

# Dermatite atopique canine : actualités et aspects de pathologie comparée

## *Canine atopic dermatitis : current data and comparative aspects*

Par Didier Noël CARLOTTI<sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 20 mars 2003)

### RÉSUMÉ

Cet article présente les données actuelles concernant la dermatite atopique canine. L'étiopathogénie, les signes cliniques et le diagnostic, ainsi que le traitement et le suivi à long terme de la dermatose sont passés en revue. Lorsqu'elle se justifie, une comparaison avec la dermatite atopique humaine est effectuée.

**Mots-clés :** atopie, dermatite, canine, chien.

### SUMMARY

*This article presents the current knowledge on canine atopic dermatitis. Aetiology and pathogenesis, clinical signs and diagnosis, as well as treatment and long-term management of the dermatosis are reviewed. When appropriate, a comparison with atopic dermatitis in man is done.*

**Key words:** atopy, dermatitis, canine, dog.

Note

(1) Cabinet de Dermatologie Vétérinaire HélioPolis-B3- Avenue de Magudas, 33 700 Mérignac.

### • INTRODUCTION

L'atopie est un état d'origine génétique facilitant l'apparition d'allergie à médiation par IgE vis-à-vis d'allergènes environnementaux.

La dermatite atopique canine (DAC) est une dermatose inflammatoire chronique d'origine génétique et d'étiologie complexe où des facteurs intrinsèques et extrinsèques se combinent pour déclencher un tableau clinique caractéristique. Elle est le plus souvent associée à la production d'anticorps de type IgE dirigés contre des allergènes environnementaux. Elle se manifeste par un prurit généralisé en général accentué sur la face, les extrémités et la zone péri-anale, apparaissant notamment chez le jeune adulte d'une race prédisposée.

En 1999, sous l'impulsion d'un dermatologue vétérinaire français, professeur en Caroline du Nord, Thierry Olivry, le Collège Américain de Dermatologie Vétérinaire (ACVD) a créé un groupe de travail pour faire le point des connaissances actuelles sur la DAC : the American College of Veterinary Dermatology Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Ce groupe, composé de 8 dermatologues diplômés de l'ACVD a publié en 2001 un numéro spécial de *Veterinary Immunology and Immunopathology* (volume 81, p 143-383), portant son nom et composé de 24 articles de mise à jour. Il s'agit d'un travail considérable.

Le groupe originel s'est étoffé et est devenu l'« International Task Force on Canine Atopic Dermatitis » (ITFCAD), composé de 17 membres qui poursuivent ce travail de consensus.

### • PRÉVALENCE ET INCIDENCE DE LA DAC (HILLIER ET GRIFFIN, 2001 A)

La prévalence (nombre de cas à un instant donné) des maladies atopiques humaines (asthme, rhinite allergique et dermatite atopique) n'a cessé de croître depuis la deuxième guerre mondiale et semble être à l'heure actuelle de l'ordre de 30 % dans les pays développés. Son incidence (nombre de cas nouveaux sur une période donnée) peut être estimée de la manière suivante : au moins 10 % des enfants en souffrent à un moment de leur enfance.

Le mode de vie du chien et les pressions infectieuses et allergéniques qu'il subit de nos jours l'expose à des risques identiques de déclenchement de maladie atopique, c'est-à-dire de DAC en ce qui le concerne.

Même si la prévalence et l'incidence de la DAC n'ont pas fait l'objet d'études rigoureuses, et ne sont donc pas réellement connues, on peut estimer raisonnablement sa prévalence à environ 10 %. On peut également penser que 10 à 25 % des chiens souffrant de prurit sont atopiques. Enfin, l'incidence de la maladie est sans doute en augmentation.

### • SYNTHÈSE ÉTIOPATHOGÉNIQUE

L'étiopathogénie de la DAC est complexe et il est diffi-

cile de la résumer. Des facteurs intrinsèques et extrinsèques interviennent.

### Facteurs intrinsèques

#### *Facteurs génétiques (SOUSA et MARSELLA, 2001)*

Il est probable que la DAC a une composante génétique puisque la maladie se présente avec de fortes prédispositions raciales, variables selon les régions d'Europe et du monde. En Aquitaine, les races les plus atteintes sont les suivantes : Labrador, Beauceron, Berger des Pyrénées, Fox Terriers, Boxer, Setters (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994).

Même si chez l'homme, un déterminisme autosomal dominant est admis pour l'asthme, le déterminisme génétique de la DAC n'est pas connu. Certains Beagles ont la capacité de produire des taux élevés d'IgE si le contact allergénique est précoce et répété, et cette aptitude pourrait être héréditaire, selon un déterminisme autosomal dominant.

Des gènes atopiques ont été identifiés chez l'homme. Chez les chiens atopiques la combinaison des gènes DL-A 3 et R15 est plus fréquente alors que l'haplotype 9,4 est moins fréquent.

#### *Rôle des anticorps (HALLIWELL et DEBOER, 2001)*

Il est clair que les IgE jouent un rôle important dans l'asthme et la rhinite allergique de l'homme, et ce rôle est accepté pour la dermatite atopique. Chez le chien, l'interaction allergène-IgE spécifique joue un rôle pivot : l'anticorps a la capacité d'amplifier la réponse immunitaire (capture de l'allergène par l'épiderme et attachement aux cellules de Langerhans) et d'initier l'inflammation en se combinant avec l'allergène à la surface des mastocytes et des basophiles. En revanche, il n'y a pas d'éléments en faveur d'un rôle pathogène des IgG.

#### *Les cellules inflammatoires impliquées et la réponse cellulaire*

Les cellules les plus importantes dans la pathogénie de la DAC sont (HILL et OLIVRY, 2001) :

- les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques dermiques, qui assurent la capture et la présentation des allergènes
- les lymphocytes B, qui produisent les anticorps réaginaires
- les lymphocytes T helper spécifiques d'allergènes, qui produisent les cytokines activant les lymphocytes B et d'autres cellules inflammatoires
- les mastocytes, qui produisent des médiateurs de l'inflammation responsable de la phase précoce de la maladie.

Chez l'homme, il y a induction d'une réponse cellulaire retardée à médiation par IgE. Chez le chien, il y a une infiltration de cellules inflammatoires autres que les mastocytes entre 6 et 24 heures après des intradermoréactions (éosinophiles et neutrophiles de 4 à 6 heures puis lymphocyte T et surtout cellules dendritiques dermiques de 6 à 24 heures). Cette infiltration est semblable à un infiltrat spontané de peau atopique lésée. Ainsi des tests épicutanés (atopy patch tests en anglais) pourraient s'avérer utiles chez le chien (OLIVRY *et al.* 2001 ; HILL, HILLIER et OLIVRY, 2001).

### **Les médiateurs de l'inflammation**

De nombreux médiateurs de l'inflammation semblent jouer un rôle dans la DAC : histamine, sérotonine, leucotriènes, cytokines. Il n'est pas certain que l'importance relative de celles-ci soit identique chez l'homme et le chien. À l'heure actuelle, on ne sait pas quel est le plus important des médiateurs d'un point de vue clinique ; il y a probablement un effet combiné de ceux-ci.

Chez l'homme, la dermatite atopique est considérée comme une maladie dans laquelle un déséquilibre dans les populations de lymphocytes T-helper débouche sur une production excessive de cytokines de type T-helper (Th) 2, comme les interleukines (IL) 4 et 5. Le paradigme Th1/Th2 n'est que suspecté chez le chien, notamment parce qu'il semble que les IL 4 et 5 soient fréquemment détectées dans la peau lésée de chiens atopiques, alors que l'IL 2 (produite par les Th 1) l'est plus fréquemment de la peau saine (OLIVRY *et al.* 1999).

### **Altérations de la barrière épidermique**

Une altération de la barrière épidermique est fortement suspectée chez l'homme atopique et, en fait, un caractère polygénique, très répandu, à l'origine d'une anomalie de la barrière cutanée, faciliterait la pénétration percutanée des allergènes pendant les premiers mois de la vie (TAIEB, 1999). Chez le chien, il a été démontré que les lipides intercellulaires du *stratum corneum* sont altérés (INMAN *et al.* 2001).

### **Facteurs extrinsèques**

#### **Allergènes de l'environnement (aéroallergènes, atopènes)**

De nombreux allergènes sont réputés responsables de dermatite atopique chez le chien. Il s'agit d'allergènes saisonniers, c'est-à-dire de pollens (graminées, arbres, herbacées) ou non saisonniers (acariens de la poussière de maison, acariens de stockage, squames et moisissures, voire tissus et insectes autres que la puce). De nombreuses études rapportent des résultats de tests cutanés ou sérologiques mais le manque de standardisation des allergènes rend leur interprétation difficile. Toutefois on peut en tirer la conclusion que les acariens de la poussière de maison et les squames sont importantes tant en Amérique du Nord qu'en Europe alors que les pollens et les moisissures sont fréquemment impli-

qués en Amérique du Nord mais pas en Europe (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994 ; HILL et DEBOER, 2001).

Parmi les acariens de la poussière, *Dermatophagoides farinae* est beaucoup plus important que *Dermatophagoides pteronyssinus*, malgré une certaine réactivité croisée. En fait le chien ne reconnaît pas bien leurs fractions allergéniques importantes pour l'homme (Der f 1, Der f 2 et Der p 1, Der p 2, respectivement) mais un polypeptide de 98/109 kDa, une chitinase, baptisée Der f 15 (NOLI, BERNARDINA et WILLEMSE, 1996 ; McCALL *et al.* 2000, NUTTAL *et al.* 2001 ; NUTTAL *et al.* 2002).

Un seul pollen a fait l'objet d'une étude sérieuse chez le chien, celui du cèdre du Japon, *Cryptomeria japonica*, et l'allergène impliqué chez le chien en est la fraction EP-5 de Cry j 1 (alors que l'homme reconnaît EP-1) (SAKAGUCHI, 2001).

Il est admis de nos jours que, comme chez l'homme, la voie de pénétration des allergènes responsables de dermatite atopique chez le chien soit la voie percutanée, sans que l'on puisse exclure formellement les voies respiratoire et digestive (OLIVRY et HILL, 2001).

#### **Facteurs infectieux (DEBOER et MARSELLA, 2001)**

Aussi bien chez l'homme que chez le chien, la dermatite atopique favorise l'apparition d'infections staphylococciques (folliculites) ou à *Malassezia sp.* Les staphylocoques (notamment *Staphylococcus intermedius*) colonisent facilement la peau des chiens atopiques et ils y sont plus nombreux et plus adhérents que chez les chiens sains (MASON et LLOYD, 1989) (McEWAN, 2000). Cela contribue à l'inflammation par le biais d'une hypersensibilité immédiate vis-à-vis des bactéries, d'une activation lymphocytaire de nature superantigénique, ou par d'autres mécanismes non spécifiques. Il en est de même pour *Malassezia pachydermatis* qui peut contribuer aux processus inflammatoires par le biais de mécanismes non spécifiques (tels qu'une action sur la libération de médiateurs), mais aussi de réactions d'hypersensibilité spécifiques (MORRIS *et al.* 1998).

Ainsi, ces infections bactériennes et fongiques peuvent déclencher et perpétuer des signes de dermatite atopique chez le chien et même favoriser les réactions immunologiques déclenchant le processus allergique, comme chez l'homme.

#### **DAC et DAPP**

##### **(Dermatite par Allergie aux Piqûres de Puce)**

La pulicose est une ectoparasitose banale dans les pays développés ; elle ne s'accompagne pas ou peu de signes cliniques. En revanche, certains chiens vont développer une hypersensibilité vis-à-vis d'antigènes salivaires de puce et développer une DAPP.

Si cette DAPP prédisposait à la DAC, l'incidence de la DAC serait plus importante dans les régions de forte infes-

tation par les puces, ce qui n'est pas le cas (SOUSA et HALLIWELL, 2001).

En revanche, plusieurs études montrent que la DAC prédispose à la sensibilisation aux allergènes salivaires de puce et donc à la DAPP (SOUSA et HALLIWELL, 2001). Nous avons démontré en Aquitaine qu'un tiers des chiens atopiques développent une DAPP, que quatre cinquième des chiens atteints de DAPP sont atopiques (les chiens atteints de DAPP exclusive sont donc rares) et encore que les chiens atopiques ont quatre fois plus de chance de développer une DAPP que les chiens non atopiques (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994).

### ***Dermatite atopique et allergie alimentaire (HILLIER et GRIFFIN, 2001b)***

Chez l'homme, il est établi qu'il existe une relation entre dermatite atopique et allergie alimentaire au moins chez l'enfant, puisqu'environ un tiers des enfants atopiques souffrent simultanément d'une allergie alimentaire. Il a été établi récemment que des allergènes alimentaires induisent un rash cutané chez environ 40 % d'enfant atteint de dermatite atopique modérée à grave (SAMPSON, 1999).

Chez le chien, la pathogénie des réactions alimentaires n'est pas bien connue et la relation entre ces dernières et la DAC reste obscure. Selon les publications récentes, 2 à 13 % des chiens atopiques souffrent également d'intolérance alimentaire (2 % dans notre expérience) (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994) et 13 à 30 % des chiens atteints d'intolérance alimentaire sont également atopiques (18 % dans notre expérience) (CARLOTTI, REMY et PROST, 1990).

Il y a indiscutablement un chevauchement clinique : il y a des cas de DAC, au sens clinique du terme (cf. plus loin) qui répondent totalement à un régime d'élimination. Il y a aussi des cas d'autres dermatites prurigineuses, ne pouvant faire l'objet d'un diagnostic clinique de DAC, qui répondent de la même manière à un régime d'élimination (p ex pododermatite, otite ou anite isolées) .

En d'autres termes doit-on ou non considérer qu'une DAC peut avoir une cause alimentaire ou doit-on dire qu'une allergie/intolérance alimentaire peut singer une DAC ? Si on considère que la DAC est une dermatose multifactorielle, ce qui semble consensuel maintenant, il est réducteur de dire qu'une DAC peut être due à une allergie alimentaire, de même qu'il est réducteur de dire qu'une DAC est liée exclusivement à une hypersensibilité à des aéroallergènes.

Une majorité européenne et mondiale se dessine pour dire que, même si la DAC a une pathogénie complexe, elle ne peut être liée qu'à des aéroallergènes (HILLIER et GRIFFIN, 2001b), bien que 10 à 30 % des chiens atopiques présentent des tests cutanés négatifs, considérés alors comme faux négatifs (HILLIER et DEBOER, 2001). En France certains auteurs préfèrent inclure les trophallergènes dans les causes extrinsèques de DAC

(PRELAUD et OLIVRY, 1998). Bien que l'auteur penche du côté « aéroallergènes exclusifs », il considère le débat comme stérile et sans intérêt : l'important est en effet, devant un cas clinique de DAC, de rechercher systématiquement une allergie/intolérance alimentaire en prescrivant un régime d'élimination. C'est ce que fera tout bon dermatologue vétérinaire.

### **Phénomènes de seuil et de sommation des effets**

Les deux concepts sont très utiles pour la compréhension du développement des signes de la maladie multifactorielle qu'est la DAC. Le professeur Peter J. IHRKE les exprime de la façon suivante dans son cours magistral de 1982 (pjhrke@ucdavis.edu):

- Phénomène de seuil: une certaine charge allergique peut être tolérée par un individu sans aucune manifestation de la maladie, mais une petite augmentation de cette charge peut pousser le patient au-delà du seuil et provoquer l'apparition des signes cliniques ;

- Sommation des effets : des maladies concomitantes à l'origine de prurit peuvent faire passer un animal au-dessus de son seuil de prurit. Tous les facteurs qui contribuent au prurit doivent donc être recherchés ; par exemple une allergie sub-clinique combinée à une infestation par les puces ou à une pyodermite modérée peut entraîner une gêne marquée, alors que chacune de ces affections à elle seule pourrait être asymptomatique.

### **• SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA DAC**

Les critères de T. WILLEMSE (1986) ont été largement acceptés pour établir le diagnostic de dermatite atopique chez le chien. Ils méritaient toutefois une révision, effectuée une décennie après leur parution (REEDY, MILLER et WILLEMSE, 1997) et une réévaluation a été proposée en 1998 (PRELAUD *et al.*). Ces deux systèmes distinguent des critères majeurs et des critères mineurs. GRIFFIN a proposé des critères en forme d'étapes diagnostiques en 1993.

Les critères communs à deux ou trois de ces systèmes sont : un prurit chronique chez un jeune adulte d'une race et/ou d'une lignée prédisposée, atteignant la face, les oreilles, les plis des membres et les pieds, une pyodermite superficielle, une hyperhidrose et des tests cutanés positifs. Le prurit et l'atteinte de la face et des pieds sont des critères majeurs dans les deux premiers systèmes. Les critères mentionnés une seule fois mais jugés importants par l'auteur sont les suivants : dermatite à *Malassezia*, otite externe, xérose, variation des symptômes selon l'environnement.

La démonstration de la sensibilisation à des aéroallergènes, *in vivo* (intradermoréactions) ou *in vitro*, est un élément important du traitement spécifique de la dermatite atopique chez le chien puisqu'elle permet l'immunothéra-



pie spécifique. Elle a été longtemps et est toujours considérée comme un critère diagnostique par de nombreux auteurs (WILLEMSE, 1986 ; HALLIWELL et GORMAN, 1989 ; GRIFFIN, 1993 ; REEDY, MILLER et WILLEMSE, 1997) mais la tendance actuelle en France est de considérer que le diagnostic de la DAC est purement clinique (PRELAUD *et al.*, 1998).

On pourrait cependant conclure, comme GRIFFIN et DEBOER (2001), qu'il y a beaucoup de signes cliniques de DAC et que le véritable tableau clinique de la DAC n'est pas connu de manière certaine, puisqu'il n'existe aucun moyen absolu de la diagnostiquer.

#### • TRAITEMENT ET SUIVI À LONG TERME DU CHIEN ATTEINT DE DAC

La prise en charge à long terme des patients atteints de DAC constitue une part importante du travail du vétérinaire intéressé par la dermatologie, et a fortiori du spécialiste. C'est là que s'exprime le talent du praticien, bien autant que par la découverte de cas rares et plus spectaculaires.

#### Traitement des dermatoses associées ou secondaires à la dermatite atopique

Une folliculite bactérienne, une dermatite à *Malassezia* ou une DAPP peut être présente chez un chien atopique ; le traitement anti-infectieux ou un contrôle antiparasitaire bien conduit fait passer l'animal dans certains cas au-dessous d'un seuil de tolérance. C'est la conséquence du phénomène de sommation des effets. Dans ce cas, si les autres causes de prurit sont correctement gérées, le traitement de la dermatite atopique n'est pas nécessaire si les signes cliniques en restent discrets. Dans le cas contraire, la dermatite atopique devra être traitée, tout en maintenant une pression anti-infectieuse et/ou antiparasitaire absolue.

#### Éviction allergénique

L'éviction allergénique est, théoriquement, le traitement idéal de toute dermatite allergique. Une diminution de la charge allergénique totale peut en effet faire passer l'animal en dessous du seuil de prurit, identique ici au seuil allergique.

Avant d'initier un traitement de dermatite atopique, il est impératif de rechercher une allergie/intolérance alimentaire tant celle-ci peut lui ressembler, ou en fait en être une cause majeure, si on considère qu'une dermatite atopique peut être d'origine alimentaire. Il est en effet facile de pratiquer l'éviction allergénique après identification dans le cas de dermatite d'origine alimentaire et une dermatite atopique *sensu stricto* concomitante, cas rare (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994), n'est à prendre en compte que si des signes cliniques nets peuvent lui être attribués.

Cette éviction est illusoire pour les pollens. En revanche, il est possible d'éliminer de l'environnement des tissus et des plumes ; les moisissures peuvent être détruites par l'utilisation d'antiseptiques ou d'antifongiques en spray éventuellement dénaturant ou même de peinture anti-moisissures (HART, GUERIN et NOLARD, 1992). Cependant, le rôle de ces allergènes dans la dermatite atopique du chien est minime en Europe (CARLOTTI et COSTARGENT, 1994) et tissus et plumes sont surtout des nids d'acariens (PRELAUD et OLIVRY, 1998). Les mesures générales d'éviction des acariens de la poussière pourraient être utilisées autour du chien atopique et sont à conseiller surtout si plusieurs d'entre elles sont associées. Toutefois, aucune étude scientifique prouvant formellement leur intérêt dans la DAC n'a été publiée. Seule une présentation orale non publiée permet d'être optimiste (SWINNEN et VROOM 2002). Chez l'homme, l'éviction des acariens de la poussière améliore les signes de dermatite atopique, comme plusieurs études l'ont démontré (TAN *et al.*, 1996). On peut même prévenir la dermatite atopique chez l'enfant par éviction allergénique chez des femmes enceintes (HIDE *et al.*, 1996).

#### L'immunothérapie spécifique d'allergènes dans la DAC

Une fois les complications traitées et l'allergie alimentaire éliminée par une non-réponse à un régime d'élimination bien conduit, le chien atopique peut être traité par immunothérapie (hyposensibilisation) spécifique. C'est une option thérapeutique majeure, même si aucun mécanisme unique ne permet d'expliquer son efficacité (REEDY, MILLER et WILLEMSE, 1997 ; CARLOTTI, 1998).

#### Choix des allergènes

Le choix des allergènes repose tout d'abord sur les résultats des tests *in vivo* ou *in vitro*.

Les tests cutanés (intradermoréactions ou IDR) constituent la référence pour identifier les allergènes responsables s'ils sont correctement pratiqués et en particulier si tout est fait pour limiter les faux positifs. L'usage d'allergènes standardisés biologiquement, même par des techniques d'allergologie humaine, est préférable à cet égard.

Le diagnostic sérologique par les techniques ELISA est séduisant par sa simplicité (KLEINBECK *et al.*, 1989). Selon les laboratoires, un dosage d'IgE ou d'IgG est effectué (KLEINBECK *et al.*, 1989 ; WILLEMSE, 1985). Il semble que souvent la spécificité (rareté des faux positifs) soit faible (CODNER et LESSARD, 1993 ; BOND *et al.*, 1994). La reproductibilité est également controversée et la sensibilité est parfois si élevée que la valeur prédictive positive du test est très basse, rendant celui-ci invalide (BOND *et al.*, 1994). Récemment une technique nouvelle basée sur l'utilisation de récepteurs d'IgE spécifiques humaines a été mise au point (WASSON et GRIEVE, 1998).

## Résultats

Les résultats de l'immunothérapie sont plus ou moins difficiles à évaluer chez le chien. Ils dépendent en effet du recrutement des animaux (âge et surtout critères diagnostiques), des critères d'évaluation (suivi téléphonique, score clinique), de la durée du suivi, et de la reconnaissance ou non des "perdus de vue" comme des échecs.

Déjà, en 1985, l'auteur recensait des résultats américains obtenus dans des études ouvertes et datant de 1982, intéressants mais variables (de 45 % à 87 % des très bons résultats et guérisons) (CARLOTTI, 1985). Il obtenait lui-même à cette époque 67 % de résultats identiques dans un petit lot de 18 chiens. On considère actuellement que 50 à 80 % des animaux répondent à l'immunothérapie (GRIF-FIN et HILLIER, 2001) comme cela est suggéré par des études ouvertes publiées où la désensibilisation est basée sur des résultats d'intradermoréactions (NESBITT, 1978 ; SCOTT *et al.*, 1993 ; ROSSER, 1998 ; MUELLER et BETTENAY, 1996 ; NUTTAL *et al.*, 1998 ; KLEINBECK *et al.*, 1998 ; PARK *et al.*, 2000 ; ZUR G. *et al.*, 2002) ou d'ELISA (SOUSA et NORTON, 1990 ; SCHWARTZ-MAN et MATHIS, 1997 ; PARK *et al.*, 2000 ; ZUR *et al.*, 2002) ; SCOTT obtint même en 1981 100 % de satisfaction sur la base de tests cutanés. Des études non publiées donnent des résultats comparables. Cependant, toutes ces études ne sont pas contrôlées (absence de lot témoin) ; l'efficacité d'un traitement ne peut être vraiment testée qu'en le comparant à un placebo ou un produit de référence. Aussi, l'étude essentielle en la matière est celle de WILLEMSE *et al.*, (1984). Il montra, en effet, l'efficacité de la méthode par une étude contrôlée en double-aveugle. Les résultats étaient en fait significativement meilleurs dans un groupe de 27 chiens ayant reçu un *verum* (59.3 %) que dans un groupe de 24 chiens ayant reçu un placebo (20.8 %). Il a, par ailleurs, montré que les IDR devenaient négatives chez 4 des 5 chiens traités avec succès par le placebo et 6 des 16 chiens traités avec succès par le *verum*. Enfin, l'évaluation à 9 mois a paru importante : l'amélioration à ce stade est le plus souvent suivie de succès, ce qui a été confirmé par SCOTT en 1993 avec seulement 11 % de 73 chiens ne répondant qu'à partir de 8 mois.

L'immunothérapie spécifique est en général efficace, mais cette efficacité dépend de nombreux facteurs, en particulier la méthode d'identification, la spécificité, la nature et le nombre des allergènes, la race et l'âge du chien et le suivi des patients. Elle est meilleure si elle est utilisée précocement, sur de jeunes animaux et si les patients sont suivis. Cette thérapie, très bien tolérée chez le chien, est à poursuivre *ad vitam eternam* en cas de succès. Effectivement, GRIF-FIN et HILLIER (2001) affirment que l'immunothérapie spécifique d'allergènes est indiquée chez les chiens atteints de dermatite atopique après sélection soigneuse des allergènes, avec un suivi régulier et diligent, et en association avec d'autres modalités thérapeutiques. C'est l'avis de nombreux dermatologues vétérinaires.

## Traitement symptomatique

Celui-ci est utile au début de l'immunothérapie (dans la première année en cas de succès) ou à long terme en cas d'échec (total ou partiel) de celle-ci, ou encore dans les cas où celle-ci n'est pas souhaitée (animal âgé, réticence du propriétaire, voire clinique peu préoccupante à part quelques "poussées").

### Corticoïdes

Les corticoïdes utilisés sous forme de topiques ont un intérêt limité (difficulté d'application sur des zones velues et étendues) et leurs effets secondaires ne sont pas nuls. Toutefois, un shampoing à base de fluocinolone s'est avéré intéressant chez un petit nombre de chiens atopiques (BEALE et KUNKLE, 2000).

La corticothérapie systémique doit être limitée à l'administration orale de prednisolone ou de méthyl-prednisolone (0.5 à 1 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours puis 1 mg/kg un jour sur deux, le moins longtemps possible). Cette corticothérapie est efficace au vu d'études récentes, peu nombreuses toutefois (OLIVRY et SOUSA, 2001a). L'utilisation répétée d'injections de corticoïdes retard est inutile et dangereuse (Syndrome de Cushing iatrogène).

### Topiques divers (non corticoïdes)

Des shampoings antiséborrhéiques et des sprays réhydratants peuvent être utiles, de même que des shampoings contenant des extraits colloïdaux d'avoine, des antihistaminiques ou des anesthésiques locaux à effet antiprurigineux. Un shampoing spécifiquement conçu pour le traitement de la DAC, à base d'acides linoléique et gamma linoléique (acides gras essentiels), de mono-oligosaccharides (immunomodulateurs), de vitamine E (anti-inflammatoire et immunostimulant) et de piroctone olamine (antiseptique) en micro-émulsion moussante a été récemment commercialisée (son efficacité devrait être évaluée dans des études contrôlées). Les acides gras essentiels pourraient renforcer le rôle de barrière lipidique de l'épiderme, qui est altérée chez le chien atopique (INMAN *et al.*, 2001). De plus, la pénétration des aéroallergènes par voie transcutanée étant probable (OLIVRY et HILL, 2001), un effet mécanique d'éviction allergénique est possible et serait donc bénéfique.

### Antihistaminiques

Chez l'homme, les antihistaminiques sont considérés comme inefficaces dans le traitement de la dermatite atopique. Certains antihistaminiques qui bloquent les récepteurs H1 peuvent être utiles chez le chien (SCOTT et BUERGER, 1988, PARADIS *et al.*, 1991a, MILLER *et al.*, 1993), alors que les antiH2 sont inefficaces. Les études, assez nombreuses, ne permettent cependant pas de conclure pour ou contre l'efficacité des antihistaminiques dans le traitement de la DAC (15 à 25 % de bons résultats, ce qui est proche d'un effet placebo) (DEBOER et GRIFFIN, 2001).

Les produits les plus efficaces sont la clémastine, la

chlorphéniramine, l'hydroxyzine, l'oxatamide et la diphenhydramine avec approximativement 20 à 30 % de bons résultats. Il est à noter cependant qu'une seule étude a été faite en double aveugle contre placebo, avec l'astemizole, la clémastine et la triméprazine (PARADIS *et al.*, 1991a), les autres étant ouvertes. Récemment, dans une étude comparative en aveugle, l'association chlorphéniramine/hydroxyzine a donné d'assez bons résultats : diminution prolongée du prurit dans 30 % des cas (EWERT et DAEMS, 2001).

Le pourcentage de succès relativement faible de ces antiH1 justifie des essais successifs pendant environ une semaine à chaque fois (DEBOER et GRIFFIN, 2001).

La triméprazine peut diminuer le besoin en prednisone (PARADIS *et al.*, 1991a).

Un effet synergique entre les AGE et des antihistaminiques a été démontré (PARADIS *et al.*, 1991b).

#### Acides Gras Essentiels ou AGE (Essential Fatty Acids = EFA)

L'utilisation d'AGE pour contrôler la DAC est très en vogue et a fait l'objet de très nombreuses publications. Parmi elles, peu d'études (huit) ont été randomisées, faites en aveugle et contrôlées par placebo (OLIVRY, MARSELLA et HILLIER, 2001).

En fait, il se pourrait que des doses globales élevées soient nécessaires pour obtenir un résultat. Mais les études crédibles réalisées soit avec des doses élevées d'oméga-6 (plus de 100 mg/kg/j) soit avec des doses élevées d'oméga-3 donnent des résultats très variables. Leur durée est variée (6 à 16 semaines) (OLIVRY, MARSELLA et HILLIER, 2001). Cette supplémentation est sans doute approximative parce qu'elle ne tient pas compte de l'apport alimentaire qui peut être important (SCOTT *et al.*, 1997; OLIVRY, MARSELLA et HILLIER, 2001).

On peut conclure en avançant que les chiens atopiques répondent de manière variable aux AGE et qu'il n'y a pas de supplément ou de ration qui convienne à tous, ce qui justifie plusieurs essais. L'approche diététique est intéressante et repose vraisemblablement à la fois sur l'apport d'oméga-3 et le ratio oméga-6/oméga-3 (SCOTT *et al.*, 1997). Le doute subsiste cependant quant à l'efficacité réelle des AGE dans le traitement de la DAC et il est difficile d'en recommander l'usage dans tous les cas. Beaucoup d'interrogations subsistent (doses, durée, ratio oméga 6/oméga 3, critères de choix des chiens qui devraient répondre, races répondant bien, synergie avec d'autres agents anti-inflammatoires) (OLIVRY, MARSELLA et HILLIER, 2001).

#### Antibiotiques

Comme mentionné plus haut, le traitement d'une folliculite secondaire à une dermatite atopique permet souvent une nette amélioration clinique. Cependant, certains cas de

dermatite atopique semblent répondre à un traitement antibiotique bien conduit, même sans pyodermite secondaire visible. Cela a été mentionné de manière anecdotique par plusieurs dermatologues vétérinaires. Récemment, MUELLER et BETTENAY (1996) obtinrent ce résultat chez 57 chiens parmi 146 atopiques (39 %). Il est intéressant de remarquer que ces bons résultats étaient plus élevés parmi les 34 chiens ne répondant pas à la désensibilisation (45 %) que parmi les 23 qui y répondaient (33 %). On peut imaginer que ces chiens souffraient d'une pyodermite subclinique mais cela paraît douteux sur un si grand nombre de patients. Il est plus vraisemblable qu'il s'agisse ici d'un véritable syndrome de prolifération bactérienne.

L'auteur, empiriquement, traite à l'aide d'antibiotiques et à titre d'épreuve thérapeutique ses patients qui présentent à l'examen cytologique une flore de surface abondante.

#### Autres traitements

De nombreuses autres molécules ont été essayées. Outre les antidépresseurs, les inhibiteurs des leucotriènes, les inhibiteurs de la phosphodiesterase dont l'efficacité est limitée, on retiendra le misoprostol, modérément efficace (OLIVRY *et al.*, 2003) et surtout un inhibiteur de la calcineurine : la cyclosporine A. Celle-ci est une molécule réellement efficace dans le traitement de la dermatite atopique canine, comme le suggèrent de nombreux rapports anecdotiques et surtout trois études contrôlées, en aveugle contre placebo (OLIVRY *et al.*, 2002a) ; elle montre un effet semblable à celui de la prednisolone (OLIVRY *et al.*, 2002b) ou de la méthylprednisolone (STEFFAN *et al.*, 2003). Cette molécule est devenue, malgré son coût élevé, une arme majeure dans le traitement symptomatique de la DAC.

#### • CONCLUSION

Si le diagnostic de dermatite atopique est établi, essentiellement par les signes cliniques, celui-ci doit s'inscrire dans un bilan allergologique complet, ainsi qu'un bilan dermatologique complet.

Le traitement et la gestion au long cours de la dermatite atopique sont difficiles. Diagnostic de certitude et traitement approprié des dermatoses concomitantes ou secondaires sont essentiels. L'intérêt hygiénique et clinique des topiques disponibles en médecine canine mérite aussi d'être souligné, de la même manière qu'en dermatologie médicale.

Le traitement, comme pour toute dermatite allergique, agira sur le seuil de prurit, en l'occurrence par l'immunothérapie spécifique d'allergènes et la thérapeutique symptomatique, et pourra aussi inclure des mesures d'éviction allergénique, relativement difficile à réaliser avec les aéro-allergènes.

Chaque cas est particulier et une thérapeutique combinée, associant traitements des complications, traitement symptomatique, éviction allergénique et immunothérapie spécifique, est la clé du succès (OLIVRY et SOUSA, 2001b).



BIBLIOGRAPHIE

- BEALE K, KUNKLE G (2000) Safety of long term administration of a 0.01 % fluocinolone shampoo in allergic dogs. *Vet. Dermatol.*, **11** : 3-7.
- BOND R, THOROGOOD SC, LLYOD DH (1994) Evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of canine atopy. *Vet. Rec.*, **135**, 130-133.
- CARLOTTI DN (1985) La dermatite atopique du chien. *Point Vét.*, **17**, 5-17.
- CARLOTTI DN, REMY I, PROST C (1990) Food allergy in dogs and cats : a review of 43 cases. *Vet. Dermatol.*, **1**, 55-62.
- CARLOTTI DN, COSTARGENT F (1994) Analysis of positive skin-tests in 449 dogs with allergic dermatitis. *Eur Journal Comp Anim Pract*, **4**, 52-59.
- CARLOTTI DN (1998) Traitement et suivi au long cours du chien à dermatite atopique. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **33**, 359-370.
- CODNER EC, LESSARD P (1993) Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbent assay in dogs with allergic skin disease. *J. Amer. Vet. Med. Assn.*, **202**, 739-743.
- DEBOER DJ, MARSELLA R (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII) : the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **81**, 239-249.
- DEBOER DJ, GRIFFIN CE (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI) : antihistamine pharmacotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **81**, 323-329.
- EWERT G, DAEMS T (2001) Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymère d'acide gras : une étude comparative en double aveugle. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **36**, 401-408.
- GRIFFIN CE (1993) Canine atopic disease, In : GRIFFIN CE, KWOCKHA KW, MacDONALD JM, editors. *Current Veterinary Dermatology. The Science and Art of Therapy*. St. Louis : Mosby Year Book, 99-120.
- GRIFFIN CE, DEBOER DJ (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 255-269.
- GRIFFIN CE, HILLIER A (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 363-383.
- HALLIWELL REW, GORMAN NT (1989) Atopic diseases. In : HALLIWELL REW, GORMAN NT, editors. *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia : WB Saunders Co, 232-252.
- HALLIWELL REW, DEBOER DJ (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III) : the role of canine antibodies in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 159-167.
- HART BJ, GUERIN B, NOLARD N (1992) In vitro evaluation of acaricidal and fungicidal activity of the house dust mite acaricide, Allerbiocid. *Clinical and Experimental Allergy*, **22**, 923-928.
- HIDE DW, MATTHEWS S, TARIQ S, ARSHAD SH (1996) Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*, **51**, 89-93.
- HILL PB, DEBOER DJ (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV) : environmental allergens. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 169-186.
- HILL PB, OLIVRY T (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V) : biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 187-198.
- HILL PB, HILLIER A, OLIVRY O (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI) : IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 199-204.
- HILLIER A, GRIFFIN CE (2001a) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I) : incidence and prevalence. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **81**, 147-151.
- HILLIER A, GRIFFIN CE (2001b) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X) : is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions ? *Vet. Immunol. Immunopathol*, **81**, 227-231.
- HILLIER A, DEBOER DJ (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII) : intradermal testing. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **81**, 289-304.
- INMAN AO, OLIVRY TO, DUNSTON SM, MONTEIRO-RIVIERE NA, GATTO H (2001) Electron microscopic observations of the stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet. Pathol.*, **38**, 720-723.
- KLEINBECK ML, HITES MJ, LOKER JL, HALLIWELL REW, LEE KW (1989) Enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of allergen-specific IgE antibodies in canine serum. *Am. J. Vet. Res.*, **50**, 1831-1839.
- MASON IS, LLOYD DH (1989) The role of allergy in the development of canine pyoderma. *J. Small Anim. Pract.*, **30**, 216-218.
- McCALL C, HUNTER S, WEBER E, STEDMAN K, HILLIER A, BOZIC C, RIVOIRE B, OLIVRY T (2000) Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f 15) for dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **78**, 231-247.
- McEWAN NA (2000) Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Res. Vet. Sci.*, **68**, 279-283.
- MILLER WH Jr, SCOTT DW, WEL-LINGTON JR (1993) A clinical trial on the efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs. *Can. Vet. J.*, **34**, 25-27.
- MORRIS DO, OLIVIER B, ROOSER EJ (1998) Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs, *Am. J. Vet. Res.*, **59**, 836-841.
- MUELLER RS, BETTENAY SV (1996) Long-term Immunotherapy of 146 Dogs with Atopic Dermatitis - a Retrospective Study. *Aust. Vet. Practit.*, **26**, 128-132.
- NESBITT GH (1978) Canine allergic inhalant dermatitis : a review of 230 cases.



*J. Amer. Vet. Med. Assn.*, **172**, 55-60.

- NOLI C, BERNARDINA WE, WILLEMSE T (1996) The significance of reactions to purified fractions of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **52**, 147-157.

- NUTTAL TJ, THODAY KL, VAN DEN BROEK AHM, JACKSON HA, STURE GH, HALLIWELL REW (1998) Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy. *Vet. Record*, **143**, 139-142.

- NUTTAL TJ, LAMB JR, HILL PB (2001) Characterisation of major and minor Dermatophagoides allergens in canine atopic dermatitis. *Res. Vet. Sci.*, **71**, 51-57.

- NUTTAL TJ, PEMBERTON AD, LAMB JR, HILL PB (2002) Peripheral blood mononuclear cell responses to major and minor Dermatophagoides allergens in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **84**, 143-150.

- OLIVRY T, DEAN GA, TOMPKINS MB, DOW JL, MOORE PF (1999) Toward a canine model of atopic dermatitis : amplification of cytokine gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Exp. Dermatol.*, **8** : 204-211.

- OLIVRY T, DUNSTON SM, MURPHY KM, MOORE PF (2001) Characterization of the inflammatory infiltrate during IgE-mediated late-phase reactions in the skin of normal and atopic dogs. *Vet. Dermatol.*, **12**, 49-58.

- OLIVRY T, HILL PB (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX) : the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 219-225.

- OLIVRY T, SOUSA CA (2001a) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX) : glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 317-322.

- OLIVRY T, SOUSA CA (2001b) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX) : general principles of therapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 311-316.

- OLIVRY T, MARSELLA R, HILLIER A (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII) : are essential fatty acids effective? *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 347-362.

- OLIVRY T, STEFFAN J, FISCH RD, PRELAUD P, GUAGUERE E, FONTAINE J, CARLOTTI DN (2002a) Randomized

controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J. Amer. Vet. Med. Assn.*, **221**, 370-377.

- OLIVRY T, RIVIERRE C, JACKSON HA, MURPHY KM, DAVIDSON G, SOUSA CA (2002b) Cyclosporin-A decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial; *Vet. Dermatol.*, **13**, 77-87.

- OLIVRY T, DUNSTON SM, RIVIERRE C, JACKSON HA, MURPHY KM, PETERS E, DEAN GE (2003) A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis : effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. *Vet. Dermatol.*, **14**, 37-46.

- PARADIS M, SCOTT DW, GIROUX D (1991a) Further investigations on the use of non steroidal and steroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, **27**, 44-48.

- PARADIS M, LEMAY S, SCOTT DW (1991b) The efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid containing product (DVM dermcaps) and the combination of both in the management of canine pruritus. *Vet. Dermatol.*, **2**, 17-20.

- PARK SJ, OHYA F, YAMASHITA K, NISHIFUJI K, IWASAKI T (2000) Comparison of response to immunotherapy by intradermal skin test and antigen-specific IgE in canine atopy. *J. Vet. Med. Sci.*, **62**, 983-988.

- PRELAUD P, OLIVRY T (1998) Etiopathogénie de la dermatite atopique canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **33** (numéro spécial), 315-329.

- PRELAUD P, GUAGUERE E, ALHAIDARI Z, FAIVRE N, HERIPRET D, GAYERIE A (1998) Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue Méd. Vét.*, **149**, 1057-1064.

- REEDY LM, MILLER WH, WILLEMSE T (1997) Allergic skin diseases of dogs and cats. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders.

- ROSSER EJ (1998) Aqueous hypsensitization in the treatment of canine atopic dermatitis : a retrospective study of 100 cases. In: KWOCHKA KW, WILLEMSE T, VON TSCHARNER C, editors. *Advances in Veterinary Dermatology vol 3*, Oxford : Butterworth Heinemann, 169-176.

- SAKAGUCHI M, MASUDA K, TODA M, INOUE S, YASUEDA H, TANIGUCHI Y, NAGOYA T, DEBOER DJ,

TSUJIMOTO H (2001) Analysis of the canine IgE-binding epitope on the major allergen (Cry j 1) of Japanese cedar pollen with anti-Cry j 1 monoclonal antibodies. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **78**, 35-43.

- SAMPSON HA (1999) Food allergy. Part 1 : immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin. Immunol.*, **103**, 717-728.

- SCHWARTZMAN RM, MATHIS L (1997) Immunotherapy for Canine Atopic Dermatitis : Efficacy in 125 Atopic Dogs with Vaccine Formulation Based on ELISA Allergy Testing. *J. Vet. All. Clin. Immunol.*, **5**, 144-152.

- SCOTT DW, BUERGER RG (1988) Non steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, **24**, 425-428.

- SCOTT DW, MILLER WH, REINHART GA, MOHAMMED HO, BAGLADI MS (1997) Effect of an Omega-6 Fatty Acid-Containing Commercial Lamb and Rice Diet on Pruritus in Atopic Dogs : Results of a Single-Blinded Study. *Can. J. Vet. Res.*, **61**, 145-153.

- SCOTT KV, WHITE SD, ROSYCHUK RAW (1993) A retrospective study of hyposensitization in atopic dogs in a flea-scarce environment, In : IHRKE PJ, MASON IS, WHITE SD, editors. *Advances in Veterinary Dermatology vol II*. Oxford : Pergamon press, 79-87.

- SOUSA CA, NORTON AL (1990) Advances in methodology for diagnosis of allergic skin disease. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, **20**, 1419-1427.

- SOUSA CA, MARSELLA R (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II) : genetic factors. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 153-157.

- SOUSA CA, HALLIWELL REW (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XI) : the relationship between arthropod hypersensitivity and atopic dermatitis in the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **81**, 233-237.

- STEFFAN J, ALEXANDER D, BROVEDANI F, FISCH RD (2003) Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis : a parallel, blinded, randomised controlled trial. *Vet. Dermatol.*, **14**, 11-22.

- SWINNEN C, VROOM M (2002) The clinical effect of environmental control of house dust mites in house dust mite sensitive dogs, *Proc 17th AAVD/ACVD Meeting*, New Orleans, p27.

- TAIEB A (1999) Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact dermatitis*, **41**, 177-180.
- TAN BB, WEALD D, STRICKLAND I, FRIEDMANN PS (1996) Double blind controlled trial effect of house dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*, **347**, 15-18.
- WASSON DL, GRIEVE RB (1998) In vitro measurement of canine and feline IgE : a review of FcSR1a-based assays for detection of allergen-reactive IgE. *Vet. Dermatol.*, **9**, 173-178.
- WILLEMSE T, VAN DEN BROM WE, RIJNBERG A (1984) Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assn.*, **184**, 1277-1280.
- WILLEMSE T (1985) Allergen specific IgGd antibodies in dogs with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, **59**, 359-363.
- WILLEMSE T (1986) Atopic skin disease : a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J. Small Anim. Pract.*, **27**, 771-778.
- ZUR G *et al.* (2002) Canine atopic dermatitis : a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to hyposensitization. *Vet. Dermatol.*, **13**, 103-111.