

DERMATITE ATOPIQUE CANINE : UNE MALADIE GÉNÉTIQUE ?

CANINE ATOPIC DERMATITIS: A GENETIC DISEASE?

Par Pascal PRÉLAUD⁽¹⁾

(communication présentée le 22 mars 2007)

RÉSUMÉ

La dermatite atopique canine est une dermatite prurigineuse liée à une prédisposition génétique à développer des réactions d'allergie vis-à-vis d'antigènes environnementaux. Il existe une très forte prédisposition raciale, ainsi que des variations phénotypiques de l'expression de la maladie selon les races de chien. À l'heure actuelle, le déterminisme génétique de l'expression clinique de la dermatite atopique canine est peu exploré. L'utilisation de critères diagnostiques consensuels va permettre de développer des recherches. Celles-ci sont d'autant plus intéressantes dans cette espèce que contrairement à l'homme, le chien ne présente pas d'autres maladies allergiques chroniques ni de psoriasis. C'est donc un modèle animal intéressant pour étudier les gènes impliqués dans la genèse de la dermatite atopique en elle-même. Le travail de criblage génomique est facilité par la grande homogénéité génétique des races de chiens et la fréquence de la maladie dans certaines races (bouledogue français, West Highland White Terrier, Labrador Retriever...). D'autre part, il est désormais possible d'étudier le polymorphisme de certains gènes chez le chien codant des molécules impliquées dans les mécanismes de défense cutanée non spécifiques (toll-like receptors, protéines de différenciation des cornéocytes...).

Mots-clés : dermatite atopique, chien, gènes.

SUMMARY

Canine atopic dermatitis is defined as a pruritic dermatitis associated with a genetic predisposition to develop allergic reactions against environmental allergens. There is a strong breed predisposition, with variations in clinical phenotypes. Few studies have been done on the genetic basis of canine atopic dermatitis. The use of consensual diagnostic criteria will help the development of genetic research. Canine atopic dermatitis provides an interesting animal model for genetic studies, since dogs do not suffer from other chronic allergic diseases or psoriasis. Genomic screening is helped by the homogeneity of dog breeds, and by the prevalence of atopic dermatitis in certain breeds, such as French bulldogs, West Highland White Terriers, or Labrador Retrievers. It is now possible to study the polymorphism of certain genes in dogs coding for molecules involved in non-specific cutaneous defence mechanisms (toll-like receptors, corneocyte differentiation proteins...).

Key words: atopic dermatitis, dog, genes.

(1) Docteur vétérinaire, DESV de dermatologie, diplômé du Collège Européen de Dermatologie Vétérinaire. Clinique Advetia, 5 rue Dubrunfaut, 75012 Paris.

La dermatite atopique canine (DAC) est une dermatite prurigineuse fréquente, caractérisée par une prédisposition génétique, le développement d'une allergie à des allergènes environnementaux et la localisation caractéristique des lésions: face interne des plis (ars, région inguinale, espaces interdigités) et des conques auriculaires, lèvres, paupières (Hillier & Griffin 2001; Olivry *et al.* 2001; Halliwell 2006). Très proche de la dermatite atopique de l'Homme (DAH), elle est une maladie d'étiologie complexe et multifactorielle dont l'apparition dépend typiquement de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux, Clairement démontrée chez l'Homme et dans des modèles murins (Bérard 2005; Zheng & Zhu 2005) l'influence des facteurs environnementaux n'est que partiellement étudiée chez le Chien, les études épidémiologiques étant presque inexistantes.

Par contre, de nombreux éléments en faveur d'une origine génétique existent chez le Chien, offrant un excellent modèle d'étude pour la DAH (Sousa & Marsella 2001). Les plus spectaculaires d'entre eux sont la nette prédisposition de certaines races à cette maladie et l'existence de variations phénotypiques selon les races (Prélaud 2001; Tarpataki *et al.* 2006).

EXPRESSION CLINIQUE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

La grande majorité des études de prédisposition raciale souffrent de nombreux biais qui limitent leur exploitation: études rétrospectives, biais de référés, comparaison de la population étudiée à une population différente. Ils sont toutefois très spectaculaires dans la pratique et serviront probablement de base aux futures études génétiques.

Prédispositions raciales

Les prédispositions raciales à la dermatite atopique sont très largement reconnues en médecine vétérinaire, même si les données varient, pour certaines races, selon les pays. Elles ont aussi largement évolué dans le temps. Ainsi, les dalmatiens et setters irlandais, autrefois largement considérés comme prédisposés à la DAC, ne le sont plus aujourd'hui Outre-Atlantique.

Il existe *a contrario* des races de chiens qui ne présentent pratiquement jamais de dermatite atopique, comme le doberman, le pinscher nain aux États-Unis et en Europe occidentale. Certaines races sont épargnées ou surreprésentées selon leur pays d'origine, par exemple les teckels et dobermans, épargnés en Europe occidentale et prédisposés en Hongrie (Tarpataki *et al.* 2006).

Variations phénotypiques selon les races

Selon les races de chiens, l'expression clinique prédominante est très variable, de même que l'âge aux premiers symptômes.

Âge aux premiers symptômes

Selon les races, la précocité de la DAC peut varier considérablement. Si environ 75 % des animaux présentent les premiers signes cliniques entre 6 mois et 3 ans (Willemse 1980; Prélaud,

Race	< 6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	≥ 6 ans
Vizsla hongrois*							
Shar-peï**							
Bouledogue français**							
West Highland white terrier**							
Berger allemand*							
Cocker*							
Boxer*							
Setter anglais*							
Teckel*							
American Staffordshire bull terrier*							

Tableau 1: Âge d'apparition des premiers symptômes de DAC en fonction de la race.

* données hongroises (Tarpataki, *et al.* 2006)

** observations personnelles (France, Région parisienne.)

et al. 1998), certaines races, comme le bouledogue français, le shar-peï, le West Highland white terrier, sont fréquemment plus précoces (**tableau 1**) (Prélaud 2001; Tarpataki *et al.* 2006).

Forme clinique

Les formes cliniques les plus fréquemment observées en France (formes classiques, mineures, graves et atypiques) sont résumées dans le **tableau 2**. Ainsi, chez le Labrador retriever, la fréquence de la DAC est très élevée, mais il s'agit presque systématiquement d'une forme mineure avec peu de gêne pour l'animal. *A contrario*, chez les bouledogues français (**figures 1 et 2**), chez les shar-peï et West Highland white terriers, on observe fréquemment un phénotype particulier de la maladie, de forme grave et précoce: apparition des symptômes avant l'âge de quatre mois, prurit intense, lésions généralisées, bonne réponse aux traitements anti-infectieux.

Allergènes sensibilisants

La détermination des allergènes sensibilisants en fonction de la race résulte d'une vaste étude rétrospective, récemment menée en Hongrie (Tarpataki *et al.* 2006). On connaît en outre des prédispositions aux allergies alimentaires chez des races de chiens prédisposés à la DAC.

Trophallergènes

Les prédispositions aux hypersensibilités alimentaires (à expression digestive ou cutanée) sont connues chez le shar-peï, le golden retriever (Guilford 1995; Roudebush *et al.* 2000).

Forme clinique de DAC	Race
Forme classique	Bouledogues, fox terrier, cairn terrier, Yorkshire terrier, dalmatien, boxer, bull terrier, American Staffordshire bull terrier, Labrador retriever, golden retriever, berger allemand, pékinois, Lhasa apso
Forme mineure	Labrador retriever
Prurit alésionnel	Bouledogue français, bichon, bull terrier
Prédominance des otites	Cavalier King Charles, cocker
Pododermatite lymphoplasmocytaire	Bouledogue anglais, Labrador, shar-peï, boxer, bull terrier
MOG	West Highland white terrie, shar-peï, bouledogue français, berger allemand
BOG	Berger allemand, West Highland white terrier, shar-peï
Folliculite bactérienne récidivante	Bouledogue français, bull terrier, Staffordshire terrie et apprentés, cavalier King Charles
Alopécie auto-induite circonscrite	Akita-Inu, Labrador
Forme grave	West Highland white terrie, shar-peï, bouledogue français
Urticaire récidivante	Boxer, dalmatien

Tableau 2 : Prédispositions raciales des formes cliniques de la DAC chez le Chien (Prélaud 2001, Prélaud 2004, Sousa et Marsella 2001).

Tarpataki *et al.* (2006) relèvent une fréquence très importante des hypersensibilités digestives chez les bouledogues français et anglais, les boxers, les West Highland white terriers et cockers atteints de dermatite atopique.

Aéroallergènes

Une prédisposition apparente aux allergies polliniques est mise en évidence chez le dalmatien, le caniche et le retriever. (Tarpataki *et al.* 2006). De telles données doivent être confirmées par des études prospectives tenant compte du milieu de vie des animaux.



Figure 1 : Forme classique de dermatite atopique chez un bouledogue français.

Absence d'allergènes sensibilisants

En étudiant une population de chiens en Région Parisienne, nous avons mis en évidence la très grande fréquence (37 % vs 6 %), chez les bouledogues français, d'une dermatite atopique sans sensibilisation apparente, caractérisée par des intradermoréactions négatives, l'absence de réponse à un régime d'éviction, de faibles concentrations sériques d'IgE spécifiques. De leur côté, Tarpataki *et al.* (2006) montrent que la même entité clinique est surreprésentée chez les teckels. Dénommée selon la nouvelle nomenclature, dermatite atopique-like, elle pourrait correspondre à la dermatite atopique intrinsèque décrite chez l'enfant et la souris.

Réponse thérapeutique

Toutes les études concernant le traitement de la dermatite atopique portent sur des traitements symptomatiques à court ou moyen terme (corticothérapie, antihistaminiques, cyclosporine...) (Olivry *et al.* 2007). Il est impossible de conclure, à partir des données de la littérature, à des différences significatives de réponse thérapeutique car les animaux inclus dans ces essais ont tous un phénotype particulier de DAC. Or en pratique, d'après notre expérience, il existe deux phénotypes très distincts en fonction de la réponse aux traitements anti-infectieux :

- persistance du prurit après contrôle des infections ;
- cicatrisation des lésions et disparition complète du prurit après contrôle des infections bactériennes et/ou fongiques.

EXPRESSION BIOLOGIQUE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Il existe très peu de données épidémiologiques sur les variations des données biologiques selon des facteurs génétiques, dont la race du Chien. Ainsi, il n'existe aucune donnée sur l'origine génétique possible des variations des concentrations d'IgE spécifiques d'allergènes et d'IgE totales chez le Chien.



Figure 2 : Forme grave de dermatite atopique chez un bouledogue français.

IgE spécifiques d'allergènes

Longtemps la définition de la dermatite atopique a reposé sur la mise en évidence d'une allergie immédiate (intradermo-réactions de lecture immédiate ou IgE spécifiques élevées) à des aéroallergènes. Or les résultats des études sont assez contradictoires. Aujourd'hui, les observations réalisées chez des chiens artificiellement sensibilisés ou spontanément allergiques tendent à montrer que la sensibilisation IgE dépendante serait un épiphénomène non impliqué dans la genèse de la dermatose. Les études de modèles murins sont aussi en faveur de cette hypothèse.

IgE totales

Toutes les études concordent pour montrer qu'il n'existe pas de différence de concentration des IgE totales chez les chiens atopiques par rapport à une population saine. Une étude longitudinale, réalisée chez des chiots de race West Highland white terrier, montre que l'élévation des IgE totales sériques n'est pas corrélée avec l'apparition de signes cliniques de DAC durant les trois premières années de vie (DeBoer & Hills, 1999).

DÉTERMINISME GÉNÉTIQUE DE LA DAC

Études d'héritabilité

Une seule étude d'héritabilité a été publiée. Elle concerne les races Labrador et golden retrievers aux États-Unis (Shaw *et al.* 2004). En utilisant les données provenant de 32 portées dont le statut clinique des géniteurs est connu, les auteurs montrent que l'héritabilité de la DAC, entendue ici au sens clinique, est de 0,47.

L'étude de lignées de chiens présentant des fortes réponses en IgE totales, spontanément ou lors de sensibilisation expérimentale, montre que ce phénotype est transmis suivant un mode dominant (Denburg *et al.* 1997). Toutefois, ce type de réponse n'est pas accompagné de signes cliniques de DAC.

Étude du Complexe d'histocompatibilité majeure (CMH)

Une étude, menée aux USA et aux Pays-Bas, compare les antigènes du CMH, identifiés par des techniques sérologiques, chez des chiens sains des deux pays et des chiens ayant présenté des IDR positives et une bonne réponse à la vaccination anti-allergène, sans toutefois fournir de données sur le diagnostic clinique de DAC (Vriesendorp *et al.* 1975). Aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes. La combinaison de deux haplotypes DL-A 3 et R15 est cependant plus souvent observée chez les chiens répondant de façon positive à des tests allergologiques immédiats et pourrait être associée à cet aspect de l'atopie. L'haplotype 9,4 est par contre plus souvent observé dans le groupe sain.

Limites des facteurs génétiques dans la physiopathologie de la DAC

Comme le suggère l'augmentation très spectaculaire de la fréquence des maladies allergiques chez l'Homme dans les pays industrialisés depuis un demi-siècle, les seuls facteurs génétiques ne suffisent pas à expliquer l'étiologie des maladies atopiques. L'environnement au sens large joue un rôle essentiel. Chez l'Homme, les tentatives de réponse sont apportées par des études épidémiologiques très importantes portant sur des cohortes de plusieurs milliers de patients. Chez le Chien, ces études n'existent pas.

Influence de l'environnement

Les premières études ont été menées à l'Université de Pennsylvanie dans les années 1980. Le principe a été d'obtenir des chiots issus de chiens et chiennes atopiques. Sur 72 produits issus de parents atopiques, tous deux atteints, 13 ont présenté la maladie (Schwartzman *et al.* 1983; Schwartzman 1984). Les auteurs n'ont pas pu déterminer d'éléments prédictifs de l'apparition de la DAC chez ces 13 animaux.

Influence du mode de sensibilisation

Dans des lignées de chiens prédisposées à la DAC (avec allergie à des aéroallergènes ou des trophallergènes), le mode de sensibilisation influe grandement sur le devenir pathologique. Ainsi, la sensibilisation par la voie sous-cutanée n'entraîne pas de signes cliniques ni l'existence de cellules présentatrices d'antigènes exprimant des IgE, bien qu'elle s'accompagne de l'apparition de concentrations d'IgE spécifiques élevées et de tests intradermiques positifs de lecture immédiate (Egli *et al.* 2002). Par contre, l'application transcutanée d'extraits d'acariens de la poussière de maison entraîne une sensibilisation qui se manifeste par des signes cliniques de dermatite atopique (Olivry *et al.* 2006).

Influence de l'état immunitaire des parents

Une étude menée chez des chiens non-atopiques, de race beagle, artificiellement sensibilisés, montre l'importance de l'état immunitaire des parents (Barrett *et al.* 2003). Leur sensibilisation est aisément obtenue par des injections intrapéritonéales d'allergène associé à de l'hydroxyde d'alumine comme adjuvant, une fois par semaine (pollen d'ambrosie). Ce mode de sensibilisation permet d'obtenir des taux très élevés d'IgE spécifiques et des réactions bronchiques positives à des tests de provocation par aérosol. Les chiots issus de ces beagles présentent le phénotype de leurs parents (taux élevés d'IgE spécifiques, tests de provocation positifs), à la différence de ceux issus de parents de la même lignée mais non sensibilisés. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un modèle de dermatite atopique, ces résultats mettent en lumière l'existence d'une transmission du phénotype « allergique » indépendamment de facteurs génétiques. Il pourrait s'agir d'une sensibilisation *in utero*, mais les mécanismes sont inconnus.

PERSPECTIVES D'ÉTUDES GÉNÉTIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE

Prérequis d'une étude génétique de la DAC

Il était difficile de mettre en place des études génétiques sans qu'un consensus n'existât sur la définition même et le diagnostic de la DAC. Le travail effectué par l'*International Task Force on Canine Atopic Dermatitis* (ITFCAD) (Halliwell 2006) a permis d'obtenir ce consensus (**tableau 3**). Même s'il ne porte pas sur toutes les variantes phénotypiques de la maladie, il a le mérite de clairement définir une forme classique (Prélaud 2004). On peut alors envisager des études épidémiologiques et cliniques sur cette forme, très fréquente et aisément diagnostiquée. Elles ont commencé aux États Unis, sous l'impulsion des clubs de race (West Highland White terrier).

Dermatite atopique proprement dite :
dermatite allergique prurigineuse d'origine génétique, caractérisée par des signes cliniques caractéristiques et associée à la synthèse d'IgE spécifiques d'antigènes environnementaux
Dermatite atopique-like :
dermatite prurigineuse ayant les mêmes caractéristiques cliniques que la dermatite atopique, mais sans mise en évidence d'une allergie IgE dépendante vis-à-vis d'allergènes environnementaux ou autres.

Tableau 3 : Définitions de la dermatite atopique selon l'*International Task Force on Canine Atopic Dermatitis* (ITFCAD) (Halliwell 2006).

La définition de critères de diagnostic simples et efficaces (**tableau 4**) permet en outre d'envisager la mise en place d'une étude épidémiologique dans de bonnes conditions (Prélaud *et al.* 1998).

1. Apparition des symptômes entre 6 mois et 3 ans
2. Prurit corticosensible
3. Pododermatite bilatérale érythémateuse interdigitée antérieure
4. Érythème de la face interne des conques auriculaires
5. Chéilite

Tableau 4 : Critères majeurs de diagnostic de la dermatite atopique (Prélaud 1998)

Utilisation des données de génétique de la dermatite atopique humaine

Chez l'Homme, les études de liaison génétique ont permis d'identifier plusieurs loci de susceptibilité de la dermatite atopique humaine (DAH), notamment en 3q21, 1q21 et 17q25, dont certains sont communs avec ceux du psoriasis.

Plusieurs études de gènes candidats ont été réalisées : certains polymorphismes de gènes qui codent des cytokines ou chémokines augmentant la réponse de type Th2, sont significativement associés à la DA, par exemple les STAT6⁽²⁾, IL-4⁽³⁾, IL-4R α ⁽⁴⁾ et TGF β ⁽⁵⁾.

(2) Signal Transducers and Activators of Transcription 6, nécessaire à la synthèse des IgE.

(3) Interleukine 4, cytokine de type Th2 impliquée dans le switch IgE.

(4) Chaîne alpha du récepteur de l'IL4.

(5) Tumor growth factor bêta : cytokine de la famille des facteurs transformants de croissance ayant de nombreuses activités (activation de la synthèse des protéines de l'inflammation, cytotoxicité...).

Des polymorphismes du gène codant la chaîne β du récepteur de l'IgE (Fc ϵ RI) pourraient augmenter l'expression de ce récepteur et l'amplification du signal intracellulaire, entraînant une augmentation de la dégranulation mastocytaire. Le polymorphisme du gène codant le toll like receptor -2 (TLR-2) n'est pas associé à la DAH proprement dite, mais aux formes graves de la maladie (Roach *et al.* 2005). Enfin, l'étude de l'ichtyose vulgaire a permis de montrer l'existence d'un lien entre les mutations de gènes codant la filaggrine à l'origine de l'ichtyose vulgaire et le risque de développement d'une dermatite atopique sous sa forme extrinsèque, c'est-à-dire allergique (Irvine & McLean, 2006; Palmer *et al.* 2006; Sandilands *et al.* 2006; Stemmler *et al.* 2006; Weidinger *et al.* 2006).

Tous ces éléments et les particularités cliniques et épidémiologiques de la DAC permettent d'envisager plusieurs axes de recherche génétique dans le cadre de la DAC.

Criblage génomique

Cette approche est plus intéressante *a priori* chez le Chien que chez l'Homme, grâce à l'homogénéité génétique des races de chiens. On peut ainsi aisément comparer des populations de chiens sains et atopiques au sein d'une même race (Labrador retriever, bouledogues, West Highland white terrier, cavalier King Charles...), voire différents phénotypes de DAC au sein d'une même race. C'est le cas notamment du bouledogue français qui présente à la fois des formes classiques et graves de DAC et des formes intrinsèques, appelées dermatite atopique-like.

Étude de gènes

L'étude du polymorphisme de certains gènes est possible chez le Chien. Les candidats sont nombreux : récepteurs IgE (Fc ϵ RI), cytokines, chémokines, hémokines et leurs récepteurs, molécules impliquées dans la transduction des signaux. Toutefois, le rôle primaire d'une anomalie de la réponse immunitaire adaptative étant encore controversé, les recherches pourraient s'orienter en premier lieu vers les gènes codant des protéines impliquées dans les mécanismes de défense non spécifiques : les molécules impliquées dans la cornéogenèse (en coordination avec l'étude des ichtyoses, comme celle du Golden retriever), celles impliquées dans le métabolisme des lipides du ciment intercellulaire, les toll like receptors (TLR). L'étude de ces derniers chez le Chien est assez récente. Parmi les TLR-2, -4 et -9 étudiés (Asahina *et al.* 2003; Hashimoto *et al.* 2005; Ishii *et al.* 2006), seul le TLR-2 est exprimé dans les cellules de la couche cornée et constitue un excellent candidat pour l'étude de la DAC.

CONCLUSION

Bien que les connaissances sur la physiopathologie de la dermatite atopique canine soient encore très partielles, le décryptage des mécanismes inflammatoires et la mise en place d'études génétiques chez des phénotypes bien définis permettront probablement d'identifier des gènes responsables. Le Chien est un modèle d'étude comparée très intéressant pour l'Homme chez

lequel les études de criblage génomique sont très difficiles. En effet, chez l'Homme, les études sont limitées par le grand brassage génétique, par des problèmes de définition de la maladie, très variable dans son expression et associée à d'autres maladies chroniques, notamment le psoriasis et l'asthme. Ces inconvénients n'existent pas chez le Chien et les études génétiques seront plus facilement mises en œuvre dès lors que les critères de diagnostic sont suffisamment précis.

BIBLIOGRAPHIE

- Asahina, Y., Yoshioka, N., Kano, R., Moritomo, T., Hasegawa, A. 2003. Full-length cDNA cloning of Toll-like receptor 4 in dogs and cats. *Vet Immunol Immunopathol.* 96 (3-4): 159-167.
- Barrett, E. G., Rudolph, K., Bowen, L. E., Bice, D. E. 2003. Parental allergic status influences the risk of developing allergic sensitization and an asthmatic-like phenotype in canine offspring. *Immunology* 110 (4): 493-500.
- Bérard, F. 2005. Bases physiopathologiques de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 132 Spec No 1: S151-182.
- DeBoer, D. J. & Hills P. B. 1999. Serum immunoglobulin E concentrations in West Highland White Terrier puppies do not predict development of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 10: 275-281.
- Denburg, J. A., Inman M. D., Wood, L., Ellis, R., Sehmi, R., Dahlback, M., O'Byrne, P.M. 1997. Bone marrow progenitors in allergic airways diseases: studies in canine and human models. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 113: 181-183.
- Egli, K. S., Schiessl, B., Roosje, P. J., Seewald, W., Forster, U., Peel, J. E., Welle, M. M. 2002. Evaluation of the usefulness of sensitization to aeroallergens as a model for canine atopic dermatitis in genetically predisposed Beagles. *American Journal of Veterinary Research* 63 (9): 1329-1336.
- Guilford, W. G. 1995. Breed associated gastrointestinal diseases. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Small Animal Practice* (ed. J. D. Bonagura & R. W. Kirk). pp.695-697. Saunders, Philadelphia.
- Halliwell, R. E. 2006. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 114: 207-208.
- Hashimoto, M., Asahina, Y., Sano, J., Kano, R., Moritomo, T., Hasegawa, A. 2005. Cloning of canine toll-like receptor 9 and its expression in dog tissues. *Vet Immunol Immunopathol.* 106 (1-2): 159-163.
- Hillier, A. & Griffin, C. E. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81: 147-151.
- Irvine, A. D. & McLean, W. H. 2006. « Breaking the (un) sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. » *J Invest Dermatol.* 126 (6): 1200-1202.
- Ishii, M., Hashimoto, M., Oquma, K., Kano, R., Moritomo, T., Hasegawa, A. 2006. Molecular cloning and tissue expression of canine Toll-like receptor 2 (TLR2). *Vet Immunol Immunopathol.* 110 (1-2): 87-95.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Griffin, C. E., Halliwell, R. E., Hill, P. B., Hillier, A., Marsella, R., Sousa, C. A. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81: 143-146.
- Olivry, T., Deangelo, K. B., Dunston, S. M., Clarke, K. B., McCall, C. A. 2006. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 17 (2): 95-102.
- Olivry, T., Marsella, R., Iwasaki, T., Mueller, R., International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. 2007. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 18 (2): 78-86.
- Palmer, C. N., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. T., Goudie, D. R., Sandilands, A., Campbell, L. E., Smith, F. J. *et al.* 2006. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 38 (4): 441-446.
- Prélard, P. 2001. Dermatite atopique: particularités raciales. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie.* 36: 301-307.
- Prélard, P. 2004. Diagnostic clinique des dermatites allergiques chez le chien. *Revue de Médecine Vétérinaire* 155 (1): 12-19.
- Prélard, P., Guaguère, E., Alhaidari, Z., Faivre, N., Héripert, D., Gayerie, A. 1998. Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique canine. *Revue de Médecine Vétérinaire* 149: 1057-1064.
- Roach, J. C., Glusman, G., Rowen, L., Kaur, A., Purcell, M. K., Smith, K. D., Hood, L. E., Aderem, A. 2005. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (27): 9577-9582.
- Roudebush, P., Guilford, W. G., Shanley, K. J. 2000. Adverse reactions to food. In *Small animal clinical nutrition* (ed. M. S. Hand, C. D. Thatcher, R. L. Remillard and P. Roudebush.), pp.431-453. Mark Morris Institute, Topeka.
- Sandilands, A., O'Regan G, M., Liao, H., Zhao, Y., Terron-Kwiatkowski, A., Watson, R. M., Cassidy, A. J., Goudie, D. R., Smith, F. J., McLean, W. H., Irvine, A. D. 2006. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 126 (8): 1770-1775.
- Schwartzman, R. M. (1984). Immunologic studies of progeny of atopic dogs. *Am J Vet Res.* 45: 375-378.
- Schwartzman, R. M., Massicot, J.-G., Sogn, D. D., Cohen, S. G. 1983. The atopic dog model: report of an attempt to establish a colony. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 72: 97-101.
- Shaw, S. C., Wood, J. L., Freeman, J., Littlewood, J. D., Hannant, D. 2004. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research* 65 (7): 1014-1020.
- Sousa, C. A. & Marsella, R. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Ve. Immunol. Immunopathol.* 81: 153-157.
- Stemmler, S., Parwez Q., Petrasch-Parwez, E., Epplen, J.T., Hoffjan, S. 2007. Two Common Loss-of-Function Mutations within the Filaggrin Gene Predispose for Early Onset of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127 (3): 722-724.
- Tarpataki, N., Papa, K., Reiczigel, J., Vajdovich, P., Vorosi, K. 2006. Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Vet Hung* 54 (3): 353-366.
- Vriesendorp, H. M., Smid-Mercx, B. M., Visser, T. P., Halliwell, R. E., Schwartzman, R. M. 1975. Serological DLA typing of normal and atopic dogs. *Transpl. Proc.* 7: 375-377.
- Weidinger, S., Rodriguez, E., Stahl, C., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Illig, T., Novak, N. 2007. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127 (3): 724-726.
- Willemse, T. (1980). Crusting dermatosis in cats. In *Current Veterinary Therapy VII.* (ed. W. Kirk). pp. 459-462. Saunders, Philadelphia.
- Zheng, T. & Zhu, Z. 2005. Lessons from murine models of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 5 (4): 291-297.