

Dermatites auto-immunes

(AUTO-IMMUNE SKIN DISEASES)

E BENSIGNOR : Docteur vétérinaire,
clinique vétérinaire, 125, rue Vieille-du-Temple, 75003 Paris.

F DEGORCE : Docteur vétérinaire,
laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire du Sud-Ouest, 129, route de Blagnac, 31201 Toulouse cedex, France.

Les dermatites auto-immunes représentent un ensemble complexe de dermatoses ayant en commun l'existence de mécanismes d'auto-immunisation divers vis-à-vis des composants de la peau. Il s'agit d'entités rares, causes peu fréquentes de consultation en dermatologie des carnivores domestiques. Leur diagnostic s'appuie sur l'étude de l'anamnèse et sur l'examen clinique, qui permettent d'exclure d'autres hypothèses plus probables, et sur la réalisation de biopsies cutanées pour examen histopathologique. Les examens immunologiques ne sont pas très fiables à l'heure actuelle chez les carnivores domestiques, mais pourraient s'améliorer dans un futur proche. Le traitement des dermatites auto-immunes fait appel à une immunomodulation, potentiellement dangereuse pour l'animal, qui doit toujours être mise en place de façon mesurée et raisonnée.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

■ INTRODUCTION

Les dermatites auto-immunes (DAI) sont, par définition, des maladies cutanées dues à des mécanismes d'auto-immunisation variés vis-à-vis des constituants normaux de la peau [8, 84]. Elles peuvent être dues à l'action directe d'autoanticorps à cible cutanée ou à l'action d'autoanticorps circulants non spécifiques d'antigènes cutanés [8, 79, 84]. Les cibles cutanées sont variables : kératinocytes ou mélanocytes épidermiques, jonction dermoépidermique, follicule pileux, vaisseaux cutanés. Ceci explique la grande variété de DAI rencontrées en pratique.

Malgré cette diversité, les dermatites auto-immunes sont rares, voire exceptionnelles, chez les carnivores domestiques. Elles

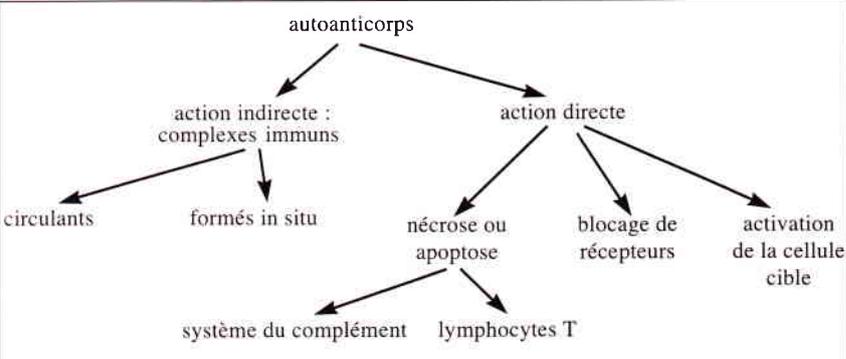
représentent moins de 1 % des dermatoses du chien d'après plusieurs études épidémiologiques et ne doivent être suspectées qu'après une étude soignée de l'anamnèse et un examen dermatologique approfondi, après exclusion de nombreuses autres dermatoses [65, 100].

De très nombreuses publications ont vu le jour ces dernières années sur le sujet, notamment en ce qui concerne les mécanismes étiopathogéniques des DAI. Nous proposons dans cet article, après de brefs rappels sur le phénomène d'auto-immunité, une étude synthétique simplifiée de chacune de ces maladies, en insistant sur leur étiologie, leur pathogénie, les signes cliniques, les moyens du diagnostic et de leur traitement.

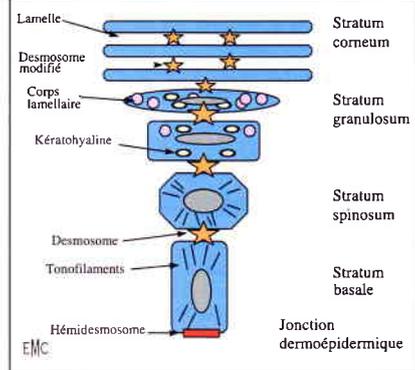
■ NOTIONS D'AUTO-IMMUNITÉ

L'auto-immunisation est une réaction immunologique de l'organisme dirigée contre ses propres constituants. Il peut s'agir d'un phénomène non pathologique (*autoréactivité*) ou d'une réaction pathologique [8]. Dans ce dernier cas, l'auto-immunisation provoque des lésions cliniques ou des troubles fonctionnels ; on parle alors d'*autoagressivité* [8].

L'auto-immunisation peut être humorale (due à la synthèse d'autoanticorps) et/ou cellulaire (due à des lymphocytes T autoréactifs) [8, 40]. À l'état normal, différents mécanismes préviennent l'apparition des anticorps ou des lymphocytes T autoréactifs dans l'organisme. Ces mécanismes ont pour but de protéger l'organisme. Il peut s'agir



1 Mécanisme d'apparition des lésions liées aux autoanticorps [17].



2 Structure de l'épiderme des carnivores domestiques.

d'une sélection positive des lymphocytes dans le thymus ou dans la moelle osseuse, d'une délétion clonale des lymphocytes autoagressifs ou d'une anergie des cellules autoréactives [40]. En outre, il existe des cellules suppressives, spécifiques ou non de l'autoantigène, qui permettent d'inhiber les phénomènes d'auto-immunité à l'état normal en détruisant ou en bloquant les fonctions des anticorps ou des cellules autoréactives [40].

Dans certaines conditions, mal comprises, ces phénomènes de protection peuvent être dépassés. Un phénomène d'auto-immunisation se déclenche alors. Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène direct (destruction de la cellule cible, interaction avec un récepteur, activation de la cellule cible) ou indirect (dépôt de complexes immuns circulants ou formés in situ) (fig 1) [17].

L'origine auto-immune d'une dermatose est cependant difficile à prouver. Seul le déclenchement de lésions cutanées par transfert passif d'anticorps pathogènes ou de cellules autoréactives, in vivo ou in vitro, permet d'affirmer avec certitude le caractère auto-immun de la dermatose. Ceci n'a été réalisé, chez l'homme, que pour certaines DAI (pemphigus, pemphigoïde, épidermolyse bulleuse acquise, alopecia areata) [109, 113]. Chez l'animal, les données sur le sujet sont malheureusement très incomplètes.

CLASSIFICATION

La classification des DAI est, à l'heure actuelle, en réévaluation complète chez les carnivores domestiques [79, 109]. Une classification traditionnelle distingue, en fonction de l'aspect clinique et microscopique des lésions cutanées, des DAI bulleuses et des DAI non bulleuses [100]. Chez les carnivores domestiques, la finesse de l'épiderme explique qu'il est exceptionnel de rencontrer en pratique des vésicules ou des bulles et cette distinction, calquée sur la dermatologie humaine, peut sembler

inadaptée. Il nous apparaît désormais préférable de distinguer, comme proposé par Olivry, des DAI avec autoanticorps spécifiques de la peau et des DAI associées à des autoanticorps circulants non spécifiques d'antigènes cutanés [79, 84]. Cette classification présente l'avantage de prendre en compte le mécanisme de formation des lésions (tableau I).

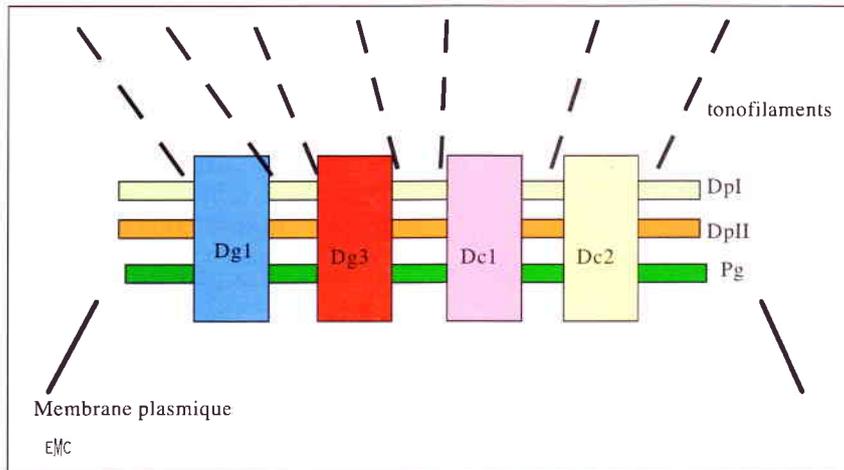
STRUCTURE CUTANÉE ET CIBLE DES AUTOANTICORPS

Les DAI sont associées à une atteinte spécifique de certains composants localisés dans l'épiderme, dans la jonction dermoépidermique (JDE) ou dans le derme. La bonne compréhension de ces maladies doit donc s'accompagner d'une bonne connaissance de la structure de l'épiderme et de la JDE. Brièvement, l'épiderme est constitué de plusieurs couches cellulaires dont la plus profonde, la couche basale, repose sur une membrane la séparant du derme, la membrane basale ou JDE [100]. La plupart des cellules de l'épiderme sont des kératinocytes, cellules riches en protéines

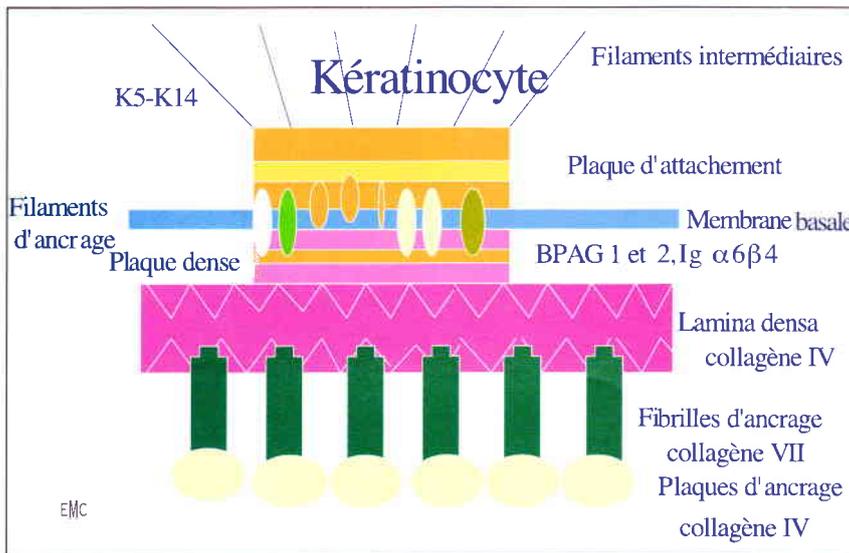
filamenteuses, les kératines (fig 2). Un programme complexe de multiplication et de différenciation (la kératinisation) assure le maintien constant de l'intégrité de l'épiderme, ce qui lui permet de jouer son rôle de barrière entre le milieu extérieur et l'intérieur de l'organisme [100]. Ce rôle de protection est notamment assuré par le stratum corneum, la couche la plus superficielle de l'épiderme, qui est constituée par des cellules anucléées très denses, les cornéocytes, riches en kératine, entourées par un mortier lipidoprotéique imperméable à l'eau.

Il existe également dans l'épiderme d'autres types cellulaires, notamment les cellules de Langerhans, qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes et qui interviennent dans la réponse immunitaire, les cellules de Merkel, qui sont des mécanorécepteurs, et les mélanocytes, cellules pigmentaires jouant un rôle important dans la photoprotection. On retiendra que la cohésion entre les kératinocytes est assurée par des desmosomes (fig 3) et des jonctions d'adhésion, et que la cohésion de l'épiderme sur le derme est assurée par des hémidesmosomes (fig 4) et des adhésions focales

TABLEAU I. - CLASSIFICATION DES DERMATITES AUTO-IMMUNES (DAI) CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (D'APRÈS OLIVRY [79]).	
DAI associées à la présence d'autoanticorps à cible cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe des pemphigus - Pemphigoïde bulleuse - Autres DAI bulleuses sous-épidermiques - Alopecia areata et pseudopelade de Brocq - Vitiligo et syndrome uvéodermatologique
DAI associées à la présence d'autoanticorps circulants non spécifiques de la peau	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus érythémateux systémique - Lupus cutané - Vascularites - Maladie des agglutinines froides - Cryoglobulinémies - Cryofibrinogénémies



3 Représentation schématique de la structure d'un desmosome. Dg : desmogléine ; Dc : desmocolline ; Dp : desmoplakine ; Pg : plakoglobine.



4 Représentation schématique de la structure d'un hémidesmosome. K : kératine ; BPAG : antigène de la pemphigoïde bulleuse ; Ig α6β4 : intégrine α6β4.

[8, 13, 100, 108, 109]. Certains composants de ces structures d'adhésion sont la cible privilégiée des autoanticorps dans un grand nombre de dermatites auto-immunes.

DERMATITES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES À LA PRÉSENCE D'AUTOANTICORPS À CIBLE CUTANÉE

CIBLE CUTANÉE LOCALISÉE AU NIVEAU DE LA MEMBRANE DES KÉRATINOCYTES : PEMPHIGUS

Les pemphigus forment un groupe complexe de DAI bulleuses. Ces dermatites sont caractérisées d'un point de vue clinique par la formation de pustules, de vésicules et de bulles (très transitoires chez les carnivores domestiques à cause de la finesse de l'épiderme), d'un point de vue histopathologique par une acantholyse intraépidermique, d'un point de vue immunologique par le dépôt d'autoanticorps sur la membrane des

kératinocytes et d'un point de vue moléculaire par une atteinte des cadhérines, molécules d'adhésion interkératinocytaires [65].

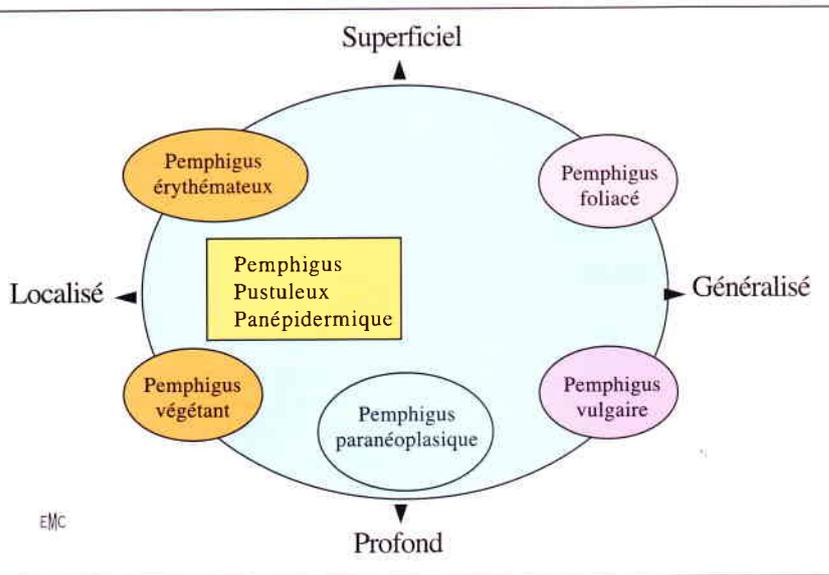
Les premiers cas décrits en dermatologie vétérinaire sont relativement récents, au contraire de la dermatologie médicale, puisqu'ils remontent au milieu des années 1970 et aux années 1980 [32, 39, 45, 66, 99, 106]. On distingue chez le chien, en fonction de la profondeur de l'atteinte épidermique, cinq types différents de pemphigus : les pemphigus superficiels ou « bénins » (pemphigus foliacé et érythémateux) et les pemphigus profonds ou « malins » (pemphigus végétant, pemphigus vulgaire et pemphigus paranéoplasique) [65]. Récemment, il a été proposé de regrouper pemphigus érythémateux et pemphigus végétant en une seule et unique entité, le « pemphigus panépidermique pustuleux » [121]. Il est de plus en plus fréquemment considéré à l'heure actuelle,

aussi bien en dermatologie humaine que vétérinaire, que chaque forme de pemphigus est composée d'un spectre variable de gravité clinique : ainsi les pemphigus peuvent être localisés (pemphigus érythémateux et végétant) ou généralisés (pemphigus foliacé et vulgaire) (fig 5) [79].

ÉTIOLOGIE

L'étiologie est encore inconnue. Diverses hypothèses ont été avancées chez l'homme. En particulier, le rôle de facteurs génétiques, l'intervention d'une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis de médicaments, le rôle de virus (notamment les herpès virus), de dermatoses chroniques, la présence concomitante d'une tumeur maligne interne (prolifération lymphoïde, cancer colique, sarcome...) et le rôle des rayonnements ultraviolets ont été discutés dans l'espèce humaine [8, 34, 64, 69, 93, 100]. Le rôle des médicaments est de plus en plus probable à l'heure actuelle. Il semble qu'il faille distinguer les pemphigus médicament-induits et les pemphigus déclenchés par un médicament [11]. Les pemphigus médicament-induits sont caractérisés par des images histopathologiques particulières (spongiose éosinophile, nécrose épithéliale, fissurations à des niveaux différents dans l'épiderme) [11]. Les médicaments en cause peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou même locale. Il s'agit le plus souvent de médicaments contenant un groupement thiol (-SH) comme la pénicillamine, le captopril ou la buccillamine [11, 22]. D'autres molécules soufrées peuvent, après métabolisation, présenter des groupements thiols dits masqués (pénicillines, céphalosporines, piroxicam) [11, 22]. Enfin, il semble que certaines molécules contenant un groupe amide soient également fréquemment en cause (énalapril, phénylbutazone) [11, 22]. Il en est de même pour certains aliments, notamment l'ail (« pemphigus alimentaires ») [96]. Le rôle de contactant a également été souligné dans la genèse des lésions de pemphigus chez l'homme [12, 116]. Une forme particulière de pemphigus foliacé, qui sévit de façon endémique dans certaines régions du Brésil et de Tunisie, est décrite chez l'homme sous le nom de « Fogo Selvagem ». Il s'agit d'une dermatite touchant des individus jeunes, vivant près des fleuves et des rivières, qui apparaît simultanément chez plusieurs membres de la même famille et pour laquelle l'intervention d'un virus, transmis par un insecte, *Simulium druisinum*, est fortement suspectée [8].

Enfin, la survenue d'une forme particulière de pemphigus chez des patients souffrant d'une néoplasie interne (notamment un lymphome) a été rapportée (pemphigus paranéoplasique) [3]. Il est



EMC

5 Proposition de classification des pemphigus (d'après Olivry [79]).

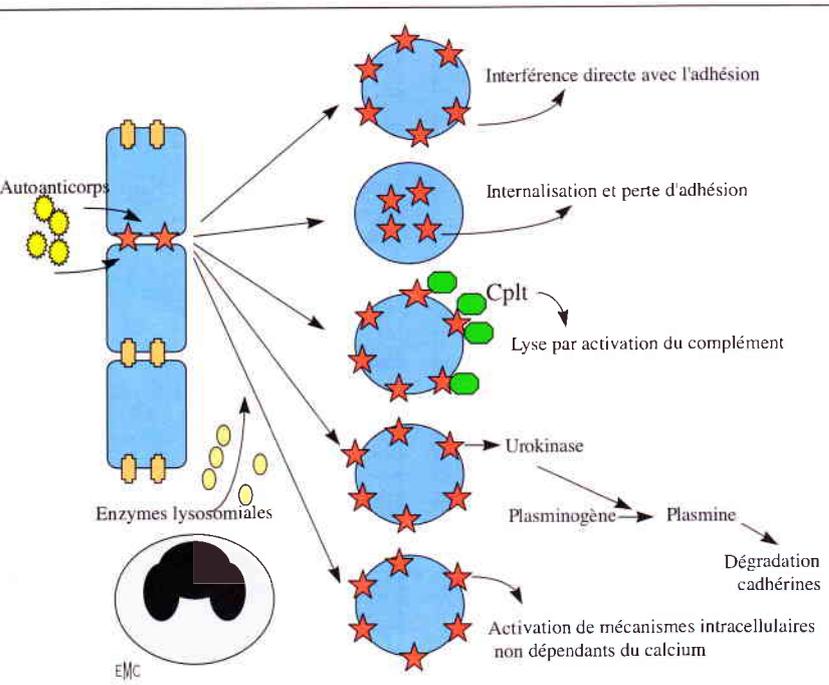
cadhérines (molécules d'adhésion dépendantes du calcium) et dénommée desmogléine 1 [13, 28, 53, 59, 78, 105, 110]. Les autoanticorps sont dirigés contre des épitopes calciosensibles situés sur la portion aminoterminal extracellulaire de la desmogléine 1. Une autre protéine transmembranaire, la desmocolline 1, a également été incriminée, sans que son rôle exact soit bien compris [108]. En outre, le rôle de la plakoglobine, une molécule de 85 kDa située sur la plaque d'adhésion des desmosomes et associée à la desmogléine 1 par des ponts disulfures, pourrait également être important à considérer [1, 41].

Pour le *pemphigus vulgaire*, les autoantigènes sont représentés chez l'homme par la desmogléine 3, qui est également une cadhérine desmosomale [13, 28, 54, 105]. En dermatologie médicale, il a été montré que 64 % des sérums de patients atteints réagissent avec des épitopes extracellulaires situés dans le domaine aminoterminal de la desmogléine 3. Il en est probablement de même pour le pemphigus vulgaire du chien [54].

Les molécules d'adhésion en cause dans les autres pemphigus sont inconnues à l'heure actuelle. Il est probable que la desmogléine 1 soit en cause pour le pemphigus panépidermique pustuleux, et les desmoplakines pour le pemphigus paranéoplasique [3, 8].

L'interaction des autoanticorps avec les autoantigènes de membrane est à l'origine du phénomène d'acantholyse, c'est-à-dire de la perte de la cohésion interkératinocytaire due à une interruption de l'adhésion cellulaire. Les mécanismes exacts de l'action des anticorps sont encore hypothétiques. Il pourrait s'agir de l'interruption directe de l'adhésion, liée à la fixation des anticorps aux antigènes, de la libération ou de l'internalisation du complexe antigène-anticorps, à l'origine de l'apparition d'un défaut de membrane, d'une activation non spécifique du complément et/ou de l'activation de phénomènes intracellulaires spécifiques (rôle du plasminogène) à l'origine du défaut d'adhésion [1, 41, 108]. En outre, certaines enzymes lysosomiales granulocytaires pourraient participer au phénomène (fig 6) [79]. Enfin, il est possible, lors de pemphigus médicamenteux induit, qu'une acantholyse biochimique soit en cause : la fixation de la molécule médicamenteuse à la membrane des kératinocytes serait à l'origine d'un complexe anormal, inadapté à l'adhésion interkératinocytaire [11].

Une étude très récente remet cependant en question ces données, « vieilles » d'il y a à peine 10 ans [112]. En effet, l'absence de desmogléine 3 chez des souris transgéniques n'aboutit pas à une acantholyse. Les mêmes souris *knock-out* pour le gène de la



EMC

6 Hypothèses pathogéniques de l'acantholyse. Cpl : complément.

probable que la tumeur sécrète des molécules qui présentent une réactivité croisée avec certains antigènes cutanés, à l'origine d'une synthèse d'autoanticorps par l'organisme et de l'apparition des signes dermatologiques.

Chez les carnivores domestiques, aucun élément étiologique n'a été démontré, bien que le rôle de certains médicaments ou l'évolution de dermatoses chroniques aient été envisagés [85]. Une origine génétique a été suggérée par l'observation de plusieurs cas de pemphigus foliacé dans une portée de chiens de race shetland [77]. Un unique cas de pemphigus associé à une tumeur interne a été décrit dans la littérature chez un chien [62]. Récemment, une augmentation de

l'incidence des cas de pemphigus foliacé a été rapportée chez des chiens infestés par des puces [89]. Enfin, il a été démontré, in vivo et in vitro, que l'acantholyse observée dans le pemphigus érythémateux pouvait être déclenchée par les rayonnements ultraviolets [51].

PATHOGÉNIE

La pathogénie est complexe. Les antigènes en cause sont bien connus dans l'espèce humaine et ont été caractérisés récemment chez le chien [53, 110].

Il s'agit, pour le *pemphigus foliacé*, d'une protéine de poids moléculaire de 148 à 160 kDa selon les auteurs, localisée dans les desmosomes, qui appartient au groupe des

desmogléine 3 font pourtant un pemphigus quand on leur injecte du sérum de patients malades : une autre cible que les desmogléines pourrait donc être en cause. Il pourrait s'agir des récepteurs à l'acétylcholine sur la membrane des kératinocytes. In vitro, une stimulation de ces récepteurs interrompt ou fait régresser l'acantholyse et un blocage de ces récepteurs provoque une acantholyse irréversible. L'existence d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine a été mise en évidence dans le sérum de malades. Ces anticorps pourraient être les véritables responsables des lésions cutanées [112].

En tout état de cause, l'acantholyse est superficielle dans le pemphigus foliacé et profonde en cas de pemphigus vulgaire ou de pemphigus paranéoplasique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le pemphigus foliacé est le plus fréquent des pemphigus du chien et du chat. Il a également été décrit dans d'autres espèces animales (cheval, chèvre, lama). Cette dermatite reste cependant rare, puisque son incidence estimée représente entre 0,5 et 1 % des cas de dermatologie canine et féline [14, 35, 48, 65, 79, 89, 101, 102, 121]. Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'est connue. L'âge moyen d'apparition est de 4,2 ans [48]. Chez le chien, un certain nombre de races ont été citées comme à risque (akita inu, chow-chow, teckel, colley, doberman, berger allemand, terre-neuve, cocker spaniel, schipperke et sharpei), alors que chez le chat aucune prédisposition raciale n'est rapportée [27, 48, 65, 89, 101, 121].

Le pemphigus vulgaire est une forme rare de pemphigus chez le chien, au contraire de l'espèce humaine, pour laquelle il s'agit de la forme la plus banale, ce qui explique son nom [27].

L'épidémiologie des autres types de pemphigus est encore mal connue. Le pemphigus panépidémique pourrait être relativement fréquent [121]. Un cas unique de pemphigus paranéoplasique a été décrit chez le chien [62].

SIGNES CLINIQUES

Pemphigus foliacé

Les signes cliniques sont variables [46]. Griffin a décrit trois types cliniques différents de pemphigus foliacé chez le chien [35] : pemphigus spontané, pemphigus médicamenteux et pemphigus associé à une dermatose chronique. Dunstan distingue des pemphigus foliacés « classiques », des pemphigus foliacés à localisation podale exclusive et des pemphigus foliacés « séborrhéiques », avec retentissement sur l'état général [27].

Les lésions primaires typiques sont des pustules folliculaires et surtout non



7 Pemphigus foliacé chez un chien. Lésions ventrales diffuses.

folliculaires (fig 7, 8). Les vésicules et les bulles sont très transitoires car très fragiles. Ces lésions sont donc exceptionnellement visualisées. On observe rapidement des lésions et des dermatoses secondaires non spécifiques (croûtes, état kératoséborrhéique, alopecie, exulcérations et collerettes épidermiques) (fig 9). Le prurit est souvent présent, mais est en général peu marqué [35, 46, 89, 103]. Les lésions ont tendance à régresser spontanément et à réapparaître, le plus souvent en « vagues successives » [121].

Dans la plupart des cas, les lésions sont initialement localisées au niveau de la face (chanfrein, pavillons auriculaires, zone périoculaire) mais intéressent rapidement les extrémités, les coussinets et se généralisent à



8 Vue rapprochée de la figure 7. Pustules à base érythémateuse.

l'ensemble du tégument cutané en quelques semaines à quelques mois dans 60 % des cas [35, 46, 89, 93, 121]. La présence de lésions pustuleuses au niveau de certaines localisations comme la truffe, les coussinets ou les pavillons auriculaires est un bon signe d'appel de pemphigus superficiel chez le chien (fig 10). Chez le chat, un périonyxis est fréquemment observé ainsi qu'une atteinte de la région périamelonnaire (fig 11). Les jonctions cutanéomuqueuses et les muqueuses sont rarement touchées. La cavité orale est systématiquement épargnée [121]. Dans de rares cas, les lésions peuvent être exclusivement localisées au niveau des coussinets plantaires sous la forme de croûtes, de fissurations et/ou d'ulcérations [5, 49].

Pemphigus vulgaire

La clinique du pemphigus vulgaire est évocatrice, avec l'apparition de lésions vésiculobulleuses rapidement remaniées en érosions et en ulcères, puis recouvertes par des croûtes, localisées aux jonctions cutanéomuqueuses (lèvres, truffe, paupières, prépuce, vulve, anus) et à la peau [35, 100] (fig 12). La cavité orale est touchée dans plus de 90 % des cas. Les lésions y sont souvent



9 Pemphigus foliacé. Lésions croûteuses de la face.



10 Pustule sur la face latérale de la truffe chez un chien atteint de pemphigus foliacé (cliché Carlotti).



12 Onychomadèse chez un braque souffrant de pemphigus vulgaire.



13 Ulcères labiaux chez le même chien que sur la figure 12.



11 Lésions squameuses, érosives et croûteuses des coussinets chez un chat atteint de pemphigus foliacé.

les premières à apparaître. Elles peuvent se localiser aux lèvres, aux gencives, au palais dur, au voile du palais et/ou à la langue (fig 13). Il s'agit d'érosions puis d'ulcères, à l'origine de douleur à la mastication et de salivation excessive^[36]. Cette atteinte de la cavité orale est évocatrice mais des cas de pemphigus vulgaire sans atteinte muqueuse ont été décrits^[85, 103]. Les surinfections s'installent rapidement et peuvent provoquer une septicémie. Les animaux sévèrement touchés présentent des troubles de l'état général, avec anorexie et abattement. Une forme limitée aux griffes a été rapportée chez des whippets.

Pemphigus érythémateux

Il s'agit d'une variante localisée principalement à la face et photosensible de

pemphigus foliacé. Les lésions sont identiques à celles observées dans le pemphigus foliacé.

Pemphigus panépidermique pustuleux

Cette entité, de description récente^[121], est caractérisée par l'apparition de pustules très transitoires, rapidement remaniées en papules et en plaques croûteuses. Il pourrait s'agir d'une forme intermédiaire entre pemphigus érythémateux et pemphigus végétant.

Pemphigus paranéoplasique

Un seul cas a été publié dans la littérature en association avec l'évolution d'un lymphosarcome thymique^[62]. Il s'agissait d'une dermatite érosive, ulcéralive et croûteuse, avec atteinte de la cavité buccale, des pavillons auriculaires, du nez, des régions périoculaires et des griffes^[62]. Un mauvais état général était associé.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des *pemphigus superficiels* est vaste, et regroupe de nombreuses entités cliniques^[2, 20, 35, 36, 37, 46, 48, 65, 93, 100]. Il faut en particulier envisager toutes les autres causes de dermatoses pustuleuses (pustulose bactérienne [impétigo ou folliculite], dermatophytose, démodécie, pustulose éosinophile stérile d'Ofugi), mais également certaines ectoparasitoses (gale sarcoptique en particulier), toutes les causes d'état kératoséborrhéique, la leishmaniose, ou une dermatomyosite.

Le diagnostic différentiel des *pemphigus profonds* est à faire avec d'autres dermatoses auto-immunes comme la pemphigoïde bulleuse, dans laquelle le clivage se produit à la JDE et le lupus érythémateux systémique, un accident cutané médicamenteux (certains pemphigus vulgaires chez l'homme sont d'origine médicamenteuse), un lymphome cutané épithéliotrope, une leishmaniose et l'exceptionnelle candidose cutanéomuqueuse^[22, 35, 100].

DIAGNOSTIC

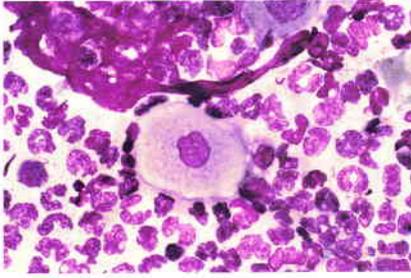
Le diagnostic fait appel à l'anamnèse, à l'examen clinique et à la réalisation d'examen complémentaires, principalement l'examen cytologique de calques cutanés et l'examen histopathologique de biopsies cutanées. En effet, il est difficile à l'heure actuelle de démontrer en routine, dans le sérum de chiens ou de chats atteints, des autoanticorps circulants, contrairement à ce que l'on observe chez l'homme^[27, 28, 79, 109].

Examen cytologique

L'examen cytologique de lésions pustuleuses permet d'orienter le diagnostic en cas de pemphigus foliacé. Il peut en effet, après coloration rapide, mettre en évidence de nombreux kératinocytes acantholysés, isolés ou regroupés en amas, entourés de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles, parfois accolés aux kératinocytes (images en « rayons de roue »)^[65]. On doit observer des cellules « fraîches » (à noyau viable) et peu de cellules vieilles, macérées, au noyau basophile, contracté ou pycnotique (fig 14)^[67]. On ne note aucun germe^[67]. Ces éléments sont en faveur d'une pustulose stérile et doivent inciter le clinicien à pratiquer des biopsies cutanées, car ils sont seulement évocateurs. La cytologie est nettement moins intéressante pour les autres formes de pemphigus.

Examen histopathologique

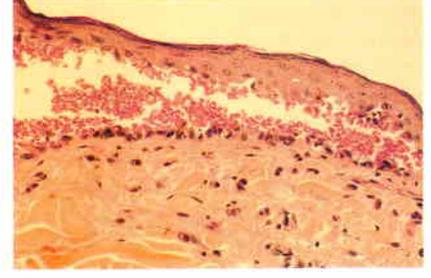
L'examen histopathologique est la méthode diagnostique de choix^[27, 36, 60, 76, 122]. Le site biopsique doit concerner les lésions les plus récentes possible, au stade



14 Examen cytologique d'une pustule de pemphigus foliacé ($G \times 1000$). Présence d'un kératinocyte acantholysé entouré par de nombreux polynucléaires neutrophiles (image en « roue crantée »).



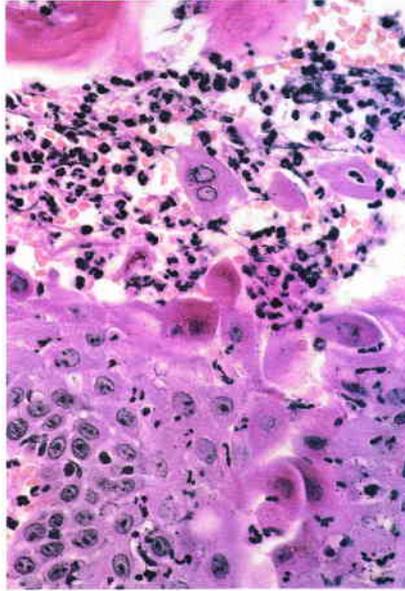
15 Examen histopathologique d'une pustule de pemphigus foliacé (HES, $G \times 100$). Pustule sous-cornée de grande taille remplie de polynucléaires neutrophiles et de kératinocytes acantholysés.



17 Examen histopathologique d'un cas de pemphigus vulgaire (HES, $G \times 400$). Présence d'une fissuration intraépidermique suprabasale. Noter les kératinocytes basaux qui restent attachés à la membrane basale sous l'aspect d'une « rangée de pierres tombales ».

pustuleux (biopsies si possible réalisées au scalpel, les trépan ayant tendance à maltraiter ce type de lésions) ou, le cas échéant, au stade squamocroûteux (scalpel ou trépan), en ayant soin de préciser à l'anatomopathologiste qu'il s'agit bien de lésions croûteuses, de façon à ce qu'il prenne la précaution de récupérer, dans le conditionnement contenant la biopsie formolée, d'éventuelles croûtes qui se seraient désolidarisées de la biopsie lors de l'acheminement du prélèvement au laboratoire (lésions en général fragiles). L'examen de ces lésions croûteuses est, en effet, primordial pour aboutir au diagnostic de processus acantholytique superficiel [27, 36, 60, 76, 122]. À défaut de pustules intactes ou de croûtes, on peut réaliser de multiples biopsies en périphérie des zones exulcérées en évolution extensive et centrifuge. La présence d'épiderme, sur les biopsies, est impérative pour aboutir au diagnostic. Ce sont des lésions fragiles et il ne faut donc pas pratiquer d'antisepsie prébiopsique.

L'examen histopathologique de lésions récentes de pemphigus foliacé montre des vésiculopustules sous-cornées, intragranuleuses, ou situées dans la couche épineuse épidermique (fig 15), très souvent également observées au niveau folliculaire [27, 36, 60, 76, 122]. Il s'agit de géodes épidermiques uniloculaires contenant de nombreuses cellules épithéliales acantholysées et des polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles, bien préservés, non macérés (différents des pyocytes) [27, 36, 60, 76, 122]. Le toit de la pustule est constitué d'une mince couche de lamelles de kératine. Le plancher de la pustule montre des cellules acantholytiques (ou acantholysées) qui se détachent du reste du massif épidermique (individuellement ou en placards de deux à six cellules), s'arrondissent, puis flottent librement dans la lumière de la pustule, laissant une perte de substance épidermique (fig 16). Ces cellules sont le plus souvent encore munies d'un noyau viable, d'un cytoplasme rond à polyédrique, abondant et acidophile. Le plancher épidermique est en général le siège d'une forte exocytose



16 Vue rapprochée d'une pustule de pemphigus foliacé à l'examen histopathologique (HES, $G \times 1000$). Les kératinocytes acantholysés sont nettement visibles.

éosinophilique, mais n'apparaît pas ou peu spongiotique [27, 36, 60, 76, 122]. On ne doit pas en principe observer de colonies basophiles de cocci. Les lésions vésiculeuses peuvent pointer l'abouchement de plusieurs ostia folliculaires et former des pustules relativement plates, non bombées. Les lésions plus anciennes, croûteuses, stratifiées, traduisent des poussées évolutives d'acantholyse et l'on doit traquer, entre les strates de lamelles de kératine et de polynucléaires macérés, les résidus de pustules acantholytiques, qui contiennent, cette fois-ci, des cellules épithéliales au noyau pycnotique et au cytoplasme très acidophile [27, 36, 60, 76, 122].

C'est un diagnostic difficile, car il existe une grande variabilité dans les images histologiques, de la pustule « fraîche » et typique, univoque, à la pustule macérée ou à la squamocroûte stratifiée et surinfectée. Souvent, le doute est possible et il faut, après une antibiothérapie, conseiller de rebiospiser les lésions résiduelles [121].

En cas de pemphigus érythémateux, en général l'hyperplasie épidermique est plus marquée, l'aspect croûteux plus net et les pustules acantholytiques sont identiques à celles d'un pemphigus foliacé, mais elles sont plus rares [36, 122]. C'est l'infiltrat d'interface lymphoplasmocytaire dit « lichénoïde » (en bande sous-épidermique) et en manchons périannexiels qui prédomine au faible grossissement, accompagné de lésions de dégénérescence hydropique des cellules basales, de corps apoptotiques isolés dans la ou les couches les plus basales de l'épiderme [36, 122]. Il existe souvent une incontinence pigmentaire [36, 122].

Le pemphigus panépidermique pustuleux est caractérisé par la présence de pustules acantholytiques distribuées à tous les étages du massif épidermique et dans la gaine épithéliale externe des follicules pileux. Une hyperplasie épidermique marquée est associée dans les cas les plus évolués [121].

Pour le pemphigus vulgaire, on choisit des vésiculobulles ou, à défaut, la biopsie doit être réalisée en périphérie des exulcérations les plus récentes. L'image observée est celle d'un clivage ou d'une vésicule, intraépidermique et suprabasale, d'origine acantholytique [36, 122]. Le toit de la lésion est constitué par les couches cornée, granuleuse et épineuse de l'épiderme. Ce clivage est optiquement vide ou contient de rares cellules inflammatoires (jamais d'aspect « pustuleux »). Le plancher de ce clivage montre une assise de cellules épithéliales basales arrondies, qui restent attachées, par leur base, à la membrane basale, à la manière d'une rangée de « pierres tombales » (fig 17) [36, 65, 122]. Le derme est relativement silencieux, peu inflammatoire ; on y observe, tout au plus, un infiltrat lymphoplasmocytaire discret, d'interface. Au stade de l'ulcère, une inflammation secondaire plus marquée est visible.

Le pemphigus paranéoplasique de l'homme est, au plan histologique, très proche d'un pemphigus vulgaire, parfois accompagné d'une vésiculation hydropique

des cellules basales [3]. Chez le chien, les cas décrits s'apparentent, au plan histologique, à une intrication d'éléments lésionnels du pemphigus vulgaire et de l'érythème polymorphe [62].

AUTRES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

L'utilisation de l'immunopathologie a longtemps été préconisée en cas de pemphigus, chez les carnivores domestiques comme chez l'homme. La réalisation d'exams de biopsies en immunofluorescence directe (IFD) ou par immunoperoxydase permet en effet d'objectiver le dépôt des autoanticorps et/ou de complément (fraction C3) entre les cellules épidermiques, avec une image en « résille » de l'épiderme [30, 72]. Il s'agit d'ailleurs d'un argument majeur pour faire le diagnostic de DAI chez l'homme. Malheureusement, ces techniques sont peu spécifiques et peu sensibles chez les carnivores domestiques. En particulier, de nombreux faux positifs existent au niveau de la truffe et des coussinets plantaires [74, 121].

En outre, un dépôt non spécifique d'immunoglobulines (Ig) est régulièrement observé dans d'autres maladies cutanées, comme le mycosis fongoïde, les pyodermes, certaines dysendocrinies, la leishmaniose [100]. Des faux négatifs seraient présents dans environ 25 % des cas, en particulier par sélection inappropriée des sites de prélèvement [56]. Cette méthode ne permet de confirmer le diagnostic que dans un cas sur deux, et il est donc recommandé de l'associer systématiquement aux autres exams complémentaires et de l'interpréter en fonction des données cliniques et surtout histopathologiques [25].

En cas de pemphigus paranéoplasique, la positivité de l'IFD sur épithélium simple (vessie) est cependant un argument important du diagnostic [3, 109].

La détection d'autoanticorps circulants par immunofluorescence indirecte, examen de choix en dermatologie humaine, a été jusqu'à récemment peu recommandée en dermatologie vétérinaire pour les mêmes raisons. Cependant, l'utilisation de techniques immunologiques modernes pourrait rendre cet examen très intéressant dans un futur proche [79]. Une étude récente a obtenu par cette méthode, en utilisant comme substrat un œsophage bovin, une bonne sensibilité et une excellente spécificité [52]. Des tests Elisa sont en cours de développement pour le diagnostic des dermatites auto-immunes bulleuses canines. Rappelons cependant que la présence d'autoanticorps sériques doit toujours être interprétée avec précaution, quelle que soit la technique utilisée car ces autoanticorps peuvent être retrouvés dans la population normale [10].

PRONOSTIC

Le pronostic des pemphigus superficiels est relativement bon, avec des taux de contrôle efficace variables de 50 à 90 % selon les études [27, 35, 66]. Dans certains cas, cependant, des effets secondaires liés à la thérapeutique apparaissent et contre-indiquent la poursuite du traitement, et dans de rares cas (moins de 10 %) l'euthanasie est demandée, car aucune thérapeutique n'est efficace [48].

Le pronostic des formes profondes est mauvais. On considère généralement que 50 % des cas décèdent en quelques jours à quelques semaines de cette affection et surtout des complications. Certains cas dont l'atteinte cutanée est localisée pourraient être de meilleur pronostic [35, 100].

TRAITEMENT

Le traitement de ces dermatoses repose sur une immunomodulation, c'est-à-dire un changement ou un ajustement de la réponse immunitaire de l'organisme malade. Le principe consiste à briser la formation des autoanticorps.

Certaines règles générales doivent être suivies. En premier lieu, il faut être sûr du diagnostic, ce qui implique une anamnèse et une clinique compatibles, l'élimination des autres hypothèses diagnostiques et un diagnostic histopathologique de certitude ou fortement évocateur. En second lieu, le traitement doit être raisonné : il convient de recourir aux drogues les moins toxiques, de préférer l'utilisation d'associations médicamenteuses, qui permettent parfois de réduire les effets secondaires à long terme, d'adapter le traitement en fonction des propriétaires (administration facile, coût...) [26]. En plus du traitement médical, il est toujours bon d'éviter les causes aggravantes et/ou déclenchantes (DAI photosensibles ou d'origine médicamenteuse).

Glucocorticoïdes

Empiriquement, les glucocorticoïdes sont souvent choisis initialement, car il s'agit de molécules relativement peu onéreuses et dont l'efficacité est bien établie [26, 46, 94, 100]. Ils sont indiscutablement l'arme de choix en cas de DAI. En effet, ils présentent une action rapide, polyvalente et un coût relativement faible. Leur utilisation doit cependant être raisonnée, car ils peuvent provoquer des effets secondaires, d'autant plus que les doses nécessaires sont souvent importantes et administrées au long cours [26].

Les règles générales d'utilisation des glucocorticoïdes sont résumées dans l'encadré.

Leur mode d'action est complexe. Ils diminuent la synthèse d'autoanticorps

Règles générales d'utilisation des glucocorticoïdes

Diagnostic compatible avec leur utilisation
Contrôle des infections associées (pyodermes, dermatite à *Malassezia*)
Dose minimale efficace pour l'entretien
Association avec d'autres drogues
Bonne connaissance des effets secondaires
Ne pas rechercher la perfection : contrôler l'animal
Revoir l'animal fréquemment afin de vérifier la nature auto-immune des lésions

anormaux, la lymphoblastogenèse, la fonction des neutrophiles, la fabrication du complément et le dépôt des complexes immuns, par baisse de leur passage à travers l'endothélium vasculaire et la membrane basale [9, 26]. Aux posologies utilisées en pratique, leurs effets bénéfiques seraient plus liés à leur action anti-inflammatoire qu'à une réelle immunosuppression.

On utilise des substances administrables per os et qui peuvent être prescrites à jours alternés. La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont les molécules de choix. Les doses d'induction varient : prednisone ou prednisolone (2 à 4 mg/kg/j), méthylprednisolone (1,6 à 3,2 mg/kg/j), dexaméthasone (0,25 à 0,75 mg/kg/j) ou triamcinolone (0,2 à 0,7 mg/kg/j). Les trois premières sont utilisables en jours alternés, les deux dernières ne le sont pas. Ces doses doivent être progressivement réduites dès le contrôle des lésions : on administre le médicament 1 jour sur 2 pendant 1 à 2 semaines, puis on diminuera la dose de 30 à 50 % tous les 15 jours. Le but est d'atteindre la dose la plus faible possible, administrée le moins souvent possible pour contrôler les signes dermatologiques [9, 15, 61].

La voie parentérale est de peu d'utilité car peu précise, avec des effets variables dans le temps. En outre, les effets secondaires apparaissent rapidement dans ces maladies chroniques nécessitant un traitement prolongé (polyphagie, polyuropolydipsie, vomissements, diarrhée, anorexie, hépatopathie stéroïde, calcinose cutanée, infections, amyotrophie, diabète sucré, syndrome de Cushing iatrogène...) [9, 15, 94, 100].

La corticothérapie pulsée (tableau II) est peu utilisée en médecine vétérinaire.

Lors de réponse insuffisante ou d'échec de ce traitement, il faut avoir recours à d'autres immunosuppresseurs, comme les agents alkylants, les thiopurines ou les sels d'or [61, 94, 100].

Agents alkylants

Les agents alkylants sont représentés par le cyclophosphamide et le chlorambucil. Ces molécules agissent au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) qu'elles alkylent en un ou plusieurs sites, provoquant

Molécule	succinate de méthylprednisolone
Posologie	10 à 30 mg/kg/jour
Administration	intraveineuse lente, sur 1 heure, 3 jours consécutifs
Effets secondaires	diabète sucré
Remarques	peu documentée chez le chien, utilisée mais controversée chez l'homme, technique lourde

une rupture des brins ou une mauvaise lecture de la molécule d'ADN [26]. Elles sont actives sur les cellules en division. Les lymphocytes sont les cellules cibles privilégiées. Les agents alkylants ont peu d'effets anti-inflammatoires.

Le *cyclophosphamide* est utilisé à la dose de 50 mg/m² per os, 4 jours consécutifs par semaine. Elle provoque une myélosuppression avec neutropénie, une cystite hémorragique et, éventuellement, une alopecie [26]. Des contrôles réguliers des numération et formule sanguines (NFS) sont nécessaires. Cette molécule, extrêmement myélotoxique chez le chat, ne devrait pas être utilisée dans cette espèce.

Le *chlorambucil* est moins rapide d'action et son efficacité serait moindre que celle du cyclophosphamide, bien qu'aucune étude ne l'ait prouvé. En revanche, il est moins toxique que le cyclophosphamide. La posologie est de 2 à 5 mg/m² (de 0,1 à 0,2 mg/kg) et il faut attendre 1 à 2 mois avant de juger de son efficacité [42]. La dose d'administration quotidienne est donnée jusqu'à rémission des symptômes, puis il est possible d'avoir recours à une administration à jours alternés et/ou à une diminution progressive de la posologie. Une autre approche consiste à administrer 20 mg/m² toutes les 2 semaines [26]. Les effets secondaires ne sont pas à négliger chez l'homme, mais semblent minimes chez l'animal, en particulier dans l'espèce féline [42]. Une anorexie peut survenir mais régresse spontanément à l'arrêt du traitement. Les troubles hématologiques sont rares, mais justifient la mise en place d'une surveillance hématologique pour détecter une éventuelle leucopénie ou thrombocytopenie [42].

Thiopurines

Les thiopurines sont représentées par l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, qui inhibent la synthèse des bases puriques (par interruption de la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique). Elles sont actives sur les cellules à multiplication rapide (lymphocytes T surtout) [26].

L'azathioprine est un dérivé imidazolé, du groupe des purines. Son action est surtout dirigée contre les lymphocytes T mais les lymphocytes B sont également touchés, avec une diminution marquée de la

synthèse des anticorps [26]. La posologie initiale est de 50 mg/m²/j (1 à 2 mg/kg une fois par jour) per os [6]. Les résultats sont visibles après seulement plusieurs semaines de traitement [6]. En règle générale, on recommande de les associer aux glucocorticoïdes jusqu'à l'amélioration des lésions, puis on les administre un jour sur deux, en alternance avec les corticoïdes.

Les effets secondaires ne sont pas négligeables et regroupent des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée), une anémie, une lymphopénie et une thrombocytopenie. Ces effets secondaires justifient une surveillance régulière et la réalisation de bilans hématologiques périodiques (NFS, plaquettes sanguines) deux fois par mois au début, puis tous les 2 mois [6, 7]. Cette molécule est très toxique dans l'espèce féline et ne doit donc jamais être utilisée chez le chat (myélosuppression irréversible, hépatotoxicité) [7, 14, 100].

Aurothioglucose

L'aurothioglucose n'est pas disponible en Europe, mais est très utilisé en Amérique du Nord. Il s'agit de sels d'or. L'aurothioglucose inhibe les fonctions leucocytaires (effet inhibiteur de la réponse lymphocytaire T auxiliaire et de la synthèse d'interleukine 1 et 2), la synthèse des prostaglandines, la phagocytose, la lymphoblastogenèse, la présentation antigénique, et inactive le complément [61]. Cette molécule pourrait s'avérer efficace dans 25 % des cas [61]. Des effets secondaires (thrombopénie, stomatite, insuffisance rénale, accident cutané) sont décrits [93, 94, 100]. Par ailleurs, il a été rapporté plusieurs cas d'éruption cutanée médicamenteuse de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) consécutifs à l'administration d'aurothioglucose chez des chats [61]. Son emploi devrait être réservé aux animaux n'ayant pas répondu aux molécules précédentes. La posologie est de 1 mg/kg/semaine par voie intramusculaire, après avoir débuté par des doses plus faibles de 1 à 5 mg par animal lors des deux premières injections. Il faut attendre 2 à 3 mois pour juger de l'efficacité du traitement.

Dapsone

La dapsone est un antibiotique utilisé dans le traitement des dermatoses pustuleuses stériles et des vascularites [100].

Elle a également été préconisée en cas de pemphigus chez le chien, avec des résultats inconstants. Un des auteurs (EB) a obtenu de bons résultats avec cette molécule, utilisée seule ou en association avec les glucocorticoïdes, dans le traitement de deux cas de pemphigus superficiel chez le chien. Son mode d'action repose sur une inhibition des enzymes lysosomiales et de la synthèse des prostaglandines, d'où un effet anti-inflammatoire non spécifique. Les effets secondaires regroupent une atteinte hépatique et hématologique.

Ciclosporine

La ciclosporine, un *ligand* des immunophilines, qui inhibe la synthèse de l'interleukine 2 et l'action des lymphocytes T auxiliaires, a été initialement utilisée chez l'homme dans les rejets de greffe. Les effets secondaires semblent moins marqués dans l'espèce canine que chez l'homme. La dose immunosuppressive est de 5 à 15 mg/kg/j. Les résultats dans les DAI canines ont été, à cette posologie, décevants dans les rares essais où elle a été utilisée [93, 95].

Traitements adjuvants

Des traitements adjuvants sont souvent bénéfiques en association avec les immunosuppresseurs. Une antibiothérapie de première intention doit être prescrite en cas de complications infectieuses. Une thérapie topique, à base de shampooings antiseborrhéiques et/ou antiprurigineux en association avec des émoullients, est favorable dans la plupart des cas pour améliorer les lésions cutanées.

Schémas thérapeutiques

Des schémas thérapeutiques généraux peuvent être proposés.

Pour les *pemphigus superficiels*, l'utilisation des corticoïdes est généralement suffisante. Il faut progressivement espacer les doses (administration en jours alternés après amélioration des lésions jusqu'à l'obtention de la plus petite dose nécessaire, voire de l'arrêt thérapeutique). L'association avec un immunosuppresseur est utile et permet souvent de stopper progressivement la corticothérapie. Les prises d'azathioprine (chien) ou de chlorambucil (chat) sont alors peu à peu espacées (deux fois puis une fois par semaine). Quelques animaux peuvent être sevrés en quelques mois. L'administration d'autres médicaments doit être stoppée, car certains pemphigus sont d'origine médicamenteuse. L'utilisation concomitante de shampooings antiseptiques, après une tonte délicate des lésions, est souvent bénéfique.

En cas de *pemphigus profond*, le traitement est plus difficile et à nuancer. Des mesures de réanimation hydroélectrolytique

sont nécessaires le plus souvent devant le mauvais état général des animaux. Une antibiothérapie systémique pour lutter contre les surinfections bactériennes, un parage et une antiseptie des lésions cutanées sont également à mettre en œuvre. Certains auteurs rapportent l'intérêt de l'association des glucocorticoïdes avec l'azathioprine comme dans l'espèce humaine. L'héparine se serait révélée intéressante dans un cas « résistant » à la corticothérapie, probablement grâce à une action inhibitrice des protéases [85]. Il semble que le pemphigus vulgaire soit le pemphigus le plus difficile à contrôler puis à maintenir en rémission [16].

CIBLE CUTANÉE LOCALISÉE AU NIVEAU DE LA JONCTION DERMOÉPIDERMIQUE : PEMPHIGOÏDE BULLEUSE ET AUTRES DERMATOSES BULLEUSES SOUS-ÉPIDERMISQUES

Il s'agit de DAI extrêmement rares, caractérisées cliniquement par des vésicules, des érosions et des ulcères. Ces lésions correspondent à un clivage dermoépidermique au niveau de la JDE. L'altération des constituants de la JDE provoque un décollement spontané ou révélé par des traumatismes [8]. Jusqu'à récemment, toutes les DAI localisées sous l'épiderme, au niveau de la JDE, étaient dénommées pemphigoïde bulleuse. L'utilisation de techniques immunologiques sophistiquées et de l'immunomicroscopie électronique a permis de démontrer que plusieurs entités étaient en cause. En effet, les autoanticorps en cause dans ces dermatoses ciblent des protéines différentes de la JDE.

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Étiologie

L'étiologie de la pemphigoïde bulleuse est encore inconnue, chez l'homme comme chez l'animal. Comme pour les pemphigus, le rôle de certains médicaments a été envisagé [68, 97]. Le rôle de certaines néoplasies internes a également été évoqué dans l'espèce humaine [75].

Pathogénie

Il s'agit d'une attaque auto-immune dirigée contre un ou plusieurs constituants des hémidesmosomes. Les autoanticorps sont dirigés contre des autoantigènes situés dans les hémidesmosomes : BPAG1 (*bullous pemphigoid antigen 1*) de 230 kDa, situé au niveau de la plaque intracellulaire, et BPAG2 de 180 kDa, portion extracellulaire du collagène XVII [8, 58]. Chez le chien, seuls des autoanticorps ciblant la portion aminoterminal du collagène XVII ont été mis en évidence.

La fixation des autoanticorps sur les autoantigènes provoque l'activation du complément avec formation des anaphylatoxines C3a et C5a, qui entraînent la dégranulation des mastocytes et l'attraction des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles [58]. Les protéases, et notamment une gélatinase, relarguées in situ par ces cellules seraient responsables des lésions, par l'intermédiaire d'une action sur l'intégrine alpha6-bêta4, d'un clivage du domaine extracellulaire du collagène XVII et d'une désorganisation de la JDE avec séparation dermoépidermique [58].

Il a également été observé in vitro grâce à des cultures de kératinocytes que l'interaction anticorps-antigène provoquait l'internalisation des complexes immuns anticorps-BPAG2 dans les kératinocytes. Cette internalisation a été retrouvée in vivo au niveau des cellules basales en peau lésionnelle en utilisant des anticorps monoclonaux. L'internalisation de BPAG2 pourrait être directement à l'origine de la formation des bulles en inhibant la reformation des hémidesmosomes au pôle ventral des kératinocytes [57].

Épidémiologie

Cette entité est décrite chez l'homme, le chien, le chat et le cheval. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare (moins de un cas de dermatologie pour 10 000) [46]. Les colleys et les dobermans semblent prédisposés [46]. Il n'existe pas de prédisposition de sexe ou d'âge [46].

Clinique

Les lésions sont localisées aux jonctions cutanéomuqueuses (fig 18), aux espaces axillaires et inguinaux, à l'abdomen, à la face et parfois au niveau des extrémités podales [100]. Les lésions initiales sont des vésicules fragiles, très vite détruites, et qui sont rapidement remaniées en ulcères, parfois bordés de collerettes [100]. La cavité buccale est atteinte dans 80 % des cas. Les lésions muqueuses succèdent souvent aux lésions cutanées [65]. Il s'agit parfois de la localisation exclusive ou principale des lésions. Des signes généraux sont systématiquement présents (anorexie, abattement) [100]. En présence de lésions podales (périonyxis, onychomadèse et ulcération des coussinets) (fig 19), une boiterie est souvent associée [100].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit exclure les formes profondes de pemphigus (notamment le pemphigus vulgaire), les réactions médicamenteuses, les candidoses mucocutanées, le lupus érythémateux systémique et les formes ulcéreuses de mycosis fongicoïde [100].



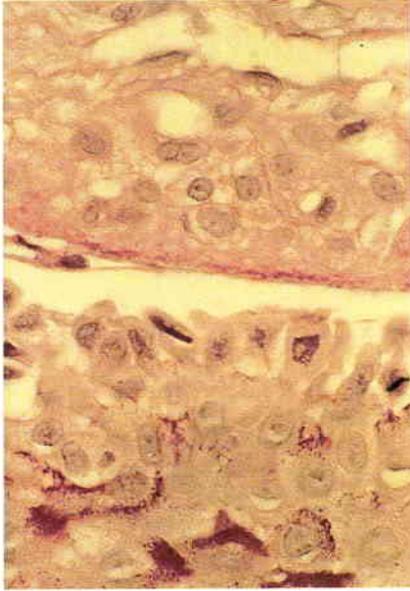
18 Pemphigoïde bulleuse chez un chien. Lésion ulcérée en région périanale (cliché Carlotti).



19 Lésions érosives des extrémités podales et onychomadèse. Même chien que sur la figure 18 (cliché Carlotti).

Diagnostic

L'examen histopathologique est décisif pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. Les biopsies doivent être réalisées en périphérie des exulcérations les plus récentes, à la jonction entre le tissu ulcéré et le tégument intact. Il faut éviter le centre des lésions ulcérées. On observe un clivage dermoépidermique ou une bulle sous-épidermique (fig 20) [36, 122]. Le toit est formé de toute l'épaisseur épidermique. Les cellules basales ont un pôle cytoplasmique basal émoussé, arrondi [36, 122]. Le plancher de ce clivage est formé par la JDE dénudée, visible en utilisant des colorations spéciales, par exemple la réaction au PAS [36, 122]. Le clivage peut contenir de la fibrine, des sérosités, quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. On n'observe ni corps apoptotique, ni acantholyse [36, 122]. Une discrète vésiculation hydropique jonctionnelle peut être remarquée dans les lésions très débutantes, avant que le clivage ne se forme. Ces lésions sont parfois visibles aux marges d'un foyer de clivage formé. Le derme est peu cellulaire, mais en général oedémateux et congestionné ; on y observe, tout au plus, un infiltrat périvasculaire



20 Examen histopathologique d'un cas de pemphigoïde bulleuse (PAS, G x 1000). Noter le décollement dermoépidermique et l'aspect arrondi des kératinocytes basaux.

mononucléé (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, mastocytes, lymphocytes, plasmocytes) non spécifique et discret, parfois un infiltrat d'interface [36, 122].

Tout clivage dermoépidermique n'est cependant pas une pemphigoïde bulleuse et l'anatomopathologiste doit faire le diagnostic différentiel avec les dermatoses résultant d'une déficience génétique d'un ou de plusieurs constituants de la JDE (épidermolyse bulleuse jonctionnelle, épidermolyse bulleuse dystrophique), une dermatomyosite, une brûlure physicochimique, toute dermite très œdémateuse (allergique) conduisant à un clivage artefactuel, un artefact de fixation histologique, ou une autre DAI (épidermolyse bulleuse acquise, dermatose à IgA linéaire, lupus bulleux) [36, 122].

L'étude de biopsies en microscopie électronique permet de visualiser le site de clivage dans la lamina lucida de la JDE. Cet examen semble désormais nécessaire pour affirmer la localisation du clivage et donc pour confirmer l'hypothèse de pemphigoïde bulleuse [79, 80]. L'IFD révèle un dépôt d'Ig et/ou de complément activé le long de la membrane basale. L'utilisation de marqueurs immunologiques variés sur biopsies de peau clivées par le chlorure de sodium permet de situer précisément la localisation des dépôts d'anticorps dans la JDE, en séparant le versant épidermique et le versant dermique : en cas de pemphigoïde bulleuse, les anticorps se fixent au toit du clivage. L'immunofluorescence indirecte, des tests d'immunoblotting et un test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) ont, récemment, permis de retrouver des

autoanticorps circulants dirigés contre le collagène XVII (BPAG 2) chez le chien [109].

Pronostic

Le pronostic est relativement bon pour les formes localisées et mauvais pour les formes généralisées.

Traitement

Le traitement est identique à celui des pemphigus profonds. Il fait appel à une immunosuppression. Une corticothérapie à dose immunosuppressive, associée d'emblée aux thiopurines ou aux agents alkylants dans les formes graves, est nécessaire. La dapsone (1 mg/kg, trois administrations par jour) ou l'association tétracyclines-niacinamide pourraient également être intéressantes [43, 84, 100, 119].

AUTRES DERMATOSES BULLEUSES SOUS-ÉPIDERMQUES

Chez l'homme, une vingtaine d'autres maladies ciblant la JDE se distinguent de la pemphigoïde bulleuse, en fonction de critères cliniques et surtout parce que les antigènes-cibles en cause sont différents. On distingue notamment la pemphigoïde cicatricielle et la dermatose bulleuse linéaire à IgA (attaque auto-immune dirigée contre les filaments d'ancrage) et l'épidermolyse bulleuse acquise (attaque auto-immune dirigée contre le collagène VII des fibrilles d'ancrage). Chez le chien, un cas de lupus bulleux, plusieurs cas d'épidermolyse bulleuse acquise, un cas de dermatose à IgA linéaire (DIGAL) et plusieurs autres entités cliniques non encore nommées, indistinguables sur le plan clinique et histopathologique de la pemphigoïde bulleuse, ont été rapportés [80, 88]. Le recours à des examens immunologiques complexes permet de mettre en évidence des autoantigènes situés dans la JDE, mais différents de ceux de la pemphigoïde bulleuse pour ces dermatoses (collagène VII pour l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus bulleux, ladinine pour la DIGAL,...) [80, 88].

La cause d'apparition des lésions est inconnue, mais, comme pour la pemphigoïde bulleuse, le rôle de médicaments ou de néoplasies internes pourrait être évoqué. Cette dernière hypothèse est confirmée par une étude récente, dans laquelle l'apparition des lésions coïncidait avec la survenue d'un carcinome gastrique. Des immunomarquages ont montré que la tumeur sécrétait de la laminine 5. L'exérèse de la tumeur s'est accompagnée d'une diminution des taux en anticorps et d'une disparition des lésions muqueuses. La récurrence de celle-ci était associée à une réapparition de la DAI. Ce cas suggère que le néoplasme sécrétant de la laminine 5 était à l'origine de la synthèse d'autoanticorps, pathogènes pour la peau et les muqueuses [111].

Les signes cliniques et les lésions sont très proches de ceux observés en cas de pemphigoïde bulleuse. Il faut cependant noter que certains cas d'épidermolyse bulleuse acquise se présentent initialement sous la forme d'éruptions maculeuses et urticariennes généralisées [82]. Certains critères cliniques simples permettent chez l'homme de distinguer la majorité des cas de pemphigoïde de ces dermatoses [114]. Les études manquent à l'heure actuelle chez les carnivores domestiques.

Le diagnostic nécessite la réalisation de biopsies cutanées pour examen histopathologique, examen en microscopie électronique et surtout examens immunologiques. L'utilisation du sérum des malades pour immunofluorescence indirecte sur peau saine ou clivée par le chlorure de sodium est également nécessaire afin de localiser le site de clivage dans la JDE et de typer avec précision la cible antigénique en cause [21, 82].

CIBLE CUTANÉE LOCALISÉE DANS LES FOLLICULES PILEUX : PELADE (ALOPECIA AREATA) ET PSEUPELADE (DE BROCCQ)

Il s'agit d'entités rares, récemment décrites en dermatologie vétérinaire.

PELADE

Étiopathogénie

La pelade est une maladie rarement décrite chez le chien et le chat. Dans ces espèces, son origine est inconnue. Chez l'homme, en revanche, il s'agit d'une entité relativement fréquente, au cours de laquelle les follicules pileux sont détruits par des lymphocytes. On distingue dans cette espèce l'alopecia areata (localisée), l'alopecia totalis (atteinte complète du scalp) et l'alopecia universalis (atteinte généralisée de l'ensemble des follicules pileux) [71]. La nature auto-immune de la pelade humaine a été démontrée par transfert de lymphocytes T [33]. La pathogénie des lésions est encore inconnue chez le chien, mais la récente démonstration de la présence de lymphocytes cytotoxiques intrabulbaires et d'anticorps antibulbaires est en faveur d'une origine immunologique, probablement dirigée contre la trichohyaline [87]. La réaction immunologique détruirait le bulbe pileux, à l'origine de la synthèse de poils anormaux, facilement cassés. En dermatologie vétérinaire, le rôle pathogène des autoanticorps a été récemment démontré chez un cheval [113].

Épidémiologie

Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'est rapportée. Les teckels pourraient être prédisposés [79].



21 *Alopecia areata. Alopecie non inflammatoire sur la face chez un khortals.*

Clinique

Chez les animaux, les lésions consistent en une alopecie bilatérale et symétrique en plages affectant généralement initialement la face, d'apparition rapide (parfois en quelques jours) (fig 21) [84]. Seules les zones pigmentées seraient atteintes. Des zones multifocales non symétriques d'alopecie ont également été rapportées. Les poils sont anormaux, de petite taille et dystrophiques. La peau sous-jacente est normale, en particulier on ne note aucune inflammation ni squamosis. Une hyperpigmentation peut parfois être notée.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut toutes les causes d'alopecie non inflammatoire. Une démodécie, une dermatophytose et une folliculite bactérienne doivent nécessairement être envisagées. Les dermatopathies ischémiques (dermatomyosite, alopecie postvaccinale) font également partie du diagnostic différentiel. La présence d'une alopecie génétique non congénitale (dysplasie folliculaire) doit être exclue.

Diagnostic

Chez l'homme le diagnostic clinique est généralement facile [71]. Chez le chien, l'examen microscopique des poils peut être intéressant. En effet, le trichogramme montre des poils en « point d'exclamation », c'est-à-dire dont le bulbe est en phase télogène avec une extrémité proximale élargie. Le diagnostic définitif passe par la biopsie cutanée. Les prélèvements sont réalisés au niveau de lésions d'alopecie récente, en pleine zone alopecique ou à cheval zone saine-zone alopecique. Dans les lésions anciennes, on ne voit plus que des reliquats de follicules atrophiques, en phase télogène, sans aspect inflammatoire (confusion possible avec une endocrinopathie). Sur le plan histologique, l'alopecia areata apparaît comme une « bulbite »

lymphocytaire, avec destruction du bulbe folliculaire des follicules en phase anagène ou catagène, entourés par un infiltrat lymphocytaire en « essaim d'abeilles » périlbulbaire ou entourant la portion inférieure du follicule, pénétrant le bulbe folliculaire, conduisant à la destruction du follicule pileux [87]. Il est possible d'observer quelques cellules épithéliales intrabulbaires individuellement nécrosées.

Pronostic

Le pronostic est généralement bon car les lésions régressent spontanément en quelques mois [87]. Le poil qui repousse peut être hyperpigmenté.

Traitement

De multiples traitements ont été proposés chez l'homme : glucocorticoïdes, immunomodulateurs, induction d'une allergie de contact par exposition des zones lésées à une substance allergisante (dinitrochlorobenzène, diphencyprone), photochimiothérapie, ciclosporine, minoxidil [72]. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans une étude en double aveugle contre placebo [72]. Chez le chien, l'évolution spontanée vers la guérison est généralement la règle et aucun traitement n'est donc recommandable.

PSEUDOPELADE

Les lésions cliniques sont identiques à celles observées dans la pelade. Toutefois, les poils ne sont pas dystrophiques. Les symptômes ne régressent généralement pas spontanément. Les autoanticorps seraient dans ce cas dirigés contre des kératines situées au niveau de l'isthme folliculaire, ce qui aboutit à une destruction du follicule pileux et à un aspect cicatriciel [92]. Au plan histologique, c'est une folliculite lymphocytaire murale « isthmique », se traduisant par un infiltrat inflammatoire

lymphocytaire infiltrant l'isthme folliculaire, conduisant à une destruction du follicule pileux [92].

CIBLE CUTANÉE LOCALISÉE AU NIVEAU DES MÉLANOCYTES : SYNDROME UVÉODERMATOLOGIQUE

ÉTIOPATHOGÉNIE

Aussi appelé « pseudosyndrome de Vogt-Koyanagi », en référence à une dermatose décrite chez l'homme, cette maladie rare serait due à une réaction immunologique dirigée contre le mélanocyte ou la mélanine, à l'origine d'une destruction des mélanocytes cutanés (hypopigmentation) et oculaires (uvéite et rétinite) [73].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les races samoyède, akita et husky sibérien sont prédisposées. D'autres races (golden retriever, setter irlandais, bobtail) peuvent cependant être touchées [118]. Les jeunes animaux sont prédisposés. Aucune prédisposition sexuelle n'est notée à la différence de la maladie humaine qui atteint préférentiellement les femmes.

CLINIQUE

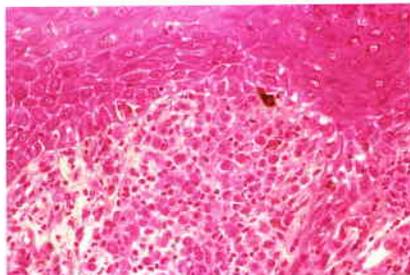
L'état général est souvent altéré avec abattement et anorexie, mais on n'observe pas chez le chien de symptômes neurologiques de méningite, contrairement à l'espèce humaine. Les symptômes oculaires apparaissent initialement. Ils sont graves. On note une uvéite antérieure granulomateuse bilatérale, une panuvéite, une chorioretinite focale, des décollements de rétine, une dépigmentation irienne, des synéchies antérieures et postérieures, une fermeture de l'angle iridocornéen, un glaucome et finalement une cécité [38, 118]. Les lésions cutanées sont postérieures aux lésions oculaires. Elles peuvent apparaître quelques jours ou quelques mois plus tard et seraient liées à l'extension du processus immunologique induit dans l'œil [38, 73]. On observe essentiellement une dépigmentation du planum nasal, des paupières et des lèvres (fig 22) [4, 38, 73, 100, 115]. Le scrotum, l'anus, les pavillons auriculaires et les coussinets plantaires peuvent également être atteints. Érythème, alopecie, érosions et croûtes peuvent être associés [4, 38, 73, 100, 115]. Des cas d'épaississement des coussinets avec fissurations et ulcérations ont été rapportés [73].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La coexistence des lésions oculaires et cutanées chez un animal d'une race prédisposée est assez évocatrice, mais il faut systématiquement envisager dans le



22 Syndrome uvéocutané chez un husky. Lésions érosives et dépigmentées en région périoculaire. On peut également observer l'uvéïte sur cette photo (cliché Aucharles).



23 Examen histopathologique du cas de la figure 22 (HES, G x 400). Infiltrat lichénoïde histiocytaire.

diagnostic différentiel une leishmaniose, d'autres DAI (pemphigus, lupus) ou un vitiligo.

DIAGNOSTIC

L'examen histopathologique montre un infiltrat en bande lichénoïde large, sous-épidermique, formé majoritairement d'histiocytes, accompagnés de plasmocytes et de lymphocytes (fig 23) [38, 115]. Au faible grossissement, l'infiltrat apparaît moins basophile que dans les autres dermatites d'interface. On n'observe pas ou peu de masquage de la JDE par l'infiltrat inflammatoire, peu ou pas de corps apoptotiques, de lésions de vacuolisation hydroprolique des cellules basales [38, 115]. L'incontinence pigmentaire est constante et est en général marquée.

PRONOSTIC

Le pronostic est réservé car les lésions oculaires sont graves et peuvent conduire à la cécité.

TRAITEMENT

Il s'agit d'une urgence ophtalmologique à traiter le plus précocement possible : corticothérapie orale à forte dose, cytotoxiques (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil), topiques oculaires glucocorticoïdes et sympathomimétiques [38, 73, 115]. Les rechutes sont fréquentes et nécessitent l'administration du traitement à vie.

DERMATITES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES À DES AUTOANTICORPS NON SPÉCIFIQUES D'AUTOANTIGÈNES CUTANÉS

Dans ces dermatoses, la formation de complexes immuns circulants ou in situ provoque les lésions. Le mécanisme mis en cause est principalement celui d'une réaction d'hypersensibilité de type III, bien que d'autres réactions puissent être en cause (cytotoxicité dépendante des anticorps).

LUPUS ET MALADIES APPARENTÉES

Le lupus érythémateux est une maladie caractérisée par le dépôt de complexes immuns dans la peau (lupus cutané [LC]) et dans d'autres organes (lupus érythémateux systémique [LES]). Les autoanticorps produits dans cette maladie sont nombreux et variables, tant chez l'homme que chez le chien [70]. Cette production excessive d'anticorps est due à une anomalie des lymphocytes T qui régulent la production d'anticorps. Chez l'homme, on observe une lymphopénie, une diminution de l'activité des cellules suppressives et de la cytotoxicité et une augmentation de l'activité des lymphocytes T auxiliaires [107]. Chez le chien, un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique, notamment une baisse des lymphocytes CD8, a également été démontrée en cas de LES [19]. Il a été montré que le chien est un bon modèle d'étude du LES chez l'homme [44, 91]. Les chiens de race berger allemand, colley et shetland et les chats siamois semblent prédisposés [79, 102]. Il ne semble pas exister de prédisposition d'âge, mais les chiens jeunes adultes sont plus souvent touchés. Le LC est une entité fréquente chez le chien. Le LES est plus rare.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED)

Les mâles seraient plus souvent atteints que les femelles, à l'inverse de la maladie humaine [18, 31]. La pathogénie est complexe :

de nombreux facteurs interviennent probablement simultanément (tableau III).

La plupart des lésions est associée à un mécanisme d'hypersensibilité de type III. Les complexes antigène-anticorps provoquent l'activation du complément, qui est responsable du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, du relargage d'enzymes lysosomiales et de radicaux libres oxygénés, à l'origine des lésions tissulaires [20].

Les complexes immuns se déposent au niveau des synoviales articulaires, des muscles, des séreuses, des glomérules rénaux, du système nerveux central et de la peau, à l'origine d'un tableau clinique protéiforme [18]. Il est rare que tous les symptômes apparaissent simultanément [18]. L'évolution est le plus souvent lente, avec des périodes de rémission suivies de rechutes [18].

La clinique est initialement dominée par l'atteinte articulaire [31]. On note une polyarthrite non érosive, atteignant les carpes, les tarses, le rachis et les articulations temporomandibulaires, à l'origine de boîtiers ambulatoires et de douleurs caractérisées par des suppressions d'appui [18, 31]. L'atteinte rénale est également fréquente, sous la forme d'une glomérulonéphrite avec protéinurie et/ou microhématurie [18]. Une hyperthermie fluctuante est très souvent notée ainsi qu'une adénopathie généralisée. D'autres signes (anémie hémolytique, douleur musculaire, polymyosite, symptômes nerveux) sont moins souvent rencontrés [18].

Les symptômes cutanés sont observés dans environ 50 % des cas [79]. Ils sont variés. On distingue des lésions spécifiques de lupus (lupus cutané, aigu ou chronique, localisé ou généralisé) ou non spécifiques (vasculite, lésions vésicobulleuses) [81]. Le plus souvent, il s'agit de lésions érythémateuses, squameuses, érosives et/ou alopeciques, localisées sur la face (chanfrein, région périoculaire, pavillons auriculaires), sur les extrémités ou généralisées. Des

TABEAU III. - PRINCIPAUX FACTEURS INTERVENANT DANS LA PATHOGÉNIE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ CHEZ LE CHIEN.

- Génétique	(DLA-A7 chez le berger allemand)
- Infectieux	(rétrovirus ?)
- Hormones	
- Environnement	(UV, médicaments ?)
- Immunologiques	- Immun-complexes - Anticorps antinoyaux : - antihistones - antiribonucléoprotéines - Autres (anticorps antiérythrocytes) - Défaut de sélection lymphocytaire (clones lymphocytaires autoréactifs)



24 Lésions érosives de la vulve chez une chienne souffrant de lupus érythémateux systémique (cliché Carlotti).

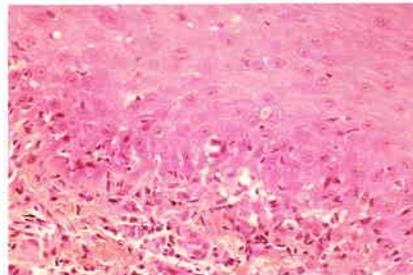
ulcères buccaux ou des jonctions curanéomuqueuses sont observés dans 10 % des cas et seraient un bon signe d'appel de la maladie lupique (fig 24) [18]. Rarement des lésions nodulaires fistuleuses sont présentes et signent alors une panniculite lupique [102]. Une hyperkératose de la truffe et/ou des coussinets plantaires est parfois notée [79]. Des lésions bulleuses sont exceptionnellement rapportées, dues à la présence d'anticorps dirigés contre le collagène VII de la JDE [88]. Les lésions sont nettement photoaggravées [84].

Diagnostic

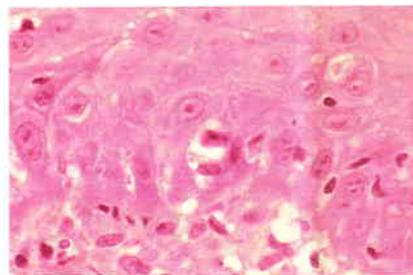
L'examen histopathologique est assez caractéristique [36, 122]. Il faut biopsier des zones dépigmentées ou érythémateuses, mais non ulcérées, en périphérie des zones ulcérées (à cheval sur tissu non ulcéré et ulcère, pour avoir la zone « évolutive et extensive » de l'ulcère). On observe un tryptique lésionnel d'expression variable [65] :

- infiltrat inflammatoire d'interface, masquant la JDE et formant des manchons périannexiels (follicules, glandes sudoripares et sébacées) ; il se compose de petits lymphocytes typiques (aspect marqué dans les lésions subaiguës à chroniques) (fig 25) ;
- association de lésions de vacuolisation sous-épidermique, de dégénérescence hydropique des cellules basales, présence de corps apoptotiques dans la couche basale (corps colloïdes, corps de Civatte) et d'images de satellitose (aspect marqué dans les lésions subaiguës à chroniques) (fig 26) ;
- éventuellement épaissement net de la JDE sur la réaction au PAS ; parfois, s'observent des lésions de vascularite leucocytoclastique et de panniculite.

Le diagnostic est en fait difficile, car l'examen histopathologique n'est pas



25 Examen histopathologique d'un cas de lupus érythémateux (HES, G x 400). Noter l'infiltrat lymphocytaire et l'hyperplasie épidermique.



26 Examen histopathologique, vue rapprochée de la figure 25 (HES, G x 1000). Les images de dégénérescence hydropique des kératinocytes basaux sont évidentes.

pathognomonique. Des critères de diagnostic ont été récemment définis par Fournel et al, adaptés des critères de l'association américaine de rhumatologie humaine, pour aider le clinicien (tableau IV). Il faut au moins trois critères et la présence d'anticorps antinucléaires

sériques pour affirmer le diagnostic. Les anticorps antinucléaires sont présents chez 97 à 100 % des chiens souffrant de LES, souvent à des taux élevés (> 256) [18]. Chez le chien, les anticorps antinucléaires sont souvent des anticorps antihistones [31]. Les anticorps antitype I et les anti-Sm sont moins fréquents, mais semblent très spécifiques du lupus [31]. Contrairement à l'espèce humaine, on rencontre rarement d'anticorps anti-ADN natif [20].

Le diagnostic différentiel avec la leishmaniose doit systématiquement être effectué, car il n'est pas rare d'observer des titres élevés en anticorps antinucléaires dans cette dernière maladie, avec une symptomatologie comparable [63]. En règle générale, on doit considérer que la présence d'anticorps antinucléaires n'est pas spécifique du LES, car ils sont observés dans de nombreuses autres affections mais aussi chez des chiens sains, notamment dans la race berger allemand [20, 70]. Une lymphopénie, peu spécifique, est observée dans les phases évolutives de la maladie. Elle est liée à une chute du taux de lymphocytes T CD8. Le taux d'anticorps antinucléaires, le nombre de lymphocytes T CD8 et le rapport CD4/CD8 sont de bons paramètres pronostiques pour juger de la gravité de la maladie [19].

Le diagnostic de LES chez le chat est à l'heure actuelle difficile, à cause de la rareté de la maladie et de l'absence de critères précis de diagnostic dans cette espèce [90].

TABEAU IV. - CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU LUPUS CANIN, ADAPTÉS DE L'ASSOCIATION DE RHUMATOLOGIE AMÉRICAINE, D'APRÈS FOURNEL ET AL [31].

Critère	Définition
Érythème	Régions à peau fine
Lupus discoïde	Essentiellement la face (dépigmentation, érosions, ulcères, croûtes, squames)
Photosensibilité	Aggravation des lésions cutanées après exposition solaire
Ulcères buccaux	
Arthrite	Arthrite non déformante (douleur à la mobilisation) sur deux ou plusieurs articulations
Inflammation des séreuses	Épanchement cavitaire inflammatoire (pleurésie, péricardite)
Désordres rénaux	Protéinurie persistante ou cylindrurie ou hématurie ou hémoglobinurie
Troubles neurologiques centraux	Convulsions ou modifications comportementales
Désordres hématologiques	Anémie hémolytique avec réticulose ou leucopénie ou lymphopénie ou thrombocytopénie
Désordres immunologiques	Présence d'anticorps antihistones ou présence d'anticorps anti-Sm ou présence d'anticorps antitype I
Anticorps antinucléaires	Titre anormal

Le traitement du LES fait appel aux glucocorticoïdes, éventuellement associés aux cytotoxiques. Le lévamisole (2 mg/kg 1 jour sur 2) en association avec les corticoïdes serait intéressant pour éviter les récives à long terme. On l'utilise pendant 2 mois avec les glucocorticoïdes, qui sont progressivement arrêtés, puis seul pendant 4 mois. En cas de rechute, le lévamisole est réadministré seul pendant 4 mois supplémentaires [19]. Son utilisation nécessite des contrôles réguliers de la NFS. Les antimalariens de synthèse, classiquement utilisés en cas de LED chez l'homme, n'ont pas été essayés dans des études contrôlées chez le chien.

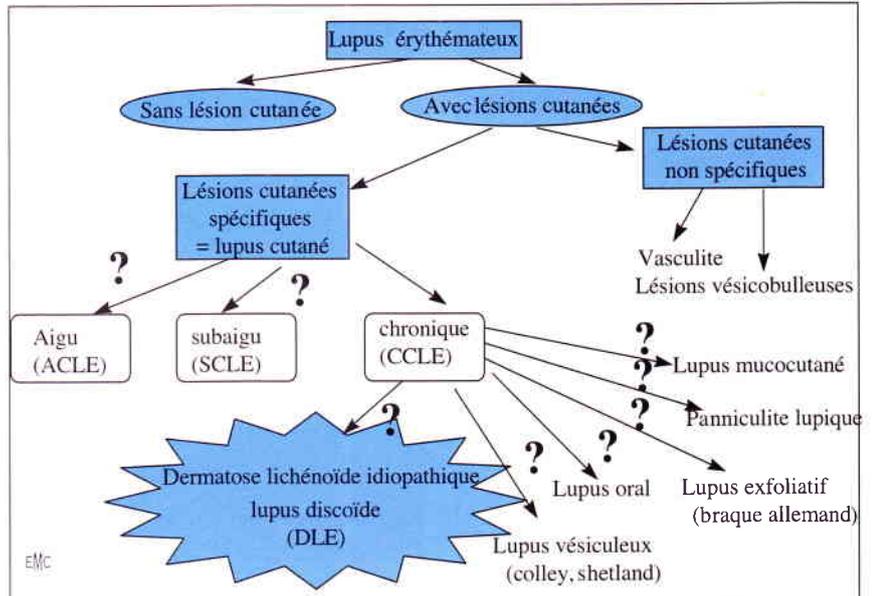
Il est également intéressant de lutter précocement et agressivement contre les infections bactériennes concomitantes [23].

LUPUS CUTANÉ (LC)

Le LC de l'homme regroupe de nombreuses entités. La classification des lésions cutanées du lupus humain est complexe : on distingue des lésions cutanées spécifiques de lupus et des lésions cutanées non spécifiques [104]. Les lésions cutanées spécifiques de lupus regroupent le lupus cutané chronique (CCLE), dont une forme est le lupus érythémateux discoïde (DLE), le lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) et le lupus érythémateux cutané aigu (ACLE) [104].

Chez le chien, la dermatose décrite sous le nom de lupus discoïde pourrait ne pas être strictement identique à la dermatose humaine (origine auto-immune douteuse, signes cliniques et lésions histopathologiques différents). Certains auteurs ont récemment proposé de ne plus utiliser la terminologie de lupus discoïde chez l'animal [81]. Pour des raisons de commodité, nous employons ici le terme de LC, qui est moins précis mais plus adapté à notre avis, car il ne présage pas de la similitude entre la dermatose chez l'homme et chez l'animal. Le LC pourrait regrouper plusieurs entités différentes. Il inclut en effet la dermatose lichénoïde idiopathique (ancien « lupus discoïde »), caractérisée par une atteinte exclusivement cutanée, le plus souvent restreinte à la face, bien qu'une atteinte d'autres localisations (extrémités, vulve, prépuce, canthus interne des yeux, lèvres, pavillons auriculaires, conduit auditif externe, cavité buccale) ait été décrite, l'ancienne « dermatose lupoïde » du braque allemand et l'ancienne « dermatose ulcéraive du colley » (fig 27) [81].

La *dermatose lichénoïde idiopathique* (ancien « lupus discoïde ») serait la dermatite auto-immune la plus fréquente dans l'espèce canine, représentant jusqu'à 0,26 % des cas de dermatologie [100]. Les animaux adultes jeunes sont préférentiellement touchés. Les races colley, berger allemand, husky, épagneul breton et pointer



27 Proposition de classification des lésions de lupus érythémateux chez le chien (d'après Sontheimer [104] et Olivry [81]).

CCLE : lupus cutané chronique ; DLE : lupus érythémateux discoïde ; SCLE : lupus érythémateux cutané subaigu ; ACLE : lupus érythémateux cutané aigu.



28 Lupus cutané chez un labrador. Dépigmentation de la truffe et érosions squameuses.



30 Même chien que sur la figure 28 après quelques semaines. Noter l'aspect squameux et érosif des lésions de la truffe.



29 Lupus cutané chez un croisé berger. Ulcères localisés sur la truffe.

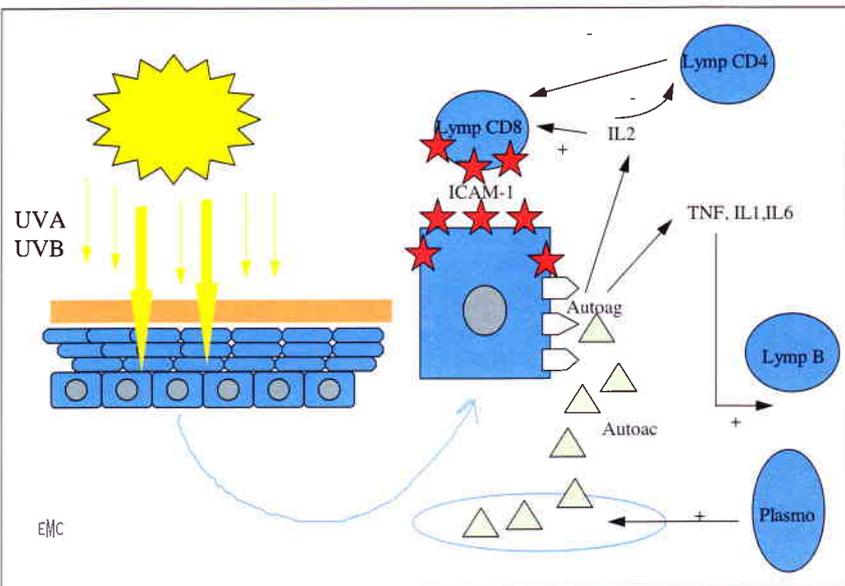
seraient prédisposés [83, 102]. On note alopecie, érythème, croûtes sur le chanfrein, les lèvres, le pourtour des yeux (fig 28) et les pavillons auriculaires [83, 84, 100]. La truffe est très souvent touchée avec hyperkératose, fissurations, dépigmentation et hémorragies (fig 28 à 30). Comme pour les lésions cutanées de LED, il existe une nette photoaggravation des lésions (fig 31).

Chez le chat, on observe un périonyxis, une alopecie et un état kératoséborrhéique croûteux de la face et des pavillons auriculaires ou une séborrhée généralisée [102, 120].

Le diagnostic différentiel est vaste : démodécie, leishmaniose, pemphigus, dermatomyosite, syndrome oculocutané.

L'examen histopathologique est la clé du diagnostic [36, 122]. Les aspects sont identiques à ceux du LES, mais l'infiltrat inflammatoire d'interface et en manchons périannexiels est en général assez dense et plus polymorphe (lymphocytes, plasmocytes, quelques mastocytes et histiocytes) (fig 32). Les lésions de nécrose et de dégénérescence des cellules basales sont moins évidentes. L'hyperplasie épidermique est souvent bien nette.

L'IFD objective le dépôt d'Ig et/ou de complément le long de la membrane basale. Cet examen est peu spécifique (fluorescence physiologique au niveau de la truffe et des coussinets) [20, 84]. Les anticorps antinucléaires sont en général absents [84, 100].

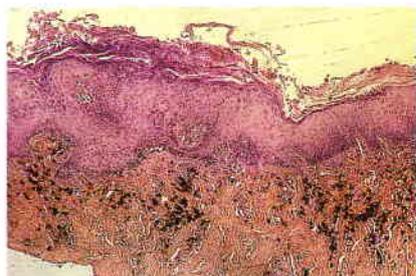


31 Pathogénie supposée des lésions de lupus cutané : les rayonnements ultraviolets (UV) provoquent le démasquage des certains autoantigènes exprimés par les kératinocytes et l'expression de molécules d'adhésion (ICAM) pour les lymphocytes par ces derniers.

TNF : tumor necrosis factor ; IL : interleukine ; lymph : lymphocytes ; autoag : autoantigènes ; autoac : autoanticorps ; plasmoc : plasmocytes.



33 Lupus cutané exfoliatif (« dermatose lupoïde du braque allemand »). Alopecie et larges squames adhérentes (cliché Carpentier).



32 Examen histopathologique du chien de la figure 28 (HES, G x 100). L'infiltrat lichénoïde sous-épidermique, l'hyperplasie épidermique, l'incontinence pigmentaire et la dégénérescence hydropique des kératinocytes basaux sont particulièrement nets ici.

indication réside surtout dans les cas peu évolués, avant d'envisager le recours à des traitements plus agressifs.

La *dermatose lupoïde du braque allemand* est une entité décrite depuis 1992, exclusivement dans cette race [117]. Il a récemment été proposé de renommer cette maladie, qui pourrait représenter une forme particulière de lupus, sous le nom de « lupus érythémateux cutané exfoliatif » [86].

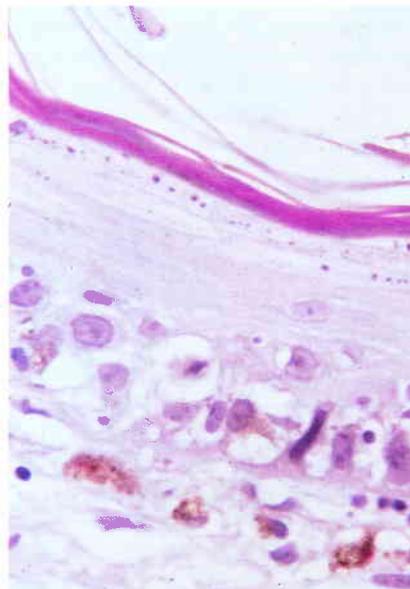
La dermatose atteint des animaux adultes jeunes, entre 6 mois et 3 ans, souvent chez plusieurs chiens d'une même portée. Les lésions cutanées regroupent un état kératoséborrhéique et des croûtes, sur la face et les oreilles, qui se généralisent progressivement (fig 33) [36, 86, 117].

Il faut faire le diagnostic différentiel avec une dermatose répondant au zinc, une leishmaniose, une adénite sébacée, un pemphigus foliacé et une éruption médicamenteuse [117].

L'examen histopathologique de biopsies cutanées montre une dégénérescence hydropique des cellules de la couche basale de l'épiderme et de l'infundibulum folliculaire, associée à des images d'apoptose kératinocytaire (fig 34) [36, 86]. L'infiltrat dermique, lymphocytaire, est lichénoïde et relativement marqué ou peu important selon les auteurs [86] et des observations personnelles (FD). Une exocytose de lymphocytes T CD8 est notée dans l'épiderme et l'infundibulum folliculaire [86].

L'IFD est positive au niveau de la membrane basale [86].

Aucun traitement (acides gras essentiels, rétinoïdes) ne semble efficace [117].



34 Examen histopathologique d'un cas de lupus cutané (HES, G x 1000). Noter l'infiltrat lichénoïde lymphoplasmocytaire peu dense, la dégénérescence hydropique des cellules de la couche basale et les images d'apoptose kératinocytaire.

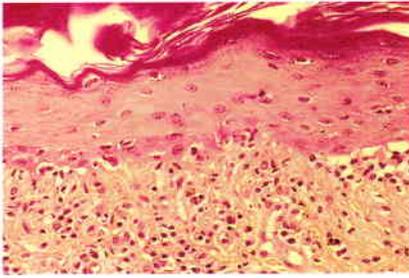
Le *lupus cutané vésiculeux* (ancienne « dermatose ulcérate du colley et du shetland ») est caractérisé par l'apparition de lésions serpigineuses, érodées et ulcérées, localisées sur l'abdomen ventral et au niveau des espaces axillaires, chez des chiens adultes de ces races (fig 35) [47]. Une atteinte des jonctions mucocutanées, de la cavité orale et des coussinets est possible en fin d'évolution. Les lésions semblent photosensibles [55].

Une étude récente a montré que les lésions histopathologiques étaient caractérisées par une dermatite d'interface lymphocytaire au niveau de l'épiderme et

Cette dermatose est habituellement facilement contrôlée avec une éviction solaire associée à l'application de dermocorticoïdes. Il faut toujours privilégier le traitement topique, en utilisant initialement des dermocorticoïdes puissants (classe I ou II). Après que les lésions sont améliorées, la classe thérapeutique du dermocorticoïde peut être augmentée et/ou les applications espacées. La corticothérapie générale n'est indiquée qu'en cas d'atteinte ulcéreuse sévère ou de mauvaise réponse aux traitements topiques. L'association de nicotinamide et de tétracyclines (500 mg de chaque produit trois fois par jour pour les chiens de plus de 20 kg, 250 mg de chaque produit trois fois par jour pour les chiens de moins de 20 kg) serait efficace dans deux cas sur trois et dénuée d'effets secondaires [119]. La vitamine E (200 à 400 UI/j) et les acides gras essentiels ont également été préconisés pour leurs effets antioxydants. Leur



35 *Lupus cutané vésiculeux («dermatose ulcé-rative du colley»).* Lésions érosives serpiginieuses sur l'abdomen.



36 *Examen histopathologique du cas de la photos 27 (HES, G × 200).* Infiltrat lichénoïde lymphocytaire et vésiculation au niveau de la jonction dermoépidermique.

des follicules pileux, associée à une vésiculation de la JDE (fig 36) [55].

Le traitement fait appel à une immunosuppression, comme pour le lupus cutané facial [47].

Le *lupus érythémateux bulleux* représente une forme histo-immunologique particulière de lupus décrit chez l'homme depuis 1983. Un seul cas a été rapporté très récemment chez le chien [88]. Cette entité est caractérisée sur un plan histopathologique par l'absence de vacuolisation des cellules de la couche basale épidermique et sur un plan sérologique par la présence d'anticorps antinucléaires et d'autoanticorps dirigés contre le collagène VII de la JDE [50].

MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES (MAF)

ÉTIOPATHOGÉNIE

Dans cette entité, très rare, on observe des lésions des extrémités, liées à l'agglutination dans les vaisseaux sanguins de microthrombi, qui ne se forment qu'à température basse (32 °C) [4, 100]. L'interaction des autoanticorps (IgG, IgM ou IgA) avec certains autoantigènes situés à la surface des hématies est à l'origine de l'apparition de complexes immuns. L'hémagglutination et les thrombi provoquent une nécrose vasculaire [4].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Aucune prédisposition de sexe, de race ni d'âge n'est rapportée [100]. Les lésions

apparaissent préférentiellement chez des chiens exposés au froid : chiens de traîneau, animaux vivant à l'extérieur dans des régions nordiques ou après un épisode de gel.

CLINIQUE

L'examen général est souvent normal bien qu'une léthargie et une pâleur des muqueuses puissent être rencontrées. Une anémie hémolytique intravasculaire, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont rarement rapportées [4]. Les signes cliniques cutanés sont relativement typiques : on observe un érythème, un purpura, une cyanose, un œdème, une nécrose et des ulcérations des extrémités après une exposition au froid [4, 100]. Les lésions de prédilection regroupent les extrémités podales, les pavillons auriculaires, le nez, la queue et les paupières. Au niveau des griffes, un périonyxis avec déformations et une onychomadèse sont souvent observés [100].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel est à faire avec un lupus érythémateux systémique, une vascularite, une dermatomyosite, des lésions associées à une CIVD et une gelure.

DIAGNOSTIC

L'examen histopathologique de biopsies réalisées au niveau de zones d'érythème, de purpura, d'acrocyanose ou en périphérie des zones ulcérées montre une oblitération des vaisseaux dermiques par une substance acidophile anhiste ou par des thrombi, provoquant des lésions de nécrose vasculaire et entraînant des lésions de nécrose ischémique (infarctus cutanés), souvent secondairement surinfectés [100]. Le diagnostic histopathologique différentiel est à faire avec une septicémie bactérienne avec une vascularite ou une CIVD.

Le diagnostic nécessite le recours au test d'autoagglutination sur lame à basse température (positif à 4 °C et parfois à 20 °C), qui est réversible avec le réchauffement [4, 79, 100]. Cette agglutination doit être distinguée d'une rouleauformation, qui est réversible après dilution par une goutte de sérum physiologique [79]. Un test de Coombs direct est parfois positif à 4 °C.

TRAITEMENT

Le traitement doit débuter par un réchauffement des extrémités atteintes suivi par une éviction du froid (éviter les sorties par temps froid). Le recours aux immunosuppresseurs est parfois nécessaire pour améliorer le pronostic à long terme [100].

Remarque : il faut distinguer la maladie des agglutinines froides des cryoglobulinémies dues à la précipitation à basse

température de complexes immunoglobuliniques (formation d'un cryogel sur sérum) et des cryofibrinogénémies dues à la précipitation à basse température de dérivés du fibrinogène (formation d'un cryogel sur plasma) [79].

VASCULARITES

ÉTIOPATHOGÉNIE

Les vascularites sont des lésions des vaisseaux sanguins. Elles sont bien décrites et caractérisées dans l'espèce humaine mais sont mal connues chez le chien et le chat. En particulier, leur étiopathogénie est très mal connue et plus de 50 % des vascularites sont idiopathiques chez le chien [4, 29, 100]. Un grand nombre de maladies peut provoquer l'apparition de vascularites : infection virale (péritonite infectieuse féline, coronavirus canine), bactérienne (rickettsiose), parasitaire (babésiose), néoplasie, médicaments, vaccins, lupus érythémateux [4, 29].

Il s'agit d'une hypersensibilité de type III, par dépôt de complexes immuns dans les parois des vaisseaux ou d'une hypersensibilité de type II (action cytotoxique directe d'autoanticorps dirigés contre des antigènes vasculaires). Les complexes immuns provoquent l'activation du complément, à l'origine de lésions vasculaires directes et d'un afflux de polynucléaires neutrophiles. Ces cellules synthétisent des enzymes lysosomiales (collagénases, élastases) et des radicaux libres, qui provoquent une thrombose vasculaire, et des lésions de nécrose, de purpura et d'œdème [29].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit de dermatoses rares. Une prédisposition génétique a été rapportée dans l'espèce humaine [4]. Aucune prédisposition d'âge ou de sexe n'est rapportée chez les carnivores [4]. Il pourrait exister une prédisposition des teckels et rottweilers [4].

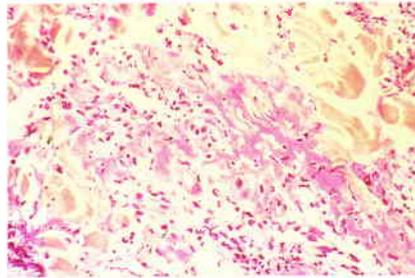
CLINIQUE

Les lésions cutanées atteignent principalement le bord des pavillons auriculaires, les extrémités, les points de pression et les jonctions cutanéomuqueuses [4, 24, 29, 100]. Macules, papules, pustules et vésicules se transforment rapidement en nodules, bulles hémorragiques et ecchymoses [24]. Une ulcération peut survenir en fin d'évolution (fig 37) [24]. Les lésions ne sont pas prurigineuses mais sont souvent très douloureuses.

Les lésions peuvent toucher d'autres tissus comme les reins, les poumons et le système nerveux [24]. Des signes généraux (abattement, anorexie...) sont alors fréquemment observés [4].



37 Ulcère à l'emporte-pièce chez un chat souffrant de vascularite.



38 Examen histopathologique d'un cas de vascularite (HES, G x 200). Présence de nombreuses cellules inflammatoires autour et dans les vaisseaux sanguins.

DIAGNOSTIC

L'examen histopathologique est intéressant (fig 38). Il permet de mettre en évidence des éléments lésionnels d'appel, visibles au faible grossissement et incitant à démasquer au fort grossissement les lésions typiques de vascularite [36, 100, 122] : annexes épidermiques hyalinisées, évanescents, à affinités tinctoriales modifiées. Il est possible d'observer des séquelles de l'atteinte vasculaire, sous la forme d'images régressives d'atrophie, de rarefaction annexielle, avec vacuolisation de leur interface (folliculite d'interface peu cellulaire), des foyers de nécrose ischémique (infarctus) de la totalité de l'épaisseur épidermique et parfois des annexes et du derme superficiel [36, 100, 122]. Des plages hémorragiques ou des dépôts fibrineux, une zone périvasculaire d'aspect hypercellulaire (réseau de vascularisation

dermique accentué) sont également évocatrices de l'affection. Les lésions pathognomoniques de nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, avec présence de cellules inflammatoires dans des parois vasculaires nécrotiques, caryorrhétiques ou non, et de vaisseaux thrombosés sont malheureusement rares chez les carnivores domestiques [36, 100, 122]. En fonction de la nature de l'infiltrat, on peut distinguer des vascularites leucocytaires, des vascularites lymphocytaires ou lymphohistocytaires, des vascularites granulomateuses [100]. Elles peuvent également être classées en fonction du type de vaisseau ciblé par l'inflammation.

L'IFD permet dans certains cas de mettre en évidence les dépôts d'Ig dans la paroi des vaisseaux cutanés [4, 100].

TRAITEMENT

Le traitement est variable : il faut s'attacher à dépister la cause sous-jacente et à la corriger. Les cas idiopathiques sont traités avec les glucocorticoïdes à forte dose en association avec des antibiotiques pour éviter ou diminuer les surinfections bactériennes [4]. D'autres molécules pourraient être intéressantes (dapson,

colchicine, sulfasalazine, cyclophosphamide) mais n'ont pas réellement fait l'objet d'études contrôlées chez les carnivores [4, 100]. Le pronostic est variable en fonction de la cause sous-jacente, de la localisation et de la gravité des lésions.

D'autres dermatoses pourraient être, au moins en partie, d'origine auto-immune, mais les arguments permettant une telle classification manquent à l'heure actuelle chez les carnivores. Il s'agit de la dermatomyosite familiale canine, de l'adénite sébacée granulomateuse, de certaines formes d'urticaires chroniques et du vitiligo [4, 98]. Ces dermatoses ne sont pas évoquées ici car leur origine auto-immune est douteuse, et le lecteur est invité à se référer aux chapitres correspondants de l'Encyclopédie.

CONCLUSION

Les dermatites auto-immunes sont des affections rares et encore mal caractérisées chez le chien. Pour beaucoup d'entre elles, le caractère auto-immun n'a pas réellement été démontré chez le chien. Leur traitement nécessite l'utilisation de molécules immunosuppressives, parfois à de fortes doses, administrées pendant de longues périodes, parfois durant toute la vie de l'animal. La mise en évidence d'une DAI chez le chien s'accompagnant d'une telle sanction thérapeutique, le diagnostic doit être de certitude. Le clinicien doit s'appuyer sur des données anamnestiques, cliniques et sur des examens complémentaires adaptés (au premier rang desquels l'examen histopathologique de biopsies cutanées) afin d'obtenir ce diagnostic de certitude et avant de mettre en place le traitement. Un diagnostic thérapeutique n'est jamais indiqué dans ces dermatoses rares.

BIBLIOGRAPHIE

- Amagai M, Fujimori T, Masunaga T, Shimizu H, Nishikawa T, Shimizu N et al. Delayed assembly of desmosomes in keratinocytes with disrupted classic cadherin mediated cell adhesion by a dominant negative mutant. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 27-32
- Angarano DW. Dermatoses of the nose and the footpads in dogs and cats. In : Kirk RW ed. Current veterinary therapy, vol. IX. Philadelphia : WB Saunders, 1989 : 616-621
- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1729-1735
- Atlee BA, Olivry T, Prelaud P. Quelques rares dermatoses à médiation immunologique. *Encycl Vét (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 1992 : 1-7
- August JR, Chickering WR. Pemphigus foliaceus causing lameness in four dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985 ; 21 : 894-902
- Beale KM. Azathioprine for treatment of immune mediated diseases of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1988 ; 192 : 1316-1318
- Beale KM. Azathioprine toxicity in the domestic cat. In : Von Tscherner C, Halliwell RE eds. Advances in veterinary dermatology, London : Bailliere Tindall, 1990 : 457
- Bernard PH. Les dermatoses auto-immunes. In : Doutre MS éd. Immunodermatologie. Paris : Ellipses, 1994 : 145-166
- Bourdeau P. La corticothérapie en dermatologie des carnivores. *Rec Méd Vét* 1992 ; 168 : 627-644
- Branden R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 44-52
- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998 ; 16 : 393-397
- Brenner S, Wolf R. Contact pemphigus: a subgroup of induced pemphigus. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 843-845
- Burge SM, Wilson CL, Dean D et al. An immunohistological study of desmosomal components in pemphigus. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 363-370
- Caciolo PL, Nesbitt GH, Hurvitz AI. Pemphigus foliaceus in 8 cats and results of induction therapy using azathioprine. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984 ; 20 : 571-577
- Carloti DN, Fox-Valensi V. Utilisation de la prednisolone par voie orale dans 75 cas de dermatologie canine. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1994 ; 29 : 371-378
- Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 645-652
- Chabanne L, Cadore JL, Fournel C et al. Immunosuppression et maladies auto-immunes. *Point Vét* 1997 ; 28 (n°spécial) : 1571-1579
- Chabanne L, Fournel C, Monier JC et al. Canine systemic lupus erythematosus. Part I: clinical and biologic aspects. *Comp Cont Educ Pract* 1999 ; 21 : 135-141
- Chabanne L, Fournel C, Rigal D et al. Determination of lymphocyte subsets in canine systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1995 ; 22 : 1-8
- Chabanne L, Fournel C, Rigal D, Monier JC. Canine systemic lupus erythematosus. Part II: diagnosis and treatment. *Comp Cont Educ Pract* 1999 ; 21 : 402-410

21. Chen M. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 68-72
22. Claudy A. Pemphigus médico-induits. In : Comptes-rendus du 3^e cours spécialisé du GEDAC, Lyon, 1996
23. Clercx C, McEntee K, Gilbert S et al. Non responsive generalized bacterial infection associated with systemic lupus erythematosus in a Beauceron. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 220-228
24. Crawford MA, Foil CS. Vasculitis: clinical syndromes in small animals. *Comp Cont Educ Pract* 1989; 11: 400-415
25. Day MJ, Hanlon L, Powell LM. Immune-mediated skin disease in the dog and cat. *J Comp Pathol* 1993; 109: 395-407
26. Dunn J. Therapy of immune-mediated diseases in small animals. *Practice* 1998; 147-153
27. Dunstan RW. Microscopic morphology of pemphigus: implications for pathogenesis. In : Pemphigus. Proceedings of the meeting of the Arbeitskreis für Veterinärdermatologie, Badkreuznach, 1995
28. Eyre RW, Stanley JR. Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen. *J Clin Invest* 1988; 81: 807-812
29. Fadok VA, Barrie J. Sulfasalazine-responsive vasculitis in the dog: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 161-167
30. Fournel C, Chabanne L. Diagnostic immunologique des dermatoses auto-immunes. *Encycl Vét (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 1996: 1-6
31. Fournel C, Chabanne L, Caux C et al. Canine systemic lupus erythematosus. I - a study of 75 cases. *Lupus* 1992; 1: 133-139
32. Garman RH, Tompsett JW. A pemphigus foliaceus like disease in the dog: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1978; 14: 585
33. Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 62-67
34. Griffin CE. Pemphigus foliaceus: recent findings on the pathophysiology and results of treatment. In : Proceedings William Dick Bicentenary, Edinburgh, 1993
35. Griffin CE. Pemphigus: clinical findings and management. In : Pemphigus. Proceedings of the Meeting of the Arbeitskreis für Veterinärdermatologie, Badkreuznach, 1995
36. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin diseases. St Louis : Mosby Year Book, 1992
37. Guaguère E, Delabre C, Hubert B. Pododermatoses félines. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1995; 30: 219-234
38. Guaguère-Lucas J, Guaguère E, Laforge H, Mialot M. Pseudo-syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada : un cas chez un Siberian Husky. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1992; 27: 41-47
39. Halliwell RE, Goldschmidt MH. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc* 1977; 13: 431
40. Halliwell RE, Gorman NT. Autoimmune and other immune mediated skin diseases. In : Veterinary clinical immunology. Philadelphia : WB Saunders, 1989: 285-307
41. Hashimoto K, Wun TC, Bavid J et al. Characterization of keratinocyte plasminogen activator inhibitors and demonstration of the prevention of pemphigus IgG induced acantholysis by a purified plasminogen inhibitor. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 310-315
42. Helton-Rhodes K. Chlorambucil: effective therapeutic options for the treatment of feline immune-mediated dermatoses. *Feline Pract* 1992; 20: 5-8
43. Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schröder U, Bröcker EB et al. Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 101-103
44. Hubert B, Teichner M, Fournel C, Monier JC. Spontaneous familial SLE in a canine breeding colony. *J Comp Pathol* 1988; 98: 81-89
45. Hurvitz AL, Feldman E. A disease in dogs resembling human pemphigus vulgaris: case reports. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 11: 585
46. Ihrke PJ, Carlotti DN, Fournier P. Les maladies auto-immunes à expression cutanée. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1984; 19: 451-458
47. Ihrke PJ, Gross TL. Ulcerative dermatosis of Shetland Sheepdogs and Collies. In : Benagura JD ed. Kirk's current veterinary therapy XII. Philadelphia : WB Saunders, 1995: 639-640
48. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA et al. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 59-66
49. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA et al. Pemphigus foliaceus of the footpads in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 67-69
50. Ishikawa O. The presence of antibasement membrane zone antibodies in the sera of patients with non-bullous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; 136: 222-226
51. Iwasaki T, Maeda Y. The effect of ultraviolet (UV) on the severity of canine pemphigus erythematosus. In : Proceedings AAVD/ACVD Congress, Nashville, 1997: 1-86
52. Iwasaki T, Shimizu M, Obata H et al. Effect of substrate on indirect immunofluorescence test for canine pemphigus foliaceus. *Vet Pathol* 1996; 33: 332-336
53. Iwasaki T, Shimizu M, Obata H et al. Detection of canine pemphigus foliaceus autoantigen by immunoblotting. *Vet Immunol Immunopathol* 1997; 57: 1-10
54. Izumi T, Seishima M, Satoh S et al. Pemphigus with features of both vulgaris and foliaceus variants, associated with antibodies to 160 and 130 kDa antigens. *Br J Dermatol* 1998; 139: 688-692
55. Jackson HA, Olivry T. Cutaneous lupus erythematosus (ulcerative dermatitis) in the Shetland sheepdog and collie: a review and reevaluation of the clinical and histological features. In : Proceedings of the 15th AAVD/ACVD Congress, Hawai, 1999: 31-32
56. Kalaher KM. The value of immunofluorescence testing. In : Kirk RW ed. Current veterinary therapy, vol XI. Philadelphia : WB Saunders, 1992: 503
57. Kitajima Y. Internalization of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen as immune complexes in basal keratinocytes: an important early event in blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1998; 138: 71-76
58. Kitajima Y. Adhesion molecules in the pathophysiology of bullous diseases. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 399-405
59. Koulu L, Kusumi A, Steinberg MS et al. Human autoantibodies against a desmosomal core protein in pemphigus foliaceus. *J Exp Med* 1984; 160: 1509-1518
60. Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH. Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet Pathol* 1994; 31: 19-27
61. Kummel BA. Medical management of canine pemphigus-pemphigoid. In : Kirk RW ed. Current veterinary therapy, vol XII. Philadelphia : WB Saunders, 1995: 636-638
62. Lemmens P, De Bruyn A, De Meulemester J et al. Paraneoplastic pemphigus in a dog. *Vet Dermatol* 1998; 9: 127-134
63. Lucena R, Ginel PJ, Lopez R, Novales M, Martin E, Molleda JM. Antinuclear antibodies in dogs with leishmaniasis. *Zentralbl Veterinarmed A* 1996; 43: 255-259
64. Macewan NA, Macneil PE, Kirkham D et al. Drug eruption in a cat resembling pemphigus foliaceus. *J Small Anim Pract* 1987; 28: 713-720
65. Magnol JP. Les maladies auto-immunes à expression cutanée. In : Vous avez dit dermatologie ?, cours de base du GEDAC, 1995
66. Manning TO, Scott SW, Smith CA et al. Pemphigus disease in the feline: seven case reports and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 433-443
67. Marchal C. Cytologie cutanée non tumorale. In : Guaguère E éd. Les indispensables de dermatologie. PMCAC, 1991: 29-42
68. Mason KV. Subepidermal bullous drug eruption resembling bullous pemphigoid in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 881-883
69. Memar OM. Human herpes virus-8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1247-1251
70. Monier JC, Ritter J, Caux C, Chabanne L, Fournel C, Vener C et al. Canine systemic lupus erythematosus II: antinuclear antibodies. *Lupus* 1992; 1: 287-293
71. Montazeri A, Serre G, Kanitakis J. Alopecia areata. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 471-478
72. Moore FM, White SD, Carpenter JL et al. Localization of immunoglobulins and complement by the peroxidase-antiperoxidase method in autoimmune and non autoimmune canine dermatopathies. *Vet Immunol Immunopathol* 1987; 14: 1-9
73. Morgan RV. Vogt-Koyanagi Harada syndrome in humans and dogs. *Comp Cont Educ Pract* 1989; 11: 1211-1216
74. Mottier S, Von Tscherner C. Immunohistochemistry in skin disease: diagnostic value? In : Von Tscherner C, Halliwell RE eds. Advances in veterinary dermatology. London : Bailliere Tindall, 1990: 479
75. Muramatsu T, Hda T, Tada H et al. Bullous pemphigoid associated with internal malignancies: identification of 180 kDa antigen by western immunoblotting. *Br J Dermatol* 1996; 135: 782-784
76. Murphy GF. Dermatopathology: a practical guide to common disorders. Philadelphia : WB Saunders, 1995
77. Noxon JO, Myers RK. Pemphigus foliaceus in two Shetland Sheepdog littermates. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 545
78. Olague-Alcala M, Giudice GJ, Diaz LA. Pemphigus foliaceus sera recognize an N-terminal fragment of bovine desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 882-885
79. Olivry T. Les dermatoses auto-immunes: 20 ans après! In : Comptes-rendus de la 6^e journée du GTDV, Bruxelles, 1996: 8-23
80. Olivry T. Heterogeneity of canine autoimmune subepidermal bullous diseases: identification of targeted antigens defines novel clinicopathological entities. In : Proceedings AAVD/ACVD Meeting, Nashville, 1997
81. Olivry T. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus in the dog: proposal for a revised classification. In : Proceedings BVDSG, New York, 1998: 67-69
82. Olivry T. Canine epidermolysis bullosa acquisita: circulating autoantibodies target the aminoterminal non-collagenous (NC1) domain of collagen VII in anchoring fibrils. *Vet Dermatol* 1998; 9: 19-31
83. Olivry T, Alhaidari Z, Carlotti D et al. Le lupus érythémateux discoïde du chien. *Prat Méd Chir Anim Comp* 1987; 22: 205-214
84. Olivry T, Alhaidari Z, Hubert B. Dermatoses auto-immunes du chien et du chat. *Encycl Vét (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 1992: 1-12
85. Olivry T, Ihrke PJ, Atlee BA. Pemphigus vulgaris lacking mucosal involvement in a German Shepherd Dog: possible response to heparin. *Vet Dermatol* 1992; 3: 79-86
86. Olivry T, Luther PB, Dunston SM et al. Interface dermatitis and sebaceous adenitis in exfoliative cutaneous lupus erythematosus («lupoid dermatosis») of German short-haired pointers. In : Proceedings of the 15th AAVD/ACVD Congress, Hawai, 1999: 41-42
87. Olivry T, Moore PF, Naydan DK et al. Antifollicular cell-mediated and humoral immunity in canine alopecia areata. *Vet Dermatol* 1996; 7: 67-79
88. Olivry T, Savary MK, Murphy KM et al. Bullous systemic lupus erythematosus (type I) in a dog. *Vet Rec* 1999; 145: 165-169
89. Pascal A. Seasonality and environmental risk factors for pemphigus foliaceus in animals: a retrospective study of 83 cases presented to the veterinary medical teaching hospital, UC Davies from 1976-1994. In : Proceedings AAVD/ACVD Congress, Santa Fe, 1995: 24-25