

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2009 - Thèse n°



DONNEES ACTUELLES DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE DU CHIEN, EQUIVALENT AU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA DE L'HOMME

THESE

Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 15 Janvier 2009
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

DELTA Emilie
Née le 5 Décembre 1983
A Les Abymes

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, membre de UNIVERSITÉ DE LYON

DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL

Mise à jour : 08/12/2008

Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV,MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS	A. LACHERETZ	J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires		G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN (stagiaire)		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT C. VERNOZY	A. GONTHIER S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET		
Législation et Jurisprudence			A. LACHERETZ			
Bio-informatique - Bio-statistique			ML. DELIGNETTE	P. SABATIER (HC)		
				K. CHALVET-MONFRAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOCHER	
Chirurgie et Anesthésiologie	J.P. GENEVOIS		D. FAU E.VIGUIER D. REMY	C.CAROZZO K. PORTIER (stagiaire) S. JUNOT (stagiaire)		
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL (HC) D. PIN	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne		J.L. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C.ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (siamu)	
Imagerie Médicale						
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON		
Biologie et Pathologie de Reproduction			M. RACHAIL-BRETIN P. GUERIN	S. BUFF AC. LEFRANC (stagiaire)		
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALOGNINOJWA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND		G. LESOBRE C. COLIN P. DEBARNOT P. OTZ
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			J.M. BONNET-GARIN	J.J. THIEBAULT (HC) V. LOUZIER (stagiaire)		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN P. JAUSSAUD P. BERNY	V. LAMBERT C. PROUILLAC (stagiaire)		
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament						
Langues						T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		J.L. CADORE		A. BENAMOU-SMITH		
Clinique équine		O. LEPAGE	A. LEBLOND	M. GANGL		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Daniel GRANGE

De la Faculté de Médecine de Lyon,

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

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Didier PIN

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur de proposer et d'encadrer ce travail.

Sincère et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Olivier JONGH

Pour m'avoir conseillé lors de la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

A mes Parents,

Pour votre précieux soutien durant toutes ces années.
Eternelle gratitude pour m'avoir permis de faire un jour ce merveilleux métier.

A Eddy et Stéphanie,

Malgré nos petites chamailleries vous avez toujours été là pour moi. Encore merci, et je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A Alicia, ma petite nièce préférée

Tu es un vrai rayon de soleil.

A mamie Lucette.

A tous mes cousins (Eric, Willy...), **cousines** (Anne-Marie, Laura, Aurélie, Laetitia,...), **oncles et tantes.**

A Cétia, Raïssa, Nadja et tous mes pagnas du Lycée de Providence.

A Sandrine et Céline,

Qui me supportez depuis la prépa, merci pour votre soutien, votre gentillesse, votre humour et votre précieuse amitié. J'ai passé de très bons moments en votre compagnie et j'espère bien que cela va continuer.

A Aude, ma chère voisine et amie,

Pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Je ne te remercierai jamais assez pour ce fameux jour de septembre, où, tu as eu la bonne idée de me rendre une petite visite. ;-)

A mon groupe de clinique (Marie, Sandra, Marc, Ptichou, Greg, Ché et Spartou)

Sans vous, les journées passées en clinique auraient été bien monotones. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes co-T1 FCO (Ségo, Marie C., Jaby, Emilie, Spip....)

Pour les bons moments malgré les journées interminables passées en clinique.

A tous mes amis de l'ENVL (Dorine, Coralie, Marie V., Marie G., Céline C., Ambre, Aurélia ...)

Pour ces cinq fabuleuses années passées en votre compagnie à l'ENVL.

Aux « Volleyiennes »,

Pour m'avoir permis de renouer avec ma seconde passion et pour tous ces matchs pleins de rebondissements.

A Jacky,

« Mèm si ou cé on vrè boutchèt mwen enmèw », et, merci pour ton soutien et ton amour durant ces cinq années.

Table des matières

Liste des schémas.....	13
Liste des photographies.....	14
Liste des tableaux.....	15
Glossaire.....	16
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	19
<u>Première partie : PRESENTATION DES MELANOCYTES.....</u>	<u>21</u>
I. ORIGINE ET MORPHOLOGIE DES MELANOCYTES.....	21
A. ORIGINE DES MELANOCYTES.....	21
1. Origine embryonnaire : la crête neurale.....	21
2. Migration et différenciation des mélanoblastes.....	22
3. Gènes et facteurs impliqués dans le développement des mélanocytes.....	23
B. MORPHOLOGIE ET ULTRASTRUCTURE DU MELANOCYTE	25
II. LOCALISATION ET ROLES DES MELANOCYTES.....	26
A. LES MELANOCYTES CUTANES ET LEURS ROLES.....	27
1. Rappel concernant l'organisation de l'épiderme et des follicules pileux.....	27
2. Répartition anatomique des mélanocytes au niveau de la peau.....	34
3. Rôles.....	36
B. LES MELANOCYTES EXTRA-CUTANES ET LEURS ROLES	36
1. Les mélanocytes oculaires.....	37
2. Les mélanocytes de l'oreille interne et des méninges.....	39
III. LA MELANOGENESE	41
A. LE MELANOSOME.....	41
1. Structure du mélanosome.....	41
2. Genèse et maturation des mélanosomes.....	42
B. LES ENZYMES DE LA MELANOGENESE.....	43
1. La tyrosinase.....	43
2. La <i>tyrosinase related protein 1</i> (TRP1).....	43
3. La <i>tyrosinase related protein 2</i> (TRP2).....	44
C. SYNTHÈSE DES MELANINES DANS LES MELANOSOMES	44
1. Les différents types de mélanines.....	44
2. Rôles des mélanines.....	45
3. Mécanisme de synthèse des mélanines.....	45
D. MIGRATION DES MELANOSOMES DANS LES MELANOCYTES ET TRANSFERT AUX KERATINOCYTES.....	47

1. Transport des mélanosomes au sein des mélanocytes.....	47
2. Transfert des mélanosomes aux kératinocytes.....	47
3. Dégradation des mélanosomes.....	48
E. REGULATION DE LA MELANOGENESE.....	48
1. Déterminisme génétique de la robe du chien.....	49
2. Contrôle hormonal de la mélanogénèse.....	53
3. Régulation de la mélanogénèse par les rayons U.V.....	56
4. Régulation de la mélanogénèse par des facteurs tissulaires.....	56

Deuxième partie: LE SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA DE L'HOMME.....59

I. HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA..... 59

A. HISTORIQUE.....	59
B. EPIDEMIOLOGIE.....	60
1. Facteurs génétiques.....	60
2. Influence du sexe et de l'âge.....	61

II. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA..... 61

A. RAPPEL CONCERNANT LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	62
1. Définitions.....	62
2. Etablissement et maintien de la tolérance immunitaire.....	62
3. Auto-immunisations physiologique et pathologique.....	64
4. Critères d'auto-immunité.....	65
B. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DU SYNDROME DE VKH.....	65
1. Théorie virale.....	65
2. Théorie immunitaire.....	66

III. ETUDE CLINIQUE DU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA..... 67

A. LES DIFFERENTES PHASES CLINIQUES.....	67
1. La phase des prodromes.....	67
2. La phase d'uvéïte.....	68
3. La phase chronique ou de convalescence.....	68
4. La phase des récurrences.....	69
B. RECAPITULATIF DES DIFFERENTS SYMPTOMES.....	69
C. LES COMPLICATIONS.....	70

IV. DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA.

71

A. DIAGNOSTIC CLINIQUE	71
B. DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	74
1. Apport de l'imagerie médicale	74
2. Analyse du liquide céphalo-rachidien.	77
3. Analyse histologique	78
4. Examens électrophysiologiques : électro-oculographie, électrorétinographie.....	78
C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.	78

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA. 79

A. LES GLUCOCORTICOÏDES.	79
B. LES IMMUNOSUPPRESSEURS	80
1. Agents cytotoxiques : Azathioprine, chlorambucil et cyclophosphamide.	80
2. Immuno-modulateur non cytotoxique : la ciclosporine.	81
C. AUTRES TRAITEMENTS	82
1. Les immunomodulateurs.	82
2. Les cycloplégiques.	82
B. GESTION DES COMPLICATIONS	82
1. Traitement de la cataracte.....	82
2. Traitement du glaucome.	83
3. Traitement de la membrane néo-vasculaire.....	83
D. PRONOSTIC	83

Troisième partie: LE SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE DU CHIEN. 85

I. HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE. 85

A. HISTORIQUE	85
B. EPIDEMIOLOGIE	86
1. Facteurs génétiques et prédisposition raciale.	86
2. Influence du sexe et de l'âge.	86

II. PATHOGENIE DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE. 86

III. ETUDE CLINIQUE DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE. 88

A. LES SYMPTOMES OCULAIRES	88
B. LES SYMPTOMES CUTANES	89

C. LES « SYMPTOMES NERVEUX ».....	90
D. LES COMPLICATIONS.....	91
IV. DIAGNOSTIC DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE	91
A. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	91
B. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	92
C. DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE.....	92
1. Choix du site de biopsie.....	92
2. Examen histopathologique des lésions cutanées.....	93
3. Examen histopathologique des tissus oculaires.....	94
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC DU SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE.....	95
A. CORTICOTHERAPIE.....	95
1. Molécules utilisées et posologie.....	95
2. Contre indications et effets secondaires.....	96
B. LES AGENTS CYTOTOXIQUES ET CYTOSTATIQUES.....	97
1. L'Azathioprine.....	97
2. Le cyclophosphamide.....	98
3. La ciclosporine ou cyclosporine A.....	98
C. TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	99
1. L'atropine.....	99
2. Traitement du glaucome secondaire.....	99
3. L'association tétracycline/niacinamide.....	100
D. PRONOSTIC.....	101
VI. PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE DE SYNDROME UVEODERMATOLOGIQUE CHEZ UN CHIEN.....	101
A. COMMÉMORATIFS.....	101
B. ANAMNESE.....	102
C. MOTIF DE CONSULTATION.....	102
D. EXAMEN CLINIQUE.....	102
E. HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES.....	105
F. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.....	105
G. DIAGNOSTIC.....	106
H. TRAITEMENT.....	106
I. ÉVOLUTION.....	106
1. Après 15 jours de traitement.....	106
2. Après 2 mois de traitement.....	108
Conclusion.....	109
Annexe 1.....	111
Bibliographie.....	113

Liste des schémas

Figure 1 : Localisation de la crête neurale sur une coupe transversale d'embryon. Modifié d'après (25).....	21
Figure 2: Développement embryonnaire des mélanocytes (25)	22
Figure 3: Représentation schématique de l'ultrastructure d'un mélanocyte. Modifié d'après (98)	26
Figure 4: Représentation schématique de l'épiderme. (67).....	29
Figure 5: Représentation schématique d'une coupe longitudinale de follicule pileux en phase anagène. Modifié d'après (34).....	31
Figure 6: Représentation schématique d'une coupe transversale de follicule pileux. Modifié d'après (34).....	33
Figure 7: Représentation schématique du cycle pileux. Modifié d'après (2)	34
Figure 8: Structure du globe oculaire du chien. (20).....	37
Figure 9: Représentation schématique de la maturation, de la migration et du transfert des mélanosomes aux kératinocytes. (119)	42
Figure 10: Les différentes étapes de la mélanogenèse. Modifié d'après (90).....	46
Figure 11 : Représentation schématique du transfert des mélanosomes aux kératinocytes voisins au niveau de l'épiderme. (7)	48
Figure 12: Représentation schématique du précurseur des hormones mélanotropes. (61).....	54

Liste des photographies

Photo 1 : Aspect histologique de l'épiderme d'un chien au microscope optique. (Photo D. Pin- Unité de Dermatologie de L'E.N.V.L.).....	28
Photo 2: Localisation des mélanocytes épidermiques sur une coupe histologique. (Photo D. Pin- Unité de Dermatologie de L'E.N.V.L.)	35
Photo 3 : Localisation des mélanocytes folliculaires sur une coupe histologique. (Photo D. Pin- Unité de Dermatologie E.N. V.L.).....	36
Photo 4: Observation d'une section d'un tour de cochlée. (34)	40
Photo 5 : Décollement rétinien séreux, polylobé, révélant un syndrome de VKH. (Cliché TOUITOU V. et Al., 2005).....	68
Photo 6: Manifestations oculaires à la phase chronique : cicatrices atrophiques chorioretiniennes ou « pseudo nodules de Dalen Fuchs ». (Cliché TOUITOU V. et Al., 2005).....	69
Photo 7 : Angiographie à la fluorescéine, d'un patient en phase aiguë, mettant en évidence un décollement rétinien (flèche rouge). (Cliché TOUITOU V. et Al., 2005).....	75
Photo 8 : Angiographie au vert d'indocyanine, au temps intermédiaire, mettant en évidence de nombreuses zones hypofluorescentes (flèches rouges) et une absence de visualisation de la trame vasculaire choroïdienne. (Cliché Herbort et al, 2001).....	76
Photo 9 : Œil d'un Akita malade avec congestion des vaisseaux de la sclère (flèche noire), dilatation pupillaire et kératite (flèche bleue), et, synéchies antérieures (flèche rouge). (26).....	88
Photo 10: Vue de face de la truffe d'un Akita malade avec dépigmentation, croûtes et érosions (Cliché D. Pin - Unité de dermatologie E.N.V.L.)	89
Photo 11: Dépigmentation et croûtes sur le scrotum du même Akita que la photo 10 (Cliché D. Pin - Unité de dermatologie E.N.V.L.).....	90
Photo 12: Coupe histologique d'une biopsie cutanée d'un chien atteint du syndrome uvéodermatologique. (Cliché D. Pin- Unité de dermatologie E.N. V.L.)	93
Photo 13 : Globe oculaire irrécupérable d'un Akita atteint du syndrome uvéodermatologique.(Akita de la photo 10) (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	101
Photo 14: Roxy (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	102
Photo 15 : Dépigmentation et dépilation des paupières. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	103
Photo 16: Vue de profil de la truffe avec dépigmentation, croûtes et érosions. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	104
Photo 17: Chéilite. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	104
Photo 18 : Coupe histologique de deux biopsies cutanées. (Photos D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)*	106
Photo 19: Aspect de la truffe après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	107
Photo 20: Aspect des babines après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	107
Photo 21: Lésions oculaires après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	108
Photo 22: Aspect de la truffe et des babines après 2 mois de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)	108

Liste des tableaux

Tableau I: Les différents allèles du locus A et leur influence sur la couleur du pelage.....	49
Tableau II: Les différents allèles du locus B et leur influence sur la couleur du pelage.....	50
Tableau III: Les différents allèles du locus C et leur influence sur la couleur du pelage.	50
Tableau IV: Les différents allèles du locus D et leur influence sur la couleur du pelage.	50
Tableau V: Les différents allèles du locus E et leur influence sur la couleur du pelage.....	51
Tableau VI: Les différents allèles du locus F et leur influence sur la couleur du pelage.....	51
Tableau VII: Les différents allèles du locus G et leur influence sur la couleur du pelage.....	51
Tableau VIII: Les différents allèles du locus M et leur influence sur la couleur du pelage.....	52
Tableau IX: Les différents allèles du locus S et leur influence sur la couleur du pelage.....	52
Tableau X: Les différents allèles du locus T et leur influence sur la couleur du pelage.....	53
Tableau XI: Les différents allèles du locus R et leur influence sur la couleur du pelage.	53
Tableau XII : Symptomatologie comparée de la maladie de Harada et du syndrome de Vogt-Koyanagi.	60
Tableau XIII: Les différents symptômes oculaires et extra-oculaires du syndrome de VKH .	70
Tableau XIV: Critères de diagnostic du syndrome de VKH selon l'AUS	72
Tableau XV: Critères de diagnostic du syndrome de VKH révisés.	73
Tableau XVI: Principaux glucocorticoïdes utilisés comme immunosuppresseurs en médecine vétérinaires. D'après (19).....	95
Tableau XVII : Principaux collyres vétérinaires à base de corticoïdes. (11)	96

Glossaire

- Acanthose épidermique : épaissement épidermique
- Buphtalmie : augmentation considérable du volume de l'œil, accompagnée d'une proéminence de la cornée.
- Canitie : décoloration diffuse du système pileux, en général, due à l'âge.
- Dysacousie : mauvaise audition ou perte de l'audition.
- Epiphora : écoulement anormal de larmes.
- Glaucome : augmentation de la pression intra-oculaire qui dépasse 20mmHg chez le chien. Il est, généralement, dû à un défaut d'évacuation de l'humeur aqueuse.
- Pléiocytose : grande abondance de cellules dans un échantillon observé au microscope.
- Poliose : décoloration du poil.
- Séclusion pupillaire : adhérence complète ou presque complète du bord pupillaire de l'iris au cristallin.
- Synéchies : adhérences d'origine inflammatoire ou cicatricielle. Les synéchies antérieures correspondent aux adhérences entre l'iris et la cornée et les synéchies postérieures aux adhérences entre l'iris et le cristallin.
- Uvéite antérieure : inflammation de l'iris et du corps ciliaire, il s'agit d'une iridocyclite.
- Uvéite postérieure : inflammation de la choroïde ou choroidite.
- Vitiligo : perte localisée de la pigmentation cutanée.

Liste des abréviations

AB :	Antibiotique
AcAN :	Anticorps Anti-nucléaires
ACTH :	Adrenocorticotrophic hormone
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AIS :	Anti-inflammatoire stéroïdien
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
AUS :	American Uveitis Society
ASP :	Protéine Signal Agouti
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DLA :	Dog Leukocyte Antigen
DOPA :	DihydroxyPhénylAlanine
EDNRB :	Récepteur à l'Endothéline B.
ENVL :	Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
EPR :	Epithélium Pigmenté de la Rétine
ICGA :	Indocyanin Green Angiography
kDa :	kiloDalton
MC1R :	Récepteur à la mélanocortine 1
MITF :	Microphthalmia Associated Transcription Factor
MSH :	Melanocyte Stimulating Hormone
OCT :	Tomographie en Cohérence Optique
PAX :	Paired-box
PDGF :	Platelet-Derived Growth Factor
PIO :	Pression Intra-Oculaire
POMC :	Proopiomélanocortine
SCF :	Stem Cell Factor
SOX :	Sex-determining region Y-box
T.H.A.M :	Trishydroxyméthylaminométhane
TRP1 :	Tyrosinase Related Protein1
TRP2 :	Tyrosinase Related Protein 2
UEM :	Unité Epidermique de Mélanisation
U.V. :	Ultra-violet
VKH :	Vogt-Koyanagi-Harada.

Introduction

Chez le chien, les dermatoses auto-immunes représentent environ 1,4 % des dermatoses auxquelles est confronté le praticien. Beaucoup de ces maladies sont bien connues chez le chien et possèdent leur équivalent chez l'homme. De ce fait, le chien est souvent utilisé comme modèle d'étude de ces affections.

Généralement, on distingue, aussi bien chez l'homme que chez le chien, deux grandes catégories de maladies auto-immunes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes et les maladies auto-immunes systémiques qui touchent plusieurs organes.

Parmi ces maladies auto-immunes systémiques, se trouve le syndrome uvéodermatologique du chien.

Il s'agit d'une maladie auto-immune rare, très peu décrite dans la littérature française et internationale, et de découverte récente. En effet, les premiers cas furent décrits, en 1977, par Azakura et collaborateurs chez deux chiens de race Akita Inu.

Le syndrome uvéodermatologique du chien est l'équivalent du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme. Ce syndrome, clairement identifié quelques décennies avant la découverte d'Azakura et collaborateurs, est caractérisé par l'association de symptômes oculaires, cutanés, nerveux et auditifs.

Chez le chien, il semble que seuls les symptômes oculaires et cutanés soient habituellement observés. Mais le manque de moyens d'investigation de l'atteinte auditive, en pratique courante, et l'existence de probables troubles nerveux, passés inaperçus ou absents au moment de la consultation, pourraient expliquer que ces deux derniers types de symptômes soient rarement décrits.

De nombreuses études suggèrent qu'un processus auto-immun dirigé contre les mélanocytes et certains de ses antigènes serait à l'origine de la maladie.

Le but de cette étude est de rassembler les données actuelles concernant le syndrome uvéodermatologique du chien qui, bien que peu connu du praticien, a des conséquences gravissimes.

Ainsi, dans une première partie, nous effectuerons un rappel concernant la structure et la biologie des mélanocytes puis, dans une seconde partie, nous présenterons le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme afin de mieux comprendre les similitudes existant avec le syndrome uvéodermatologique du chien. Enfin, dans une troisième partie, nous décrirons le syndrome uvéodermatologique du chien que nous illustrerons à l'aide d'un cas clinique.

Première partie : Présentation des mélanocytes.

La couleur de la peau, du pelage et des yeux des Mammifères est due essentiellement à la présence d'un pigment, la mélanine, qui existe sous deux formes : l'eumélanine et la phaeomélanine. Ces pigments mélaniques sont synthétisés dans des cellules spécialisées : les mélanocytes au sein d'organites appelés mélanosomes.(85) Un certain nombre d'étapes doivent se succéder dans un ordre bien défini pour aboutir à une pigmentation normale à savoir : le développement des mélanoblastes à partir de la crête neurale et leur migration vers leur territoire définitif, leur survie et leur prolifération dans ces territoires, leur différenciation en mélanocytes et, enfin, les mélanocytes doivent être capable de produire des mélanosomes et de synthétiser les pigments mélaniques.(37)(51)(113)

I. Origine et morphologie des mélanocytes

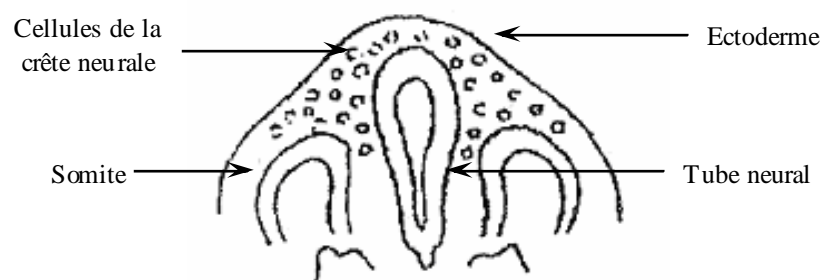
A. Origine des mélanocytes

1. Origine embryonnaire : la crête neurale

Les cellules précurseurs de la lignée mélanocytaire sont issues de la crête neurale.

La crête neurale correspond à une population cellulaire pluripotente située dorsalement au tube neural, formé au cours de l'embryogenèse. (Figure 1) Les cellules de la crête neurale migrent et colonisent un très grand nombre de tissus embryonnaires. Leur différenciation sera à l'origine de cellules du système nerveux périphérique (neurones et cellules gliales), de toutes les cellules pigmentées de l'organisme, à l'exception de celles de l'épithélium rétinien pigmenté issues du neuroectoderme, et de cellules endocriniennes des glandes surrénales et thyroïdienne. La crête neurale céphalique fournit également, au niveau de la tête et du cou, des cellules mésenchymateuses à l'origine, entre autres, des cartilages et des os du crâne et de la face. (33)(83) Ceci permet de mieux comprendre pourquoi certaines affections impliquant les mélanocytes sont associées à des désordres touchant d'autres organes ou tissus contenant également des cellules dérivées de la crête neurale.

**Figure 1: Localisation de la crête neurale sur une coupe transversale d'embryon.
Modifié d'après (25)**



Les cellules précurseurs des mélanocytes sont les mélanoblastes. Ceux-ci sont localisés préférentiellement au niveau de la partie dorso-médiale de la crête neurale.(121) Chez la souris les mélanoblastes se forment à partir de cellules pluripotentes de la crête neurale à 8 jours et demi de développement embryonnaire. Les mélanoblastes sont de grandes cellules rondes ou ovalaires, non pigmentées, sans processus dendritiques et, histologiquement, indiscernables des autres cellules embryonnaires. (69)(85)

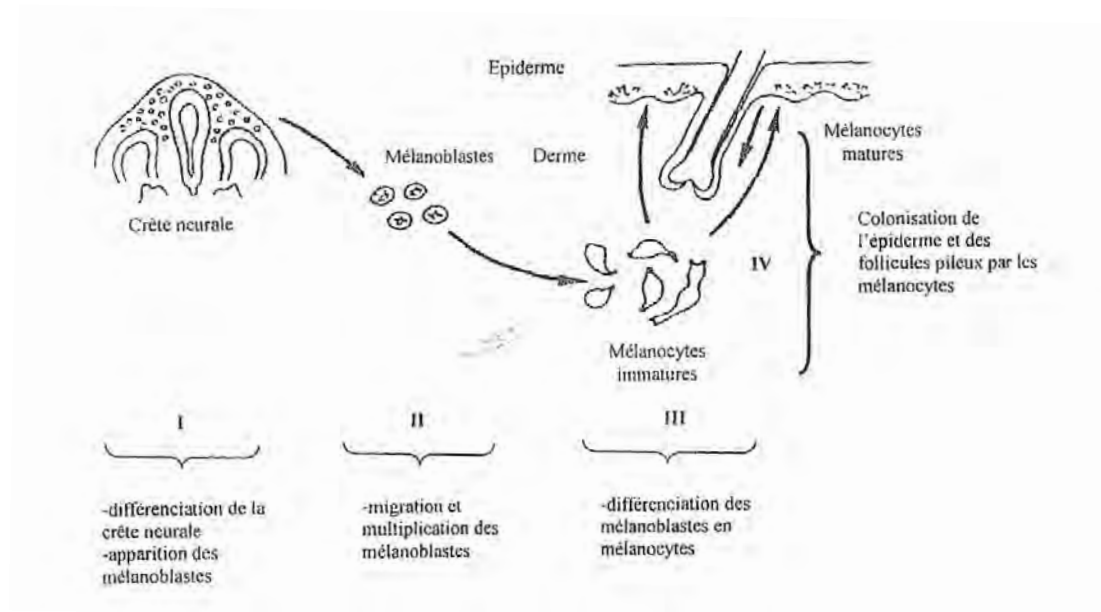
2. Migration et différenciation des mélanoblastes

Les mélanoblastes vont migrer à partir de la crête neurale selon un axe dorso-latéral puis vont proliférer, se différencier et coloniser la peau, la choroïde, l'iris, l'oreille interne, les leptoméninges (chez l'homme), l'arbre trachéobronchique, les voies nasales supérieures et le mésentère. (Figure 2) Ceci explique que des tumeurs du système mélanogène peuvent être retrouvées dans toutes ces localisations.(37)(39) Les mélanoblastes, au cours de leur migration, suivent un trajet spécifique et sont guidés par de discrets signaux diffusibles, émanant des cellules voisines. Ces signaux vont, également, augmenter ou supprimer leur prolifération et/ ou leur différenciation en mélanocytes. (39)

La migration des mélanoblastes débute au stade E10,5 de l'embryogenèse chez la souris. (104)

Au niveau cutané, la colonisation du derme précède celle de l'épiderme. (37) L'entrée des mélanoblastes dans l'épiderme et leur prolifération aura lieu entre les stades E12,5 et E13,5 de l'embryogenèse. (129)

Figure 2: Développement embryonnaire des mélanocytes. (25)



La différenciation des mélanoblastes en mélanocytes passe par l'acquisition de dendrites et la capacité à produire de la mélanine dans les mélanosomes. (113)(119)

3. Gènes et facteurs impliqués dans le développement des mélanocytes

De nombreux gènes codant la synthèse de systèmes de « signalisation » et de facteurs de transcription contrôlent la survie, la différenciation, la prolifération et la migration des mélanoblastes et/ou des mélanocytes.(83)(104) Les nombreuses anomalies pigmentaires observées chez la souris ou chez l'homme ont permis de mettre en évidence différents gènes impliqués dans le développement mélanocytaire et dans la détermination de la couleur du pelage chez la souris. (37)(42)

a) Le récepteur c-kit et son ligand le SCF (Stem cell Factor)

Le récepteur c-kit est une tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs PDGF (*platelet-derived growth factor*). Son activation par son ligand, le Steel Factor ou le Stem Cell Factor, SCF, sera impliquée dans la stimulation de cascades de signalisations intracellulaires multiple.(39) Le récepteur c-kit est exprimé à la surface des mélanoblastes depuis leur émergence de la crête neurale et continue à être exprimé à la surface des cellules mélanocytaires chez les animaux après la naissance.(87) C-kit s'avère être essentiel à la survie et à la prolifération des mélanoblastes au cours de leur migration.(42)(129) Il semble également jouer un rôle dans l'expression du gène *Tyr* codant pour la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogénèse.(58)

Chez la souris, des mutations touchant les loci *W* (*dominant White spotting*) et *steel* codant respectivement pour le récepteur c-kit tyrosine kinase et son ligand SCF sont à l'origine de troubles de la pigmentation, de l'hématopoïèse et de la fertilité.(37)(73) Chez l'homme, des mutations de c-kit sont identifiées chez les individus atteints de piébaldisme, une affection autosomale dominante. Le tableau clinique, chez l'homme, associe une mèche blanche frontale, une achromie frontale triangulaire, pointe en bas, et une achromie affectant préférentiellement les zones médio-ventrales du tronc et les zones médianes des membres en épargnant relativement les extrémités.(51)(73)

b) Le facteur de transcription MITF (*Microphthalmia Associated Transcription Factor*)

Microphthalmia Associated Transcription Factor (MITF) est un facteur de transcription, appartenant à la famille des basic/ helix-loop-helix/ leucine-zipper (bHLH-Zip), retrouvé chez un grand nombre d'espèces de Vertébrés. (39)(73) MITF est le marqueur connu le plus précoce de l'engagement des cellules de la crête neurale vers la lignée mélanocytaire. (42) Sa présence semble d'ailleurs indispensable à cet engagement. L'expression de *Mitf* est maintenue non seulement au cours des premières et des dernières étapes du développement des mélanocytes mais également dans les mélanocytes épidermiques normaux de l'adulte. (39) MITF joue un rôle très important dans la survie, la migration et la prolifération des mélanoblastes. Ce rôle clé est prouvé par l'absence totale de mélanocytes chez les souris invalidées pour le facteur MITF. Les souris homozygotes mutées sur le gène *Mitf* sont dépourvues de pigmentation (pelage blanc) et présente une microphthalmie. (37)(73)

Chez l'homme, la mutation du gène *Mitf* est à l'origine du syndrome de Waardenburg type IIA caractérisé par une dépigmentation hétérogène (hétérochromie irienne...) et une surdité neurosensorielle (liée à l'absence de mélanocytes).(37)(39)(51)(73) Ce syndrome existe également chez le chat et chez le chien .(51)

L'activité d'un certain nombre de gènes impliqués dans la synthèse des pigments, dans les cellules pigmentaires, est régulée par le facteur MITF. Il s'agit, entre autres, des gènes codant pour la tyrosinase, la *tyrosinase-Related Protein 1* (TRP1), la *tyrosinase-Related Protein 2* (TRP2) et PMEL17.(58)(73)

L'expression du gène codant pour le facteur MITF est régulée par un certain nombre de facteurs de transcription comme PAX3, CREB, SOX10 et LEFT. Il existe une interaction complexe entre c-kit et MITF car MITF est nécessaire au maintien de l'expression de c-kit et c-kit module l'activité de MITF.(42)(58)(121)

c) Le facteur de transcription PAX3 (*Paired-box 3*)

Le facteur de transcription PAX3 joue un rôle très important dans le développement de la crête neurale. En effet, il joue un rôle critique dans l'activation des mélanoblastes et d'autres lignées cellulaires, et induit leur prolifération et leur migration à partir de la crête neurale.(51)

PAX3 régule, non seulement, l'expression de *Mitf* mais il est également, directement impliqué dans la régulation de l'activité de TRP1. (42)

Des mutations modifiant le facteur de transcription PAX3 sont à l'origine chez l'homme du syndrome de Waardenburg type I et type III. Le type I se traduit cliniquement par une surdité, des anomalies de la pigmentation sous forme de macules achromiques et un dysmorphisme facial caractérisé par un écartement des canthi internes. Quant aux individus atteints par le syndrome de Waardenburg type III, outre les anomalies du syndrome de type I, des anomalies du développement des membres supérieurs (hypoplasie du système musculo-squelettique...) sont présentes. (37)(51)

d) Le facteur de transcription SOX 10 (*sex-determining region Y-box 10*)

De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* indiquent que SOX10 joue un rôle crucial dans la survie et le maintien des progéniteurs multipotents de la crête neurale et influence leur devenir dans les étapes ultérieures de l'embryogenèse.(104) Durant le développement des mélanocytes SOX10 participe à la détermination et à la différenciation des mélanocytes en régulant les gènes *Mitf* et *Dct*, ce dernier codant pour la Dopachrome tautomérase, enzyme de la mélanogenèse.(104)

Les souris hétérozygotes mutées pour les gènes des facteurs SOX10 ou MITF sont pigmentées avec quelques tâches hypopigmentées, alors que, les doubles hétérozygotes mutées pour SOX10 et MITF sont presque entièrement dépigmentées ce qui conforte l'idée que SOX10 et MITF agissent en synergie dans l'émergence ou le maintien de la lignée mélanocytaire. (37)

Chez l'homme, des mutations du gène *Sox10* sont impliquées dans le syndrome de Waardenburg type IV qui associe des macules hypochromiques à un mégacôlon. Des mutations du gène codant pour le récepteur de l'endothéline B sont également responsables de l'apparition de ce même syndrome. (51)(104)

e) L'endothéline 3 (EDN3) et son récepteur B (ENDRB)

L'endothéline 3 et son récepteur ENDRB sont des éléments essentiels au développement des mélanocytes au cours de l'embryogenèse comme l'attestent certaines expériences impliquant des souris mutantes pour les gènes codant pour l'endothéline 3 et son récepteur B.(96) En effet, les animaux homozygotes pour la mutation spontanée piébalde létale, qui consiste en une délétion du gène *Endrb*, présentent un mégacolon et une perte presque totale de pigmentation. Cette perte de pigmentation est également observée chez les animaux présentant une mutation (lethal spotting) sur le gène codant pour l'endothéline 3 mais à un degré moindre que pour la mutation précédente. (104) Les deux rôles clés de l'endothéline 3, au cours du développement des mélanocytes, consistent en la régulation de la multiplication du pool de progéniteurs des mélanocytes et en la stimulation de la différenciation des progéniteurs en mélanocytes matures.

Cette fonction de régulation de la multiplication des progéniteurs de l'endothéline 3 s'effectue en synergie avec le Steel facteur. (96)

f) Le facteur Wnt et la β -caténine

Les facteurs Wnts sont des glycoprotéines exprimées précocement au cours de l'embryogenèse et impliquées dans le développement des mélanocytes. Les souris mutantes dépourvues de *Wnt1* et de *Wnt3a* ont un manque important en cellules dérivées de la crête neurale, dont les mélanocytes. (32)(39) L'une des stimulations induites par le facteur Wnt aboutit à la synthèse de la β -caténine, une protéine impliquée dans différents processus, comme l'adhésion cellulaire médiée par les cadhérines. Des auteurs ont montré que les souris déficientes n'expriment plus la dopachrome tautomérase (ou TRP2), ni MITF suggérant ainsi l'absence de mélanoblastes. (32)(37)

B. Morphologie et ultrastructure du mélanocyte

En microscopie optique, avec une préparation histologique classique, les mélanocytes sont peu visibles d'où le nom de cellules claires de Masson. Ils ont un aspect rond, pâle, parfois vacuolisé, dû à un rétrécissement artéfactuel au moment de la fixation. Le noyau des mélanocytes apparaît « foncé » plus petit et plus basophile que celui des kératinocytes.

Une meilleure visualisation des mélanocytes est possible grâce à une coloration par des sels d'argent qui forment un dépôt noir avec la mélanine. (37) La DOPA-réaction, réaction histo-enzymatique qui permet de repérer l'activité tyrosinase, met en évidence des cellules de couleur noire multipolaires munies d'extensions cytoplasmiques, les dendrites, s'étendant entre les kératinocytes. Cette DOPA-réaction consiste à fournir au mélanocyte de la DOPA (dihydroxyphénylalanine), un des précurseurs utilisé au cours de la mélanogenèse. (69)(71) Grâce à ses dendrites, le mélanocyte est en contact avec une vingtaine de kératinocytes chez le chien.

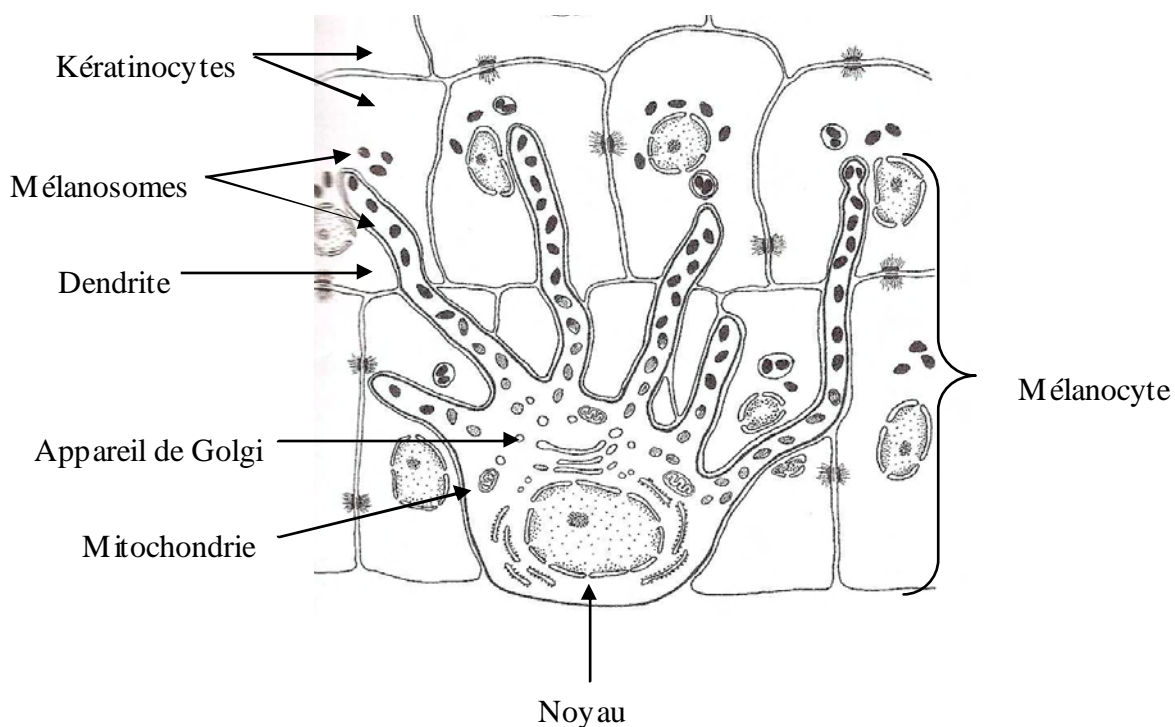
En microscopie électronique, le mélanocyte possède un noyau non clivé et un cytoplasme contenant les organites habituels (appareil de Golgi, mitochondries, réticulum endoplasmique...), des microtubules, des filaments intermédiaires et des organites : les mélanosomes et leurs précurseurs les prémélanosomes. (Figure 3) Les mélanosomes sont les organites au sein desquels a lieu la synthèse de la mélanine. (69)

Les mélanocytes n'adhèrent ni aux cellules voisines ni à la membrane basale.

Les dendrites sont constitués d'un cœur central de microtubules et d'un réseau périphérique d'actine subcorticale. (41)

Un certain nombre de particularités structurales font des mélanocytes épidermiques et folliculaires des « mélanocytes sécrétoires ». Les produits de sécrétion étant les mélanosomes qui seront transférés aux kératinocytes voisins via les dendrites. Les mélanocytes épidermiques et extra-cutanés sont ainsi, par opposition, qualifiés de « mélanocytes continents » car ils ne transfèrent pas leurs mélanosomes.

Figure 3: Représentation schématique de l'ultrastructure d'un mélanocyte. Modifié d'après (98)



II. Localisation et rôles des mélanocytes

Chez les Mammifères, les mélanocytes se trouvent dans un certain nombre d'organes (peau, oreille interne ...) où ils peuvent jouer des rôles très différents en fonction de leur localisation. Par souci de commodité, on distingue les mélanocytes cutanés, qui sont majoritaires, des mélanocytes extra-cutanés.

A. Les mélanocytes cutanés et leurs rôles

1. Rappel concernant l'organisation de l'épiderme et des follicules pileux

La peau est l'organe le plus important (quantitativement) du corps et constitue une barrière anatomique et physiologique essentielle entre l'environnement extérieur et le milieu intérieur. Elle recouvre la totalité de la surface du corps. (34)(50)

La peau du chien, comme celle de tous les Mammifères, est constituée de deux couches superposées, le derme et l'épiderme, et contient des annexes (follicules pileux, poils...). Elle présente une épaisseur moyenne de 0,5 à 5mm chez ce dernier.

L'épiderme, les follicules pileux et les poils nous intéressent tout particulièrement car c'est à leur niveau que se trouvent les mélanocytes et les pigments cutanés.

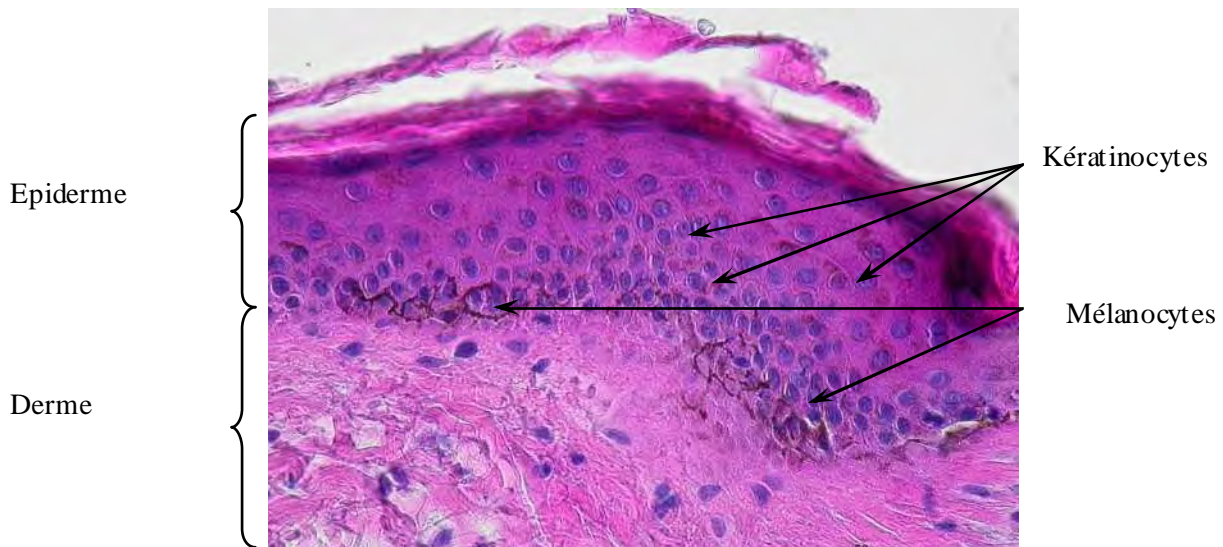
a) L'épiderme

(1) Les cellules de l'épiderme

L'épiderme est un épithélium malpighien pluristratifié. (Photo 1) Les cellules constitutives de l'épiderme sont :

- les kératinocytes : Il s'agit des cellules épithéliales majoritaires de l'épiderme (85%). Elles subissent un processus particulier de différenciation, appelé kératinisation ou cornéogenèse, qui transforme, progressivement, les cellules de la couche basale, petites et rondes, en cornéocytes, grandes cellules polyédriques aplaties et anucléées, remplies de kératine. Les kératinocytes sont organisés, dans l'épiderme, en couches superposées qui sont, de la profondeur à la surface, la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée. (50)(69)
- Les cellules de Langerhans (3-8%) : il s'agit de cellules dendritiques appartenant au système des phagocytes mononucléés. Chez le chien, elles contiennent des granules de Birbeck qui sont peu visibles. Les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes. Elles présentent l'antigène apprêté aux lymphocytes T et sont, ainsi, l'un des acteurs initiaux de la réponse immunitaire cutanée. (34)(50)
- Les mélanocytes (2 -5%) situés dans la couche basale de l'épiderme.
- Les cellules de Merkel (2%) : c'est la population minoritaire de l'épiderme. Il s'agit de cellules neuroendocriniennes situées dans la couche basale de l'épiderme. Elles ont un rôle de mécanorécepteurs à adaptation lente et auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales). (50)(91)

Photo 1 : Aspect histologique de l'épiderme d'un chien au microscope optique.
 (Photo D. Pin- Unité de Dermatologie de L'E.N.V.L)



(2) Les différentes couches de l'épiderme

La stratification de l'épiderme en quatre couches est due à la maturation et à la différenciation des kératinocytes en cornéocytes depuis la couche basale profonde jusqu'à la couche cornée superficielle. L'épiderme du chien compte de deux à cinq couches de cellules vivantes. (Figure 4)

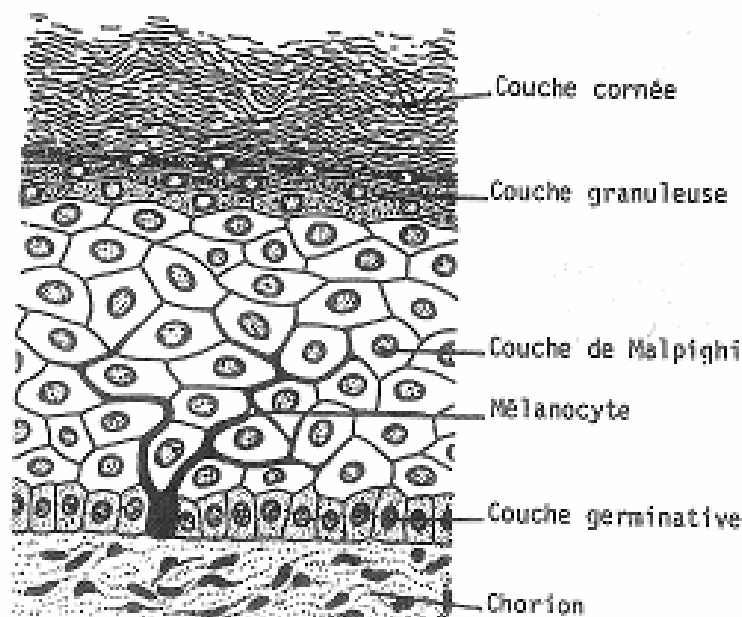
Cette différenciation dure 22 jours chez les chiens de race beagle. (50)

- La **couche basale** ou *Stratum germinativum* : Elle est constituée d'une seule couche de kératinocytes, cylindriques ou cuboïdes, de petite taille, liés entre eux, par des desmosomes, et à la lame basale, par des hémidesmosomes. Ces kératinocytes basaux (germinatifs ou prolifératifs) permettent le renouvellement épidermique. (34)(50) Au niveau de cette couche basale on retrouve également, intercalés entre des kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Merkel. (37)
- La **couche épineuse** ou *Stratum spinosum* ou couche de Malpighi : Elle est constituée de kératinocytes polyédriques et contient les cellules de Langerhans. La couche épineuse comprend une à deux couches de cellules chez le chien, mais elle peut être plus épaisse, dans certaines localisations comme la truffe ou les coussinets plantaires. Les kératinocytes de cette couche débutent leur processus de kératinisation. Ils renferment de nombreux trousseaux de filaments intermédiaires : les tonofilaments de kératine, diverses enzymes et commencent à synthétiser des corps lamellaires, qui contiennent les précurseurs des lipides intercellulaires de la couche cornée. (34)(37)(50)
- La **couche granuleuse** ou *Stratum granulosum* : Cette couche comporte une seule assise cellulaire dans les zones velues mais elle peut comporter jusqu'à 15 couches dans d'autres zones comme les coussinets plantaires. Les kératinocytes constitutifs de cette couche sont plus larges et plus aplatis que ceux de la couche épineuse, leur

noyau devient picnotique et leur cytoplasme est riche en granules basophiles de kératohyaline et en corps lamellaires. (37)(50)

- La **couche claire** ou *Stratum lucidum* : Cette couche n'est présente que dans des zones particulièrement épaisses et/ou dépourvues de poils comme au niveau des coussinets et de la truffe. Il s'agit d'une couche fine et compacte constituée de cellules kératinisées, dépourvues de noyau, homogènes et contenant des gouttelettes rétractiles de lipoprotéines et de l'éléidine, protéine proche de la kératine mais ayant une affinité tinctoriale différente. (34)(37)
- La **couche cornée** ou *Stratum corneum* : Elle est constituée de plusieurs couches de cellules mortes remplies de kératine mature, anucléées et dépourvues d'organites cytoplasmiques, appelées cornéocytes. Il s'agit de l'ultime stade de maturation des kératinocytes. L'épaisseur de la couche cornée est variable en fonction des régions, par exemple elle est particulièrement épaisse au niveau des coussinets. Les espaces intercellulaires entre les cornéocytes sont remplis de lipides lamellaires qui contribuent au maintien de la barrière cutanée. (37)(50)

Figure 4:Représentation schématique de l'épiderme. (67)



b) Le poil et le follicule pileux

Les follicules pileux sont des annexes épidermiques, situées dans le derme, constituées d'un follicule pileux proprement dit contenant le poil avec sa gaine, d'une glande sébacée, d'une glande sudoripare et d'un muscle arrecteur responsable du hérissément du poil. (47) Le poil est produit par le follicule pileux. Le corps des carnivores domestiques est entièrement recouvert de poils, qui forment le pelage, à l'exception des coussinets plantaires, de la truffe, des jonctions cutanéomuqueuses et des mamelons. (37) La densité du poil dépend de la race et de l'âge du chien. Quant à sa couleur, elle est due à la présence de pigments mélaniques et elle est déterminée génétiquement par des processus de dominance d'une couleur par rapport à une ou plusieurs autres. (47)

(1) Anatomie et structure du poil (Figure 5)

Le poil est composé de trois parties qui sont, de la profondeur à la surface ; la racine, la tige et la pointe. La tige peut, elle-même, être divisée en trois parties : une proximale, une intermédiaire (rectiligne ou avec des étranglements) et une distale souvent élargie en spatule avant de se terminer en pointe. (71)

Au niveau histologique, le poil constitue une colonne de cellules kératinisées, stratifiées et très cohésives. On distingue une cuticule externe, un cortex et une médulla. (50)

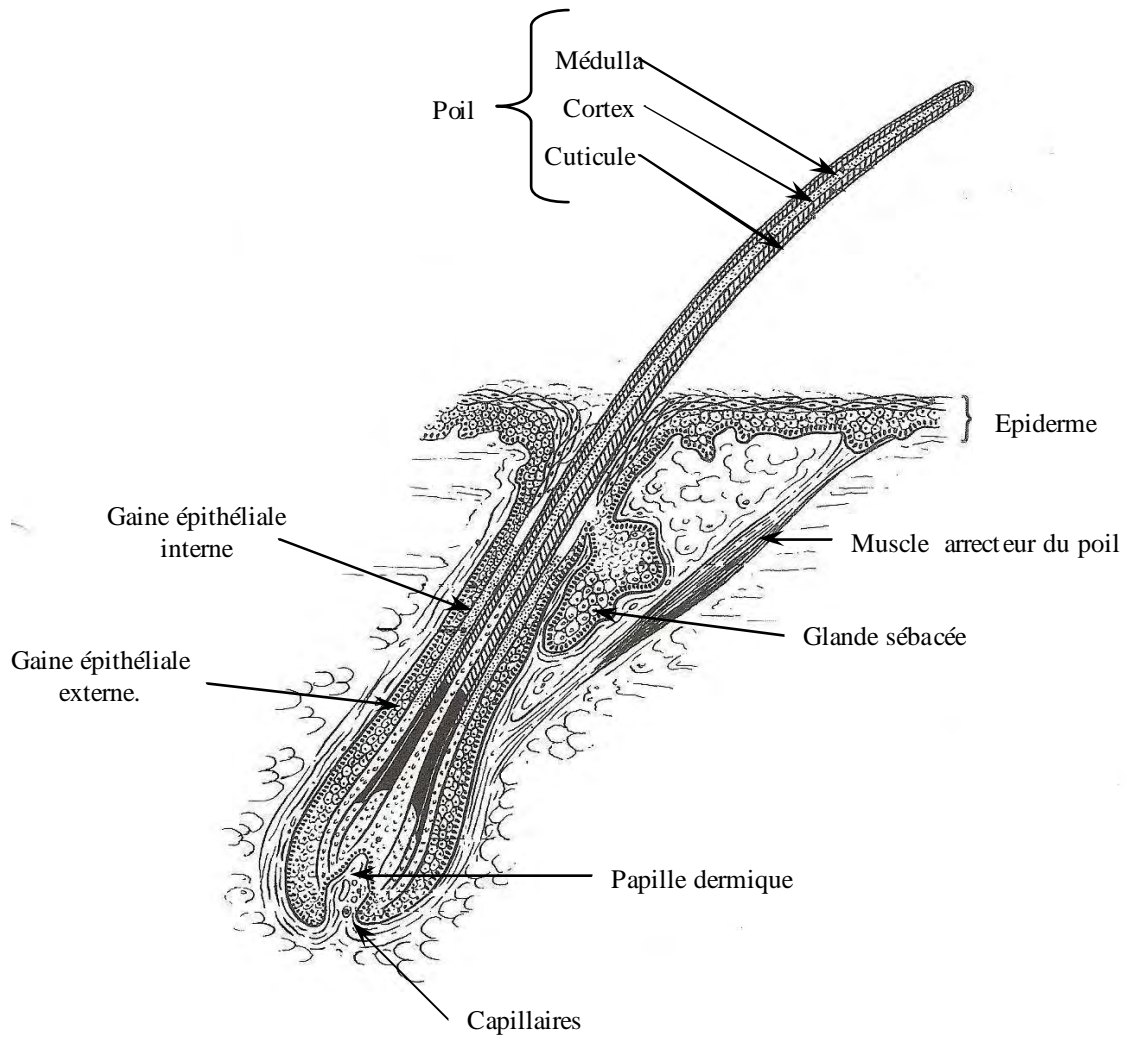
La *cuticule* externe est constituée de cellules kératinisées minces et aplaties qui ressemblent à des écailles imbriquées les unes avec les autres comme les tuiles d'un toit. Le bord libre est dirigé vers la pointe du poil et les cellules s'imbriquent avec les cellules de la cuticule de la gaine épithéliale interne qui, elles, sont orientées vers le bas.

Le *cortex* est formé d'une couche dense et compacte de cellules kératinisées allongées et disposées parallèlement à l'axe du poil. Des résidus de noyau et des granules pigmentés, les mélanosomes, sont présents à l'intérieur de ces cellules. Cependant au niveau du bulbe on aura plutôt des cellules ovales et pourvues d'un noyau sphérique.

La kératine produite par ces cellules est très dure et contient un grand nombre de ponts disulfures, offrant une meilleure résistance et une meilleure stabilité. (34)(50)

La *médulla* est la zone centrale du poil et est issue des cellules matricielles qui se trouvent à l'apex de la papille dermique. Elle contient le plus souvent de l'air, des vacuoles de glycoènes ou des granules pigmentés.

Figure 5: Représentation schématique d'une coupe longitudinale de follicule pileux en phase anagène. Modifié d'après (34)



(2) Anatomie, structure et cycle du follicule pileux

Le follicule pileux est l'annexe cutanée la plus abondante chez nos carnivores domestiques. Il a une double origine : ectodermique et mésodermique.

Chez le chien, les follicules sont regroupés en triplets : un follicule central encadré par deux follicules latéraux, chacun ayant un orifice folliculaire indépendant. (2) Les follicules pileux sont dits composés car ils possèdent un poil principal associé à quelques poils intermédiaires (1 à 4) et à plusieurs poils secondaires (5-25) émergents tous par le même orifice folliculaire. (50)

(a) Anatomie et structure du follicule pileux

L'anatomie du follicule pileux n'est pas statique. Il s'agit d'une structure dynamique étroitement dépendante du cycle folliculaire. Ce n'est que durant la phase anagène que l'on a un follicule pileux complet.

Le follicule pileux anagène est divisé en trois parties :

- L'***infundibulum*** : partie supérieure du follicule qui s'étend de l'orifice du follicule jusqu'à l'abouchement de la glande sébacée.
- L'***isthme*** : partie moyenne qui s'étend depuis l'abouchement de la glande sébacée jusqu'à l'insertion du muscle arrecteur du poil. (2)

L'isthme et l'infundibulum constituent les parties permanentes du follicule pileux.

- Le ***bulbe pileux*** : partie profonde qui s'étend de l'insertion du muscle arrecteur à la papille dermique. Le bulbe est composé de la papille folliculaire, structure dermique spécialisée formée de fibroblastes, d'un plexus capillaire, d'histiocytes et de mastocytes, coiffée par la matrice du poil, zone comprenant de nombreuses cellules matricielles indifférenciées à activité mitotique intense en phase anagène et de nombreux mélanocytes. Lors de la progression verticale, les cellules se différencient pour donner naissance à la tige pileuse et à la gaine épithéliale interne. (71)

Histologiquement, le follicule pileux est formé de tissu conjonctif périphérique, dérivant du derme, et de tissu épithélial interne, dérivant de l'épiderme et formant la gaine de la racine. La partie épithéliale interne se divise en gaine épithéliale externe d'une part et en gaine épithéliale interne d'autre part.

Lorsque l'on réalise une coupe transversale de follicule pileux, on peut donc distinguer (2)(71) (Figure 6) :

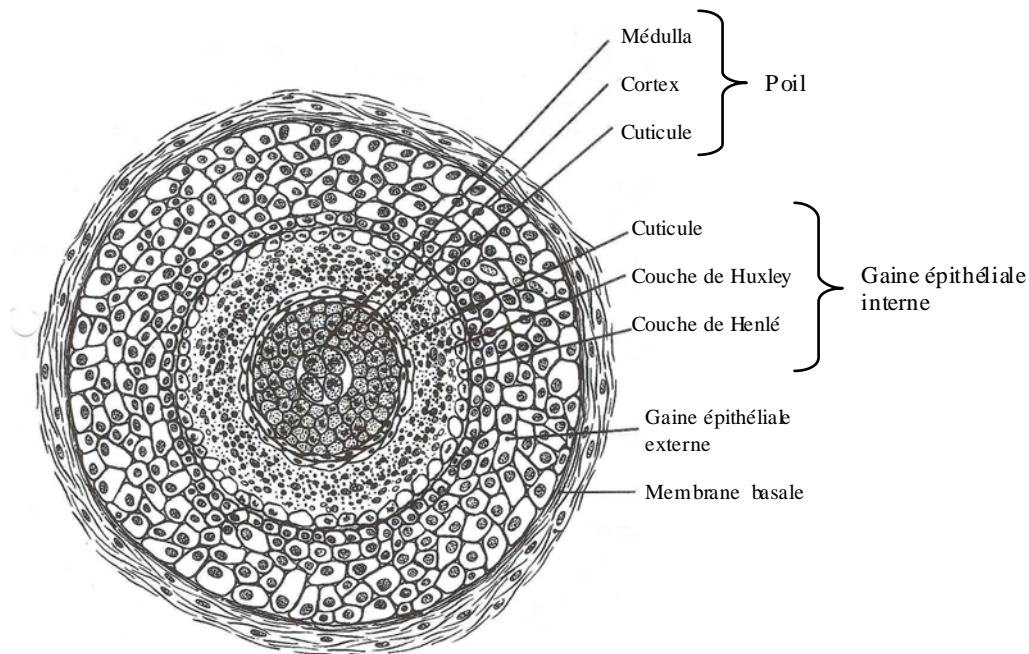
- La ***gaine épithéliale interne*** : Elle est issue des parties latérales de la matrice du poil et s'étend jusqu'à l'isthme. Cette gaine sert de moule au poil. On distingue de l'intérieur vers l'extérieur trois couches qui sont :
 - ◆ La ***cuticule*** monocellulaire, dont les cellules kératinisées et aplaties sont imbriquées avec les cellules cuticulaires du poil à la manière d'une fermeture éclair.
 - ◆ La ***couche de HUXLEY*** (épithélium granulaire) composée d'une à trois assises de cellules.
 - ◆ La ***couche de HENLÉ*** (épithélium clair) constituée d'une couche de cellules.

Toutes les cellules de la gaine épithéliale interne présentent une cornéification qui leur est propre et qui est marquée par l'apparition de petits grains de trichohyaline. (2)

- La ***gaine épithéliale externe*** : Elle est formée de plusieurs couches de kératinocytes semblables à ceux de l'épiderme avec lequel elle est en continuité dans la portion supérieure du follicule. Elle repose sur une membrane basale, plus épaisse autour du bulbe pileux, elle-même entourée, dans le tiers inférieur du follicule, par deux couches de fibres de collagène. La couche interne est disposée concentriquement autour du follicule et la couche externe longitudinalement. Dans la partie supérieure du follicule, seules persistent les fibres longitudinales, qui s'accompagnent de nombreuses fibres élastiques. (2)(71)
- La ***papille dermique*** : Elle est en continuité avec le conjonctif dermique mais s'en distingue par sa composition. Elle est presque totalement encapsulée par les cellules matricielles et est composée de fibroblastes dispersés dans une matrice riche en

mucopolysaccharides, pauvre en fibres de collagène, et contenant de très nombreux capillaires sanguins et des fibres nerveuses. La taille de la papille dermique détermine la taille du follicule pileux et, par conséquent, celle du poil. (2)(37)

Figure 6: Représentation schématique d'une coupe transversale de follicule pileux. Modifié d'après (34)



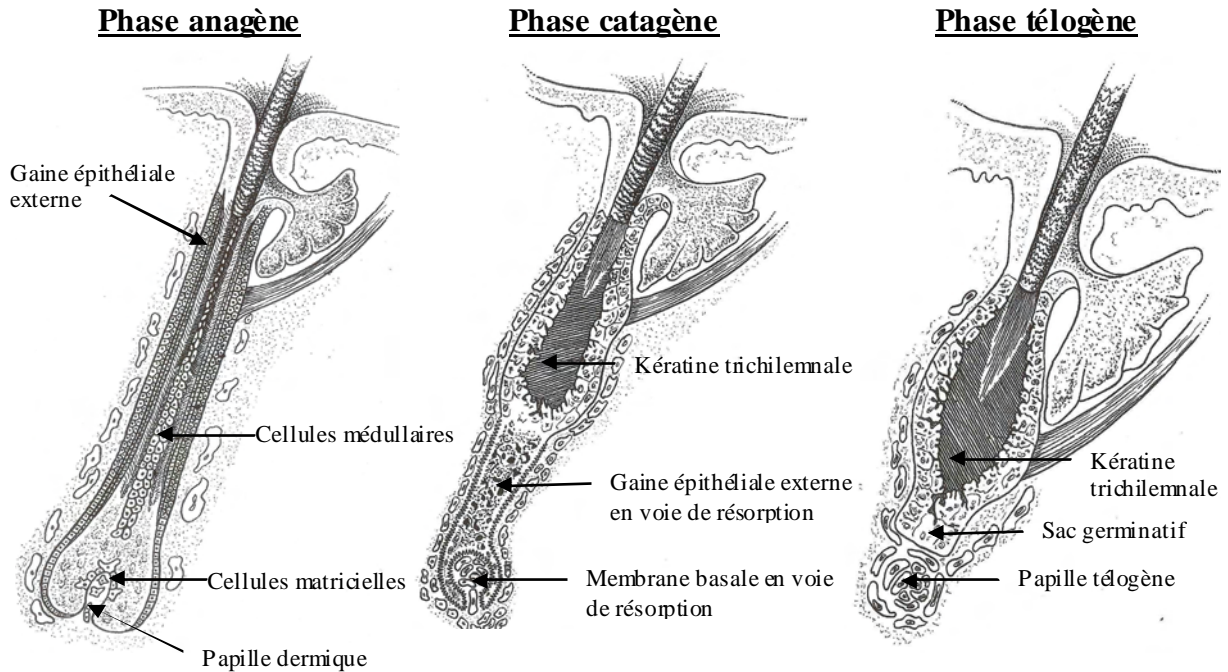
(b) Le cycle folliculaire (Figure 7)

L'activité du follicule pileux est cyclique ce qui explique les mues saisonnières des carnivores domestiques. (2)(34)

On distingue, au cours du cycle pileux, trois phases successives qui sont (2)(71) :

- La *phase anagène* qui est la phase de croissance folliculaire et de formation du poil. Durant cette phase, la papille dermique est bien développée et fusiforme. Les cellules matricielles possèdent une activité mitotique très importante et les mélanocytes de la matrice produisent de la mélanine en quantité.
- La *phase catagène* qui correspond à une phase intermédiaire. Elle est marquée par un arrêt de la mélanogenèse et un ralentissement de l'activité mitotique.
- La *phase télogène*, qui correspond à la phase de repos, au cours de laquelle la croissance s'arrête. Le follicule est réduit et la base du bulbe se trouve au niveau du canal sébacé. Le poil est ancré par des radicelles de kératine dans les cellules du sac folliculaire. La papille dermique est réduite à un amas de cellules indifférenciées, situé immédiatement sous le sac folliculaire.

Figure 7: Représentation schématique du cycle pileire. Modifié d'après (2)



(3) Rôle du pelage

Le pelage assure plusieurs fonctions, dont certaines grâce à sa pigmentation (*), qui sont(2):

- la thermorégulation.
- un rôle de barrière protectrice contre les agressions mécaniques et contre les rayons U.V.*.
- un rôle de camouflage des individus dans leur environnement*.
- un rôle dans la communication sociale et sexuelle* et comme support de dispersion de phéromones
- un rôle dans la perception sensorielle grâce, entre autres, aux vibrisses.

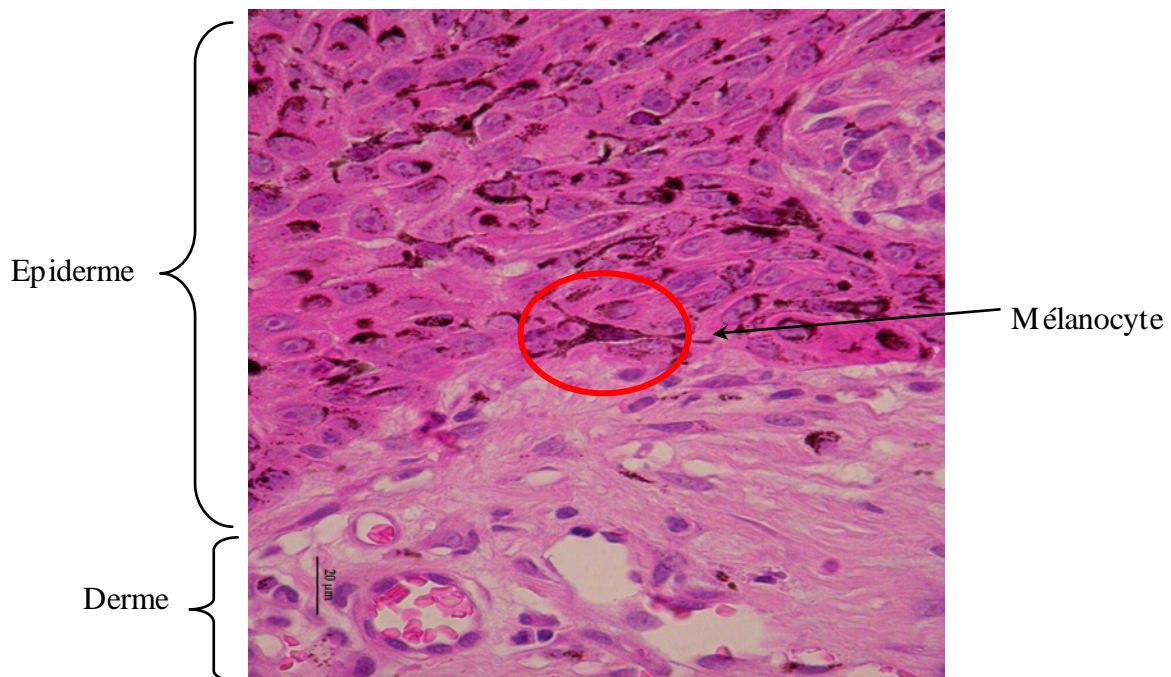
2. Répartition anatomique des mélanocytes au niveau de la peau

La population mélanocytaire de la peau se répartit en deux compartiments : le compartiment épidermique d'une part et le compartiment folliculaire d'autre part. Si le fonctionnement des mélanocytes est dépendant du programme génétique qui est commun aux cellules pigmentaires des deux compartiments, il peut être influencé par l'environnement qui est différent dans l'épiderme et dans les follicules pileux. De plus, ces deux compartiments ne sont pas hermétiques puisque des mouvements de mélanocytes, d'un compartiment à l'autre, sont possibles. (85) Des échanges peuvent, ainsi, se produire dans le sens follicule épiderme, en cas d'altération ou de destruction du compartiment épidermique (cicatrisation d'une lésion superficielle, repigmentation de certaines lésions, comme lors de vitiligo). Le passage des mélanocytes épidermiques vers les follicules pileux est beaucoup plus hypothétique. (37)

Quelque soit le compartiment, un mélanocyte est toujours associé à plusieurs kératinocytes via ses dendrites, vingt pour les mélanocytes épidermiques (trente-six chez l'homme) et quatre pour les mélanocytes folliculaires, auxquels ils transfèrent des mélanosomes. L'association mélanocyte-kératinocytes forme une unité fonctionnelle que l'on appelle l'unité épidermique de mélanisation (UEM). (51)

Les *mélanocytes épidermiques* s'intercalent de manière régulière entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et projettent leurs dendrites entre les kératinocytes de la couche épineuse. Le nombre moyen est de un à quatre pour dix cellules basales. (Photo 2) (37)(69)

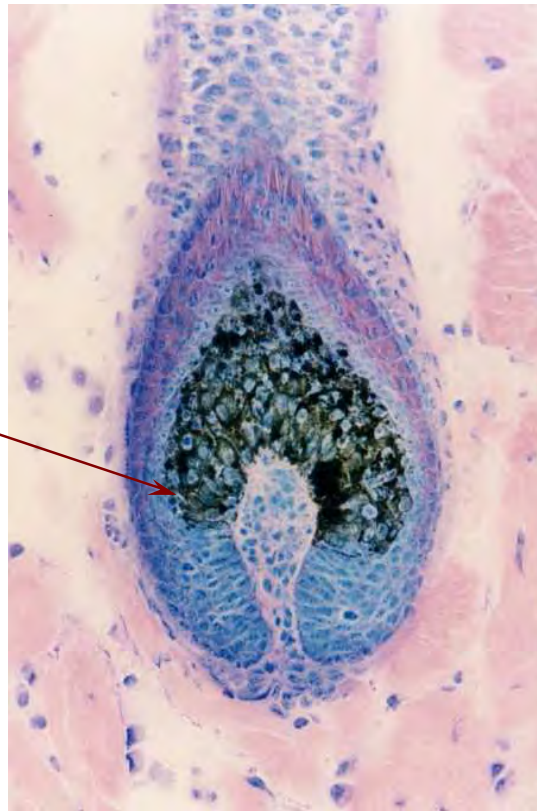
Photo 2: Localisation des mélanocytes épidermiques sur une coupe histologique.
(Photo D. Pin- Unité de Dermatologie de L'E.N.V.L)



Les *mélanocytes folliculaires* ont des propriétés sensiblement différentes de leurs homologues épidermiques. (Photos 3) Ils sont plus grands, possèdent des dendrites plus longs et plus ramifiés, et synthétisent des mélanosomes de plus grand format. Ils possèdent une activité discontinue : ils présentent une apoptose en phase télogène et sont remplacés au cycle suivant par les mélanocytes immatures de la gaine épithéliale externe, qui se différencient et viennent coloniser le bulbe. (51)

**Photo 3 : Localisation des mélanocytes folliculaires sur une coupe histologique.
(Photo D. Pin- Unité de Dermatologie E.N.V.L)**

Mélanocytes
Folliculaires



3. Rôles

Les mélanocytes sont les cellules impliquées dans la synthèse des pigments mélaniques. Elles sont donc à l'origine de la couleur de la peau et du pelage des carnivores domestiques.

Les pigments mélaniques synthétisés, hormis le rôle esthétique et de camouflage, vont jouer un rôle protecteur contre les rayons U.V. qui peuvent endommager l'ADN des cellules. L'absence ou la réduction du taux de la mélanine dans la peau est associée à une sensibilité accrue aux rayonnements ultraviolets et prédispose au cancer de la peau. (5)

B. Les mélanocytes extra-cutanés et leurs rôles

Au cours de l'embryogenèse, les mélanoblastes migrent vers différents territoires de peuplement définitif. Ils se retrouvent dans des tissus, différents de la peau, comme les muqueuses, les méninges, l'oreille interne, l'arbre trachéo-bronchique, l'uvée, les glandes parathyroïdes et le cœur. (37)

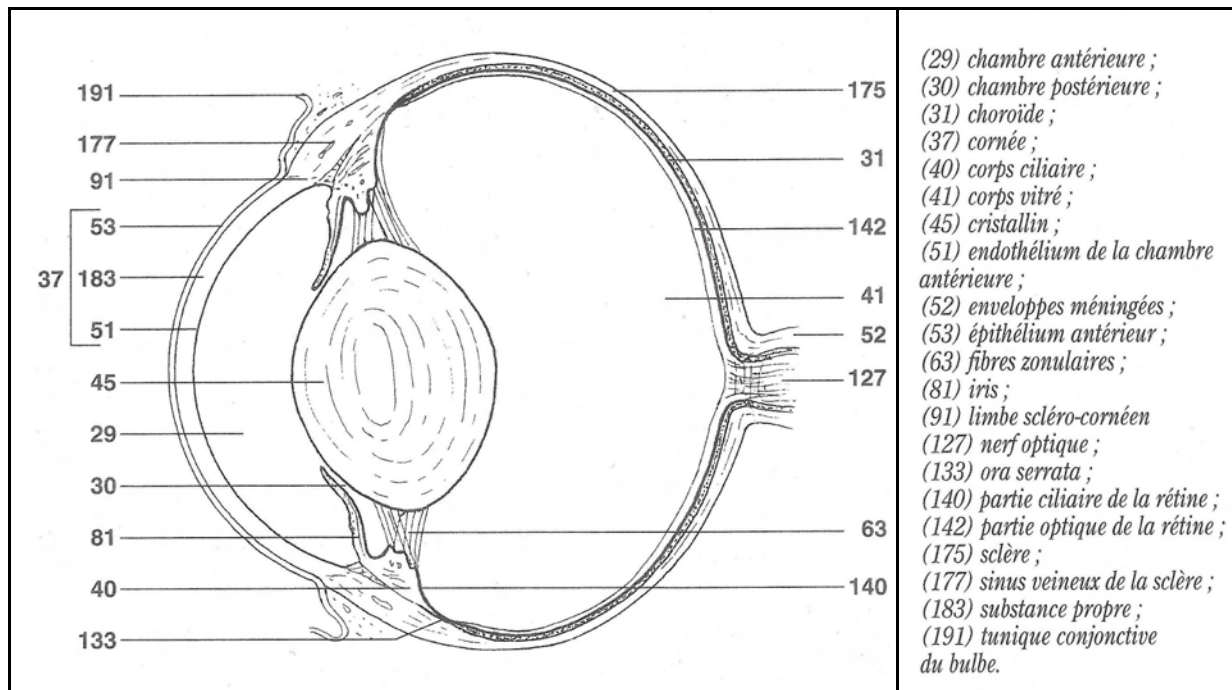
1. Les mélanocytes oculaires

a) Composition du globe oculaire

Chez les Mammifères, le système optique est un œil constitué du globe oculaire et de ses annexes (paupières, glandes lacrymales, cils, muscles oculaires, etc.)

Le globe oculaire est constitué, chez la plupart des Mammifères, de trois tuniques ou enveloppes concentriques qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur, une tunique nerveuse, puis une tunique vasculaire et, enfin une tunique fibreuse. Le système optique comporte plusieurs milieux transparents, à savoir la, cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. (Figure 8)

Figure 8: Structure du globe oculaire du chien. (20)



(I) L'enveloppe du globe oculaire

(a) La tunique fibreuse ou coque cornéo-sclérale (36)(86)

Cette tunique fibreuse forme la paroi de l'œil et lui donne sa rigidité, son élasticité et sa résistance. Elle comporte la cornée en avant et la sclérotique ou sclère en arrière.

- La cornée est une membrane transparente qui livre passage à la lumière et qui la réfracte. Elle est composée de trois tissus superposés :
 - l'épithélium antérieur stratifié et non kératinisé.
 - le stroma, tissu de collagène paucicellulaire.
 - l'endothélium postérieur unicellulaire, limité vers le parenchyme par la membrane de Descemet.

- La sclère est plus étendue que la cornée et forme le blanc de l'œil. Elle est composée d'un tissu de collagène dense, riches en fibres élastiques et donne sa forme et sa solidité au globe oculaire. Elle sert de point d'ancrage aux muscles oculomoteurs.

(b) La tunique vasculaire ou uvée

Cette tunique est de nature pigmentaire, conjonctive et vasculaire. Elle comprend trois parties bien distinctes (36)(86) :

- l'iris en avant qui forme un diaphragme musculo-pigmentaire tendu frontalement à la jonction cornéo-sclérale. Il est perforé d'un orifice central la pupille, ronde chez l'homme et le chien. La pigmentation irienne est à l'origine de la couleur des yeux.
- Le corps ciliaire situé en arrière de l'iris. Il assure une triple fonction en physiologie oculaire : il participe au phénomène d'accommodation, donne insertion au ligament suspenseur du cristallin et sécrète l'humeur aqueuse.
- La choroïde, partie la plus postérieure de l'uvée, est située entre la sclère et la rétine. C'est une couche brune dont la couleur a pour origine sa richesse en pigments et son abondante vascularisation. Chez les Carnivores, comme le chien, elle est constituée d'un élément supplémentaire : le tapis (clair). Le tapis permet aux photons d'imprimer une seconde fois les pigments photorécepteurs de la rétine ce qui diminue le seuil d'intensité lumineuse perceptible. Par ce processus, la choroïde va privilégier la sensibilité visuelle importante pour la vision crépusculaire et nocturne au détriment de l'acuité visuelle. (75)

(c) L'angle irido-cornéen

Il contient les principales voies d'évacuation de l'humeur aqueuse.

(d) La tunique nerveuse ou rétine (36)

La rétine est la membrane la plus interne de l'œil. Elle tapisse la face interne de la choroïde et se compose de deux parties complémentaires et très distinctes l'une de l'autre :

- l'**épithélium pigmentaire de la rétine (EPR)**. C'est l'élément le plus externe de la rétine, directement en contact avec la chorio-capillaire par l'intermédiaire de la membrane de Bruch constituée des membranes basales de l'EPR et des capillaires choroïdiens et d'éléments conjonctivo-élastiques. Il contribue de manière fondamentale au fonctionnement de la rétine neurosensorielle (rôle d'écran, de barrière et d'élimination). Chez les carnivores, l'EPR n'est pas pigmenté en regard du tapis.
- le **neuro-épithélium rétinien ou rétine neurosensorielle**. Elle est constituée des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), de la couche de cellules bipolaires et de la couche de cellules ganglionnaires.

L'un et l'autre sont en contact, mais néanmoins séparés par une cavité virtuelle.

(2) *Les milieux transparents*

Le globe oculaire comprend trois éléments transparents, de consistance différente, qui, sont, d'avant en arrière (36)(86):

- ***l'humour aqueuse***, liquide nourricier qui circule en permanence. Elle est sécrétée en permanence par les procès ciliaires et est résorbée par le *trabeculum* situé dans l'angle irido-cornéen.
- Le ***cristallin***, lentille biconvexe, amarrée au corps ciliaire par les fibres de la zonule. Elle a un pouvoir de convergence et d'accommodation sous l'effet de son augmentation de rayon de courbure lié aux modifications de tension exercées au niveau de la zonule.
- Le ***corps vitré*** est situé entre le cristallin et la rétine. C'est le premier constituant de l'œil en poids et en volume. Il contribue au maintien de la forme du globe oculaire. Il est constitué d'un tissu conjonctif transparent ressemblant à du verre fondu. Il est entouré d'une fine membrane : la hyaloïde.

b) Localisation oculaire des mélanocytes et leur rôle

Dans les *yeux*, les mélanocytes sont situés au niveau de l'iris, de la choroïde et de l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR). Les mélanocytes de la choroïde sont issus de la crête neurale tandis que ceux de l'épithélium pigmenté de la rétine sont issus du neuroectoderme.

Les mélanocytes sont importants pour le développement normal des yeux et du nerf optique comme l'attestent les anomalies observées chez les individus atteints d'albinisme oculo-cutané, quel qu'en soit le type. (39) En effet, l'absence ou la diminution de la synthèse de la mélanine est associée à des modifications spécifiques de l'œil, en particulier une hypoplasie de la fovea et une anomalie de routage des fibres optiques, de la rétine au cortex optique. (5)

On a, généralement, une diminution de l'acuité visuelle.

2. Les mélanocytes de l'oreille interne et des méninges

Au niveau de *l'oreille interne* les mélanocytes sont situés dans une structure particulière de la cochlée appelée strie vasculaire. (Photo 4)

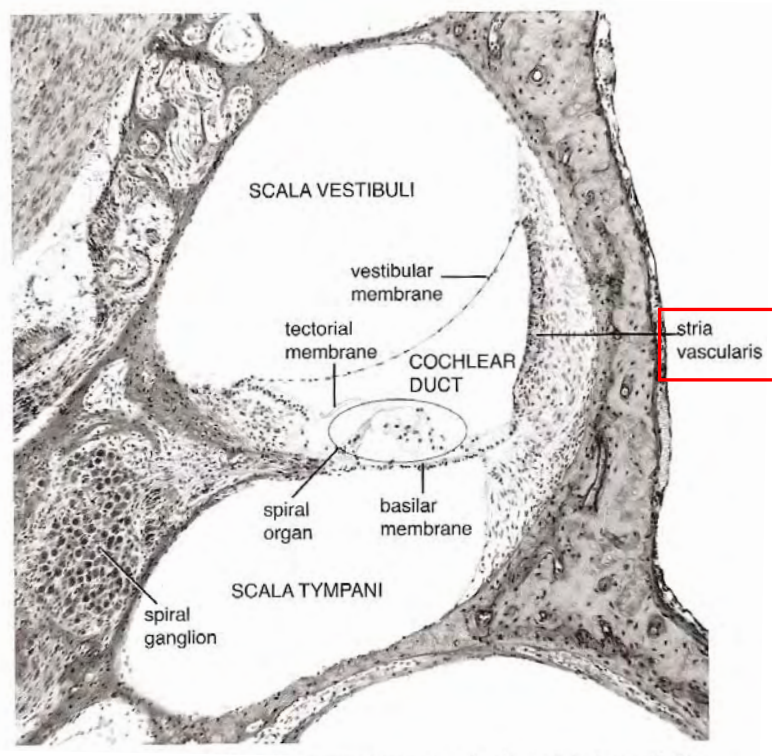
La strie vasculaire constitue la troisième paroi du conduit cochléaire triangulaire. Elle contribue à la production et au maintien de la composition particulière de l'endolymphe, à savoir richesse en potassium et pauvreté en sodium.

La strie vasculaire est constituée de trois couches de cellules : la couche marginale, la couche intermédiaire qui contient les mélanocytes et la couche basale. (34) Les mélanocytes de la strie vasculaire semblent jouer un rôle critique dans le maintien d'une audition appropriée. Ils jouent un rôle clé dans le développement normal de la cochlée et le maintien du potentiel endocochléaire. (39)(106) L'association surdité, absence de mélanocytes et trouble de la pigmentation est fréquemment rencontré, aussi bien chez l'animal, que chez l'homme. Chez l'homme, les individus porteurs de mutations géniques entraînant une suppression des mélanocytes au cours du développement, souffrent d'hypopigmentation et de trouble de

l'audition, comme lors du syndrome de Waardenburg. (39) Chez le chien, la surdité neuro-sensorielle congénitale est fréquemment observée chez les individus possédant des panachures blanches. Certaines races, comme les Dalmatiens, les Setters anglais ou les Bull terriers, y sont prédisposées. (107) De même, la surdité chez les chats blancs aux yeux bleus est bien connue.

Des études ont démontré que, dans de nombreuses espèces, l'association dépigmentation-surdité est due à l'absence de mélanocytes dans la strie vasculaire de la cochlée, ce qui aboutit à une dégénérescence post-natale précoce de cette dernière. (107) La surdité semble bien liée à l'absence de mélanocyte, et non à l'absence de mélanine, puisque les albinos, qui possèdent des mélanocytes viables amélaniques, n'ont pas de troubles de l'audition. (39)

Photo 4: Observation d'une section d'un tour de cochlée. (34)



Dans le système nerveux central, les mélanocytes sont situés au niveau des *leptoméninges*, association de l'arachnoïde et de la pie mère qui sont deux couches constitutives des méninges. (44)(82) Une étude, réalisée sur des échantillons de cerveau et de méninges chez des chats, met en évidence la présence, au niveau des leptoméninges, de cellules pigmentées qui semblent être prépondérantes le long du trajet de vaisseaux sanguins. (82)

III. La mélanogenèse

La mélanogenèse est le terme désignant la synthèse des pigments mélaniques (eumélanines, phaeomélanines) et les mécanismes qui la contrôlent. La mélanogenèse s'effectue dans des cellules spécialisées : les mélanocytes et les cellules pigmentées de l'épithélium rétinien au sein d'organites particuliers : les mélanosomes.

Le processus de mélanisation dans une unité épidermique de mélanisation (UEM) se déroule schématiquement en quatre phases (113) :

- 1- Apparition des organites spécifiques : les mélanosomes.
- 2- Synthèse et accumulation des mélanines dans ces mélanosomes.
- 3- Migration des mélanosomes vers l'extérieur des dendrites du mélanocyte.
- 4- Transfert aux kératinocytes voisins.
- 5- Dégradation et élimination de la mélanine.

A. Le mélanosome

1. Structure du mélanosome

Le mélanosome est un organite complexe appartenant à la famille des lysosomes sécrétoires, composé de « membranes », de protéines de structure et de différentes enzymes mélanogéniques, à savoir la tyrosinase (enzyme clé de la mélanogenèse) et les protéines apparentées à la tyrosinase : TRP1 et TRP2.

On distingue deux types de mélanosomes : les eumélanosomes où sont synthétisées les eumélanines de couleur brune à noire, et, les phaeomélanosomes qui synthétisent des phaeomélanines de couleur jaune à rouge. (5)

Les eumélanosomes ont une forme elliptique, sont de grande taille et possèdent une matrice fibrillaire et lamellaire bien organisée sur laquelle un dépôt bien ordonné d'eumélanine va se produire. Des microvésicules sont également présentes au sein des eumélanosomes.

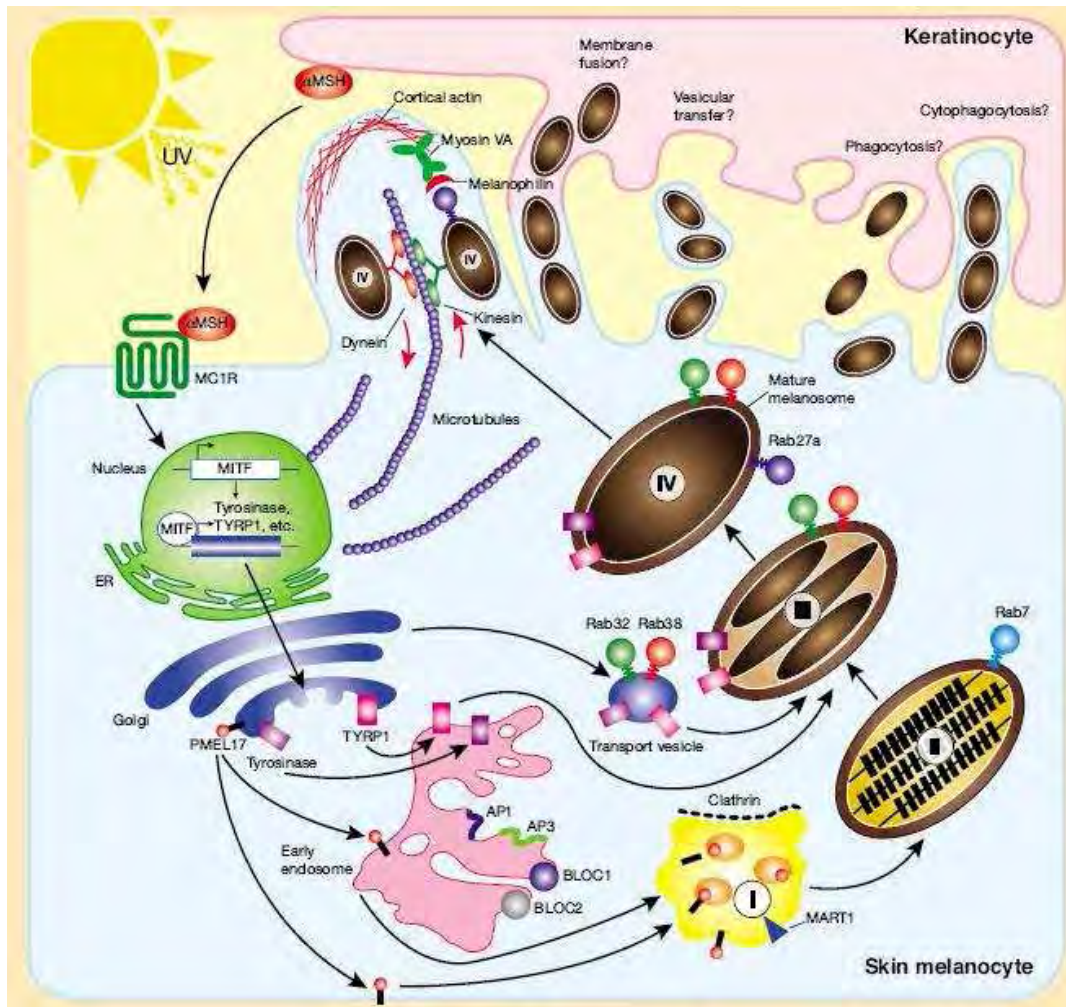
Les phaeomélanosomes sont au contraire sphériques, de petite taille avec une matrice fibrillaire désorganisée. Ils possèdent, donc, plutôt un matériel granuleux formé du rassemblement de fibrilles et de nombreuses microvésicules. La seule protéine enzymatique présente est la tyrosinase. (5)

Parmi les protéines de structure on retrouve la protéine Pmel17, encore appelée gp100, qui est très importante. Elle joue un rôle dans la formation des fibrilles caractéristiques qui marquent la transition du mélanosome du stade I au stade II. Une telle maturation est importante pour le triage des enzymes mélanogéniques aux mélanosomes et pour la synthèse éventuelle de pigment. L'effet d'une mutation du gène de Pmel n'est pas encore rapporté chez l'homme, mais chez la souris, elle conduit à une perte progressive de mélanocytes fonctionnels au niveau du bulbe pileux. (54)

2. Genèse et maturation des mélanosomes

La biogenèse des mélanosomes suit un processus identique à celle des lysosomes. Il bourgeonne à partir du réticulum endoplasmique sous la forme d'une vésicule membranaire sphérique, à l'intérieur de laquelle une matrice de filaments protéiques va s'organiser. Il présente une maturation se déroulant en quatre stades morphologiques successifs (I à IV) et incorpore au cours de ces phases la tyrosinase et d'autres enzymes mélanogènes à partir de l'appareil de Golgi. (Figure 9) (51)

Figure 9: Représentation schématique de la maturation, de la migration et du transfert des mélanosomes aux kératinocytes. (119)



Les mélanosomes de stade I correspondent à des vacuoles sphériques contenant du matériel protéique et quelques microvésicules. C'est à partir du stade II que se différencient les eumélanosomes et les phaeomélanosomes en fonction d'une part, de deux signaux différents spécifiques, l' α -MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*) et la protéine signal Agouti ou Asp, qui agissent sur le même récepteur, MC1R (*Mélanocortine-1receptor*), situé à la surface du mélanocyte et d'autre part, de la biodisponibilité de la cystéine libre ou sous forme de tripeptide, le glutathion.

Concernant les eumélanosomes, le passage au stade II correspond à l'incorporation de la tyrosinase et des protéines de la famille de la tyrosinase TRP1 et TRP2 issues de l'appareil de Golgi.

Concernant les phaeomélanosomes, seule la tyrosinase est transférée aux mélanosomes de stade I.

La maturation des mélanosomes de type II au type IV correspond à la mise en route de la biosynthèse des mélanines et au dépôt de ces mélanines sur la trame fibrillaire protéique. (5)

Le mélanosome au stade III s'obscurcit progressivement par dépôt de mélanine. Le mélanosome de stade IV est très mélanisé et opaque aux électrons. Le dépôt de mélanine étant achevé, le mélanosome ne possède plus d'activité tyrosinase. (37)

Les prémélanosomes correspondent aux mélanosomes de stade I et de stade II. (48)

B. Les enzymes de la mélanogénèse

La synthèse des deux types de mélanines fait intervenir trois enzymes principales : la tyrosinase qui est l'enzyme clé du processus de synthèse et qui catalyse trois réactions, TRP1 et TRP2. Ces protéines sont homologues et possèdent en commun 40% d'acides aminés. Il semble que leurs gènes aient un ancêtre commun. (29)

La tyrosinase, TRP1 et TRP2, par leurs fonctions, vont réguler la quantité et la qualité de la mélanine produite au cours de la mélanogénèse.

1. La tyrosinase

La tyrosinase est une cuproprotéine et est l'enzyme clé de la mélanogénèse. Sans elle, la mélanogénèse ne peut pas avoir lieu. Elle commande les deux étapes initiales communes d'oxydation de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA) puis en DOPA-quinone. La tyrosinase catalyse également une étape ultérieure dans la voie des eumélanines, l'oxydation du 5,6 dihydroxyindole en indole 5-6quinone. (51) Ces propriétés résultent de sa double activité monophénolase et diphénolase. (99)

La tyrosinase est synthétisée sous forme d'une protéine de 55 kDa, avant de subir des modifications post-traductionnelles pour être délivrée aux mélanosomes sous la forme d'une protéine mature glycosylée, de 65 à 75 kDa. Elle est codée par le gène *albino*. De nombreuses mutations du locus *albinos* ont été observées chez l'homme, chez la souris et chez les carnivores domestiques. Elles sont responsables pour la plupart, de l'albinisme oculo-cutané de type I (AOC I).

Le facteur de transcription MITF régule l'expression du gène codant la tyrosinase. (29)

2. La tyrosinase related protein 1 (TRP1)

Elle est codée par le locus *brown* chez la souris. C'est une protéine glycosylée de 75 kDa. Sa fonction principale est d'oxyder le DHICA (acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique, qui est l'une des dernières réactions de l'eumélanogénèse. Les souris atteintes d'une mutation du gène *brown* ont un pelage marron plutôt que noir ce qui indique que TRP1 n'est pas indispensable pour la pigmentation de la souris mais elle joue, quand même, un rôle important dans la synthèse de l'eumélanine et dans la régulation de l'eumélanogénèse. Chez l'homme la mutation est

associée à l'albinisme oculo-cutané de type 3 (AOC3). (29)(65) Il semblerait également que TRP1 joue un rôle de protéine « chaperone-like » qui assisterait la tyrosinase dans sa fonction. (54)

Des facteurs de transcription comme MITF et PAX3 sont impliqués dans la régulation du promoteur de TRP1.

3. La tyrosinase related protein 2 (TRP2)

La TRP2 est également connue sous le nom de DOPAchrome tautotomérase car elle est impliquée dans la conversion de la DOPAchrome, colorée, en une molécule intermédiaire non colorée, le : DHICA. La maturation de la TRP2 passe également par une glycosylation dans l'appareil de Golgi avant de parvenir aux eumélanosomes. TRP2 est codée par le gène *slaty* chez la souris. Les souris ayant une mutation de ce gène possèdent un pelage marron gris plutôt que noir. (115)

Les facteurs de transcription MITF et SOX 10 sont impliqués dans la régulation du promoteur du gène codant TRP2.

C. Synthèse des mélanines dans les mélanosomes

1. Les différents types de mélanines

Les mélanines sont des biopolymères dont la structure est complexe. Ils sont responsables de la couleur, entre, autres de la peau et des poils. On distingue classiquement deux principaux groupes : les eumélanines et les phaeomélanines. Mais cette classification n'est plus adaptée car elle ne représente pas l'actuelle variété des mélanines trouvées dans la nature.

Les eumélanines sont responsables des couleurs brunes ou noires. Elles sont de hauts poids moléculaires et insolubles dans la plupart des solvants. Ce groupe était considéré comme un ensemble homogène d'homopolymères d'indole 5-6quinone. En fait, il semble que, chez les Mammifères, les différents métabolites intermédiaires se polymérisent et on ne trouverait de l'eumélanine pure que dans l'encre noire des céphalopodes et dans les mélanines synthétisées in vitro. (113) Ces mélanines sont très photoprotectrices et absorbent toutes les radiations U.V.

Les phaeomélanines sont responsables d'une couleur allant du jaune ou brun rouge et sont solubles dans les bases. Elles ont une proportion importante de soufre. La 5-S-cystéinyl DOPA représente leur constituant élémentaire le plus important. Les phaeomélanines ne sont pas photoprotectrices car, après irradiation U.V, elles produisent des ions superoxydes et des radicaux libres toxiques pour les cellules.

Les trichochromes sont des molécules de faibles poids moléculaires constituées de deux unités de benzothiazine. Ils sont apparentés aux phaeomélanines et leur couleur varie du jaune au rouge. (113)

Il existe également des mélanines mixtes qui correspondent à la majorité des pigments naturels retrouvés chez les Mammifères. Elles peuvent être brunes ou noires. Leur structure est proche de celle des eumélanines mais leur teneur en soufre est importante. Leurs propriétés physico-chimiques sont intermédiaires entre celles des eumélanines et des

phaeomélanines pures. Certaines études portant sur leur dégradation chimique et leur synthèse *in vitro* laisse penser qu'elles résulteraient d'une copolymérisation des précurseurs des phaeomélanines et des eumélanines dans des proportions variables. (113)

Au niveau du cerveau, on retrouve des mélanines particulières, les neuromélanines, qui sont des macropolymères composés d'aminochromes et de noradrélinochromes. Les neuromélanines sont des pigments, noirs ou marrons, insolubles dans les solvants organiques, décolorés par le peroxyde d'hydrogène. Ils ont des propriétés communes avec les eumélanines et les phaeomélanines, à savoir le pouvoir de chélater des métaux et d'interagir avec plusieurs composés organiques ou inorganiques. (103)

2. Rôles des mélanines

Chez les Mammifères domestiques, la pigmentation cutanée est surtout assurée par le pelage. La peau sous jacente est, souvent, pauvre en mélanine car peu exposée sauf au niveau des zones dépilées (périnée, queue, truffe...) où les mélanocytes épidermiques sont plus abondants.

La couleur du pelage joue un rôle, rappelons le, dans le camouflage et la communication sociale et sexuelle. Le pelage a aussi un rôle de protection contre les agressions mécaniques et contre les rayons U.V. Ce sont les pigments mélaniques qui confèrent au pelage sa fonction photoprotectrice.

La principale caractéristique de la mélanine est sa capacité à absorber et à disperser les radiations U.V. (de 280nm à 400 nm) et à protéger l'A.D.N des dommages causés par ces dernières. En effet, les radiations U.V. génèrent, au sein de la cellule, des molécules (radicaux libres, anions superoxydes...) qui sont mutagènes et carcinogènes. Les mélanines sont, en fait, capables de neutraliser les radicaux libres.

Toutes les mélanines ne protègent pas de la même manière. Les eumélanines sont plus photoprotectrices que les phaeomélanines riches en composés souffrés et qui, après irradiation par des rayons U.V., donnent des radicaux libres, très réactifs, capables d'endommager très gravement les cellules épidermiques. (17)

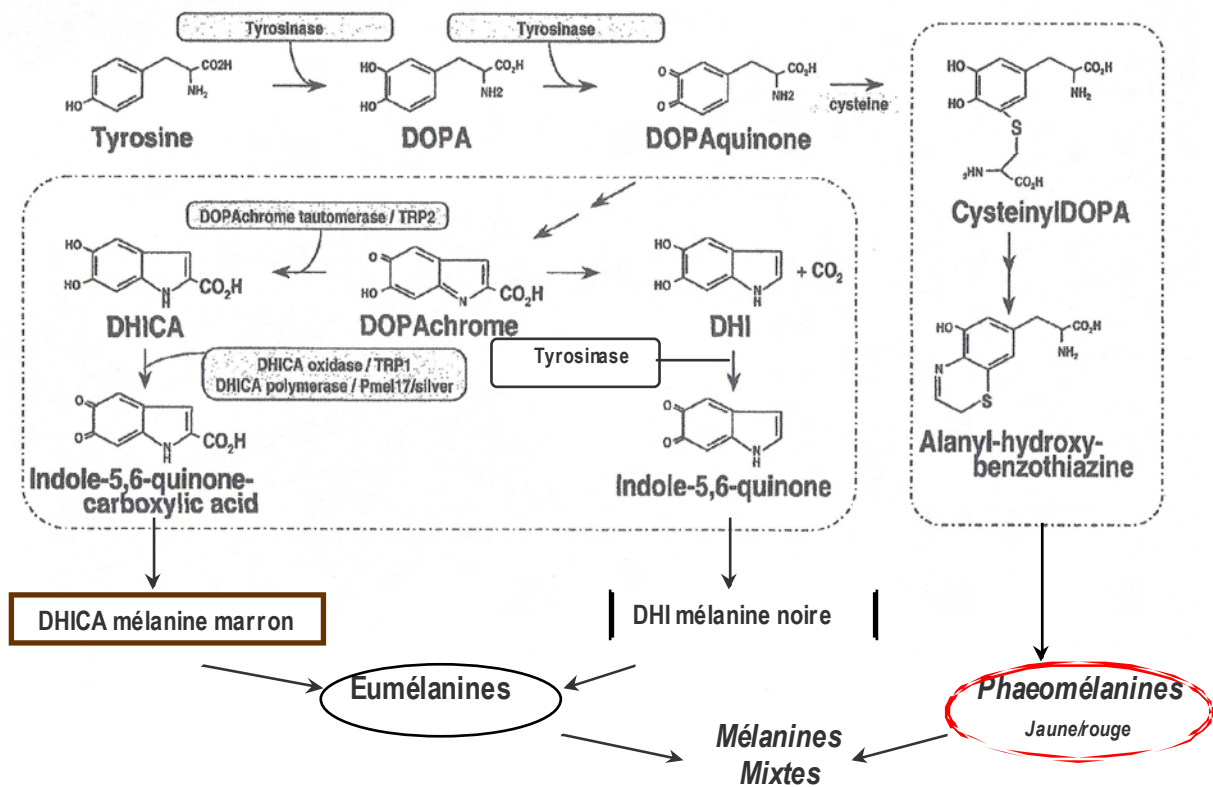
3. Mécanisme de synthèse des mélanines (39) (54) (90) (103) (109) (113)

La mélanogénèse correspond à une cascade de réactions aboutissant à la synthèse des différents types de pigments mélaniques. (Figure 10).

Les deux premières étapes de la mélanogénèse sont catalysées par la tyrosinase et correspondent à la transformation de la L-tyrosine en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) puis en DOPA-quinone. La majorité de la L-tyrosine utilisée provient de la conversion de la L-phénylalanine par une phénylalanine hydroxylase (PAH) et son cofacteur 6-BH₄ (L-érythro 5, 6, 7,8 tetrahydrobiopétrin).

A partir de la DOPA-quinone les voies de formation des eumélanines et des phaeomélanines sont différentes.

Figure 10: Les différentes étapes de la mélanogénèse. Modifié d'après (90)



Concernant la synthèse des eumélanines, la DOPA-quinone subit un processus de cyclisation spontanée qui est suivi rapidement par une oxydation ce qui aboutit à la formation de la DOPochrome. Spontanément la DOPochrome subit une décarboxylation par oxydo-réduction interne non enzymatique pour former du 5,6 dihydroxyindole (DHI). Sous l'action de la tyrosinase, DHI est oxydé en indole-5-6-quinone. C'est suite à la polymérisation de ce composé que se forme la DHI-mélanine, une eumélanine de couleur noire, insoluble et de fort poids moléculaire. Par contre, en présence de TRP2 et de cations métalliques divalents (cuivre, zinc...) la DOPA-chrome se transforme en acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) qui, à son tour, s'oxyde en acide indole-5,6-quinone-carboxylique sous l'action de TRP1. La polymérisation de l'acide indole-5,6-quinone-carboxylique aboutit à la formation de la DHICA-mélanine, une eumélanine marron faiblement soluble.

La phaeomélanine et les trichochromes sont synthétisés à partir de cystéinyl-DOPA et de métabolites benzothiaziniques. La cystéinyl-DOPA résulterait de la combinaison entre la DOPAquinone et la cystéine ou le glutathion (γ -L-Glutamyl-L-cystéinylglycine).

La mélanine est, en fait, un mélange de phaeomélanines et d'eumélanines, le ratio entre ces deux éléments déterminant la couleur finale de la peau et des poils. La diminution de la quantité d'eumélanine par rapport à la phaeomélanine est régulée, entre autres, par le récepteur de la mélanocortine (MCR). Ce mécanisme de régulation sera développé ultérieurement.

Certains métabolites intermédiaires, comme les quinones, produits au cours de la mélanogénèse sont cytotoxiques et médiateurs de mort cellulaire, lorsqu'ils s'accumulent en

grande quantité, de même que certains métabolites produits suite à une exposition aux UVA. Ces effets secondaires délétères de certains métabolites de la mélanine pourraient expliquer pourquoi sa synthèse est confinée dans les mélanosomes.

Remarque : La mélanogénèse décrite est celle se déroulant dans les mélanocytes cutanés. La mélanogénèse extra-cutanée, au niveau de la cochlée ou du cerveau par exemple, est catalysée par un système enzymatique différent mais apparenté à la tyrosinase. (8)(59)

D. Migration des mélanosomes dans les mélanocytes et transfert aux kératinocytes

Pendant que le mélanosome mature et se charge en mélanine, il est transporté depuis la région périnucléaire, jusqu'à l'extrémité des dendrites du mélanocyte où il s'accumule, puis est transféré aux kératinocytes voisins.

1. Transport des mélanosomes au sein des mélanocytes

La migration des mélanosomes, de la région périnucléaire jusqu'aux dendrites, (nécessaire au transfert ultérieur aux kératinocytes adjacents), repose sur différentes molécules comme l'actine F, la tubuline, la myosine Va et la GTPase Rab27a. Le réseau des microtubules permet un transport longue distance alors que l'actine sert au transport de proximité et au transfert des mélanosomes. La kinésine et la dynéine, cytoplasmiques, sont impliquées dans le transport des mélanosomes sur de longues distances le long des microtubules. (41)

La myosine Va est un moteur moléculaire, pouvant se lier à l'actine F, et appartenant à la famille des chaînes lourdes de myosine. La partie N-terminale de la myosine Va assure l'activité motrice et la partie C-terminale est responsable de la liaison aux organites transportés. Des souris présentant une mutation du gène *dilute*, codant la myosine Va, présentent des hypopigmentations. Ces hypopigmentations sont dues à un défaut de distribution périphérique des mélanosomes qui s'accumulent à la périphérie du noyau. (7)

Le gène *ashen* code la GTPase Rab27a située sur la membrane des mélanosomes, Rab27a se lie à la mélanophilline (codée par le gène *leaden*) qui, à son tour, se lie à la myosine Va. Tous comme les souris mutantes *dilute*, les souris mutantes *leaden* et *ashen* présentent des troubles de la pigmentation dues à un défaut de distribution périphérique des mélanosomes. (41)

2. Transfert des mélanosomes aux kératinocytes

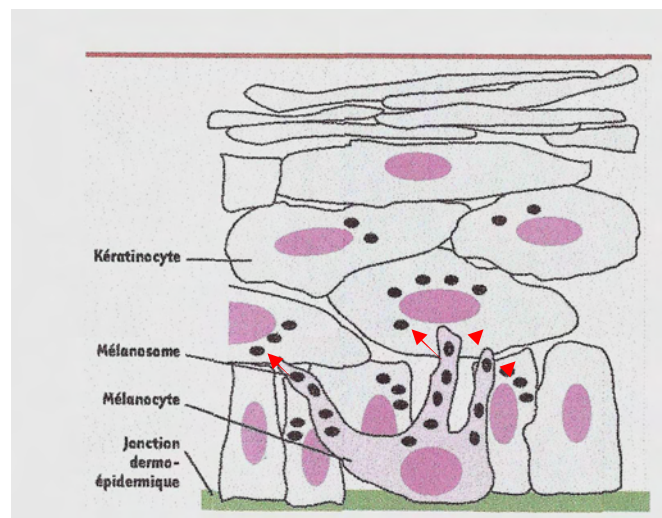
Les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes adjacents : ce sont les kératinocytes des couches basale et suprabasale dans l'épiderme et les kératinocytes immatures dans les follicules pileux. (Figure 9 et 11) (113)

Un des mécanismes de transfert suggéré est la phagocytose des dendrites mélanocytaires par les kératinocytes, un autre, le passage des mélanosomes dans l'espace intercellulaire et leur phagocytose par les kératinocytes, est suggéré par l'observation de mélanosomes isolés dans l'espace interkératinocytaire.

Un dernier mécanisme est évoqué: la fusion des membranes mélanocytaire et kératinocytaire. Le transfert des mélanosomes se fait au travers du tunnel formé, appelé filopode. (100)

Une fois à l'intérieur des kératinocytes, les mélanosomes se distribuent suivant leur taille : les gros restent isolés, les petits sont groupés à l'intérieur de vacuoles lysosomiales. Ils sont généralement regroupés autour du noyau. La mélanine, ainsi proche du matériel génétique de la cellule, pourra jouer un rôle protecteur plus efficace vis-à-vis des rayons U.V. La taille des mélanosomes est déterminée génétiquement. (113) Par exemple, chez les hommes à peau noire, les mélanosomes sont larges et restent quasi inchangés jusqu'à la couche cornée, tandis que chez les individus de type caucasien, les mélanosomes sont de plus petite taille et regroupés en complexe. (17)

Figure 11 : Représentation schématique du transfert des mélanosomes aux kératinocytes voisins au niveau de l'épiderme. (7)



3. Dégradation des mélanosomes

La dégradation des mélanosomes se produit dans les mélanophagolysosomes intrakératinocytaires, qui résultent de la fusion des lysosomes avec les mélanosomes. Les enzymes désintègrent les mélanosomes et produisent des résidus, éliminés à la surface de l'épiderme lors de la desquamation.

E. Régulation de la mélanogenèse

La diversité des couleurs retrouvée chez les Mammifères est due à un certains nombre de facteurs, intrinsèques et extrinsèques, qui contrôlent la mélanogenèse tout au long du processus. Les facteurs intrinsèques sont, surtout, des facteurs génétiques et hormonaux qui agissent de manière indépendante, ou non, et influent sur la plupart des étapes de ce processus.

Les facteurs extrinsèques sont, surtout, les rayonnements U.V. et l'alimentation.

1. Déterminisme génétique de la robe du chien

Chez le chien on distingue quatre groupes de robes ; les robes unipigmentées, bipigmentées, bigarées et les robes avec des panachures blanches. Toutes les couleurs de la robe sont dues à deux pigments présents en proportion variable : l'eumélanine et la phaeomélanine. La synthèse des pigments mélaniques ainsi que leur répartition sur le corps est sous dépendance génétique. Chez le chien, une dizaine de gènes impliqués dans la couleur finale de la robe ont été identifiés.

Ces gènes peuvent se regrouper en trois catégories :

- 1) Ceux qui déterminent la couleur de base de la robe.
- 2) Ceux qui affectent l'intensité de la pigmentation.
- 3) Ceux qui suppriment la pigmentation.

La couleur finale de la robe résulte de la combinaison des effets indépendants de chaque gène et de leurs allèles. Les séries alléliques sont désignées par une lettre initiale du mot anglais évoquant leurs effets.

Remarque : Les allèles désignés par une majuscule sont dominants et le signe « > » indique la dominance relative d'un allèle par rapport à un autre.

a) Le locus A « Agouti » (27)(37)(113)

L'agouti est un rongeur d'Amérique du Sud présentant des poils bicolores. La base du poil est colorée par de la phaeomélanine et l'extrémité par de l'eumélanine. Cette série allélique est commune à tous les Mammifères. Les différents allèles mutants du locus A (A^s , A^+ , a^t) (Tableau I) modifient l'extension de l'eumélanine et de la phaeomélanine, à la fois sur le poil et sur l'ensemble du pelage.

Allèles : $A^s > A^+ > a^t$	A^s (self color= non agouti)	A^+ (Agouti)= allèle sauvage	a^t (tan point)
Couleur de la robe	Robe unie noire ou marron	Fauve charbonnée= robe fauve avec truffe noire	Robe à fond noir ou marron avec extrémités, museau, dessus des yeux et poitrail fauves.

Tableau I: Les différents allèles du locus A et leur influence sur la couleur du pelage.

Le locus Agouti est responsable de la formation de la protéine ASP (*Agouti Signal Protein*) qui inhibe l'activité de l' α -MSH sur les mélanocytes.

b) Locus B « Black » (27)(37)(113)

Il contrôle l'expression de l'eumélanine. Les pigments eumélaniques selon leur composition, leur degré de polymérisation et leur condensation dans les mélanosomes peuvent apparaître de bruns à noirs. Les nuances de marron peuvent ensuite varier sous l'influence de gènes modificateurs ou en raison d'interactions avec d'autres gènes de coloration. Les deux allèles du locus B, B^+ et b , sont présentés dans le tableau II ci-dessous :

Allèles : B+>b	B ⁺	b
Couleur de l'eumélanine	Noire	Marron

Tableau II: Les différents allèles du locus B et leur influence sur la couleur du pelage.

**c) Le locus C « Coloration ou dilution Chinchilla »
(27)(37)(113)**

C'est un gène de dilution de couleur. Chez le chien il agit surtout sur la phaeomélanine et permet l'expression des différents tons de jaune allant jusqu'à l'albinisme. Il existe trois allèles différents (C⁺, C^{ch}, c^a) qui sont présentés dans le tableau III ci-dessous :

Allèles : C ⁺ >C ^{ch} > C ^a	C ⁺ (<i>full colour</i>)	c ^{ch} (chinchilla)	c ^a (albinos) rare
Effets	Robe non diluée Expression normale des pigments	Dilution intense et précoce du fauve (phaeomélanine) en sable. Dilution faible et tardive de l'eumélanine.	Albinisme total avec yeux rouges

Tableau III: Les différents allèles du locus C et leur influence sur la couleur du pelage.

Chez la souris, ce locus contrôle l'activité de la tyrosinase. Les mutations de ce gène se traduisent par des perturbations de son activité au cours de la mélanogénèse.

d) Le locus D « Dilution » (27)(37)(113)

Il est responsable de la dilution bleue ou maltaise. Les dilutions obtenues sont différentes de celle du locus C bien que les pigments de base soient les mêmes. En fait, il n'y a pas de réduction du nombre de granules pigmentaires mais une agglomération de ces granules en paquets, ce qui réduit l'absorption de la lumière et fait apparaître la couleur plus pâle. Il existe deux allèles : D⁺ et d, présentés dans le tableau IV ci-dessous :

Allèles : D ⁺ > d	D ⁺	d
Effets	Pas de dilution	Noire → Bleue Marron → Beige Fauve → Sable

Tableau IV: Les différents allèles du locus D et leur influence sur la couleur du pelage.

e) Le locus E « Extension » (27)(37)(113)

Ce locus détermine l'extension relative des zones colorées par l'eumélanine et des zones colorées par la phaeomélanine, à l'échelle du pelage et non du poil.

Il existe trois allèles différents (E^+ , e^{br} et e), qui sont présentés dans le tableau V ci-dessous :

Allèles : $E^+ > e^{br} > e$	E^+	e^{br} (brindle)	e
Effets	Extension normale de l'eumélanine. Ne modifie pas les patrons déterminés par le locus A	Création des bringures en présence de l'allèle A^+	Inhibition complète de l'eumélanine \Rightarrow robe fauve pure.

Tableau V: Les différents allèles du locus E et leur influence sur la couleur du pelage.

L'expression de l'allèle E^+ permet, en fait, l'expression des allèles du locus Agouti. Le locus d'extension E code pour le récepteur à la mélanocortine 1 (MC1R). L'activation de ce récepteur par l' α -MSH stimule la synthèse de l'eumélanine par rapport à la phaeomélanine.

f) Le locus F (27)(37)

Il est responsable de l'apparition du masque fréquemment rencontré dans les races Berger Allemand et Berger Belge. Il existe deux allèles, F^m et f , présentés dans le tableau VI ci-dessous :

Allèles : $F^m > f$	F^m	f
Effets	Apparition du masque avec concentration d'eumélanines au niveau de la face, de la ligne du dos et de la queue	Pas de modification de la couleur de base.

Tableau VI: Les différents allèles du locus F et leur influence sur la couleur du pelage.

g) Le locus G « Grisonnement » (27)(37)(113)

Il est responsable d'un envahissement progressif des robes foncées par du poil « blanc » argent. Il existe deux allèles, G et g^+ , présentés dans le tableau VII ci-dessous :

Allèles $G > g^+$	G	g^+
Effets	Grisonnement progressif avec l'âge. Noire \rightarrow Gris/ Marron \rightarrow grège Fauve \rightarrow aubère	Aucune action

Tableau VII: Les différents allèles du locus G et leur influence sur la couleur du pelage.

La dominance de G par rapport à g^+ est incomplète ce qui fait que les sujets homozygotes GG subissent un grisonnement plus rapide que les hétérozygotes Gg^+ .

h) Le locus M « Merle » (27)(37)(113)

Le locus M est responsable de l'apparition de taches bigarrées, à centre déchiqueté, sur un fond de la même couleur diluée. Il existe deux allèles, M et m, présentés dans le tableau VIII ci-dessous :

Allèles M>m	M (merle)	m
Effets	Bigarrures (patron arlequin ou « blue merle »)	Aucune action

Tableau VIII: Les différents allèles du locus M et leur influence sur la couleur du pelage.

Les individus homozygotes MM sont presque blancs et présentent de nombreuses anomalies (surdité, microphthalmie, stérilité....).

i) Le locus P « Pink eyed » (27)(37)(113)

Il existe deux allèles :

- l'allèle P+ : normal.
- l'allèle p : il provoque une dilution intense de l'eumélanine. Les chiens de couleur noire sont bleus avec les yeux roses et ceux de couleur marron sont beiges. Il n'y a pas de dilution de la phaeomelanine.

j) Le locus S. (27)(37)(113)

Il est responsable de l'apparition de panachures irrégulières (pie). Il existe quatre allèles (S^+ , S^i , s^P , s^W), à dominance plus ou moins complète. Ces derniers sont présentés dans le tableau IX ci-dessous :

Allèles : S+>si>sp>sw	S^+ (<i>self</i>)	S^i (<i>Irish Spotting</i>)	s^P (Piebald)	s^W (extreme white piebald)
Effets	Robe non pie	Panachure irlandaise= panachure limitée aux extrémités, liste-balzanes, collier blanc	Robe Pie	Panachure à extension extrême du blanc= animal blanc à taches colorées au niveau de l'�eil et des oreilles

Tableau IX: Les différents allèles du locus S et leur influence sur la couleur du pelage.

Les allèles récessifs du locus S sont associés dans certaines races (Dalmatiens, setter Anglais...)   la surdité neurosensorielle congénitale.

k) Le locus T « Ticking » (27)(37)(113)

Le locus de « ticking » induit la présence de zones de poils colorés dans les plages blanches des patrons panachés. Les taches colorées apparaissent dans les zones blanches dans les semaines qui suivent la naissance. Il existe deux allèles (T, t⁺) présentés dans le tableau X ci-dessous :

Allèles : T>t+	T	t+
Effets	Moucheture (eumélanine) Truité (phaeomélanine)	Fond blanc pur

Tableau X: Les différents allèles du locus T et leur influence sur la couleur du pelage.

l) Le locus R « Rouanning » (27)(37)(113)

Le locus R est responsable de robes à poils mélangés. Il existe deux allèles, R et r⁺, présentés dans le tableau XI ci-dessous.

Allèles : R>r+	R	r+
	Mélange harmonieux et homogène de poils blancs et de poils colorés dans les zones de panachures. Robe grisonnée (eumélanine + blanc) Robe rouannée (phaeomélanine + blanc)	Fond blanc pur

Tableau XI: Les différents allèles du locus R et leur influence sur la couleur du pelage.

2. Contrôle hormonal de la mélanogénèse

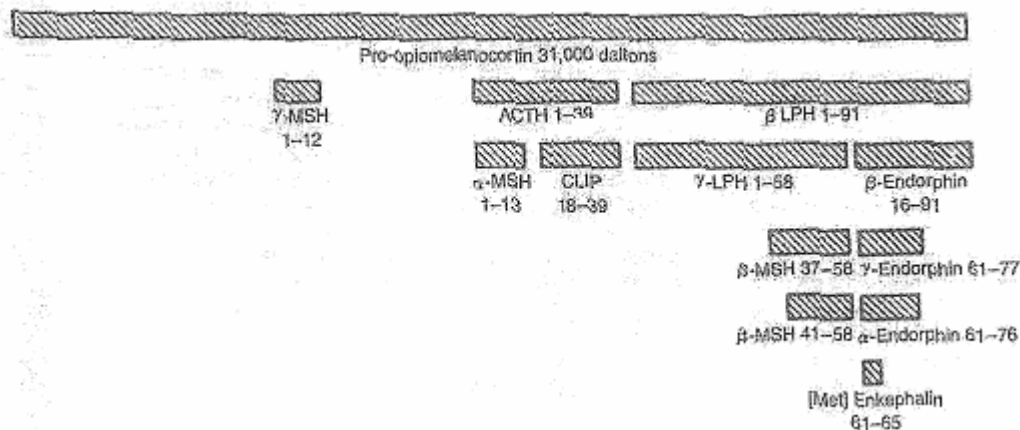
De nombreuses affections endocriniennes sont associées à des troubles de la pigmentation, ce qui suggère un contrôle hormonal de la mélanogénèse. Les principales hormones mélanotropes hypophysaires sont la mélatonine et les hormones stéroïdes.

a) Les hormones mélanotropes hypophysaires

Les hormones hypophysaires à action mélanotrope sont l'ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*), l' α -MSH, la β -MSH et, peut être, la γ -MSH. Les peptides MSH et ACTH partagent une même séquence d'acides aminés : -Tyr-Met-x-His-Phe-Arg-Trp, qui contient le térapeptide *His-Phe-Arg-Trp* indispensable à l'activité mélanotropique. (103)

Toutes ces hormones résultent du clivage par des prohormones convertases (PCs) de la proopiomélanocortine (POMC) (Figure 12). La POMC est produite dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse et dans la peau. (97)(103). La production cutanée de POMC et de ses produits de clivage protéolytiques, l'ACTH et l' α -MSH, a lieu, majoritairement, au niveau des kératinocytes et des mélanocytes.

Figure 12: Représentation schématique du précurseur des hormones mélanotropes. (61)



Un cas d'hyperpigmentation cutanée, due à une hypersécrétion d' α -MSH, a été récemment décrit. L'injection d'un analogue de l' α -MSH (norleucine 4D-phenylalanine-7-melanocyte-stimulating hormone (NDP-MSH)), à des volontaires humains sains, entraîne un brunissement de la peau sans exposition aux rayons U.V. De même, les individus atteints des maladies d'Addison et de Cushing, toutes deux associées à des taux élevés d'ACTH, présentent fréquemment une hyperpigmentation. Ces données mettent en lumière le rôle clé de l'ACTH et de l' α -MSH dans la régulation de la pigmentation cutanée. (10)(39)

L'ACTH et l' α -MSH agissent en se fixant sur un récepteur : le MC1R (*melanocortin receptor 1*). Le MC1R est un récepteur à sept domaines transmembranaires, couplé à la protéine G, qui active l'adénylate cyclase et augmente la concentration intracellulaire en AMPc (Adénosine monophosphate cyclique). (10) L'activation du MC1R stimule la mélanogenèse et augmente la quantité d'eumélanine très photoprotectrice, par rapport à la phaeomélanine, faiblement photoprotectrice. Les individus possédant des récepteurs MC1R non fonctionnels ont les cheveux roux et une susceptibilité accrue aux cancers cutanés. (39)

L'action de la MSH s'exerce à deux niveaux (10)(113) :

- au niveau de la mélanogenèse : la fixation de l' α -MSH sur son récepteur MC1R s'accompagne d'une augmentation de la quantité intracellulaire d'AMPc. L'AMPc stimule la mélanogenèse de la manière suivante :
 - (a) stimulation de la transcription du gène *Microphthalmia* via une protéine kinase PKA et le récepteur CREB.
 - (b) Le facteur MITF se fixe sur les boîtes M et E situées dans le promoteur des enzymes mélanogéniques, tyrosinase, TRP1, TRP2, et stimule leur expression.
 - (c) Augmentation de l'expression de ces enzymes et de la synthèse des pigments mélaniques.
- au niveau du mélanocyte : elle stimule la dispersion des mélanosomes dans le cytoplasme des mélanocytes et leur migration vers l'extrémité des dendrites.

La protéine signal agouti (ASP) est un peptide de 131 acides aminés, produit par les mélanocytes folliculaires, qui se comporte comme un antagoniste compétitif de l' α -MSH, puisque sa liaison au MC1R empêche l' α -MSH d'augmenter les taux d'AMPc intramélanocytaire et favorise, donc, la phaeomélanogenèse. Chez la souris lethal-yellow, une expression ectopique de la protéine agouti mutée réduit l'eumélanogenèse. (10)(113)

b) La mélatonine

La mélatonine est une neurohormone synthétisée, majoritairement, dans la glande pinéale à partir de la sérotonine.

Les principaux rôles biologiques de la mélatonine sont, la régulation et la modulation du rythme nyctéméral, de la saison de reproduction et de la fonction rétinienne. En fonction de l'organe cible, la mélatonine peut agir comme une hormone, un neurotransmetteur, une cytokine ou un modificateur biologique. Elle possède, également, des propriétés anti-oxydantes et joue un rôle dans l'élimination des radicaux libres. (103)

L'action de la mélatonine est notable sur la peau des Amphibiens puisque l'application d'un topique à base de mélatonine s'accompagne d'un éclaircissement de la peau, consécutif à l'agrégation, autour du noyau, des mélanosomes du mélanophore. (103)(111) De même, une inhibition de la mélanogenèse, en présence de mélatonine, est observée dans une culture de follicules pileux d'hamster sibérien, sans modification de l'activité de la tyrosinase.

La mélatonine possède, en fait, un rôle antagoniste sur les hormones mélanotropes (α -MSH et ACTH). Mais de fortes teneurs en mélatonine sont nécessaires pour observer un effet. (103)

c) Les hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes dérivent toutes du cholestérol et ont en commun un noyau stérol. Elles sont sécrétées par différentes glandes endocrines. On distingue cinq catégories d'hormones stéroïdiennes, en fonction de leur récepteur : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les androgènes, les oestrogènes et les progestagènes. Ces hormones, hydrophobes et liposolubles, exercent leur action après pénétration dans la cellule et fixation sur leurs récepteurs qui peuvent être cytoplasmiques ou nucléaires.

Ces hormones jouent un rôle important sur la peau comme l'atteste les nombreuses modifications cutanées rencontrées lors des troubles endocriniens (syndrome de Cushing...).

Les hormones sexuelles sont souvent à l'origine de trouble de la pigmentation.

Chez la femme, le chloasma ou masque de grossesse (pigmentation brune, symétrique et irrégulière du visage, s'étendant sur le front, sur les joues, sur le menton, sur les tempes et sur le dessus des lèvres) est, habituellement, associé à la grossesse, à la prise de pilules contraceptives à base d'oestrogènes ou encore, à une hormonothérapie. L'exposition à des rayons ultraviolets accroît les risques d'apparition de cette hyperpigmentation.

Différentes études ont montré l'existence de récepteurs aux oestrogènes dans des mélanocytes humains et un accroissement de l'activité de la tyrosinase ainsi que de la mélanogenèse, dans les mélanocytes, en présence d'oestrogènes. (16) Le mécanisme exact, impliqué dans cette stimulation de la mélanogenèse, reste encore méconnu.

De même, *Tadokoro et Al* ont montré que certains androgènes pouvaient diminuer l'activité de la tyrosinase, via la régulation de la voie de l'AMPC, au sein de mélanocytes humains traités par de la SHBG (*sex-hormone-binding globulin*). (110)

3. Régulation de la mélanogenèse par les rayons U.V.

Les rayons U.V. sont des rayons électromagnétiques dont les longueurs d'ondes ($\lambda=200$ à 400 nm) sont comprises entre celles de la lumière visible et celles des rayons X. On distingue trois catégories de rayons ultraviolets : les UVA (320 à 400 nm), les UVB (280 à 320 nm) et les UVC (200 à 280 nm). Ces derniers sont arrêtés par la couche d'ozone et ne parviennent généralement pas à la surface de la Terre. (16) Environ 10% des UVB parviennent aux couches profondes de l'épiderme et environ 50% des UVA atteignent le derme.

Les rayons U.V. (UVA et UVB) sont l'inducteur le plus efficace de la mélanogenèse. Les animaux sont normalement protégés de l'action du soleil par leur pelage mais, lorsqu'ils développent des alopecies, leur peau s'hyperpigmente, tout comme celle de l'homme. (51) Cette hyperpigmentation constitue un moyen de défense naturelle contre les effets délétères des rayons U.V. (39) Les rayons U.V. ont une double action sur le mélanocyte, directe et indirecte.

L'exposition aux UVA est suivie d'une « pigmentation immédiate » IPD (*immediate pigment darkening*), mais transitoire, puisqu'elle s'estompe en trois à quatre heures (chez l'homme). Elle est due à une photo-oxydation de la mélanine pré-existante, de ses précurseurs ou des métabolites mélaniques. Certaines modifications de l'ultrastructure sont observées au niveau des mélanocytes (apparition de filaments fins et de microtubules, translocation des mélanosomes de la région périnucléaire vers l'extrémité des dendrites...). Cependant, il semble que le bronzage consécutif à l'exposition aux UVA est moins protecteur que celui consécutif à l'exposition aux UVB.

L'exposition aux UVB, elle, est suivie d'une pigmentation plus durable qui s'installe plus tardivement. Des changements, aussi bien qualitatifs que quantitatifs, sont observés au niveau des mélanocytes. En effet, on assiste à une augmentation de la taille des mélanocytes ainsi qu'à un accroissement du nombre de dendrites. Les ribosomes, le réticulum endoplasmique, ainsi que l'appareil de Golgi, sont plus importants ce qui permet une augmentation de la synthèse de la tyrosinase, des mélanosomes ainsi que de la mélanogenèse. Le transfert des mélanosomes aux kératinocytes est également accru. (16)

Cependant il semble que l'essentiel de l'action pigmentogène des rayons U.V. soit le résultat d'un phénomène de régulation paracrine faisant intervenir les kératinocytes.

En effet les U.V. augmentent la synthèse de POMC, précurseurs des peptides mélanogènes l' α -MSH et l'ACTH, par les kératinocytes. Par contre, ils inhibent l'expression de la néprilysine, peptidase qui clive et inactive l' α -MSH et l'ACTH. Les rayons U.V. vont également augmenter l'expression des récepteurs de l' α -MSH. (51) La production de cytokines (IL1, TNF α ...) par les kératinocytes est également stimulée par les rayons U.V.

4. Régulation de la mélanogenèse par des facteurs tissulaires

Les mélanocytes expriment à leur surface un certain nombre de récepteurs qui vont permettre des interactions avec d'autres cellules cutanées, comme les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les fibroblastes, les lymphocytes et les macrophages. (37) Un grand nombre de cytokines et de facteurs de croissance régulent l'activité mélanocytaire. Certaines de ces cytokines participent aux réactions inflammatoires et immunologiques, ce qui explique

les modifications de pigmentation fréquemment observées après des réactions inflammatoires. (103) Le mélanocyte ne produit pas de facteurs de croissance et dépend, ainsi, étroitement de son entourage pour leur production (kératinocytes et fibroblastes). (51)

Voici quelques exemples de facteurs tissulaires modulant la mélanogenèse :

- Les facteurs de croissance bFGH (*basic fibroblast growth factor*), MGF (*macrophage growth factor*) et HGF (*hepatocyte growth factor*) sont les plus importants. La production de bFGH, par les kératinocytes épidermiques, est induite par les rayons U.V. et stimule la prolifération des mélanocytes normaux en culture. (51)(103)
- L'interleukine 1 (IL1), l'IL6 et le TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) inhibent, à la fois, la mélanogenèse et la prolifération des mélanocytes.
- Le leucotriène 4 inhibe la mélanogenèse et active la multiplication des mélanocytes. (51)
- Les endothélines 1 et 3 sont sécrétées par les kératinocytes. La synthèse d'endothéline 1 est stimulée par les rayons UVB. Dans une culture de mélanocytes humains, l'endothéline 1 augmente l'activité de la tyrosinase et l'expression de l'ARNm de TRP1. Les endothélines peuvent agir en synergie avec d'autres facteurs de croissance. (103)

En résumé :

Les mélanocytes sont les cellules spécialisées dans la synthèse de la mélanine grâce à la présence, dans leur cytoplasme, d'organites particuliers appelés mélanosomes.

La majorité des mélanocytes sont issus de la crête neurale embryonnaire. Un petit nombre provient du neuro-ectoderme. Ils sont localisés chez l'individu dans différents organes issus de ces derniers comme la peau et les yeux.

La synthèse de la mélanine, appelée mélanogénèse, comprend une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir trois enzymes clés qui sont : la tyrosinase, la *tyrosinase related protein 1* (TRP1) et la *tyrosinase related protein 2* (TRP2).

Sa régulation est assurée par une multitude de facteurs génétiques, physiques, hormonaux, tissulaires et cellulaires.

Les mélanocytes et la mélanine sont impliqués dans un certain nombre d'affections d'origine variée, le plus souvent, néoplasique ou génétique. Dans le syndrome uvéodermatologique du chien, les mélanocytes sont la cible du système immunitaire comme ils le sont dans le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme, une maladie auto-immune ayant pour cibles principales les mélanocytes et certains de leurs constituants spécifiques.

Nous étudierons, successivement, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme, dans la deuxième partie, puis le syndrome uvéodermatologique du chien dans la troisième partie.

Deuxième partie: Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une affection systémique rare caractérisée par l'association variable de signes oculaires antérieurs ou postérieurs (panuvéite granulomateuse bilatérale, décollement rétinien exsudatif...) et d'atteintes extra-oculaires méningées, auditives et cutanées (poliose, alopecie...).

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada se manifeste, généralement, chez des individus ayant un terrain génétique particulier. En effet, l'existence de phénotypes HLA de classe II spécifiques explique une atteinte prédominante dans les populations asiatiques, moyen-orientales, indiennes et hispaniques.

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme exact reste inconnu mais plusieurs éléments seraient en faveur d'une maladie auto-immune dont la cible serait les mélanocytes.

Dans un premier temps nous reviendrons sur l'historique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et sur son épidémiologie. Nous étudierons ensuite successivement, son étiologie et sa pathogénie, les signes cliniques puis les critères diagnostiques de cette affection et, enfin, nous verrons la prise en charge thérapeutique de ce syndrome.

I. Historique et épidémiologie du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

A. Historique

Ali-ibn-Isa, un physicien persan, est le premier à décrire l'association d'une poliose et d'une inflammation oculaire en 940-1010 après J-C. Cette association fut de nouveau décrite en 1873 par Schenkl et en 1892 par Hutchinson. (79) En 1906, Vogt décrit, à son tour, chez des patients humains, une uvéite bilatérale non traumatique, associée à une poliose (blanchissement des poils), une alopecie et à une dysacousie. En 1926, un chirurgien de l'armée japonaise, Einosuke Harada, décrit une uvéite postérieure primitive, associée à un décollement rétinien exsudatif et une pléiocytose au niveau du liquide céphalorachidien. En 1929, Koyanagi décrit six patients atteints d'une iridocyclite chronique bilatérale, d'une dépigmentation, d'une alopecie ainsi que d'une poliose. Ces patients présentaient, également, une surdité et des acouphènes. (79)(81)(118)

Deux entités pouvaient alors être distinguées : le syndrome de Vogt-Koyanagi et la maladie de Harada. (Tableau XII)

La maladie de Harada débutait par des signes méningoencéphalitiques et généraux, d'apparition brutale. Les signes encéphalitiques étaient parfois sévères (agitation, délire, crises convulsives et même coma). Les signes oculaires survenaient, généralement, une à deux semaines plus tard et consistaient en une chorioretinite associée à un décollement rétinien. Quant aux signes cutanés et auditifs, ils étaient tardifs et inconstants.

Le syndrome de Vogt-Koyanagi, lui, débutait par des signes oculaires, précoces et graves, qui, contrairement à la maladie de Harada, concernaient l'uvée antérieure. Les symptômes

méningoencéphalitiques étaient modérés ou latents. Quant aux signes cutanés, ils étaient inconstants mais plus fréquents que dans la maladie de Harada. (52)(81)

	Maladie de Harada	Syndrome de Vogt-Koyanagi
Symptômes constants et précoces	<i>Méningoencéphalite</i>	- <i>Uvéite antérieure</i> bilatérale sévère. - Choroïdite en plaques avec décollements rétinien localisés.
Symptômes inconstants et généralement tardifs	- <i>Symptômes oculaires</i> : Neurorétinite avec œdème papillaire. Décollement rétinien inférieur puis total. - <i>Symptômes auditifs</i> : hypoacousie - <i>Symptômes cutanés</i> : Poliose, alopecie, dépigmentation du cou et de la face.	- <i>Symptômes neuroméningés</i> modérés ou latents. - <i>Symptômes auditifs</i> : hypoacousie. - <i>Symptômes cutanés</i> : dépigmentation, alopecie, poliose

Tableau XII : Symptomatologie comparée de la maladie de Harada et du syndrome de Vogt-Koyanagi. (52)

De nombreuses données cliniques et épidémiologiques indiquaient une étroite relation entre ces deux maladies. En 1932, Babel, puis Bruno et McPherson en 1949, suggèrent que ces deux affections correspondent à une même et unique maladie, appelée syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ou syndrome uvéoméningoencéphalitique. (52)(79)

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) serait donc constitué de trois phases :

- une phase méningoencéphalitique et auditive
- une phase oculaire : uvéite bilatérale.
- une phase cutanée avec dépigmentation vitiligineuse et poliose.

B. Epidémiologie

Le syndrome de VKH est une affection rare de répartition mondiale. Cependant il semble affecter une certaine catégorie d'individus qui possèdent, en commun, un certains nombres de caractéristiques.

1. Facteurs génétiques

Le syndrome de VKH, bien qu'étant une maladie rare, est retrouvé dans le monde entier, mais semble, plus particulièrement, rencontrée chez les individus à peau foncée. Ainsi, les Asiatiques, les Natifs Américains, les Hispaniques, les Indiens d'Asie et les Moyens orientaux sont les plus fréquemment affectés. Le syndrome de VKH serait responsable de 8% à 10% des

uvéopapillites au Japon et en Chine. Le syndrome de VKH est rare dans les populations caucasiennes. En fait, il semblerait que ce soit plutôt le patrimoine génétique rencontré dans ces groupes ethniques, dont la pigmentation cutanée est l'une des caractéristiques, qui prédisposerait à la maladie. Si le degré de pigmentation cutanée était le facteur majeur, il y aurait une forte incidence de la maladie chez les patients noirs d'Afrique, hors ces derniers sont rarement affectés par ce syndrome. Les patients caucasiens et noirs américains, atteints par le syndrome de VKH, possèdent généralement des ancêtres Natifs Américains, ce qui pourraient expliquer le lien génétique entre la maladie et ces deux groupes ethniques. (1)(79)(95)

Des études, effectuées sur différents groupes ethniques, ont démontré une association étroite entre certains phénotypes HLA (antigènes leucocytaires humains) de type II et la maladie. (1)(95) Plus précisément, une étroite relation entre le locus HLA-DR4 et le syndrome de VKH a été prouvée grâce à des études effectuées chez des patients Japonais, Hispaniques (sud-californiens), Coréens, Italiens, Mexicains et Chinois, entre autres. (95) Parmi les nombreuses variations polymorphes de la chaîne β de l'haplotype DR4, l'allèle HLA-DRB1*405 était, très souvent, retrouvé chez les malades. (14)(43)(79)(95)

De plus, *Damico FM et al* ont montré que les lymphocytes, de patients atteints du syndrome de VKH possédant l'allèle HLA-DRB1*405, reconnaissent des peptides dérivés des mélanocytes et des protéines de cellules issues de mélanome. (24)

Hormis le locus HLA-DR4, d'autres locus, comme les locus HLA-DR53 et HLA-DQw4 chez des patients japonais, HLA-DR53 et HLA-DQ7 chez des patients chinois et le locus HLA-DRB1 chez des patients hispaniques sud-californiens, sont également associés à la maladie. (117)

Des cas familiaux et de jumeaux homozygotes atteints simultanément par la maladie, décrits dans la littérature, témoignent de l'implication d'un terrain génétique particulier dans la survenue de la maladie. (1)

2. Influence du sexe et de l'âge

Dans la plupart des études, les femmes semblent être plus fréquemment atteintes que les hommes. Des études Nord Américaines révèlent que 55-78% des patients sont des femmes. Cependant certaines études japonaises, comme celle de *Sasamoto et al*, montre une prédominance masculine. (14)(79)(95)

La plupart des patients ont entre 20 et 50 ans, avec un pic dans la troisième décennie, mais des cas de sujets plus jeunes ont été décrits. Le plus jeune patient, recensé par *Cunningham et al* (23), est un garçon de 4 ans.

Les symptômes rencontrés chez les jeunes patients sont généralement plus graves que chez l'adulte.

II. Etiologie et pathogénie du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Le mécanisme responsable du syndrome de VKH n'est pas totalement élucidé. De nombreuses données plaident en faveur d'un processus auto-immun.

A. Rappel concernant les maladies auto-immunes

1. Définitions

La prévalence des maladies auto-immunes dans la population générale est de 6 à 7%. Ces maladies résultent d'une rupture des mécanismes de tolérance immunitaire. En fait, il y a une déficience des systèmes immunitaires humoraux et cellulaires de l'hôte qui ne peuvent plus distinguer le Soi du non Soi, ce qui conduit à une attaque des cellules et des organes du Soi par des auto-anticorps ou des cellules T auto-réactives.

Les maladies auto-immunes peuvent, donc, être définies comme des affections traduisant des lésions d'organes cibles résultant de la mise en jeu d'une réaction immunitaire dirigée contre des auto-antigènes. (6)(45) Une telle définition exclut les maladies résultant de réactions immunitaires dirigées contre des antigènes étrangers exprimés au niveau d'un tissu cible (lors de maladie virale par exemple). Elle exclut, également, l'auto-immunité observée à l'état physiologique en l'absence de toute lésion tissulaire pathologique. (6)

Les maladies auto-immunes sont probablement liées à des causes multiples, incluant des troubles immunitaires, des facteurs génétiques et hormonaux, le vieillissement et des facteurs exogènes. Elles ont en commun plusieurs caractéristiques (18) :

- elles surviennent chez des individus génétiquement prédisposés.
- elles ont, souvent, une évolution chronique, progressive ou par poussée.
- elles ne sont pas dues à l'action pathogène direct d'un agent infectieux ou toxique ou à une réaction immunitaire contre un allergène de l'environnement.
- les traitements actuels visent principalement à contrôler les poussées, ils apportent rarement la guérison.

On distinguera deux grandes catégories de maladies auto-immunes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes et les maladies auto-immunes systémiques.

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes sont caractérisées par des lésions limitées à un tissu, secondaires à une réaction immunitaire dirigée contre des auto-antigènes dont la distribution est limitée à ce tissu (ou à un petit nombre de tissus). L'expression clinique dépendra, essentiellement, de l'organe cible atteint. Les cellules des organes cibles peuvent être lésées, directement, par des mécanismes humoraux ou à médiation cellulaire. Les anticorps peuvent, soit hyperstimuler, soit bloquer la fonction normale de l'organe cible.

Les maladies auto-immunes systémiques sont caractérisées par des lésions plus étendues, secondaires à une réaction auto-immune dirigée contre des auto-antigènes de distribution ubiquitaire. Elles sont fréquemment associées à des réactions d'hypersensibilité de type III (dépôt d'immuns complexes) et rassemblent, principalement, les connectivites et certaines vascularites. Leur expression clinique est souvent complexe en raison de l'atteinte multiorganique. (6)(18)(45)

2. Etablissement et maintien de la tolérance immunitaire

a) Tolérance immunitaire (6)(18)

Une des finalités premières du système immunitaire est le maintien de l'intégrité de l'individu (intégrité du Soi), si bien que l'élimination des substances étrangères (xéno-

antigènes) doit aller de pair avec la sauvegarde des constituants du Soi. Le système immunitaire, de tout individu normal, peut développer des réactions aboutissant à l'élimination d'agents infectieux, de tumeurs voire d'organes étrangers (lors d'allo greffes), sans toutefois que les puissants mécanismes de défense de l'organisme ne se retournent contre les tissus sains de l'hôte. Ainsi, dans des conditions physiologiques, le système immunitaire apprend à distinguer les auto-antigènes (antigènes du Soi), vis-à-vis desquels il développe un état de tolérance, des substances ou agents étrangers potentiellement agressifs qu'il doit éliminer.

En résumé, la tolérance immunologique se caractérise par le fait que le système immunitaire ne développe pas de réactions délétères contre l'organisme hôte qui l'héberge. Différents mécanismes concourent à l'induction et au maintien de la tolérance naturelle aux constituants du soi. Ces mécanismes sont acquis au cours du développement des lymphocytes B et T (délétion clonale, anergie, circuit suppresseur) dans la moelle osseuse et le thymus, et sont complétés à la périphérie. On distingue deux types de tolérance complémentaires : la « tolérance centrale » et la « tolérance périphérique ».

b) Tolérance centrale

La tolérance centrale correspond à l'ensemble des mécanismes qui interviennent dans la sélection du répertoire des lymphocytes B et T au niveau de la moelle osseuse et du thymus et qui aboutit à l'élimination physique, par délétion, des lymphocytes autoréactifs (qui réagissent contre les antigènes du soi). (6)

Le thymus occupe un rôle central dans la biologie des cellules T. Source principale de toutes les cellules T, c'est en son sein que les cellules T se différencient, puis subissent deux processus extraordinaires de sélection.

L'un deux, la sélection positive, ne permet la survie que des cellules T dont les récepteurs TCR reconnaissent les molécules du CMH du Soi.

L'autre processus, la sélection négative, élimine les cellules T qui réagissent trop fortement avec le CMH du Soi ou avec le CMH du Soi associé à des peptides du Soi. Cette sélection négative est indispensable à l'acquisition de la tolérance du Soi. Lors de la sélection négative, les cellules dendritiques et les macrophages qui portent des molécules de classe I ou II du CMH, se lient aux thymocytes (cellules T en développement) possédant des récepteurs de haute affinité d'un auto-antigène associé à des molécules du CMH du Soi ou de molécules du CMH du Soi seules. (45) La mort de ces thymocytes se fait par apoptose.

Toutefois, certains peptides présentés dans des conditions non optimales (faible affinité, petit nombre de TCR engagés, absence de certains co-sigaux) induisent l'anergie clonale des lymphocytes auto-réactifs correspondants. La rencontre avec l'antigène n'est plus un signal activateur mais d'inhibition. Ce processus reste tout de même réversible, sous certaines conditions, dans les organes lymphoïdes périphériques. (18)

De même, dans la moelle osseuse, il y a une sélection négative des cellules B auto-réactives au cours de leur développement. Cependant, les cellules B auto-réactives peuvent échapper à la mort cellulaire grâce à un phénomène appelé *receptor editing*. Ce phénomène a pour but de remplacer la chaîne légère, de l'anticorps réactif vis-à-vis de l'auto-antigène, par une chaîne légère différente codée par des segments géniques endogènes. (18)(45) Il en résulte une modification de la spécificité antigénique du récepteur BCR qui n'est plus autoréactif. La cellule B ainsi modifiée échappe à la sélection négative et quitte la moelle

osseuse. *Le receptor editing* semble être l'un des mécanismes majeurs permettant la tolérance à un antigène exprimé dans la moelle osseuse. (45)

c) Tolérance périphérique

La tolérance « périphérique » correspond aux mécanismes qui vont réguler la circulation des lymphocytes auto-réactifs qui auraient échappé au processus de sélection centrale. Cette nouvelle sélection s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires. Cet échappement s'explique par le fait que tous les auto-antigènes ne sont pas présentés dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et qu'il y a un seuil d'affinité envers auto-antigène avant que la délétion clonale ne soit déclenchée. (6)

Ainsi les mécanismes de tolérance périphérique s'effectuent à plusieurs niveaux (6)(13)(18):

- l'ignorance immunitaire: Certains antigènes du Soi ne sont exprimés qu'en périphérie et ne sont pas présentés dans le thymus. Ainsi, une ignorance est observée quand l'antigène est « caché » (extra-vasculaire ou intracellulaire) ou quand il est présenté par des cellules présentatrices non professionnelles. En effet, les cellules de la plupart des organes n'expriment pas de molécules de co-stimulation des cellules T, de sorte que leur reconnaissance par un TCR n'induit pas de réponse immunitaire.

- La délétion clonale peut être induite en périphérie lorsque les lymphocytes auto-réactifs rencontrent de très fortes doses d'auto-antigènes.

- L'anergie: un état de non réponse du lymphocyte T apparaît lorsque la reconnaissance, en périphérie, d'un complexe molécule du CMH/peptide/TCR, n'est pas accompagnée de signaux de co-stimulation. Il est important de souligner qu'il s'agit d'un phénomène spécifique de l'antigène. Ainsi, une fois anergisé, le lymphocyte T demeure insensible à toute restimulation par le peptide antigénique qui a induit le phénomène d'anergie et, ce, indépendamment de la cellule présentatrice qui intervient lors de cette restimulation. Les lymphocytes B auto-réactifs peuvent également être rendus anergiques par contact en périphérie avec des antigènes circulant solubles.

- Le circuit suppresseur: Les cellules T régulatrices, agissant dans les tissus lymphoïdes secondaires et aux sites d'inflammation, régulent négativement les processus auto-immuns.

3. Auto-immunisations physiologique et pathologique

Auto-immunisation et maladie auto-immune ne sont pas synonymes. L'auto-immunisation se rapporte aux réactions immunitaires d'un organisme (production d'auto-anticorps et de cellules T) dirigées contre des déterminants portés par ses propres constituants, les auto-antigènes. (18) Cette auto-immunisation est, a priori, limitée, dans l'organisme ; grâce aux mécanismes de tolérance. Cependant, il existe, dans le sang de sujets sains, des anticorps ou des cellules T auto-réactives susceptibles de se lier avec des auto-antigènes. Ces auto-anticorps et ces cellules T auto-réactives apparaissent indépendamment de toute immunisation et sont généralement polyspécifiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent se fixer sur plusieurs auto-antigènes, mais leur affinité est généralement faible. (6)

L'auto-immunisation peut, donc, être soit non pathogène, soit pathogène :

- L'auto-immunisation non pathogène correspond seulement à une auto-réactivité qui peut avoir des effets bénéfiques soit en participant à une fonction d'élimination des cellules anormales, soit en concourant à la régulation de la réponse immunitaire.
- L'auto-immunisation est pathogène lorsqu'elle devient anormale par son intensité et sa capacité à produire des lésions et des troubles fonctionnels. Elle correspond à une auto-agressivité à l'origine des maladies auto-immunes. (18)

4. Critères d'auto-immunité (6)(18)

La mise en évidence d'une maladie auto-immune se base sur des critères directs et indirects, mais elle n'est pas toujours simple.

Les critères indirects indiquent l'existence d'une réaction, immunitaire ou auto-immune, contemporaine du développement d'une maladie. L'observation d'un infiltrat du ou des organes atteints par des cellules mononucléées (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B et T, plasmocytes...) établit la réalité de la réaction immunitaire sans préjuger de son caractère auto-immun. Il en est de même de l'association, de la maladie observée, à des marqueurs génétiques intéressant le système immunitaire (association HLA surtout). L'association, chez un individu, ou l'observation, chez des membres de sa famille, de maladies auto-immunes authentifiées indiquent un terrain de susceptibilité, qui constitue, en lui-même, un argument indirect en faveur d'auto-immunité.

La détection d'auto-anticorps ou de lymphocytes T auto-réactifs indique une réaction auto-immune sans établir directement son rôle physiopathologique dans la maladie considérée. L'efficacité thérapeutique de traitements immunodépresseurs et l'existence d'un modèle animal de la maladie considérée sont également des critères indirects.

Les critères directs sont basés sur la démonstration du transfert de la maladie par les auto-anticorps ou les lymphocytes auto-réactifs d'un individu malade à un hôte sain. L'induction de la maladie par injection de l'antigène constitue également un critère direct.

B. Etiologie et pathogénie du syndrome de VKH

Le mécanisme exact, à l'origine du syndrome de VKH, n'est pas encore totalement élucidé. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer cette affection. Une inflammation et une perte des mélanocytes, dans de nombreux tissus dont la peau, l'oreille interne, les méninges et l'uvéa, suggèrent une origine infectieuse ou auto-immune de ce syndrome. (117)

1. Théorie virale

Il existait une théorie virale qui avait été avancée suite à la découverte d'un virus mélanotrope, le virus Epstein Barr (EBV), dans le liquide cébrospinal et dans l'humeur vitrée de patients atteints du syndrome de VKH. De plus, les lymphocytes B de ces patients étaient plus facilement activés par l'EBV que ceux des patients atteints d'une uvéite d'une autre cause. Cependant, compte tenu de l'ubiquité de EBV, il demeure difficile d'établir une réelle implication de celui-ci dans le développement du syndrome de VKH. (1)(79)(95)

2. Théorie immunitaire

La théorie immunitaire suggère que le syndrome de VKH serait une maladie auto-immune à médiation cellulaire, dirigée contre les mélanocytes qui apparaîtrait chez des individus génétiquement prédisposés. (46)(124) De nombreuses études cliniques et expérimentales plaident en faveur de cette théorie.

Matsuda et Sugiura ont mis en évidence un contact étroit, entre lymphocytes et mélanocytes, dans les yeux de leurs patients. *Ariga et al* puis *Norose et al* ont montré que des lymphocytes, issus du sang périphérique et du liquide céphalorachidien de patients malades, possédaient une activité cytotoxique à l'encontre de la lignée cellulaire du mélanome B-36. (in 79)

McClellan et al trouvèrent, également, chez leurs patients, des cellules T dépendantes de l'interleukine 2 qui réagissaient, spécifiquement, avec des mélanocytes normaux et des cellules de mélanome. (In 79)

Différentes études immunohistochimiques ont contribué à corroborer la thèse d'un mécanisme auto-immun à l'origine du syndrome de VKH.

En effet, ces études portant sur des yeux de patients en phase active de la maladie, révèlent une augmentation du rapport lymphocytes T-helper/lymphocytes T cytotoxiques et la présence de lymphocytes T activés, exprimant les marqueurs de surface CD25 (marqueurs de l'activation précoce des cellules T) et CD26, au niveau des foyers inflammatoires choroïdiens. (in 79)

Sakamoto et al suggèrent qu'une réaction à médiation cellulaire, de type hypersensibilité retardée, dirigée contre les mélanocytes choroïdiens exprimant de manière anormale des antigènes du CMH de classe II, seraient à l'origine de la cascade inflammatoire auto-immune. Enfin *Inomata et Sakamoto* constatèrent, également, l'association entre l'infiltration lymphocytaire T et la disparition des mélanocytes choroïdiens.(in 79)

A la lumière de tous ces résultats, les mélanocytes choroïdiens apparaissent comme étant la cible d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Par la suite, *Yamaki et al* ont montré que les lymphocytes de patients, atteints du syndrome de VKH, réagissent fortement en présence de peptides dérivés de protéines de la famille des tyrosinases. Ces peptides possèdent un site de fixation pour HLA-DRB1*0405 et induisent, chez des rats pigmentés, après immunisation, une maladie inflammatoire qui, au plan clinique et histologique, est très proche du syndrome de VKH. Des résultats similaires ont été obtenus suite à l'immunisation de rats Lewis par TRP1 et TRP2. (123)(124)(125) Enfin *Sugita et al* ont montré qu'une partie des cellules inflammatoires, présentes au niveau des yeux et du sang périphérique d'individus malades, appartenait à la sous population Th1 de lymphocytes T auxiliaire CD4+ et était spécifique de peptides, dérivés de la tyrosinase et de gp100, deux antigènes spécifiques des mélanocytes. (108)

Ces résultats suggèrent, donc, que le syndrome de VKH est une maladie auto-immune à médiation cellulaire au cours de laquelle des clones lymphocytaires auto-réactifs, dirigés contre des antigènes des mélanocytes, comme les protéines de la famille des tyrosinases, vont être activés.

La coopération entre les différentes cellules immunitaires permet la mise en place d'une réaction immunitaire faisant intervenir :

- une réponse à médiation cellulaire, les individus malades possèdent des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les mélanocytes et le pigment uvéal. (52)(74)(81)(102)(118)
- et une réponse à médiation humorale polyclonale, via une hypersensibilité de type II avec cytotoxicité. En effet, l'étude des sérums d'individus malades a montré qu'ils présentaient des auto-anticorps dirigés contre diverses protéines dont (74)(102)(118) :
 - des gangliosides, dont l'attaque reflète ou contribue à l'atteinte du système nerveux central.
 - la mélanine, des photorécepteurs de la rétine et des récepteurs à la surface des cellules de Muller.

L'origine des anticorps, dirigés contre certaines de ces protéines, est inconnue. On ne sait pas s'ils sont produits de manière primitive ou s'ils sont secondaires à l'uvéite sévère.

La réponse immunitaire est donc dirigée contre les mélanocytes et les tissus qui les contiennent, en particulier le globe oculaire. La maladie, une fois initiée au niveau oculaire, va s'étendre aux mélanocytes cutanés. En effet, les cellules immunitaires sensibilisées et les auto-anticorps vont gagner la circulation générale à la faveur de la perméabilisation de la barrière hémato-rétinienne. (71)

III. Etude clinique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Le syndrome de VKH est une affection qui combine des symptômes oculaires, cutanés, nerveux et auditifs. Ceux-ci apparaissent au cours de quatre phases cliniques. Les complications consécutives aux réactions inflammatoires auto-immunes sont fréquentes et graves.

Ainsi, nous décrirons successivement les quatre phases cliniques du syndrome de VKH, puis nous reviendrons sur les symptômes oculaires et extra-oculaires et, enfin, nous détaillerons les différentes complications occasionnées par le syndrome de VKH.

A. Les différentes phases cliniques

1. La phase des prodromes

La phase des prodromes dure quelques jours et est, généralement, caractérisée par des symptômes nerveux.

En effet, durant cette phase, les patients présentent des maux de tête, des nausées, des vomissements, des vertiges, de la fièvre, un syndrome méningé, des douleurs orbitales et des bourdonnements d'oreilles. Des changements de personnalité, une photophobie, une névrite optique, un nystagmus et des paralysies de nerfs crâniens (II^e, V^e, VI^e et VII^e paires) peuvent apparaître. Il semblerait que les patients présentent une augmentation de la sensibilité tactile cutanée et pileuse. (1)(79)(81)

Durant cette phase, l'analyse du liquide céphalo-rachidien des patients révèle une pléiocytose (lymphocytes + monocytes), une augmentation du taux de protéines ainsi qu'une augmentation de la pression. (62)(81)

2. La phase d'uvéite (79)(81)(112)(118)

La phase d'uvéite fait suite à la phase des prodromes et est marquée par l'émergence de troubles de la vision, touchant les deux yeux, la plupart du temps.

Elle est caractérisée par une uvéite antérieure ou une uvéite postérieure granulomateuse bilatérale. La chorioretinite s'accompagne, fréquemment, d'une hyperhémie et d'un œdème du disque optique (papillite), d'une hyalite importante ainsi que d'un décollement séreux de la rétine, d'abord inférieur, puis total. (Photo 5)

L'uvéite antérieure est sévère et se caractérise par un effet Tyndall marqué, des exsudats fibreux et synéchiants qui recouvrent la face antérieure de l'iris et des dépôts iriens pigmentés sur la cristalloïde antérieure.

Cette phase dure plusieurs semaines.

Photo 5 : Décollement rétinien séreux, polylobé, révélant un syndrome de VKH. (Cliché TOUTOU V. et Al., 2005)



3. La phase chronique ou de convalescence (60)(79)(81)(117)

Au cours de cette phase, on assiste à une dépigmentation uvéale et cutanée. La dépigmentation périlimbique, ou signe de Sugiura, est souvent le premier signe de dépigmentation observé. Il survient, environ un mois, après le début de l'uvéite.

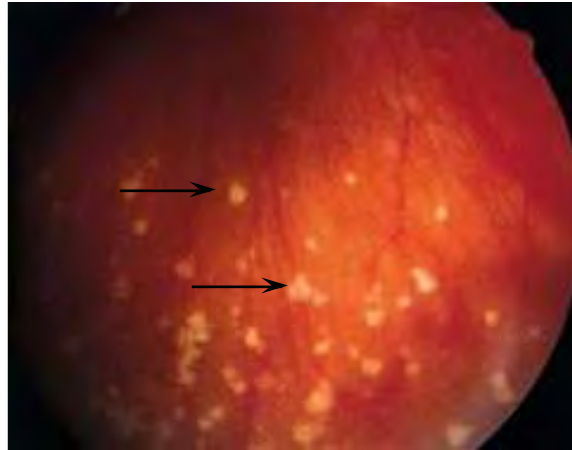
L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) est, le plus souvent, altéré et présente des zones dépigmentées ou hyperpigmentées ainsi que des lignes de démarcation. L'aspect en « coucher de soleil incandescent » du fond d'œil est lié à une dépigmentation plus ou moins étendue de l'EPR. Des pseudo-nodules de Dalen Fuchs, ensemble de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes) et de cellules dégénérées ou dépigmentées de l'EPR, sont également observés. (Photo 6) Ces derniers sont situés entre la membrane de Bruch et l'EPR.

Au niveau cutané on a une alopécie, une canitie, une poliose et une dépigmentation. La dépigmentation semble être répartie symétriquement au niveau de la tête, du visage et du tronc.

Des signes auditifs, comme de la dysacousie, surviennent au cours de cette phase.

La phase chronique dure plusieurs mois voir plusieurs années.

Photo 6: Manifestations oculaires à la phase chronique : cicatrices atrophiques chorioretiniennes ou « pseudo nodules de Dalen Fuchs ». (Cliché TOUTOU V. et Al., 2005)



4. La phase des récurrences (79)(117)

La phase chronique peut être interrompue par des rechutes qui se manifestent, le plus souvent, par des uvéites antérieures, souvent résistantes au traitement systémique. La rétine est altérée suite aux soulèvements itératifs.

C'est, le plus souvent, au cours de cette phase que les complications apparaissent.

B. Récapitulatif des différents symptômes (Tableau XIII) (1)(53)(79)(81)(95)(117)

Les mélanocytes sont des cellules originaires de la crête neurale qui vont se retrouver au niveau de la peau, des méninges, de la rétine, de l'uvée, de la cochlée et du labyrinthe. Toute maladie dirigée contre eux va altérer différents organes ce qui explique les atteintes cutanée, oculaire, auditive et méningée rencontrées au cours du syndrome de VKH.

Symptômes oculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Baisse d'acuité visuelle. - Durant la phase aiguë : <ul style="list-style-type: none"> + <u>Uvéite antérieure</u> granulomateuse ou non + <u>Uvéite postérieure</u> : chorioretinite, œdème papillaire, plis choroïdiens, décollement rétinien exsudatif. - Durant la phase chronique : dépigmentation périlimbique, altération de l'EPR, fibrose sous rétinienne, cicatrices chorioretiniennes atrophiques, membrane néovasculaire sous-rétinienne, aspect en « coucher de soleil » du fond d'œil. - Glaucome, cataracte, néovascularisation choroïdienne, synéchies antérieures et postérieures.
Symptômes cutanés	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité, de la peau et des poils, augmentée durant la phase des prodromes. - Phase chronique : dépigmentation souvent bilatérale, poliose (chevelure, cils, sourcils), alopecie.
Symptômes nerveux	<ul style="list-style-type: none"> - durant la phase des prodromes. - Signes méningés : maux de tête, confusion, syndrome méningé. - Paralysies de nerfs faciaux (II, V, VI, VII).
Symptômes auditifs	<ul style="list-style-type: none"> - Dysacousie, bourdonnement d'oreilles, vertige, perte de l'audition.

Tableau XIII: Les différents symptômes oculaires et extra-oculaires du syndrome de VKH

C. Les complications (3)(64)(78)(79)(80)

Au cours du syndrome de VKH, les complications sont fréquentes et graves. Elles contribuent fortement à la baisse d'acuité visuelle voire à une perte de la vue.

Ces différentes complications sont(3) :

- une cataracte
- un glaucome secondaire à angle irido-cornéen ouvert ou fermé.
- une atrophie optique
- une membrane néovasculaire choroïdienne et sous rétinienne
- une fibrose sous-rétinienne
- des modifications pigmentaires souvent irréversibles du fond d'œil.

Les trois premières complications citées sont les plus dangereuses pour la vision et requièrent, souvent, entre autres, une intervention chirurgicale. (79)

La membrane néovasculaire sous rétinienne se développe, fréquemment, chez des patients présentant de profondes modifications du fond d'œil (hyperplasie ou atrophie de l'EPR), une perte des mélanocytes choroïdiens et des uvéites antérieures sévères durant les rechutes. C'est un phénomène rare dont la fréquence varie de 5 à 14,7% selon les auteurs. (64) Cette membrane a une propension à se développer dans les régions péripapillaires, juxta-fovéolaires et maculaires extra-fovéolaires. (78) L'étiopathogénie de l'angiogenèse choroïdienne n'est

pas encore élucidée, mais trois facteurs semblent être impliqués dans la survenue des néovaisseaux : l'existence de territoires séquellaires d'hyperpigmentation, la survenue de nombreuses rechutes inflammatoires, notamment au niveau du segment antérieur, et l'apparition de zones de rupture de la membrane de Bruch. La néovascularisation choroïdienne serait secondaire à la destruction mécanique du couple membrane de Bruch et épithélium pigmentaire et à un déséquilibre, consécutif, entre les facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques. (64)

La présence d'une inflammation oculaire importante, de nombreuses rechutes, la corticothérapie prolongée et l'âge avancé, sont autant de facteurs qui contribuent, largement, au développement d'une cataracte chez les individus malades. Prêt de 30% des malades développeraient une cataracte souvent postérieure et sous capsulaire. (80) C'est la raison pour laquelle on observe une forte incidence des complications chez les enfants malades qui ont une uvéite sévère et qui développent de fréquentes rechutes. (66)

IV. Diagnostic du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Le diagnostic du syndrome de VKH fait appel à un faisceau d'arguments plus ou moins spécifiques qui rendent compte de l'atteinte multisystémique de l'affection. Différents critères diagnostiques ont été proposés afin de codifier l'orientation initiale. Les premiers, établis par la Société Américaine des Uvéites (*American Uveitis Society (AUS)*), datent de 1978. Ils ont fait l'objet d'une révision en octobre 1999, par le *First International Workshop on VKH disease* à l'Université de Californie, afin de préciser d'avantage la démarche diagnostique. (112) De ce fait, le diagnostic du syndrome de VKH nécessite un bilan complet impliquant un examen clinique, un examen ophtalmologique et des examens complémentaires (angiographie, ponction lombaire, échographie oculaire...).

Dans un premier temps, nous étudierons les différents symptômes nécessaires au diagnostic clinique puis nous étudierons les différents examens complémentaires qui permettent d'affiner le diagnostic.

A. Diagnostic clinique (1)(92)(94)(112)

Le syndrome de VKH est une entité qui rassemble un ensemble de symptômes oculaires, nerveux, cutanés et auditifs qui s'expriment plus ou moins en fonction de la phase clinique.

La nécessité de disposer de critères de diagnostic reconnus par tous s'est imposée d'elle-même, non seulement afin de diagnostiquer la maladie mais, également, afin de permettre la création de groupes homogènes d'individus, lors des études scientifiques, sur le syndrome de VKH.

Les premiers critères de diagnostic, pour le syndrome de VKH, furent établis lors du meeting annuel de l'AUS en 1978. L'ensemble de ces critères est décrit dans le tableau ci-dessous :

	Critères diagnostics de l'AUS (1978)
Antécédents Ophthalmologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de traumatisme ou de chirurgie oculaire • Absence d'argument en faveur d'une autre cause.
Atteintes ophtalmologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Uvéite postérieure : décollement rétinien exsudatif, forme fruste du décollement rétinien (hyperhémie ou œdème du disque, œdème maculaire sous rétinien), aspect en « couche de soleil » du fond d'œil. • Uvéite antérieure : iridocyclite chronique bilatérale
Atteinte neurologique et ORL	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome méningé • Bourdonnements d'oreilles, acouphènes, hypoacousie • Troubles nerveux centraux ou des nerfs crâniens. • Liquide céphalo-rachidien avec pléiocytose.
Atteinte dermatologique	<ul style="list-style-type: none"> • Dépigmentation d'aspect vitiligneux • Poliose • Alopécie

Tableau XIV: Critères de diagnostic du syndrome de VKH selon l'AUS. (92)(94)(112)

Cependant, les critères proposés par l'AUS ne tenaient pas compte de la variation des symptômes du syndrome de VKH en fonction du stade de la maladie et de l'apport diagnostique considérable de l'angiographie à la fluorescéine et de l'échographie. C'est la raison pour laquelle une révision de ces critères lors du *First International Workshop on Vogt-Koyanagi-Harada disease* a eu lieu. Une nouvelle série de cinq critères diagnostiques, tenant compte de l'évolution des symptômes au cours du syndrome de VKH et proposant des critères de diagnostic précoce en l'absence de manifestations cutanées, a été établie.

Les critères révisés de diagnostic du syndrome de VKH sont décrits dans le tableau XV et permettent d'identifier trois formes de syndrome de VKH : la forme complète, la forme incomplète et la forme probable. (94)

<i>Syndrome de VKH complet.</i> Les critères 1 à 5 doivent être présents.
<p>1) Pas d'antécédents de traumatisme ou de chirurgie oculaire.</p> <p>2) Pas d'anomalie clinique ou biologique évoquant d'autres affections.</p> <p>3) Atteinte oculaire bilatérale : (a ou b peuvent être présents et dépendent du stade clinique au moment de l'examen) :</p> <p style="padding-left: 20px;">a) <u>Manifestations précoces</u> :</p> <p style="padding-left: 40px;">(1) Signes évidents de choroïdite diffuse (avec ou sans uvéite antérieure, inflammation vitréenne ou hyperhémie du disque optique) qui peuvent se manifester par la présence de fluide sous-rétinien ou par un décollement de rétine bulleux et séreux.</p> <p style="padding-left: 40px;">(2) Doivent être observés au niveau du fond d'œil :</p> <p style="padding-left: 60px;">(a) Par angiographie à la fluorescéine : des zones de retard de perfusion de la choroïde, les différentes zones de fuite, de grandes zones placoides d'hyperfluorescence et la coloration du nerf optique.</p> <p style="padding-left: 60px;">(b) un épaissement diffus de la choroïde, sans signes évidents de sclérite postérieure à l'échographie</p> <p style="padding-left: 20px;">b) <u>Manifestations tardives</u> :</p> <p style="padding-left: 40px;">(1) Antécédents de manifestations précoces (3a)</p> <p style="padding-left: 40px;">(2) Dépigmentation oculaire : fond d'œil en « coucher de soleil » et/ou signe de Sugiura</p> <p style="padding-left: 40px;">(3) Autres symptômes oculaires : cicatrices choroïdiennes dépigmentées nummulaires, agglutination de l'épithélium rétinien pigmenté, uvéite antérieure chronique ou récurrente.</p> <p>4) Atteinte neurologique et auditive (qui peuvent être absente au moment de la consultation) :</p> <p style="padding-left: 20px;">a) Syndrome méningé (malaise, fièvre, maux de tête¹, nausée, douleur abdominale, raideur du cou ou la combinaison de tous ces facteurs).</p> <p style="padding-left: 20px;">b) Bourdonnements d'oreille.</p> <p style="padding-left: 20px;">c) Pléiocytose au niveau du LCR²</p> <p>5) Atteinte cutanée : dépigmentation d'allure vitiligineuse ou poliose ou alopécie, qui ne précèdent jamais les symptômes nerveux ou oculaires</p>
<i>Syndrome de VKH incomplet</i> : critères 1 à 3 associés au critère 4 ou au critère 5.
<i>Syndrome de VKH probable</i> : critères 1 à 3 présents.

Tableau XV: Critères de diagnostic du syndrome de VKH révisés. (1)(94)(112)

Malgré tous ces critères, le syndrome de VKH peut être de diagnostic difficile chez l'enfant, par exemple, du fait de sa rareté sur le terrain. Il peut poser, en présence des signes neuro-méningés, le problème du diagnostic différentiel avec une affection cérébrale, notamment tumorale, qu'il faudra éliminer par une IRM. De même, il faudra éliminer les autres causes plus fréquentes d'uvéite chez l'enfant surtout les causes infectieuses. Enfin, il faut souligner l'intérêt du suivi régulier de toute uvéite car l'apparition de signes locaux et/ou généraux tardifs, comme les dépigmentations, pourront faire reconsidérer le diagnostic. (66)

¹ Les maux de tête seuls ne définissent pas le syndrome méningé.

² Liquide céphalo-rachidien

B. Diagnostic de laboratoire.

Dans la plupart des cas, le diagnostic clinique est souvent suffisant. Il n'existe pas de test spécifique pour le syndrome de VKH. Cependant, certains examens complémentaires comme l'angiographie, l'échographie oculaire et la ponction lombaire peuvent aider au diagnostic surtout dans les cas atypiques.

1. Apport de l'imagerie médicale

a) Angiographie rétinienne à la fluorescéine (FA) et au vert d'indocyanine (ICGA)

(1) Généralités (55)(56)

Les inflammations oculaires sont, fréquemment, responsables d'altérations vasculaires comprenant, toujours, une perméabilité vasculaire pathologique et, très souvent, une perturbation de la circulation rétinienne ou choroïdienne.

L'angiographie à la fluorescéine représente l'un des moyens permettant d'explorer l'atteinte inflammatoire vasculaire oculaire. En effet, la molécule de fluorescéine, peu liée aux protéines, et de petite taille, exsude facilement à travers les parois normalement imperméables des vaisseaux rétiniens peu enflammés ou à travers les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou ciliaire. Elle peut donc rendre compte d'une rupture même minime de la barrière hémato-oculaire.

Ainsi, l'angiographie à la fluorescéine est un moyen très sensible pour évaluer l'inflammation rétinienne mais est, malheureusement, inadaptée à l'exploration poussée du compartiment choroïdien qui est l'un des sites prépondérants de l'inflammation oculaire dans le syndrome de VKH.

Ce manque de sensibilité s'explique par la fait que :

- 2) la fluorescéine sort massivement des capillaires fenêtrés de la choriocapillaire et est aussitôt lavée du compartiment choroïdien ce qui empêche l'exploration des structures choroïdiennes.
- 3) le spectre de rayonnement de la fluorescéine se situe dans les longueurs d'ondes de la lumière visible et ne passe pas l'écran que représente l'épithélium pigmenté de la rétine.

L'angiographie au vert d'indocyanine est l'examen de choix pour l'exploration de la choroïde. Elle peut mettre en évidence de petits foyers inflammatoires choroïdiens, fournir des informations sur la circulation choriocapillaire et sur l'inflammation des vaisseaux du stroma choroïdien. Cette sensibilité s'explique par le fait que la molécule au vert d'indocyanine émet une fluorescence dans l'infrarouge pouvant être détectée à travers l'épithélium pigmenté de la rétine, qui ne constitue plus un écran. (55)(56)

(2) Lésions mises en évidence par l'angiographie à la fluorescéine (Photo 7)

Les différentes anomalies, mises en évidence par l'angiographie à la fluorescéine, varient en fonction du stade clinique du syndrome de VKH.

Ainsi, durant la phase d'uvéïte aiguë du syndrome de VKH, on observe (35)(79):

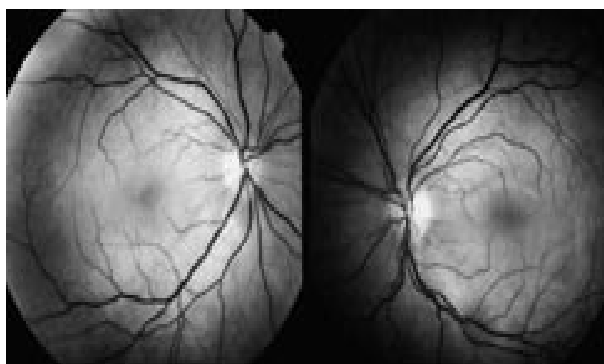
- durant la phase artérioveineuse : de multiples zones hyperfluorescentes, en forme de têtes d'épingles, au niveau de l'EPR. Ces zones correspondent aux aires de choroïdite.
- durant la phase précoce : un retard circulatoire, au niveau de la choriocapillaire, donnant un aspect en mosaïque.
- durant les phases précoces et intermédiaires de l'angiogramme : une alternance de bandes sombres et claires de fluorescence qui permettent de visualiser les plis choroïdiens (bandes claires).
- durant les phases tardives de l'angiogramme : un élargissement des lésions en tête d'épingles qui viennent colorer le liquide sous rétiniens, ce qui facilite la visualisation des décollements séreux de rétine. (Photo 7 b)

Durant la phase chronique : l'atrophie de l'EPR est visible et confère, entre autres, un aspect mité à l'angiogramme. Cet aspect est dû à une alternance de zones d'hyperfluorescence et d'hypofluorescence.

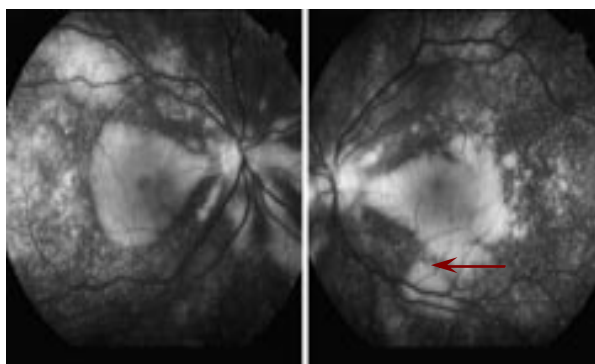
Durant la phase de convalescence (après une corticothérapie), l'angiographie à la fluorescéine peut mettre en évidence la persistance des zones de fuite en tête d'épingle et l'hyperfluorescence papillaire. (117)

Photo 7 : Angiographie à la fluorescéine, d'un patient en phase aiguë, mettant en évidence un décollement rétinien (flèche rouge). (Cliché TOUITOU V. et Al., 2005)

a) Sans injection



b) Temps tardif



(3) Lésions mises en évidence par l'angiographie au vert d'indocyanine (ICGA)

L'ICGA confirme la localisation choroïdienne prépondérante du processus inflammatoire impliqué dans l'uvéïte du syndrome de VKH.

Les lésions indiquant une vascularite choroïdienne (aux stades aigu et récurrent de l'uvéïte) sont (55)(56):

- un retard de perfusion de la choriocapillaire (temps très précoce)
- une fuite à partir de vaisseaux choroïdiens (temps précoces)
- une perte de définition des vaisseaux choroïdiens (temps intermédiaires)
- une hyperfluorescence choroïdienne diffuse tardive (temps tardifs)

Généralement, aux stades aigu et récurrent de l'uvéïte, des lésions hypofluorescentes sont présentes aux temps intermédiaires et deviennent isofluorescentes ou demeurent hypofluorescentes, aux temps tardifs. Ces taches sont homogènes, de taille relativement petite, et sont disposées, régulièrement, au niveau de tout le fond d'œil. (Photo 8) Ces lésions peuvent s'expliquer par le fait que l'infiltration inflammatoire occupe la choroïde dans toute ou partie de son épaisseur.

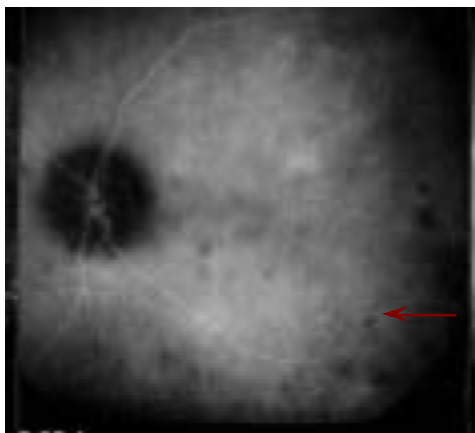
La papille est généralement hyperfluorescente. Cette hyperfluorescence est, toujours, présente aux temps tardifs mais peut faire son apparition au cours des temps intermédiaires. L'hyperfluorescence pathologique (car la papille normale est hypofluorescente) indique une rupture importante de la barrière hémato-oculaire au niveau des capillaires de la papille.

En cas de décollement séreux rétinien, des points microfocaux hyperfluorescents seront présents. (55)(56)

L'angiographie au vert d'indocyanine est très sensible pour la mise en évidence de la choroïdite, durant la phase aiguë, mais elle est, surtout, utile lors de la surveillance des malades après traitement. En effet, elle reste souvent anormale alors même que l'angiographie à la fluorescéine s'est déjà normalisée sous traitement, témoignant du décalage entre l'amélioration observée du fond d'œil et la persistance de l'inflammation infraclinique.

Cet examen permet, également, de mettre en évidence des lésions choroïdiennes plus spécifiques que celles observées à l'échographie. (112)

Photo 8 : Angiographie au vert d'indocyanine, au temps intermédiaire, mettant en évidence de nombreuses zones hypofluorescentes (flèches rouges) et une absence de visualisation de la trame vasculaire choroïdienne. (Cliché Herbort et al, 2001)



b) Echographie oculaire

L'échographie oculaire peut aider au diagnostic lorsque, par exemple, la visualisation du fond d'œil n'est pas possible ou en présence de cas atypiques.

L'échographie oculaire met, généralement, en évidence, en cas de syndrome de VKH (79)(114)(117):

- un épaissement de la choroïde postérieure, faiblement à moyennement écho-gène.
- un décollement rétinien séreux, situé au niveau du pôle postérieur.
- des opacités dans l'humeur vitrée, sans décollement postérieur de ce dernier.
- un épaissement postérieur de la sclère et de l'épiscière.

Cependant, pour que les lésions échographiques soient visibles, il faut un certain degré d'épaississement de la choroïde. De plus, l'échographie est loin d'être suffisamment sensible pour mettre en évidence des foyers inflammatoires choroïdiens précoces et isolés ainsi que la réapparition de ces derniers lors des rechutes. (56)

c) Tomographie par cohérence optique

L'examen par Tomographie en Cohérence Optique (ou OCT) utilise un nouveau procédé d'imagerie diagnostique, analogue à l'IRM, au scanner et à l'ultrasonographie, mais ce procédé utilise des radiations lumineuses et leurs interférences pour produire les images, avec une excellente résolution, en coupes antéropostérieures, des tissus du fond d'œil. Elle permet d'analyser les couches internes de la rétine et, en particulier, la rétine sensorielle transparente ainsi que la complexe épithélium pigmentaire-membrane de Bruch et la choriocapillaire. (21)

L'OCT permet une bonne visualisation des décollements séreux de la rétine et des plis choroïdiens. (35)(122)

d) Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM ne constitue pas un examen de première intention, mais il peut s'avérer utile dans la différenciation de la choroïde, de la sclère et de la rétine. (122)

2. Analyse du liquide céphalo-rachidien (62)(79)(114)

L'analyse du liquide céphalo-rachidien s'effectue après ponction lombaire. Chez environ 80% des individus atteints du syndrome de VKH, le liquide céphalo-rachidien est caractérisé par une pléiocytose surtout lymphocytaire. (62)(79)

Cependant, la pléiocytose n'est pas un critère diagnostique majeur car d'autres affections inflammatoires ou infectieuses allient symptômes neurologiques et pléiocytose du liquide céphalo-rachidien, voire même uvéite. Le diagnostic différentiel de la pléiocytose du liquide céphalo-rachidien comprend, entre autres, les encéphalites virales, la syphilis, la maladie de Lyme, la sarcoïdose, le lupus érythémateux, la maladie de Beççet, le syndrome de Sjögren... (114)

La ponction lombaire demeure un examen invasif qui peut être suivi de complications, plus ou moins graves, comme des maux de tête, des infections, des saignements intrathécaux ou des traumatismes médullaires ... C'est la raison pour laquelle elle sera effectuée en présence de cas atypiques. L'examen clinique, l'angiographie et l'échographie sont souvent suffisants pour l'établissement du diagnostic, dans la plupart des cas. (79)(114)

3. Analyse histologique (39)

L'analyse histologique peut s'effectuer sur des biopsies cutanées. Au niveau des macules, l'anomalie la plus marquante est l'absence de mélanocytes comme lors de vitiligo.

Des analyses histopathologiques, effectuées sur des biopsies cutanées prélevées un mois après le début des symptômes oculaires, révèlent une infiltration du derme, légèrement oedémateux, par un contingent de cellules mononuclées. Il s'agit, majoritairement, de lymphocytes T mais quelques lymphocytes B sont, également, présents. L'infiltrat se concentre, essentiellement, autour des follicules pileux et des glandes sudoripares. Le rapport CD4/CD8 est de 3 :1.

4. Examens électrophysiologiques : électro-oculographie, électrorétinographie

L'électro-oculographie et l'électrorétinographie mettent en évidence des modifications non spécifiques du syndrome de VKH. Elles permettent, essentiellement, de suivre l'évolution du syndrome de VKH mais leur emploi est moins pertinent que les examens complémentaires précédemment cités. (79)

C. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome de VKH comprend un certain nombre d'affections responsables de panuvéite ou d'uvéite postérieure. Une liste non exhaustive des entités entrant dans le diagnostic différentiel du syndrome de VKH est (79):

- Ophthalmie sympathique.
- Lymphome primaire à cellules B intraoculaire.
- Maladie de Lyme
- Sarcoïdose
- Epithéliopathie placoïde multifocal postérieur aigu (APMPPE)
- Hyperplasie mélanocytaire diffuse bilatérale
- Sclérite postérieure.
- ...

V. Prise en charge thérapeutique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Le principe de la prise en charge thérapeutique, des individus atteints du syndrome de VKH, est de supprimer l'inflammation oculaire initiale, le plus tôt possible, et de la manière la plus agressive qu'il soit. La corticothérapie, comme dans toute maladie auto-immune, apparaît comme la thérapeutique de choix. Cependant dans certains cas réfractaires, l'emploi d'agents immunosuppresseurs ou cytotoxiques est requis. La gestion de certaines complications de la maladie, comme la cataracte, vont nécessiter une intervention chirurgicale qui ne pourra s'effectuer que dans certaines conditions favorables. En pratique, il n'existe pas de protocole de traitement dans la littérature internationale.

A. Les glucocorticoïdes

Comme dans la plupart des maladies auto-immunes, les glucocorticoïdes, grâce à leur propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, sont les molécules de choix pour lutter contre les réactions inflammatoire d'origine immune. (Annexe 1) Lors du traitement des uvéites antérieures, les corticoïdes réduisent l'hyperhémie irienne et diminue l'exsudation de cellules inflammatoires et de protéines dans l'humeur aqueuse. (116)

Les glucocorticoïdes de synthèse sont largement utilisés dans tous les protocoles de thérapeutiques immunosuppressives. Une très grande variété de produits est disponible, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Dans le syndrome de VKH les dérivés les plus utilisés sont la prednisone et la méthylprednisolone, qui sont d'ailleurs les deux dérivés les plus utilisés à titre d'immunosuppresseurs en médecine humaine. La plupart des auteurs sont favorables à un traitement général massif et précoce, avec une baisse progressive pour atteindre une dose d'entretien dont la durée peut s'étendre jusqu'à deux ans. (1) Un traitement local, lors d'uvéite importante sera également envisagé.

La plupart des traitements débutent par l'administration *per os* de 1-2 mg/kg/jour de prednisone. Afin de limiter les risques de rechutes, il semblerait que le traitement ne doive pas être interrompu dans les trois mois qui suivent le début de son administration. (79)

L'étude de *Yamanaka et al* a permis de déterminer, sur 18 yeux, l'efficacité immédiate de bolus de corticostéroïdes, administrés par voie intra-veineuse (IV), à haute dose (1g de méthylprednisolone), sur la réduction du volume des décollements séreux rétiens dès le début du traitement. L'évaluation, par OCT, de l'épaisseur rétinienne, a montré une décroissance rapide de celle-ci dès le premier jour de traitement. Contrairement à la corticothérapie *per os*, les bolus de corticoïdes IV à haute dose ont, outre leur effet anti-inflammatoire, une action micro-vasculaire précoce qui pourrait être à l'origine de ces améliorations rapides. Certains auteurs suggèrent, donc, que ce type de traitement entraînerait une réduction de la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne, permettant ainsi une reperfusion choroïdienne et une résorption massive des épanchements séreux rétiens dès le début du traitement. (31)(128)

Au-delà de l'apport clinique immédiat, ce type de traitement pourrait aussi réduire les complications à court et moyen termes. La décroissance rapide du volume des décollements séreux rétiens pourrait entraîner une réduction du risque de déchirure rétinienne, sur certains

décollements séreux rétiniens géants, ainsi qu'une réduction de l'atrophie séquellaire de l'épithélium pigmentaire. (31)(93)

Des auteurs ont obtenu de bons résultats en démarrant par une corticothérapie systémique (bolus IV de méthylprednisolone 3 jours de suite), à fortes doses (500mg à 1g), relayée par une prise orale prolongée (1mg/kg/jour). (31)(66)(112)

Compte tenu de la longue durée de traitement souvent nécessaire, les effets secondaires des corticoïdes (rétention hydro-sodée, hypertension artérielle, surexcitation, diabète, ulcères gastriques ou intestinaux, ...) doivent être prévenus, en particulier chez l'enfant, chez qui une surveillance endocrino-pédiatrique régulière doit être instaurée.

B. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs ne sont généralement pas employés en première intention, car la plupart sont des agents cytotoxiques. Le recours à ces derniers s'avérera, tout de même, nécessaire en raison, soit d'une corticodépendance, soit d'une corticorésistance, ou si le patient ne supporte pas les effets secondaires des corticoïdes. Par ailleurs, face à certaines formes jugées sévères de la maladie, le recours d'emblée aux immunosuppresseurs est alors envisagé. (19)(112) En pratique, ils seront employés seuls ou en association avec les corticoïdes.

1. Agents cytotoxiques : Azathioprine, chlorambucil et cyclophosphamide

Les trois agents cytotoxiques, azathioprine, chlorambucil et cyclophosphamide, ont, tous les trois, permis d'obtenir de bons résultats dans le traitement du syndrome de VKH. Leur utilisation permet, entre autre, de diminuer la posologie des corticoïdes et les risques liés à la corticothérapie au long cours.

a) Azathioprine (9)(19)(79)

L'azathioprine, métabolisée sous sa forme active de 6-mercaptopurine, est un inhibiteur du métabolisme des purines et des pyrimidines et, par conséquent, de la synthèse des acides désoxyribonucléique (A.D.N) et ribonucléique (A.R.N).

L'azathioprine (Imurel®) exerce une action sur les lymphocytes T CD4+ et CD8+, tout particulièrement sur les cellules NK (*Natural Killers*), mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques.

La posologie habituelle est de 1-2,5 mg/kg/jour.

Les différents effets secondaires sont : une leucopénie, une thrombopénie, une anémie, une hépatotoxicité, des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée...), une hypersensibilité et des troubles cutanés (alopécie...).

b) Agents alkylants : Chlorambucil et cyclophosphamide

Les agents alkylants agissent au niveau des molécules d'ADN, qu'elles alkylent en un ou plusieurs sites, provoquant une rupture de brins ou une mauvaise lecture de la molécule d'ADN. Elles sont actives sur les cellules en division. Il peut y avoir, selon les doses, et les tissus-cibles, réparation de la molécule d'ADN. Ils ont une action anti-inflammatoire faible et agissent surtout sur les lymphocytes. (9)(19)

- Le **cyclophosphamide** (Endoxan®) peut être administrée, par voie intra-veineuse ou *per os*, à raison de 1-2 mg/kg/jour.

Les principaux effets secondaires sont une myélosuppression avec neutropénie, une cystite hémorragique et, éventuellement, une alopecie. (19)(79)

- Le **chlorambucil** est moins rapide d'action et son efficacité serait moindre que celle de la cyclophosphamide.

La dose initiale est de 0,1mg/kg/jour, laquelle sera ajustée toutes les 3 semaines avec un maximum de 18mg/jour.

Les effets secondaires sont une azoospermie et une myélosuppression.(79)

Il est important de mentionner, qu'à long terme, le chlorambucil et le cyclophosphamide, peuvent être également responsable, chez l'homme, de transformations malignes, à savoir leucémie myéloïde et cancer de la vessie. Leur utilisation, chez les jeunes, doit donc s'effectuer avec précautions. (19)

2. Immuno-modulateur non cytotoxique : la ciclosporine

a) La ciclosporine

La ciclosporine (ou cyclosporine A), décapeptide d'origine fongique (extrait de *Tolypocladium inflatum* et de *Cylindrocarpon lucidum*), est le chef de file d'une famille de molécules dont l'effet immunosuppresseur est lié à la capacité de se combiner spécifiquement à des récepteurs intracytoplasmiques de la famille des immunophilines, impliqués dans les voies de transduction des signaux d'activation des lymphocytes T. Elle agit sur tous les médiateurs de l'inflammation en inhibant la production et la libération des lymphokines et, surtout, de l'interleukine 2. (11)(19) La ciclosporine exerce son action, exclusivement, sur les lymphocytes activés, en particulier sur les cellules CD4+. Elle n'a, donc, aucune action toxique sur l'hématopoïèse et ne modifie pas les populations de lymphocytes T-mémoires. Elle n'a pas d'effet lymphoablatif et son action est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Dans la littérature, de nombreux auteurs ont obtenu une bonne réponse thérapeutique chez des patients réfractaires à la corticothérapie. (79)

La posologie recommandée, *per os*, est de 5 mg/kg/jour, au maximum.

L'application d'une pommade ophtalmique à base de ciclosporine est également possible.

Différents effets secondaires indésirables tels qu'une hépatotoxicité dose dépendante, une néphrotoxicité, des troubles neurologiques (tremblements et myopathie), des troubles cutanés (hirsutisme) et une hypertension artérielle, expliquent qu'un emploi raisonné et une surveillance du patient doivent être effectués durant toute la durée du traitement.

La concentration sanguine en ciclosporine doit restée comprise entre 0,2 et 0,4 mg/ μ L.
(19)(40)(79)

b) Le tacrolimus (19)(79)

Le tacrolimus (ou FK 506), macrolide isolé à partir de *Streptomyces tsukubanensis*, exerce une activité similaire à la ciclosporine.

La dose journalière recommandée, pour le traitement de l'inflammation intraoculaire varie de 0,1 à 0,15 mg/kg.

La survenue d'effets secondaires (néphrotoxicité, tremblements, nausée...) est rare et apparaît, le plus souvent, pour des doses supérieures.

C. Autres traitements

1. Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs (interféron α) semblent être une alternative séduisante aux immunosuppresseurs, dans les formes cortico-dépendantes ou corticorésistantes, mais des études complémentaires sont nécessaires avant de conclure. Les immunomodulateurs pourraient, en effet, être proposés aux patientes désirant une grossesse, d'autant plus nombreuses que la maladie touche volontiers des jeunes femmes de 30 à 40 ans. De plus, l'âge de la population et la durée nécessaire au traitement immunosuppresseur exposent les patients à des effets secondaires. (112)

2. Les cycloplégiques

L'emploi de cycloplégiques, comme l'atropine, a un double but : soulager la douleur souvent liée au spasme du muscle ciliaire (effets cycloplégiques) et éviter les synéchies (effet mydriatique).

La surveillance de la pression intra-oculaire est obligatoire car le glaucome est une contre-indication à l'emploi de l'atropine.

B. Gestion des complications

1. Traitement de la cataracte

Le traitement de la cataracte fait appel aux techniques chirurgicales classiques (phaco-émulsification, extraction extracapsulaire du cristallin puis implantation d'une lentille) mais l'intervention chirurgicale ne pourra se faire que sous certaines conditions.

En effet, la chirurgie ne se fera que chez les patients pour lesquels l'inflammation oculaire est contrôlée depuis, au minimum, 3 mois. En cas de synéchies postérieures, l'implantation d'un cristallin de substitution n'est pas recommandée.

Une vitrectomie concomitante peut être effectuée si la présence d'opacités intravitréennes est détectée à l'échographie. (79)(80)

2. Traitement du glaucome

Différents types de glaucome peuvent être rencontrés dans le cas du syndrome de VKH à savoir : un glaucome aigu à angle fermé, un glaucome chronique à angle fermé ou encore un glaucome à angle ouvert secondaire à la corticothérapie. (79)

Un traitement médical ou chirurgical peut être employé.

Le traitement médical fait appel à des β -bloquants (diminuent la pression intra-oculaire en réduisant la production d'humeur aqueuse) ou encore à des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (diminuent la sécrétion d'humeur aqueuse par l'épithélium ciliaire). (79)

La pilocarpine est, tout de même, déconseillée car elle exacerberait la réaction inflammatoire oculaire.

3. Traitement de la membrane néo-vasculaire

La cause et la pathogénie de la néovascularisation choroïdienne étant mal connues, le traitement dans la maladie de VKH reste discuté. *Limon et al* ont traité avec succès un cas de néovaisseaux choroïdiens avec une papillite sévère, à l'aide d'une association d'immunosuppresseurs et de corticoïdes, à forte dose. (72) *Ketata et Al.* ont également observé l'effet bénéfique de la corticothérapie chez deux patientes. (64) La photocoagulation au laser argon, d'une membrane néovasculaire péripapillaire, associée à une corticothérapie locale et générale a été utilisée chez deux patients par *Moorthy et al* : l'acuité visuelle est restée stable chez le premier patient et s'est améliorée chez le second (de $3/10^e$ à $6/10^e$). (78)

Lepvrier et al ont stoppé la progression de néovaisseaux, actifs et progressifs, par une photocoagulation par un laser argon vert. (70)

Bien que le bénéfice de la photocoagulation ne soit pas clairement démontré dans cette indication, il semblerait justifié de traiter par le laser une membrane néovasculaire pouvant intéresser directement ou indirectement la fovéa et, par la suite, menaçant la vision centrale.

Enfin *Foster et al* ont également proposé l'excision chirurgicale de la membrane néovasculaire sous fovéale. (38)

D. Pronostic

Un certain nombre de facteurs de pronostic péjoratif ont été étudiés : il s'agit de l'âge avancé, un état inflammatoire chronique avec une corticothérapie au long cours, de la présence de complications tels que des néo-vaisseaux sous-rétiniens, une cataracte, un glaucome ou encore une fibrose rétinienne. D'autres facteurs, comme le diagnostic tardif du syndrome de VKH, la mauvaise acuité visuelle au moment du diagnostic, et le nombre de rechutes, sont, également, des facteurs de pronostics péjoratifs. (3)(101)

Comme dans toutes les maladies, un diagnostic précoce et un traitement adéquat sont indispensables afin d'empêcher la survenue des complications et d'assurer une acuité visuelle finale satisfaisante.

En résumé:

Le syndrome de VKH est une uvéoméningite granulomateuse, caractérisée par une inflammation oculaire bilatérale, associée à des manifestations auditives et cutanées. Les causes en demeurent imparfaitement connues, mais il semblerait qu'une réaction auto-immune, impliquant l'immunité à médiation cellulaire et dirigée contre certains antigènes des mélanocytes, comme TRP1 ou TRP2, soit à l'origine de ces manifestations. Le diagnostic du syndrome de VKH fait appel à tout un faisceau d'arguments cliniques et aux résultats d'examens complémentaires comme les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible et consiste, essentiellement, en une corticothérapie massive. Dans certains cas réfractaires, d'autres immunosuppresseurs, comme des agents alkylants (cyclophosphamide...), sont utilisés.

En l'absence de traitement adéquat et, parfois, malgré un traitement, des complications telles que la formation d'une membrane vasculaire sous-rétinienne, d'une cataracte ou d'un glaucome, peuvent apparaître et assombrir le pronostic visuel.

Il semblerait que l'homme ne soit pas la seule espèce frappée par cette affection. En effet une maladie similaire communément appelée syndrome uvéodermatologique, ou syndrome oculo-cutané, ou encore syndrome de VKH-like, a été observée chez le chien.

Ainsi, nous aborderons, en détail, dans la troisième partie, le syndrome uvéodermatologique du chien.

Troisième partie:

Le syndrome uvéodermatologique du chien

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est une maladie humaine caractérisée par une panuvéite granulomateuse bilatérale associée à des symptômes nerveux, cutanés et auditifs.

Une affection similaire a été observée pour la première fois en 1977 chez deux Akitas Inus présentant une uvéite bilatérale, associée à une dépigmentation de la face. Depuis, de nombreux autres cas ont été décrits.

Dans la littérature, cette affection porte différentes dénominations : syndrome uvéodermatologique, syndrome oculo-cutané, syndrome uvéo-cutané, pseudo syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ou, encore syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada-like car la symptomatologie ne se superpose qu'incomplètement à celle de l'homme. En effet, les manifestations nerveuses et auditives sont exceptionnellement décrites chez le chien.

Le syndrome uvéodermatologique canin est donc une maladie rare similaire au syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, qui se caractérise par une uvéite antérieure, ou une panuvéite, granulomateuse bilatérale, associée à une dépigmentation cutanée et pileuse. Comme chez l'homme, les causes exactes de la maladie ne sont pas identifiées mais un mécanisme auto-immun, associé à une prédisposition génétique, est suspecté.

Ainsi, nous étudierons, successivement, l'historique et l'épidémiologie du syndrome uvéodermatologique, sa pathogénie, sa symptomatologie, les méthodes diagnostiques à notre disposition et, enfin, les traitements possibles.

I. Historique et Epidémiologie du syndrome uvéodermatologique

A. Historique

La maladie a été mise en évidence, pour la première fois, chez le chien, en 1977, sur deux jeunes akitas de 19 et 20 mois par *Asakura, Takashashi* et *Onishi*, trois dermatologues vétérinaires japonais. (52)(81)

Les deux Akitas présentaient une uvéite bilatérale associée à une dépigmentation de la face. Des cas impliquant des chiens de races différentes ont, depuis, été décrits dans d'autres pays (Canada, Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Brésil).

B. Epidémiologie

1. Facteurs génétiques et prédisposition raciale

De même que chez l'homme, en médecine vétérinaire, il existe différents arguments en faveur d'une prédisposition héréditaire du syndrome uvéodermatologique.

En effet, le syndrome uvéodermatologique est une maladie rare qui affecte, préférentiellement, les chiens de race japonaise et nordique : 80,5 % des cas décrits dans la littérature concernent des Akitas Inus, mais aussi des Huskies de Sibérie, des Samoyèdes, des Malamutes de l'Alaska, des Basenjis et des Chow-Chow. (15)(22)(52)(74)(89)(118)

Cependant, ce syndrome a été décrit chez un Berger Australien, un Berger Allemand, un Golden Retriever, un Shetland, un Setter Irlandais, un Saint-Bernard, un Teckel, un Fox terrier, un Fila Brésilien et un Beagle. (57)(68)(89)(102)

En 1987, *Cottrell et al* rapportent, pour la première fois en Angleterre, un cas de syndrome uvéodermatologique chez un Akita. A cette époque, cette race était encore très rare en Grande Bretagne, la majorité des animaux était donc importée. L'Akita malade était né en Angleterre mais était issu du croisement d'un frère et d'une sœur, provenant des Etats-Unis, où une prédisposition raciale avait déjà été mise en évidence.

Le faible patrimoine génétique et la consanguinité, présents, à l'époque, au Royaume-Uni, pourraient être responsables de l'expression de gènes récessifs, impliqués, dans l'émergence du syndrome uvéodermatologique. (22)

Angles et al, dans leur étude sur certains gènes DLA (dog leukocyte antigens) du complexe majeur d'histocompatibilité de type II, ont montré, pour la première fois, une augmentation significative de la présence de l'allèle DLA-DQA1*00201, chez des Akitas américains atteints du syndrome uvéodermatologique, par rapport à un échantillon d'individus sains. (4)

2. Influence du sexe et de l'âge

Le syndrome uvéodermatologique apparaît, le plus souvent, chez des chiens âgés de treize mois à treize ans. En fait, l'âge moyen d'apparition du syndrome uvéodermatologique est de 2,8 ans. Les jeunes adultes seraient donc plus souvent concernés, bien que, pour certains auteurs, l'âge ne serait pas un facteur prédisposant. (26)(89)

Contrairement à l'homme il n'existe pas de prédisposition de sexe.

II. Pathogénie du syndrome uvéodermatologique

L'origine exacte, du syndrome uvéodermatologique, chez le chien est inconnue. Cependant, face à la grande similitude de cette affection avec le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme, un mécanisme auto-immun est suspecté.

Différents éléments, cliniques et histologiques, sont en faveur d'un phénomène auto-immun, dirigé contre les mélanocytes ou certains de leurs constituants, comme la mélanine. En effet, la poliose, l'uvéite et la dépigmentation indiquent, indirectement, que la cible de cette maladie est le mélanocyte ou la mélanine. De même, à l'examen histopathologique,

différentes lésions corroborent cette thèse, comme la présence d'une incontinence pigmentaire cutanée, associée à un infiltrat cellulaire mixte contenant des histiocytes et des lymphocytes ou encore la séquestration de mélanocytes uvéaux par un infiltrat de cellules inflammatoires.

Carter et al dans leur étude immunohistochimique sur deux cas, ont trouvé que les lésions oculaires pouvaient refléter une inflammation granulomateuse, médiée par des lymphocytes T de type 2 tandis que les lésions cutanées étaient consécutives à une réponse de type 1.

Néanmoins, l'étude d'un plus grand nombre de biopsies, prélevées sur d'autres cas, est indispensable. (15)

Dans la littérature vétérinaire, de nombreux articles relatent l'absence d'anticorps tissulaires.

Murphy et al rapportent le cas d'un Akita souffrant d'une uvéite bilatérale et d'une dépigmentation cutanée. A l'aide d'un test ELISA utilisant une préparation standardisée de rétine bovine, les auteurs ont détecté, chez cet animal, des auto-anticorps circulants anti-rétine, dont le titre a suivi l'évolution de la maladie. Une relation entre les anticorps circulants et les signes cliniques de la maladie a donc été observée. Cependant, la nature de cette relation n'a pas été identifiée. De plus, dans un article plus ancien, des auto-anticorps anti-rétine ont été observés chez la majorité des animaux souffrant d'une maladie oculaire. Les auto-anticorps anti-rétine présents durant le syndrome uvéodermatologique, pourraient être secondaire à l'uvéite, qui aurait causé le passage, vers la circulation sanguine, d'antigènes habituellement séquestrés par la barrière hémato-rétinienne (84)

Chez l'homme, différentes observations expérimentales ont montré que des peptides, dérivés des protéines de la famille des tyrosinases, pouvaient être les cibles de la réaction inflammatoire auto-immune.

Les lymphocytes, de personnes atteintes du syndrome de VKH, prolifèrent, de manière très importante, lorsqu'ils sont cultivés en présence de ces peptides. De même, l'immunisation, de rats pigmentés, par ces peptides entraîne des modifications, oculaires et extra-oculaires, identiques à celles retrouvées dans le syndrome de VKH.

Suite à ces observations, *Yamaki et al* ont décidé d'extrapoler ces données au chien et ont suggéré que, si le syndrome uvéodermatologique était identique au syndrome de VKH de l'homme, on devrait pouvoir induire expérimentalement la maladie chez le chien. Ils ont alors immunisé deux Akitas avec des peptides qui étaient représentatifs de la totalité de la protéine TRP1 humaine. Les deux Akitas immunisés ont, alors, développé une maladie identique au syndrome uvéodermatologique naturel, tant au niveau clinique qu'histopathologique. (126)

Le syndrome uvéodermatologique serait, donc, une maladie auto-immune, à médiation vraisemblablement cellulaire, dirigée contre les mélanocytes et certains de leurs antigènes comme TRP1.

Actuellement le chien pourrait constituer un modèle animal d'étude du syndrome de VKH de l'homme. (127)

III. Etude clinique du syndrome uvéodermatologique

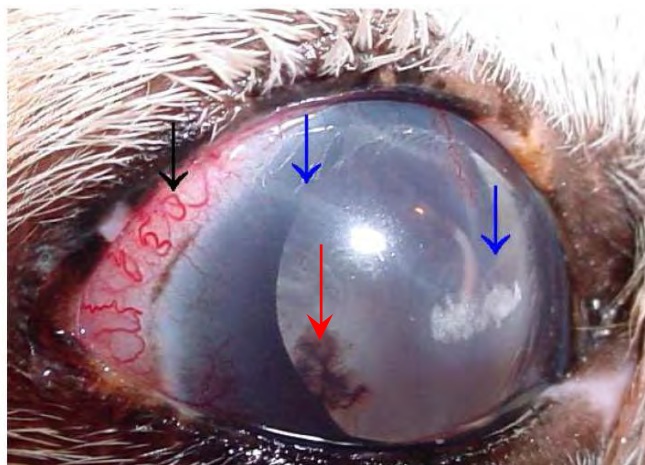
Le syndrome uvéodermatologique, comme son nom l'indique est caractérisé par des symptômes et des lésions oculaires et cutanées. Les symptômes nerveux, classiquement décrits chez l'homme, sont rarement retrouvés chez le chien. Seules quelques publications relatent l'existence d'anomalies neurologiques concomitantes à un syndrome uvéodermatologique. Aucune altération de l'audition n'a été rapportée et n'a d'ailleurs jamais été recherchée.

Nous étudierons, successivement, les différents symptômes oculaires, cutanés et neurologiques, ainsi que les complications rencontrées au cours du syndrome uvéodermatologique.

A. Les symptômes oculaires (12)(52)(81)(89)(102)(130)

Les symptômes oculaires apparaissent, généralement, les premiers et sont comparables à ceux observés chez l'homme. Ils concernent l'uvéite antérieure ou postérieure. En général, on observe une uvéite antérieure bilatérale se manifestant par des signes non spécifiques tels qu'une photophobie, un blépharospasme, une hyperhémie conjonctivale... et par des signes plus spécifiques tels qu'un : œdème cornéen, un effet Tyndall positif (fibrine et sang dans la chambre antérieure), un myosis ainsi qu'une congestion et un œdème de l'iris. (Photo9)

Photo 9 : Œil d'un Akita malade avec congestion des vaisseaux de la sclère (flèche noire), dilatation pupillaire et kératite (flèche bleue), et, synéchies antérieures (flèche rouge). (26)



Plus rarement, les signes oculaires se manifestent par une panuvéite bilatérale associée à une chorioretinite focale, ou par un décollement rétinien exsudatif bulleux ou total. Certains chiens peuvent, même, avoir des décollements rétiens sans uvéite antérieure. Le fond d'œil est souvent difficile à observer. Malgré ces signes, le test de Schirmer est normal.

Une dépigmentation, progressive, de la rétine et de l'iris, peut apparaître, même si le traitement semble efficace.

Les symptômes oculaires évoluent, fréquemment, par poussées inflammatoires avec aggravation progressive, d'où la nécessité d'examen ophtalmologiques fréquents chez les chiens malades.

B. Les symptômes cutanés (26)(28)(30)(49)(57)(77)(130)

Les symptômes cutanés surviennent de quelques jours à plusieurs mois, voire plusieurs années, après les symptômes oculaires.

Les lésions cutanées peuvent être généralisées ou localisées à la face. Il s'agit d'une dépigmentation progressive, symétrique et bilatérale des jonctions cutané-muqueuses de la face, c'est-à-dire la truffe (Photo 10), les lèvres, les bordures palpébrales inférieures et supérieures et la région périoculaire.

Photo 10: Vue de face de la truffe d'un Akita malade avec dépigmentation, croûtes et érosions (Cliché D. Pin - Unité de dermatologie E.N.V.L)



Le scrotum (Photo 11), le prépuce, la vulve, l'anus et la cavité buccale (gencives, palais dur) et les coussinets plantaires peuvent également être concernés. Une dépigmentation généralisée a été décrite dans quelques cas (cas d'*Herrera et al* par exemple).

Photo 11: Dépigmentation et croûtes sur le scrotum du même Akita que la photo 10 (Cliché D. Pin - Unité de dermatologie E.N.V.L).



Une poliose est souvent associée ; l'alopecie semble beaucoup moins fréquente que chez l'homme.

Ces symptômes sont, en général, modérés et restreints à quelques zones dépigmentées, bien délimitées, et, parfois associés à un érythème et à un squamosis discret.

Alors que, chez l'homme, les lésions cutanées restent stables, chez le chien il y a fréquemment apparition d'érosions et d'ulcères plus ou moins croûteux. Selon certains auteurs cette aggravation pourrait être liée à une exposition aux rayonnements solaires.

Les coussinets plantaires peuvent s'épaissir, se fissurer et s'ulcérer. Chez un chien, une onychomadèse a été rapportée.

Les lésions cutanées ne sont pas ou peu prurigineuses.

Bien qu'une lymphadénopathie soit fréquente, l'état général est rarement affecté.

L'atteinte cutanée est de meilleur pronostic que l'atteinte oculaire. La seule gêne occasionnée est esthétique. De plus, les symptômes peuvent rétrocéder après traitement.

C. Les « symptômes nerveux »

L'existence d'anomalies neurologiques, lors de syndrome uvéodermatologique, n'est relatée que dans quelques articles. En général, l'examen neurologique, l'analyse du liquide céphalo-rachidien et l'examen post-mortem, sont normaux. (81)

En 1987, *Cottrell et al* rapportent un syndrome uvéodermatologique chez un Akita Japonais qui, avant même l'apparition des lésions oculaires et cutanées, avait présenté une modification de comportement et une inclinaison marquée de la tête, sans anomalie visible à l'examen otoscopique. Malheureusement, l'autopsie n'a pas été autorisée. (22)

De même, en 2000, *Denerolle et al*, présente le cas d'un Husky de Sibérie atteint du syndrome uvéodermatologique, ne présentant aucun signe nerveux apparent mais dont l'examen histopathologique de l'encéphale et des méninges, prélevés après autopsie, étaient en faveur d'une méningite subaiguë. Les troubles nerveux avaient été suffisamment discrets et étaient, sans doute, passés inaperçus dans ce cas. (30)

Les troubles nerveux associés au syndrome uvéodermatologique sont donc rares voire absents.

Trois hypothèses peuvent être envisagées (37):

- 1) Les méninges sont pauvres en mélanine chez le chien et ne seraient l'objet que d'une atteinte modérée avec des signes cliniques frustrés ou absents.
- 2) Les méninges sont effectivement concernées par la maladie, mais la grande majorité des symptômes étant difficiles à diagnostiquer chez le chien, la phase nerveuse passerait inaperçue.
- 3) La phase méningo-encéphalitique de la maladie est, effectivement, absente chez le chien et les troubles nerveux, observés chez quelques cas, seraient le fruit du hasard et auraient été associés à tort à la maladie.

D. Les complications

Si une thérapeutique n'est pas rapidement instaurée des complications apparaissent. Les complications, chez le chien, sont semblables à celles retrouvées chez l'homme, à savoir : des synéchies, une mélanose de l'iris, une séclusion pupillaire, une cataracte, un glaucome secondaire avec buphtalmie, voire une cécité. (12)(26)(63)(130)

Les lésions oculaires sont, donc, de mauvais pronostic et les rechutes fréquentes.

IV. Diagnostic du syndrome uvéodermatologique

Le diagnostic du syndrome uvéodermatologique, repose, essentiellement, sur les commémoratifs, l'anamnèse, l'examen clinique complet, associant un bilan ophtalmologique et dermatologique et les résultats histopathologiques de biopsies cutanées ou oculaires.

A. Diagnostic clinique

Chez le chien, il n'existe pas de critères diagnostiques, clairement établis, comme chez l'homme.

Lorsque seuls les symptômes oculaires sont présents, différentes hypothèses diagnostiques peuvent être envisagées, mais l'existence simultanée de symptômes oculaires (uvéite ou panuvéite bilatérale) et cutanés (dépigmentation d'allure vitiligineuse, poliose et alopecie) chez des chiens de races prédisposées, Akita Inu ou Husky de Sibérie par exemple, est fortement évocatrice d'un syndrome uvéodermatologique.

B. Diagnostic différentiel

Les hypothèses diagnostiques varient en fonction de l'avancement de la maladie. Ainsi, lorsque seule la phase oculaire est présente, les différentes causes d'uvéite ou de panuvéite bilatérales à envisager sont (52)(77)(102) :

- infection systémique fongique, bactérienne (leptospirose...), virale (hépatite de Rubarth, maladie de Carré) ou parasitaire (leishmaniose, toxoplasmose)
- uvéite à médiation immunitaire dont une uvéite phacolytique.
- néoplasie
- uvéite idiopathique
- traumatisme oculaire, mais celui-ci est rarement responsable d'une atteinte bilatérale.

Le diagnostic différentiel dermatologique inclut des dermatoses à médiation immune comme :

- le pemphigus vulgaire,
- la pemphigoïde bulleuse,
- le lupus érythémateux systémique (LES)
- la dermatomyosite.

Le diagnostic différentiel dermatologique inclut, également, d'autres hypomélanoses, génétiques ou acquises, vitiligo, syndrome de Waardenburg-Klein, hypomélanose chimique, ainsi que la leishmaniose et un processus tumoral, le lymphome cutané épithéliotrope. (52)(77)(102)

Un dosage des anticorps anti-nucléaires ou ACAN, support biologique du diagnostic du LES, des sérologies leishmaniose et leptospirose devront, par conséquent, être envisagés face à un tel tableau clinique.

C. Diagnostic histopathologique

Le diagnostic histopathologique est déterminant dans le cas du syndrome uvéodermatologique.

1. Choix du site de biopsie.

Des biopsies cutanées ou des échantillons oculaires, récoltés après éviscération du globe oculaire, sont nécessaires.

Les biopsies cutanées devront être nombreuses et réalisées au niveau des zones dépigmentées, érythémateuses ou squameuses les plus récentes. (77)

Comme pour toute biopsie les lésions remaniées sont à proscrire.

2. Examen histopathologique des lésions cutanées (12) (15)(49)(77)(118)

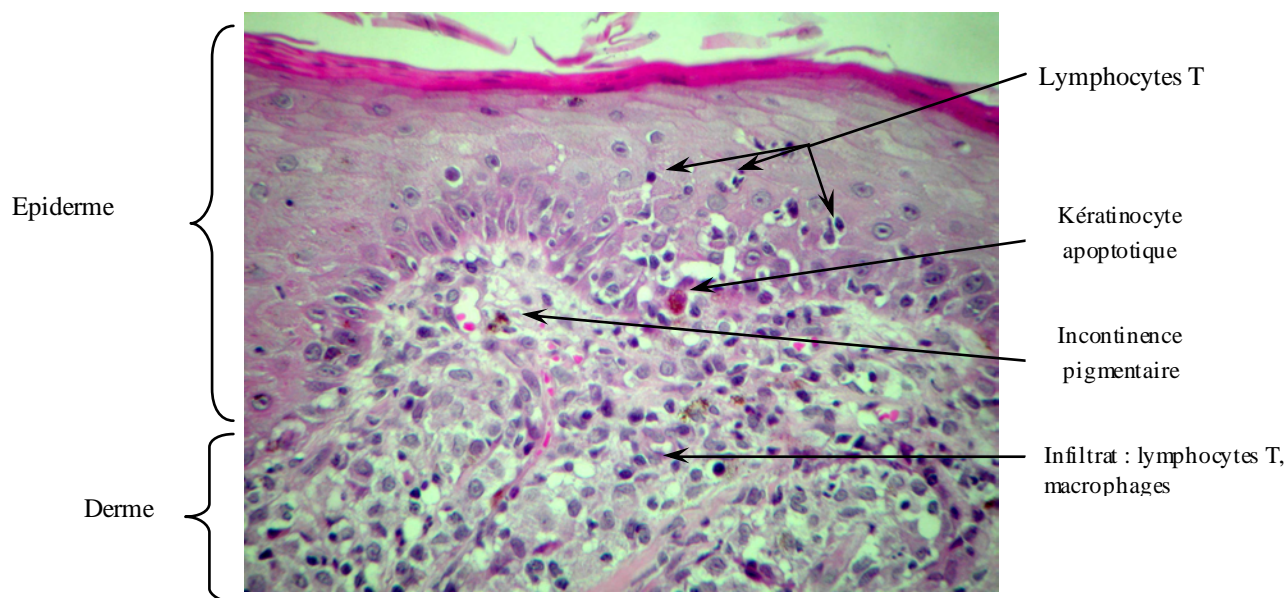
Les lésions histologiques, retrouvées chez le chien, sont comparables à celle retrouvées chez l'homme.

Les lésions récentes sont une dermatite lichénoïde d'interface, soulignant l'épiderme, mais sans masquer les cellules basales. L'infiltrat inflammatoire est, majoritairement, composé de grands histiocytes ainsi que de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules géantes.

Une incontinence pigmentaire souvent très marquée est présente et elle est, en général, associée à la présence de macrophages contenant de la mélanine, appelés mélanophages. (Photo12)

L'infiltrat dermique lichénoïde peut se prolonger par des infiltrats périannexiels d'aspect granulomateux.

Photo 12: Coupe histologique d'une biopsie cutanée d'un chien atteint du syndrome uvéodermatologique. (Cliché D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L).



Cartel et al, dans leur étude immunohistochimique, effectuée sur des biopsies cutanées de deux Akitas japonais atteints du syndrome uvéodermatologique, ont trouvé que l'infiltrat inflammatoire était constitué majoritairement de lymphocytes T et de macrophages (immunité de type1 Th1)

Une acanthose épidermique et une spongiose diffuse sont possibles en particulier au niveau des lésions érosives.

Le diagnostic histopathologique différentiel n'est pas toujours facile à faire avec le lupus. Toutefois, lors de lupus, l'infiltrat lichénoïde n'est pas à dominance histiocytaire mais lymphocytaire.

3. Examen histopathologique des tissus oculaires (15) (49) (74)(118)(126)

Les lésions du tractus uvéal sont du même type que les lésions cutanées.

On observe une inflammation périvasculaire de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde. L'infiltrat, souvent granuleux chez l'homme, l'est rarement chez le chien. La population cellulaire inflammatoire est, essentiellement, mononucléée et comprend des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes.

La microscopie électronique démontre la présence massive de macrophages gorgés de mélanosomes. Les décollements réiniens locaux ou diffus, la destruction de l'épithélium pigmentaire, la néovascularisation sous-réinienne, sont consécutifs aux lésions de chorioretinite rencontrées. Dans les cas les plus graves, il peut y avoir une destruction totale de la choroïde et de la rétine.

Il est important de souligner que les couches suprachoroïdiennes et la lame vasculaire de la choroïde contiennent de nombreux mélanocytes, riches en mélanine. En outre, la couche externe de la rétine, l'épithélium pigmentaire, possède de la fuchsine de Kühne, structure moléculaire très proche de la mélanine. La localisation de ces molécules cibles peut donc expliquer la destruction sélective des structures oculaires.

Le vitré peut contenir des érythrocytes et quelques corps hyalins. Des lésions de dégénérescence du nerf optique peuvent être observées mais elles pourraient être consécutives à une augmentation de pression intraoculaire, plutôt qu'au processus inflammatoire lui-même.

Lors d'uvéite antérieure, la chambre antérieure est le plus souvent remplie de débris protéiques et de lymphocytes.

Cartel et al dans leur étude immunohistochimique, ont trouvé que l'infiltrat était majoritairement constitué de lymphocytes B et de macrophages.

Dans tous les cas, les lésions histopathologiques doivent toujours être confrontées à la clinique.

V. Prise en charge thérapeutique et pronostic du syndrome uvéodermatologique

Le traitement du syndrome uvéodermatologique doit être instauré le plus rapidement possible. Comme chez l'homme, une corticothérapie massive et précoce doit être mise en place. Dans certains cas réfractaires, le recours à d'autres catégories d'immunosuppresseurs sera nécessaire.

A. Corticothérapie

1. Molécules utilisées et posologie (Tableau XVI)

Une corticothérapie, par voie orale à base de prednisone ou de prednisolone, bien tolérée chez le chien, doit être systématiquement prescrite à une posologie de 1 à 4mg/kg/jour, en deux prises quotidiennes, pendant, au moins, 2 à 3 semaines. Un sevrage progressif sera, ensuite, effectué sur plusieurs semaines (dose dégressive et administration à jours alternés) dès que les lésions oculaires et cutanées auront disparu. (52)(81)(130) Cependant les rechutes sont fréquentes, dès que le traitement est stoppé, mais aussi quand la posologie est diminuée

D'autres glucocorticoïdes, comme la triamcinolone ou la dexaméthasone, pourront être employés dans certains cas réfractaires. (77)

Dénomination commune	Nom déposé	Durée d'action	Posologie préconisée, particularités.
Méthylprednisolone	Solu-Médrol®, Oro-Médrol®	12 à 36h	2 à 4 mg/kg/jour IV
Prednisone	Cortancyl®	12 à 36h	1 à 4 mg/kg/jour, PO puis tous les 2 jours ou sevrage progressif
Prednisolone	Mégasolone®, Microsolone®, Oropred®, Prednitex®, Oropred®, Solupred® ...	12 à 36h.	1 à 4 mg/kg/jour PO jusqu'à rémission des symptômes puis tous les deux jours ou sevrage progressif
Dexaméthasone	Cortaméthasone®, Biométhasone®, Dexadreson®, Dexamédium®, Voren®, Dexazone®, Dexoral®	35 à 54h.	0,2mg/kg/jour par voie IV ou 0,3mg/kg/jour en IM ou PO en induction

Tableau XVI:Principaux glucocorticoïdes utilisés comme immunosuppresseurs en médecine vétérinaires. D'après (19)

Afin de favoriser la régression de l'uvéïte, l'emploi de corticoïdes par voie topique (collyre ou pommade) (Tableau XVII), ou par voie sous conjonctivale associé à une thérapeutique locale mydriatique et cycloplégique sera recommandé. (52)(81)

L'instillation de collyre se fera toutes les 4 heures, si possible.

L'injection sous conjonctivale est une voie d'administration très intéressante en ophtalmologie vétérinaire. Elle peut être pratiquée, soit sous la conjonctive (sauf palpébrale car très douloureuse), soit sous la capsule de Tenon à l'aide d'une aiguille fine (16x5/10). On se limitera à 0,3 mL par injection. Les produits retards comme l'acétate de méthylprednisolone (Dépo-Médrol®) permettent une diffusion sur 3 à 4 semaines. (11)

Noms déposés	Principes actifs	Propriétés	Présentations
Béta-Septigen® GALENA collyre	Bétaméthasone + Gentamicine + EDTA	AB + AIS	Collyre
Fradexam®	Dexaméthasone + Framycétine	AB + AIS	Collyre et pommade
Fludroxyl®	Néomycine + Sulfacétamide + Fludrocortisone	AB + AIS	Pommade
Néo-hydrops®	Néomycine + Hydrocortisone	AB + AIS	Collyre
Néomycine hydrocortisone ®	Néomycine + Hydrocortisone + Tétracaïne	AB + AIS + Anesthésique local	Pommade
Panolog® capsules	Néomycine + Thiostrepton + Triamcinolone	AB + AIS	Capsules
Tiacil®	Dexaméthasone + Gentamicine + EDTA + T.H.A.M	AB + AIS + Anticollagénase	Collyre

AB : Antibiotique AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

Tableau XVII : Principaux collyres vétérinaires à base de corticoïdes. (11)

2. Contre indications et effets secondaires (11)(88)

Les contre indications à l'emploi des corticoïdes sont :

- Par voie générale : l'existence de maladies virales, parasitaires ou fongiques (teignes...), d'une gestation avancée, des lésions rénales, d'un diabète et d'ulcères gastro-intestinaux évolutifs.
- Par voie locale : ulcère cornéen et infections virale ou mycosique.

Les effets secondaires indésirables sont :

- un hypercorticisme iatrogène possible lors d'utilisation prolongée à forte dose.
- des troubles digestifs
- des troubles vasculaires
- une aggravation des maladies infectieuses et parasitaires.
- des perturbations métaboliques (hypertension, œdème, faiblesses musculaires, alkalose hyperkaliémique, aggravation des diabètes, ostéoporose)

B. Les agents cytotoxiques et cytostatiques

Comme pour le syndrome de VKH, la corticothérapie seule, chez certains chiens, ne permet pas de contrôler ou de juguler l'affection.

L'association des corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide ou la ciclosporine, permet d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie voire une bonne rémission.

1. L'Azathioprine

Comme indiqué dans la Partie 2, l'azathioprine (Imurel ®) inhibe la synthèse des molécules d'ADN et d'ARN.

Chez le chien la posologie recommandée est initialement de 2mg/kg/jour ou 50mg/m²/jour, pour être ensuite maintenue, si nécessaire, à jours alternés et à posologie diminuée de moitié ou au quart. L'utilisation de l'azathioprine peut permettre une diminution des doses de corticoïdes. Chez certains patients, il est même possible d'arrêter complètement la corticothérapie et de se contenter de l'administration de l'azathioprine.

L'ajustement individuel des doses est rendu nécessaire par les risques d'effets secondaires indésirables, imprévisibles mais relativement peu fréquents. Ces effets interviennent dans les premières semaines du traitement. Chez le chien, comme chez l'homme, le risque de leucopénie est lié à une diminution de l'activité de la thiopurine méthyltransférase, enzyme impliquée dans la dégradation de la 6-mercaptopurine. (19)

Ainsi les principaux effets secondaires indésirables sont une neutropénie et une thrombopénie, voire une pancytopénie consécutive à une aplasie médullaire. On déplore, également, une hépatotoxicité et des troubles gastro-intestinaux (anorexie, vomissements, diarrhée). (19)

En raison de la toxicité médullaire, des hémogrammes complets (comprenant la numération plaquettaire) devront être effectués, régulièrement, au cours du traitement, un par semaine environ. (11)

Cette molécule doit être utilisée avec précautions chez certaines races (Colley, Shetland). (52)

2. Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan®) peut également être utilisé en tant qu'immunosuppresseur dans le traitement du syndrome uvéodermatologique. Il peut être employé seul ou en association à des corticoïdes.

La posologie, habituellement utilisée, est de 1 à 2mg/kg/jour ou 50mg/m²/jour *per os*, 4 jours sur 7 ou à jours alternés pendant 1 à 4 semaines (maximum de 4 à 5 mois). Les comprimés ne devant pas être partagés en raison des risques toxiques pour le manipulateur, on peut calculer la dose sur la base de 175mg/m²/semaine et répartir les comprimés dans la semaine.

Les effets secondaires sont semblables à ceux retrouvés chez l'homme, à savoir (76)(105):

- Une diminution de la fonction hématopoïétique notamment une leucopénie, avec un nadir à J7 en moyenne (J5 à J14) et une récupération sur 2 semaines.
- Une cystite hémorragique qui atteint 30% des chiens traités par le cyclophosphamide pendant une durée supérieure à deux mois. Elle serait due à l'un des métabolites du cyclophosphamide, l'acroléine. Elle rétrocede à l'arrêt du traitement. Elle peut être minimisée par l'administration du cyclophosphamide le matin et par une prise abondante d'eau. L'administration conjointe de corticoïdes constitue, également, une mesure préventive grâce à la polyurie engendrée. La cystite hémorragique peut être suivie d'une fibrose ou d'un carcinome transitionnel de la vessie lors d'administrations répétées.
- Une toxicité digestive non spécifique (diarrhée, vomissements) corrigée par un traitement symptomatique.
- Un blocage du cycle folliculaire et une chute de poils, surtout chez les races à poils laineux.

Certaines précautions d'emploi sont à respecter lors d'utilisation du cyclophosphamide chez le chien, à savoir (76) :

- 1) le port de gants (en latex si possible), de lunettes et d'une blouse à manches longues.
- 2) une surveillance des fonctions hématologiques, hépatiques et urinaires avant et pendant le traitement.
- 3) l'arrêt du traitement, en cas de cystite hémorragique, et prescription d'anti-inflammatoires.
- 4) utilisation déconseillée, chez les animaux présentant une infection, en raison des risques liés à l'immunosuppression et à la leucopénie.
- 5) prendre les précautions d'usage pour l'élimination des déchets.

3. La ciclosporine ou cyclosporine A

Comme indiquée dans la partie 2, la ciclosporine est un immunomodulateur sélectif qui agit sur les seuls lymphocytes T, en inhibant leur activation et la synthèse de nombreuses cytokines (lymphokines, interleukines 2).

La ciclosporine est bien connue dans ses indications ophtalmologiques, sous forme de collyre (Optimmune®). Le coût élevé des formes orales (Sandimmun®, Néoral® et Atopica®) et l'accès à la forme parentérale (Sandimmun®) sont les principaux facteurs limitant l'utilisation de la ciclosporine en médecine vétérinaire. (19)

Selon la formulation, l'absorption intestinale n'est pas la même ce qui explique les différentes posologies que l'on peut retrouver.

Ainsi, chez le chien, dans le cas de Sandimmun®, la dose recommandée, pour les maladies auto-immunes, est de 10 à 25mg/kg/j alors que le Néoral® et la spécialité vétérinaire Atopica®, formes microémulsionnées, permettent une administration moindre de 5 à 10mg/kg/jour pour le traitement de l'atopie. (19)

Ces doses doivent permettre d'obtenir une concentration sanguine active, non toxique, dont le niveau est évalué à 500ng/mL chez le chien, la mesure s'effectuant 12 heures après, juste avant la suivante.

Les principaux effets secondaires, décrits chez le chien, sont une hypertrophie gingivale, des gingivites non spécifiques et des troubles gastro-intestinaux. La néphrotoxicité et l'hépatotoxicité, rencontrées chez l'homme, ne sont pas décrites chez le chien. (19)(40)

C. Traitements adjuvants

1. L'atropine

L'atropine est un parasympatholytique qui a des propriétés mydriatiques (dilatation de la pupille) et cycloplégiques (mise au repos du muscle ciliaire).

Le but de l'atropine est double : soulager la douleur en levant le spasme du muscle ciliaire et éviter la formation des synéchies en dilatant la pupille.

L'atropine sera utilisée, 2 à 4 fois par jour, jusqu'à obtention d'une mydriase complète.

Sur un œil normal, l'atropine a une action prolongée de plus de 24h à 5 jours chez certains chiens. Ce d'autant plus, qu'elle se lie au pigment irien, ce qui induit un effet de stockage. Lors d'inflammation, cette durée d'action étant considérablement réduite, 2 instillations par jour sont nécessaires pour maintenir la mydriase. (11)(116)

Un suivi régulier de la pression intra-oculaire est obligatoire car la présence d'un glaucome est une contre indication absolue à l'utilisation de l'atropine. En effet, la mydriase est responsable d'une fermeture de l'angle irido-cornéen et, par conséquent, d'une absence de drainage de l'humeur aqueuse.

Certains effets secondaires, tels qu'une photophobie ou une sécheresse oculaire, pourront être observés. (11)

2. Traitement du glaucome secondaire

Le glaucome correspond à une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) qui dépasse les 20mmHg chez le chien.

Cette hypertension, si elle n'est pas contrôlée rapidement, est responsable de nombreuses lésions des structures oculaires et risque de conduire à une cécité.

En cas de glaucome, un traitement rapide et intensif doit être mis en place.

Celui-ci consiste en :

- 1) la perfusion intra-veineuse, sur 30 minutes, de mannitol (diurétique osmotique) à 10 ou 20 %, à la posologie de 1 à 2 g/kg. L'animal ne doit pas être abreuvé pendant et dans l'heure qui suit la perfusion. Le mannitol est déconseillé en cas d'insuffisances cardiaque et rénale.
- 2) l'injection simultanée d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique comme l'acétazolamide (Diamox®) à la posologie de 7 à 10 mg/kg IV. Puis un relais *per os* sera effectué (10 mg/kg/jour en 2 à 3 prises quotidiennes). Il est déconseillé, en cas d'insuffisances rénale et hépatique.
- 3) lorsque l'abaissement de la PIO est obtenu, l'emploi de myotique comme la pilocarpine à 1 ou 2% favorise le drainage de l'humeur aqueuse. En cas d'uvéite sévère, son emploi est à proscrire.
- 4) le latanoprost (Xalatan®) est efficace chez le chien dans un bon nombre de cas. Il est également à proscrire en cas d'uvéite

En relais du traitement d'urgence, on peut utiliser l'association topique de Timolol (Timoptol 0,5%®, un bêta-bloquant qui inhibe la sécrétion d'humeur aqueuse) et de Dorzolamide (Trusopt®, inhibiteur de l'anhydrase carbonique) à raison de 5 instillations par jour.

3. L'association tétracycline/niacinamide (120)

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique, à large spectre, agissant sur des bactéries Gram + ou Gram -. Chez l'homme, elle peut induire, à des concentrations thérapeutiques, une suppression du chimiotactisme et de la phagocytose des leucocytes, ou encore, une diminution de la prolifération des lymphocytes.

Le niacinamide (ou nicotinamide) peut empêcher la dégranulation des mastocytes dans des tissus sensibilisés de cobaye et inhiber l'adénosine-3':5'-cyclophosphate phosphodiesterase.

L'inhibition de l'adénosine-3':5'-cyclophosphate phosphodiesterase empêche la libération de protéases par les leucocytes.

White et al ont traité 31 chiens, atteints d'une dermatose auto-immune (Lupus érythémateux discoïde, pemphigus foliacé, pemphigus érythémateux ou pemphigus bulleux), avec l'association tétracycline/ niacinamide. De bons résultats ont été obtenus, surtout, dans le traitement du lupus érythémateux discoïde.

Aucune publication ne relate, actuellement, l'utilisation de l'association tétracycline /niacinamide dans le traitement du syndrome uvéodermatologique, mais son utilisation mériterait d'être envisagée, surtout, dans le traitement des lésions cutanées compte tenu des faibles effets secondaires de cette association.

D. Pronostic.

Le syndrome uvéodermatologique doit toujours être considéré comme une maladie grave. Si elle n'est pas traitée précocement et correctement, elle devient rapidement dramatique. De plus, même si elle est traitée et qu'elle semble s'améliorer (repigmentation cutanée), les lésions oculaires sont graves et irréversibles avec des rechutes fréquentes. Un équilibre entre traitement assez agressif et le contrôle des lésions doit être recherché durant toute la vie de l'animal.

La fréquence des rechutes et la sévérité des complications oculaires, souvent irréversibles obligent une collaboration étroite entre le vétérinaire et le propriétaire de l'animal.(52)(102)(52)(102)

Mais, une fois la cécité installée le traitement est illusoire.

Les cas où l'atteinte oculaire est très grave et qu'aucune récupération du globe oculaire n'est possible malgré le traitement, l'euthanasie est souvent envisagée. (Photo 13)

Photo 13 : Globe oculaire irrécupérable d'un Akita atteint du syndrome uvéodermatologique.(Akita de la photo 10) (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



VI. Présentation d'un cas clinique de syndrome uvéodermatologique chez un chien(89)

A. Commémoratifs

Roxy est un chien Berger Allemand mâle de 6 ans, non stérilisé. (Photo 14) Il est vermifugé deux fois par an avec l'association pyrantel-praziquantel (Drontal®) et est traité contre les ectoparasites une fois par an, au printemps. Ses derniers rappels datent de 3 ans (rappel CHPPiLR).

Photo 14: Roxy (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



Il vit en appartement, sans congénère et est nourri avec une alimentation mixte (aliment industriel sec ou humide et ration ménagère). De nombreux voyages dans le Midi sont rapportés par les propriétaires.

B. Anamnèse

Trois semaines, avant la consultation à l'E.N.V.L., il a été vu par son vétérinaire traitant pour un épiphora bilatéral et un prurit facial évoluant depuis 2 à 3 jours. L'état général du chien était bon. Une hyperhémie conjonctivale était visible. L'examen dermatologique montrait la présence d'une chéilite et d'un épaissement de la peau du scrotum, sans érythème.

Aucune amélioration n'a été observée après le traitement suivant :

- chlorure de benzalkonium et bleu de méthylène (Ocryl®)
- framycétine et dexaméthasone (Fradexam®)
- applications locales de prednisolone et de chloramphénicol (Cortanmycétine®) sur les babines et le scrotum.

C. Motif de consultation

Roxy est alors référé à l'E.N.V.L. pour un épiphora bilatéral, une chéilite et une dermatose du scrotum.

D. Examen clinique

L'état général est bon. La palpation abdominale et des nœuds lymphatiques ne révèle aucune anomalie.

Examen cardio-respiratoire :

L'examen de l'appareil cardiovasculaire met en évidence des muqueuses roses, un temps de remplissage capillaire inférieur à 2 secondes, une fréquence cardiaque de 100 batts/min avec un pouls fémoral bien frappé et concordant. La courbe et l'auscultation respiratoires ne montrent aucune anomalie.

Examen ophtalmologique :

La fonction visuelle est conservée : le comportement de l'animal en milieu inconnu et en lumière atténuée est normal. Le clignement à la menace est présent sur les deux yeux et les réflexes pupillaires, direct et consensuel, sont normaux.

Une dépilation et une dépigmentation des paupières, ainsi qu'une hyperhémie conjonctivale sont observées (Photo 15). Le test de Schirmer est de 19 mm à gauche et 20 mm à droite.

Photo 15 : Dépigmentation et dépilation des paupières. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



La cornée perd de sa transparence sur le bord latéral de l'œil gauche. Les iris, droit et gauche, ont un aspect irrégulier, boursoufflé et terne.

Un phénomène de Tyndall et un hyphéma modéré sont observés au sein de la chambre antérieure de l'œil droit.

Des synéchies antérieures entraînent un retard à la dilatation du cristallin.

A l'examen du fond d'œil, des lésions de chorioretinite sont visibles de façon bilatérale.

L'examen ophtalmologique permet donc de conclure à une dépilation et une dépigmentation des paupières associées à une uvéite, antérieure et postérieure, bilatérales.

Examen dermatologique :

L'examen dermatologique montre une dépigmentation, une dépilation, un érythème, des croûtes et des érosions sur les paupières, la truffe, le museau, les lèvres et le scrotum. (Photos 16 et 17)

**Photo 16: Vue de profil de la truffe avec dépigmentation, croûtes et érosions.
(Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)**

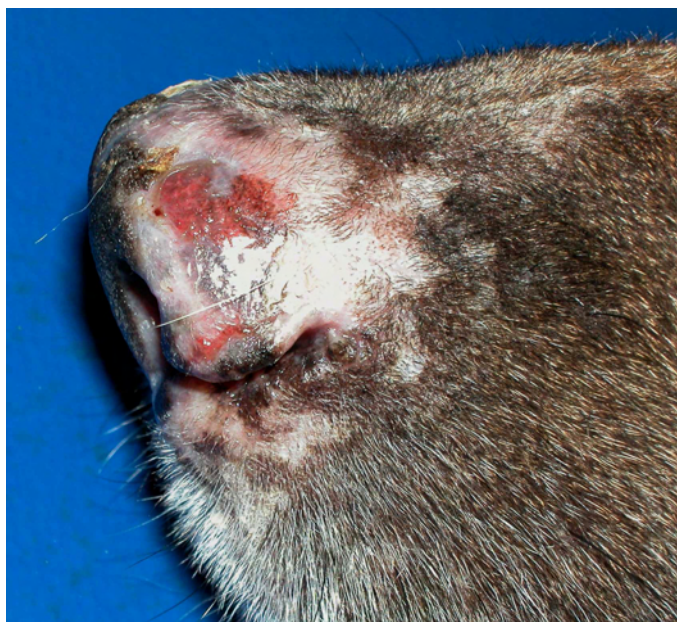
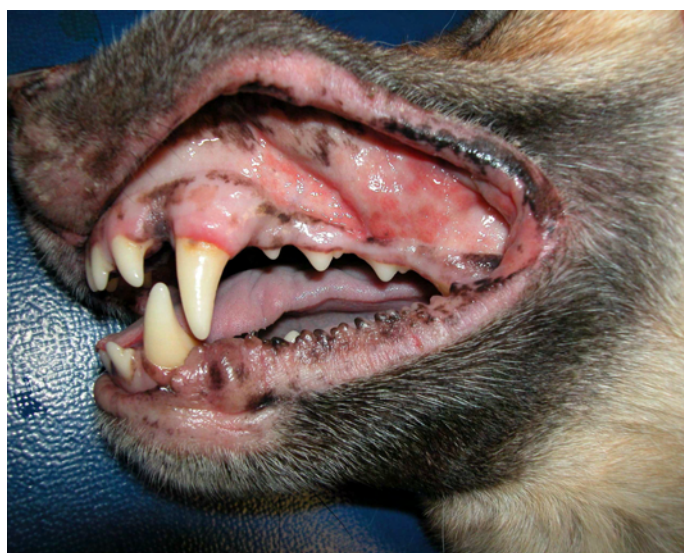


Photo 17: Chéilite. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



E. Hypothèses diagnostiques

Face à ce tableau clinique, associant des troubles oculaires (panuvéite bilatérale) et dermatologiques (chéilite, dermatose érythémato-croûteuse, avec dépigmentation de la face et du scrotum), les deux principales hypothèses diagnostiques sont les suivantes :

- syndrome uvéodermatologique.
- leishmaniose.

Cependant, même si la coexistence de lésions dermatologiques et oculaires est fortement évocatrice des deux affections précitées, le diagnostic différentiel, lors d'anomalies pigmentaires touchant de préférence la truffe doit inclure :

- le lupus cutané ;
- le lupus érythémateux systémique ;
- le pemphigus foliacé ;
- le pemphigus érythémateux ;
- le vitiligo.

De même, l'atteinte oculaire pourrait être due à de multiples causes.

F. Examens complémentaires

Examens sanguins :

La sérologie leishmaniose est négative.

Le dosage des AcAN est positif à un titre faible (1/64).

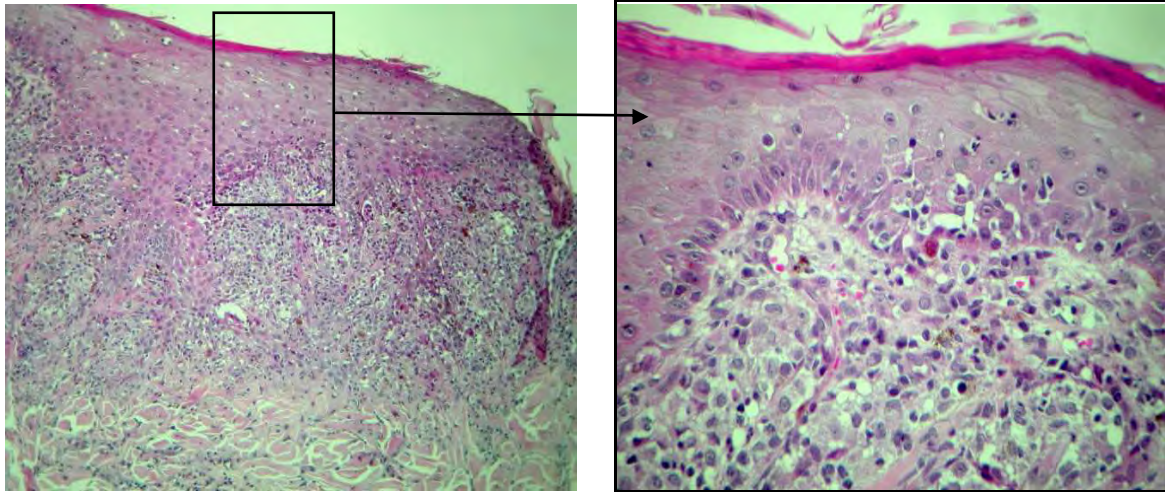
Examen histopathologique :

L'examen histopathologique des biopsies cutanées montre une dermite d'interface nette, avec dégénérescence vacuolaire, des cellules de la couche basale, et la présence d'assez nombreux corps colloïdes.

Au sein de l'épiderme, la quantité de mélanine semble diminuée. Une exocytose de lymphocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles est présente.

Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat en bande sous-épidermique, allant jusqu'au contact de l'épiderme, voire obscurcissant la jonction dermo-épidermique par endroits. (Photo 18)

Photo 18 : Coupe histologique de deux biopsies cutanées. (Photos D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)*



* Voir légende photo 12

Cet infiltrat est composé majoritairement de lymphocytes et de macrophages, dont un certain nombre contient des pigments mélaniques, ainsi que de quelques polynucléaires neutrophiles et de plasmocytes. Des formations nodulaires granulomateuses sont visibles, par endroits, au contact des annexes.

G. Diagnostic

Au vue du tableau clinique et des résultats de l'examen histopathologique, on peut conclure que Roxy est atteint du syndrome uvéodermatologique.

H. Traitement

Un traitement à base de prednisone (Cortancyl®) à 2mg/kg/j, en deux prises quotidiennes, par voie orale, est alors instauré. Les troubles oculaires sont traités avec du Maxidrol® (dexaméthasone, néomycine, polymixine B) et de l'Atropine® collyre (atropine sulfate). Des instillations sont réalisées dans les deux yeux, deux à trois fois par jour. Afin d'éviter tout risque d'infection secondaire à la corticothérapie à dose immunosuppressive, une antibiothérapie à l'aide de l'association amoxicilline/ acide clavulanique (Synulox®) est instaurée.

I. Evolution

1. Après 15 jours de traitement

Lors d'une visite de contrôle, 15 jours après la mise en place du traitement, l'état général est bon.

Examen dermatologique :

Une nette amélioration des lésions cutanées est observée. Même si une dépigmentation et une dépilation modérées persistent, une repousse du poil est observée et l'érythème, les croûtes et les excoriations ne sont plus présents. (Photos 19 et 20)

Photo 19: Aspect de la truffe après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



Photo 20: Aspect des babines après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



Examen ophtalmologique :

Des synéchies postérieures sont observées. Des séquelles d'uvéite postérieure circonscrite sont visibles à l'examen du fond d'œil. Mais, dans l'ensemble, une stabilisation de l'uvéite antérieure et postérieure bilatérale s'installe. (Photo 21)

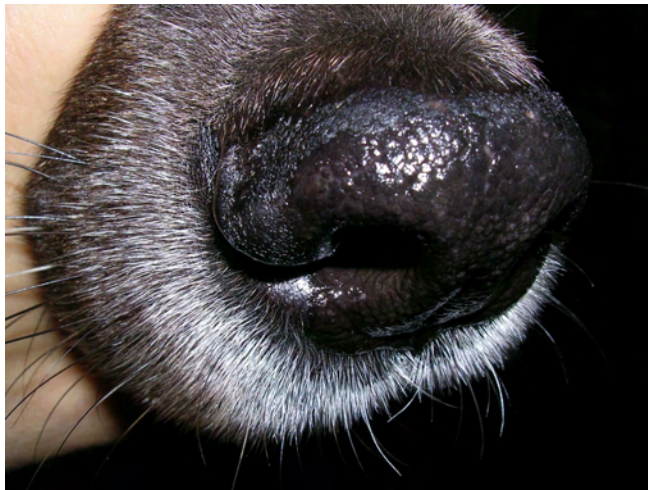
Photo 21: Lésions oculaires après 15 jours de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



2. Après 2 mois de traitement

Alors que le traitement est réduit à l'instillation des gouttes oculaires depuis 15 jours, une guérison complète des lésions est observée. (Photo 22)

Photo 22: Aspect de la truffe et des babines après 2 mois de traitement. (Photo D. Pin- Unité de dermatologie E.N.V.L.)



Malgré le traitement, au bout de deux ans Roxy est malheureusement devenu aveugle.

Ce cas clinique illustre l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique ophtalmologique et dermatologique, précoce et adaptée, des chiens atteints du syndrome uvéodermatologique. Elle permet le plus souvent d'améliorer le pronostic visuel, au moins, à court et à moyen termes, et de retarder la survenue de la cécité.

Conclusion

Le syndrome uvéodermatologique du chien est une maladie caractérisée par l'association de symptômes oculaires, uvéite voire panuvéite bilatérale, et de symptômes cutanés, hypopigmentation d'allure vitiligineuse, poliose et alopecie, qui surviennent préférentiellement chez les chiens de races japonaises et nordiques, en particulier Husky sibérien et Akita Inu

En raison des nombreuses similitudes cliniques et histopathologiques avec le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme, le chien pourrait constituer un modèle animal d'étude de cette maladie.

Comme chez l'homme, le mécanisme exact à l'origine de cette affection demeure incomplètement élucidé mais, selon la majorité des auteurs, il s'agirait d'une maladie auto-immune multi-organique dirigée contre les mélanocytes et certains de leurs antigènes spécifiques comme TRP1 (nom en toutes lettres).

Le diagnostic du syndrome uvéodermatologique se base sur les données cliniques mais surtout sur les résultats des examens histopathologiques.

Le traitement du syndrome uvéodermatologique fait appel aux glucocorticoïdes et aux immunosuppresseurs, comme l'azathioprine et le cyclophosphamide, très utiles dans les cas réfractaires à la corticothérapie. Le traitement doit, toujours, être le plus précoce et le plus complet possible afin d'obtenir un contrôle optimal de la maladie. En effet, en cas de traitements inadaptés ou tardifs, le pronostic visuel s'assombrit rapidement et dans les cas où les globes oculaires sont irrécupérables et l'état général altéré, l'euthanasie doit être envisagée.

Le but de ce travail a été de recueillir un maximum de données actuelles sur le syndrome uvéodermatologique afin d'éclairer le praticien sur les tenants et les aboutissants de cette affection, dont le pronostic est souvent désespéré. Le clinicien devra, donc, intégrer cette affection dans le diagnostic différentiel des uvéites bilatérales, surtout chez les chiens de races prédisposées, même en l'absence de signes cutanés.

Le Professeur responsable *Didier PIN*
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Le Président de la thèse

Professeur J.-D. GRANGE
Service d'Ophthalmologie
GROUPEMENT HOSPITALIER NORD
Hôpital de la Croix-Rousse
103, Grande Rue de la Croix-Rousse
69317 LYON Cedex 04

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 8 DEC. 2008

LE DIRECTEUR

Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY

Stéphane MARTINOT
Stéphane MARTINOT



Annexe 1 : Généralités sur les propriétés immunosuppressives des corticoïdes.

Considérés initialement comme des anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont d'authentiques immunosuppresseurs qui exercent la majorité de leurs effets par le biais de récepteurs intracytoplasmiques. Néanmoins, leur action anti-inflammatoire est souvent étroitement liée à leur activité immunosuppressive, si bien que la part de chacun de ces rôles est difficile à circonscrire (19)

D'avantage que l'effet lymphoablatif, la lymphopénie, résulte de l'altération de la circulation lymphocytaire (et plus généralement leucocytaire) qu'ils entraînent. L'accumulation des lymphocytes circulants dans le secteur lymphatique se traduit par une lymphopénie affectant préférentiellement les lymphocytes CD4+. D'autre part, une action fonctionnelle directe se traduit par une inhibition, au niveau transcriptionnel, de la production de lymphokines, en particulier l'interleukine 2 et l'interféron gamma, et, surtout, par l'inhibition de la sensibilité des lymphocytes et des macrophages aux lymphokines. Ainsi, les glucocorticoïdes affectent, de manière préférentielle, l'immunité cellulaire qui est beaucoup plus sensible que l'immunité humorale.

Par ailleurs, l'effet très puissant des glucocorticoïdes, sur les macrophages et les poly nucléaires, explique une grande partie de leur action anti-inflammatoire. (19)

Les corticoïdes maintiennent, également, l'intégrité des membranes cellulaires, inhibent la libération d'enzymes par les leucocytes, la phagocytose, réduisent le recrutement des cellules inflammatoires et des lymphocytes au niveau des tissus enflammés, diminuent la vasodilatation lors d'inflammation aiguë et réduisent la perméabilité capillaire. Enfin les corticoïdes vont diminuer la fabrication du complément et le dépôt des immuns complexes par baisse de leur passage à travers l'endothélium vasculaire et la membrane basale. (9)

Bibliographie

1. **ALAOUI F.Z., BENAMOUR S., EL KABLI H., AMRAOUI A.** (2006)
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. A propos de huit cas.
Rev. méd. Interne, 28, 250-254.
2. **ALHAIDARI Z., VON TSCHARNER C.** (1997)
Anatomie et physiologie du follicule pileux chez les carnivores domestiques.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp.32, 3, 181-194.
3. **AL-KHARASHI A.S., ALDIBHI H., AL-FRAYKH H., KANGAVE D., EL-ASRAR A.M.A.** (2007)
Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Int. Ophthalmol. 27, 201-210.
4. **ANGLES J.M., FAMULA T.R., PEDERSON N.C.** (2005)
Uveodermatologic (VKH-like) syndrome in American Akita dogs is associated with an increased frequency of DQA1*00201.
Tissue Antigens. 66, 656-665.
5. **AQUARON R.** (2000)
L'albinisme humain: aspects cliniques, génétiques, cellulaires, biochimiques et moléculaires.
Med.Trop .60, 331-341.
6. **BACH J.F., CHATENOD L.** (2002)
Immunologie. 4ème édition. Flammarion Médecine-Sciences, 369 p.
7. **BAHADORAN P., ORTONNE J.P., BALLOTI R.** (2002)
Que "trafiquent" les mélanosomes?
Med.Sci. 18, 205-209.
8. **BENEDITO E., JIMENEZ-CERVANTES C., PEREZ D., CUBILLANA J.D., SOLANO F., JIMENEZ-CERVANTES J., MEYER ZUM GOTTESBERGE A.M., LOZANO J.A., GARCIA-BORRON J.C.** (1997)
Melanin formation in the inner ear is catalyzed by a new tyrosine hydroxylase kinetically and structurally different from tyrosinase.
Biochim. biophys. acta.1336, 59-72.
9. **BENSIGNOR, E.** (1997)
Gestion thérapeutique des dermatoses auto-immunes.
Action Vet.1409, 10-15.
10. **BERTOLOTTO C., BUSCA R., BALLOTTI R., ORTONNE J.P.** (2001)
L'AMP cyclique est un régulateur de la pigmentation de la peau.
Méd. sci.17, 177-185.
11. **BOUHANNA L.** (2004)
Vade-mecum d'ophtalmologie vétérinaire. 2ème édition. Paris : Editions Méd'com, 240 p.

12. **BOURDIN M.** (1993)
Syndrome uvéo-cutané chez une chienne.
Action vet. 1246, 9-14.
13. **BURMESTER G.R., PEZZUTTO A., ULRICHS T., AICHER A.** (2005)
Atlas de poche d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies.
Flammarion médecines-sciences, Paris, 321 p.
14. **CARDOSO I.H., ZAJDENWEBER M.E., MUCCIOLI C., FIMAMOR L.P., BELFORT Jr R.** (2008)
Applicability of the 2001 revised diagnostic criteria in Brazilian Vogt-Koyanagi-Harada disease patients.
Arq. Bras. Oftalmol. 71, 1, 67-70.
15. **CARTER W.J., CRISPIN S.M., GOULD D.J., DAY M.J.** (2005)
An immunohistochemical study of uveodermatologic syndrome in two Japanese Akita dogs.
Vet. Ophthalmol.8, 1, 17-24.
16. **CASTIN G.E., HEARING V.J.** (2007)
Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress.
FASEB J. 21, 976-989.
17. **CESARINI J.P.**(1996)
Melanins and their possible roles through biological evolution.
Adv. Space. Res.18, 12, 35-40.
18. **CHABANNE L.** (2006)
Immunologie clinique du chien et du chat. Elsevier-Masson, Paris, 374 p.
19. **CHABANNE L.** (2003)
Traitements immunosuppresseurs. In Encyclopédie vétérinaire-Pharmacologie-Toxicologie, Paris, 1-9 p.
20. **CLERC B.** (1997)
Ophtalmologie vétérinaire. 2ème édition. Edition du point vétérinaire, Maisons-Alfort (Collection : Médecine vétérinaire), 664p.
21. **COSCAS G., COSCAS F., ZOURDANI A., SOUBRANE G.** (2004)
Tomographie par cohérence optique et DMLA = Optical coherent tomography and ARMD.
J. Fr. Ophthalmol. 27, 9, 3S7-3S30.
22. **COTTRELL B.D., BARNETT K.C.** (1987)
Harada's disease in the Japanese Akita.
J. small. Anim. Pract.28,517-521.
23. **CUNNINGHAM E.T.Jr, DEMETRIUS R., FRIEDEN I.J., EMERY H.M., IRVINE A.R., GOOD W.V.** (1995)
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 4 years old child.
Am.J. Ophthalmol.120, 5, 675-677.

24. **DAMICO F. M., CUNHA NETO E., GOLDBERG A. C., IWAI L. K., MARIN M.L., KALIL J., YAMAMOTO J. H** (2000)
HLA-DRB1*0405 and presentation of peptides derived from human melanocyte / melanon a proteins in Vogt-Koyanagi-Harada disease. In: Annual Meeting Investigative Ophthalmology & visual Science, Fort Lauderdale, Florida.
25. **DE GRACIANSKY P.** (1972)
Pathologie médicale. Volume 13. Dermatologie. Syphilis. Paris, Flammarion Medecine-Sciences, 155p.
26. **DE OLIVEIRA CALVANTI G.A.** (2003)
Sindrome uveodermatologica.
Mémoire d'obtention du grade de spécialiste en chirurgie des petits animaux. Université Fédérale de Lavras. 33p.
27. **DECOSNE C.** (1998)
Etude génétique du Bearded collie : anomalies héréditaires et déterminisme de la couleur de la robe.
Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 124 p.
28. **DECOUT M.** (2005)
Génodermatoses liées aux troubles de la pigmentation. Action Vét.1723, 18-21.
29. **DEL MARMOL V., BEERMANN F.** (1996)
Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation.
FEBS Lett. 381, 165-168.
30. **DENEROLLE P., TESSIER M., MOLON-NOBLOTS S.** (2000)
Lésions nerveuses chez un Siberian Husky atteint d'un syndrome uvéodermatologique.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp.35, 273-278.
31. **DENOYER A., LE LEZ M.L., ARSENE S., PISELLA P.J.** (2004)
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada: intérêt des bolus répétés de corticoïdes intra-veineux à haute dose. J. Fr. Ophthalmol. 27,4, 404-408.
32. **DUNN K.J., WILLIAMS B.O., LI Y., PAVAN W.J.** (2000)
Neural crest-directed gene transfer demonstrates Wnt1 role in melanocyte expansion and differentiation during mouse development.
PNAS. 97, 18, 10050-10055.
33. **DUPIN E., CALLONI G., REAL C., GONCALVES-TRENTIN A., LE DOUARIN N.M.** (2007)
Neural crest progenitors and stem cells.
C. R. Biol.330, 521-529.
34. **EUREL J.A., FRAPPIER B.L.** (2006)
Dellmann's Textbook of veterinary histology. 6th edition. Blackwell Publishing, Oxford. 405p.

35. **FARDEAU C., CHAU TRAN T.H., GHARBI B., CASSOUX N., BODAGHI B., LEHOANG P.** (2007)
Retinal fluorescein and indo cyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Int. Ophthalmol., 27, 163-172.
36. **FLAMENT J., POULIQUEN Y.** (2002)
Ophthalmologie: pathologie du système visuel. Masson, Paris, 358p.
37. **FONTENAY, E.** (2007)
Les hypopigmentations cutanées chez les carnivores domestiques.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 157 p.
38. **FOSTER R.E, KNIGHT C.D., LOWDER C.Y.** (2000)
Subfoveal choroidal neovascular membrane excision in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.
Retina.20, 547-549.
39. **FREEDBERG I. M., EISEN A.Z., WOLFF K., FITZPATRICK T.B. et Al** (1999)
Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol.1. McGraw-Hill, New York, 2408 p.
40. **GILGER B.C., ALLEN J.B.** (1998)
Cyclosporine A in veterinary ophthalmology.
*Vet. Ophthalmol.*1, 181-187.
41. **GIRARDOT M.** (2005)
Génétique moléculaire de la coloration: Découverte d'un allèle Abr du gène Agouti responsable de la brinqueure de la race bovine Normande.
Thèse de Doctorat universitaire. Université de Limoges. 112 p.
42. **GODING C.R.** (2000)
Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in melanocyte lineage. *Genes dev.* 14, 14, 1712-1728.
43. **GOLDBERG A.C., YAMAMOTO J.H, CHIARELLA J.M., MARIN M.L.C, SIBINELLI M., NEUFELD R., HIRATA C.E., OLIVALVES E., KALIL J.** (1998)
HLA-DRB1*0405 is predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum. immunol.* 59, 183-188.
44. **GOLDGEIER M.H., KLEIN L.E., KLEIN-ANGERER S., MOELLMANN C., NORDLUND J.J.** (1984)
The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain.
*J. invest. dermatol.*82, 235-238.
45. **GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE B.A.** (2001)
Immunologie: le cours de Janis Kuby: avec questions de révision. Dunod, Paris, 660p.
46. **GONZALEZ-DELGADO M., GONZALEZ C., BAZQUEZ J.I., SABS-PUIG J., CATRO J., HERNANDEZ-LAHOZ C.** (2004)
Inmunoglobulinas en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
Neurologia.19, 7, 401-403.

47. **GRANDJEAN D., VAISSAIRE J.P.**(2003)
Encyclopédie du chien (Royal Canin). Aniwa publishing, Paris, 656 p.
48. **GREMILLET J.P.** (1972)
Le mélanocyte. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Paul Sabatier de Toulouse, 115 p.
49. **GROSS T.L., IHRKE P.J., WALDER E.J. ; AFFOLTER V.K.** (2005)
Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. 2nd Edition.
Blackwell Publishing. Oxford, 932 p.
50. **GUAGUERE E., PRELAUD P.** (2006)
Guide pratique de dermatologie canine. Ed: Kalianxis, Paris, 596 p.
51. **GUAGUERE, E. ; ALHAIDARI, Z.** (1992)
Troubles de la pigmentation mélanique. In: Encyclopédie vétérinaire - Dermatologie.
Elsevier, Paris, 2, 2600, 1-8.
52. **GUAGUERE-LUCAS J., GUAGUERE E., LAFORGE H., MIALOT M.**(1992)
Pseudo-Syndrome de Vogt-Koyanagi. A propos d'un cas chez un Siberian Husky.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp.27, 1, 41-47.
53. **GUENOUN J.M., PARC C., DHOTE R., BREZIN A.P.** (2004)
Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: aspects cliniques, traitement et suivi à long terme
dans une population caucasienne et africaine.
J. Fr. Ophthalmol. 27, 9, 1013- 1016.
54. **HEARING V.J.** (2005)
Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function.
J. Dermatol. Sci. 37, 3-14.
55. **HERBORT C.P., BODAGHI B., LEHOANG P.** (2001)
Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies oculaires inflammatoires:
principes, interprétation schématique, sémiologique et intérêt clinique.
J. Fr. Ophthalmol. 24, 423-447.
56. **HERBORT C.P., MANTOVANI A., BOUCHENAKIN.** (2007)
Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and
utility in patient follow-up.
Int. Ophthalmol. 27, 173-182.
57. **HERRERA H.D., DUCHENE G.** (1998)
Uveodermatological syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada-Like syndrome) with generalized
depigmentation in a Dachshund.
Vet. Ophthalmol.1, 1, 47-51.
58. **HOU L., PANTHIER J.J., ARNHEITER H.** (2000)
Signaling and transcriptional regulation in the neural crest-derived melanocyte lineage:
interactions between KIT and MITF.
Development.127, 5379-5389.

59. **IKEMOTO K., NAGATSU I., ITO S., KING R.A., NISHIMURA A., NAGATSU T.** (1998)
Does tyrosinase exist in neuromelanin-pigmented neurons in the human substantia nigra?
Neurosci. Lett. 253, 198-200.
60. **INOMATA H., RAO N.A.** (2001)
Depigmented atrophic lesions in sunset glow fundi of Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Am. J. Ophthalmol. 131, 5, 607-614.
61. **JEAMBRUM P.** (1998)
L'albinisme oculo-cutané: mises au point clinique, historique et anthropologique.
Arch. Pédiatr. 5, 896-907.
62. **KATO Y., KURIMURA M., YAHATA Y., TAJIMA K., KATO T.** (2006)
Vogt-Koyanagi-Harada's disease presenting polymorphonuclear pleocytosis in the cerebrospinal fluid at the early active stage.
Intern. Med. 45, 12, 779-781.
63. **KERN T.J., WALTON D.K., RIIS R.C., MANNING T.O., LARATTA L.J., DZIEZYC J.** (1985)
Uveitis associated with poliosis and vitiligo in six dogs.
JAVMA. 187, 4, 408-414.
64. **KETATA A., BEN ZINA Z., HAJJI D., SELLAMI D., ABDELKEFI A., KHARRAT W., BOUAOUAJA G., DABBECH K., FEKI J.** (2006)
Néovaisseaux choroïdiens compliquant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.
J. Fr. Ophtalmol. 29, 3, 302-306.
65. **KOBAYASHI T., URABE K., WINDER A., JIMENEZ-CERVANTES C., IMOKAWA G., BREWINGTON T., SOLANO F., GARCIA-BORRON J.C., HEARING V.J.** (1994)
Tyrosinase related protein 1 (TRP1) function as a DHICA oxidase in melanin biosynthesis.
EMBO J. 13, 24, 5818-5825.
66. **LAGHMARI M., KARIM A., IBRAHIMI W., ESSAKALLI N.H., MOHCINE Z.** (2002)
Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada chez l'enfant. A propos de deux cas.
J. Fr. Ophtalmol. 25, 6, 636-640.
67. **LANGMAN J.** (1976)
Embryologie médicale. Ed. Masson, Paris, 339p.
68. **LAUS J.L., SOUSA M.G., CABRAL V.P., MAMEDE F.V., TINUCCI-COSTA M.** (2004)
Uveodermatologic syndrome in a Brazilian Fila Dog.
Vet. Ophthalmol. 7, 3, 193-196.
69. **LEFRANC, A. ; CHAUVIGNE, A.** (2004)
Les tumeurs mélanocytaires cutanées du chat : données bibliographiques.
Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 112 p.

70. **LEPVRIER-GUIBAL N., KOROBELNIK J.F., XUAN T.H.** (1995)
Vogt- Koyanagi- Harada disease complicated by subretinal neovessels.
J. Fr. Ophthalmol. 18, 4,305-311.
71. **LEVY F.** (2005)
Les génodermatoses de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et des annexes folliculaires du chien. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Claude Bernard, Lyon. 167 p.
72. **LIMON S., GIRARD P., BLOCH-MICHEL E., GUILLEVIN L., FOREST A.** (1985)
Les aspects actuels du syndrome de Vogt Koyanagi Harada, à propos de 9 cas.
J. Fr. Ophthalmol. 8, 29-35.
73. **LIN J.Y., FISHER D.E.** (2007)
Melanocyte biology and skin pigmentation.
Nature. 445, 843-850.
74. **LINDLEY D.M., BOOSINGER T.R., COX N.R.** (1990)
Ocular Histopathology of Vogt-Koyanagi-Harada-Like Syndrome in an Akita dog.
Vet. Pathol. 27, 294-296.
75. **LIVACHE A.** (1985)
Contribution à l'étude anatomo- histologique de l' cil du cheval: Comparaison avec les autres Mammifères. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 98p.
76. **MALLEM M., GOGNY M.** (2004)
Principe actif le cyclophosphamide.
Nouv. Prat. v t. canine féline.16, 67-68.
77. **MEDLEAU L., HNILICA K.A.** (2001) Small Animal dermatology . A color atlas and therapeutic guide. Ed: W.B. Saunders Company,Philadelphia. 356p.
78. **MOORTHY R.S., CHONG L.P., SMITH R.E., RAO N.A.** (1993)
Subretinal neovascular membranes in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 116, 164-170.
79. **MOORTHY R.S., INOMATA H., RAO N.A.** (1995)
Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome.
Surv. Ophthalmol.39, 4, 265-291.
80. **MOORTHY R.S., RAJEEV B., SMITH R.S., RAO N.A.** (1994)
Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.
Am. J. Ophthalmol.118, 197-204.
81. **MORGAN R.V.** (1989)
Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in Humans and Dogs.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.11, 10, 1211-1215.
82. **MORSE D.E., COVA J.L.** (1984)
Pigmented Cells in the Leptomeninges of the Cat.
Anat. rec. 210, 25-132.

83. **MOURIAUX, F.** (2005)
Les mélanocytes choréidiens normaux et malins: de la cellule à la clinique.
J. fr. ophthalmol., 28, 7, 781-793 p.
84. **MURPHY, C.J., BELLHORN R.W., THIRKILL C.** (1991)
Anti-Retinal Antibodies Associated with Vogt-Koyanagi-Harada-Like Syndrome in a Dog.
JAAHA. 27, 99-402.
85. **ORTONNE J.P., BENEDETTO J.P.** (1981)
Mélanocytes épidermiques et mélanocytes folliculaires.
Ann. Génét. Sél. anim.13,1,17-26.
86. **PARC-CASSEGRAIN C.** (2007)
Ophtalmologie. Ellipses, Paris. 219p.
87. **PETERS E.M., TOBIN D.J., BOTCHKAREVA N., MAURER M., PAUS R.**(2002)
Migration of melanoblasts into the developing murine hair follicle is accompanied by c-Kit expression.
J. Histochem. Cytochem.50, 751-766.
88. **PETIT S.** (2007)
DMV - 2007. Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France. 14ème édition. Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 1807 p.
89. **PIN D., MARGAILLAN S., JONGH O.** (2007)
Observation clinique: Un syndrome uvéo-cutané chez un berger allemand.
Nouv. prat. vet. 35, 68-72.
90. **POTTERF S.B., HEARING V.J.** (1998)
Tyrosine Transport into Melanosomes is Increased Following Stimulation of Melanocyte Differentiation.
Biochem. biophys. res. commun. 248, 795-800.
91. **PROST-SQUARCIONI C.** (2006)
Histologie de la peau et des follicules pileux.
Med. Sci. 22, 2, 131-137.
92. **RAO N.A, SUKAVATCHARIN S., TSAI J.H.** (2007)
Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria.
Int. Ophthalmol. 27, 195-199.
93. **READ R.W, RECHODOUNI A., BUTANIN., JOHNSTON R., LABREE L.D., SMITH R.E., RAO N.A.** (2001)
Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Am. J. Ophthalmol.131, 5,599-606.

94. **READ R.W., HOLLAND N.G., RAO N.A., TABBARA K.F., OHNO S., ARELLANES-GARCIA L., PIVETTI-PEZZI P., TESSLER H.H., USUI M.** (2001)
Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature.
Am. J. Ophthalmol. 131, 647-652.
95. **READ R.W., RAO N.A., CUNNINGHAM E.T.** (2000)
Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Curr. Opin. Ophthalmol. 11, 437-442.
96. **REID K., TURNLEY A.M., MAXWELL G.D., KURIHARA Y., KURIHARA H., BARTLETT P.F., MURPHY M.** (1996)
Multiple roles for endothelin in melanocyte development: regulation of progenitor number and stimulation of differentiation.
Development. 122, 12, 3911-3919.
97. **ROUSSEAU K., KAUSERS S., PRITCHARD L.E, WARHUST A., OLIVER R.L., SLOMINSKI A., WEI E.T., THODY A.J., TOBIN D.J., WHITE A.** (2007)
Proopiomelanocortin (POMC), the ACTH/melanocortin precursor, is secreted by human epidermal keratinocytes and melanocytes and stimulates melanogenesis.
FASEB J. 21, 1844-1856.
98. **SAMUELSON, D.A.** (2007)
Textbook of veterinary histology. St Louis, Elsevier Saunders, 546 p.
99. **SANCHEZ-FERRER A., RODRIGUEZ-LOPEZ J.N., GARCIA-CANOVAS F., GARCIA-CARMONA F.** (1995)
Tyrosinase: a comprehensive review of its mechanism.
Biochim. biophys. Acta. 1247, 1-11.
100. **SCOTT G., LEOPARDI S., PRINTUP S., MADDEN B.C.** (2002)
Filopodia are conduits for melanosome transfer to keratinocytes.
J. Cell. Sci. 115, 7, 1441-1451.
101. **SHEU S.J., KOU H.K., CHEN J.F.** (2004)
Significant prognostic factors for Vogt-Koyanagi-Harada disease in the early stage.
J. Med. Sci. 20, 3, 97-104.
102. **SLINCKX J., FONTAINE J.** (1999)
Un cas de syndrome uvéodermatologique ressemblant au syndrome Vogt-Koyanagi-Harada chez un fox-terrier.
Point Vet. 30,198, 63-67.
103. **SLOMINSKI A., TOBIN D.J., SHIBAHARA S., WORTSMAN J.** (2004)
Melanin pigmentation in Mammalian skin and its hormonal regulation.
Physiol. Rev. 84, 1155-1228.

104. **STANCHINA L., BARAL V., ROBERT F., PINGAULT V., LEMORT N., PACHNIS V., GOOSSENS M., BONDURAND N.** (2006)
Interactions between Sox10, Edn3 and Ednrb during enteric system and melanocyte development.
Dev. Biol., 295,1, 232-249
105. **STANTON M.E., LEGENDRE A.M.** (1986)
Effects of cyclophosphamide in dogs and cats.
JAVMA. 188, 11,1319-1322.
106. **STEEL K.P., BARKWAY C.** (1989)
Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear.
Development. 107, 453-463.
107. **STRAIN G.M.** (2004)
Deafness prevalence and pigmentation and gender associations in dog breeds at risk.
*Vet. J.*167, 23-32.
108. **SUGITA S., TAKASE H., TAGUCHI C., IMAI Y., KAMO I K., KAWAGUCHI T., SUGAMOTO Y., FUTAGAMI Y., ITOH K., MOCHIZUKI M.**(2006)
Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest. Ophthalmol.*
Vis. Sci. 47, 2547-2554.
109. **SUGUMARAN, M.** (1991) Molecular mechanisms for mammalian melanogenesis: Comparison with insect cuticular sclerotization.
FEBS Lett. 293, 1.2, 4-10.
110. **TADOKORO T., ROUZAUD F., ITAMIS., HEARING V.J., YOSHIKAWA K.** (2003)
The inhibitory effect of androgen and sex-hormone-binding globulin on the intracellular cAMP level and tyrosinase activity of normal human melanocytes.
*Pigment Cell Res.*16, 3, 190-197.
111. **THOMSETT L.R.** (1986)
Structure of canine skin.
Br. Vet. J. 142, 2, 116-123.
112. **TOUITOU V., ESCANDE C., BODAGHI B., CASSOUX N., WECHSLER B., LEMAITRE C., TRAN T.H.C., FARDEAU C., PIETTE J.C., LEHOANG P.** (2005)
Prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de Vogt-koyanagi-Harada.
J.Fr. Ophthalmol. 28,1, 9-16.
113. **TRINQUIER, I.** (1990)
La pigmentation mélanique cutanée chez le chien et le chat.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul-Sabatier, Toulouse, 111p.
114. **TSAI J.H.** (2007)
Utility of lumbar puncture in diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Int. Ophthalmol., 27, 188-194.

115. **TSUKAMOTO K., JACKSON L.J., URABE K., MONTAGUE P.M., HEARING V.J.** (1992)
A second tyrosinase-related protein, TRP-2, is a melanogenic enzyme termed DOPAchrome tautomerase.
EMBO J.11, 2, 519-526.
116. **VAN DER WOERDT A.** (2001)
Management of Intraocular Inflammatory Disease.
Clin.Tech. Small. Anim. Pract.16,1, 58-61.
117. **WALTON R.C.** (page consultée le 15 Septembre 2008)
"Vogt-Koyanagi-Harada Disease". Adresse URL:
<http://emedicine.medscape.com/article/1229432-overview>.
118. **WARMOES T.** (1999)
Modèle canin d'un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
Point Vét.30, 198, 69-75.
119. **WASMEIER C., HUME A.N., BOLASCO G., SEABRA M.C.** (2008)
Melanosomes at a glance.
J.Cell. Sci.121, 3995-3999.
120. **WHITE S.D., ROSYCHUK R.A.W, REINKE S.I., PARADIS M.** (1992)
Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dog.
JAVMA. 200, 10, 1497-1500.
121. **WILSON Y.M., RICHARDS K.L., FORD-PERRISS M.L., PANTHIER J.J., MURPHY M.** (2004)
Neural crest lineage segregation in the mouse neural tube.
Development, 131, 24, 6153-6162.
122. **WU W., WEN F., HUANG S., LUO G., WU. D.** (2003)
Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease.
Am. J.Ophthalmol.143, 5, 900-901.
123. **YAMAKI K., GOCHO K., HAYAKAWA K., KONDO I, SAKURAGIS.** (2000)
Tyrosinase Family Proteins are Antigens Specific to Vogt-Koyanagi-Harada Disease.
J. immunol. 165, 7323-7329.
124. **YAMAKI K., GOCHO K., SAKURAGIS.** (2002) Pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int. ophthalmol. clin. 42, 1, 13-23.
- 125 **YAMAKI K., KONDO I, NAKAMURA H., MIYANO M., KONNO S., SAKURAGIS.** (2000)
Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis Rats.
Exp. Eye. Res.71, 361-369.

126. **YAMAKI K., TAKIYAMA N., ITHO N., MIZUKI N., SEIYA M., SINSUKE W., HAYAKAWA K., KOTANI T.** (2005)
Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs. *Exp. Eye Res.* 80, 273-280.
127. **YAMAKI K., OHONO S.** (2008)
Animal Models of Vogt-Koyanagi-Harada Disease (Sympathetic Ophthalmia)
Ophthalmic Res. 40,3-4,129-135 .
128. **YAMANAKA E., OHGURO N., YAMAMOTO S., NAKAGAWA Y.; IMOTO Y., TANOY.** (2002)
Evaluation of pulse corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease assessed by optical coherence tomography.
Am. J. Ophthalmol. 134, 3, 454-456.
129. **YOSHIDA H., KUNISADA T., KUSAKABE M., NISHIKAWA S., NISHIKAWA S.I.** (1996)
Distinct stages of melanocyte differentiation revealed by analysis of nonuniform pigmentation patterns. *Development.* 122, 1207-1214.
130. **ZARA J., AUGSBURGER A.S.** (2001)
Ophthalmologie des carnivores domestiques. Les uvéites du chien et du chat: étude spéciale.
Point Vét. 32, 218, 20-26.

DELTA Emilie

**DONNEES ACTUELLES DU SYNDROME
UVEODERMATOLOGIQUE DU CHIEN, EQUIVALENT AU
SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA DE L'HOMME.**

Thèse Vétérinaire : Lyon, le 15 janvier 2009

RESUME :

Le syndrome uvéodermatologique du chien est une maladie auto-immune rare, dirigée contre les mélanocytes et certains de leurs antigènes spécifiques. Les chiens de races nordiques et japonaises sont les plus touchés par cette affection. Il existe, en médecine humaine, une affection similaire, appelée syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, survenant chez des individus prédisposés génétiquement. Peu connue du praticien, cette affection aux conséquences désastreuses mérite toute son attention.

Le but de cette étude est de rassembler les données actuelles concernant le syndrome uvéodermatologique. Dans une première partie, l'auteur effectue un rappel concernant la structure et la biologie des mélanocytes puis, dans une seconde partie, il présente le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de l'homme afin de comprendre les similitudes existant avec le syndrome uvéodermatologique. Enfin, dans une troisième partie, il décrit le syndrome uvéodermatologique du chien, qu'il illustre par un cas clinique.

MOTS CLES : - **Auto-immune**
- **Chien**
- **Mélanocyte**
- **Œil**
- **Peau**

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jean-Daniel GRANGE
1er Assesseur : Monsieur le Docteur Didier PIN
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE
Membre Invité : Monsieur le Docteur Olivier JONGH.

DATE DE SOUTENANCE : 15 Janvier 2009

ADRESSE DE L'AUTEUR :
Rue Gratien Candace
97121 ANSE-BERTRAND