

Bull. Acad. Vét. de France, 1989, 62, 345-353

Epidermolyse bulleuse jonctionnelle léthale chez le cheval de trait en France

par J.M. GOURREAU *, C. FEILLOU **, M. MORAND ***,
J.F. COURREAU ****, A.M. DUPERE ***** et A. ALLIOT *

RÉSUMÉ

Cinq cas d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle léthale (*Epitheliogenesis imperfecta*) ont été diagnostiqués au début de l'année 1989 dans deux races de cheval de trait en France.

Les études anatomo-cliniques, ultra-structurales et génétiques montrent qu'il s'agit d'une affection héréditaire à déterminisme autosomal récessif analogue à l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle léthale décrite par HERLITZ chez l'homme car le clivage de la jonction dermo-épidermique se situe au-dessus de la basale, au sein de la *Lamina lucida*. Il s'agit des premiers cas de cette maladie décrits chez le cheval en France.

Mots clés : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle léthale - Cheval - *Epitheliogenesis imperfecta* - Tare héréditaire.

SUMMARY

LETHAL JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN HEAVY HORSES IN FRANCE

Five cases of junctional epidermolysis bullosa (*Epitheliogenesis imperfecta*) have been diagnosed since the beginning of 1989 in two draught-horse breeds in France. Anatomo-clinical, ultrastructural and genetic studies indicate that it is an hereditary disease due to an autosomal recessive

* Ministère de l'Agriculture, CNEVA, Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires, 22, rue P.-Curie, BP 67, 94703 Maisons-Alfort Cedex.

** Laboratoire départemental vétérinaire, Cité administrative, BP 502, 64010 Pau Cedex.

*** Laboratoire départemental vétérinaire, BP 376, 39016 Lons-le-Saunier Cedex.

**** Ecole nationale vétérinaire, chaire de zootechnie, 7, avenue du Général-de-Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cedex.

***** Haras national de Pau, 64110 Gelos.

gene similar to the lethal form of junctional epidermolysis bullosa described by HERLITZ in the child, as the cleft of the dermo-epidermal junction is located under the basal membrane, in the *Lamina lucida*. These are the first cases of this disease described in France in the horse.

Key words : Junctional epidermolysis bullosa - Horse - *Epitheliogenesis imperfecta*.

L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle léthale, plus fréquemment appelée *Epitheliogenesis imperfecta*, est une maladie connue depuis longtemps, tant chez l'homme que chez l'animal. C'est une affection héréditaire à déterminisme autosomal récessif dont le gène diffère selon l'espèce et même la race. Nous l'avons décrite pour la première fois en France chez les bovins charolais en 1986 (10). Nous en rapportons aujourd'hui cinq cas chez le cheval de trait, diagnostiqués dans les deux races françaises les plus importantes : Breton et Comtois.

Notre étude a pour but d'une part de confronter cette affection avec les différents types d'épidermolyse bulleuse ou d'aplasie cutanée rencontrés dans les autres espèces et, d'autre part, de faire connaître l'existence de cette maladie totalement méconnue le plus largement possible afin d'éliminer progressivement les géniteurs mâles porteurs du gène.

C'est dans le cadre d'une enquête sur les causes de mortalité des poulains dans le sud-ouest de la France, enquête commanditée par les Haras nationaux, que les premiers cas de cette maladie ont été mis en évidence. Entre le 11 mars et le 2 mai 1989, quatre cadavres de poulains acheminés vers le laboratoire départemental vétérinaire de Pau étaient porteurs de la tare. Trois d'entre eux étaient de race bretonne, le dernier étant un comtois. Par ailleurs, le laboratoire départemental du Jura reçut, le 24 avril de la même année, le cadavre d'un poulain comtois atteint de la même affection.

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DES ANIMAUX

PREMIER SUJET :

Trait breton mâle, né le 11-03-89 dans la région de Dax (Landes), mort le 19-03-89.

Symptômes :

- Animal incapable de se tenir debout. Perte des sabots postérieurs 48 heures après sa naissance, et des antérieurs à l'âge de 3 jours.

Lésions :

- Aplasie cutanée au niveau des bourrelets unguéaux, jarrets, grassetts, genoux et coudes ainsi que sur une partie des quatre canons. Le

derme était recouvert d'une sérosité séchée donnant un aspect cartonné aux lésions.

- Dépilations sur le pourtour postérieur de l'œil gauche, de la partie antérieure du chanfrein et des naseaux.

- Erosions et ulcères sur les gencives supérieures et inférieures. Ulcère ovale de 8×3 cm environ à la face inférieure de la langue.

DEUXIÈME SUJET :

Trait breton mâle, né le 30-03-89 à Bidache (Pyrénées-Atlantiques), mort le 01-04-89.

Lésions :

- Zones dépilées laissant apparaître une peau cartonnée sur les pâturons, les boulets, les genoux et les coudes aux membres antérieurs, sur les jarrets et les cuisses ainsi que le grasset droit en ce qui concerne les membres postérieurs.

- Ces mêmes lésions se rencontraient entre la queue et l'anus.
- Début de décollement des sabots antérieurs.
- Ulcère de 1/2 cm de diamètre sur la face inférieure de la langue.

TROISIÈME SUJET :

Trait comtois femelle, née le 23-04-89 à Mirebel (Jura), euthanasiée le 24-04-89.

Lésions :

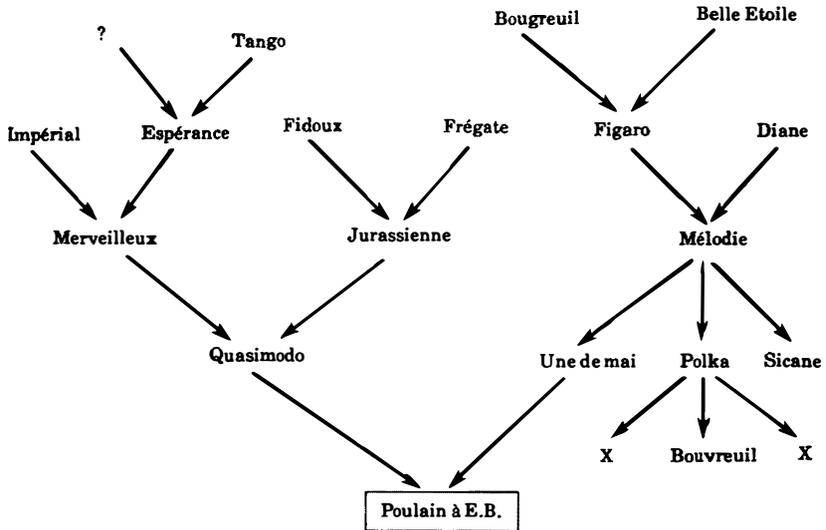
- Présence d'ulcères de 5 à 10 cm de diamètre à la face interne des genoux et des jarrets et de 0,5 à 1 cm sur le chanfrein. Ces lésions étaient recouvertes de sérosité séchée donnant l'aspect d'un revêtement parcheminé. Décollement du sabot au niveau du sillon unguéal de l'un des membres.

- Ulcères superficiels relativement symétriques sur les gencives maxillaire et mandibulaire, le voile du palais et les bords latéraux de la langue : ces lésions étaient parfois bordées d'un fin bourrelet blanc mettant à jour un tissu dermique rosé, légèrement granuleux. Une pasteurelle et un colibacille ont été isolés à partir du foie et de la moelle osseuse.

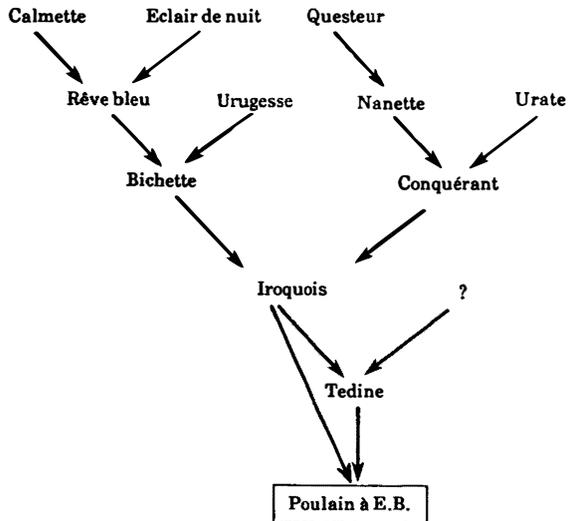
QUATRIÈME SUJET :

Trait comtois mâle, né à Angaïs (Pyrénées-Atlantiques) le 26-04-89 à 4 heures, mort le même jour à 15 heures.

TROISIÈME SUJET :



QUATRIÈME SUJET :



Lésions :

- Membre antérieur droit : perte du sabot, agénésie cutanée jusqu'au genou. Membre antérieur gauche : mêmes lésions, mais seule la partie postérieure du sabot était décollée et était tombée. Membre postérieur gauche : aplasie cutanée jusqu'au tibia. Membre postérieur droit : aplasie cutanée sur le boulet et le canon. Dépilations sur la pointe du grasset.

- Présence de larges ulcères de 7 à 8 cm de long et de 2 à 3 cm de large sur les bords latéraux et la face inférieure de la langue. Les gencives maxillaire et mandibulaire présentaient également des ulcères, mais ils étaient plus petits ; ils s'étendaient en arrière jusqu'aux molaires. Ces mêmes lésions se rencontraient sur la face interne de la joue gauche, en regard des lésions gingivales.

Des photographies en couleurs des lésions de cet animal sont parues dans le n° 123 (juillet-août 1989) du « Point Vétérinaire ».

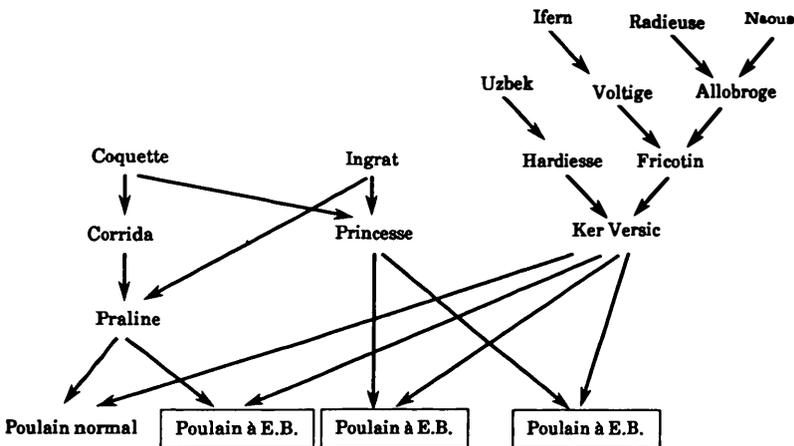
CINQUIÈME SUJET :

Trait breton femelle, née le 24-04-89 à Arros-Nay (Pyrénées-Atlantiques), morte le 01-05-89.

Lésions :

- Aplasie cutanée au niveau des canons postérieurs, des jarrets et des grassets, des coudes et des genoux.

CINQUIÈME SUJET :



- Dépilation et altération de la peau sous la paupière inférieure droite et entre les yeux. La peau semblait subsister mais elle prenait un aspect cartonné.
- Des ulcères à bords francs étaient également décelables sur la langue.

HISTOPATHOLOGIE ET ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES LESIONS

Toutes les biopsies effectuées dans une zone située à cheval entre peau saine et aplasie cutanée présentent le même caractère : les marges de la lésion sont abruptes et bien délimitées, sans transition avec la peau normale. Au niveau de l'aplasie, l'épiderme a disparu pour découvrir le derme sous-jacent où persistent cependant les annexes épidermiques, follicules pileux, glandes sudoripares et sébacées. Dans certains cas cependant, comme l'ont décrit BERTHELSEN et ERIKSSON (1), ces structures disparaissent. La surface du derme est surmontée de débris nécrotiques noyés dans une sérosité coagulée.

Dans la zone saine située à la périphérie de la lésion, la peau présente des fissures parallèles à l'épiderme localisées à la base du *Stratum germinativum*. Ces fissures sont le prélude à une séparation de la jonction dermo-épidermique en dessous de l'épithélium basal, celui-ci formant le toit de la fissure, tandis que son plancher est constitué par le collagène dermique. Au voisinage de cette fissure, on peut trouver diverses cellules inflammatoires lorsque la lésion est surinfectée.

L'étude en microscopie électronique précise la localisation supra-basale de la fissure. Le clivage se fait au sein de la *Lamina lucida*, laissant la lame basale attachée au collagène dermique. Celui-ci présente un aspect ultrastructural normal. Les rares hémidesmosomes que l'on peut rencontrer semblent altérés.

ETUDE GENEALOGIQUE DES ANIMAUX MALADES

Nous n'avons pu reconstituer la filiation des animaux que dans trois des cinq cas étudiés : il s'agit des trois derniers sujets. Toutefois, en ce qui concerne le premier cas, nous savons que l'éleveur a déjà eu un, voire plusieurs poulains atteints de ce syndrome.

DISCUSSION

C'est dans l'espèce humaine que les épidermolyses bulleuses ont été le mieux étudiées. On en distingue trois grands types :

— les épidermolyses bulleuses simples à transmission autosomale dominante, dans lesquelles le clivage se situe au niveau des kératinocytes ; les fibrilles d'ancrage et les hémidesmosomes sont normaux ;

— les épidermolyses bulleuses dystrophiques qui peuvent être transmises sur un mode soit dominant, soit récessif, dans lesquelles le clivage se fait au-dessous de la lame basale ; les hémidesmosomes sont normaux mais les fibrilles d'ancrage sont diminuées ou absentes ;

— les épidermolyses bulleuses jonctionnelles à transmission autosomale récessive, dans lesquelles le clivage se fait au sein de la *Lamina lucida* ; les fibrilles d'ancrage sont normales mais les hémidesmosomes sont diminués ou absents. Les formes létales d'épidermolyse bulleuse font partie de cette catégorie.

Chez les animaux, on distingue, à l'heure actuelle :

— des épidermolyses bulleuses simples dans lesquelles la fissure est engendrée par la lyse des cellules basales et la dégénérescence des kératinocytes du *Stratum spinosum*. Elles ne sont pas létales. Elles ont été décrites chez le chien (17) et chez le veau (15) ;

— des épidermolyses bulleuses jonctionnelles létales, affections congénitales caractérisées par une séparation de la jonction dermo-épidermique au-dessus de la lame basale, au sein de la *Lamina lucida*. Toutes les descriptions d'*Epitheliogenesis imperfecta* [appelée encore *Atrophia cutis congenita* (2), *Aplasia cutis* (16) ou *Pérodermie* (18)] rapportées depuis la fin du siècle dernier semblent correspondre à ce type de malformation ;

— des épidermolyses bulleuses dystrophiques, décrites chez le mouton de race South Down (1) et chez le veau (19) dans lesquelles la fissure est intradermique.

Au plan anatomo-clinique, nos observations sont en parfait accord avec les descriptions antérieures des auteurs anglo-saxons (2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 18, 20) qui signalent cependant d'autres localisations telles que la croupe (20), les jonctions cutané-muqueuses anale et vaginale (14) ou la partie proximale de l'oesophage (20). Notons, à ce titre, que nous avons observé la présence de taches hémorragiques dans la paroi de l'oesophage du poulain concernant notre troisième observation, ce qui pourrait être expliqué par la présence d'hématies au sein de la fissure, comme nous avons pu le démontrer dans un cas similaire observé chez un veau charolais (10). Mais nous n'avons malheureusement pas réalisé de prélèvements de muqueuse oesophagienne pour le confirmer.

Au plan ultrastructural, nos constatations vont dans le même sens que celles de JOHNSON et coll. (14) qui confirment le fait que le clivage se réalise au sein de la *Lamina lucida*. Par ailleurs, ces mêmes auteurs indiquent que si les fibrilles d'ancrage sont normales, les hémidesmosomes, en revanche, sont moins développés, ce que nous observons également. Cette affection est donc en tous points identique à l'épidermolyse bulleuse

jonctionnelle létale décrite par HERLITZ chez l'homme (9, 11), par DUNSTAN et coll. chez le chien (7) et par certains d'entre nous chez les bovins (10). Elle est à distinguer de l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle atrophiante non létale décrite également chez l'homme par Hintner WOLFF dans laquelle on trouve, associées, des anomalies dentaires (9). Il semblerait que ce type d'épidermolyse bulleuse soit à rapprocher de celui observé chez le cheval par DUBIELZIG et coll. qui ont décrit une dysplasie dentaire concomitante de l'aplasie cutanée (6).

L'affection est classiquement décrite comme létale. Très généralement, les animaux meurent de septicémie lorsque les lésions sont peu importantes, ainsi que nous l'avons observé dans le troisième cas rapporté ici où l'on a pu isoler une pasteurelle et un colibacille dans la moelle osseuse et dans le cinquième cas où un colibacille fut mis en évidence dans tous les viscères (cerveau compris) ainsi que dans les articulations.

Tous les auteurs s'accordent sur le fait qu'il s'agit d'une tare héréditaire, due à la présence d'un gène autosomal récessif à l'état homozygote chez l'animal atteint et transmis par des parents hétérozygotes phénotypiquement normaux. Nos études généalogiques, spécialement celles concernant le cinquième cas, quoique incomplètes, les cahiers de monte n'étant réellement tenus à jour que depuis quatre ou cinq ans, sont en accord avec cette thèse.

En conclusion, cette affection relativement méconnue dont nous rapportons ici les premiers cas en France ne serait peut être pas si rare que l'on a bien voulu le croire. Si tel était le cas, le seul remède consisterait en l'élimination des géniteurs porteurs du gène, spécialement les mâles des centres d'insémination.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALLEY (M.R.), O'HARA (P.J.) and MIDDELBERG (A.). — An epidermolysis bullosa of sheep. *N.Z. Vet J.*, 1974, 22, 55-59.
- [2] BERTHELSEN (H.) and ERIKSSON (K.). — Epitheliogenesis imperfecta neonatorum in a foal, possibly of a hereditary nature. *J. Comp. Path. Ther.*, 1935, 48, 285-297.
- [3] BUTZ (H.). — Todbringenden Erbanlagen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 1939, 47 (20), 305-311.
- [4] BUTZ (H.) und MEYER (H.). — Epitheliogenesis imperfecta neonatorum equi. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 1957, 64, 555-559.
- [5] CROWELL (W.A.), STEPHENSON (C.) and GOSSER (H.S.). — Epitheliogenesis imperfecta in a foal. *J.A.V.M.A.*, 1976, 168 (1), 56-58.
- [6] DUBIELZIG (R.R.), WILSON (J.W.), BECK (K.A.) and ROBBINS (T.). — Dental dysplasia and epitheliogenesis imperfecta in a foal. *Vet. Pathol.*, 1986, 23, 325-327.
- [7] DUNSTAN (R.W.) and SILLS (R.C.). — A mechanobullous disease (junctional epidermolysis bullosa) in a toy poodle. *Proc. Am. Acad. Vet. Derm. annual meeting*, Phoenix, mars 1987.

- [8] FRAME (S.R.), HARRINGTON (D.D.), FESSLER (J.) and FRAME (P.F.). — Hereditary junctional mechanobullous disease in a foal. *J.A.V.M.A.*, 1988, 193 (11), 1420-1424.
- [9] GEDDE-DAHL (T.). — Sixteen types of epidermolysis bullosa. On the clinical discrimination, therapy and prenatal diagnosis. *Acta Dermatol.* (Stockholm), 1981, *Suppl.* 95, 74-87.
- [10] GOURREAU (J.M.), GILLET (J.P.), PARODI (L.), ESPINASSE (J.), CRIBIU (E.P.) et ROBINSON (H.). — L'épithéliogenèse imparfaite des bovins. *Le Point vétérinaire*, 1986, 18 (99), 361-367.
- [11] HASHIMOTO (I.), GEDDE-DAHL (T.), SCHNYDER (U.W.) and ANTON-LAMPRECHT (I.). — Ultrastructural studies in epidermolysis bullosa hereditaria. IV. Recessive dystrophic types with junctional blistering. *Arch. Dermatol. Res.*, 1976, 257, 17-32.
- [12] HUSTON (R.), SAPERSTEIN (G.) and LEIPOLD (H.W.). — Congenital defects in foals. *Equine J. Med. Surg.*, 1977, 1, 146-161.
- [13] JAYASEKARA (U.) and LEIPOLD (H.W.). — Congenital defects of the skin. *Vet. Med./Small anim. clinician*, 1982, 77, 1461-1475.
- [14] JOHNSON (G.C.), KOHN (C.W.), JOHNSON (C.W.), GARRY (F.), SCOTT (D.) and MARTIN (S.). — Ultrastructure of junctional epidermolysis bullosa in belgian foals. *J. Comp. Path.*, 1988, 99 (3), 329-336.
- [15] JOLLY (R.D.), ALLEY (M.R.) and O'HARA (P.J.). — Familial acantholysis of Angus calves. *Vet. Pathol.*, 1973, 10, 473-483.
- [16] SCOTT (D.W.). — Aplasia cutis, in « Large animal dermatology », W.B. Saunders ed., 1988, Philadelphia, 247-248.
- [17] SCOTT (D.W.) and SCHULTZ (R.D.). — Epidermolysis bullosa simplex in the collie dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1977, 171, 721-727.
- [18] SPIEGL (A.). — Perodermie (sogenannte Froschhaut) bei einem Fohlen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 1937, 45 (2), 42-44.
- [19] THOMPSON (T.G.), CRANDELL (R.A.), RUGELEY (W.W.) and SUTHERLAND (R.J.). — A mechanobullous disease with subbasilar separation in Brangus calves. *Vet. Pathol.*, 1985, 22, 283-285.
- [20] WRIGHT (B.G.). — Epitheliogenesis imperfecta: understanding this rare skin anomaly. *Vet. Med.*, 1986, 81, 246-248.
-