset syndrome, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, **14** : 1875-80.
32. SHIMWELL M., WARRINGTON B.F., FOWLER J.S.L., Dietary habits relating to “wasting marmoset syndrome”, *Lab. Anim.*, 1979, **13**: 139-42.
33. TRIBE G.W., Wasting syndrome in primates, *Primate supply*, **4** (1) : 15-7.
34. TUCKER M.J., A survey of the pathology of marmosets (*Callithrix jacchus*) under experiment, *Lab Anim.*, 1984, **18** (4) : 351-8.
35. WEHNER R., GEHRING W., *Biologie et Physiologie Animales*, 1999, 844 p, 772-6.