

IV. Amélioration de dermatoses non nutritionnelles par l'alimentation

Les dermatoses non nutritionnelles telles que les dermatoses inflammatoires, les dermatoses cicatricielles, les pyodermites, les états kérato-séborrhéiques et les néoplasies cutanées peuvent être améliorées par la nutrition.

A. Dermatitis allergiques

1. La dermatite atopique

La dermatite atopique est la deuxième dermatose allergique la plus répandue après la dermatite par hypersensibilité aux piqûres de puces chez le chien. On pense qu'elle touche environ 10% des chiens.

La dermatite atopique est une maladie à composante génétique qui rend les chiens atteints sensibles aux antigènes de l'environnement alors que ceux-ci ne provoqueraient aucun signe clinique chez un chien non atteint. La dermatite atopique a été définie comme une maladie réactionnelle faisant intervenir des IgE mais aussi d'autres composants du système immunitaire tels que les IgG spécifiques, les cellules de Langerhans, les cellules T, les éosinophiles et le milieu inflammatoire chronique. (SCOTT *et al.*, 2001)

a) Défaut de la barrière cutanée

Le défaut d'efficacité de la fonction de protection de la barrière cutanée rend les chiens atopiques plus sensibles aux infections secondaires et permet l'entrée de l'allergène par voie transcutanée, favorisant ainsi sa rencontre avec les cellules immunitaires. Ce défaut d'efficacité est dû à une différence de composition des lipides de la barrière cutanée ainsi que de leur mauvaise répartition au sein de la couche cornée.

En effet, la quantité de céramides dans la couche cornée de la peau des individus avec une dermatite atopique est moindre que dans la peau d'individus non atteints, aussi bien sur la peau lésée que sur la peau saine (IMOKAWA *et al.*, 1991).

De plus, chez les chiens non atteints, les lipides intercellulaires de la couche cornée s'organisent en plusieurs couches. Des lamelles intercellulaires sont retrouvées à tous les niveaux au sein de la couche cornée. En revanche, le dépôt des lipides dans la couche cornée des chiens atopiques est particulièrement hétérogène avec des zones de la couche cornée déficientes en lipides. Les lamelles intercellulaires ont une structure incomplète et/ou anormale. Une rétention des corps lamellaires au sein du cytoplasme des cellules de la couche granuleuse a même été observée (INMAN *et al.*, 2001).

b) Réaction inflammatoire inappropriée

L'inflammation a pour but d'éliminer les agents pathogènes qui tentent d'envahir l'organisme et de réparer les tissus endommagés. Les granulocytes, les monocytes et les macrophages sont impliqués dans l'élimination des agents pathogènes, des débris cellulaires et dans la réparation des tissus. Les lymphocytes T helper régulent l'activité des monocytes, des macrophages, des cellules NK et des lymphocytes B. Les autres lymphocytes (lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes B via la production d'anticorps) participent également à l'élimination des agents pathogènes.

La réponse normale à l'exposition d'antigènes est la production d'IgG. Ce sont les lymphocytes T helper (Th1 ou Th2) qui déterminent la classe d'immunoglobulines produites. L'activation Th1 conduit à la libération de cytokines telles que INF- γ et IL-2 et à la production d'IgG. Si ce sont les cellules Th2 qui sont activées en revanche, il y a libération de cytokine proallergiques telles que IL-4, -5 et -13, ce qui conduit au recrutement d'éosinophiles sur le site inflammatoire et induit le changement de classe des immunoglobulines produites par les lymphocytes, et donc à la production d'IgE plutôt que d'IgG. Les facteurs qui déterminent quelle réponse (Th1 ou Th2) sera prédominante sont complexes et font intervenir à la fois une part génétique et une part environnementale (DEBOER, 2004).

Des études réalisées sur des chiens atopiques montrent que la réponse Th2 serait prédominante (DEBOER, 2004).

On pensait que la dermatite atopique canine était une réaction d'hypersensibilité aux allergènes de l'environnement menant à une réaction immunitaire basée sur les IgE disproportionnée, ce qui provoquait la dégranulation des mastocytes cutanés et la libération de médiateurs tels que l'histamine. Mais les IgE ne sont pas les seules en cause dans la dermatite atopique. En médecine humaine, la dermatite atopique a été reconnue chez des patients avec une agammaglobulinémie et il a été montré que 30% des patients avec une dermatite atopique ne présentaient pas de résultats positifs aux tests réalisés avec des IgE spécifiques (DEBOER, 2004).

De plus, les IgE spécifiques d'allergènes ne sont pas détectées chez la plupart des chiens expérimentalement sensibilisés, qu'ils soient atopiques ou non. Le taux sérique d'IgE est beaucoup plus élevé chez le chien que chez l'homme et l'augmentation de ce taux à la suite de la présence d'un allergène est une variation trop faible pour être détectée. Enfin, le taux sérique d'IgE ne fluctue pas de façon constante lors d'exacerbations ou de rémissions. (SCOTT *et al.*, 2001)

La dermatite atopique ne serait donc pas toujours liée à la production d'IgE mais serait le résultat d'une combinaison entre une réaction immédiate et une réaction tardive du système immunitaire face à la présence d'un allergène. La présence de l'allergène, entré par contact percutané, provoquerait une dégranulation des mastocytes et l'inflammation via les cellules Th2 serait maintenue plus longtemps que des chiens non atteints.

On pense que la pathogénie de la dermatite atopique suit cette voie :

- Absorption percutanée des allergènes rendue possible grâce au défaut de la barrière cutanée
- Rencontre de l'allergène avec les IgE spécifiques au niveau des cellules de Langerhans
- Présentation des allergènes aux lymphocytes T par les cellules de Langerhans activées
- Activation de l'expansion des cellules T vers la voie Th2 avec production d'IL-4 (NUTTALL *et al.*, 2002)
- Déséquilibre entre les cellules Th2 et les cellules Th1 provoquant l'augmentation de la stimulation de la production d'IgE spécifiques de l'allergène par les IL-4 et diminution de l'inhibition de la production d'IgE spécifiques par INF- γ
- Augmentation de la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B

Réparer et maintenir la barrière cutanée efficace peut devenir une part importante de la thérapie pour la dermatite atopique. Ceci peut se faire grâce à des traitements topiques mais des suppléments nutritionnels pourraient également se montrer efficaces. Le supplément en acides gras peut changer la composition lipidique de l'épiderme chez les chiens et diminuer l'inflammation. En théorie, cela pourrait être utilisé pour augmenter la fonction de protection de la barrière cutanée.

2. Apport des acides gras dans l'amélioration des dermatoses inflammatoires

a) Restauration de la barrière cutanée

L'administration orale de hautes doses d'acides gras $\omega 6$ (15 g pour 1000 kcal, soit 5 fois l'apport recommandé) sous la forme d'acide linoléique chez des chiens sains permet d'augmenter la brillance de leur pelage, de diminuer les squames ainsi que la perte d'eau transépidermique (MARSH *et al.*, 2000 ; REES *et al.*, 2001 ; KIRBY *et al.*, 2009). L'amélioration est d'autant plus grande que le taux d'acides gras $\omega 6$ est haut, pour un total d'acides gras donnés identique (KIRBY *et al.*, 2009).

L'augmentation de la brillance du pelage serait due à une diminution de la viscosité du sébum, permettant ainsi une meilleure répartition sur tous les poils. La diminution de la perte d'eau transépidermique s'explique par un changement de la composition des lipides formant la barrière cutanée. En effet, les animaux nourris avec une alimentation riche en acides gras $\omega 6$ ont une concentration sérique en acide linoléique augmentée alors que la concentration en acide arachidonique est diminuée. Cette différence se retrouve également au niveau de la peau (CAMPBELL & DORN, 1992 ; CAMPBELL *et al.*, 1995).

Les acides gras $\omega 6$ donnés oralement sont inclus dans les lipides intercellulaires de la couche cornée et permettent une diminution de la perte d'eau transépidermique et donc une augmentation de la fonction de protection de la barrière cutanée.

b) Diminution de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires

Une inflammation excessive ou inappropriée est à l'origine de nombreuses maladies chroniques chez l'homme. Elle est caractérisée par une production de cytokines inflammatoires, d'eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, et d'autres dérivés oxydés), de molécules d'adhésion et d'autres agents inflammatoires tels que les radicaux libres. Lors d'apport important, les acides gras ω 3, que l'on trouve dans l'huile de poisson et dans les poissons gras, diminuent la production de radicaux libres, d'eicosanoïdes et de cytokines inflammatoires, ainsi que l'expression des molécules d'adhésion. Leur efficacité clinique a été montrée lors de certaines maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, mais reste mitigée dans d'autres, comme dans l'asthme et les maladies inflammatoires de l'intestin (CALDER, 2006).

Les cellules inflammatoires contiennent une grande proportion d'acide arachidonique au sein de leur membrane cellulaire. C'est donc cet acide qui est utilisé en tant que principal substrat pour la synthèse d'eicosanoïdes. Les eicosanoïdes jouent un rôle dans la régulation de l'intensité de la réponse inflammatoire et de sa durée.

Une consommation accrue en acides gras ω 3, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) permet une augmentation de leur proportion au sein des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires. L'acide arachidonique (AA), étant moins présent dans la membrane cellulaire, est moins utilisé en tant que substrat pour la synthèse d'eicosanoïdes. Les acides gras ω 3 rentrent donc en compétition avec l'AA en tant que substrat pour la phospholipase A2 dans la synthèse d'eicosanoïdes mais en plus, ils inhibent son oxygénation par la cyclooxygénase (BLOK *et al.*, 1996).

De ce fait, l'huile de poisson provoque une diminution de la capacité des cellules inflammatoires à synthétiser des eicosanoïdes à partir de l'AA et augmente la synthèse d'eicosanoïdes à partir des acides gras ω 3.

Les eicosanoïdes produits à partir de l'EPA et du DHA sont considérés comme étant des analogues biologiquement moins puissants que ceux produits à partir de l'AA. En effet, un supplément en huile de poisson riche en acides gras ω 3 provoque une diminution de la production de prostaglandines PGE2, de thromboxane B2 et de LTB4 par les cellules inflammatoires (BYRNE *et al.*, 2000) et une augmentation, en revanche, de la production de LTB5 et de PGE3 (HALL *et al.*, 2005). Or le LTB4, qui augmente la perméabilité vasculaire et le flux sanguin local, est un puissant agent chimiotactique pour les leucocytes. Il induit la libération des enzymes lysosomiales, augmente la production de radicaux libres, de TNF- α , IL-1 et IL-6, et inhibe la prolifération lymphocytaire (CALDER, 2002). On pense qu'il est un important facteur dans la pathologie de plusieurs dermatoses cutanées chez l'homme et chez le chien. Par comparaison, les LTB5 sont des agents chimiotactiques vis-à-vis des neutrophiles 10 à 100 fois moins puissants que les LTB4 et les PGE3 induisent une production plus faible d'IL-6 par les macrophages. Par contre, les effets inhibiteurs des PGE2 et PGE3 sur la production de TNF- α et IL-1 sont identiques (CALDER, 2006).

Les eicosanoïdes partagent tous les mêmes récepteurs sur les cellules cibles. Par conséquent, les eicosanoïdes produits à partir des acides gras ω 3 sont antagonistes par

rapport à ceux synthétisés à partir de l'AA, permettant ainsi une diminution de l'inflammation (CALDER, 2002).

La DHA et l'EPA ont tous les deux des effets anti-inflammatoires mais le DHA semble plus efficace (CALDER, 2006).

c) Effets régulateurs sur les gènes des molécules de l'inflammation

En plus de modifier la production des leucotriènes et des prostaglandines, les acides gras ω_3 possèdent d'autres propriétés immunomodulatrices.

Ils provoquent la diminution de production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, IL-1, IL-6, IL-2 ainsi que la prolifération et l'activation des lymphocytes T. Ils peuvent aussi agir sur l'expression des molécules des cellules d'adhésion et diminuer la réplication des kératinocytes en culture (OLIVRY *et al.*, 2001).

Des études de culture cellulaire ont montré que l'EPA et le DHA sont capables d'inhiber la production d'IL-1b et de TNF- α par les monocytes humains, ainsi que la production d'IL-6 et d'IL-8 par les cellules endothéliales veineuses humaines. Le supplément en huile de poisson sur des volontaires humains a montré une diminution de la production de TNF, d'IL-1 et d'IL-6 par les cellules inflammatoires mononuclées (CALDER, 2002).

L'huile de poisson diminue l'expression de certaines molécules d'adhésion à la surface de lymphocytes de rat et de macrophages murins (CALDER, 2002).

Des cultures cellulaires et des études sur des animaux de laboratoire ont montré que les acides gras ω_3 pouvaient agir sur l'expression d'un certain nombre de gènes inflammatoires. L'inclusion d'huile de poisson dans la nourriture de souris prédisposées aux maladies auto-immunes a complètement aboli la synthèse d'ARNm pour les TNF- α , IL-1b et IL-6 au niveau des reins. Une alimentation riche en huile de poisson chez une souris de type sauvage provoque une diminution du taux d'ARNm d'IL-1b par défaut de synthèse dans des lymphocytes stimulés et de TNF- α dans les macrophages (CALDER, 2002).

Les acides gras ω_3 pourraient agir sur la communication inter et intracellulaire, expliquant ainsi leurs effets immunomodulateurs. Les changements de la composition des membranes cellulaires pourraient altérer la liaison entre les ligands, par exemple des cytokines, et leurs récepteurs. Il est possible aussi que la composition des molécules qui transmettent les messages soit modifiée puisque la plupart d'entre elles contiennent des phospholipides ou des céramides qui sont composés d'acides gras. Il est possible que les changements dans la composition des acides gras de ces molécules altèrent leur fonction. Il a ainsi été montré que l'EPA et le DHA étaient incorporés au sein de molécules de signalisation telles que la diacylglycérol (DAG) lorsque les animaux étaient nourris avec une alimentation riche en acides gras ω_3 et le DAG enrichi en acides gras ω_3 a moins de pouvoir dans l'activation de la protéine kinase C (FIELD *et al.*, 2002).

Les acides gras ω_3 peuvent moduler l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire en altérant les facteurs de transcription qui initient l'expression des

gènes. L'EPA peut se lier et activer les facteurs de transcription appelés Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR). Or les PPAR activés provoquent l'inhibition de l'activation des macrophages et la production de TNF- α , IL-1 et IL-6. Les acides gras ω 3 peuvent moduler l'activité d'autres facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et la protéine activée 1 (AP-1) (FIELD *et al.*, 2002). Le NF- κ B joue un rôle dans l'induction de plusieurs gènes inflammatoires tels que COX-2, TNF- α , IL-1b et IL-6 en réponse à des stimuli inflammatoires. Les acides gras ω 3 peuvent diminuer l'activité de ce facteur de transcription. Le mécanisme d'action n'est pas encore connu. Ils pourraient également augmenter le taux de facteurs de transcription anti-inflammatoires dans les tissus hépatiques et adipeux. Il est fort possible que les acides gras ω 3 affectent l'activation d'autres facteurs de transcription mais cette possibilité n'a pas encore été étudiée en détails (CALDER, 2002).

Les acides gras ω 3 et ω 6 possèdent des effets sur le système immunitaire qui pourraient être bénéfiques aux animaux atteints de dermatoses inflammatoires telles que la dermatite atopique. En effet, les acides gras ω 6 renforce la fonction de protection de la barrière cutanée alors que les acides gras ω 3 diminue l'inflammation en diminuant la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires et en agissant en amont sur l'expression de certains gènes impliqués dans la synthèse de cytokines.

3. Les acides gras dans le traitement de la dermatite atopique

a) Effets bénéfiques chez certains chiens

Beaucoup d'études ont rapporté l'utilisation des acides gras essentiels comme traitement symptomatique de la dermatite atopique canine. Les premières études ont montré une amélioration du prurit dans plus de 50% des cas ainsi qu'une diminution de l'ensemble des signes cliniques jusqu'à 40% chez certains chiens. Mais ces études n'étaient pas standardisées, l'effet placebo n'étant pas pris en compte et les doses d'acides gras ω 6 administrées variant de 14 à 386 mg/kg/j. L'alimentation des chiens entrant dans les études n'était pas standardisée non plus. Pour finir, il s'agissait d'études de courtes durées, la plupart inférieure ou égale à 2 semaines, ne permettant pas de savoir si les acides gras avaient eu le temps d'agir à leur maximum. Les chiens entrant dans ces études n'étaient pas forcément atteints de dermatite atopique mais pouvaient seulement présenter un prurit que l'on suspectait d'origine allergique (OLIVRY *et al.*, 2001).

Des études plus récentes et plus standardisées semblent montrer que les acides gras essentiels ont un effet bénéfique chez certains chiens atopiques (SCOTT *et al.*, 1997 ; HARVEY, 1999 ; MUELLER *et al.*, 2004 ; ABBA *et al.*, 2005 ; BENSIGNOR *et al.*, 2008). Certaines de ces études n'ont pas eu suffisamment de chiens dans chaque groupe pour pouvoir l'affirmer (NESBITT *et al.*, 2004 ; NOLI *et al.*, 2007). Pour d'autres, l'utilisation concomitante de traitements topiques ou de corticoïdes ne permet pas de déterminer l'action des acides gras dans les améliorations observées (NESBITT *et al.*, 2004 ; MUELLER *et al.*, 2005).

Des études ont été menées pour évaluer l'efficacité des acides gras essentiels en complément avec d'autres thérapies anti-inflammatoires. Il semblerait qu'il existe une synergie entre les acides gras essentiels et les anti-histaminiques, ainsi qu'avec la prednisolone (BOND & LLOYD, 1994).

b) Mécanisme d'action encore mal connu

Les effets bénéfiques des acides gras essentiels dans le traitement de la dermatite atopique n'ont pas encore été expliqués avec certitude. L'incorporation des acides gras essentiels dans la couche cornée a été observée aussi bien chez des chiens qui ont répondu au traitement que chez les chiens qui n'ont eu aucune amélioration (SCOTT *et al.*, 1997 ; MUELLER *et al.*, 2005). Les améliorations observées ne semblent pas dues non plus à la diminution de synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique puisqu'aucune diminution significative des prostaglandines ni des LTB4 cutanés n'a été observée (MUELLER *et al.*, 2005).

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'amélioration des signes cutanés et la concentration des lipides sanguins et cutanés. La seule différence observée entre les chiens qui ont répondu au traitement et les autres, est la concentration sanguine de différents lipides qui était moindre chez les chiens qui n'ont pas répondu. Cette différence peut s'expliquer par une anomalie du métabolisme des lipides.

On pense que l'activité de la $\Delta 5$ -désaturase est diminuée chez les chiens atteints de dermatite atopique car ils ont un taux plus important d'acide dihomogammalinoléique (DGLA), acide qui est normalement métabolisé en acide arachidonique par la $\Delta 5$ -désaturase, que les chiens à la peau saine (TAUGBØL *et al.*, 1998). Or les chiens qui n'ont pas répondu au traitement à base d'acides gras essentiels semblent avoir en plus un défaut d'activité de la $\Delta 6$ -désaturase qui convertit l'acide linoléique en acide γ -linoléique (SCOTT *et al.*, 1997). Cependant une étude plus récente montre qu'il n'existe pas de différence concernant la composition sérique des acides gras permettant d'indiquer l'existence d'une diminution de l'activité d'une désaturase chez les chiens atopiques (SÆVIK *et al.*, 2002). De plus, le métabolisme des acides gras $\omega 3$ ne serait pas régulé de façon identique chez toutes les races de chien. En effet, une étude cherchant à connaître les effets des acides gras $\omega 3$ chez les vieux chiens a utilisé des chiens de 2 races différentes et d'âges différents. Cette étude a montré que les jeunes chiens répondaient mieux que les vieux chiens, toutes races confondues, et que pour un même groupe d'âge, une race de chien répondait mieux au traitement que l'autre (KEARNS *et al.*, 1999).

La réponse au traitement à base d'acides gras essentiels semble liée néanmoins au stade de la maladie. En effet, les chiens récemment diagnostiqués réagissent mieux au traitement que les chiens avec une dermatite atopique chronique (ABBA *et al.*, 2005).

La quantité d'acides gras $\omega 3$ donnée semble plus importante que le ratio $\omega 6/\omega 3$. Certains chiens avaient déjà été traités sans succès avec des acides gras $\omega 3$ et ont pourtant eu une amélioration de leurs lésions cutanées en recevant une dose nettement supérieure (SCOTT *et al.*, 1997). Une autre étude a montré que la concentration en DHA finissait par atteindre un palier et que cette concentration maximale est obtenue avec la dose de 175 mg/kg de

DHA (HALL *et al.*, 2006). À cette dose d'acides gras $\omega 3$, on a une suppression de la capacité des lymphocytes à répondre à une stimulation avec une substance mitogène, de l'activité des cellules NK et des réactions d'hypersensibilité retardée (FIELD *et al.*, 2002). Aucune des études précédemment citées n'a donné une telle dose de DHA. Certains chiens n'ont donc probablement pas reçu suffisamment d'acides gras $\omega 3$ pour voir une amélioration de leurs lésions cutanées.

Les effets bénéfiques des acides gras essentiels ne semblent pas dus à l'amélioration de la fonction de protection de la barrière cutanée ni de la diminution de la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique. Ils semblent donc plus vraisemblablement dus à l'action des acides gras $\omega 3$ sur l'expression des gènes impliqués dans la synthèse de cytokines. Or, le polymorphisme des gènes affectant la production de cytokines pourrait expliquer la différence d'efficacité des acides gras $\omega 3$ selon les individus. Il a été montré que les effets de l'huile de poisson sur la production de cytokines par les monocytes chez l'homme dépendaient du polymorphisme de -308 TNF- α et de +252 TNF- β (CALDER, 2006). A cela s'ajoute le métabolisme des lipides différents selon l'âge et la race des chiens.

Le tableau 11 indique la composition en acides gras des principales huiles végétales et animales que l'on peut utiliser en pratique.

Tableau 11 : Composition en acides gras de différentes huiles

Huile	Acide linoléique ($\omega 6$) (%)	Acide α -linoléique ($\omega 3$) (%)	Acide eicosapentaénoïque (EPA) (%)	Acide docosahexaénoïque (DHA) (%)
Huile de graines de cassis	48	13		
Huile de colza	14-22	7-10		
Huile de maïs	55	1		
Huile de lin	16	53		
Huile d'olive	10	1		
Huile d'arachide	30	1,5		
Huile de graines de tournesol	66	0,5		
Huile de poissons	1,5	0,5	16-20	12-15

B. Dermatites cicatricielles

La première fonction de la peau est de servir en tant que barrière protectrice contre l'environnement. La perte de l'intégrité de grandes portions de peau lors d'une blessure, de brûlures ou d'une maladie (toxidermie ou maladie de Lyell) peut avoir de graves conséquences, et peut même entraîner la mort. Il est donc essentiel d'apporter suffisamment de nutriments pour permettre une bonne cicatrisation.

1. Le processus de cicatrisation

La cicatrisation est la dernière étape d'un processus inflammatoire qui se déroule en 4 phases : la phase inflammatoire vasculaire, la phase inflammatoire granulomateuse, la phase de bourgeon charnu et la phase de cicatrisation proprement dite. Ce processus inflammatoire a pour buts de réagir aux dégâts dus à l'agression tissulaire quelle qu'en soit la nature en limitant son extension (phase vasculaire) et en assurant la détersion (phase granulomateuse), de rétablir une continuité tissulaire temporaire (phase de bourgeon charnu) et de rétablir une continuité définitive (re-épithélialisation, et cicatrisation définitive). C'est un processus dynamique et interactif qui implique des facteurs humoraux et cellulaires multiples permettant le recrutement et l'activation de différentes cellules (VEROLA, 2006).

a) *La phase vasculaire*

Son importance et sa durée sont variables selon l'agent agresseur et l'intensité des dégâts tissulaires. Elle associe vasodilatation, œdème et exsudat fibrineux et enfin leucodiapedèse. Elle débute en quelques minutes.

L'agression tissulaire va générer de nombreux médiateurs vasoactifs et des facteurs chimiotactiques sériques ou libérés par les plaquettes et par les cellules parenchymateuses lésées, tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF : Platelet-Derived Growth Factor). Ces facteurs vont être responsables de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité capillaire ainsi que du recrutement des leucocytes, notamment, dans cette première phase, des polynucléaires. D'autres facteurs attireront plus spécifiquement les histiocytes macrophages et les lymphocytes.

La vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire permettent l'issue de substances sériques (exsudat) et de cellules circulantes en dehors du circuit vasculaire, dans et autour du foyer lésionnel. Elles sont responsables de l'œdème et de l'exsudat qui vont diluer les substances toxiques, apporter des protéines sériques (Ig, fibrinogène, etc.) et permettre la constitution d'un réseau de fibrine (par transformation du fibrinogène). Ce réseau de fibrine réalise un maillage qui limite l'extension des lésions et guide les cellules inflammatoires (VEROLA, 2006).

La leucodiapédèse, ou migration des leucocytes hors du réseau vasculaire, concerne essentiellement les polynucléaires neutrophiles lors cette phase. Les granulocytes neutrophiles infiltrent la plaie et la nettoient des particules étrangères par phagocytose. Ils sécrètent également des facteurs chimiotactiques pour les histiocytes, les macrophages et les lymphocytes. À leur mort, ils sont évacués avec l'exsudat fibrineux ou phagocytés par les macrophages.

b) La phase granulomateuse

Rapidement les facteurs chimiotactiques attirent d'autres éléments inflammatoires pour aboutir à la formation d'un granulome inflammatoire composé à ce stade de monocytes/macrophages, lymphocytes et de plasmocytes (et de polynucléaires résiduels). L'ensemble de ces cellules vont coopérer pour assurer la détersion indispensable pour le rétablissement de la continuité. Elle est assurée par les monocytes circulants attirés sur la zone du foyer lésionnel qui se transforment en macrophages une fois sortis du réseau vasculaire et dont la fonction essentielle est la phagocytose (VEROLA, 2006).

Une fois arrivés au niveau de la plaie, les macrophages se lient à des protéines spécifiques de la matrice extracellulaire, ce qui a pour effet de stimuler la phagocytose des micro-organismes et des fragments de la matrice extracellulaire, et libèrent des facteurs de croissance, tels que le PDGF chimiotactique pour les fibroblastes, le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor), TGF- α , TGF- β (Transforming Growth Factor), IL-1 et IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), qui initient la formation du tissu de granulation (SINGER & CLARK, 1999).

c) La phase de formation du tissu de granulation

Parallèlement à la détersion, à partir des 2^{ème} – 4^{ème} jours, se met progressivement en place un tissu transitoire qui va combler la perte de substance résultant de l'agression et de la détersion. C'est le « tissu de bourgeon charnu » ou « tissu de granulation ». Il est constitué de néo-vaisseaux, de fibroblastes et de macrophages. Les macrophages représentent une source de facteurs de croissance nécessaire pour la stimulation de l'angiogenèse et de la formation du tissu. Les fibroblastes, quant à eux, produisent la nouvelle matrice extracellulaire nécessaire pour le support des cellules. Les vaisseaux sanguins enfin, apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires pour le métabolisme cellulaire.

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est nécessaire pour maintenir la formation du tissu de granulation. Les néo-vaisseaux se forment à partir des vaisseaux périphériques au foyer lésionnel. Il y a d'abord une multiplication puis une migration de cellules endothéliales sous forme de cordons pleins qui finissent par se creuser, aboutissant ainsi à la reconstitution de nouveaux vaisseaux. Ces vaisseaux immatures pénètrent dans le foyer détergé (avec les fibroblastes/myofibroblastes) et s'anastomosent en un réseau anarchique, indifférencié, richement maillé.

Les fibroblastes/myofibroblastes, synthétisant du collagène et les autres éléments de la matrice extracellulaire, accompagnent ces néo vaisseaux et élaborent une nouvelle matrice

conjonctive provisoire. Celle-ci est tout d'abord grêle, fragile, riche en fibrine, fibronectine, glycosaminoglycanes et en acide hyaluronique. Elle réalise un échafaudage permettant la migration d'autres fibroblastes et de néo vaisseaux. Cette matrice extracellulaire provisoire est remplacée petit à petit par une matrice à base de collagène, probablement sous l'influence de TGF- β 1. Pendant ce temps, des éléments du granulome inflammatoire continuent de migrer vers le lieu de la détersion et sécrètent des cytokines (VEROLA, 2006).

La ré-épithélialisation débute très tôt, quelques heures après l'agression, à partir de l'épiderme et des poils adjacents par la multiplication et la migration des kératinocytes entre l'exsudat et le tissu de granulation. La migration des cellules est rendue possible par la dissolution de la plupart des desmosomes qui relient les cellules entre elles et la formation de filaments d'actine cytoplasmique qui permettent le mouvement. Les cellules du derme et de l'épiderme n'adhèrent plus les unes aux autres de par la dissolution des hémidesmosomes qui reliaient l'épiderme à la membrane basale. La dégradation de la matrice extracellulaire, qui est nécessaire pour le déplacement des cellules épidermiques entre les fibres de collagène et la fibrine, dépend de la production de collagénases par les cellules de l'épiderme ainsi que de l'activation de plasmines par l'activateur plasminogène produit par ces mêmes cellules épidermiques. Cette molécule active aussi les collagénases et donc facilite la dégradation du collagène et des protéines de la matrice extracellulaire (SINGER & CLARK, 1999).

Un ou deux jours après le traumatisme, les cellules épidermiques commencent à proliférer aux marges de la plaie. Les stimuli pour la prolifération et la migration des cellules épidermiques lors de la ré-épithélialisation n'ont pas encore été déterminés. Au cours de la ré-épithélialisation, les protéines de la membrane basale réapparaissent dans une séquence très ordonnée depuis la marge interne de la plaie. Les cellules épidermiques retournent à leur phénotype normal une fois fermement attachées à la nouvelle membrane basale et le derme sous-jacent (SINGER & CLARK, 1999).

d) La fin de la cicatrisation

Une fois le foyer lésionnel détergé, les bactéries éliminées et la perte de substance comblée, le processus de cicatrisation se termine par le remodelage du tissu de granulation, la fin de la ré-épithélialisation et la réorientation d'un tissu néoformé (VEROLA, 2006).

Le remodelage du tissu de granulation résulte de complexes interactions entre les cellules, la matrice extracellulaire et les cytokines.

Il débute par une contraction dès la 2^{ème}-3^{ème} semaine suivant l'agression sous l'influence des cytokines TGF- β 1, TGF- β 2 et PDGF. Cette contraction est liée aux possibilités contractiles des myofibroblastes dues aux filaments d'actine intracytoplasmiques, à leur adhérence par les récepteurs des intégrines aux fibres de collagène et au rythme de synthèse de ces dernières.

Il y a ensuite une raréfaction et hiérarchisation des vaisseaux. Le réseau touffu et indifférencié s'organise avec l'arrêt de l'angiogenèse, la disparition de nombreux néo-

capillaires par apoptose, la formation d'artérioles et de veinules et la reconstitution d'un réseau proche de la vascularisation antérieure.

La nouvelle matrice extracellulaire composée de fibres de collagène devient plus dense grâce à un équilibre entre synthèse et catabolisme du collagène, la dégradation du collagène étant contrôlée par de nombreuses enzymes protéolytiques sécrétées par les macrophages, les cellules épidermiques, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Les fibroblastes arrêtent leur synthèse et entrent en apoptose. Le tissu de granulation riche en fibroblaste est alors remplacé par un tissu cicatriciel acellulaire (SINGER & CLARK, 1999).

Il ne s'agit au début que d'un tissu conjonctif encore fragile ne possédant que 20% de sa résistance ultérieure. Peu à peu le tissu conjonctif ainsi formé va se modeler selon les lignes de tension et gagner en résistance. À terme il possèdera 70% de la résistance de la peau indemne (VEROLA, 2006).

La cicatrisation est le résultat d'un ensemble de phénomènes qui s'articulent, de façon plus ou moins harmonieuse, afin de restituer l'intégrité tissulaire initiale. La nutrition est importante dans le processus de cicatrisation car les carences nutritionnelles peuvent troubler cet enchaînement.

2. La nutrition dans le processus de cicatrisation

La cicatrisation est un processus complexe qui met en jeu de nombreux types cellulaires, des facteurs de croissance, et des molécules intervenant dans l'anabolisme général de l'organisme. Toute anomalie de l'un ou l'autre des paramètres impliqués dans ce processus peut aboutir à un retard de cicatrisation. Les facteurs métaboliques et nutritionnels y tiennent une place importante, car ils interviennent dans la réaction inflammatoire, la prolifération cellulaire et la synthèse protéique.

a) Des besoins accrus lors de cicatrisation

Toute agression tissulaire induit une réaction inflammatoire locale destinée à déterger la plaie et à déclencher le processus de cicatrisation. L'inflammation génère des modifications métaboliques sous l'effet de facteurs neuro-hormonaux (catécholamines, glucocorticoïdes) et des cytokines (IL-1, IL-6, TNF). Le résultat est un état d'hyper-catabolisme caractérisé principalement par une augmentation de la dépense énergétique et la mobilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme. Ces effets métaboliques sont nécessaires pour fournir aux cellules hyper-activées par les cytokines les nutriments dont elles ont besoin pour la réparation tissulaire. L'intensité de ces processus est proportionnelle à la sévérité de la lésion.

Très tôt après un traumatisme la cicatrice devient un site biologique prioritaire et ce quel que soit l'état nutritionnel, jusque dans une certaine mesure. Après plusieurs semaines, et notamment pendant la période d'anabolisme, la plaie commence à perdre sa priorité biologique par rapport au métabolisme général de l'organisme. S'il existe en plus un jeûne prolongé ou si l'état catabolique se prolonge (infection chronique, septicémie), la plaie entre

en compétition avec les autres tissus pour obtenir les substrats nécessaires à sa cicatrisation. Si l'état de dénutrition et le jeûne se poursuivent, l'organisme puise aussi ses substrats à partir de la plaie qui était en état d'anabolisme (MANN, 2006).

b) Rôle des nutriments dans la cicatrisation

La cicatrisation nécessite des apports nutritionnels quotidiens équilibrés et suffisants. Des études expérimentales chez l'animal ont montré qu'une restriction de 60% des apports alimentaires journaliers entraîne des anomalies dans la formation des fibres de collagène en 1 semaine et une réduction de la production de collagène en 4 mois.

(1) Les protéines

Les déficits en protéines et acides aminés retardent la cicatrisation par une baisse des capacités de synthèse et de prolifération cellulaire et des synthèses protéiques en général. L'hypoalbuminémie favorise la formation d'œdèmes tissulaires responsables d'hypoxie. Les carences protéiques affectent toutes les phases de la cicatrisation. Chez des animaux carencés en protéines on observe une diminution de la formation de la matrice extracellulaire, de l'angiogenèse et de la maturation de la matrice, ainsi qu'une diminution des fonctions immunitaires humorales et cellulaires (MANN, 2006).

Il est primordial de veiller à l'équilibre de la balance azotée pour faciliter la régénération tissulaire, avec une attention particulière vis-à-vis des teneurs en glutamine et en arginine dans l'aliment. En effet, la glutamine est le substrat préférentiel des cellules à renouvellement rapide, comme les cellules immunitaires et les fibroblastes alors que l'arginine a un rôle important dans la régulation de l'immunité ainsi que dans le métabolisme protéique. L'arginine favorise également la synthèse de collagène en intervenant comme précurseur de la proline (MANN, 2006). De plus, la production d'acide nitrique à partir de l'arginine stimule l'expression du facteur de la croissance vasculaire endothéliale (PRÉLAUD & HARVEY, 2006).

(2) Les lipides

Un déficit d'apport en acides gras polyinsaturés (acide linoléique) perturbe la formation des membranes cellulaires, retarde la cicatrisation, altère la qualité de la peau (peau sèche, desquamation fine, dermite séborrhéique). Un apport insuffisant peut entraîner une carence en vitamines liposolubles.

(3) Les vitamines

La vitamine A est nécessaire à la différenciation épidermique et donc à la ré-épithélialisation. Elle permet le renouvellement des cellules de la peau, mais aussi son élasticité. Son effet sur la cicatrisation reste mal connu. Elle stimulerait la phase inflammatoire, la prolifération fibroblastique, la synthèse du collagène, l'angiogénèse et l'épithélialisation, mais n'aurait pas d'effet sur la contraction.

La vitamine C intervient dans la synthèse du collagène lors de l'hydroxylation de la lysine et de la proline. Un déficit diminue la production de collagène par les fibroblastes, augmente la fragilité capillaire, augmente le risque infectieux.

Un déficit en vitamine K peut retarder la cicatrisation par les risques hémorragiques qu'il entraîne.

La vitamine E intervient par ses propriétés anti-oxydantes, en maintenant l'intégrité des membranes cellulaires, et en modulant la réponse immunitaire.

Les vitamines B contribuent à l'hydratation de la peau. La vitamine B5 aide à la cicatrisation. Elles interviennent dans la libération d'énergie depuis les glucides et le cross-linking du collagène.

(4) Les minéraux

Le zinc est un cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques indispensables à la synthèse protéique et à la prolifération cellulaire, à l'expression génétique de facteurs de croissance et de récepteurs stéroïdiens. Il stimule la synthèse d'ADN au niveau de la peau. La carence en zinc provoque un défaut de synthèse de collagène chez le rat (STEPHAN & HSU, 1973). Il intervient également dans les défenses anti-oxydantes et le métabolisme thyroïdien.

Le cuivre, le fer, le magnésium et le manganèse interviennent comme cofacteurs enzymatiques dans la synthèse du collagène.

Le chrome fonctionne comme un cofacteur initiant l'activité de l'insuline, il est impliqué dans l'incorporation d'acides aminés dans les protéines. Un déficit en chrome négative la balance azotée (MANN, 2006).

c) Bénéfice d'un supplément en ces nutriments

Une carence en ces différents nutriments retarde la cicatrisation mais peu d'études ont été faites sur les effets bénéfiques d'un supplément sur la cicatrisation chez un individu recevant une alimentation équilibrée.

L'apport en zinc toutefois est à proscrire. En effet, il a été montré qu'un apport supplémentaire en zinc n'avait aucun effet bénéfique sur la cicatrisation d'un individu

correctement nourri (SANDSTEAD *et al.*, 1970). En revanche, un apport prolongé, même modéré de zinc, peut limiter l'absorption du cuivre et altérer ainsi la cicatrisation...

d) Recherche sur l'*Aloe vera*

La matrice extracellulaire provisoire du tissu de granulation est composée de glycosaminoglycanes, de fibrine, de fibronectine et d'acide hyaluronique. Cette matrice provisoire est ensuite remplacée par une matrice riche en fibres de collagène.

Il a été observé chez des rats que l'administration orale d'*Aloe vera* augmente la synthèse de des molécules composant la matrice provisoire, en particulier l'acide hyaluronique et les glycosaminoglycanes (CHITHRA *et al.*, 1998a). L'*Aloe vera* augmente également la synthèse de collagène dans le tissu de granulation, ainsi que son degré de liaison (CHITHRA *et al.*, 1998b).

Seule la pulpe d'*Aloe vera* est comestible, ses feuilles contenant un taux trop élevé d'aloïne, un composé pouvant être toxique.

Une alimentation équilibrée est nécessaire pour permettre une bonne cicatrisation. Il ne semble pas nécessaire d'ajouter certains nutriments à la ration de base mais certains auteurs préconisent néanmoins l'ajout de protéines et de lipides pour faire face à l'hypercatabolisme. L'administration orale d'*Aloe vera* pourrait avoir des effets bénéfiques sur la cicatrisation en augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes et du collagène.

C. Pyodermites

Les animaux immunodéprimés sont plus sensibles aux infections et ont plus de mal à lutter contre les agents pathogènes. Des études montrent que les caroténoïdes, la vitamine E et le sélénium agissent sur le système immunitaire. Ces molécules agissent à la fois sur l'immunité innée et l'immunité acquise.

1. Amélioration de l'immunité innée

L'immunité innée inclut les barrières contre les infections et les cellules non spécifiques telles que les macrophages.

a) Amélioration de la barrière cutanée

La peau est le premier et le plus important élément du système de défense de l'organisme en agissant en tant que barrière protectrice contre toutes les agressions du monde extérieur (radiations, blessures physiques et chimiques, agents pathogènes). Lorsque cette barrière n'est pas à son efficacité maximale, par exemple lors de dermatite atopique, les agents pathogènes parviennent plus facilement à entrer dans l'organisme. La première ligne de défense contre les infections est donc le rétablissement de cette barrière lorsque celle-ci est déficiente. L'apport d'acides gras, et plus précisément d'acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$, améliore la fonction de protection de la barrière cutanée.

b) Amélioration de l'activité des cellules non spécifiques

Les cellules immunitaires non spécifiques sont les cellules qui phagocytent les corps étrangers. Parmi ces cellules, on retrouve les polynucléaires, en particulier les granulocytes neutrophiles, et les macrophages.

Des études ont montré que les caroténoïdes (DANIEL *et al.*, 1991), la vitamine E et le sélénium (ARTHUR *et al.*, 2003) favorisent l'activité bactéricide et la capacité de phagocyter des neutrophiles. Cet effet immunostimulateur serait dû à leur activité anti-oxydante qui protège des neutrophiles et les macrophages.

En effet, les cellules de l'immunité assurant la destruction des bactéries par phagocytose sont particulièrement exposées aux composés oxygénés : une fois phagocytés, les agents pathogènes se retrouvent dans des organites spécialisés, les phagolysosomes, où ils sont exposés, entre autres, à des dérivés oxygénés toxiques.

Lors de carence en sélénium, les granulocytes neutrophiles ne sont plus capables de tuer les agents pathogènes après les avoir phagocytés. Ceci s'explique par la diminution de l'activité de la glutathion peroxydase (Gpx) cytosolique. La Gpx est une métallo-enzyme qui protège les cellules des effets nocifs des dérivés oxygénés. Elle est constituée de 4 sous-unités identiques. Chaque sous-unité possède un atome de sélénium sous forme de sélénocystéine, qui est une cystéine dans laquelle l'atome de soufre a été remplacé par un atome de sélénium. La Gpx est localisée dans les mitochondries et le cytoplasme des cellules. Elle catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes lipidiques. La Gpx est ubiquitaire et son activité dépend du tissu considéré.

Or plus le taux de sélénium est élevé, plus l'activité de la Gpx est élevée et plus les granulocytes neutrophiles seront capables de produire des radicaux et donc de phagocyter pendant plus longtemps (ARTHUR *et al.*, 2003).

Les caroténoïdes et la vitamine E protègent également les neutrophiles et les macrophages des dérivés oxygénés produits lors de la phagocytose en stabilisant les radicaux.

2. Amélioration de l'immunité acquise

L'immunité acquise est principalement définie par les lymphocytes B et T. L'immunité acquise à médiation humorale se caractérise par la synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B alors que l'immunité acquise à médiation cellulaire se caractérise par la prolifération de cellules cytotoxiques. Les caroténoïdes peuvent améliorer ces deux voies de l'immunité acquise.

Plusieurs études montrent que les caroténoïdes, et en particulier le β -carotène et la lutéine, améliorent l'immunité à médiation humorale et cellulaire chez le chien. Il a été observé une augmentation des lymphocytes T helper CD4+ et des cellules NK ainsi qu'une augmentation de la production d'IgG et de l'expression des molécules du CMH de classe 2. L'activité cytotoxique des cellules NK est également améliorée. Il n'y a en revanche pas d'augmentation de production d'IgM ni d'IL-2. Il semblerait que seule la lutéine entraîne une prolifération des lymphocytes (CHEW *et al.*, 2000 ; KIM *et al.*, 2000 ; CHEW & PARK, 2004).

Le mécanisme d'action par lequel les caroténoïdes stimulent le système immunitaire n'est pas encore connu.

Un supplément en sélénium a un effet immunostimulant avec augmentation de la prolifération des lymphocytes T activés. La réponse à une stimulation à un antigène est augmentée ainsi que la capacité à développer des lymphocytes cytotoxiques. L'activité des cellules NK est également augmentée à 82%. Le mécanisme mis en cause semble être lié à la capacité du sélénium à réguler l'expression de récepteurs présents à la surface des lymphocytes activés et des cellules NK, facilitant ainsi leurs interactions avec l'IL-2. Cette interaction est cruciale pour l'expansion clonale et la différenciation en cellules T cytotoxiques (RAYMAN, 2000).

3. Intérêt d'un supplément en caroténoïdes et en sélénium

a) Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments présentant une activité vitaminique. Plus de 600 composés distincts sont classés parmi les caroténoïdes mais moins de 10% d'entre eux peuvent être métabolisés en vitamine A. Ils sont divisés en 2 classes : les xanthophylles, qui contiennent des atomes d'oxygène, et les carotènes, qui n'en ont pas. Les caroténoïdes les plus abondants dans l'alimentation sont le β -carotène, l' α -carotène, la lutéine, le lycopène, le β -cryptoxanine, la zéaxanthine, la canthaxanthine et l'astaxanthine. Ils sont présents en abondance dans les légumes verts et orangés, les fruits fortement pigmentés et certaines espèces de poissons.

Tout comme la vitamine A, leur absorption nécessite la présence de sels biliaires. Elle se fait au niveau de la muqueuse du duodénum par diffusion passive avec un rendement de l'ordre de 50 à 60%. Après transport dans les chylomicrons par le biais du système lymphatique, les caroténoïdes sont liés aux lipoprotéines et transportés dans la circulation sanguine. Plus le

taux de caroténoïdes dans l'alimentation est élevé, plus le pourcentage d'absorption est faible.

Les caroténoïdes sont relativement peu toxiques, même sur le long terme. Des cas de rétinopathies dues à des dépôts de microcristaux ont été observés chez le lapin, le chat et l'homme après un supplément en canthaxanthine (FAURE *et al.*, 1999).

Les caroténoïdes qui possèdent au moins 9 doubles liaisons jouent le rôle d'antioxydants. Ce sont eux qui protègent les granulocytes neutrophiles et les macrophages lors de la phagocytose. Il a été montré que le β -carotène et la lutéine stimulent en plus l'immunité acquise à médiation humorale et à médiation cellulaire.

Les chiens peuvent absorber la lutéine depuis leur ration alimentaire et la lutéine circulante est absorbée par les lymphocytes présents dans la circulation sanguine. Un supplément en ces nutriments chez les chiens sensibles aux infections secondaires ou qui ont du mal à lutter contre des infections cutanées pourrait être intéressante.

Les chiens qui ont un système immunitaire déprimé nécessiteraient une plus grande dose de caroténoïdes que les animaux sains pour que l'on puisse observer les effets immunostimulateurs (CHEW *et al.*, 2000).

b) Le sélénium

Le sélénium est un constituant essentiel de la glutathion peroxydase, qui contribue à la protection des membranes cellulaires et subcellulaires vis-à-vis des dommages oxydatifs. La glutathion peroxydase et la vitamine E agissent en synergie pour réduire les effets destructeurs des réactions de peroxydation sur les cellules vivantes. Le sélénium joue également un rôle essentiel dans le maintien du métabolisme normal des hormones thyroïdiennes et de l'iode.

Le duodénum est le principal site d'absorption du sélénium. Il n'existe aucun contrôle homéostatique de l'absorption de sélénium, indépendamment des concentrations alimentaires en sélénium. De même, le statut du sélénium semble également n'avoir que peu d'effet sur son absorption.

Aucune toxicité n'a été constatée chez le chien. La concentration en sélénium dans certains aliments du commerce pour animaux de compagnie pourrait s'avérer insuffisante en raison de la faible disponibilité du sélénium dans les ingrédients. Les produits à base de poisson sont très riches en sélénium mais la disponibilité du sélénium est très faible. Les œufs et le foie sont également riches en sélénium.

Il semblerait de plus que l'apport en sélénium peut améliorer la fonction immunitaire de personnes qui n'ont pourtant pas de carence en sélénium (ARTHUR *et al.*, 2003).

Un supplément en sélénium pourrait donc être intéressant chez le chien.