

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2003 - Thèse n° 64.

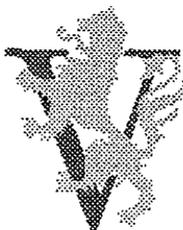
*Les géodermatoses responsables de troubles de la pigmentation
chez les carnivores domestiques*

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 mai 2003
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Maxime Decout
Né le 24 juin 1979
A Lille



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2003 - Thèse n°

*Les génodermatoses responsables de troubles de la pigmentation
chez les carnivores domestiques*

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 mai 2003
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Maxime Decout
N  le 24 juin 1979
A Lille



DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 16 Janvier 2003

DEPARTEMENT	PREX	FRI	PR2	MC	Contractuel, Associé & IPAC	AERC	Chargés de conseil et d'enseignement
DEPART SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale		Y. RICHARD	A. LACHERETZ M. ARTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE A. KODJO D. GREZEL J. VIALARD 80 %	J. BOUVET MCC		
Pathologie Infectieuse		C. CHAUVÉ	G. BOURDOISEAU	MF CALLAÏT CARDINAL L. ZENNER C. VERNOZY A. GONTHIER			
Parasitologie & Maladies Parasitaires		G. CHANTEGRELET	P. DEMONT A. LACHERETZ.				
Qualité et Sécurité des Aliments							
Législation & Jurisprudence							
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA	R. DA. ROCHA CARARO		G. CHANOIT A. MUGUET B. MORGANA C. DECOSNE JUNOT (50%) K. FORTIER
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. RENVY		S. JUNOT MCC	C. CAROZZO	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie		J.P. MAGNOL	J.L. CADORE	T. MARCHAL	D. WATRELOT-VIRIEUX P. BELLI D. PIN MCA MCA		
Médecine interne		J.P. COTARD C. FOURNEL		L. CHABANNE	M. HUGONNARD	E. PONCE C. ESCRIOU	I. BUBLOT (60 %) A. LE GARRERES (40 %)
Ingénierie médicale				P. BARTHEZ			
DEPART DES PRODUCTIONS ANIMALES							
Zootéchnie, Éthologie & Économie rurale		M. FRANCK		D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGRON P. GUERIN S. MARTINOT R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	A. DERNBURG MCC	L. MOUNIER	
Nutrition et Alimentation			M. RACHAIL-BRETIN T. ALOGNINOUBA		S. BUFF D. LAURENT MCA		N. GRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Biol & Patho de la Reproduction		J.P. DESCHANEL E. BADINAND P. BEZILLE					
Patho Animaux de Production							
DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES							
Physiologie Thérapeutique		R. BOVIN		J.J. THEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BURONFOSSE V. LAMBERT P. BERNY			
Biophysique/Biochimie		F. GARNIER	E. BENOIT F. GRAIN P. JAUSSAUD	P. SABATIER M.L. DELIGNETT K. CHALVEIT-MONFRAY 80 %	C. FARMER A. FAVIER IPAC IPAC		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK					
Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament							
Bio-Mathématiques							
Langues							
DEPART HIPPIQUE							
Pathologie Équine		O. LEPAGE	J.L. CADORÉ	A. LERBLOND A. BENAMOU-SMITH E. CAUVIN			
Clinique Équine			C. FLEURY				
Expertise névropsychie							

Remerciements

A Monsieur le Professeur André Morin
Professeur à la faculté de médecine de Lyon
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Françoise Grain
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Pour sa disponibilité et ses conseils tout au long de ce travail,

Qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame Véronique Lambert
Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Pour toute la gentillesse et l'attention qu'elle porte à ses élèves,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A mes parents

Pour leur dévouement et leur attention tout au long de ces années

A mes frères et à ma famille

Pour leur soutien et leur sens de l'humour

A Florence

A mes amis

Pour leur joie de vivre et leur bonne humeur

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	7
<u>Introduction</u>	8
<u>Première partie : la pigmentation cutanée</u>	10
<u>I) Les structures impliquées dans la pigmentation cutanée</u>	11
A) L'épiderme.....	12
B) Les poils.....	13
C) Les mélanocytes.....	14
1) Définition.....	14
2) Aspect histologique.....	15
3) Développement embryologique.....	16
4) Mitose des mélanocytes.....	17
D) Les mélanosomes.....	18
1) Définition.....	18
2) Structure des quatre types de mélanosomes.....	20
3) Destruction des mélanosomes.....	21
E) Les pigments mélaniques.....	21
1) Définition.....	21
2) Biosynthèse.....	22
3) Orientation de la synthèse vers l'eumélanine ou la phaeomélanine.....	25
<u>II) La régulation de la mélanogenèse</u>	25
A) Contrôle hormonal.....	25
1) MSH et mélatonine.....	25
2) Les autres hormones impliquées dans la régulation.....	27
B) Régulation à l'échelle cellulaire.....	27
C) Modification de la pigmentation par les mélanosomes.....	28
D) Autres facteurs influençant l'activité mélanocytaire.....	28
E) Déterminisme génétique de la mélanogenèse.....	29

F) Les séries alléliques impliquées dans la couleur de la robe.....31

- 1) Chez le chien.....31
- 2) Chez le chat.....36

Deuxième partie : étude des génodermatoses responsables de troubles de la pigmentation.....41

I) Les hypomélanoses d'origine génétique.....42

A) Les hypo ou amélanoses mélanocytopéniques.....42

- 1) Les hypo ou amélanoses mélanocytopéniques circonscrites : le vitiligo.....43
- 2) Les hypo ou amélanoses mélanocytopéniques extensives.....48

a) Une hypomélanose mélanocytopénique à médiation immunitaire : le syndrome uvéo-cutané des chiens de race nordique.....48

b) Le syndrome de Waardenburg-Klein et le piedbaldisme.....54

B) Les hypo ou amélanoses mélanopéniques.....57

- 1) Les albinismes oculo-cutanés.....57
 - a) L'albinisme oculo-cutané à transmission récessive tyrosinase -.....59
 - b) L'albinisme oculo-cutané à transmission récessive tyrosinase +.....60
 - c) Le syndrome de Chediak-Higashi.....61
 - d) Synthèse des différents types d'anomalies génétiques responsables d'albinismes oculo-cutanés.....65
- 2) La neutropénie cyclique canine du Colley à robe gris merle.....65
- 3) La leucotrichose.....69
- 4) Le déficit en tyrosinase du Chowchow.....70
- 5) La dépigmentation nasale idiopathique.....71

II) Les dysplasies folliculaires avec anomalie majeure de répartition du pigment mélanique.....72

- A) L'alopecie des robes diluées.....73
- B) La dysplasie des follicules pileux des robes noires.....85

III) Les hypermélanoses d'origine génétique.....87

A) Les hypermélanoses d'origine génétique extensives.....	88
1) L'acanthose pigmentaire.....	88
2) L'urticaire pigmentaire.....	92
B) Les hypermélanoses d'origine génétique circonscrites : les lentigines.....	95
<u>IV) Discussion et analyse personnelle.....</u>	<u>98</u>
<i>Conclusion.....</i>	<i>100</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>101</i>

Liste des abréviations

AcAN : Anticorps Anti-Nucléaire
ACTH : Adrenocorticotropie Hormone
ADP : Adénosine Di-Phosphate
AMPc : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
AOC : Albinisme oculo-cutané
AOC-MP : Albinisme oculo-cutané Minimal Pigmentation
AOCS : Albinisme oculo-cutané récessif
AOC-TS : Albinisme oculo-cutané Thermo-Sensible
APUD : Amine Precursor Uptake Decarboxylation
ARD : Alopecie des Robes Diluées
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
CN : Cyclic Neutropenia
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
CTL : Cytotoxic T-Lymphocyte
DFPPN : Dysplasie des Follicules Pileux des Parties Noires
DHI : 5,6-dihydroxy-indole
DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique
DOPA : dihydroxyphénylalanine
EDNRB : Endothelin Receptor B
FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor
G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor
HES : Hémalin-Eosine-Safran
ICAM : Intra Cellular Adhesion Molecule
IL : Interleukine
Inf : interféron
LEOPARD : Lentigines, anomalies Electrocardiographiques, hypertélorélisme Oculaire, sténose Pulmonaire, Anomalies génitales, Retards de croissance, Deafness.
LYST : Lysosomal Trafficking regulator
MC1R : Melanocortine 1 Receptor
MITF : Microphthalmia Transcription Factor
MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
MSHR : Melanocyte Stimulating Hormone Receptor
NK : Natural Killer
OA : Ocular Albinism
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
SCF : Stem Cell Factor
SOX : SRY-related HMG box
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRH : Thyroid Releasing Hormone
TRP : Tyrosine Related Protein
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
U.V : Ultra-Violet
VKH : Vogt Koyanagi Harada

Liste des figures

Fig. 1 : Représentation schématique de l'épiderme	p12
Fig. 2 : Représentation schématique d'un follicule pileux	p13
Fig. 3 Représentation schématique de l'ultra-structure d'un mélanocyte	p15
Fig. 4 : Etapes de la différenciation du mélanoblaste en mélanocyte	p17
Fig. 5 : Représentation schématique de l'unité mélanique épidermique	p19
Fig. 6 : Représentation schématique de la formation des mélanosomes	p20
Fig. 7 : Biosynthèse des mélanines	p24
Fig. 8 : Représentation du mode d'action de la MSH sur le mélanocyte	p26
Fig. 9 : Représentation schématique des stimuli agissant sur le mélanocyte	p29
Fig. 10 : Représentation schématique des loci intervenant dans la synthèse des mélanines	p30
Fig. 11 : Schéma des différents patrons obtenus au locus T	p 38
Fig. 12 : Relation entre la répartition de la mélanine dans le poil et la couleur de base	p39
Fig. 13 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle du vitiligo	p45
Fig. 14 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle du VKH	p50

Fig. 15 : Histologie de la peau lors du syndrome VKH	p51
Fig. 16 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'ARD	p77
Fig. 17 : Coupe histologique de peau d'un chien atteint d'ARD	p77
Fig. 18 : Coupe histologique de peau d'un animal atteint d'ARD	p79
Fig. 19 : Histologie : agrégats anormaux de mélanosomes dans les cornéocytes en voie de desquamation chez un chien atteint d'ARD	p79
Fig. 20 : Déformations cratériformes sur un poil de chien atteint d'ARD	p80
Fig. 21 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'acanthose pigmentaire	p89
Fig. 22 : Histologie de la peau d'un chien atteint d'acanthose pigmentaire	p90
Fig. 23 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'urticaire pigmentaire	p93
Fig. 24 : Histologie de peau d'un chat atteint d'urticaire pigmentaire	p94
Fig. 25 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle des lentigines	p96

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Résumé des gènes intervenant sur la coloration de la robe du chat	p39
<u>Tableau 2</u> : Gènes agissant à l'échelle cellulaire	p43
<u>Tableau 3</u> : Gènes affectant la pigmentation des mammifères à l'échelle cellulaire	p58
<u>Tableau 4</u> : Gènes agissant à l'échelle subcellulaire	p58
<u>Tableau 5</u> : Tableau résumant les différents types d'anomalies génétiques responsables d'albinismes oculo-cutanés	p65

Introduction

Les génodermatoses sont des maladies cutanées qui reconnaissent une origine génétique dans leur étiologie.

Actuellement seul un petit nombre de dermatoses ont un mode de transmission clairement démontré. L'apparition d'une génodermatose provient en fait souvent de la sélection des races du fait de la consanguinité ou du fait d'une association de l'anomalie au phénotype recherché.

On distingue les dermatoses héréditaires (génodermatoses), qui s'expriment à la naissance ou plus tard, et les dermatoses congénitales qui sont présentes à la naissance (elles sont soit héréditaires soit acquises lors du développement foetal). Il existe en outre des dermatoses à prédisposition raciale relative qui sont des maladies plus communes et multifactorielles (atopie par exemple). Elles ne font pas partie des génodermatoses.

Les génodermatoses constituent un groupe hétérogène de pathologies qui peuvent être classées en fonction du lieu principal où siègent les lésions. Ainsi, on rencontre des génodermatoses affectant l'épiderme et ses annexes. Dans ces pathologies, l'affection peut concerner les kératinocytes, les structures folliculaires ou les glandes annexes. Le pili torti, la séborrhée grasse ou les hypotrichoses congénitales font partie de ce groupe. Un deuxième groupe atteint la fonction dermo-épidermique (épidermolyses bulleuses héréditaires...). Les deux dernières entités affectent le derme ou le système mélanogène.

Les modifications de couleur sont très facilement repérées par le propriétaire. Elles constituent donc un motif fréquent de consultation. Il est de ce fait important pour le praticien de bien connaître ces maladies afin de différencier les troubles bénins uniquement d'ordre esthétique d'autres pathologies plus graves avec des repercussions systémiques qui peuvent mettre en jeu la vie de l'animal. Le diagnostic différentiel et les examens complémentaires à mettre en place en vue de l'identification de la maladie sont donc primordiaux.

Ainsi ces pathologies rares constituent un domaine en pleine expansion de la dermatologie vétérinaire. On observe une augmentation apparente du nombre de cas décrits ce qui est en partie dû à un meilleur diagnostic lié aussi bien aux hypothèses cliniques émises par les praticiens qu'à l'amélioration des analyses histologiques.

Récemment, de nouvelles méthodes d'investigation se sont développées comme l'immunohistochimie ou la microscopie électronique ; elles ont permis de considérables avancées dans la compréhension de ces maladies ainsi que la découverte de nouvelles pathologies. Dans beaucoup de cas le déterminisme génétique de ces affections reste inconnu et imparfaitement compris. Des maladies similaires sont fréquemment rencontrées chez l'homme et servent de modèles à la compréhension des génodermatoses animales. Il faut aussi souligner l'importance du modèle murin dans ce domaine et particulièrement dans l'identification des mutations génétiques concernées.

Cette étude s'intéressera uniquement aux génodermatoses affectant la pigmentation. A cette fin, seront analysés dans une première partie les divers éléments impliqués dans la pigmentation ainsi que sa régulation et son déterminisme génétique afin de mieux comprendre les pathologies. Dans une seconde partie, l'étude portera spécifiquement sur les maladies. Celles-ci ont été classées en trois groupes distincts : les pathologies engendrant des hypomélanoses, les dysplasies folliculaires accompagnées d'anomalies de répartition des pigments et enfin les génodermatoses accompagnées d'hypermélanose.

Première partie :

La pigmentation cutanée

La pigmentation de la peau et du pelage des carnivores domestiques possède un rôle très important dans la protection contre les rayonnements ionisants et plus particulièrement contre les U.V. Toutefois, l'importance de l'action des ultra-violets est limitée chez les carnivores du fait de leur pelage. Les pigments constituent un filtre qui diffracte et réfléchit une partie du rayonnement incident et protègent le matériel génétique de la cellule (Fargeras J., 1995). Les animaux hypopigmentés s'exposent donc à un risque plus élevé de brûlure par le soleil et de tumeurs actino-induites.

La pigmentation cutanée a aussi un rôle esthétique qui semble intervenir dans l'attraction sexuelle entre les animaux. Elle protège contre les radicaux libres et autres molécules intermédiaires et participe aux phénomènes inflammatoires.

La couleur de la peau et des poils dépend de cellules spécialisées de l'épiderme qui synthétisent les pigments mélaniques. Cette biosynthèse est d'ailleurs régulée de façon complexe aussi bien sur le plan hormonal, cellulaire, subcellulaire que génétique. Cette première partie étudiera dans un premier temps les structures impliquées dans la pigmentation puis les modalités de sa régulation.

D) Les structures impliquées dans la pigmentation cutanée

La couleur du pelage et de la peau des carnivores dépend de la présence de mélanines et de cellules spécialisées (appelées mélanocytes) aussi bien dans la peau que dans les poils.

La peau et les annexes cutanées sont de plus une barrière anatomique et physiologique qui isole l'organisme du milieu extérieur. Il s'agit du plus grand « organe » du corps. Elle est constituée d'une membrane basale, du derme, de l'épiderme, de follicules pileux, de tissu conjonctif sous-cutané et de glandes.

Chez le chien, l'épiderme a une épaisseur totale qui varie entre 0,5 et 5 mm suivant les régions. L'épaisseur maximale est atteinte au niveau des coussinets plantaires et de la truffe (Fargeras J., 1995).

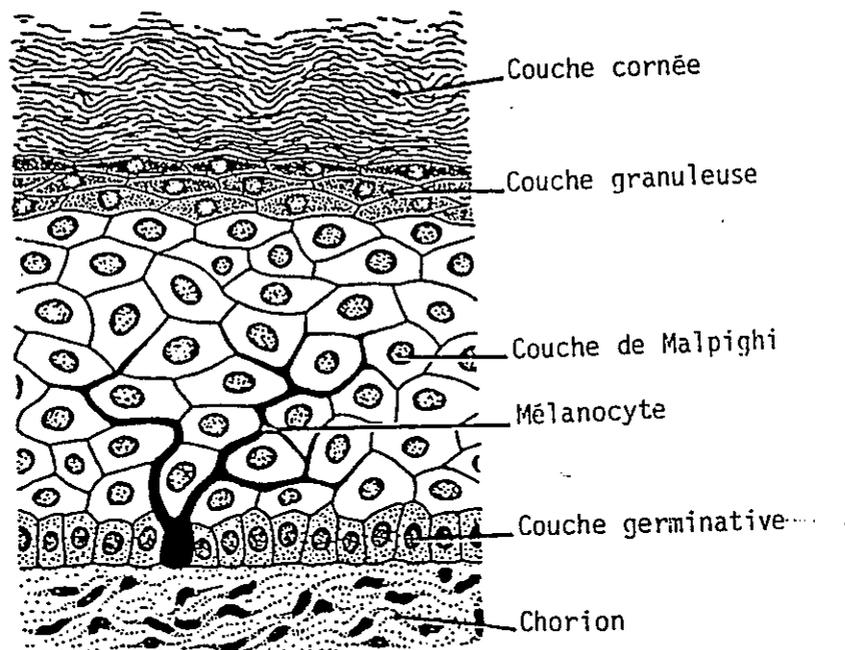
La peau du chat, plus fine que celle du chien, est d'une épaisseur moyenne de 0,4 à 2 mm. Elle est plus épaisse sur les zones dorsales et la partie proximale des membres et plus fine sur le ventre et l'extrémité distale des membres (Noli C., 1999). L'épiderme des chats est d'ailleurs très peu pigmenté (Bourdeau P., 1992).

A) L'épiderme

L'épiderme est un épithélium kératinisé comportant 3 à 5 couches cellulaires. Les kératinocytes constituent la grande majorité des cellules épidermiques (85 à 90%). Les autres cellules sont les mélanocytes (2 à 5%), les cellules de Langerhans (3 à 8%) et les cellules de Merkel. Elles apparaissent claires en microscopie électronique.

L'épiderme (Fig. 1) est divisé en plusieurs couches successives (membrane basale, couche germinative ou *stratum germinatum*, couche épineuse ou *stratum spinosum*, couche granuleuse ou *stratum granulosum* et couche cornée ou *stratum corneum*) qui sont définies par les différents degrés de maturation des kératinocytes. Ces cellules subissent en permanence des modifications morphologiques de la profondeur vers la surface de l'épiderme. A l'origine, les cellules de la couche germinative sont petites et rondes et séparent le derme de l'épiderme. Elles se multiplient à grande vitesse pour régénérer les cellules éliminées par desquamation au niveau de la couche cornée superficielle.

Fig. 1 : Représentation schématique de l'épiderme (d'après Langmann, 1976)



B) Les poils

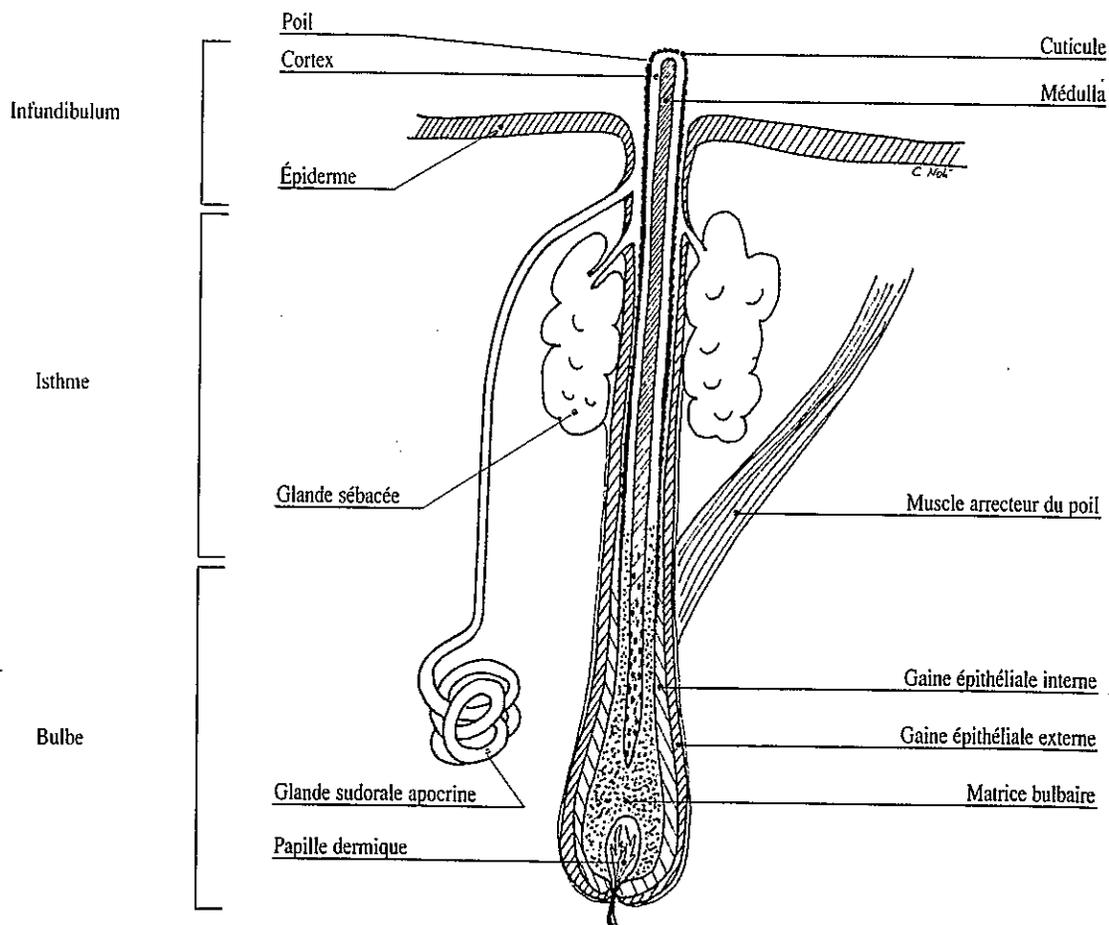
Les follicules pileux sont des invaginations épidermiques dans le derme qui synthétisent et assurent le support du poil. Les follicules pileux sont divisés en trois parties : l'infundibulum, l'isthme et le bulbe (Fig. 2) (Noli C., 1999).

Le poil quant à lui est constitué d'une colonne de cellules cornéifiées, très adhérentes et stratifiées. Il est divisé en une cuticule externe, un cortex et une médulla, partie la plus interne.

Les mélanocytes sont responsables de la pigmentation des poils par transfert de mélanosomes aux cellules du cortex pileux et de la médulla.

La croissance du poil comporte plusieurs phases : une phase de croissance dite anagène, une phase intermédiaire dite catagène et une phase de repos dite télogène (Noli C., 1999).

Fig. 2 : Représentation schématique d'un follicule pileux (Noli C., 1999)



C) Les mélanocytes

1) Définition et localisation

Le mélanocyte est la cellule pigmentaire où a lieu la synthèse des mélanines. C'est une cellule dendritique multipolaire qui s'insinue entre les kératinocytes. Ces cellules constituent une très faible proportion des cellules présentes dans l'épiderme et les poils des mammifères (moins de 1%) (Cesarini J.P., 1995). Chez l'homme, on dénombre entre 1000 et 1500 mélanocytes par mm² de surface cutanée, chiffre constant quelque soit la couleur de la peau de l'individu (De Graciansky P., 1972).

Les mélanocytes dérivent de la crête neurale et migrent dans l'épiderme de façon précoce pendant le développement foetal. Dans l'épiderme, ils se localisent dans la couche basale. Pour dix à vingt kératinocytes, on dénombre environ un mélanocyte (Scott D.W. *et al.*, 2001). D'autres auteurs donnent le chiffre d'un mélanocyte pour 36 kératinocytes (Alhaidari Z., 2001 a).

On rencontre aussi des mélanocytes dans les follicules pileux (au niveau de l'assise périphérique de la gaine épithéliale externe et au sommet de la papille dermique) et dans les canaux des glandes sébacées et sudoripares (Monteiro-Riviere N.A., 1998). La densité de l'unité mélanique folliculaire est plus importante que dans l'épiderme puisqu'on dénombre un mélanocyte bulbaire pour quatre kératinocytes corticaux (Alhaidari Z., 2001 a).

Les mélanocytes se situent aussi dans de nombreux autres tissus comme les muqueuses, les méninges et le système nerveux, l'oreille interne, l'arbre trachéo-bronchique, l'uvée, les glandes parathyroïdes et le coeur (Miaux N., 1993).

Au niveau cutané, on distingue deux compartiments : un compartiment épidermique mélanocytaire et un compartiment folliculaire de réserve (Scott D.W. *et al.*, 2001). Ces deux compartiments fonctionnent de manière indépendante, mais il peut exister des échanges entre eux notamment lors du traitement du vitiligo chez l'homme (passage depuis le compartiment folliculaire vers le compartiment épidermique).

Les mélanocytes folliculaires ont des propriétés légèrement différentes des autres et se subdivisent en deux sous-populations : l'une différenciée et présente en phase anagène au niveau du bulbe pileux et au niveau de l'assise infundibulaire ; l'autre indifférenciée et localisée dans la partie permanente de la gaine épithéliale externe. Ces mélanocytes folliculaires sont par ailleurs plus grands, avec des dendrites plus longs et plus ramifiés. Ils synthétisent des mélanosomes de plus grand format, distribués isolément aux cellules corticales. Ils ont de plus une activité discontinue : on observe une apoptose en phase anagène, les mélanocytes sont alors remplacés au cycle suivant par les mélanocytes immatures de la gaine épithéliale externe qui se différencient et viennent coloniser le bulbe (Alhaidari Z., 2001 a)

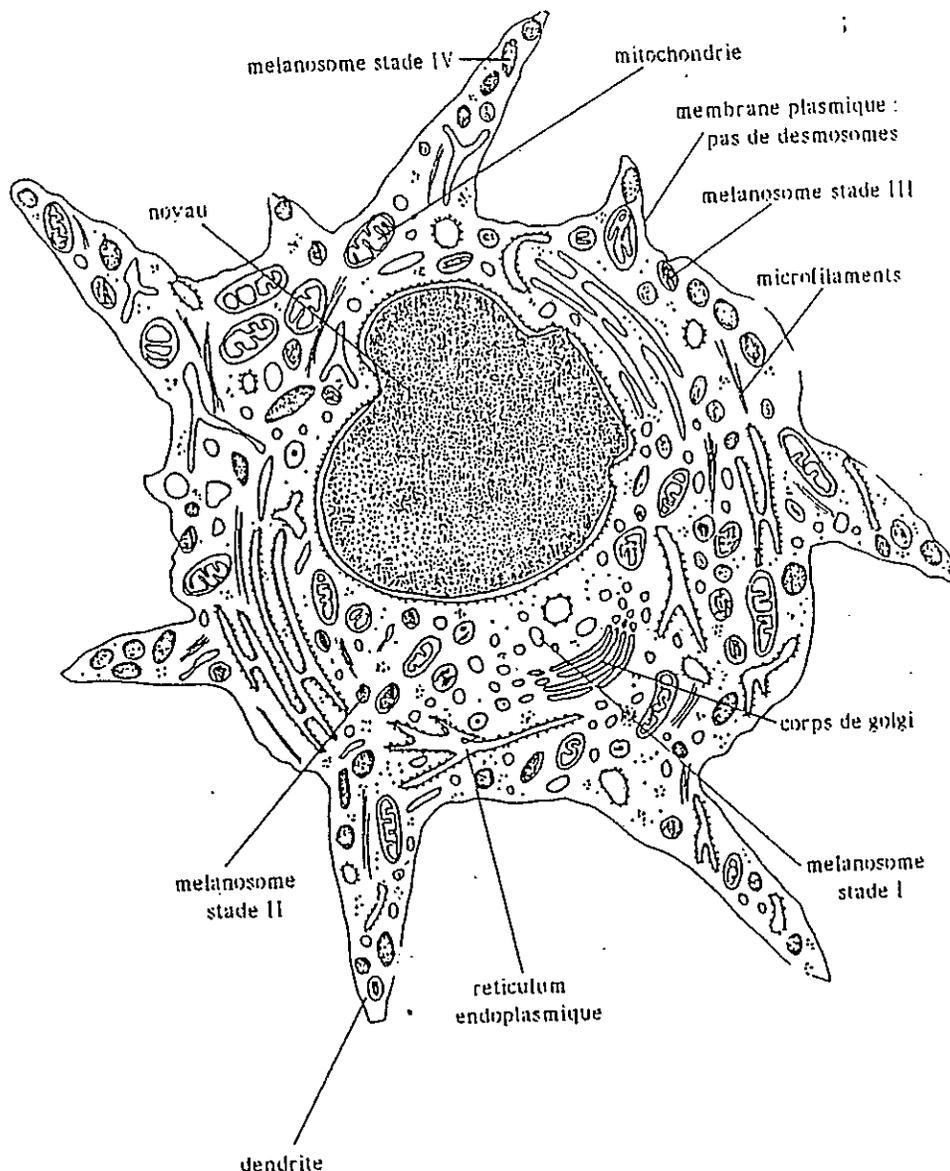
2) Aspect histologique

En microscopie électronique, l'histologie des mélanocytes révèle leur noyau foncé et leur cytoplasme optiquement vide ne prenant pas la coloration hématoxyline-éosine. On les appelle des cellules claires. On peut les visualiser par une imprégnation argentique ou les colorer en noir par la DOPA-réaction (Miaux N., 1993) (Cette réaction permet de révéler l'activité tyrosinase des mélanocytes de l'assise basale de l'épiderme. Elle est utilisée pour le diagnostic des albinismes tyrosinases négatifs).

Les mélanocytes sont en contact par leurs dendrites avec plusieurs kératinocytes (jusqu'à 25 kératinocytes par mélanocyte dans l'épiderme) auxquels ils transfèrent leurs granules pigmentaires.

Le corps cellulaire des mélanocytes, plus ou moins volumineux, se place entre la lame basale et l'assise basale. Leurs prolongements cytoplasmiques plus ou moins fins s'insinuent entre les cellules basales et les cellules de la couche profonde de l'épiderme. Outre les organites habituels (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique...) la cellule possède aussi des formations ovalaires contenant les pigments : les mélanosomes (Fargeras J., 1995) (Fig. 3).

Fig. 3 : Représentation schématique de l'ultra-structure d'un mélanocyte (Lefèvre A., 1989)



3) Développement embryologique

Au niveau de la portion spinale de la crête neurale, apparaissent d'abord des mélanoblastes qui migrent précocément dans la vie foetale en direction de l'épiderme en suivant les vaisseaux sanguins et se multiplient avant de se différencier en mélanocytes. Cette migration est intra-dermique et s'effectue selon un axe dorso-ventral et cranio-caudal. Les mélanoblastes atteignent également les cellules en division rapide du bulbe pileux. La colonisation du derme précède celle de l'épiderme (Fargerass J., 1995).

Les mélanoblastes les plus précoces sont vus dans les parties profondes du derme (tête, thorax et abdomen) au contact des vaisseaux sanguins à partir du 29ème jour de gestation (Fig. 4).

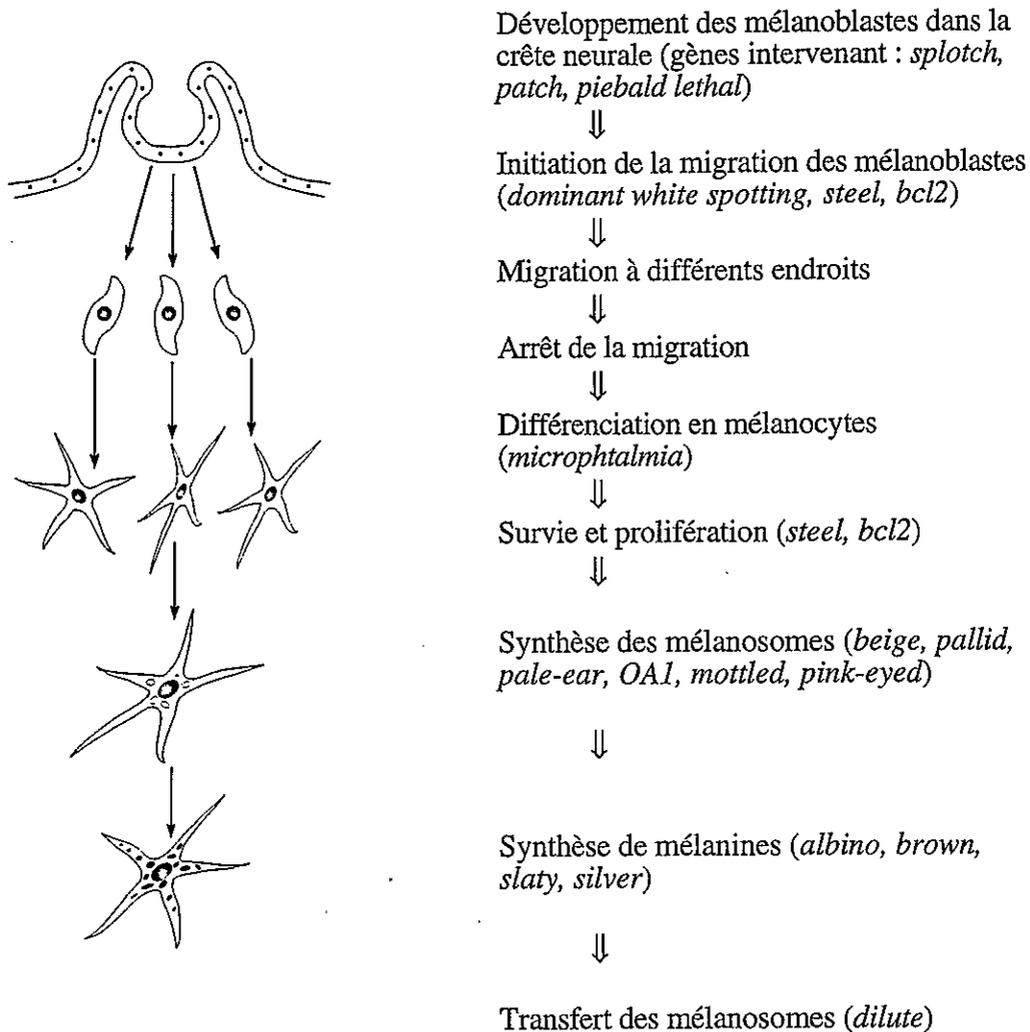
Le mélanoblaste devient mature lorsqu'il contient de la mélanine et en produit. Il devient alors un mélanocyte qui synthétise des organelles spécialisées contenant de la mélanine (les mélanosomes). La migration semble anihilée après la formation de mélanine (Sautet J., 1995). Les mélanocytes acquièrent en fait leur morphologie et leurs caractères tinctoriaux définitifs entre le 37ème et le 40ème jour (Fargerass J., 1995).

Chez les carnivores, on peut trouver des mélanocytes dans la peau dès le 29ème jour de gestation (Bourdeau P., 1992). Les mélanocytes dermiques dendritiques sont quant à eux repérables au 27ème jour (Sautet J., 1995).

La pigmentation rétinienne est visible dès le 25ème jour (Sautet J., 1995).

Les premiers pigments cutanés apparaissent vers le 33ème jour de gestation au niveau de la truffe et des paupières. En fin de gestation (vers le 55ème jour), la peau est pigmentée à peu près normalement. Cette pigmentation s'étage selon un gradient dorso-ventral. C'est au niveau des follicules pileux qu'on trouve la pigmentation la plus intense (Sautet J., 1995).

Fig. 4 : Etapes de la différenciation du mélanoblaste en mélanocyte
(d'après Alhaidari Z. *et al.*, 1999)



4) Division des mélanocytes

Les mélanocytes différenciés conservent encore leur aptitude aux mitoses. La présence du caractère de différenciation n'exclut donc pas les mitoses *in vivo* sans stimulus particulier. Les mélanocytes épidermiques et folliculaires peuvent donc se diviser en dehors de toute stimulation mais à un taux de renouvellement nettement inférieur à celui des kératinocytes. Les figures de mitose sont donc rarement observées.

L'augmentation rapide de la pigmentation mélanique est due autant à des mitoses qu'à l'accélération de la mélanogénèse (Miaux N., 1993).

D) Les mélanosomes

1) Définition

Les mélanocytes possèdent des éléments cytoplasmiques dérivés de l'appareil de Golgi appelés prémélanosomes et mélanosomes. C'est dans ces organites que se déroule la mélanogénèse. Selon leur degré de maturation, on distingue quatre types de mélanosomes (de I à IV) (Miaux N., 1993).

Les mélanosomes de type I ne contiennent pas de mélanine et sont transparents aux électrons. Progressivement, suivant la synthèse de mélanine, les mélanosomes deviennent plus denses aux électrons. En même temps, ils migrent à la périphérie des dendrites et passent dans le kératinocyte adjacent ce qui a pour effet d'augmenter la pigmentation de ces cellules épithéliales. C'est le phénomène de cytocrinie : il y a endocytose du fragment cellulaire contenant le mélanosome par le kératinocyte adjacent. Un autre mode de transfert est envisagé : des granules de mélanine seraient chassés dans l'espace intercellulaire puis pris en charge par les kératinocytes. Les modalités exactes de ce transfert restent inconnues (Guaguère E. *et al.*, 1985).

La migration des mélanosomes vers l'extrémité des dendrites pourrait résulter de modification des courants intracytoplasmiques ou de variations de la pression hydrostatique intracytoplasmique à l'intérieur de microfilaments ou de microtubules (Fargeras J., 1995).

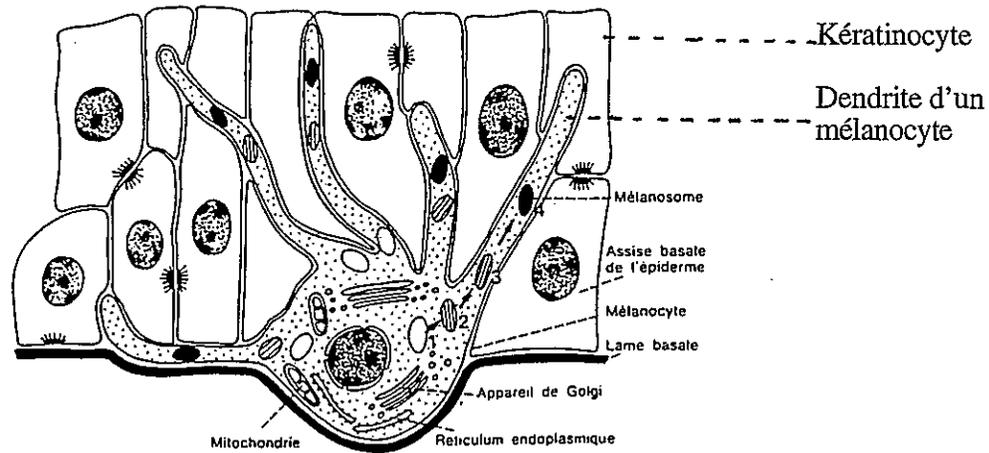
En fait, seuls les mélanosomes de type I sont spécifiques des mélanocytes puisque les autres stades de mélanosomes peuvent se retrouver dans les kératinocytes et d'autres cellules phagocytaires (Scott D.W. *et al.*, 2001)

C'est ce transfert de mélanosomes qui permet d'expliquer le fait que très souvent les éléments kératinisés soient plus colorés que les mélanocytes.

Les mélanocytes épidermiques sont appelés « mélanocytes sécrétoires » en raison de ce transfert. On les oppose ainsi aux « mélanocytes de rétention » qui sont les mélanocytes dermiques qui eux conservent leurs mélanosomes. On appelle unité mélanique épidermique, l'interaction symbiotique entre le mélanocyte et le kératinocyte (Miaux N., 1993)(Fig. 5).

Par ailleurs, des échanges peuvent aussi se produire dans le sens follicule-épiderme comme par exemple au cours des phénomènes de cicatrisation (Fargeras J., 1995).

Fig. 5 : Représentation schématique de l'unité mélanique épidermique
(Fargeras J., 1995)



Les mélanosomes sont en fait des organelles spécialisées, composées de membranes protéiques de structure, et contenant de la tyrosinase et d'autres enzymes impliquées dans la biosynthèse des mélanines (Guaguère E. *et al.*, 1985).

Il existe des agglomérats de mélanosomes (de 5 à 8) qui sont entourés par une « membrane cellulaire » et qui forment les granules de mélanine vus au microscope ordinaire (Muller G.H. et Kirk R.W., 1975). Ces granules varient en taille mais c'est surtout leur nombre et leur disposition dans le mélanocyte qui sont la cause des variations de couleur de la peau.

Il semblerait que la tyrosinase formée sur les ribosomes soit transférée à l'appareil de Golgi par le réticulum endoplasmique. La tyrosinase s'accumulerait dans une zone particulière et se condenserait en petites vésicules. Ce sont ces vésicules qui fusionneraient avec des dilatations du réticulum endoplasmique contenant des protéines de structure pour former les mélanosomes de type I (Guaguère E. *et al.*, 1985).

Par ailleurs, on distingue aussi deux grands groupes de mélanosomes. Tout d'abord, les mélanosomes qui vont fabriquer les eumélanines (mélanines noires, brunes). Ils sont appelés eumélanosomes et ont une structure lamellaire filamenteuse. Les mélanosomes qui vont fabriquer les phaeomélanines (ou mélanines jaunes, rouges) sont appelés phaeomélanosomes et ont un aspect plus granuleux (Fig. 6) (Bordeau W., 1997).

2) Structure des quatre types de mélanosomes

Les quatre stades de mélanosomes se distinguent de cette façon (Guaguère E. *et al.*, 1985) (Fig. 6) :

_ *Mélanosome de type I* : matériel granuleux ou filamenteux (phaeomélanosome ou eumélanosome), vésicule ronde.

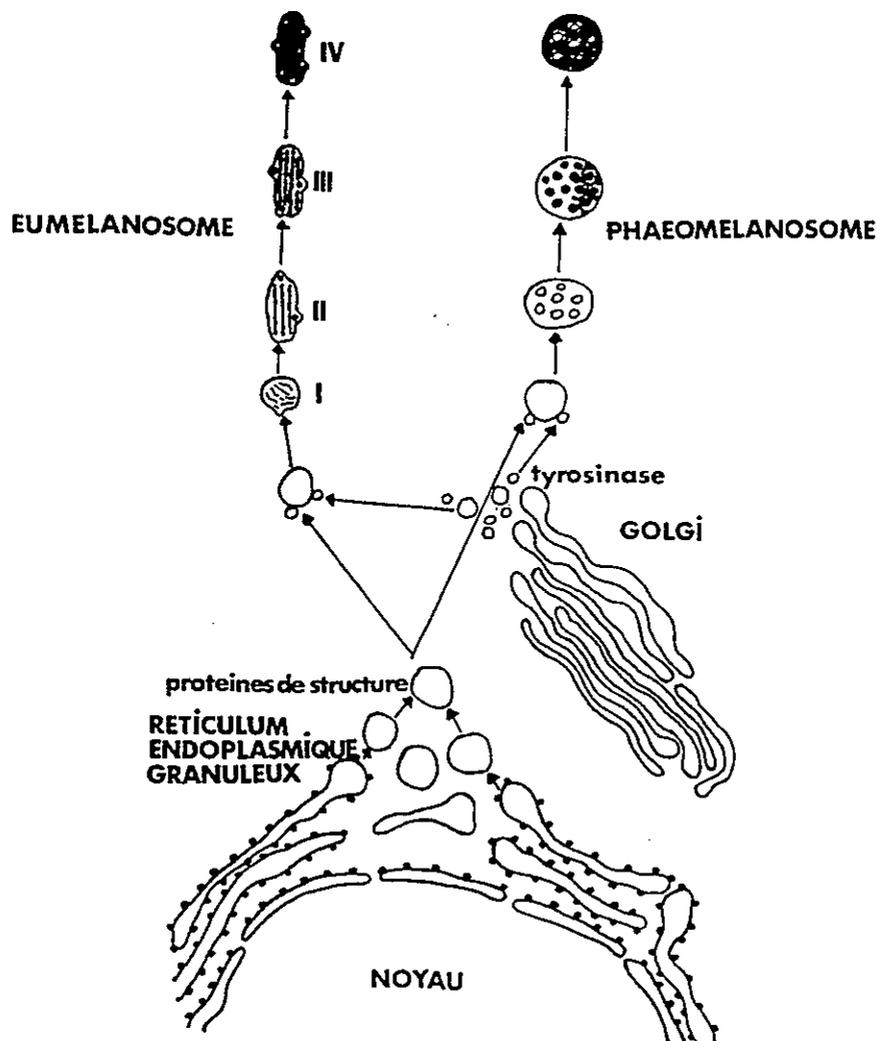
_ *Mélanosomes de type II* : les phaeomélanosomes conservent leur forme ronde alors que les eumélanosomes acquièrent une forme ovale. L'activité tyrosinase est intense.

_ *Mélanosome de type III* : les dépôts de mélanine rendent sa coloration plus sombre et l'activité tyrosinase décroît parallèlement à l'augmentation de l'opacification.

_ *Mélanosome de type IV* : il est opaque aux électrons. Les structures ne sont plus discernables. L'activité tyrosinase est nulle puisque le dépôt de mélanine est terminé.

Au fur et à mesure de ces transformations, les mélanosomes migrent vers la périphérie des dendrites des mélanocytes où a lieu le transfert des mélanosomes vers les cellules adjacentes.

Fig. 6 : Représentation schématique de la formation des mélanosomes
(Meynadier, 1980)



3) Destruction des mélanosomes

Sous l'action d'enzymes lysosomiales, les mélanosomes se détruisent peu à peu dans les mélanophagolysosomes intrakératinocytaires. Ils sont dégradés sous forme de poussières (35nm) ou de complexes (Cesarini J.P., 1995). Les résidus de mélanosomes et de mélanine sont éliminés à la surface de l'épiderme avec les kératinocytes. On pense qu'une partie pourrait être éliminée par voie lymphatique après passage dans le derme (Miaux N., 1993).

Chez certaines races (Terriers, Cocker Spaniel, Caniche, Boxer...), on constate une forte pigmentation cutanée. L'étude ultrastructurale montre une absence de dégradation physiologique des mélanosomes dans les mélanocytes à l'origine de cette forte pigmentation (Guaguère E., *et al.*, 1986 b).

E) Les pigments mélaniques

1) Définition

La couleur de la peau est due à la superposition du rouge dermique et de la pigmentation de l'épiderme et des poils par les pigments mélaniques. On peut ainsi distinguer les pigments mélaniques et les pigments non mélaniques parmi lesquels on trouve :

- _ les pigments sanguins (oxyhémoglobine, hémoglobine réduite, hémosidérine)
- _ le carotène et ses dérivés (Guaguère E., *et al.*, 1985).

Les pigments mélaniques comprennent différents composés dont les couleurs varient. On distingue principalement deux pigments mélaniques :

- _ Les eumélanines qui sont des pigments noirs ou bruns formés de molécules de haut poids moléculaire. Ces composés sont non soufrés et contiennent principalement de la tyrosine. Ils engendrent les robes de couleur noire ou leur dérivés comme le bleu ou le gris.
- _ Les phaeomélanines qui sont des pigments de couleur jaune, rouge et sont des composés soufrés. La 5-S-cystéinyl dopa représente leur constituant élémentaire le plus important (Fargeras J., 1995).

Il existe aussi des trichochromes dérivés des phaeomélanines qui sont responsables d'une couleur rousse et des pigments mixtes entre eumélanine ou phaeomélanine tant par leur couleur que leurs propriétés (« intermeshing ») (Fargeras J., 1995). Ces pigments intermédiaires n'ont qu'un rôle mineur dans la compréhension du contrôle génétique de la couleur.

On peut de plus noter l'existence de phaeomélanines noires qui ressemblent à des formes claires d'eumélanines bien qu'habituellement les deux classes soient bien distinctes (Sponenberg D.P. et Rothschild M.F., 2001).

La teneur de la cellule pigmentaire en composés soufrés paraît être l'élément essentiel de l'orientation soit vers l'eumélanogenèse (teneur faible) soit vers la phaeomélanogenèse (teneur élevée) (Fargeras J., 1995).

La couleur de la peau normale dépend donc de la quantité de mélanine, carotènes et oxyhémoglobine qu'elle contient. Néanmoins elle est aussi fonction de la localisation des pigments dans le derme, l'épiderme, les poils et de la présence de vaisseaux sanguins. La pigmentation de l'épiderme et des poils provient primitivement de la mélanine.

La plus grande partie de la mélanine est localisée dans la couche basale de l'épiderme mais chez les animaux à peau sombre, la mélanine peut aussi se rencontrer dans l'ensemble de l'épiderme et dans les mélanocytes de la partie superficielle du derme (Scott D.W., *et al.*, 2001).

Les granules de mélanine sont en fait souvent regroupés en partie dorsale du noyau des kératinocytes, ce qui est certainement lié à une position les protégeant de la lumière.

Certains auteurs différencient deux types de pigmentation : la pigmentation constitutive qui est génétiquement déterminée en l'absence d'autres facteurs, et la pigmentation facultative qui apparaît suite à des phénomènes variés (U.V, inflammation, hormones...) (Scott D.W., *et al.*, 2001).

2) Biosynthèse

La biosynthèse des pigments est précédée par la biosynthèse d'une enzyme essentielle : la tyrosinase. Cette synthèse a lieu dans les prémélanosomes.

La synthèse des pigments débute à partir de la L tyrosine qui est libérée de chaînes polypeptidiques par l'action de peptidases. Les séries de transformations successives vont permettre la formation de composés d'abord incolores puis colorés jusqu'aux mélanines finales.

La tyrosine est d'abord transformée en L DOPA (dihydroxyphénylalanine) sous l'action de la tyrosinase. L'enzyme doit au préalable être oxydée photochimiquement par la lumière ultra-violette en présence d'une protéine cuivrée. Cette enzyme agit aussi sur l'étape suivante, à savoir la transformation de la L DOPA en DOPAquinone, composé extrêmement réactif qui s'engage rapidement dans la voie de synthèse des eumélanines ou des phaeomélanines. Ces deux premières étapes sont communes à tous les pigments mélaniques (Scott D.W., *et al.*, 2001 ; Alhaidari Z., 2001)(Fig. 7).

La tyrosinase est une enzyme qui contient du cuivre et qu'on trouve exclusivement dans les mélanocytes. Elle est d'ailleurs un excellent marqueur de ces cellules. Le cuivre est sous une forme réversiblement réduite et oxydée (De Graciansky P., 1972).

Cette cuproprotéine contient par ailleurs une fraction osidique. Plusieurs formes moléculaires (isoenzymes) sont connues : deux formes solubles (T_1 et T_2) et une forme insoluble (T_3). Pour certains auteurs, elles correspondraient à diverses formes évolutives de la même enzyme, pour d'autres chaque forme serait associée à la synthèse de pigments différents (Fargeras J., 1995).

L'enzyme possède en fait trois activités catalytiques distinctes. L'étape la plus critique se rencontre lorsque l'enzyme présente son activité d'hydroxylase transformant la tyrosine en DOPA. Cependant, l'enzyme peut aussi utiliser comme substrat à son activité d'oxydase de la DOPA ou du 5,6-dihydroxy-indole (DHI).

Ce sont des mutations du gène codant pour la tyrosinase qui sont responsables des différents types d'albinismes.

Les groupements sulfhydryl (SH) et le cuivre sous forme cuivrique suppriment l'action de la tyrosinase. En fait le glutathion (groupement sulfhydryl) inhibe le transfert de la tyrosinase de l'appareil de Golgi vers le mélanosome (Alhaidari Z., 2001 a).

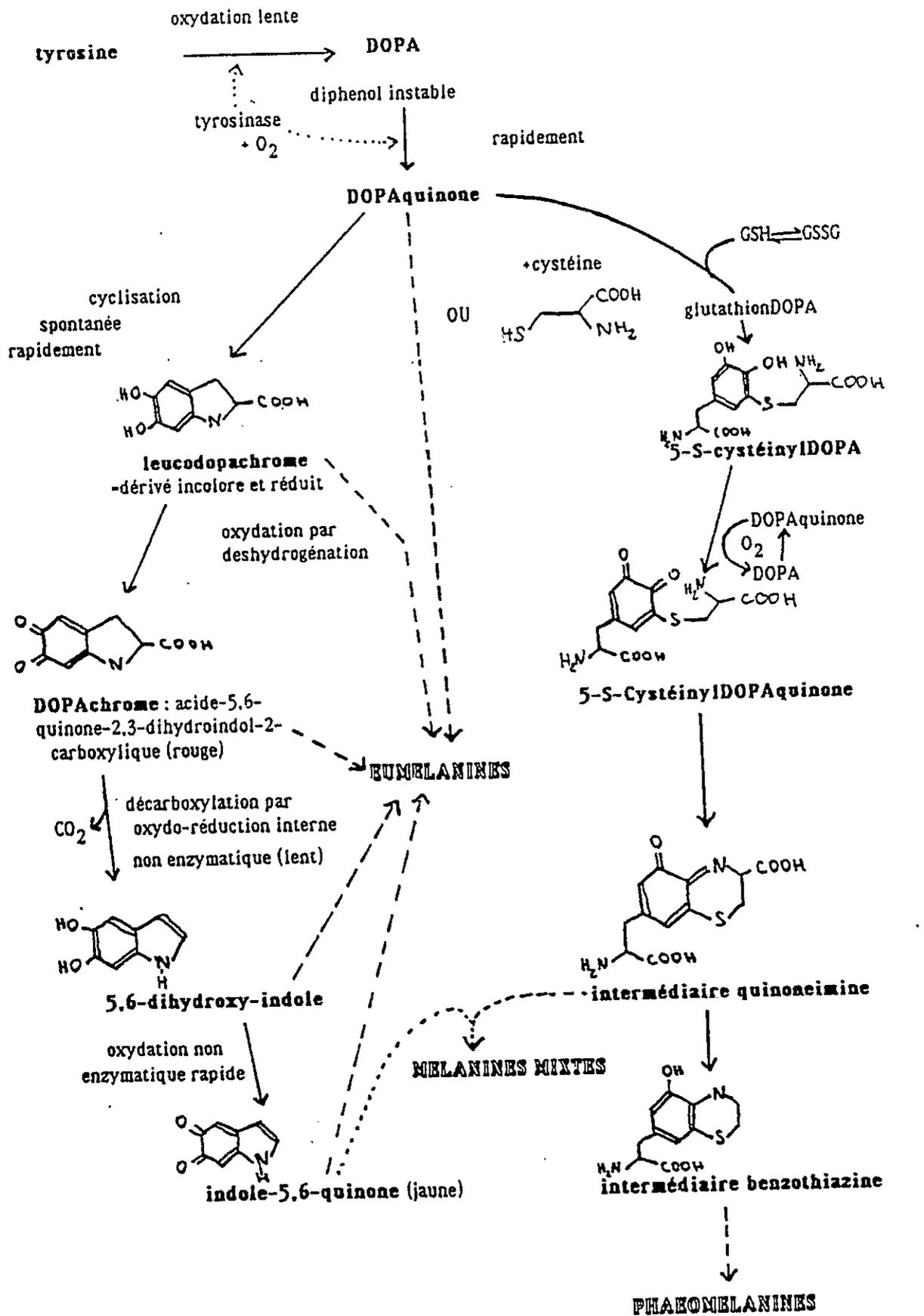
Une fois que la DOPA est formée, elle peut spontanément s'autooxyder en dopaquinone sans tyrosinase et poursuivre ses transformations jusqu'en DOPochrome, acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA), DHI et indole-5,6-quinone (Scott D.W., *et al.*, 2001).

Une autre enzyme spécifique des mélanocytes est la DOPochrome tautomérase ou TRP2 (Tyrosine Related Protein) qui transforme la DOPochrome en DHICA. Cette réaction nécessite la présence de fer.

Une autre enzyme agit sur le DHICA, la TRP1. Ces deux enzymes (TRP1 et 2) interviennent plus tardivement que la tyrosinase et n'ont pas un rôle aussi critique dans la mélanogenèse. TRP1 pourrait en fait intervenir surtout dans la maturation du mélanosome (Alhaidari Z., 2001 a). On pense en outre qu'elle agit surtout dans la synthèse de l'eumélanine et peu ou pas pour la synthèse de phaeomélanine (Sponenberg D.P., Rothschild M.F., 2001).

Le produit du gène *PMEL17* assure la synthèse du polymère final de mélanine. Il s'agit de la protéine silver (gp100 ou pmel17) qui intervient comme matrice de support pour le dépôt et la polymérisation de la mélanine (Alhaidari Z., 2001 a).

Fig. 7 : Biosynthèse des mélanines (Lefèvre A., 1989)



3) Orientation de la synthèse vers l'eumélanine ou la phaeomélanine

Les mélanocytes sont capables de synthétiser aussi bien de l'eumélanine que de la phaeomélanine mais ne peuvent produire qu'une seule des deux à la fois. L'orientation de la production vers l'eumélanine dépend de la présence d' α MSH (alpha Melanocyte Stimulating Hormone). Les mélanocytes ont à leur surface des récepteurs à cette hormone. Lorsque celle-ci se fixe, une cascade de réactions se déclenche et aboutit à l'activation de l'adénylate cyclase. C'est ce phénomène qui est responsable de la synthèse d'eumélanine. En absence de ce signal, le mélanocyte produit de la phaeomélanine (Sponenberg D.P., Rothschild M.F., 2001).

L'orientation vers la production de phaeomélanine ou d'eumélanine est aussi sous contrôle génétique. Si des groupements sulfhydryl (glutathion ou cystéine) sont disponibles et que les gènes correspondant à la fixation de ces groupements sur la DOPAquinone expriment leur produit, des phaeomélanines peuvent être produites. Sinon, c'est la voie de la DOPAchrome qui est choisie avec formation spontanée de DHI en présence de cations métalliques divalents. La DOPAchrome tautomérase accélère cette réaction pour produire de la mélanine noire (Cesarini J.P., 1995).

Une théorie suggère que l'orientation des synthèses d'eumélanine ou de phaeomélanine dépend des quantités de tyrosinase présentes. Ainsi, des taux importants de l'enzyme entraîneraient la production d'eumélanine et des taux bas la production de phaeomélanine (Scott D.W., *et al.*, 2001).

II) La régulation de la mélanogénèse

A) Contrôle hormonal

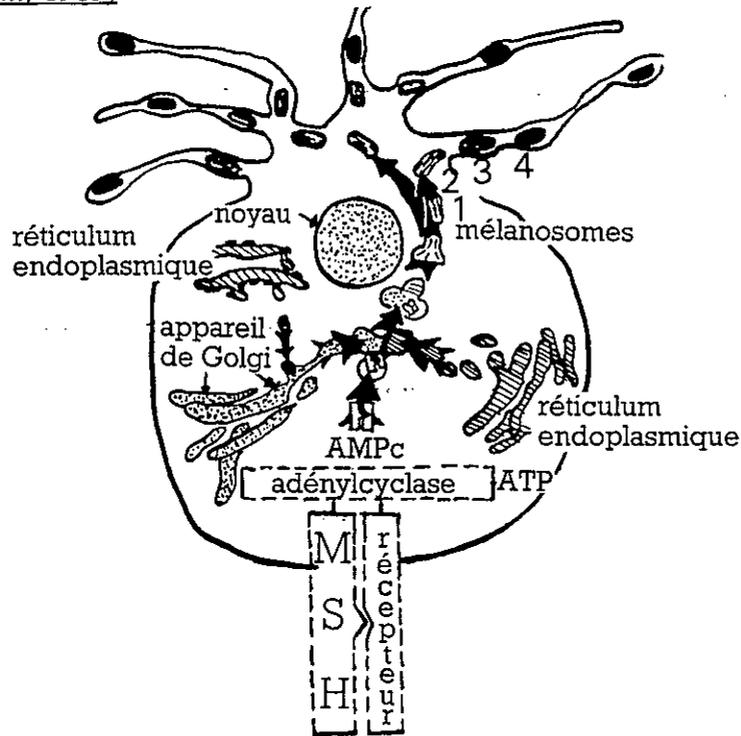
1) MSH et mélatonine

La synthèse des mélanines est sous le contrôle hormonal de la MSH (Melanin Stimulating Hormone, mélanotrophine) qui est sécrétée par la glande pituitaire (lobe intermédiaire de l'hypophyse) (Nesbitt G.H., 1998). Ont été isolées deux MSH différentes : l' α MSH et la β MSH. Toutefois, il semblerait que la β MSH soit un artefact produit lors de l'isolation de la β lipotropine qui dérive de la pro-opiomélanocortine, peptide sécrété par la pars intermedia de la glande pituitaire. En fait, l' α MSH serait également un fragment de la β lipotropine et aurait un rôle d'activateur de la pigmentation deux à quatre fois inférieur à celui de la β lipotropine. Elle agirait en fait à la fois sur l'augmentation de l'activité tyrosinase (synthèse de l'enzyme, ou inactivation d'un inhibiteur par l'intermédiaire d'une kinase AMPc dépendante, ou synthèse d'un activateur) et sur la stimulation de la cytochrome (Fig. 8). Son rôle reste peu clair (Miaux N., 1993).

L' α MSH est un peptide qui est aussi synthétisé et relargué par les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les fibroblastes, les cellules endothéliales et

les mélanocytes eux-mêmes. On a pu identifier des récepteurs à l' α MSH sur ces mêmes cellules (Fig. 8). Chaque mélanocyte possède en fait des récepteurs membranaires spécifiques (10^4) localisés en foyers. Les complexes MSH-récepteur formés seraient alors internalisés puis transportés vers les mélanosomes (Guaguère E. *et al.*, 1985).

Fig. 8 : Représentation du mode d'action de la MSH sur le mélanocyte
(Guaguère E. *et al.*, 1985)



L' α MSH peut de plus moduler la prolifération et la différenciation des kératinocytes, agir sur les cellules endothéliales, la production de cytokines des fibroblastes et de la collagénase. Elle inhibe aussi la production de cytokines proinflammatoires et de molécules appartenant aux cellules présentatrices d'antigène (CPA : monocytes et macrophages). De plus, l' α MSH est un antagoniste de l'interleukine 1 qui est une cytokine très importante dans les réponses immunitaires cutanées. La large distribution de cette molécule est en partie liée à ses sites de production très variés : kératinocytes, cellules dendritiques dermiques, cellules de Langerhans, macrophages, monocytes, lymphocytes B, neutrophiles, fibroblastes, endothélium des vaisseaux sanguins. Elle intervient dans l'inflammation cutanée en agissant sur la prolifération des lymphocytes T et B, en augmentant la production d'IL-4, interféron β_2 , d'immunoglobines, en protégeant les lymphocytes T helper de l'action des T suppresseurs, en contrôlant la libération d'histamine par les basophiles et la dégranulation des éosinophiles (Nesbitt G.H., 1998).

L' α MSH intervient donc en partie dans la régulation de l'inflammation cutanée et dans les maladies hyperprolifératives de la peau. Ceci pourrait être beaucoup plus important que son rôle dans la pigmentation cutanée.

La mélatonine est une hormone très importante dans la régulation de la pigmentation cutanée. Chez l'homme, le chat et le chien, l'ACTH (Adrenocorticotrop hormone) et la lipotropine régulent en partie la mélanisation.

L'ACTH antéhypophysaire et la MSH (dont la production est contrôlée par la mélatonine hypophysaire) ont en commun une séquence en acides aminés identiques (1 à 39) qui rend compte de leur propriété mélanostimulante. Toutefois, cette propriété est négligeable dans les conditions physiologiques contrairement à ce qu'on peut observer chez les amphibiens. Chez les mammifères, elles n'agissent que lorsqu'elles sont sécrétées en quantité anormalement élevée et pendant de longues périodes (tumeur hypophysaire, maladie bronzée d'Addison) (Fargeras J., 1995).

Le couple MSH-mélatonine ne doit de ce point de vue être pris en considération que pour les animaux vivant dans des régions où la durée d'ensoleillement varie énormément au cours des saisons et intervient alors dans les variations saisonnières du pelage.

2) Les autres hormones impliquées dans la régulation

Les oestrogènes, la progestérone et la testostérone ont une action stimulante sur la mélanogénèse. Dans les conditions physiologiques, leur influence reste normalement limitée à la pigmentation de la région génitale. Les hormones thyroïdiennes ont un rôle qui reste mal compris. Des hypermélanoses sont associées chez l'homme à des hyperthyroïdies alors que chez le chien elles sont associées à des hypothyroïdies. Il faut aussi noter que la production de mélanine est affectée par les maladies touchant l'hypophyse.

De plus, l'acide arachidonique et ses dérivés (leucotriènes, prostaglandines), qui sont des médiateurs de l'inflammation, ont un rôle dans la mélanogénèse. Il en est de même pour les U.V qui augmentent localement le taux de mélanine (Guaguère E. *et al.*, 1985 ; Miaux N., 1993).

B) Régulation à l'échelle cellulaire

Aujourd'hui, les nouvelles théories s'intéressent à une régulation locale de type autocrine ou paracrine de la mélanogénèse et de la prolifération des mélanocytes (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Ainsi, la régulation locale de la prolifération des mélanocytes et de la mélanogénèse par les kératinocytes et les cellules de Langerhans semble importante à prendre en considération. Les mélanocytes de la peau sont des cellules qui modifient continuellement leur niveau de mélanogénèse et leur prolifération et qui présentent d'importantes interactions avec leur environnement.

Les mélanocytes expriment un certain nombre de récepteurs de surface (molécule d'adhésion intracellulaire 1 (ICAM-1) qui permettent des interactions avec d'autres cellules de leur environnement comme les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les fibroblastes, les lymphocytes et les macrophages. Ils expriment des récepteurs pour des facteurs de croissance (facteur de croissance des β fibroblastes), des hormones, des interférons, des interleukines, des eiconsanoïdes, de l'acide rétinoïque, de la vitamine D₃ et beaucoup d'autres cytokines. En fait, les mélanocytes peuvent produire certaines de ces molécules agissant ainsi de façon autocrine. Ils sécrètent par exemple plusieurs cytokines (interleukine 8) et participent aux réactions

inflammatoires et immunologiques. En outre, on peut noter que beaucoup de précurseurs et intermédiaires dans la synthèse des mélanines sont cytotoxiques et peuvent contribuer aux dommages cellulaires et aux réactions inflammatoires. Il existe en fait des interactions complexes entre les cellules épidermiques, leurs cytokines respectives et les médiateurs de l'inflammation libérés en cas de dommage cellulaire (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Chez l'homme, on sait que les kératinocytes produisent de nombreux facteurs influençant la croissance, la différenciation, l'activité tyrosinase, la croissance dendritique, la pigmentation et la morphologie des mélanocytes (Scott D.W. *et al.*, 2001). Un facteur de croissance des fibroblastes et de l'endothéline 1 sont par exemple produits par des cultures de kératinocytes humains. Certains de ces facteurs stimulent les mitoses des mélanocytes. De plus, l'endothéline 1 augmente l'activité tyrosinase *in vitro*. Le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) et l'interleukine 1 (IL 1) stimulent l'expression par les mélanocytes humains d'un facteur d'adhésion (ICAM 1). Par ailleurs, une variété de cytokines et de leucotriènes influencent les fonctions du mélanocyte. Par exemple, les IL 1, 6 et 7 inhibent la mélanogenèse chez l'homme. Ces facteurs locaux pourraient expliquer les patrons et les changements de pigmentation observés chez l'animal (Scott D.W. *et al.*, 2001).

C) Modification de la pigmentation par les mélanosomes

La pigmentation visible dépend du stade de transfert des mélanosomes, de leur taille et de leur disposition dans les kératinocytes. Les mélanosomes les plus gros, entre 0,5 et 0,7 μm sont disposés individuellement dans les kératinocytes alors que les plus petits sont regroupés en complexes. Comme les kératinocytes migrent vers la surface, les mélanosomes peuvent être dégradés à différents stades. La peau claire a des taux plus élevés de dégradation des mélanosomes que la peau sombre.

En ce qui concerne les follicules pileux et les poils, on ignore toujours quel est le mécanisme de régulation de leur pigmentation. Il faut savoir que la pigmentation des poils diffère de celle de la peau. Les mélanocytes des poils ne sont actifs que pendant la phase de croissance dite anagène alors qu'ils sont toujours actifs dans l'épiderme. Les mélanocytes folliculaires produisent de gros granules de mélanine. Les variations de coloration proviennent de la taille, du type, de la forme et de la localisation des mélanosomes. La couleur de ces mélanosomes pourrait être régulée *in vivo* par le peroxyde d'hydrogène (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Si on considère la complexité de la régulation de la pigmentation, on voit donc que les anomalies peuvent apparaître à des niveaux très variés de cette régulation.

D) Autres facteurs influençant l'activité mélanocytaire

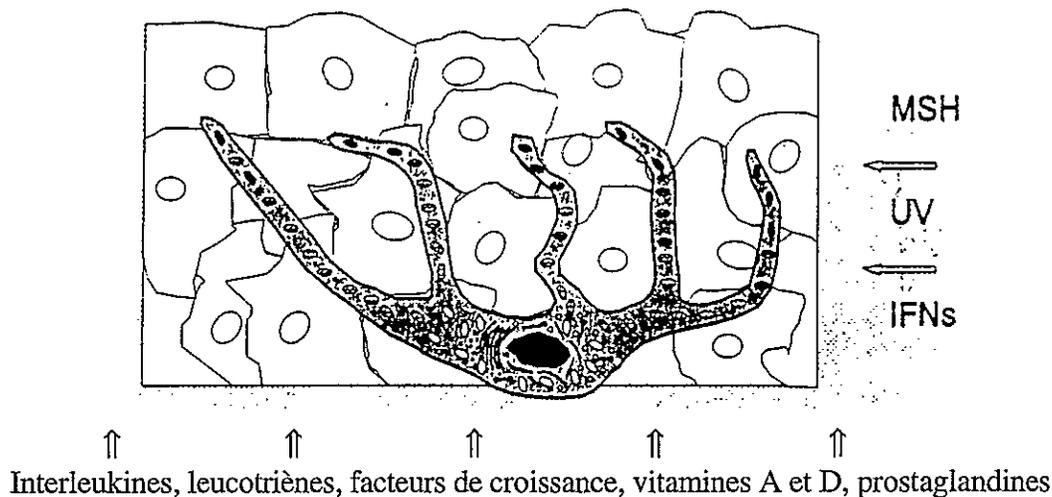
Le stimulus inducteur le plus efficace de la mélanogenèse correspond aux rayons ultra-violet. Les animaux sont normalement protégés par leur pelage sauf dans le cas d'alopécie.

Les U.V ont une double action sur le mélanocyte, à la fois directe et indirecte. On observe alors une augmentation du nombre de dendrites des mélanocytes et un accroissement de la synthèse de tyrosinase et de mélanosomes (voir Fig. 9).

Les effets directs utilisent plusieurs voies. Les U.V modifient par exemple les phospholipides membranaires ce qui active la phospholipase C et libère le diacylglycérol qui active la protéine kinase C. Celle-ci phosphoryle et active la tyrosinase. Une autre voie engendre des radicaux libres, de l'oxyde nitreux qui, en augmentant le taux en acide guanosine monophosphorique cyclique active une protéine kinase.

Toutefois, il semble que l'essentiel de l'action pigmentogène des U.V résulte d'une régulation paracrine à partir des kératinocytes (Alhaidari Z., 2001 a).

Fig. 9 : Représentation schématique des stimuli agissant sur le mélanocyte (Cesarini J.P., 1985)



E) Déterminisme génétique de la mélanogenèse

La plupart des connaissances actuelles sur les troubles génétiques de la pigmentation vient de l'étude de modèles murins chez lesquels on a caractérisé plus de 150 mutations affectant plus de 60 loci. Actuellement, 25% des gènes intervenant dans le déterminisme de la pigmentation ont été clonés (Alhaidari Z., 2001 a).

Au cours des étapes de multiplication, migration des mélanoblastes puis de différenciation en mélanocytes fonctionnels, de nombreux gènes vont intervenir par leurs produits de synthèse. Une mutation d'un de ces gènes à n'importe quel niveau peut entraîner un trouble de la pigmentation (Alhaidari Z., 2001 a).

Par exemple, des facteurs spécifiques de transcription Pax-3 (codé par le gène *splotch*), MITF (Microphthalmia Transcription Factor) et SOX10 (SRY-related HMG box) interviennent à un stade précoce de développement au niveau de la crête neurale (Alhaidari Z., 2001 a).

Pax-3 joue un rôle très important dans l'activation des mélanoblastes et d'autres lignées cellulaires. Il induit leur prolifération et leur migration depuis la crête neurale (Alhaidari Z., 2001 a).

MITF intervient pour sa part dans le développement mélanocytaire et régule de plus l'expression de nombreux gènes mélanocytaires.

SOX10 intervient très tôt dans le développement de la crête neurale et le devenir des lignées cellulaires.

Le syndrome de Waardenburg-Klein (type 1, 2 et 4) est une dermatose associant une hypomélanose, une hétérochromie irienne, une surdité et qui se caractérise par des altérations de ces facteurs. Toutefois, il faut noter qu'il existe des relations épistatiques entre ces différents facteurs. Par exemple, il a été démontré récemment que Pax-3 et SOX10 régulaient l'expression de MITF (Alhaidari Z., 2001 a).

Certains facteurs de croissance comme le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (codé par le gène *patch*) (Alhaidari Z., *et al.*, 1999) et certains récepteurs comme le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), celui de l'endothéline B (EDNRB)(codé par le locus *piebald-lethal*), celui du facteur *steel* (*c-kit*) sont essentiels pour la survie des mélanoblastes migrants.

Chez l'homme, des anomalies de ces récepteurs vont engendrer le piedbaldisme ou le syndrome de Hirschprung (Alhaidari Z., 2001 a).

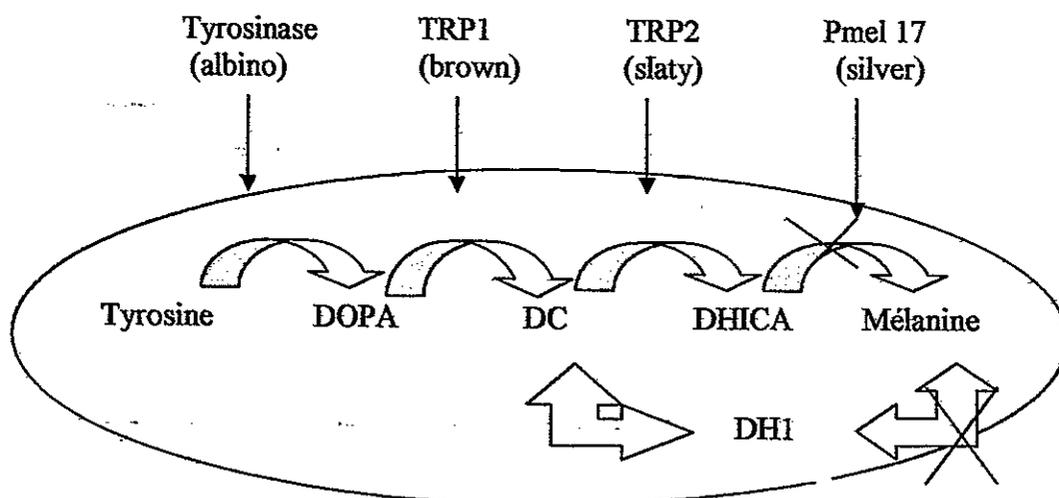
Plusieurs gènes codent par ailleurs pour des protéines de structure du mélanosome. On dénombre ainsi les loci *Beige*, *Pallid*, *Pale ear* et *OA* (Ocular Albinism).

Un transport transmembranaire de protéines et de cofacteurs métalliques est par ailleurs indispensable pour la synthèse d'enzymes intervenant dans la pigmentation. Deux gènes codant pour des protéines de transport transmembranaire sont situés aux loci *Pink-eyed* et *Mottled*. Les mutations affectant le locus *Pink-eyed* engendrent un albinisme à tyrosinase positif (Alhaidari Z., 2001 a).

A partir des loci *Albino*, *Brown*, *Slaty* et *Silver* sont synthétisées respectivement la tyrosinase, TRP1, TRP2 et la protéine silver (Fig. 10).

Des mutations des gènes codant pour la tyrosinase et TRP1 engendrent les albinismes de type 1 et 3 (Alhaidari Z., 2001 a).

Fig. 10 : Représentation schématique des loci intervenant dans la synthèse des mélanines (Cesarini J.P., 1995)



F) Les séries alléliques impliqués dans la couleur de la robe

Le déterminisme génétique de la couleur fait appel à un ensemble complexe de gènes qui diffèrent chez le chat et le chien, et aboutissent à des colorations très variées.

Le blanc n'existe pas en tant que couleur. Il résulte d'une absence de pigments et de la présence d'air emprisonné dans le cortex des poils.

Les différents allèles responsables de la coloration vont agir sur la synthèse de l'eumélanine sur tout ou une partie du poil ou du corps, la synthèse de phaeomélanine ou l'inhibition de la formation des pigments sur tout ou une partie du corps.

Les loci concernés peuvent se regrouper en trois catégories :

- _ ceux qui déterminent la couleur de base de la robe.
- _ ceux qui affectent l'intensité de la pigmentation.
- _ ceux qui suppriment la pigmentation (Denis B., 1996).

1) Chez le chien

Les robes du chien peuvent se regrouper en quatre groupes. Les robes unipigmentées ne contiennent qu'un seul pigment (phaeomélanine ou eumélanine), les robes bipigmentées en contiennent deux. On trouve aussi les robes bigarrées (gène Merle) et les robes avec des panachures blanches.

La couleur de base de la robe est déterminée par l'action de gènes à trois loci différents : B, A et E.

Le locus B : « Black »

Ce locus comprend deux allèles parfaitement identifiés et détermine la couleur de l'eumélanine :

- _ B⁺ : l'eumélanine apparaît alors noire.
- _ b : eumélanine marron (Robinson R., 1990).

L'allèle B⁺ est dominant par rapport à l'allèle b.

Les nuances de marron peuvent ensuite varier sous l'influence de gènes modificateurs ou avec des interactions avec d'autres gènes de coloration (C^{ch} par exemple) (Denis B., 1996).

Chez la souris, ce locus correspond à la DOPAchrome tautomérase et des mutations entraînent la production d'une mélanine relativement claire avec orientation préférentielle vers la production de phaeomélanines (Cesarini J.P., 1995).

Le locus A : « Agouti »

Le nom provient d'un rongeur d'Amérique du Sud (l'agouti) présentant des poils bicolores.

Les poils agouti contiennent en général de la phaeomélanine à la base et de l'eumélanine à l'extrémité. Il est possible d'avoir des alternances de zones foncées et claires par exemple chez le Cairn Terrier ou le Schnauzer. Les poils du Berger Allemand illustrent bien le type Agouti :

- _ pointe blanche
- _ spatule (partie distale) très pigmentée, brun sombre ou noir
- _ les deux tiers proximaux de la tige plus clairs, jaunes ou roux (Sautet J., 1995).

On distingue principalement trois allèles :

- _ A^S (Self) : on trouve uniquement de l'eumélanine, l'animal n'est pas agouti. La robe est unie foncée, noire ou marron. La couleur noire apparaît avec intensité.
- _ A⁺ (Agouti) noté aussi a^y : l'animal est fauve charbonné à truffe sombre (il s'agit de l'allèle sauvage).
- _ a^t (tan-points) : qui dessine les extrémités de couleur feu. Les chiots présentent ces marques dès la naissance.

La classification de ces allèles fait l'objet de nombreuses divergences. Seuls les allèles A^S et a^t sont admis par tous les auteurs. Il est clair que l'allèle A^S est parfaitement dominant sur tous les allèles de la série même si de légers reflets rouges peuvent être rencontrés chez les individus A^S A⁺.

Le déterminisme génétique du fauve charbonné et du gris-loup fait l'objet de divergences ainsi que l'existence hypothétique d'un « noir recessif » (Denis B., 1996).

Le locus agouti est responsable de la formation d'une protéine qui inhibe l'activité de l' α MSH sur les mélanocytes. Dans les régions du corps où cette protéine est présente, les mélanocytes des follicules pileux ne répondent pas à l'action de l'hormone, cela uniquement en ce qui concerne la phaeomélanine et pas l'eumélanine (Sponenberg D.P. et Rothschild M.F., 2001).

Le locus d'extension E

Ce locus détermine lui aussi la répartition de l'eumélanine par rapport à la phaeomélanine mais plus au niveau de l'ensemble du pelage que du poil.

On distingue trois allèles différents :

- _ E⁺ : extension normale des pigments. Cet allèle ne modifie pas les patrons déterminés par le locus A (Sponenberg D.P. et Rothschild M.F., 2001).
- _ e^{br} : transforme la robe en robe bringée. L'expression de cet allèle ne s'observe qu'en présence de A⁺. Avec a^t le caractère bringé apparaît dans les zones fauves.
- _ e : fauve récessif (épistatique sur A). Il entraîne une inhibition complète de l'eumélanine (la robe ne contient donc que de la phaeomélanine). La couleur de la robe obtenue est le fauve pur sans traces foncées.

L'expression de l'allèle E⁺ permet en fait l'expression des allèles du locus agouti (Denis B., 1996).

L'existence d'un allèle E^m responsable du masque est discutée par rapport à l'existence d'un locus différent F qui comprendrait deux allèles : F_M (face masquée) et f_m (face non masquée) ce qui semble être l'hypothèse la plus probable. (L'allèle E^m serait dominant sur toute la série allélique.)

Le locus d'extension E code pour un membre d'un groupe de sept récepteurs pour l' α MSH et il a été établi qu'il est en fait identique au locus codant pour le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R). Cette protéine, une fois activée par l' α MSH fait passer les mélanocytes de la production de phaeomélanine à celle d'eumélanine. L'activation de cette protéine récepteur entraîne l'augmentation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et de l'activité de la protéine kinase (Sponenberg D.P., Rothschild M.F., 2001).

Après ces trois loci, d'autres vont modifier ou supprimer la couleur de base.

Le locus C de coloration ou de dilution Chinchilla.

Cette série allélique est quelquefois appelée série « albinos » en raison d'un de ses allèles.

On distingue au moins trois allèles dans cette série :

_ C^+ (« Full Color ») : laisse l'expression normale des pigments et donne des couleurs vives à la robe. Cet allèle est dominant mais pourrait parfois ne l'être qu'incomplètement sur c^{ch} (Denis B., 1996).

_ c^{ch} (chinchilla) : dilue le fauve en sable. Il n'a pas d'action sur le noir mais peut éclaircir le marron. Lorsque le fauve est dilué en sable sous l'effet de cet allèle, la couleur reste brillante ce qui permet de le distinguer du locus d .

_ c^a (albinos) : il est censé induire un albinisme total avec les yeux rouges. Il est extrêmement rare chez le chien. L'existence d'un gène de pseudo-albinisme c^b a été émise (animaux de couleur pâle, extrémités dépigmentées et yeux bleus) (Denis B., 1996).

Chez la souris, ce locus contrôle l'activité de la tyrosinase et les diverses mutations correspondent à l'altération de la fonction de l'enzyme. L'oxydation de la tyrosine est cependant possible à de faibles niveaux par des peroxydases, ce qui entraîne la production restreinte d'une mélanine de très faible poids moléculaire (Cesarini J.P., 1995).

Le locus D

Il s'agit d'un locus de dilution bleue ou maltaise. Il agit sur l'intensité de la pigmentation par un mécanisme différent de C . Il engendre une agglomération des granules pigmentaires en paquets, ce qui réduit l'absorption de la lumière. La série C engendre elle une réduction du nombre des granules.

Deux allèles existent à ce locus :

_ D^+ : laisse la coloration intacte.

_ d : allèle récessif qui dilue à la fois l'eumélanine et la phaeomélanine transformant ainsi le noir en bleu, le marron en beige et le fauve en sable (Robinson R., 1990).

Les robes diluées par l'allèle d (notamment le bleu) semblent prédisposées à une forme particulière d'alopécie (l'Alopécie des Robes Diluées). On ne sait pas encore si la maladie est liée à un effet pléiotrope de d ou est induite par un autre gène, éventuellement allèle, non décrit.

Autres allèles de dilution

Le CN (« Cyclic Neutropenia ») correspond à un gène mutant récessif, cn, qui dilue lui aussi l'eumélanine et la phaeomélanine. Il concerne uniquement le Colley. Le gène a un effet pléiotrope. Il entraîne une neutropénie cyclique et des troubles de la pigmentation.

Il semble aussi exister chez le Colley un autre gène de dilution, dominant, produisant le même effet sur la coloration (les animaux seraient toutefois plus foncés que les cn) mais parfaitement compatible avec la vie. Il a reçu le symbole Sg (« Slategrey ») (Denis B., 1996).

Le locus G (Grisonnement)

Il se traduit par un envahissement progressif des robes foncées par du poil « blanc argent ».

Deux allèles se rencontrent à ce locus :

_ G : grisonnement avec l'âge. Si l'animal est noir à la naissance, il deviendra gris. S'il est marron, il deviendra grège; s'il est fauve, il sera aubère.

_ g⁺ : l'allèle sauvage. Il n'a pas d'action.

La dominance de G sur g⁺ est incomplète. C'est pourquoi le processus de grisonnement est plus précoce et plus marqué chez les sujets GG que les sujets Gg⁺ (Denis B., 1996).

Le locus M (« Merle »)

On trouve deux allèles :

_ M : merle. Il est responsable de l'apparition de taches bigarrées, à contour irrégulier, sur un fond dilué de la même couleur.

_ m⁺ : sans activité.

Ce gène a des effets pléiotropes. Il agit sur les cellules de la crête neurale. A l'état homozygote, M peut engendrer une dépigmentation totale (Dogue Allemand). Il peut aussi induire l'apparition de taches blanches plus ou moins envahissantes sur un chien non porteur d'un gène de panachure (Teckel). Cette situation entraîne des anomalies des yeux (microphthalmie), une surdité plus ou moins marquée et des troubles cutanés. Les individus sont de plus souvent stériles. Il est donc conseillé d'éviter de produire des chiens MM et pour cela de ne jamais croiser des chiens Mm⁺ entre eux (Denis B., 1996).

Le locus P (« Pink-eyed »)

Deux allèles existent :

- _ P⁺ : normal.
- _ p : dilution intense de l'eumélanine. Si la couleur originelle est noire, le chien est bleu avec des yeux roses. Si la couleur de départ est marron, le chien est alors beige. Cet allèle est très rare (Robinson R., 1990 ; Denis B., 1996).

Le locus S

Il existe quatre allèles dans l'ordre de dominance :

- _ S⁺ (Self) : non pie, l'animal est entièrement coloré.
- _ Sⁱ (Irish Spotting) : panachure irlandaise qui est limitée aux extrémités (liste, balzanes, collier blanc).
- _ S^p (Piedbald) : pie, panachure irrégulière.
- _ S^w (extreme white piedbald) : pie à extension extrême du blanc, blanc à taches colorées limitées à l'oeil ou l'oreille (Denis B., 1996).

Le locus T (Ticking)

On trouve ici deux allèles :

- _ T : moucheté (eumélanine) ou truité (phaeomélanine) dans les zones blanches des patrons panachés et apparaissant dans les jours qui suivent la naissance.
- _ t⁺ : fond blanc pur. (Denis B., 1996).

Le locus R

Là encore, on trouve deux allèles :

- _ R : grisonné (poils blancs et poils contenant de l'eumélanine) ou rouané (poils blancs et poils fauves).
- _ r⁺ : fond blanc pur.

Pour ce qui est de la coloration de la truffe et des ongles, elle suit la coloration de la robe. Par exemple, si la truffe est rose, cela peut provenir d'une dépigmentation totale. Elle peut être bleue, noire, marron, beige ou rougeâtre (effacement de l'eumélanine sous l'action de e) (Denis B., 1996). En fait, il peut exister des dépigmentations de la peau ou des muqueuses de la truffe, des babines, des paupières, de la vulve ou du scrotum qui sont aisément visibles. Il s'agit du ladre qui est lié à la panachure blanche (pas de caractère pathologique). (Denis B., 1996). En revanche, une dépigmentation visible de la truffe d'un animal uniformément coloré ne pourra pas provenir d'un ladre. Il faudra donc en rechercher la cause.

Génétique de la coloration des yeux

Au locus Ir (Iris), il existe trois allèles :

- _ Ir⁺ : iris sombre (brun foncé)
- _ ir^m : iris noisette
- _ ir^y : iris jaune (Denis B., 1996).

La dominance entre ces trois allèles n'est pas complète, les combinaisons diverses correspondent aux différentes teintes. L'existence de gènes modificateurs est à peu près certaine. On trouverait ainsi un gène pour éclaircir la couleur et un autre pour la diluer.

La couleur de l'iris se transmet indépendamment de celle de la robe.

Pour ce qui est de l'iris bleu, plusieurs situations se rencontrent :

- _ un ou deux iris partiellement pigmentés. Il s'agit d'une hétérochromie qu'on appelle fréquemment yeux vairons.
- _ un oeil normal, l'autre bleu
- _ les deux yeux bleus (Denis B., 1996).

Le ladre est une dépigmentation fréquemment rencontrée avec les panachures surtout lorsqu'elles sont envahissantes. Ces dépigmentations peuvent d'ailleurs atteindre l'iris.

De plus, dans les robes bigarrées, il est fréquent qu'avec le gène Merle on constate un éclaircissement de la robe et parfois aussi de l'iris (Denis B., 1996).

2) Chez le chat

Comme chez le chien de nombreux gènes sont impliqués dans la couleur de la robe du chat (Tableau 1).

Le locus A (Agouti)

A ce locus, on trouve deux allèles dans l'ordre de dominance :

- _ A⁺ : poil bicolore (allèle sauvage).
- _ a : non agouti, poil unicolore noir (eumélanine).

Le locus B

Trois allèles se trouvent à ce locus :

- _ B⁺ : pigmentation noire normale (eumélanine).
- _ b : eumélanine marron (exemple : Siamois chocolat havana).
- _ b^l : couleur brun cannelle, appelée cinnamon (exemple : Abyssin sorrel)(Brisson A., 1989).

Le locus C (coloration)

Cette série allélique est aussi appelée « allèles albinos ». Il existe de nombreux allèles qui sont par ordre de dominance :

- _ C⁺ (Full color) : coloration normale.
- _ c^b : burmese. Les extrémités sont plus foncées que la robe. La couleur orange est transformée en jaune alors que le noir devient un noir sepia.
- _ c^S : patron siamois. Le noir sepia est limité aux extrémités, le corps est de couleur pâle.
- _ c^a : albinos aux yeux bleus. Il n'y a pas de pigment au niveau de la robe.
- _ c : albinos aux yeux rouges. La pigmentation est totalement absente, la couleur des yeux est due au sang visible par transparence. Cet allèle peut être létal (Brisson A., 1989 ; Robinson R., 1991).

Tous ces allèles sont récessifs par rapport à C⁺ mais pas forcément les uns par rapport aux autres. Par exemple, c^b n'est qu'incomplètement dominant par rapport à c^S.

Le locus D (dilution)

- _ D⁺ : coloration normale.
- _ d : dilution du noir en bleu, du marron en lilas ou lavande, du cinnamon en fawn (Brisson A., 1989).

Cette dilution provient de la répartition des granules de pigments dans le poil. Au lieu d'être disposés régulièrement le long du poil comme dans les robes noires par exemple, les granules sont disposés en amas qui peuvent parfois être de taille importante. Le poil peut alors présenter des segments colorés et d'autres non.

Les chats présentant une dilution maltaise peuvent être de couleur bleue ou crème par exemple. Certains auteurs considèrent ces dilutions comme une forme d'albinisme non accompagné d'atteintes oculaires ou d'autres organes (comme par exemple dans le cas du syndrome de Chediak-Higashi) (Yager I.A. et Scott D.W., 1993).

Le locus I (inhibiteur)

- _ I : inhibition de la phaeomélanine.
- _ i⁺ : pas d'inhibition (Brisson A., 1989).

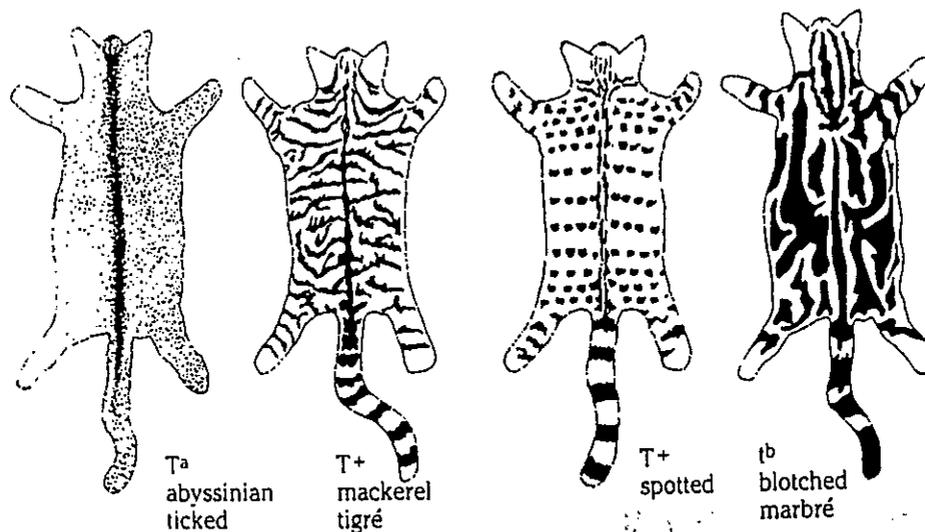
Le locus S (piedbald spotting)

- Deux allèles :
- _ S : taches blanches plus ou moins étendues.
 - _ s⁺ : pas de taches blanches (Brisson A., 1989).

Le locus T (Tabby)

- _ T^a : abyssin (ticked ou tipped) : les poils présentent des bandes sombres (tickings) sur un fond plus clair. Les poils sont agouti (A⁺). L'animal a une raie sombre sur le dos et pas de dessin sur le reste de la robe.
- _ T⁺ : tigré (mackerel) : cette robe se rapproche le plus du type sauvage. Le pelage présente à peu près autant de poils agouti que de poils unis. Le même gène pourrait donner le patron moucheté (spotted).
- _ t^b : marbré (blotched) : la robe présente de gros dessins et les parties non agouti sont plus importantes que les parties agouti (Fig. 11)(Brisson A., 1989).

Fig. 11 : Schéma des différents patrons obtenus au locus T (Brisson A., 1989).



Le locus W

- _ W : blanc.
- _ w⁺ : non blanc (Brisson A., 1989).

Les chats blancs avec des yeux bleus sont fréquemment sourds mais pas toujours. La surdité est due à des lésions dégénératives de la cochlée. La surdité et la couleur des yeux peuvent être uni ou bilatérales.

Le locus O

Il est lié au sexe. Effectivement, ce gène est situé sur le chromosome X. Il existe deux allèles :

- _ O : couleur orange.
- _ O' : non orange (Brisson A., 1989).

Le locus Ch

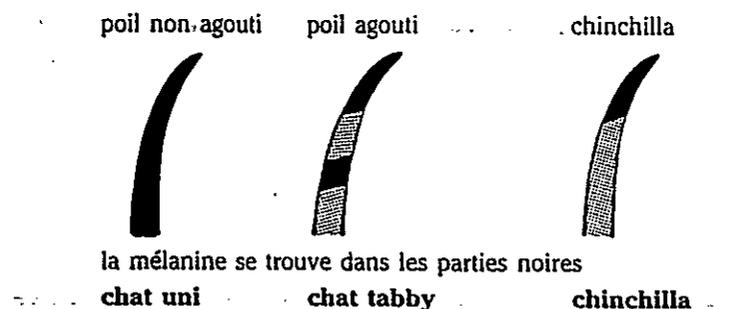
_ Ch (tipping) : il repousse le ticking (T^a) au bout des poils et fait disparaître le dessin tabby (locus T) (voir Fig. 12).

_ ch^+ : dessin normal.

Tableau 1 : Résumé des gènes intervenant sur la coloration de la robe du chat (Brisson A., 1989)

• répartition de la couleur sur le poil	agouti ou non agouti	$A^+ a$
• couleur de base du pelage	coloration des poils : noir, brun ou brun léger	$B^+ b b^l$
• répartition de la couleur sur le corps	entièrement coloré à albinos	$C^+ c^b c^s c^a c$
• intensité de la coloration	dilué ou non dilué	$D^+ d$
• absence de pigment jaune à la base du poil	argent ou non argent	$I i^+$
• taches blanches	présentes ou absentes	$S s^+$
• proportion et répartition des poils agoutis par rapport aux poils unis	motifs tabby : abyssinien ou ticked tigré ou mackerel marbré ou blotched	$T^a T^+ t^b$
• modification des poils des tabbies	efface tout motif tabby, repousse la mélanine au bout des poils	$Ch ch^+$
• cache tous les caractères de couleur	blanc en totalité ou non blanc	$W w^+$
• change la couleur de base en orange	orange ou non orange	$O O^+$

Fig. 12 : Relation entre la répartition de la mélanine dans le poil et la couleur de base (Brisson A., 1989)



Cette première partie a montré le rôle fondamental du mélanocyte dans la pigmentation. C'est dans cette cellule, au sein d'organites spécialisés appelés mélanosomes, que se déroule la biosynthèse des mélanines, pigments indispensables à la couleur de la robe.

De plus, il existe un système complexe de régulation de cette pigmentation agissant à différents niveaux : hormonal, cellulaire, subcellulaire et génétique. Au niveau hormonal, la MSH et la mélatonine sont les principales molécules actives sur la pigmentation. Sur le plan génétique, il existe un vaste panel de gènes impliqués dans la coloration de la robe des animaux. Tous ne sont pas encore connus avec précision.

Les anomalies génétiques responsables de troubles de la pigmentation peuvent être situées sur un ou plusieurs de ces gènes et peuvent ensuite perturber la pigmentation à tous les niveaux de sa régulation.

Deuxième partie

*Etude des génodermatoses
responsables de troubles de la
pigmentation*

Les génodermatoses responsables de troubles de la pigmentation forment un ensemble hétérogène de pathologies dont les manifestations cliniques peuvent pourtant être assez proches et ainsi classées en trois groupes. En fonction des gènes mutés, les symptômes seront différents et les maladies pourront être parfois bénignes et d'autres fois très graves.

Le premier groupe de pathologies étudié sera celui des hypopigmentations. C'est le groupe le plus vaste, comprenant de nombreuses dermatoses dont les manifestations ne sont pas forcément limitées au niveau cutané.

Le deuxième ensemble de maladies considéré sera celui des dysplasies folliculaires associées à des anomalies majeures de répartition des pigments. Ici, les symptômes se limitent à la peau et se traduisent essentiellement par des alopecies.

Enfin, seront analysées les hyperpigmentations d'origine génétique, beaucoup plus rares que les hypopigmentations, souvent moins graves et moins bien connues.

I) Les hypomélanoses d'origine génétique

La couleur de la peau et du pelage des carnivores est fortement liée aux mélanocytes. En fait, il existe deux grandes voies de réduction de la pigmentation cutanée, soit une absence de mélanocytes soit une relative inactivité de ces mélanocytes. Ces dépigmentations peuvent être soit localisées à de petites zones du corps soit généralisées. Elles peuvent en outre s'accompagner d'atteintes d'autres organes ou cellules pouvant dans certains cas mettre en jeu la vie de l'animal.

Les génodermatoses accompagnées d'hypopigmentations peuvent se diviser en deux grands groupes : les hypomélanoses mélanocytopeniques (associées à un déficit en mélanocytes) et les hypomélanoses mélanopéniques (associées à un déficit en pigments mélaniques).

A) Les hypo ou amélanoses mélanocytopeniques

Ces maladies sont caractérisées par un déficit en mélanocytes voire une absence totale de ces cellules dans les zones atteintes. On différencie les pathologies à caractère extensif et celles à caractère plus localisé.

Elles sont généralement dépendantes de gènes agissant à l'échelle tissulaire. Ces gènes sont représentés dans le tableau 2 en prenant pour exemple les loci murins (Alhaidari Z. *et al.*, 1999).

Tableau 2 : Gènes agissant à l'échelle cellulaire chez la souris (d'après Alhaidari Z. et al., 1999).

Loci murins	Protéine codée	Fonction	Maladie
<i>patch</i>	PDGF* récepteur α	Développement des mélanoblastes	?
<i>splotch</i>	Pax 3	Développement mélanocytes	Waardenburg 1 et 3
<i>microphthalmia</i>	Facteur de transcription associé à la microphthalmie	Différenciation des mélanoblastes	Waardenburg 2
<i>piebald-lethal</i>	Récepteur endothéline-B (EDNRB)	Prolifération- différenciation des mélanoblastes	Waardenburg 4
<i>steel</i>	Stem cell factor (SCF)	Survie des mélanoblastes	Piebaldisme
<i>dominant white-spotting</i>	c-kit (SCF récepteur)	Survie des mélanoblastes	Piebaldisme

* PDGF : Patelet Derived Growth Factor.

? : pas de maladie connue

1) Les hypo ou amélanoses mélanocytopéniques circonscrites

Le vitiligo

*Définition

Le vitiligo est une des principales génodermatoses pigmentaires chez les carnivores domestiques

Il s'agit d'une amélanose mélanocytopénique circonscrite héréditaire mais non congénitale. Elle se caractérise par une dépigmentation symétrique de la peau et la muqueuse orale et évolue en dehors de tout contexte inflammatoire. Cette maladie se rencontre surtout chez les animaux jeunes. Les intervalles d'occurrence de la maladie varient selon les études de un à trois ans (Muller A. et Guaguère E., 2001a), de neuf mois à trois ans (Alhaidari Z., 2001 a) ou de six mois à quatre ans (Miaux N., 1993). Le vitiligo se développe notamment chez le Berger Belge (principalement le Tervuren), le Berger Allemand, le Colley, le Doberman ou le Rottweiler (Scott D.W. et al., 2001). Dans l'espèce féline, il existe une forte prédisposition des animaux de race Siamois (Guaguère E. et al., 1999). La maladie est beaucoup plus rare chez le chat que chez le chien.

Certains auteurs évoquent une éventuelle prédisposition des femelles chez le chat (Paterson S., 2000).

*Symptômes

On observe chez les sujets atteints une dépigmentation progressive et plus ou moins symétrique, en macules, au niveau de la truffe, des lèvres, de la muqueuse buccale et de la face. Certaines lésions peuvent aussi se localiser sur le pavillon auriculaire ou sur les paupières (Bordeau W., 1999). Ces dépigmentations sont à bord net et échancré. Dans certains cas, les coussinets plantaires, les ongles et le pelage sont dépigmentés (Fig. 13). Les dépigmentations siègent assez fréquemment dans les zones où d'anciens traumatismes ont eu lieu (Scarff D.H., 1993). Une poliose et une leucotrichie peuvent être décrites. Toutes ces lésions ne s'ulcèrent jamais sauf en cas de complication par une dermatose auto-immune (Prélaud P., 1995). La présence d'érythème est très rare et on ne constate jamais de prurit ou de douleur. C'est pourquoi les lésions restent totalement asymptomatiques et bénignes. L'évolution de la maladie est imprévisible et capricieuse (Guaguère E., 1986). Dans la plupart des cas définitive, la maladie peut toutefois évoluer favorablement par des repigmentations. L'extension maximale des lésions est généralement atteinte trois à six mois après les premiers symptômes (Gross T.L. *et al.*, 1992).

Chez le Braque Allemand, la maladie se présente sous l'aspect de macules achromiques des jonctions cutané-muqueuses et une poliose importante atteignant le plus souvent une seule moitié de la face alors qu'elle est classiquement symétrique dans les autres races (Guaguère E. *et al.*, 2001).

Le Braque de Weimar présente lui aussi certaines particularités. On trouve principalement une leucotrichie en taches principalement sur le tronc et beaucoup plus rarement une dépigmentation des muqueuses (Muller A. *et al.*, 2001 a).

Des cas de vitiligo ont été décrits chez des chiots Teckel (Scott D.W. et Rahdolph J.F., 1989) et Bobtail associés à un diabète juvénile, ce qui existe également chez l'homme (Bordeau W., 1997). Le vitiligo peut être aussi accompagné chez l'homme d'anémie pernicieuse ou de tumeurs.

Un sondage effectué sur 1500 membres du Club Américain du Rottweiler a montré dans une quarantaine de questionnaires retournés et une trentaine de pedigrees que les animaux étaient par le vitiligo. La moyenne d'âge d'apparition des signes cliniques sur ces animaux se situait entre 1,5 et 5 ans (Giller C, Rademacher M., 1994). Aux Etats-Unis, les Rottweilers et les Dobermanns présentent plus fréquemment la maladie (Miaux N., 1993).

Chez le chat Siamois, on observe surtout des lésions de dépigmentation sur la truffe et les lèvres avec parfois des atteintes des coussinets plantaires. (Prélaud P., 1996). Ces lésions se présentent sous l'aspect de macules achromiques (truffe, lèvres, paupières, coussinets) et sont parfois associées à une absence de pigmentation des griffes ou des poils (Muller A., 2002).

La plupart des animaux atteints expriment la maladie aux alentours de trois ans (Ackerman L., 1998).

Fig. 13 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle du vitiligo



*Lésions histologiques

Les biopsies de peau doivent être réalisées le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Elles seront réalisées en marge d'une nouvelle lésion en côte de melon. Le diagnostic histologique sera difficile lorsque l'on est en face uniquement d'une leucotrichie (Gross T.L. *et al.*, 1992).

Les lésions histopathologiques se caractérisent par une destruction des mélanocytes épidermiques et folliculaires avec incontinence pigmentaire dermique. Cette destruction est sélective et provoque à la fois une leucodermie et une leucotrichie (Harvey R.G. et Mac Keever P.J, 1998). Les mélanocytes peuvent être soit en nombre réduit soit complètement absents.

L'observation en microscopie électronique révèle des lésions dégénératives des mélanocytes en périphérie des lésions (vacuolisation cytoplasmique, agrégats de mélanosomes, vacuoles d'autophagie, dégénérescence graisseuse et picnose) (Scott D.W. *et al.*, 2001). On constate en fait que des cellules de Langerhans ou des cellules dendritiques indéterminées prennent la place des mélanocytes (Yager I.A. et Scott D.W., 1993).

Dans les lésions en début d'évolution, on peut trouver une légère dermatite d'interface composée de lymphocytes et de macrophages (Moriello K, 1995). Cette lésion est surtout décrite chez le Berger Belge et le Rottweiler. (Gross T.L. *et al.*, 1992).

L'aspect du derme est le plus souvent normal.

*Etiologie

La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif chez le chat et le chien alors qu'elle est de type autosomique dominant à pénétrance incomplète chez l'homme (Alhaidari Z. *et al.*, 1999). Certaines sources penchent pour une transmission autosomique dominante chez le Berger Belge (Ackerman L.J., 1998).

Toutefois, d'autres auteurs pensent que la maladie serait probablement polygénique et que plusieurs mutations affecteraient simultanément différents gènes à l'origine de la mort des mélanocytes ou de l'aggravation de ce risque (Bensignor E., 1997).

*Pathogénie

La pathogénie est encore mal comprise. Trois hypothèses pathogéniques sont aujourd'hui discutées.

La première hypothèse est celle d'un processus d'auto-immunisation dirigé contre un des constituants du système mélanogène qui engendrerait la destruction progressive des mélanocytes. Chez la plupart des humains atteints de la maladie, on a détecté des anticorps circulants anti-mélanocytes et mis en évidence une relation entre le taux de ces anticorps et l'étendue des dépigmentations.

Cette théorie est essentiellement fondée sur la capacité des autoanticorps anti-mélanocytes à induire une nécrose des mélanocytes en culture (Alhaidari Z., 2001 a).

Chez le chien, une étude sur 28 Bergers Belges a mis en évidence des anticorps anti-mélanocytes dans le sérum des 17 chiens atteints et une absence d'anticorps sur les 11 chiens témoins (Naughton G.K. et Mahafey M., 1986). Des anticorps ont été mis en évidence uniquement dans cette race (Moriello K, 1995). Ces anticorps sont dirigés contre un antigène de surface de 85 kDa exprimé spécifiquement par les cellules pigmentées.

Des études ont par ailleurs mis en évidence des anticorps sur trois chats Siamois malades et l'absence d'anticorps sur quatre chats sains. Un chat Siamois avait un immunomarquage à la vimentine négatif suggérant une destruction des cellules dendritiques (Scott D.W. *et al.*, 2001).

De plus chez les hommes atteints de vitiligo et d'une autre pathologie (diabète sucré, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne...), on a souvent mis en évidence des anticorps circulants contre les organes sièges de la maladie associée (Gross T.L. *et al.*, 1992 ; Miaux N., 1993).

C'est la théorie auto-immune qui reste la plus probable chez l'homme comme chez le chien (Miaux N., 1993).

Il existe une théorie neurogène dans laquelle le vitiligo serait secondaire à la libération accrue d'un médiateur neurochimique, dérivé des catécholamines, qui interférerait avec l'activité des mélanocytes et inhiberait la mélanogénèse (Guagère E. *et al.*, 1986 a ; Alhaidari Z. *et al.*, 1999).

Enfin, la théorie de l'autodestruction des mélanocytes implique une inefficacité d'un mécanisme de protection du mélanocyte contre l'agression cytotoxique des métabolites intermédiaires de la mélanogénèse (comme le dopachrome par exemple). Des hypothèses suggèrent qu'il pourrait exister une inhibition de la thioredoxine réductase, un radical libre localisé dans la membrane des mélanocytes (Alhaidari Z. *et al.*, 1999 ; Scott D.W. *et al.*, 2001).

Aucune de ces trois hypothèses ne peut être adoptée sans réserves. Elles ne sont pas forcément exclusives. Deux mécanismes pourraient très bien agir simultanément. Par exemple, suite à l'agression chimique, des antigènes mélanocytaires pourraient entrer en contact avec les cellules de Langerhans et déclencher alors une réaction immunitaire (Guagère E. *et al.*, 1986 a ; Alhaidari Z. *et al.*, 1999).

De plus, il semble que l'agression ne soit pas spécifiquement dirigée contre les mélanocytes car les kératinocytes des zones lésionnelles présentent en microscopie électronique des signes de souffrance (Alhaidari Z., 2001 a).

La dermatite d'interface correspond à un infiltrat sous-épidermique résultant d'une production de nombreuses molécules chimiotactiques par les kératinocytes. Les cellules inflammatoires sont ensuite responsables d'une destruction des cellules épidermiques, qui aggrave le phénomène. Il s'agit en fait le plus souvent d'une cytotoxicité à médiation cellulaire mettant en jeu le TNF α , l'IL1, l'IL5 et l'Inf γ . (Bensignor E. et Degorce F., 2002)

*Diagnostic

Le diagnostic repose à la fois sur l'anamnèse, la clinique (topographie et aspect des lésions) et les biopsies cutanées. On pourra rechercher par ailleurs certaines maladies métaboliques qui peuvent dans de très rares cas être associées au vitiligo. En ce qui concerne le diagnostic différentiel, il faudra distinguer la maladie d'un éventuel syndrome uvéo-cutané (faire un examen ophtalmique), d'un lupus discoïde ou d'un lupus érythémateux disséminé (dosage des Anticorps Anti-Nucléaires : AcAN) (Gross T.L. *et al.*, 1992 ; Ackerman L.J., 1998).

*Traitement et pronostic

Il n'existe aucun traitement efficace toutefois il est possible de voir des guérisons spontanées ou des améliorations. Par exemple, une rémission spontanée après trois ans a été rapportée chez le Siamois (Scott D.W. *et al.*, 2001).

La phénylalanine peut être essayée à la posologie de 10 mg/kg/j. Les cas de vitiligo étant rares, on manque encore de recul quant à l'efficacité du traitement (Bordeau W., 1997). Une combinaison de tétracycline et de niacinamide ou l'utilisation de glucocorticoïdes ont parfois été efficaces (Rosychuk R.A.W., 1998). Des administrations d'acides gras essentiels et de vitamine E donnent des résultats peu probants (Bensignor E., 1997).

Il faudra veiller à protéger les zones dépigmentées du soleil. Pour cela, des crèmes à écran total peuvent être utilisées, le mieux étant bien sûr d'éviter les expositions de l'animal au soleil de façon trop intense (MacDonald J.M., 1993).

Chez l'homme, des thérapeutiques à base d'U.V. sont utilisées (Bensignor E., 1997).

Le pronostic reste réservé au niveau cutané car les repigmentations sont souvent transitoires. En revanche, il n'y a aucune répercussion sur l'état général de l'animal et les lésions restent bénignes, ne s'accompagnant jamais de douleurs ou d'ulcérations. Le problème reste donc principalement d'ordre esthétique.

Les animaux doivent être écartés de la reproduction.

2) Les hypo ou amélanoses mélanocytopéniques extensives

a) Une hypomélanose mélanocytopénique à médiation immunitaire : le syndrome uvéo-cutané des chiens de race nordique.

*Définition

Le syndrome uvéo-cutané est une affection rare qui touche préférentiellement les chiens de races nordiques et japonaises (Bensignor E., 2002). Ainsi les races Akita-Inu, Samoyède et Siberian Husky sont touchées par la maladie (Fabries L., 1984), toutefois n'importe quelle race peut être atteinte (les races Basenji et Chowchow peuvent par exemple présenter la maladie). D'autres sources décrivent l'apparition de la maladie chez le Golden Retriever, le Setter Irlandais et le Bobtail (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

Cette pathologie est similaire au syndrome de Vogt Koyanagi Harada (VKH) rencontré chez l'homme. Elle se caractérise par une dépigmentation cutanée (leucodermie) et une uvéite granulomateuse. Il y a à la fois une destruction des mélanocytes cutanés et oculaires. La maladie a été décrite en médecine vétérinaire pour la première fois en 1977 par Asakura (MacDonald J.M., 1993).

*Symptômes

Chez l'homme, la maladie présente trois phases. La première est caractérisée par une méningo-encéphalite avec fièvre, migraines, surdité, malaises, nausées et vomissements.

Vient ensuite une phase ophtalmique avec photophobie, uvéite, chorioretinite, névrite optique, baisse de l'acuité visuelle et perte de vision possible.

La troisième phase est une phase cutanée associant poliose (dans 90% des cas), alopecie (73% des cas), achromie (63% des cas) (Miaux N., 1993). Les lésions, généralement symétriques, atteignent préférentiellement la tête, le cou et les paupières.

Cette maladie est plus fréquemment observée dans certaines zones géographiques (Japon, Amérique Latine) chez des sujets à peau pigmentée. Au Japon, ce syndrome est considéré comme étant la cause de 8% des uvéites endogènes.

Certains auteurs différencient la maladie de Harada et le syndrome de Vogt-Koyanagi (Guaguère-Lucas J. *et al.*, 1992). La maladie de Harada débute par des signes méningoencéphaliques et généraux d'apparition brutale, les signes oculaires intéressent surtout l'oeil postérieur. Le syndrome de Vogt-Koyanagi débute pour sa part par des signes oculaires concernant d'abord l'uvée antérieure. Les signes méningoencéphaliques sont ici plus modérés.

Chez le chien, on observe une panuvéite uni ou bilatérale d'évolution rapide vers une fermeture de l'angle irido-cornéen, un glaucome, une cataracte, des synéchies antérieures et postérieures entraînant la cécité. On observe de plus une dépigmentation irienne. Un oedème cornéen, un blépharospasme, une conjonctivite, une chorioretinite focale et des écoulements séreux peuvent être présents dans certains cas ainsi qu'une hémorragie ou une dégénérescence rétinienne et une

hyperhémie (Guaguère E. *et al.*, 1986 ; Gross T.L. *et al.*, 1992 ; MacDonald J.M., 1993 ; Miaux N., 1993).

En ce qui concerne l'examen de l'oeil, le test de Schirmer est normal et le contenu de la chambre antérieure est flou (effet Tyndall positif). On observe un myosis et une teinte de l'iris modifiée (passée du bleu au verdâtre). L'examen tonométrique (tonomètre de Schiotz) indique une hypotonie bilatérale. De plus, il est impossible d'observer le fond d'oeil par ophtalmoscopie directe ou indirecte.

L'uvéite précède généralement une dépigmentation du nez, des lèvres, des paupières et parfois des coussinets plantaires et de l'anus. La dépigmentation oculaire est plus fréquente chez le chien que chez l'homme. Ce sont surtout les jonctions cutané-muqueuses de la face qui sont touchées mais la dépigmentation s'étend parfois aux poils (poliose) (Fig. 14). On observe des degrés variables de leucotrichie, de leucodermie et d'inflammation (Guaguère-Lucas J. *et al.*, 1992).

Dans de rares cas, la dépigmentation peut s'étendre à l'ensemble du corps (Ackerman L., 1998). Les mâles présentent parfois des lésions scrotales et les femelles des lésions vulvaires.

Il arrive souvent que les phases cutanées et oculaires soient simultanées. Ceratins auteurs décrivent l'apparition des symptômes cutanés environ trois mois après les symptômes oculaires et vice-versa (Rosychuk R.A.W., 1998). D'autres travaux donnent un intervalle s'étendant de quelques jours à quelques mois entre les phases oculaires puis cutanées (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

Le plus souvent, il n'y a pas d'inflammation visible des zones dépigmentées. Toutefois ces zones peuvent dans certains cas présenter de l'érythème, des érosions, ulcérations et croûtes (peut-être liés à une photosensibilisation). Une lymphadénopathie est fréquente (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). Par ailleurs, une leucotrichie peut apparaître autour des plages dépigmentées résultant souvent de l'évolution de la poliose. La leucotrichie et la leucodermie peuvent parfois s'étendre. Dans de rares cas, on décrit une hyperkératose des coussinets plantaires.

L'état général est souvent altéré avec de l'abattement et de l'anorexie (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

La déclaration de la maladie s'effectue entre 13 mois et 6 ans (en moyenne vers 2,8 ans) (Guaguère-Lucas J. *et al.*, 1992). Certains auteurs évoquent un intervalle s'étendant de six mois à six ans (MacDonald J., 1993 ; Moriello K., 1995). D'autres rapportent des cas à partir de trois mois d'âge (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

Il n'y a pas de prédisposition sexuelle contrairement à ce qu'on rencontre dans la maladie humaine où les femmes sont plus atteintes. Toutefois, certaines sources décrivent une incidence un peu plus élevée chez les mâles (Collins B.K. et Moore C.P., 1999).

Fig. 14 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle du syndrome VKH



*Lésions histologiques

Les zones dépigmentées et érythémateuses, de développement récent, sont les sites à privilégier pour réaliser une biopsie cutanée. Comme pour les autres dermatoses faciales, les lèvres et la partie dorsale du museau sont des sites très intéressants pour effectuer les prélèvements. Secondairement, les zones infectées ou auto-mutilées par le grattage peuvent être utilisées (Gross T.L. *et al.*, 1992).

L'histologie met en évidence une dermatite lichénoïde granulomateuse d'interface dans laquelle de grands histiocytes sont le composant cellulaire majeur (Fig. 15). Une hyperplasie épidermique et une parakératose hyperkératosique peuvent affecter la peau. On note une incontinence pigmentaire importante (Medleau L. et Hnilica K.A., 2001) avec une forte accumulation de mélanine dans le derme. Toutefois, l'inflammation au niveau du derme reste limitée.

L'épiderme est acanthosique et peut présenter des degrés variables d'érosion ou d'ulcération.

Au faible grossissement, l'infiltrat apparaît moins basophile que dans les autres dermatites d'interface. On n'observe peu ou pas de masquage de la jonction dermo-épidermique par l'infiltrat inflammatoire, peu ou pas de corps apoptiques (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

Le nombre de mélanocytes est réduit et certains de ces mélanocytes ne contiennent pas de mélanine. La présence de mélanophages (histiocytes comprenant des granules de mélanine) est à signaler. L'incontinence pigmentaire peut s'accompagner de lésions de dégénérescence hydropique des cellules basales (MacDonald J.M., 1993).

L'incontinence pigmentaire et la nature histiocytaire de l'infiltrat inflammatoire sont les deux éléments les plus importants pour différencier l'affection d'un lupus érythémateux disséminé ou discoïde.

L'immunofluorescence directe en revanche n'est pas très utile pour différencier le syndrome uvéo-cutané du lupus, les deux pouvant être positifs ou négatifs (MacDonald J.M., 1993).

Fig. 15 : Histologie de la peau lors du syndrome VKH. On observe bien la dermatite lichénoïde avec son infiltrat histiocytaire majoritaire. (Gx90)(Gross T.L. et al. 1992)



Au niveau oculaire, on constate des lésions inflammatoires granulomateuses au niveau de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde avec présence de lymphocytes, de plasmocytes et de quelques neutrophiles. On a en fait une panuvéite et une rétinite granulomateuse. L'immunofluorescence directe ou indirecte est généralement négative. Différents degrés de dégénérescence du nerf optique peuvent être rencontrés. On observe aussi parfois une perte des mélanocytes au niveau de l'uvée (Collins B.K. et Moore C.P., 1999 ; Guaguère-Lucas J., 1992 ; Miaux N., 1993 ; MacDonald J.M., 1993).

L'analyse du liquide céphalo-rachidien et l'histologie de l'encéphale ne montrent aucune lésion caractéristique de la maladie. Les cas décrits ne rapportent qu'un chien atteint de méningite (maladie de Harada).

Cependant un article récent (Alhaidari Z., 2001 b) fait état d'une méningite subaigüe découverte à l'autopsie d'un Siberian Husky qui ne présentait aucun symptôme neurologique, ce qui peut suggérer que la phase neurologique est chez le chien subclinique et donc non diagnostiquée.

*Etiopathogénie

Actuellement, l'hypothèse admise est une réaction immunitaire à médiation cellulaire anti-mélanine ou anti-récepteur de surface des mélanocytes. Le ou les facteurs responsables de cette hypersensibilité sont inconnus. Il en résulterait une réaction lymphocytaire contre la mélanine et les mélanocytes dans les organes contenant des mélanocytes. Cette réaction d'hypersensibilité serait de type IV (Rosychuk R.A.W., 1998). Différents types de lymphocytes T cytotoxiques présentant une activité contre les mélanocytes ont pu être identifiés chez l'homme (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

Chez l'homme, la réaction auto-immune d'hypersensibilité antimélanine a été démontrée (Ackerman L., 1998).

Une théorie postule que le syndrome serait en fait une variante du vitiligo avec une prédilection des auto-anticorps contre le pigment uvéal (Ackerman L., 1998).

Une hypothèse a aussi été émise dans laquelle un agent viral serait responsable d'une immunosensibilisation dirigée contre les mélanocytes (Collins B.K. et Moore C.P., 1999).

La dermatite d'interface riche en histiocytes s'explique par des phénomènes similaires à ceux rencontrés en cas de vitiligo (cytotoxicité à médiation cellulaire mettant en jeu le TNF α , l'IL-1, l'IL-5 et l'Infy).

En fait, les symptômes cutanés semblent résulter d'une extension du processus immunologique induit dans l'oeil (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

*Diagnostic différentiel et diagnostic

Les signes dermatologiques peuvent évoquer un lupus discoïde, un pemphigus, une leucodermie ou leucotrichie idiopathique. Des maladies infectieuses comme les atteintes dues à *Blastomyces dermatitidis* peuvent présenter des symptômes similaires et particulièrement en ce qui concerne l'atteinte oculaire (Moriello K., 1995). Il faut éliminer une éventuelle cause infectieuse en ce qui concerne l'uvéite (raclage conjonctival, analyse cytologique de liquide extrait de la chambre antérieure et recherche à partir du sang d'agents fongiques) (MacDonald J.M., 1993).

Le diagnostic peut être plus difficile si le propriétaire de l'animal ne relate pas de symptômes oculaires. Il est important d'effectuer un examen oculaire attentif de tous les chiens présentés pour des dépigmentations faciales. Des biopsies nombreuses et dans des zones variées permettront d'établir le diagnostic avec certitude. Notons toutefois que l'association des symptômes cutanés et oculaires chez un animal de race prédisposée est assez évocatrice et entraîne une forte suspicion de syndrome uvéo-cutané.

Un dosage des AcAN, des tests de Coombs et un dosage du facteur rhumatoïde sont envisageables pour le diagnostic différentiel avec le lupus. Il arrive cependant que des chiens atteints du syndrome uvéo-cutané aient des titres élevés en AcAN, ce test n'étant pas spécifique du lupus (MacDonald J.M., 1993). Le diagnostic de certitude passe donc inévitablement par les biopsies.

Il est donc important de distinguer cette maladie du lupus discoïde, érythémateux, du pemphigus foliacé, érythémateux, du vitiligo, de la dermatomyosite ou de la leishmaniose (Gross T.L. *et al.*, 1992 ; MacDonald J.M., 1993).

On note en outre parfois la présence d'anticorps anti-rétinaux mais qui ne sont pas spécifiques du syndrome uvéo-cutané puisqu'on les retrouve dans des pathologies oculaires variées (Ackerman L., 1998).

*Traitement et pronostic

Il faut au préalable avoir éliminé les causes infectieuses pouvant engendrer l'uvéite. Le traitement doit être mis en place rapidement et être agressif. Une fois la

cécité installée, le traitement des troubles oculaires devient illusoire. Cette pathologie est une urgence au niveau ophtalmique (Bordeau W., 1997).

On associe par voie générale des doses élevées de corticoïdes (2,2 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone) à des corticoïdes topiques et des mydriatiques. Après plusieurs mois, les doses peuvent être diminuées progressivement si l'état du chien ne se détériore pas suite à ces baisses. Une complication évidente de l'utilisation à long terme de corticoïdes à forte dose est l'apparition d'un syndrome de Cushing (Moriello K., 1995).

Des traitements à base de l'association tétracycline et niacinamide semblent donner de bons résultats (Scott D.W. *et al.*, 2001). Le niacinamide bloque les IgE et semble inhiber la dégranulation des mastocytes. La tétracycline quant à elle supprime le chimiotactisme des leucocytes (Rosychuk R.A.W., 1998).

Des immunosuppresseurs (azathioprine, chlorambucil) permettent de baisser les doses de corticoïdes ou peuvent être utilisés en cas de non réponse au premier traitement. La posologie d'azathioprine recommandée est de 1 à 2 mg/kg/j *per os* (Moriello K., 1995 ; Bordeaux W., 1997). Une alternance entre des corticoïdes à 0,5-1 mg/kg et de l'azathioprine à 2 mg/kg ou moins semble être un bon protocole. Il faut diminuer les doses progressivement pour trouver la dose minimale efficace. Après la guérison clinique, la posologie d'azathioprine peut être diminuée jusqu'à 0,5mg/kg/j. Chez certains patients, il est même possible d'arrêter la corticothérapie et de se contenter de l'administration d'azathioprine (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). Une numération formule et une évaluation des thrombocytes au moins trois fois par an s'avère nécessaire lorsque l'on utilise l'azathioprine du fait de son hémotoxicité.

Un traitement au cyclophosphamide peut faire disparaître les signes cliniques mais engendrer des cystites hémorragiques et prédisposer l'animal aux cystites à *Pseudomonas aeruginosa* (Echols M.J., 1994). Ces cystites peuvent être évitées par une association avec des corticoïdes. Effectivement, la polyuro-polydipsie engendrée permet d'éviter ce genre d'infections.

De plus, le cyclophosphamide présente une importante myélotoxicité pouvant engendrer une thrombopénie et une neutropénie. Des numérations formules sont recommandées toutes les trois semaines. En outre, cinq jours après la prise de cyclophosphamide, un nadir de neutrophiles est décrit. Il peut entraîner une asthénie et des possibilités d'infections. L'utilisation de cette molécule n'est donc pas sans danger.

Des glucocorticoïdes topiques peuvent aussi être appliqués sur l'oeil pour diminuer l'inflammation associée à l'uvéite antérieure. Par exemple, on peut prescrire des collyres associant 0,1% de dexaméthasone à 0,1% de prednisolone (Kwochka K.W., 1993). Des injections sous conjonctivales d'acétate de triamcinolone (0,1mL pour une solution à 40 mg/mL) sont parfois nécessaires. L'hyperhémie et le myosis peuvent s'améliorer grâce à de l'atropine (collyre à 1%) ou de la phényléphrine (à 10%) en topique. Le traitement doit être maintenu à vie et des contrôles ophtalmologiques doivent être réalisés régulièrement (tous les quatre à six mois). A cette occasion, il faudra notamment contrôler qu'un glaucome ne se mette pas en place (MacDonald J.M., 1993).

L'efficacité du traitement ne doit pas être évaluée à partir de la rémission des symptômes cutanés. Effectivement, l'uvéite peut toujours subsister alors que les troubles cutanés tendent à disparaître.

Le pronostic est réservé au niveau ophtalmologique alors que la repigmentation suite au traitement est de règle.

b) Le syndrome de Waardenburg-Klein et le piedbaldisme

*Définition

Le syndrome de Waardenburg-Klein est une dermatose associant des plaques blanches sur le pelage à d'autres anomalies extracutanées. C'est une hypomélanose mélanocytopénique extensive due à un défaut de migration des mélanoblastes dans l'épiderme ou leur incapacité de survie dans la peau. Cette pathologie a une expressivité variable.

Le piedbaldisme n'est pas considéré comme une anomalie chez l'animal car les robes panachées sont admises (Guaguère E., 1986).

*Symptômes

Le syndrome de Waardenburg-Klein

Le syndrome de Waardenburg-Klein associe une hypomélanose, une hétérochromie irienne et une surdité. D'autres anomalies du développement peuvent être associées.

On distingue différents types de syndrome de Waardenburg selon la mutation génétique en cause (Alhaidari Z., 2001 a) :

_ Chez l'homme, le type 1 se traduit par une surdité, des anomalies de pigmentations sous la forme de macules achromiques et un dysmorphisme facial caractérisé par un écartement des canthi internes.

Le type 3 associe les anomalies du type 1 avec des troubles du développement des membres supérieurs.

Le type 2 diffère du type 1 par l'absence des canthi externes et par la plus grande fréquence de la surdité.

_ Chez l'animal, on ne distingue pas de syndromes de types 1 et 2 excepté chez les souris. Le syndrome a été décrit dans de nombreuses espèces comme le chat, le chien, le lapin, le cheval ou la souris.

Classiquement, les symptômes associent une surdité, un pelage blanc et une hypo ou une hétérochromie irienne.

Chez le chien, le syndrome a été décrit dans plusieurs races comme le Dogue Allemand, le Colley, le Bull-Terrier, le Sealyham Terrier ou le Dalmatien.

Aucun syndrome de type 3 n'a été décrit certainement en raison de son caractère létal.

Le type 4 quant à lui a été décrit chez des modèles expérimentaux murins (souris avec des mutations *piedbald-lethal*, *lethal spotting* ou *dominant spotting*). Il a aussi été décrit dans une race de chevaux américains, l'american painted horse. Les poulains homozygotes naissent entièrement blancs et meurent rapidement de coliques. Les hétérozygotes présentent une panachure de type frame overo

(distribution ventrale) (Alhaidari Z., 2001a). Plus précisément, ce patron de robe semble associé au « syndrome léthal du poulain blanc ». Des accouplements entre certains chevaux panachés du type frame overo produisent parfois des poulains complètement blancs qui présentent une aganglionose depuis le jéjunum jusqu'au rectum et meurent d'occlusion intestinale. Ce syndrome est identique à la maladie de Hirschsprung chez l'homme (Metallinos D.L. *et al.*, 1998).

Le piedbaldisme

Chez l'homme, le piedbaldisme se présente sous une forme bien définie : mèche blanche frontale, achromie frontale triangulaire pointe en bas, hypomélanose cutanée de la région médiathoracique et abdominale, des membres, respectant toutefois les extrémités dues à une absence de mélanocytes (Guaguère E., 1986). D'autres symptômes y sont associés : hétérochromie irienne et surdité de perception. Les mélanocytes de l'oeil et de l'oreille sont fréquemment épargnés (Alhaidari Z., 2001 a).

Chez le chat et le chien, le piedbaldisme se caractérise par des panachures blanches et n'est pas considéré comme une anomalie génétique (les robes panachées étant admises).

*Lésions

Il existe dans le syndrome de Waardenburg-Klein des lésions dégénératives de l'oreille interne qui apparaissent à la fin de la première semaine de vie et sont la conséquence d'une absence de sécrétion d'endolymphe.

Au niveau cutané, les zones touchées n'ont pas de mélanocytes.

Pour le piedbaldisme, on constate que les mélanocytes sont absents ou incomplètement différenciés dans les sites atteints (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Pathogénie

Le mécanisme pathogénique du syndrome de Waardenburg-Klein est double : un défaut de migration des mélanoblastes ou leur incapacité à survivre dans la peau et un défaut de différenciation des mélanoblastes en mélanocytes.

*Etiologie

Le syndrome de Waardenburg-Klein

La transmission de la maladie s'effectue sur le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Chez le chien, l'allèle SP (Piedbald Spotting) est associé à la présence de plaques blanches qui peuvent se localiser n'importe où sur le corps en l'absence de toute anomalie extracutanée associée. Des exemples de surdité héréditaire associée à

un pelage blanc ont été rapportés chez le Bull-Terrier, le Sealyham Terrier, le Dalmatien, le Teckel et le Colley (Guaguère E., 1986 a).

Les déficits de l'audition sont longtemps restés peu connus du fait du manque d'intérêt qu'y portaient les propriétaires contrairement aux troubles de la vision (Brooks M. et Sargan D.R., 2001).

Actuellement, à peu près 20% des Dalmatiens sont sourds de façon unilatérale et 5% de façon bilatérale (Wood J.L.N. et Lakhani K.H., 1997).

En fait, il a été clairement montré que la surdité est liée à une anomalie de distribution des mélanocytes dans le développement de l'oreille (Tachibana M., 1999).

Ce sont les allèles piebald (S^p) et extrême piebald (S^w) qui suppriment la pigmentation chez le chien (notamment chez le Dalmatien) et l'allèle T engendre dans ces races les robes tachetées. Une expression plus faible de S^w permet en fait l'apparition de taches colorées et réduit la surdité (Strain G.M., 1996).

De plus, il faut signaler que, sans qu'il y ait un lien avec la robe, les yeux marron sont fortement associés à une audition normale alors que les yeux bleus sont souvent associés à une surdité ce qui montre l'importance de la distribution des pigments (Brooks M. et Sargan D.R., 2001).

Il semble d'autre part que le mutant merle chez le chien représente un modèle de syndrome de Waardenburg-Klein avec les symptômes classiques décrits plus hauts. L'allèle responsable de cette couleur (M) a des effets épistatiques sur le développement de l'oreille dans de nombreuses races. A l'extrême, les animaux homozygotes (MM) sont entièrement blancs, sourds, aveugles et peuvent être stériles. Ils sont peu viables (Guaguère E., 1986).

Chez le chat, le syndrome de Waardenburg-Klein présente une pénétrance complète pour l'achromie pilaire et cutanée et une pénétrance incomplète pour la dégénérescence de l'oreille interne. La caractérisation de la mutation génétique n'a pas encore été faite (Guaguère E. *et al.*, 1999).

Le syndrome de Waardenburg-Klein de type 1 résulte d'une mutation du gène codant pour le facteur de transcription Pax-3. On le rencontre chez l'homme, le chat, le chien, la souris, le lapin ou le cheval (Alhaidari Z., 1996). Les symptômes répondent à la description clinique classique faite plus haut.

Le type 2 est décrit dans les mêmes espèces et présente les mêmes symptômes. Cependant, il est dû à une mutation du gène *MITF* (homologue au gène de *microphthalmie* chez la souris) qui code pour d'autres facteurs de transcription (Alhaidari Z. *et al.*, 1999).

Le type 4 n'est pas décrit chez le chat et le chien. On le retrouve notamment chez l'homme avec une hypopigmentation, un mégacolon et une mort précoce. Il est appelé syndrome de Hirschprung et est la conséquence de mutations affectant soit le gène codant pour le facteur de transcription SOX10 soit le gène codant pour le récepteur de l'endothéline B (EDNRB) (Alhaidari Z. *et al.*, 1999). Le récepteur de l'endothéline B est exprimé dans divers organes tels que le cortex cérébral, le placenta, les poumons, le colon, le duodénum. La liaison de ce récepteur avec son ligand entraîne une activation des canaux calciques membranaires. Des études ont montré que ce système joue un rôle dans la régulation de la vasomotricité, la

contraction de l'arbre bronchique et des muscles lisses intestinaux (Metallinos D.L. *et al.*, 1998).

Le piedbaldisme

Le piedbaldisme est transmis sur un mode autosomique dominant (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Il provient d'une mutation du gène codant pour le récepteur *c-kit* de la tyrosine kinase. C'est ce gène qui détermine la multiplication et la survie des mélanoblastes pendant l'embryogenèse.

Le modèle expérimental le plus élaboré est le modèle murin. On a démontré dans cette espèce que le locus W (Dominant White Spotting) code pour le récepteur *c-kit* de la tyrosine kinase. La fréquence des mutations affectant ce locus et les effets extrêmement pléiotropes de ces mutations laissent penser que ce locus est très large et code pour plusieurs polypeptides apparentés (Alhaidari Z., 2001 a).

Toujours dans cette espèce, on a démontré que le piedbaldisme pouvait être la conséquence de mutations affectant le gène codant pour le facteur *steel*, qui est le ligand du récepteur *c-kit* pour la tyrosine kinase (Bensignor E. et Degorce F., 2000).

B) Les hypo ou amélanoses mélanopéniques

Dans ces pathologies, les mélanocytes sont présents mais ne sont pas forcément fonctionnels comme par exemple dans le cas des albinismes. Il en résulte ainsi des hypopigmentations.

1) Les albinismes oculo-cutanés

Les albinismes oculo-cutanés sont des hypochromies généralisées atteignant le système mélanocytaire de l'épiderme, des follicules pileux et de l'oeil. Il s'agit d'hypomélanoses à nombre normal de mélanocytes. Les mélanocytes présentent en outre une distribution normale. La pathogénie passe en fait par un défaut de mélanisation des mélanosomes. D'autres hypothèses pathogéniques suggèrent une anomalie de synthèse de la tyrosinase ou, en présence de l'enzyme, une autodégradation de la mélanine (Yager I.A. et Scott D.W., 1993).

L'étendue des anomalies biochimiques varient selon les cas. De cette façon, les albinismes présentent des formes variant de l'amélanose complète à une dilution plus ou moins prononcée de la couleur.

Les gènes dont dépendent ces pathologies agissent au niveau cellulaire (synthèse de mélanosomes) ou au niveau subcellulaire (synthèse de pigments). Ils sont bien connus chez la souris. C'est donc à partir des loci murins qu'ils seront illustrés dans les tableaux 3 et 4 (Alhaidari Z. *et al.*, 1999).

Tableau 3 : Gènes affectant la pigmentation des mammifères à l'échelle cellulaire (d'après Alhaidari Z. *et al.*, 1999)

Loci murins	Protéine codée	Fonction	Maladie
<i>pallid</i> <i>beige</i>	Pallidine Protéine de membrane des mélanosomes	Organellenogénèse Organellenogénèse	? Chediak-Higashi
<i>pale ear</i>	Protéine de membrane des mélanosomes	Organellenogénèse	Syndrome Hermansky-Pudlak
<i>OAI</i>	Protéine de membrane des mélanosomes	?	AOC lié à l'X
<i>mottled</i>	Protéine de transport mélanosomale	Transport cuivre	Maladie de Menkes
<i>pink-eyed dilution</i>	Protéine de transport mélanosomale	Transport tyrosine	AOC 2
<i>dilute</i>	Myosine V	Mouvements intracellulaires des mélanosomes	Syndrome Giscelli-Pruniéras
<i>extension</i>	Récepteur MSH (MC1R)	Régulation eumélanine	Couleur poil
<i>agouti</i>	Protéine Agouti	Antagoniste MSH	Pigmentation

Tableau 4 : Gènes affectant la pigmentation des mammifères à l'échelle subcellulaire (d'après Alhaidari Z. *et al.*, 1999)

Loci murins	Protéine codée	Maladie
<i>albino</i>	Tyrosinase DOPA oxydase	AOC-1A, 1B, TS, 1MP
<i>brown</i>	TRP1(Tyrosine Related Protein 1)	AOC 3
<i>slaty</i> <i>silver</i>	TRP2(Tyrosine Related Protein 2) Pmel-17	? ?

On distingue deux types d'albinismes : l'albinisme oculo-cutané à transmission récessive (AOCR) tyrosinase - et l'AOCR tyrosinase +. La distinction provient de la capacité ou non des follicules pileux à former de la mélanine en présence d'une solution de L tyrosinase.

Ces affections sont extrêmement rares chez les carnivores domestiques comparé à ce qu'on rencontre chez le lapin ou la souris.

a) L'albinisme oculo-cutané à transmission récessive tyrosinase -

*Définition

Il s'agit de la forme la plus rare et la plus sévère. Il y a absence de tyrosinase dans les mélanocytes. Elle est décrite dans de nombreuses races comme par exemple le Dogue Allemand et le Boxer (Guaguère E., 1986 ; Miaux N., 1993).

Les chiens meurent souvent dans les premiers jours de vie car il existe une association avec d'autres anomalies congénitales létales (Bordeau W., 1997).

Chez le chat, il n'existe que des albinismes en relation avec des mutations affectant le gène codant pour la tyrosinase et localisés au locus *albino*. Les mutations les plus fréquentes entraînent l'inactivité complète de la tyrosinase (AOCR tyrosinase-) (Guaguère E. *et al.*, 1999).

Cet albinisme est aussi désigné par le terme Albinisme Oculo-Cutané-1, AOC-1, (Alhaidari Z., 2001 a) et est aussi appelé chez l'homme « albinisme universel complet » (Frezal J., 1971).

Il n'existe aucun traitement de cette affection. Les malades sont plus sensibles aux affections actino-induites. Il faut veiller à les protéger du soleil. Les animaux doivent être écartés de la reproduction.

*Symptômes

La maladie se traduit par une hypomélanose de la peau, des poils et des muqueuses, généralisée ainsi que par des troubles oculaires graves. La perte de la pigmentation au niveau de la peau et du pelage est totale (pelage blanc). On note au niveau oculaire une perte de la pigmentation des épithéliums rétiniens et choroïdiens qui s'accompagne d'une photophobie, d'une translucidité irienne et d'une diminution de l'acuité visuelle. Par ailleurs, il existe une absence de décussation des fibres visuelles optiques (perte de la vision binoculaire...).

Chez l'homme, d'autres mutations peuvent affecter le gène de la tyrosinase permettant encore une activité enzymatique résiduelle. Ces mutations engendrent deux types de pathologies appelées AOC-1B ou albinisme jaune et AOC-1MP (Minimal Pigmentation) ou albinisme à pigmentation minimale. L'AOC-1B entraîne chez l'homme une pigmentation variable. Les cheveux blancs à la naissance deviennent blonds, la peau blanche peut bronzer au soleil et des lentigines ou des taches de rousseur peuvent exister. Cette pathologie est aussi décrite chez le gorille. L'AOC-1MP est similaire bien que la pigmentation soit plus limitée, généralement circonscrite à l'iris (Alhaidari Z., 2001 a).

Une autre forme d'albinisme est décrite notamment chez l'homme et le chat Siamois, il s'agit de l'AOC-1TS (AOC Thermo-Sensible). Dans cette pathologie, une mutation entraîne une activité enzymatique inhabituelle qui est thermodépendante. On a en fait démontré chez l'homme qu'une mutation entraînant la substitution d'un nucléotide codant pour la tyrosinase modifiait la thermostabilité de l'enzyme. Ainsi, la tyrosinase devient inactive au niveau des zones corporelles où la température est élevée et peut remplir sa fonction au niveau des extrémités (Alhaidari Z., 2001 a). Une substitution au codon 422 du gène codant pour la tyrosinase est en cause. La même anomalie est décrite chez la souris himalayan (Giebel L.B. *et al.*, 1991).

*Lésions histologiques

Le nombre de mélanocytes est normal. Toutefois, ils ne contiennent que des mélanosomes de type I et II sans activité tyrosinase. On a en fait un déficit des granules de mélanine aussi bien dans l'épiderme que dans les follicules pileux. Les follicules pileux mis en présence d'une solution de L tyrosinase peuvent former de la mélanine : c'est donc la tyrosinase qui est en cause (Guaguère E., *et al.*, 1986 a).

b) L'albinisme oculo-cutané à transmission récessive tyrosinase +

*Symptômes

La maladie est moins grave que l'AOCR tyrosinase -. L'hypomélanose est généralisée mais les troubles oculaires sont modérés (yeux bleu clair). Les animaux ont des faibles quantités de pigments au niveau de l'iris (une certaine capacité de synthèse mélanique est conservée) (Guaguère E., 1986 a).

*Lésions histologiques

Au microscope, on constate un blocage de la mélanisation des mélanosomes au stade III. Les follicules pileux en présence d'une solution de L tyrosinase ne forment pas de mélanine (Miaux N., 1993).

*Chez l'homme

Il semblerait qu'il existe de surcroît un trouble du transfert du pigment aux kératinocytes. Il y a des vacuoles d'autophagie dans les mélanocytes. Un phénomène du même type pourrait se produire chez le chien (Alhaidari Z., 2001 a).

Un type d'albinisme, aussi qualifié d'AOC-2, n'existe que chez l'homme et résulte d'une mutation du gène localisé au locus Pink-eyed codant pour une protéine transmembranaire du mélanosome vraisemblablement impliquée dans le transport de la

tyrosine. La pigmentation est variable. Cette pathologie a été décrite dans le modèle murin (Alhaidari Z., 2001 a).

Il existe aussi l'AOC-3 qui est la conséquence d'une mutation affectant le locus Brown qui code pour la protéine TRP1 et entraînant la production d'une mélanine brune plutôt que noire (Alhaidari Z., 2001 a).

c) Le syndrome de Chediak-Higashi

*Définition

Le syndrome de Chediak-Higashi est un albinisme oculocutané particulier retrouvé chez le chat dans la race Persan (Guaguère E. *et al.*, 1999). Il est rarissime et se rencontre aussi chez l'homme. Dans cette pathologie, l'anomalie n'est pas restreinte aux mélanocytes.

On trouve aussi ce syndrome chez d'autres espèces comme le vison aléoutien, la souris beige, le renard bleu ou argenté, la vache Hereford et l'orque épaulard (Alhaidari Z., 2001 a).

*Symptômes

La maladie associe une hypopigmentation généralisée de la peau, du pelage et de l'iris. Les symptômes apparaissent chez le jeune chaton (Paterson S., 2000). Les Persans atteints présentent une uvéite avec photophobie et une couleur « blue smoke » du pelage (les yeux sont jaunes). Une cataracte congénitale est aussi associée aux autres anomalies oculaires. On trouve aussi des troubles de l'hémostase primaire et un déficit immunitaire. L'évolution est toujours mortelle suite à des infections secondaires ou des hémorragies. Les individus sont particulièrement sensibles aux infections bactériennes ou fongiques (Paterson S., 2000).

Chez les enfants, et non chez les animaux, on rencontre une phase accélérée de la maladie caractérisée par de la fièvre, une lymphadénopathie, une hépatomégalie, une pancytopénie et une infiltration lymphohistiocytaire de certains organes. Cette phase accélérée peut apparaître juste après la naissance ou plusieurs années après et est généralement mortelle (Meyers K.M., 2000).

*Lésions cutanées

L'examen du trichogramme révèle que les poils contiennent de larges amas irréguliers de mélanine (macromélanosomes) (Paterson S., 2000). Certains auteurs décrivent ces amas comme pouvant être d'aspect régulier ou de forme plus complexe (Meyers K.M., 2000). Ils peuvent être observés à la périphérie de la tige pileuse. La présence de plusieurs gros amas de mélanine plutôt qu'un ensemble de grains de mélanine de taille normale dispersés engendre une dépigmentation par un mécanisme voisin de celui qu'utilisent les amphibiens au cours de leurs changements de couleur.

Effectivement, leur peau devient plus claire lorsque les grains de mélanine s'agrègent et plus foncée lorsque ceux-ci se dispersent. Notons par ailleurs que ces larges amas de mélanine présentent un certain nombre de déficits en enzymes de synthèse des mélanines et notamment en tyrosinase (Meyers K.M., 2000).

*Etiologie

Le syndrome de Chediak Higashi résulte d'une mutation du gène beige qui code pour une protéine cytosolique appelée LYST (Lysosomal Trafficking regulator). Elle possède un rôle capital dans la formation des organites cellulaires et la fusion des lysosomes (la présence de lysosomes géants résulterait d'une dérégulation de la fusion homotypique).

Chez la souris, on observe une mutation du gène beige situé sur le chromosome 13. En fait, c'est une délétion de 5 kilobases qui est responsable de l'anomalie (Meyers K.M., 2000).

La transmission s'effectue sur un mode autosomique récessif (Paterson S., 2000).

La maladie concerne en fait le mélanocyte mais aussi d'autres cellules. Les mélanosomes sont des organites cellulaires qui ont une origine commune avec les lysosomes et les plaquettes donc toute mutation des gènes codant pour les protéines mélanosomiques a une influence importante sur la structure ou la fonction d'autres organites (Alhaidari Z., 2001 a).

*Pathogénie

Au niveau des cellules immunitaires

Les symptômes résultent d'anomalies du transport vésiculaire à partir des lysosomes, engendrant des inclusions intra-cytoplasmiques géantes dans les leucocytes, les mélanocytes et d'autres cellules (rénales, hépatiques, fibroblastes) ce qui modifie leur fonctionnement normal. Le syndrome de Chediak-Higashi est d'ailleurs parfois considéré comme une maladie affectant les lysosomes.

Sur les frottis sanguins, les lysosomes géants apparaissent sous la forme d'inclusions éosinophiles (Scott D.W. *et al.*, 2001). En fait, chez certaines espèces et notamment chez le chat, les inclusions observées dans les neutrophiles ne sont que faiblement éosinophiles.

Il existe plusieurs types de granules dans les cellules et ce sont les granules qui ont des propriétés lysosomiales qui sont les premiers touchés. Par exemple, dans les neutrophiles on trouve des granulations azurophiles spécifiques ainsi que des granules à gélatinase. Les granules azurophiles ont des propriétés lysosomiales et contiennent des hydrolases et une myéloperoxydase qui fait que les granules sont dits peroxydase positifs. Les granules géants dérivent des granulations azurophiles et les granules peroxydase négatifs ne sont pas majoritaires dans la formation de ces granules géants (Meyers K.M., 2000).

Chez l'homme, un élément du diagnostic est l'observation dans les leucocytes périphériques de granules géants éosinophiles et peroxydase positifs. Un diagnostic précoce prénatal est d'ailleurs possible par l'observation de ces inclusions à la

cytologie sur du sang de fœtus. Des cultures de cellules de liquide amniotique et de villosités choriales ont aussi été utilisées (Meyers K.M., 2000).

La neutropénie observée est due à un relargage par la moelle osseuse de neutrophiles matures défectueux (Meyers K.M., 2000).

Le chimiotactisme et les propriétés bactéricides des leucocytes sont perturbés (Paterson S., 2000). On constate des anomalies de migration des neutrophiles aussi bien chez les individus homozygotes qu'hétérozygotes (Colgan S.P. *et al.*, 1992 a). Ainsi, le nombre de phagocytes présents sur les sites d'invasion bactérienne est diminué. De plus, la destruction intracellulaire des bactéries phagocytées par les granulocytes est inhibée. Les cellules NK (Natural Killer) et les lymphocytes cytotoxiques (CTL) ont des inclusions géantes et leurs fonctions cytotoxiques sont diminuées, ce qui a été nettement observé chez l'homme. Il semblerait que ce phénomène soit lié à une incapacité à l'exocytose de leurs granules lytiques (Meyers K.M., 2000).

Des anomalies au niveau de l'appareil de Golgi et des vésicules endosomiales (endosomes précoces et tardifs) semblent responsables du fait que les enzymes transportées ne soient pas incorporées dans les granules auxquels elles étaient destinées mais relarguées à l'extérieur. Ceci pourrait conduire à des déficits en protéines cytotoxiques et microbicides dans les cellules immunitaires ainsi qu'à la réduction de la tyrosinase dans les mélanocytes (Meyers K.M., 2000).

Au niveau des mélanocytes

Des complexes géants de mélanosomes sont retrouvés dans les mélanocytes et les kératinocytes. Il n'est pas établi clairement si les complexes sont synthétisés ainsi ou s'ils résultent d'une association anormale de mélanosomes. L'aspect ultrastructural suggère que l'hypomélanose est secondaire à une dégradation accélérée des mélanosomes (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989).

Ces macromélanosomes ne sont pas du tout dérivés de lysosomes mais possèdent des propriétés lysosome like et contiennent des enzymes hydrolytiques et des protéines d'association lysosomiale membranaires.

De plus, les macromélanosomes ne sont pas transférés depuis les mélanocytes vers les kératinocytes. Ce phénomène pourrait limiter la dispersion des granules de mélanine et ainsi augmenter l'intensité de la dilution de pigmentation observée (Meyers K.M., 2000).

Au niveau intraoculaire, on observe des granules de mélanine de tailles variables et dont certains de très grande taille. Certains de ces granules géants sont composés de prémélanosomes et de mélanosomes à des stades différents. D'autres semblent posséder à la fois des éléments lysosomiaux et des mélanosomes (Collier L.L. *et al.*, 1985).

Au niveau des plaquettes

Les plaquettes sont en quantité normale ce qui suggère plus une thrombopathie qu'une thrombocytopénie (Paterson S., 2000). Le temps de saignement est augmenté alors que la numération plaquettaire et les temps de coagulation sont normaux. L'agrégation plaquettaire induite par le collagène est fortement diminuée *in vitro* (Meyers K.M., 2000). Les anomalies rencontrées sur les

plaquettes sont surtout visibles chez les individus homozygotes. Toutefois, les hétérozygotes présentent aussi une agrégation plaquettaire défaillante. (Colgan L.L. *et al.*, 1989).

Une caractéristique ultrastructurale des plaquettes est la présence d'un grand nombre d'inclusions. En fait, on dénombre dans les plaquettes quatre types d'inclusions : les granules alpha, les lysosomes, les micropéroxisomes et des granules denses. Les granules denses contiennent une quantité importante d'agonistes plaquettaires que sont l'ADP (Adénosine DiPhosphate) et la sérotonine. La sécrétion de ces agonistes par les plaquettes activées entraîne un rétrocontrôle positif qui permet ensuite l'agrégation des plaquettes sur d'autres plaquettes afin de colmater les brèches vasculaires. Dans le syndrome de Chediak-Higashi, les plaquettes montrent une absence de ces granules denses et donc d'agonistes plaquettaires, et ainsi ne possèdent pas cette capacité (Meyers K.M., 2000).

Toutes les lignées cellulaires ne montrent pas la même expression de la maladie. Par exemple, des granules géants n'ont pas été identifiés dans les plaquettes et les mégacariocytes du chat et des bovins (Meyers K.M., 2000). Ainsi, on n'observe pas chez le chat de granules alpha géants alors que ceux-ci se rencontrent parfois chez l'homme.

Il s'en suit donc des anomalies de la pigmentation associées à une sensibilité accrue aux infections et hémorragies.

*Traitement et pronostic

Chez l'homme, des améliorations temporaires ont été observées dans certains cas avec l'utilisation d'acide ascorbique. D'autres thérapeutiques ont été essayées comme des stéroïdes ou des molécules utilisées dans le cadre des chimiothérapies (vincristine, colchicine, méthotrexate) ou encore le recours à la splénectomie.

Des transfusions de plaquettes apportent une amélioration des troubles de l'hémostase chez l'homme et dans l'espèce féline (Cowles B.E. *et al.*, 1992).

Chez le chat, les fonctions des neutrophiles sont temporairement améliorées avec le facteur recombinant de stimulation des colonies de granulocytes (Colgan L.L. *et al.*, 1992 b) ou de l'interleukine 2 (Meyers K.M., 2000).

Il n'existe pour l'instant aucun traitement utilisable en routine. Le seul traitement définitif de l'affection passerait par une transplantation de moëlle. La mort reste donc inévitable (Meyers K.M., 2000).

d) Synthèse des différents types d'anomalies génétiques responsables d'albinismes oculo-cutanés :

Le tableau suivant (tableau 5) présente les différentes anomalies génétiques responsables d'AOC :

Anomalie primaire limitée au mélanocyte	AOC-1B	Tyrosinase -, perte totale de l'activité enzymatique
	AOC-1B / AOC-1MP	Mutation du gène de la tyrosinase, activité enzymatique résiduelle. Non décrit chez l'animal
	AOC-1TS	Activité enzymatique thermosensible (Siamois à extrémités noires)
	AOC-2	Tyrosinase +, anomalie du gène Pink eyed dilution
	AOC-3	Tyrosinase +, mutation du gène codant pour TRP1
Anomalie non limitée au mélanocyte	Syndrome d'Hermansky-Pudlak	Non décrit chez l'animal
	Syndrome de Chediak-Higashi	Mutation au niveau du locus <i>Pallid</i> , dilution pigmentaire, infections, hémorragies.

2) La neutropénie cyclique canine du Colley à robe gris merle

*Définition

Il s'agit d'un syndrome léthal à transmission récessive autosomale (Scott D.W. *et al.*, 2001) qui atteint les Colleys de robe grise (Cloet-Chabre B., 2002) (la couleur normale des animaux étant sable ou tricolore).

Le gène responsable est également connu chez l'homme où on décrit à la fois des formes autosomales récessives et autosomales à dominance incomplète (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000).

Ce gène a un effet pléiotrope qui influence à la fois l'hématopoïèse et la couleur du pelage. Les individus hétérozygotes pour l'allèle responsable présentent une couleur normale et ne montrent pas de troubles hématologiques.

La composante cutanée de la maladie semble résulter d'un trouble de la dégradation des mélanosomes.

La maladie a récemment été décrite chez le Bearded Colley (Bordeau W., 1997).

*Symptômes

Les Colleys gris sont généralement plus petits à la naissance. Certains chiens à robe mêlée de jaune clair et qui présentent un grisonnement de la robe peuvent également être atteints de la maladie.

En fait, les chiots ont une coloration plus claire que la normale (jaune beige et gris mélangé) et ne doivent pas être confondus avec le type maltais ou une dilution grise de coloration transitoire.

De nombreux chiots meurent à la naissance. On constate une différence d'état général et de taille entre les animaux atteints et les sains dès l'âge d'une semaine (Scott D.W. *et al.*, 2001). Pour les survivants, la maladie se déclare entre six à huit semaines. Certaines sources donnent un intervalle de six à douze semaines (Grant D.I., 1991). On observe des retards de croissance, diarrhées chroniques, malabsorption, cellulite, neutropénie cyclique, fatigue, arthralgies associées à des nécroses épiphysaires focalisées, hémorragies, stomatites nécrosantes et des dépôts de substances hyalines au niveau osseux. Des gingivites et des saignements peuvent aussi apparaître. La présence d'une microphthalmie est fréquente.

Il semble que les chiens les plus jeunes présentent plus facilement des bronchopneumonies suppurées alors que les plus âgés montrent des signes de pneumonie interstitielle (Valli V.E.O. et Parry B.W., 1993). Les endocardites valvulaires sont fréquentes et les diarrhées sont souvent hémorragiques.

Des foyers infectieux peuvent potentiellement se développer dans tous les endroits de l'organisme comme par exemple des arthrites septiques ou des abcédations des noeuds lymphatiques.

Il existe aussi des signes cliniques non spécifiques comme des écoulements mucopurulents oculaires et nasaux, des conjonctivites, kératites et lymphadénites. L'existence d'un ictère et d'une urémie en hausse est possible, elle est à relier avec les lésions d'amyloïdose rencontrées.

L'animal meurt le plus souvent avant six mois, suite à des infections de type pneumonie ou gastroentérite. Les animaux plus âgés meurent suite aux lésions rénales d'amyloïdose.

*Lésions

Les lésions rencontrées sur les poumons évoquent des lésions d'inflammation chronique.

On constate une amyloïdose rénale et une atrophie thymique. L'amyloïdose se rencontre aussi sur la rate, le pancréas, le foie, les surrénales et la muqueuse intestinale. Une hyperplasie des follicules lymphoïdes spléniques avec une prolifération plasmocytaire est également notée.

Initialement, on pensait que l'amyloïdose était secondaire à l'inflammation et aux infections répétées survenant pendant les périodes de neutropénie. Toutefois, les animaux de laboratoire, qui sont protégés d'infections intercurrentes, meurent aussi de cette amyloïdose généralisée. On sait aujourd'hui que l'amyloïdose observée chez le chien est liée aux cytokines produites pendant les périodes de monocytose (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000).

*Hématologie

Sur le plan hématologique, on observe une atteinte des cellules souches pluripotentes (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000). Il en résulte que toutes les lignées sanguines sont atteintes suivant des cycles d'amplitude variable de 11,5 jours (entre 10 et 12 jours) qui commencent dès la naissance.

La lignée blanche

Les neutrophiles sont les plus gravement atteints. Les valeurs extrêmes se situent entre 0 et 67000 cellules /mm³. Certaines sources donnent un intervalle de cyclicité en ce qui concerne la neutropénie de 14 jours chez le chien et de 21 jours chez l'homme (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000).

Les animaux sont alors très fragiles sur le plan immunitaire. En fait, les déficits sont plus facilement constatables en ce qui concerne les neutrophiles car ce sont les cellules qui ont la plus courte durée de vie dans le sang. Plus précisément, on observe une neutropénie sévère à chaque période d'hypoplasie médullaire suivie par une neutrophilie rebond marquée. Il y a caractéristiquement 3 jours de neutropénie suivie par des taux normaux ou augmentés de neutrophiles sur 6 à 7 jours. Pendant les périodes de neutropénie, on constate dans le sang la présence de neutrophiles immatures (leur noyau est moins segmenté) qui contiennent des vacuoles et des granules toxiques ainsi que des corps de Döhle.

Il faut en outre noter qu'il semble exister des anomalies des neutrophiles en ce qui concerne leur fonction de destruction des bactéries.

De plus, il existe des taux cycliques de lymphocytes T suppresseurs qui sont en augmentation quand l'hématopoïèse baisse et vice versa. Les monocytes sont eux aussi présents à des taux cycliques. Le total des leucocytes sanguins avoisine les 2 à 20.10⁹ /L. Ces valeurs ne varient que très peu au cours des cycles car, du fait des cycles répétés et des infections persistantes, il y a une accumulation de monocytes à longue durée de vie qui masquent la neutropénie (Valli V.E.O. et Parry B.W., 1993).

La lignée rouge

Au niveau de la lignée rouge, il existe une anémie microcytaire normochrome non régénérative. Il y a un pic de réticulocytes, d'érythropoïétine et du fer sérique trois à six jours après le pic de neutrophilie. Après le pic neutrophilique, des pics monocytaires (2 à 4 jours après) et plaquettaires (2 à 3 jours après) se produisent. Globalement, on constate des variations des lignées monocytaires, plaquettaires et des réticulocytes selon une périodicité identique aux neutrophiles mais décalées dans le temps et à des taux normaux ou au dessus de la normale.

Les plaquettes présentent des déficits fonctionnels dûs au stockage de granules denses d'où une diminution des réserves de sérotonine et de calcium. L'agrégation plaquettaire est elle aussi perturbée. L'agrégation semble surtout modifiée aux jours 2 à 4 et 14 du cycle de neutrophiles. En fait, c'est principalement l'agrégation induite par le collagène qui est perturbée ce qui suggère une anomalie dans la voie de l'acide arachidonique dans le métabolisme des plaquettes. Par ailleurs, on constate que les animaux hétérozygotes pour l'allèle incriminé dans la pathologie

présentent des déficits plus modérés en ce qui concerne l'agrégation induite par le collagène. Ce phénomène pourrait éventuellement être utilisé pour détecter les hétérozygotes afin de raisonner les croisements entre animaux (Boney C.M. *et al.*, 1985).

Par ailleurs, les précurseurs des plaquettes (mégacariocytes) subissent eux-aussi des cycles mais, du fait de la longue durée de vie de ces cellules, les déficits sont moins accusés que pour les neutrophiles (Valli V.E.O. et Parry B.W., 1993).

On constate en outre que les cellules précurseurs de l'hématopoïèse présentent une réponse diminuée aux facteurs de croissance hématopoïétiques aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

De plus, des facteurs de croissance hématopoïétiques comme l'érythropoïétine, la thrombopoïétine, le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), l'IL-1 et l'IL-6 subissent eux-aussi des variations cycliques du même type. Les pics coordonnés de G-CSF, IL-1 et IL-6 apparaissent pendant les phases de monocytose. Ces cytokines ne sont normalement pas détectables dans le sérum.

L'analyse de la moelle osseuse montre une alternance des populations myéloïdes et érythroïdes précédant les modifications des cellules sanguines circulantes ce qui suggère une origine centrale à l'anomalie (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000). L'aspect est très différent en fonction des cycles.

La maladie est parfois appelée « hématopoïèse cyclique » du fait de l'atteinte de plusieurs lignées et surtout de l'atteinte des cellules souches de l'hématopoïèse.

*Autres anomalies

La réponse mitogénique des lymphocytes est perturbée. Certaines hormones circulantes comme le cortisol, l'ACTH ou les hormones thyroïdiennes (T3, T4) présentent des variations cycliques anormales. Une étude a constaté la présence d'un pic de cortisol plasmatique et d'ACTH 4 à 8 jours après la neutropénie. Le pic d'ACTH apparaît d'ailleurs 1 à 2 jours avant celui de cortisol ou en même temps. De plus, les concentrations maximales de T3 et T4 sont atteintes au moment où le taux de cortisol est le plus bas. Ces résultats suggèrent en fait l'existence de systèmes de régulation communs aux systèmes endocrine et hématopoïétique (Lothrop C.D. *et al.*, 1987).

L'augmentation de cortisol et de corticotropine s'explique par la libération d'IL-1 et 6 par les monocytes et les macrophages pendant les phases de monocytose.

Des études ont de plus suggéré la possibilité d'une anomalie du métabolisme de la purine et de la pyrimidine qui serait à l'origine de l'atteinte des cellules souches (Osborne W.R. *et al.*, 1983).

Par ailleurs, certaines protéines de la phase aigue de l'inflammation (Protéine Amyloïde A, fibrinogène, facteur de Von Willebrand, α 2globulines) subissent aussi des cycles dont les pics se situent toujours pendant les phases de monocytose (Niemeyer G.P. et Lothrop C.D., 2000).

*Traitement et pronostic

Les traitements sont inefficaces et onéreux. Le carbonate de lithium peut être utilisé (Hammond W.P. *et al.*, 1987 ; Hammond W.P. *et al.*, 1982). Il doit être administré à 20-25 mg/kg/j et paraît stabiliser le taux de neutrophiles. La concentration sanguine recherchée est de 0,05 à 1 mEq/L. Toutefois, sa haute toxicité limite considérablement son emploi. Chez l'homme, le traitement fait appel à la transplantation de moelle osseuse.

Des essais de traitements ont été effectués en utilisant le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) (Hammond W.P. *et al.*, 1990 ; Mishu L. *et al.*, 1992). Ces thérapeutiques ne sont pour l'instant qu'en cours d'expérimentation et ne sont pas disponibles en pratique courante.

Sans soins particuliers, les chiots vont mourir avant l'âge de six mois. Avec des soins visant à soutenir l'animal (perfusion, antibiothérapie...), les chiots ne peuvent pas dépasser l'âge de deux ans à cause des désordres hépatiques et rénaux liés à l'amyloïdose (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Les animaux atteints, leurs parents et leurs descendants éventuels doivent être écartés de la reproduction.

3) La leucotrichose

*Définition

La leucotrichose est une maladie caractérisée par une hypomélanose des follicules pileux pouvant aller jusqu'à une amélanose.

*Symptômes

Classiquement, on observe une dépigmentation des poils de la face vers l'âge de 8-12 semaines. L'extension au dos, aux membres puis à tout le corps est rapide. La dépigmentation est parfois réversible mais peut persister plusieurs mois. Des cas de dépigmentation définitive ont été décrits chez des adultes (Bensignor E., 2001).

De nombreux cas de leucotrichose localisée ont été constatés chez le Labrador chocolat.

Une portée de Labradors chocolat a développé une leucotrichose idiopathique qui était réversible. Sept sur les dix chiots ont été atteints avec des degrés variables. Les premières lésions sont apparues vers huit semaines sur la face puis se sont étendues. Un propriétaire rapporte que vers 14 semaines la pigmentation est redevenue normale. Après 18 mois, aucune récurrence de la maladie n'a été signalée (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Chez le chat, une leucotrichose idiopathique périoculaire a été décrite avec une prédisposition pour les animaux de race Siamoise et plus fréquemment chez les femelles. Aucune prédilection d'âge n'a été constatée. Les lésions de dépigmentation sont d'intensité variable et affectent les deux yeux. La dépigmentation n'est pas définitive et peut disparaître au bout de deux cycles de pousse des poils (Scarff D.H., 1993 ; Paterson S., 2000).

*Lésions

On constate l'absence de mélanine dans les poils atteints.

*Etiologie

Aucune étiologie infectieuse, environnementale, médicamenteuse ou traumatique n'a pu être trouvée. Le caractère familial de l'affection pourrait traduire sa composante génétique (Miaux N., 1993).

Chez le chat, on note une influence de l'oestrus, de la gestation, de maladies générales ou de déficits alimentaires (Paterson S., 2000). L'origine véritable de la maladie reste inconnue.

*Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitements. Le pronostic est bon (pas d'atteinte générale, problème uniquement d'ordre esthétique). Par ailleurs, la maladie est parfois spontanément réversible (Bensignor E., 2001).

4) Le déficit en tyrosinase du Chowchow

*Définition

Il s'agit d'une hypomélanose touchant exclusivement les chiots de race Chowchow liée à un déficit en tyrosinase d'où des troubles de la formation de la mélanine (Scott D.W. *et al.*, 2001). Cette pathologie est souvent comparée au vitiligo.

*Symptômes

L'anomalie n'est pas présente à la naissance (O'Brien J.S. et Hanson G.K., 1994). Par la suite les chiots acquièrent une coloration rose de la langue. Leurs follicules pileux sont dépigmentés sur certaines portions. La muqueuse buccale peut également avoir un aspect dépigmenté. On ne constate aucun phénomène inflammatoire.

*Diagnostic

Il est basé sur la clinique et l'épidémiologie. Il peut être confirmé en incubant des biopsies cutanées en présence de tyrosine puis en mesurant le taux de mélanine formée. On met ainsi en évidence le déficit en tyrosinase.

Les biopsies cutanées montrent la présence de mélanocytes sans mélanine (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitement. L'anomalie régresse spontanément en quelques mois (2 à 4 mois) (Grant D.I., 1991). La pigmentation redevient tout à fait normale. Cette pathologie est complètement bénigne.

Certains éleveurs affirment avoir obtenu des résultats en traitant les sujets atteints avec des vitamines, des huiles insaturées et un changement de l'alimentation. Il est toutefois probable que la rémission soit en fait spontanée et non due à ces mesures (Scott D.W. *et al.*, 2001).

5) La dépigmentation nasale idiopathique

*Définition

Cette maladie encore appelée « Snow nose » ou « Dudley nose » est une entité d'origine inconnue. Certains auteurs ont suggéré qu'il s'agissait d'une forme de vitiligo (Bensignor E., 2001). Toutefois le caractère cyclique des lésions tend à écarter cette hypothèse et à rapprocher plus cette maladie de l'alopécie récidivante des flancs qui elle ne s'accompagne pas d'anomalie majeure de répartition des pigments. Il y aurait en fait une possible intervention d'hormones photodépendantes comme la mélatonine et la prolactine.

*Symptômes

On observe une dépigmentation cyclique de la partie centrale de la truffe, initialement notée dans les mois d'hiver. Une coloration normale revient pendant l'été ou le printemps. Il existe des cas de dépigmentation permanente. On la rencontre notamment chez le Labrador, le Doberman, le Caniche, le Berger Allemand, le Siberian Husky, le Samoyède et l'Alaskan malamute (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Si la truffe était noire, elle prend alors une coloration chocolat. La dépigmentation reste toujours partielle et est progressive (Kwochka K.W., 1993). Elle peut être localisée en un point de la truffe ou présenter une disposition multifocale. La plupart du temps, le chiot présente une truffe pigmentée à la naissance. La perte de la

coloration est progressive au cours de la vie de l'animal. Dans de rares cas, la dépigmentation devient totale avec une couleur rose de la truffe. Les différentes couleurs que peuvent prendre les truffes atteintes sont le blanc, le rose, le gris ou le marron (Moriello K., 1995).

Cette pathologie se déclare souvent chez le jeune adulte.

Aucun autre symptôme n'est associé (Scarff D.H., 1993).

La maladie évolue en dehors de tout contexte inflammatoire. Il n'y a ni érythème, ni prurit, ni ulcération des lésions.

Il faudra veiller à bien faire un diagnostic différentiel avec les autres pathologies affectant la truffe qui peuvent être beaucoup plus graves (lupus dicsoïde, mycosis fongoïde...).

*Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitement. Il faut veiller à protéger le nez des rayons du soleil.

Le pronostic est favorable. Cette anomalie reste surtout un problème esthétique qui empêche le chien de participer à des concours ou des expositions (Bensignor E., 2001).

II) Les dysplasies folliculaires avec anomalie majeure de répartition du pigment mélanique

Les alopecies canines non cicatricielles se divisent en deux grandes branches : les alopecies non inflammatoires et inflammatoires. Les pathologies étudiées ci-après sont des dystrophies ou dysplasies folliculaires qui appartiennent aux alopecies non inflammatoires. Ces alopecies non inflammatoires se subdivisent en fait en dystrophies folliculaires, résultant de facteurs affectant la morphogenèse de la tige pileuse, et aboutissant à des anomalies de taille, de forme, ou d'organisation des cellules folliculaires, et en atrophies folliculaires (Alhaidari Z., 2002).

Les deux maladies majeures rencontrées sont l'alopecie des robes diluées (ARD) et la dysplasie des follicules pileux des parties noires (DFPPN). Elles appartiennent au groupe des dysplasies folliculaires dont les limites sont assez floues. Cette entité se caractérise par des anomalies folliculaires structurales et une alopecie. On peut diviser ce groupe en trois parties : les dysplasies liées à la couleur de la robe (ARD, DFPPN), les dysplasies folliculaires cycliques non liées à la couleur (alopecie saisonnière des flancs) et les dysplasies folliculaires non cycliques et non liées à la couleur (alopecie X) (Laffort-Dassot C. *et al.*, 2002).

Considérées longtemps comme deux génodermatoses différentes à partir de critères de topographie lésionnelle et d'âge d'apparition, l'alopecie des robes diluées et la dysplasie des follicules pileux des parties noires ne sont probablement que des expressions cliniques différentes, diffuse pour l'alopecie des robes diluées, plus

localisée pour la dysplasie folliculaires des poils noirs, d'une même génodermatose (Guaguère E., 1996).

Dans les deux cas, on observe :

- _ Une répartition anormale du pigment mélanique : il va former de grosses plaques le long du poil à l'origine d'une fragilité de la tige pileuse.
- _ Une incontinence pigmentaire : le poil se casse au niveau du follicule pileux (dans la peau) et libère des pigments mélaniques dans le tissu conjonctif environnant. Ces pigments sont phagocytés par les mélanophages.
- _ Des lésions atrophiques des follicules pileux.

Sur les lames histologiques, on observe de gros amas de mélanine dans les follicules pileux. L'appareil folliculaire est dégénéré, l'alopecie est irrémédiable.

Le trichogramme montre un poil boursoufflé à cause des plaques de mélanine. Ce sont les endroits où le poil va casser.

A) L'alopecie des robes diluées

*Définition

Il s'agit de la génodermatose la plus fréquente chez le chien (Bordeau W., 1999). Elle reste cependant très certainement sous diagnostiquée dans certaines races comme le Yorkshire.

Comme son nom l'indique, c'est une affection touchant les animaux à robe diluée : les robes bleues ou les robes beiges résultant respectivement de la dilution de robes noires ou marron. Les Dobermanns sont très touchés par la maladie avec une très forte prédisposition raciale. En fait, on rencontre la maladie chez les races à robe diluée : Dobermann « fauve et feu » (marron dilué), Yorkshire, Setter fauve, Chowchow bleu, Greyhound, Saluki, Dogue Allemand, Pinscher, Whippet et Levrette italienne bleue. Elle se rencontre aussi dans des races comme le Braque de Weimar, l'Épagneul Papillon, Berger des Shetlands, Schipperke, Beauceron, Beagle, Bouvier Bernois, Caniche (Gaguère E. et Degorce-Rubiales F., 2002). Des cas ont aussi été décrits chez le Silky Terrier, Boston Terrier, Terre Neuve et quelques animaux issus de croisements de races... On voit donc que le panel des races pouvant être atteintes par cette pathologie est très vaste (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Incidence

L'incidence de la maladie varie en fonction des races. Chez le Dobermann, elle est élevée, respectivement 93% pour le Doberman bleu et 75% pour le Dobermann fauve (Guaguère E., 1996 ; Scott D.W. *et al.*, 2001). D'autres sources donnent des

fourchettes plus larges, variant de 63,3% à 93,3% chez le Dobermann bleu et de 37,5% à 75% chez le Dobermann fauve (Guaguère E., 1991). La plupart des auteurs semblent d'accord sur l'incidence de la maladie chez le Dobermann bleu. En revanche pour les animaux de couleur fauve on rencontre d'autres données comme par exemple une incidence très élevée de 83%. L'incidence reste dans tous les cas très importante dans cette race. A l'origine, la maladie s'appelait d'ailleurs « syndrome du Dobermann bleu » (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). C'est pour cette raison que la couleur bleue est désormais interdite en compétition cynophile (Chailley C. *et al.*, 1999).

Chez le Dobermann Pinscher adulte à robe diluée, l'incidence semble aussi très importante. Elle varie entre 57,9% et 89,5%. Toutefois, peu d'études ont été réalisées à ce sujet (Guaguère E., 1991).

Chez le Setter Irlandais de couleur fauve, elle est de 75%. Dans d'autres races, elle est nettement moins élevée (Nesbitt G.H., 1998).

*Particularités raciales

Le Braque de Weimar est rarement atteint alors que sa robe est bien une robe diluée. Cette race est la seule race où tous les individus sont homozygotes dd. Leur couleur beige provient de la dilution du marron exprimé par les allèles bb. Les variations existantes dans les couleurs des différents individus proviennent du locus C où il peut exister les allèles C⁺ ou C^{ch} (Little C.C., 1957). L'observation de plusieurs cas d'alopécie des robes diluées dans une même lignée a fait envisager un déterminisme génétique, sans doute autosomique récessif (Muller A. et Guaguère E., 2001). Au niveau lésionnel, on note chez cette race une prédominance des lésions dysplasiques (follicules pileux et poils) par rapport aux lésions du système mélanogène plus discrètes.

Plus précisément, une étude a constaté (Laffort-Dassot C. *et al.*, 2002) que les lésions trouvées chez le Braque de Weimar ressemblent à celles rencontrées chez le Doberman ou le Teckel mais qu'elles sont quantitativement moins importantes et moins prononcées. Cette même étude a aussi décrit chez ces animaux des lésions cuticulaires typiques de l'alopécie des robes diluées mais bien moins caractéristiques que celles rencontrées dans une autre étude réalisée sur des Teckels. (Beco L. *et al.*, 1996 ; Laffort-Dassot C. *et al.*, 2002).

En fait chez le Braque de Weimar l'alopécie des robes diluées ne peut être distinguée avec certitude de la dysplasie folliculaire non liée à la couleur à partir des analyses histologiques. On peut même se demander s'il s'agit véritablement d'alopécie des robes diluées au vu des anomalies pigmentaires peu sévères. Certains auteurs proposent de parler d'une entité plus globale dénommée « dysplasie folliculaire du Braque de Weimar » (Laffort-Dassot C. *et al.*, 2002)

Le Dobermann bleu est en revanche un modèle très intéressant de la pathologie. En ce qui concerne le Dobermann qualifié de « fauve », il faut noter que cette dénomination peut porter à confusion car sur le plan génétique strict il ne s'agit pas d'une robe diluée. Effectivement, les robes diluées sont les robes bleues (provenant du noir), les robes beiges (provenant du marron comme dans le cas du Braque de Weimar) et les robes sable (provenant du fauve). Le Dobermann « fauve »

est en fait un individu à robe marron diluée (beige) avec des extrémités sable. Il possède les allèles : a¹a¹ bb dd. Ces chiens ne sont pas mentionnés dans le standard de la race et sont très rarement rencontrés. Ils présentent des variations de couleur allant de reflets noirs à une robe très claire (Little C.C., 1957). Le terme « fauve » est donc à utiliser avec précaution dans ce contexte.

On peut en outre noter qu'il existe une dysplasie folliculaire du chien d'eau Portugais où on observe des lésions de la zone médio-dorsale et des flancs. L'histologie montre des anomalies de mélanisation des follicules pileux, similaires à celles rencontrées dans l'alopécie des robes diluées (Alhaidari Z., 2002). Cette pathologie semble proche de l'ARD, car résultant effectivement d'anomalies de la mélanisation, bien que les deux entités ne soient pas identiques. Une étude histologique menée sur 27 chiens de cette race confirme effectivement la parenté histologique entre les maladies (Miller W.H. et Scoot D.W., 1995).

Par ailleurs, il a été décrit chez l'épagneul d'eau irlandais, une dysplasie folliculaire caractérisée à l'histologie à la fois par des lésions rappelant l'alopécie récidivante des flancs et des anomalies pigmentaires proches de l'ARD (Alhairai Z., 2002).

De plus, une anomalie associant dilution de la robe et dégénérescence cérébrale a été décrite chez le Rhodesian Ridgeback

Cette anomalie de type autosomique récessive a été décrite dans une famille de chiens de cette race. Les chiots atteints sont nés avec une robe diluée et des anomalies neurologiques ont été identifiées dès l'âge de deux semaines. Les chiots avaient une robe bleue et présentaient une ataxie. Ils avaient des difficultés à marcher et à têter, ont ouvert leurs yeux plus tard que les chiots normaux et ne présentaient pas une croissance normale. La plupart ont été euthanasiés à quatre ou six semaines. A l'autopsie, les chiots présentaient une dégénérescence des cellules de Purkinje et des anomalies cutanées typiques d'une alopécie des robes diluées (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Chez le Teckel, dans une étude menée sur un grand nombre d'animaux (Beco L. *et al.*, 1996) uniquement onze chiens ont été décrits comme ayant une couleur bleue à la naissance par les éleveurs. En fait, cette couleur bleue est rare dans cette race, avec une incidence d'environ 4/1000. Tous les animaux de couleur bleue étudiés présentaient une alopécie des robes diluées. Sur sept chiots malades, six ont changé de couleur du bleu au feuille morte (couleur décrite comme résultant d'une association de poils noirs, marrons, jaunes et agoutis, les extrémités étant tan) avant l'apparition de l'alopécie.

Une autre étude suggère même que 90% des Teckels bleus présentent des problèmes de peau non spécifiques qui ont découragé les éleveurs à développer cette couleur (Austin V.H., 1975).

Pour certains, le gène de mutation de couleur ne semble pas associé à une anomalie cutanée chez le chat. Toutefois, les chats bleus ou crème portent le gène de dilution maltaise qui comme chez le chien s'exprime par des amas de mélanine dans l'épithélium et la gaine folliculaire. En fait, ce gène est rarement associé à des anomalies de type dysplasique des follicules pileux et des poils eux-mêmes. Les

anomalies liées à l'alopecie des robes diluées ont cependant été retrouvées sur des biopsies cutanées de plusieurs chats. Les chats concernés ont développé spontanément une hypotrichose tronculaire symétrique voire une alopecie sans commémoratifs rapportant un brossage excessif ou l'utilisation de traitements topiques agressifs (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Symptômes

A la naissance, les animaux ne présentent pas d'anomalie sauf parfois dans le cas de races à poils longs. L'alopecie peut apparaître jusqu'à plusieurs années après la naissance. La peau devient squameuse avec de la séborrhée, le poil est cassant et sec avec un aspect mité. L'alopecie est progressive et atteint uniquement les parties de couleur diluée (bleue ou « fauve ») en respectant les zones des autres couleurs (les zones feu par exemple chez le Dobermann). La tête, les membres et la queue conservent leur pelage alors que le reste du corps peut être entièrement glabre en fin d'évolution (Fig. 16). Des papules, pustules, comédons, pyodermites secondaires (folliculites ou furunculoses) ou démodécie peuvent apparaître avec ou sans squamosis pityriasiforme. L'existence de petites macules hypo ou hyperpigmentées est possible. Elles sont particulièrement visibles sur le ventre. Des lésions hyperpigmentées apparaissent principalement avec la chronicité de la maladie (Miaux N., 1993 ; Moriello K., 1995 ; Scott D.W. *et al.*, 2001).

Les animaux à pelage clair présentent les lésions les plus extensives (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

L'animal présente donc une alopecie progressive, essentiellement tronculaire, bilatérale et symétrique (Fig. 16), d'évolution très lente et non prurigineuse (un prurit peut apparaître suite aux folliculites secondaires).

Au début, les poils cassés ont une tendance à repousser. Toutefois, avec le temps, cette capacité diminue. La peau à nue des animaux est alors exposée aux blessures diverses et aux agressions de l'environnement (aussi bien par le froid que par les rayons solaires). Certains auteurs ont rapporté la possibilité d'une plus grande sensibilité aux tumeurs cutanées du fait de l'absence de protection par le pelage contre les effets mutagènes des rayonnements solaires (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Les premiers symptômes n'apparaissent qu'entre 4 et 18 mois, et même parfois jusqu'à l'âge de trois ans selon l'importance de la dilution de la couleur (des animaux bleu très pâle seront atteints vers six mois alors que d'autres de couleur bleu foncé seront atteints plutôt vers deux à trois ans (Scott D.W. *et al.*, 2001). Certains travaux rapportent même des cas apparus jusqu'à l'âge de six ans (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). L'âge d'apparition de la maladie peut ainsi induire en erreur le clinicien qui ne doit pas écarter une anomalie génétique à cause de la déclaration tardive des symptômes. D'autres auteurs donnent un âge d'apparition variant entre cinq et six ans (Moriello K., 1995).

L'état général des animaux n'est pas affecté.

Fig. 16 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'ARD



*Lésions histologiques

Sur les biopsies réalisées dans les zones atteintes et indemnes, on observe (Miaux N., 1993) :

- _ une hyperkératose orthokératosique superficielle et surtout folliculaire (elle est plus modérée au niveau épidermique que dans les follicules pileux) (voir Fig. 17 et 18).
 - _ une dilatation des follicules pileux par de la kératine (bouchons cornés).
 - _ des kystes folliculaires.
 - _ des glandes sébacées en nombre et en taille souvent inférieurs à la normale.
 - _ des anomalies de la tige pileaire (absence de cuticule).
 - _ des follicules pileux inactifs en phase télogène (Guaguère E., 1991). Certains follicules sont atrophiés.
 - _ une hyperacanthose d'intensité variable (Guaguère E., 1996).
- Dans les zones indemnes, les lésions décrites sont moins importantes.

Fig. 17 : Coupe histologique de peau de chien atteint d'ARD (On observe l'hyperkératose orthokératosique folliculaire marquée) (Gx100)(Beco L. et al., 1996)



De grands agrégats de mélanine dans le cortex et la médulla des poils sont observés sur les biopsies réalisées uniquement dans les zones malades (Miaux N., 1993). Certaines sources décrivent ces lésions aussi bien en zone alopécique bleue qu'en zone feu mais avec une importance moindre (Guaguère E., 1991).

On trouve aussi des cellules contenant de la mélanine en grande quantité à la base de la gaine épithéliale externe et au niveau des cellules matricielles ainsi que des mélanophages dermiques périfolliculaires. Il existe de plus une atrophie folliculaire variable et une accumulation massive de pigment mélanique libre au niveau de la cassure de la tige des poils et des bouchons de kératine déformant les follicules pileux.

Des macromélanosomes sont visibles (25 μm à 50 μm) (Miaux N., 1993) dans les cellules des poils atteints. Ils sont mis en cause dans la pathogénie comme éléments responsables de la couleur bleue et de l'alopecie (Prieur D.J., 1984).

Le terme de macromélanosome est remis en cause par certains auteurs qui trouvent son utilisation impropre et préfèrent parler simplement d'amas de grains de mélanine (Guaguère E., 1996). Ce terme devrait en fait être réservé aux grands mélanosomes formés par l'union de mélanosomes de taille normale principalement au stade IV. Ceci n'est observable qu'en microscopie électronique. Les agrégats de mélanine sont vus en microscopie classique et correspondent probablement à des vacuoles contenant des mélanosomes de tailles différentes. Ce ne sont donc pas des macromélanosomes (Beco L. *et al.*, 1996).

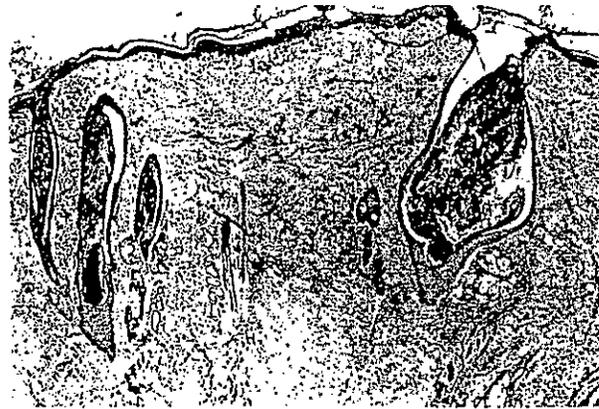
En microscopie à transmission, l'étude des lésions ultrastructurales révèle (Guaguère E., 1991) :

- _ une distribution mélanocytaire épidermique et folliculaire homogène (mélanocytes à activité modérée avec une surcharge importante en mélanosomes).
- _ une maturation des mélanosomes normale (stades I, II, III et IV présents mais on note une accumulation des stades IV dans le mélanocyte).
- _ une taille variable des mélanosomes dans les mélanocytes (des petits et gros mélanosomes irréguliers).
- _ la présence de nombreuses vacuoles intra-mélanocytaires qui traduisent un trouble de la vitalité du mélanocyte.
- _ une incontinence pigmentaire en zone périfolliculaire avec de nombreux mélanophages. Cette incontinence est parfois très importante. Elle comprend des mélanosomes de taille et forme variables.

E. Guaguère (1991) a étudié ces lésions sur une femelle Dobermann Pinscher bleue de quatre ans (Fig. 18). Les biopsies cutanées ont été réalisées à l'aide d'un trépan (biopsy punch de 6 mm) dans les zones alopéciques et feu. Certaines biopsies ont été fixées par du formol à 10% puis colorées par une coloration à l'Hémalin-Eosine-Safran (HES). D'autres biopsies ont été sectionnées en cubes de 1 mm de côté

et fixées dans du glutaraldéhyde. Ces pélévements ont ensuite été post-fixés dans l'acide osmique, déshydratés puis inclus dans une résine permettant leur observation en microscopie électronique à transmission.

Fig. 18 : Coupe histologique de peau d'un animal atteint d'ARD (On observe l'hyperkératose orthokératosique épidermique modérée, folliculaire importante et les agrégats de mélanine dans les bouchons cornés) (Gx100)(Guaguère E. 1991)



Une étude a été réalisée sur dix Yorkshires souffrant de la maladie (Roperto F. *et al.*, 1995). L'absence d'ectoparasites, de dermatophytes et de pathologies endocriniennes ou hématologiques a été confirmée. La plupart des anomalies décrites chez le Dobermann se retrouvent aussi dans cette race (Fig. 19).

Fig. 19 : Histologie : agrégats anormaux de mélanosomes dans les cornéocytes en voie de desquamation chez un chien atteint d'ARD (Echelle=1 μ m)(Roperto F. *et al.*, 1995)



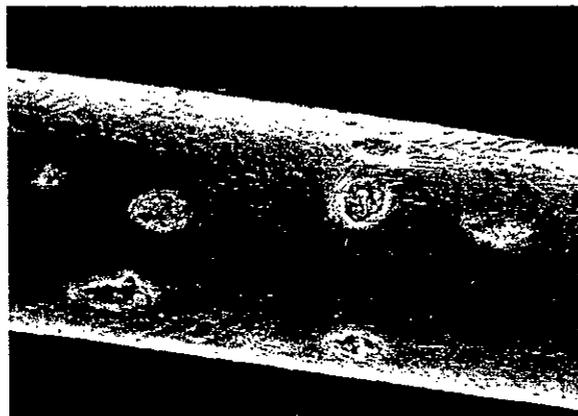
Pour établir le diagnostic, il faut impérativement réaliser des biopsies à la fois dans les zones atteintes, saines et intermédiaires et que les lésions trouvées soient importantes. Effectivement, la présence modérée d'amas de mélanine intra-folliculaire et de mélanophages périfolliculaires peut être observée sur des biopsies cutanées provenant d'animaux sains à robe diluée ou non (Guaguère E., 1996).

*Examen des poils

L'examen des poils en microscopie optique (examen entre lame et lamelle dans l'huile minérale ou dans le chlorallactophénol, Gx100, Gx400) et électronique à balayage montre des poils dysplasiques (tordus et déformés) et des amas de mélanine. Ces observations ne sont pas exclusives d'une alopecie des robes diluées. Des animaux sains peuvent présenter des anomalies similaires mais d'intensité largement inférieure. L'examen des poils oriente donc fortement le diagnostic mais le recours à l'histologie est indispensable. Cet examen des poils nous montre donc : (Miaux N., 1993).

_ dans les zones bleues alopeciques, de nombreux agrégats de mélanine à la fois dans le cortex et la médulla des poils (microscopie à polarisation). Au niveau de ces agrégats, de multiples déformations et renflements (dysplasie pilaire) de la cuticule des poils peuvent engendrer des cassures cuticulaires avec sortie de mélanosomes et d'agrégats de mélanine. Plus rarement, ces fractures prennent un aspect fissuraire (examen ultramicroscopique à balayage). Un aspect en cratère est aussi possible (voir Fig. 20).

Fig. 20 : Déformations cratériformes sur un poil de chien atteint d'ARD
(Echelle=25 µm)(Roperto F. *et al.*, 1995)



_ dans les zones bleues non alopeciques (chien malade et chien sain), les agrégats de mélanine sont en quantité nettement inférieure, régulièrement disposés

dans le cortex et la médulla (examen microscopique à polarisation). Les déformations de la cuticule sont rares et modérées et ne siègent que sur certains poils d'où une absence de cassures cuticulaires (microscopie à balayage). En fait, la grande majorité des poils ne présentent aucune anomalie (Guaguère E., 1991).

Les amas de mélanines traduisent finalement l'expression du gène de dilution (allèle d) et ne signifient pas que l'animal soit atteint d'alopecie des robes diluées. Effectivement, on retrouve ces amas chez les animaux sains sans modifications de la cuticule (pas de cassures) (Scott D.W. *et al.*, 2001).

— dans les zones feu d'animaux atteints, on note la présence de quelques agrégats de mélanine anormaux dans le cortex et la médulla (plus petits que ceux rencontrés dans les zones bleues) ainsi que des déformations cuticulaires peu importantes en regard. Aucune fracture cuticulaire n'est observée.

— dans les zones feu d'un chien sain, de très petits mélanosomes sans anomalies cuticulaires.

La fragilité et la cassure du poil semblent donc contribuer à la perte des poils chez les mutants de couleur.

Par ailleurs, il existe des degrés variables de dermite superficielle périvasculaire hyperplasique traduisant la composante séborrhéique cliniquement visible. Une infiltration cellulaire dense autour des follicules pileux kystiques engendre des papules et des pustules.

Une concentration des pigments mélaniques dans les mélanocytes de l'assise basale épidermique, les cellules de la matrice et de la tige du poil a été montrée sur de nombreuses biopsies de peau chez la souris, le chat et le chien à robe diluée. Les animaux à robe non diluée possèdent de petits granules de mélanine à l'intérieur des poils alors que les animaux à robe diluée atteints ou non de la maladie ont de grands agrégats de mélanine. En fait, la présence de grands agrégats chez les animaux à robe non diluée est exceptionnelle. Ces agrégats sont par ailleurs en quantité moindre chez les animaux à robe diluée sains que chez ceux atteints de l'alopecie (Guaguère E., 1991).

Il faut noter par ailleurs que tous les résultats des analyses histologiques et structurales des poils ne sont pas concordants. Par exemple, certaines études ont démontré que la cuticule des poils dans les zones malades chez le Pinscher était normale sauf au niveau des amas de mélanine (où il y a des fractures cuticulaires) alors que chez le Yorkshire et le Teckel des anomalies de la cuticule sont retrouvées aussi bien en zone saine qu'en zone malade. Ceci suggère que les gènes responsables de l'anomalie pourraient s'exprimer différemment chez différentes races d'où une expression variable des symptômes et des lésions histologiques (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Etiologie

Pour que la maladie s'exprime, il faut que le chien soit homozygote pour le locus de dilution d. Toutefois, il doit exister un autre allèle dans la série allélique d

sinon tous les chiens à robe diluée seraient atteints. Ce nouvel allèle d1 serait récessif par rapport à d. Les chiens homozygotes d1d1 présenteraient la maladie (Guaguère E., 1991).

L'hypothèse que la maladie ne serait pas liée à l'allèle d a été émise. Le génotype dd augmenterait en fait l'incidence de la pathologie en augmentant par exemple le déficit en MSH (Carlotti D.N., 1989). L'association entre le gène d et l'anomalie pourrait indiquer un effet pléiotrope du gène.

Une étude génétique a été menée sur des Teckels en 1996 (Beco L. *et al.*, 1996) qui a permis de réaliser un arbre généalogique concernant des chiens atteints de la maladie. L'étude a porté sur sept animaux malades. Leur arbre généalogique indique qu'ils possèdent tous un ancêtre commun de couleur bleue et tan. Cet ancêtre a vécu il y a à peu près cinquante ans et ne présentait apparemment pas d'anomalie. Les parents des sept chiens malades étudiés étaient de couleur sanglier sauvage ou sanglier noir et n'avait pas de maladie de peau. Tous les Teckels bleus rencontrés présentaient la pathologie. L'analyse du pedigree montre bien que l'alopécie des robes diluées se transmet selon le mode autosomique récessif.

*Pathogénie

De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été émises.

Une des hypothèses les plus probables est l'existence d'un trouble primitif du fonctionnement du follicule pileux. Les lésions folliculaires atrophiques, la diminution de l'activité folliculaire, les follicules en phase télogène suggèrent un dysfonctionnement du follicule pileux. Les lésions cuticulaires et ces lésions folliculaires pourraient avoir un rapport avec un trouble de la formation des cellules épithéliales (Guaguère E., 1996). Un trouble de la croissance folliculaire est aussi évoqué pour les dysplasies de certaines tiges pilaires, avec de multiples renflements corticaux en regard de zones de regroupement des amas de mélanine.

Une autre hypothèse suggère que les vacuoles contenant des mélanosomes de type II, III, IV en position intracuticulaire pourraient être à l'origine des déformations pilaires observées et de la fracture des poils. Cette hypothèse n'explique toutefois pas les lésions folliculaires.

La vacuolisation des mélanocytes montre une anomalie de leur vitalité et l'accumulation dans les mélanocytes de mélanosomes de stade IV évoque un trouble de la cytotricie. De plus certains macromélanosomes semblent résulter de la fusion de plusieurs mélanosomes ce qui pourrait résulter d'un déficit de la MSH. Effectivement, une sécrétion normale de cette hormone entraîne la dispersion des granules de mélanine.

D'autre part, les lésions cuticulaires au niveau des macromélanosomes pourraient résulter d'une anomalie de transfert de ces éléments anormaux des mélanocytes aux kératinocytes, les exposant ainsi à la toxicité des précurseurs de la mélanine (Miller W.H., 1990 ; Miller W.H., 1991). Effectivement, le rôle protecteur des mélanosomes et de leurs pigments est très important.

En ce qui concerne la dégradation des mélanosomes, on note certaines anomalies comme le stockage de mélanosomes pleinement mélanisés et non dégradés dans les couches cutanées supérieures. Ceci a été particulièrement observé dans les

cellules aplaties et fortement kératinisées et dans les espaces intercellulaires anormalement dilatés (Roperto F. *et al.*, 1995). Des amas de mélanosomes entiers ont même été détectés dans les cornéocytes en voie de desquamation.

En fait, les mélanosomes sont dégradés en petites particules denses aux électrons et normalement, seuls des granules de mélanine dégradés peuvent se retrouver dans le cytoplasme des cellules du cortex et de la médulla car les pigments ne sont pas présents dans les cellules de la cuticule. Le stockage intracytoplasmique de mélanosomes non dégradés pourrait être l'expression de la dégradation de kératinocytes et différencier les cellules de la matrice qui sont incorporées finalement au cortex et à la médulla. Le fait que les mélanocytes des robes diluées sécrètent habituellement quelques mélanosomes dans les cellules destinées au cortex semble confirmer cette constatation. Normalement, le matériel dégradé est stocké dans des vacuoles des kératinocytes et incorporé à la couche cornée puis éliminé par desquamation.

Le stockage anormal de mélanosomes non dégradés est probablement responsable de la desquamation anormale qui engendre les cratères observés dans la gaine des poils.

A noter aussi que l'accumulation pathologique de pigments semble être responsable de modifications du cytosquelette et d'un déplacement excentrique des noyaux des cellules (Roperto F. *et al.*, 1995).

Il est en fait difficile de savoir si les anomalies des mélanosomes sont la cause ou la conséquence de ce déficit de transfert (Brignac M.M. *et al.*, 1989).

Une dernière hypothèse a été formulée récemment. Des analyses aux rayons X des poils malades provenant de dix chiens Yorkshire atteints d'alopecie des robes diluées (Roperto F. *et al.*, 1995) montrent la présence de particules de silicate dans les trous les plus superficiels de la cuticule, et de calcium dans les couches les plus profondes. Un trouble de la conduction des ions calciques et par conséquent une altération de l'activité de la protéine kinase C (enzyme importante dans la dégradation du matériel phagocyté et dans l'épithélialisation), pourrait expliquer la persistance des mélanophages. De plus, le trouble de la conduction des ions calcium pourrait entraîner une anomalie de la formation de l'enveloppe cornée qui double la membrane plasmique des cornéocytes, puisque les transglutaminases qui transforment diverses protéines (involucrine, kératoline...), intervenant dans la formation de cette enveloppe cornée, sont calcium dépendantes (Roperto F. *et al.*, 1995).

*Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel varie en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. Si l'animal est jeune, on évoquera d'autres anomalies héréditaires alopeciantes ou la démodicie.

En revanche, si l'animal est plus âgé (aux alentours de deux, trois ans ou plus tard) lorsque les symptômes se déclarent, il faudra envisager une maladie endocrinienne notamment l'hypothyroïdie (Scott D.W. *et al.*, 2001).

La couleur de la robe et la race de l'animal permettent une orientation du diagnostic.

Toutes les causes de folliculites devront aussi être prises en compte.

Chez le chat, il faudra examiner toutes les causes possibles d'un brossage excessif.

*Traitement

Les traitements sont très peu efficaces. Un traitement symptomatique visant à améliorer l'état de la peau et du pelage est possible. Pour cela on utilise des produits antiséborrhéiques et des antibiotiques en cas de pyodermite secondaire.

Des shampooings hebdomadaires à base de peroxyde de benzoyle à 2,5% permettent de diminuer la formation de comédons et l'état kératoséborrhéique secondaire (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

La vitamine E peut donner des résultats en améliorant considérablement l'état de séborrhée et d'alopécie. Des suppléments à base d'acides gras sont envisageables.

Un traitement à base d'isotrétinoïne (1-2 mg/kg/j) (acide 13-cis rétinolique, Accutane®) qui est un rétinoïde synthétique à usage humain ou d'étrétinate (1 mg/kg) est possible. C'est un traitement à vie efficace au bout de 2 à 3 mois (Moriello K., 1995). Nous avons actuellement peu de recul sur des traitements à long terme avec ces molécules. Il existe des effets secondaires (conjonctivite, prurit, léthargie, érythème, effets tératogènes) sans que leur importance et leur fréquence soit clairement identifiée.

Ces molécules permettent la desquamation de la peau hyperkératosique et une régulation de la prolifération cellulaire. Elles ont aussi des effets anti-inflammatoires en agissant sur l'immunité cellulaire et humorale (Rosychuk R.A.W., 1998). Elles permettent aussi une diminution de la production des glandes sébacées (Guaguère E., 1990).

Les rétinoïdes sont des régulateurs importants de la croissance épidermique et de la différenciation des cellules. Ils ont un effet direct sur les cellules qui synthétisent de l'ARN, des protéines et des prostaglandines. Ils peuvent inhiber la transglutaminase épidermique, la formation de la couche cornée et la production de collagénase. En fait, les rétinoïdes peuvent selon la dose soit stimuler soit inhiber la prolifération cellulaire (Nesbitt G.H., 1998).

Certaines sources évoquent leur utilisation bénéfique sur la fréquence et l'intensité des pyodermes secondaires. Il faut toutefois souligner que la repousse des poils n'est que partielle avec un pelage très fin (Scott D.W. *et al.*, 2001).

En cas de démodécie, il est important de la diagnostiquer et de la traiter.

Les traitements aux corticoïdes sans diagnostic préalable sont déconseillés car ils augmentent les possibilités de pyodermes secondaires.

*Pronostic

La maladie n'est pas curable définitivement. L'état du pelage peut être contrôlé par les traitements (notamment le contrôle des folliculites secondaires). La vie de l'animal n'est pas en jeu.

Toutefois, une étude portant sur un Dobermann de 11 ans atteint d'alopecie des robes diluées a montré la présence de lésions tumorales. Sur une période de neuf mois, trente deux lésions ont fait l'objet d'un examen histologique et ont révélé l'existence de deux lipomes, un lipome infiltrant, un papillome, deux mastocytomes, quatre hémangiosarcomes caverneux, un hémangiosarcome et trois mélanomes. On ne sait pas actuellement si le phénotype couleur diluée constitue un facteur de risque accru pour l'apparition de tumeurs cutanées ou sous-cutanées (Madewell B.R. *et al.*, 1997) ou si, du fait de l'alopecie, les cellules cutanées sont exposées plus fortement aux effets mutagènes des rayons solaires.

*Prophylaxie

Il conviendrait de ne pas mettre les animaux atteints à la reproduction. Cependant, il semblerait que la plupart des races à dilution de couleur présentent l'anomalie même à un degré minime.

B) La dysplasie des follicules pileux des robes noires

*Définition

Il s'agit là encore d'une anomalie génétique touchant principalement le Doberman mais de façon moins importante que l'alopecie de robes diluées. Dans cette maladie, l'alopecie ne concerne que les zones où les poils sont noirs alors que les zones des autres couleurs restent intactes (Scott D.W. *et al.*, 2001).

La dysplasie des follicules pileux des robes noires se rencontre chez des races variées comme le Dobermann, Pinscher, Basset Hound, Beagle, Cocker, Setter Gordon (Alhaidari Z., 1992) Saluki, Bearded Colley ou Schipperke. Elle a été décrite pour la première fois chez des chiens issus de croisements de races (Gross T.L. *et al.*, 1992).

*Symptômes

Les symptômes apparaissent vers quatre semaines et l'alopecie est totale avant l'âge d'un an (six à neuf mois d'âge) (Scott D.W. *et al.*, 2001). Aucune préférence de sexe n'a été notée. Dans les zones noires le poil est rare ou absent, terne et la peau est sèche et squameuse. Le cas classique montre un chien glabre au niveau des zones noires alors que son pelage est soyeux au niveau des zones blanches (par exemple, un animal présentant des panachures irrégulières dues à l'allèle S^p). Il arrive assez rarement que des zones de poils noirs subsistent. L'alopecie est fréquemment progressive, bilatérale, symétrique et non prurigineuse. Des folliculites secondaires peuvent engendrer un prurit. Un état séborrhéique avec squamosis est présent (Miaux N., 1993 ; Moriello K., 1995 ; Scott D.W. *et al.*, 2001).

Les iris sont fréquemment jaunes ou pâles.

On peut en outre signaler qu'un cas de cette pathologie a été décrit chez le Munsterlander qui associait une surdité à des anomalies des mélanocytes. La maladie a été démontrée dans ce cas non liée au gène codant pour le récepteur à la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone Receptor, MSHR) (Brooks M. et Sargan D.R., 2001).

*Histologie

Les biopsies doivent être réalisées dans les zones les plus atteintes par l'alopecie. Les papules et pustules, signant une pyodermie secondaire, peuvent être comprises dans les échantillons (Gross T.L. *et al.*, 1992).

Les lésions histologiques observées sont très proches de celles observées dans l'alopecie des robes diluées.

Un hyperkératose folliculaire est présente entraînant une déformation du canal pileux par des débris pigmentaires et des bouchons de kératine. On constate par ailleurs une hyperpigmentation épidermique et périfolliculaire, des anomalies des follicules pileux (gaines épithéliales fines et clivées, nombre plus restreint) (Miaux N., 1993).

Les amas anormaux de mélanine sont moins importants que dans l'alopecie des robes diluées mais présentent la même distribution. On constate de plus que les pyodermes secondaires sont moins fréquentes (Gross T.L. *et al.*, 1992).

L'examen des poils révèle aussi à peu près les mêmes lésions que dans l'alopecie des robes diluées mais de façon moins intense.

*Etiologie

Selmanowitz V.J. *et al.* (1972) ont réalisé des croisements à partir de deux chiens atteints qui ont donné naissance à 15 chiots dont 12 à robe noire et blanche présentant l'anomalie et 3 à robe entièrement blanche phénotypiquement normaux.

On peut donc supposer que les deux parents étaient homozygotes et que les trois chiots à robe blanche étaient porteurs homozygotes sans expression phénotypique du fait de l'absence de pigment noir. L'allèle en question pourrait être dominant ou récessif. On penche plus pour un allèle récessif. Le gène a été décrit sous le symbole *bh* par Selmanowitz (Robinson R., 1990).

Des cas de dysplasie folliculaire des parties noires ont été décrits chez le Pinsher noir ou marron foncé. De plus, si on considère que cette maladie appartient à la même entité que l'alopecie des robes diluées, un allèle appartenant à la série allélique D pourrait aussi être en cause. Cet allèle *d1* serait donc récessif par rapport à *d* (allèle de dilution) et à pénétrance variable et incomplète (Guaguère E., 1991).

Cette pathologie présente donc beaucoup de points communs avec l'alopecie des robes diluées et est actuellement de plus en plus considérée comme une forme localisée de la même anomalie génétique.

*Diagnostic

Le diagnostic différentiel est identique à celui de l'alopecie des robes diluées. Il faut donc considérer l'existence éventuelle de dysendocrinies (hypothyroïdie par exemple), de démodécie, ou d'autres dysplasies folliculaires non liées à la couleur.

*Traitement

Comme précédemment, il n'existe aucun traitement possible si ce n'est un traitement symptomatique qui reste peu efficace.

III) Les hypermélanoses d'origine génétique

Les hyperpigmentations sont associées primitivement à une augmentation de la mélanine dans l'épiderme et les cornéocytes. Histologiquement, on peut aussi trouver une augmentation de la pigmentation dermique. Toutefois, lorsque la majorité des pigments se situe dans le derme, on obtient une couleur bleue acier ou bleue ardoise (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Chez l'animal, les hyperpigmentations peuvent avoir une origine génétique, acquise ou alors associée à des tumeurs pigmentées. Les gnodermatoses responsables d'hyperpigmentations sont beaucoup plus rares et moins variées que celles responsables d'hypomélanoses (Bensignor E., 1997).

A) Les hypermélanoses d'origine génétique extensives

1) L'acanthose pigmentaire

*Définition

L'acanthose pigmentaire est une maladie chronique et rare des chiens engendrant une hyperpigmentation, une alopecie et une lichénification d'origine axillaire (Doering G.G. et Jensen H.E., 1973). Le terme « acanthose pigmentaire » recouvre un mode de réaction cutanée commun à diverses causes. Au sens strict, l'acanthose pigmentaire primitive ou idiopathique est essentiellement rencontrée dans la race Teckel (Bourdeau P., 1997). L'âge d'apparition précoce et l'importance de la maladie plaident en faveur d'une anomalie génétique (cela a déjà été démontré pour certaines formes d'acanthose pigmentaire chez l'homme).

Cette maladie est aussi appelée « acanthosis nigricans » (Anderson R.K., 1984).

*Symptômes

Le premier symptôme (l'animal a généralement moins d'un an, souvent six mois) est le plus fréquemment une hyperpigmentation axillaire ovale et bilatérale. Elle s'accompagne d'un épaissement cutané, la peau devient rugueuse. Des débris de kératine peuvent s'accumuler et une mauvaise odeur peut apparaître dans des cas fortement atteints (Gross T.L. *et al.*, 1992). Viennent ensuite une alopecie et une lichénification. Les lésions peuvent s'étendre à l'encolure, poitrail, avant-bras, abdomen, pointe du jarret, périnée dans les cas graves (Fig. 21). Le pavillon auriculaire, le contour des yeux et de l'anus peuvent aussi être atteints. Une séborrhée grasse et une pyodermite (avec pustules et fistules) peuvent compliquer la maladie et engendrer un prurit. Le grattage et le léchage vont ensuite aggraver les lésions.

Les lésions aiguës peuvent régresser après quelques mois ou demeurer en l'état sans évolution. La guérison peut survenir spontanément mais est rarement complète. Les rechutes sont d'ailleurs très fréquentes.

Les formes juvéniles passent facilement inaperçues. Dès l'âge de six mois, une petite tache brune apparaît sous les aisselles (Müller G.H. et Kirk R.W., 1975). L'animal n'est alors pas gêné, la peau restant normale en dehors de ces taches.

La maladie peut aussi se déclarer chez le chien adulte ou âgé (Bourdeau P., 1997).

Par ailleurs, il existe d'autres races que le Teckel pouvant développer une acanthose pigmentaire idiopathique.

Chez l'homme, les symptômes associent des plaques noires, rugueuses au niveau des aisselles, du cou, des régions inguinales et périanales. Environ 20% des cas sont associés à un processus tumoral alors que cela est extrêmement rare chez le chien. De plus, on rapporte une origine iatrogène qui n'est pas retrouvée chez le chien (Miaux N., 1993).

Fig. 21 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'acanthose pigmentaire



*Lésions histologiques

Chez l'homme, on constate une papillomatose et une hyperkératose modérées. On note la présence de larges vacuoles dans les kératinocytes. Cette anomalie est associée à une fragmentation des filaments de kératine qui se retrouvent en amas et marginalisés. Les mélanocytes sont hyperactifs et contiennent des mélanosomes à tous les stades de différenciation. La présence fréquente de ces mélanosomes dans la couche cornée de l'épiderme (*stratum corneum*) suggère un déficit dans leur mécanisme de dégradation.

En fait, l'acanthose légère est fréquente alors que l'hyperpigmentation est souvent absente. C'est pourquoi le terme d'acanthose pigmentaire se justifie assez peu. La coloration de la peau est plutôt due à l'hyperkératose qu'à la mélanisation (Anderson R.K., 1984).

Chez le chien, on trouve aussi des signes de dyskératinisation avec fragmentation et margination des tonofilaments sans qu'il y ait pour autant de vacuolisation. Les mélanocytes sont actifs et contiennent de nombreux mélanosomes matures qu'on trouve dans tout l'épiderme. Il n'existe pas d'explication à la présence dans la couche basale de cellules dendridiques avec parfois un réticulum endoplasmique très bien développé et pas d'organelles spécifiques (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989). Le nombre de mélanocytes est normal. L'hyperstimulation des mélanocytes résulte probablement d'une perturbation de l'homéostasie de l'épiderme.

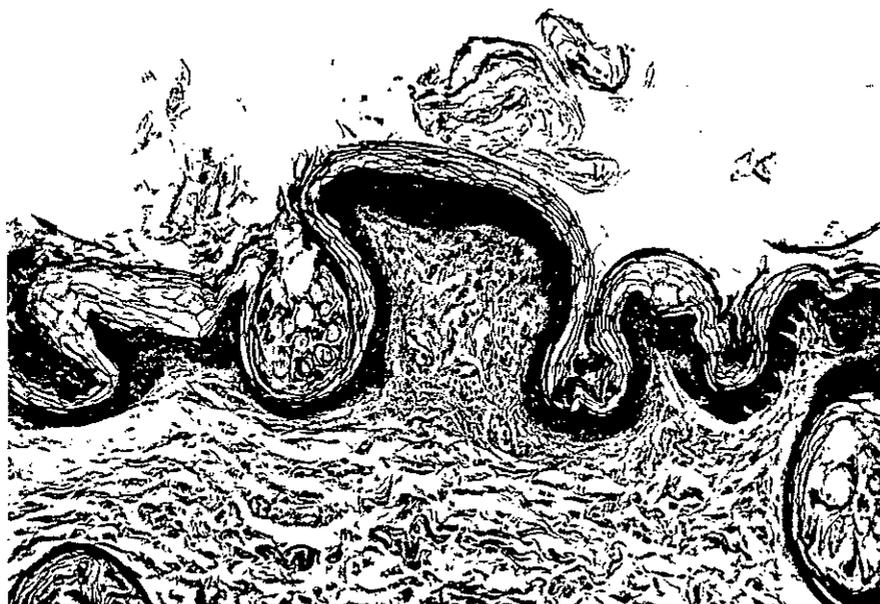
La surface de l'épiderme est ondulée et certaines des crevasses rencontrées sont remplies de kératine. On peut observer des crêtes épidermiques saillantes, une atrophie des unités pilosébacées, les follicules restants étant dépourvus de poils et remplis de kératine et de sébum. L'épiderme présente une acanthose marquée (Smith H.A. *et al.*, 1972) (Fig. 22) et des dépôts importants de mélanine dans sa couche basale ainsi que dans la partie supérieure du derme. Cet épiderme acanthosique présente en fait une hyperkératose parakératosique (voir Fig. 22) associée à une mélanose importante dûe à une hyperstimulation des mélanocytes et une incontinence

pigmentaire probablement due à une surproduction de mélanine (Gross T.L., *et al.*, 1992).

On trouve aussi un infiltrat inflammatoire périvasculaire composé de cellules mononuclées et de neutrophiles (Scott D.W. *et al.*, 2001).

La biopsie cutanée ne permet pas un diagnostic de certitude de l'affection. Un schéma histopathologique similaire se rencontre dans de nombreuses dermatoses inflammatoires et chroniques (Gross T.L., *et al.*, 1992).

Fig. 22 : Histologie de la peau d'un chien atteint d'acanthose pigmentaire (On observe l'importante acanthose et l'hyperkératose) (Gx90)(Gross T.L. *et al.*, 1992)



*Pathogénie

Deux éléments pourraient être impliqués dans la pathogénie de l'acanthose pigmentaire : la proopiomélanocortine (précurseur de la mélanine) et le système APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation).

La proopiomélanocortine est un précurseur de nombreuses hormones et neurotransmetteurs (ACTH, hormone lipotrophe, MSH, endorphine). Elle est sécrétée par l'hypothalamus et la glande pituitaire dans les conditions physiologiques et par les cellules du système APUD de façon pathologique, conséquence d'un déficit du système de régulation qui inhibe normalement la production de proopiomélanocortine dans ces cellules (Miaux N., 1993).

Cette régulation dépend d'un contrôle à la fois génétique et cellulaire. Un déficit de ce contrôle génétique serait une explication de l'acanthose primaire du Teckel (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989).

*Diagnostic différentiel et diagnostic

Chez l'homme, il existe quatre types d'acanthose pigmentaire: l'acanthose pigmentaire bénigne (prédisposition génétique, débute à la naissance et se stabilise ou régresse à l'adolescence), l'acanthose pigmentaire maligne (associée à une tumeur d'un organe interne comme une tumeur digestive par exemple), la pseudoacanthose (associée aux frottements ou à l'obésité) et l'acanthose pigmentaire endocrinienne (troubles divers comme par exemple un syndrome de Cushing) (Anderson R.K., 1984).

Chez le chien, il existe aussi plusieurs types d'acanthoses pigmentaires qui peuvent être secondaires. Il convient de les rechercher et les éliminer afin d'établir le diagnostic. Les endocrinopathies (hypocortisisme, hypothyroïdie, déséquilibre des hormones sexuelles comme le syndrome de féminisation du chien mâle lié par exemple aux sertolinomes), les frottements (liés à la conformation ou à l'obésité) et les hypersensibilités (alimentaire, de contact, atopie) peuvent engendrer une acanthose pigmentaire secondaire. Des cas de malasseziose avec séborrhée peuvent aussi engendrer ce genre de pathologies secondaires (Scott D.W. *et al.*, 2001).

L'acanthose pigmentaire induite par l'administration de certains médicaments n'a pas été décrite chez l'animal contrairement à l'homme.

Chez le Teckel obèse, l'acanthose pigmentaire liée aux frottements est souvent décrite (Anderson R.K., 1984). Citons aussi les processus tumoraux viscéraux qui eux aussi peuvent faire apparaître de telles anomalies. Cependant certains auteurs pensent que les cas d'acanthose pigmentaire associés à des phénomènes tumoraux auraient en fait d'autres causes (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Notons par ailleurs que les hyperpigmentations sont souvent des séquelles de lésions inflammatoires.

La biopsie ne permet pas d'établir le diagnostic définitif. Il faudra pour cela prendre en considération la race, l'âge, les symptômes, les résultats histologiques, les résultats d'éventuelles autres investigations permettant d'éliminer de causes d'acanthose secondaire (par exemple le dosage de T4 et TSH) ainsi que la réponse au traitement.

*Traitement

L'acanthose primaire du Teckel est contrôlable mais non guérissable de façon définitive. Au départ de la maladie (légère hyperpigmentation axillaire), l'animal ne nécessite aucun traitement. En revanche, lorsque de la séborrhée s'installe et que les lésions s'étendent, il faudra entreprendre un traitement.

La mélatonine (antagoniste de l'hormone mélanotrope, la MSH) est utilisable. Toutefois, elle n'est pas disponible en France. La dose recommandée est de 2 mg par jour en sous-cutané pendant une durée de 5 jours. On l'utilise ensuite une fois par semaine ou par mois selon l'état de l'animal. Un éclaircissement des lésions mélanisées suite à la desquamation apparaît dans les jours suivant l'injection. Cette molécule se montre efficace (Anderson R.K., 1984 ; Miaux N., 1993).

La vitamine E permet apparemment de contrôler l'évolution de la maladie vers l'inflammation et la séborrhée sans faire disparaître l'hyperpigmentation. Elle a été expérimentée à la dose de 200 UI par jour et per os sur huit chiens malades. En 30 à 60 jours, l'hyperpigmentation ne s'est pas atténuée comme vu plus haut mais l'inflammation, le prurit, la lichénification, l'aspect et l'odeur séborrhéiques ont été améliorés durant le maintien du traitement. Il n'a pas été observé d'effet secondaire (Miaux N., 1993 ; Ackerman L.J., 1998).

Certains auteurs recommandent la dose de 400 UI (Scarff D.H., 1993).

La vitamine E agit comme un anti-oxydant en stabilisant les membranes des cellules et des lysosomes contre les attaques des radicaux libres et des peroxydes. Elle agit sur le métabolisme de l'acide arachidonique et sur les prostaglandines. De plus, elle peut augmenter les capacités de phagocytose des neutrophiles et des macrophages. Il est conseillé de l'administrer une à deux heures avant le repas pour augmenter son efficacité (Rosychuk R.A.W., 1998).

Les glucocorticoïdes, par leur effet anti-inflammatoire, anti-séborrhéique et anti MSH, injectés par voie générale, peuvent améliorer l'état des malades. On l'utilise à 1 mg/kg/j pendant une semaine ou dix jours puis en jours alternés. Dans certains cas bénins, un topique aux corticoïdes peut même suffire.

De nombreux autres traitements ont été cités comme l'utilisation d'hormones thyroïdiennes, des antithyroïdiens, de la TRH... mais sans grand succès.

Dans tous les cas, des traitements topiques antiséborrhéiques, des antibiotiques et des anti-inflammatoires peuvent être utilisés (Bourdeau P., 1997).

2) L'urticaire pigmentaire

*Définition

Il s'agit d'une pathologie rencontrée chez le chat et le chien. Elle a été décrite chez le Sphinx et le Devon Rex (Laruelle C., 2001) et se traduit par un prurit intense. D'autres auteurs rapportent des cas chez l'Himalayan et chez un chat Siamois (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Symptômes

Les symptômes ont été décrits chez trois chats de race Sphinx qui avaient un ancêtre commun et développèrent des symptômes très jeunes. La maladie fut identifiée à 1,5 an pour l'un d'entre eux avec des antécédents de prurit depuis déjà une année. Le prurit était relativement corticosensible mais non diminué par des thérapeutiques insecticides.

La maladie se traduit par une éruption papuleuse et maculeuse accompagnée par un prurit intense et chronique. Les macules sont multifocales et partiellement coalescentes. Les papules, très prurigineuses, se rencontrent sur la tête, le cou, le

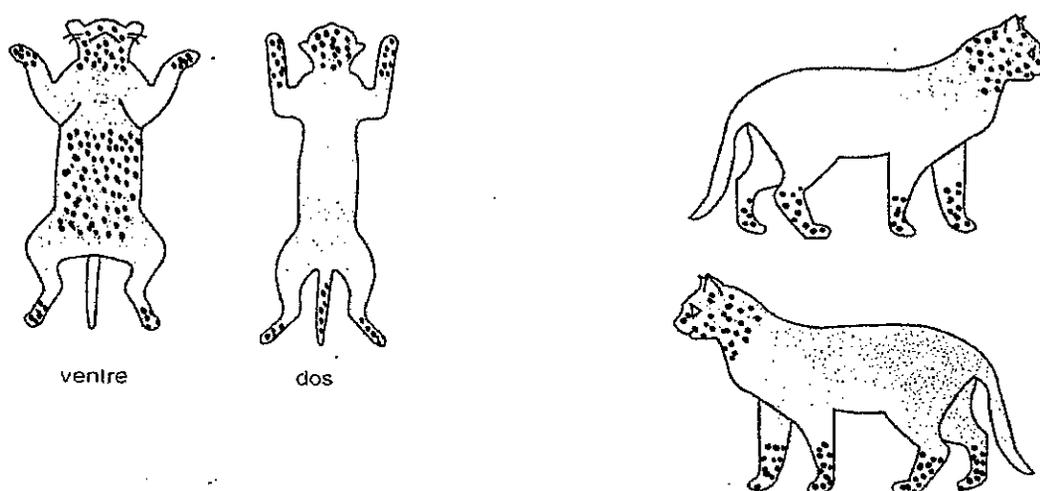
ventre et les extrémités (Fig. 23). Certaines lésions peuvent avoir un aspect hyperpigmenté brun-noir (Vitale C.B. *et al.*, 1996).

Le signe de Darier est positif. L'éruption peut parfois évoluer par crises (Guaguère E. *et al.*, 1999).

Le cas décrit chez l'Himalayan montre la présence d'un érythème maculaire asymptomatique et d'une hyperpigmentation localisée autour de la bouche, du menton, du cou et des yeux. Les symptômes ont disparu spontanément au bout de plusieurs mois (Scott D.W. *et al.*, 2001).

En ce qui concerne le chat Siamois atteint, on a noté de l'érythème, une hyperpigmentation, un squamosis, des croûtes et un prurit (Scott D.W. *et al.*, 2001).

Fig. 23 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle de l'urticaire pigmentaire



*Lésions

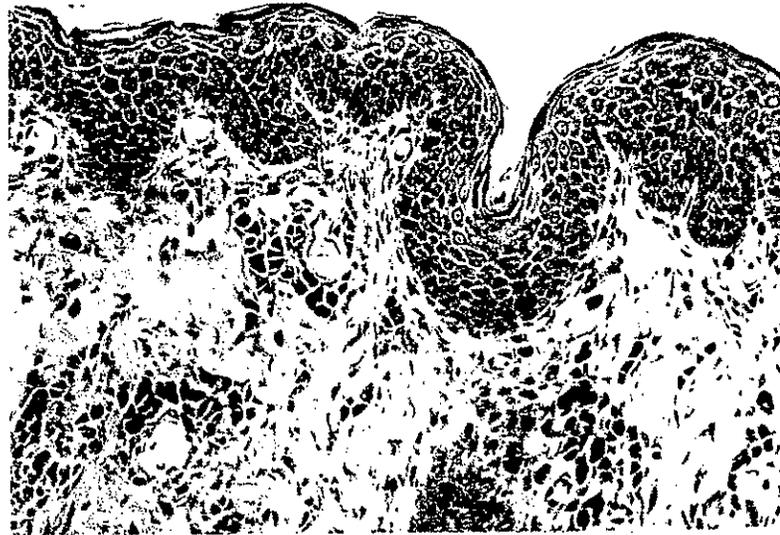
Les biopsies cutanées montrent une infiltration de mastocytes bien différenciés modérée à sévère, périvasculaire ou diffuse, dans le derme et le tissu sous-cutané (Fig. 24). Parmi ces cellules, on trouve aussi en petite quantité des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. La mélanose épidermique peut être importante.

L'épiderme est très acanthosique et discrètement spongiotique dans ses couches profondes. Le derme superficiel est congestionné (Guaguère E. *et al.*, 1999).

C'est cette mastocytose importante qui explique le prurit intense (Muller A., 2002).

L'importance de cette mastocytose a permis de rapprocher cette pathologie d'une maladie rencontrée chez l'homme : « la mastocytose indolente ». Cette maladie fait partie du groupe des mastocytoses cutanées et pourrait être due notamment à un trouble du métabolisme cutané d'un facteur de différenciation et de croissance des mastocytes, le Stem Cell Factor (SCF) qui entrainerait une prolifération des mastocytes (Guaguère E. *et al.*, 1999).

Fig. 24 : Histologie de la peau d'un chat atteint d'urticaire pigmentaire
(on observe bien l'infiltration mastocytaire périvasculaire) (Gx610)(Vitale C.B. *et al.*, 1996)



Les trois Sphinx étudiés avaient une éosinophilie et une basophilie périphérique mais aucun organe interne n'a pu être impliqué (Vitale C.B. *et al.*, 1996).

*Diagnostic différentiel

En l'absence d'un historique familial de la maladie, il convient d'évoquer dans les hypothèses diagnostiques toutes les maladies donnant des lésions papuleuses et croûteuses comme par exemple la dermatite miliaire.

*Traitement et pronostic

A cause de l'hyperplasie des mastocytes, l'urticaire pigmentaire peut avoir une origine familiale ou idiopathique et la guérison définitive ne peut pas toujours être obtenue.

La corticothérapie orale associée à des anti-histaminiques donne des résultats variables. Pour le choix de l'anti-histaminique, on peut utiliser l'hydroxyzine à 2 mg/kg trois fois par jour par voie orale associée à de la prednisone à 0,5 mg/kg deux fois par jour. En ce qui concerne les trois Sphinx étudiés et le Siamois, les corticoïdes ont permis de contrôler les lésions tant que les animaux restaient sous traitement.

Récemment, l'utilisation de ciclosporine à 7,5 mg/kg en une fois par voie orale, deux heures en dehors des repas, a permis une régression très nette des symptômes en trois semaines. Le rythme d'administration peut ensuite être modulé tous les deux à trois jours en fonction de l'apparition des lésions cutanées. Aucun effet secondaire ne semble associé (Guaguère E. *et al.*, 1999).

Le pronostic doit rester réservé du fait du mode chronique d'évolution de la dermatose.

B) Les hypermélanoses d'origine génétique circonscrites : les lentigines

*Définition

Fréquents chez l'homme, les lentigines ou lentigo sont rares chez les animaux. Il s'agit d'une mélanose maculaire dont une forme héréditaire profuse existe chez le Carlin. Cette anomalie se rencontre aussi chez le chat (Guaguère E., 1986).

*Symptômes

La maladie se traduit par des macules brunes ou brun-noir de quelques millimètres de diamètre (jusqu'à cinq millimètres généralement) (Guaguère E., 1986). Certaines sources rapportent une taille pouvant aller jusqu'à 10 mm (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989). Les macules apparaissent sur des animaux adultes (Scarff D.H., 1993) entre un an et quatre ans d'âge (Robinson R., 1990). Leur quantité augmente avec l'âge de l'animal (Bourdeau P., 1997). Elles sont généralement bien circonscrites, légèrement surélevées et correspondent à une augmentation du nombre de mélanocytes épidermiques. Elles peuvent être regroupées ou dispersées. Leur nombre et leur taille ont tendance à augmenter sur plusieurs mois puis à se stabiliser voire parfois diminuer. La coloration semble s'atténuer avec le temps (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

La topographie des lésions est principalement représentée par la région ventrale, là où les poils sont en quantité moindre, et les membres (Fig. 25). Les macules sont généralement en nombre plus réduit sur le tronc et les parties proximales des membres que sur les parties distales (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). Ces lésions ne sont pas modifiées par l'action du soleil. Occasionnellement, certaines de ces lésions peuvent présenter une hyperkératose à leur surface (Kwochka K.W., 1993).

Une lentiginose périorbitale et podale a été décrite chez les chats oranges (Bourdeau P., 1997). On rencontre chez ces animaux de multiples lentigines au niveau des jonctions cutané-muqueuses de la face (lèvres, truffe, paupières)(Fig. 25) regroupées sous le terme de *lentigo simplex* (Guaguère E. *et al.*, 1999). Ces lésions apparaissent souvent vers un an puis augmentent de taille progressivement pour devenir coalescentes. L'intensité de la pigmentation ne varie pas avec l'âge de l'animal. La cause exacte de cette anomalie n'est pas identifiée.

Un seul cas a été décrit chez un chat gris à poils courts avec des lésions généralisées (Nash S. et Paulsen D., 1990). Les lésions chez ce chat de 4 ans étaient similaires à celles rencontrées chez les chats orange ou crème malgré leur distribution généralisée.

De plus certains auteurs décrivent cette anomalie chez le « Short Haired » et les chats orange à poils longs (Paterson S., 2000).

Ce sont finalement surtout les chats orange, crème et tricolores qui peuvent présenter l'affection (Yager I.A. et Scott D.W., 1993).

Chez l'homme, les lentigines peuvent s'accompagner d'autres anomalies regroupées sous le terme de «LEOPARD syndrome» : Lentigines, anomalies Electrocardiographiques, hypertélorisme Oculaire, sténose Pulmonaire, Anomalies génitales, Retard de croissance, surdité (Deafness)(Miaux N., 1993). On rencontre aussi le «Lamb syndrome» associé à de multiples lentigines et des anomalies viscérales et le «Peutz-Jeghers syndrome» associé à de multiples lentigines et des polypes gastro-intestinaux. Ces syndromes pourraient exister chez l'animal mais n'ont jamais été décrits (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989).

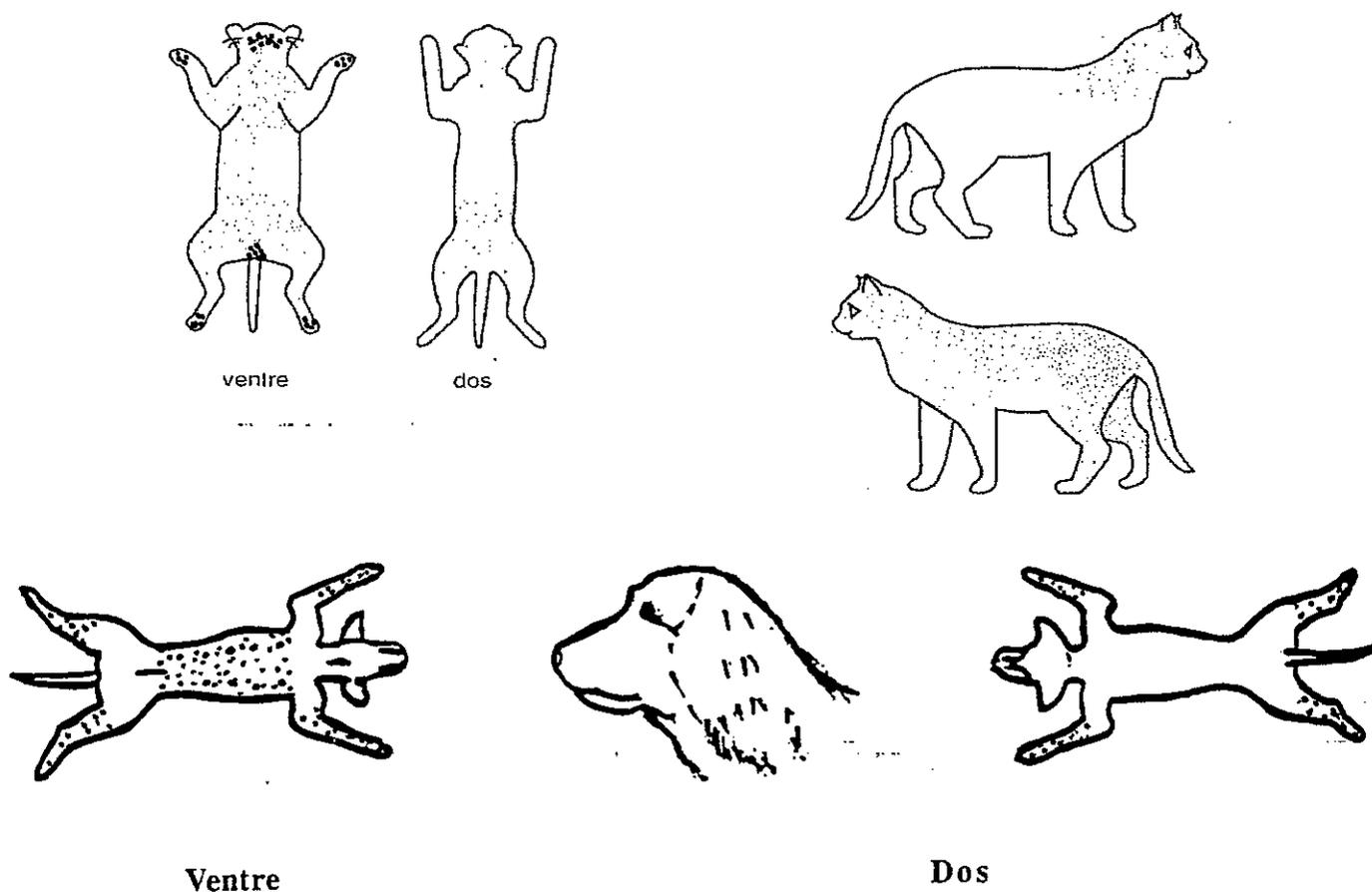
On distingue en fait chez l'homme trois types de lentigines : les lentigo simplex (forme banale qu'on rencontre chez les animaux), les lentigo senilis (forme activées par les rayonnements solaires) et les lentigo maligna (Guaguère E. et Alhaidari Z., 1989).

On évoque une anomalie du neurectoderme responsable à la fois des lésions nerveuses et pigmentaires observées. Rappelons aussi que les mélanoblastes migrent durant la vie foetale vers les méninges, les yeux, le coeur, les surrénales et les vaisseaux sanguins.

On ne constate aucune de ces anomalies ni chez le Carlin atteint de forme profuse ni chez les autres animaux malades. L'hypertélorisme oculaire des Carlins n'est pas plus important chez un animal atteint de lentigines que chez un Carlin sain. (Briggs O.M., 1985).

Les lentigines de l'animal ne s'accompagnent d'aucuns troubles associés et ne pr c dent pas de transformation tumorale (Bourdeau P., 1997).

Fig. 25 : Représentation schématique de la topographie lésionnelle des lentigines



*Lésions histologiques

On observe une augmentation du nombre de mélanocytes et de mélanosomes dans l'assise basale sans autre changement épidermique (Guaguère E. *et al.*, 1986 b). Lorsque la lésion se développe, on constate une augmentation de la finesse épidermique avec une mélanisation de tous les kératinocytes et une hyperkératose orthokératosique.

Les lésions sont restreintes à l'épiderme et montrent une hyperplasie focale et une hypergranulose.

Chez le chat, on décrit occasionnellement la présence de mélanophages en partie superficielle du derme (Scott D.W. *et al.*, 2001).

*Etiologie

Le caractère héréditaire de l'affection a été démontré avec certitude chez le Carlin. L'étude de la transmission au sein des lignées a permis de mettre en évidence une possibilité de transmission autosomale dominante chez le Carlin (Scott D.W. *et al.*, 2001). On trouve le même mode de transmission chez l'homme.

Chez le chat orange, la pathologie a certainement une origine génétique.

Chez les autres races de chien, on suspecte un rôle joué par les papillomavirus dans le déclenchement de la pathologie (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998). Les lentigines ne sont de toute façon dans ces races certainement pas la conséquence de phénomènes inflammatoires.

*Diagnostic et diagnostic différentiel

Pour avoir un diagnostic de certitude, il faudra bien évidemment avoir recours à l'histologie qui va par la même occasion permettre le diagnostic différentiel avec les mélanomes. Il faudra aussi différencier les lentigines de lésions induites par des Papillomavirus qui peuvent potentiellement induire le développement de phénomènes tumoraux (Guaguère E., 1986).

*Traitement et pronostic

Il n'existe pas de traitement. L'affection est totalement bénigne

Chez l'homme, des techniques de dermabrasion ont été proposées mais elles ne sont pas indiquées chez l'animal puisque l'anomalie est bénigne et non prurigineuse (Harvey R.G. et MacKeever P.J., 1998).

VI) Discussion et analyse personnelle

Une quinzaine de génodermatoses responsables de troubles de la pigmentation ont été présentées. Parmi ces maladies, l'alopecie des robes diluées et le vitiligo sont les deux pathologies les plus fréquentes. Pour chacune des maladies étudiées, les symptômes, les lésions, la pathogénie, l'étiologie, le diagnostic et le traitement ont été abordés et il en ressort nettement que de nombreuses zones d'ombre persistent dans leur pathogénie et leur étiologie.

Pour établir le diagnostic de ces maladies, il est très important de prendre en considération l'anamnèse et les commémoratifs. Ainsi la race et la couleur de la robe sont des éléments essentiels, mais non suffisants, pour établir une suspicion clinique de génodermatoses qui sont des maladies à prédisposition raciale. Ce n'est que lorsque toutes les pathologies d'origine non génétique ont été exclues qu'il faut envisager l'existence d'une génodermatose.

En ce qui concerne la thérapeutique, on constate que de nombreuses dermatoses d'origine génétique ne sont pas curables définitivement et peuvent au mieux être contrôlées.

Par ailleurs, il faut signaler que les génodermatoses sont moins fréquentes chez le chat que chez le chien ce qui est certainement lié à l'effectif restreint des animaux de race pure par rapport aux chats dits « de gouttière ».

Les gènes responsables de pathologies ne sont pas forcément sur les mêmes chromosomes dans les différentes espèces car l'organisation des gènes sur les chromosomes diffère. Ainsi, entre l'homme, la souris et le chien, il existe des différences importantes dans la localisation des gènes. Toutefois, ces gènes se trouvent souvent à côté des mêmes marqueurs (microsatellites ou autres gènes). Les cartes des gènes de l'homme et de la souris sont très bien connues contrairement à celle du chien. Effectivement, l'espèce canine reste peu étudiée sur le plan génétique et beaucoup de découvertes faites chez l'homme ont dû être extrapolées sans avoir été encore véritablement démontrées. Cependant, le chien est appelé à devenir un modèle en ce qui concerne la pathologie humaine au fur et à mesure des découvertes en génétique canine qui se font de plus en plus nombreuses.

Le fait que la plupart des génodermatoses soient récessives permet une diffusion plus importante puisque la maladie n'est pas exprimée chez les hétérozygotes qui peuvent donc transmettre l'anomalie sans être repérés. De là, apparaît avec évidence la difficulté d'éradication de ces tares génétiques. En fait, cette éradication n'est possible que si le nombre de malades est faible. C'est pourquoi, la lutte contre les génodermatoses doit être organisée le plus tôt possible après la détection de l'anomalie dans une race pour éviter l'augmentation du nombre de porteurs sains. Par ailleurs, le rôle de la consanguinité est à prendre en considération car elle fait apparaître des individus malades homozygotes. Toutefois son rôle peut être discuté car il n'est pas forcément néfaste. Effectivement, l'apparition d'homozygotes malades permet de détecter l'anomalie et ensuite d'empêcher la reproduction des animaux concernés ce qui évite la dissémination cachée des tares génétiques par des hétérozygotes porteurs sains.

De plus, il faut signaler que les cliniciens se retrouvent souvent confrontés à la difficulté de trouver de la documentation à propos de ces affections. Il est important de rester prudent en ce qui concerne la littérature américaine, très riche dans ce

domaine, car les lignées étudiées ne présentent pas forcément les mêmes anomalies que les lignées européennes. Les mutations responsables des tares ne sont d'ailleurs pas forcément les mêmes. Le praticien doit établir le pedigree de l'animal ce qui est parfois difficile en fonction du degré de collaboration des éleveurs. Des problèmes d'interprétation de ces pedigrees se posent ensuite. L'hérédité polygénique est par exemple très difficile à repérer. Un bilan des anomalies rencontrées dans les portées peut aussi être fait ainsi qu'une bonne analyse clinique de chaque cas et une autopsie lorsque la pathologie s'avère létale.

D'autres obstacles s'opposent à une lutte efficace contre les tares génétiques. Il s'agit en outre du manque d'archivage des cas, de la perte d'informations sur les descendants (animaux vendus) ou les ascendants (reproducteurs).

Seule une collaboration étroite des vétérinaires, éleveurs et sélectionneurs pourra permettre de réels progrès ; c'est pourquoi la sensibilisation et l'information des éleveurs par rapport à ces maladies est primordiale.

Il faut en outre signaler les possibilités à venir de la biologie moléculaire qui par l'identification des gènes mutés permettra un dépistage précoce des individus porteurs. Ces animaux pourront être retirés de la reproduction. Cette identification repose sur le séquençage d'un gène suspect à la fois chez des animaux sains et des animaux malades. Sur les plus de trois cents maladies génétiques reconnues chez le chien, les tests de diagnostic sont très rares. Il en existe par exemple pour certaines atrophies rétiniennes ou pour la myopathie du Labrador.

En pratique, il est évident que la lutte contre les génodermatoses ne doit pas être mise en place contre toutes les pathologies dont la grande majorité reste soit extrêmement rare soit bénigne. Les lentigines, la leucotrichose ou le déficit en tyrosinase du Chow-chow ne posent aucun problème pour les éleveurs. En revanche, l'alopécie des robes diluées, le syndrome VKH ou la neutropénie cyclique du Colley posent de plus graves difficultés. Le cas du vitiligo est assez particulier car, bien que la maladie soit totalement bénigne, sa fréquence (génodermatose la plus fréquente avec l'ARD) préoccupe les éleveurs. Toutefois il semble que les lignées américaines sont les plus concernées.

CONCLUSION

Les génodermatoses pigmentaires constituent un groupe vaste contenant des pathologies variées dont certaines posent un probl eme uniquement d'ordre esth etique alors que d'autres sont associées à des désordres internes graves pouvant mettre en jeu la vie de l'animal.

Ces dermatoses repr esentent des maladies que le vétérinaire doit prendre en consid eration dans le diagnostic diff erentiel des hypo ou hyperpigmentations bien qu'elles soient rares.

Pour la majorité de ces pathologies, la topographie lésionnelle ne peut en aucun cas permettre un diagnostic définitif et le recours à l'histologie est toujours nécessaire.

Il existe encore des éléments incompris dans la pathogénie et l'étiologie de ces génodermatoses malgré l'apport des connaissances de la médecine humaine et des animaux de laboratoire. De plus, leur classification est appelée à être modifiée plusieurs fois en fonction des découvertes à venir.

Un autre point reste encore insatisfaisant dans la plupart des génodermatoses pigmentaires : il s'agit de leur traitement. Effectivement, la majorité des maladies mettant en jeu la vie de l'animal (Neutropénie cyclique du Colley gris, syndrome de Chediak-Higashi...) n'ont pas encore trouvé de réponse thérapeutique efficace.

La prophylaxie pour ces maladies héréditaires est très importante. Il faut ainsi écarter de la reproduction les animaux malades ou ceux dont les produits auront une couleur prédisposant à certaines affections.

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

P. F. GRAIN



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

Pour le Directeur empêché,
Le Directeur - Assesseur



Professeur Gilles BOURDOISEAU
Professeur J-F CHARY

Le Président de la thèse

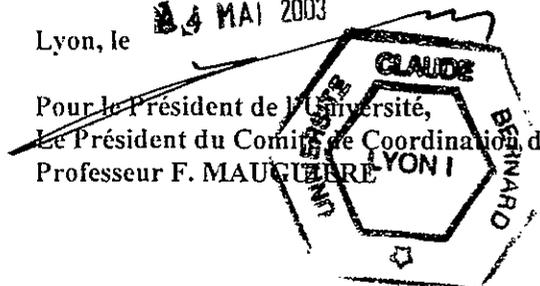
Professeur André MORIN



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 24 MAI 2003

Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F. MAUGU RE



Bibliographie

Ackerman L.J., Miscellaneous Canine Skin Diseases. In Canine and Feline Dermatology, Nesbitt G.H., Ackerman L.J., Ed. Veterinary Learning Systems, Trenton, 1998 : 385-386.

Alhaidari Z., Alopecies du chien. In Encyclopédie Vétérinaire, Dermatologie 3100, Ed. Elsevier, Paris, 1992 : 1.

Alhaidari Z., Genodermatoses : inheritance and management. In Advances in Veterinary Dermatology, Kwochka K.W., Willemse T., Von Tscharner C., Ed. Butterworth Heinmann, Oxford, 1996, vol.3 : 367.

Alhaidari Z., Troubles de la pigmentation mélanique, in Encyclopédie Vétérinaire, Dermatologie 2600, Ed. Elsevier, Paris, 2001 a: 1-10.

Alhaidari Z., Dermatologie : Races nordiques, Prat Med Chir Anim Comp, 2001 b, 36 : 216-217.

Alhaidari Z., Alopecies canines : prédispositions et particularités raciales, CNVSPA, Paris, 2002 : 175-176.

Alhaidari Z., Olivry T., Ortonne J.P., Melanocytogenesis and melanogenesis : genetic regulation and comparative clinical diseases, Vet Derm, 1999, 10 : 3-16.

Anderson R.K., Acanthose pigmentaire canine, Point Vet, 1984, 16 : 55-60.

Austin V.H., Blue dog disease, Modern Veterinary Practice, 1975, 56 : 31-34.

Beco L., Fontaine J., Gross T.L., Charler G., Colour dilution alopecia in seven Dachshunds. A clinical study and the hereditary, microscopical and ultrastructural aspect of the disease, Vet Derm, 1996, 7 : 91-96.

Bensignor E., Génodermatoses : une sélection, L'Action Vétérinaire, 1997, 1424 : 22-23.

Bensignor E., Dermatologie : Retrievers, Prat Med Chir Anim Comp, 2001, 36 : 188.

Bensignor E., Dermatitis auto-immunes : prédispositions et particularités raciales, CNVSPA, Paris, 2002 : 171.

Bensignor E., Degorce F., Dermatitis auto-immunes, in Encyclopédie Vétérinaire, Dermatologie 1600, Ed. Elsevier, Paris, 2000 : 1-20.

Boney C.M., MacDonald T.P., Jones J.B., Abnormal function and thromboxane release from platelets of dogs with cyclic hematopoiesis, Exp. Hematol, 1985, 13(6) : 586-590.

Bordeau W., Les dépigmentations nasales, *L'Action Vétérinaire*, 1997, 1394 : 27-32.

Bordeau W., La dermatologie des carnivores domestiques : dermatologie pédiatrique, *La Dépêche*, 1999, 63 : 19-21.

Bordeau W., Dermatologie : Yorkshire, *Prat Med Chir Anim Comp*, 2001, 36 : 276-278.

Bourdeau P., Peau et fourrure du chat, Séminaire ENVA, 1992 : 3.

Bourdeau P., Les dermatoses à prédisposition raciale chez les carnivores domestiques. In *Encyclopédie vétérinaire, Dermatologie 2400*, Ed. Elsevier, Paris, 1997 : 1-27.

Briggs O.M., Lentiginosis profusa in a pug : three cases reports, *J.Small. Anim. Pract.*, 1985, 26 : 675-680.

Brignac M.M., Foil C., Al-Bagdadi F.A.K., Kreeger J., Microscopy of Colour Mutant Alopecia. In *Advances in Veterinary Dermatology*, Von Tschärner C., Halliwell R.E.W., Ed. Baillière Tindall, Londres, 1989, volume 1 : 448.

Brisson A., De quelle couleur seront mes chatons ? *Abrégé de génétique de la robe*, Ed. Le Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 1989 : 104p.

Brooks M., Sargan D.R., Genetic Aspects of Disease in Dogs. In *The Genetics of the Dog*, Ruvinsky A., Sampson J., Ed. CABI Publishing, Oxon, 2001 : 205.

Carlotti D.N., Canine Hereditary Black Hair Follicular Dysplasia and Color Mutant Alopecia : clinical and histopathological aspects. In *Advances in Veterinary Dermatology*, Von Tschärner C., Halliwell R.E.W., Ed. Baillière Tindall, Londres, 1989 volume 1: 43-46.

Cesarini J.P., Hyper et hypopigmentations transitoires chez les mammifères, 42ème Séminaire « Peau et Pelage », Société Francophone de Cynotechnie, Artigues-Pres-Bordeaux, 1995 : 234-241.

Chailley C., Heripert D., Prélard P., Dermatologie raciale canine, *L'Action Vétérinaire*, 1999, 1490 : 18.

Cloet-Chabre B., Troubles hématologiques et races, CNVSPA, Paris, 2002 : 248.

Colgan S.P., Hull Thrall M.A., Gasper P.W., Platelet aggregation and ATP secretion in whole blood of normal cats and cats homozygous and heterozygous for Chediak-Higashi syndrome, *Blood Cells*, 1989, 15(3) : 585-595.

Colgan S.P., Blancquaert A.M., Thrall M.A., Bruyninckx W.J., Defective in vitro mobility of polymorphonuclear leukocytes of homozygote and heterozygote Chediak-Higashi cats, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1992 a, 31(3-4) : 205-227.

Colgan S.P., Gasper P.W., Thrall M.A., Boone T.C., Blancquaert A.M., Bruyninckx W.J., Neutrophil function in normal and Chediak-Higashi syndrome cats following administration of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor, *Exp. Hematol.*, 1992 b, 20(10) : 1229-1234.

Collier L.L., King E.J., Prieur D.J., Aberrant melanosome development in the retinal pigmented epithelium of cats with Chediak-Higashi syndrome, *Exp. Eye Res.*, 1985, 41(3) : 305-311.

Collins B.K., Moore C.P., Diseases and surgery of the canine anterior uvea. In *Veterinary Ophthalmology*, Gelatt K.N., Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphie, 1999 : 774-775.

Cowles B.E., Meyers K.M., Wardrop K.J., Menard M., Sylvester D., Prolonged bleeding time of Chediak-Kigashi cats corrected by platelet transfusion, *Thromb. Haemost.*, 1992, 67(6) : 708-712.

De Graciansky P., *Dermatologie, Syphilis*, Ed. Flammarion Médecine, Paris, 1972 : 5-14.

Denis B., *Génétique et sélection chez le chien*, Ed. PMCAC, Paris, SSNOF, Nantes, 1996 : 232p.

Doering G.G., Jensen H.E., *Clinical Dermatology of Small Animals*, Ed. The C.V. Mosby Company, Saint-Louis, 1973 : 211p.

Echols M.J., Akita, in *Medical and Genetic Aspects of Purebred Dogs*, Clark R.D., Stainer J.R., Ed. Forum Publications, Inc., Fairway, 1994 : 29.

Fabries L., *Syndrome VKH chez le chien : deux cas cliniques*, *Part Med Chir Anim Comp*, 1984, 19 : 393-397.

Fargeras J., *Physiologie de la peau et du pelage*, 42ème séminaire « Peau et Pelage », Société Francophone de Cynotechnie, Artigues-Pres-Bordeaux, 1995 : 49-70.

Frezal J., *Maladies héréditaires du métabolisme*, in *Génétique, maladies du métabolisme, embryopathies*, Frezal J., Feingold J., Tuchmann-Duplessis H., Ed. Flammarion Médecine, Paris, 1971 : 97-98.

Giebel L.B., Tripathi R.K., King R.A., Spritz R.A., A tyrosinase gene missense mutation in temperature-sensitive type I oculocutaneous albinism. A human homologue to the Siamese cat and the Himalayan mouse, *J. Clin. Invest.*, 1991, 87(3) : 1119-1122.

Giller C., Rademacher M., Rottweilers. In *Medical and Genetic Aspects of Purebred Dogs*, Clark R.D., Stainer J.R., Ed. Forum Publications, Inc., Fairway, 1994 : 447-453.

Grant D.I., *Skin Diseases in the Dog and Cat*, 2d edition, Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991 : 152-156.

Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J., Veterinary Dermatopathology, Ed. Mosby Year Book, Saint-Louis, 1992 : 520p.

Guaguère E., Troubles de la pigmentation mélanique en dermatologie des carnivores, Séminaire « Peau et pelage », Société Française de Cynotechnie, ENVA, 1986 : 266p.

Guaguère E., Les rétinoides de synthèse en dermatologie des carnivores, Part Med Chir Anim Comp, 1990, 25 : 419-427.

Guaguère E., Aspects histopathologiques et ultrastructuraux de l'alopecie des robes diluées : A propos d'un cas chez un Doberman Pinscher Bleu, Prat Med Chir Anim Comp, 1991, 6 : 537-545.

Guaguère E., Alopecie des robes diluées et dysplasies folliculaires des poils noirs, Point Vet, 1996, 28 : 158-160.

Guaguère E., Alhadari Z., Pigmentary Disturbances. In Advances in Veterinary Dermatology, Von Tscherner C., Halliwell R.E.W., Ed. Baillière Tindall, Londres, 1989 volume 1: 395-398.

Guaguère E., Degorce-Rubiales F., Atrophies et dystrophies folliculaires, CNVSPA, Paris, 2002 : 194-195.

Guaguère E., Alhadari Z., Ortonne J.P., Troubles de la pigmentation mélanique en dermatologie des carnivores : éléments de physiopathologie, Point Vet, 1985, 17 : 549-557.

Guaguère E., Alhadari Z., Ortonne J.P., Hypomélanoses et amélanoses, Point Vet, 1986 a, 18 : 5-13.

Guaguère E., Alhadari Z., Magnol J.P., Devauchelle P., Guérin P., Ortonne J.P., Troubles de la pigmentation mélanique en dermatologie des carnivores : hypermélanoses, Point Vet, 1986 b, 18 : 699-705.

Guaguère E., Alhadari Z., Fontaine J., Génodermatoses. In Guide pratique de Dermatologie Féline, Guaguère E., Prélaud P., Ed. Mérial, Lyon, 1999 : 16.4-16.6.

Guaguère E., Muller A., Cauzinille L., Dermatologie : Braque Allemand, Prat Med Chir Anim Comp, 2001, 36 : 243.

Guaguère-Lucas J., Guaguère E., Laforge H., Mialot M., Pseudosyndrome de Vogt-Koyanagi, Prat Med Chir Anim Comp, 1992, 27 : 41-47.

Hammond W.P., Dale D.C., Cyclic hematopoiesis : effects of lithium on colony-forming cells and colony-stimulating activity in grey collie dogs, Blood, 1982, 59(1) : 179-184.

Hammond W.P., Boone T.C., Donahue R.E., Souza L.M., Dale D.C., A comparison of treatment of canine cyclic hematopoiesis with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), G-CSF interleukin 3, and canine G-CSF, Blood, 1990, 76(3) : 523-532.

Hammond W.P., Rodger E.R., Dale D.C., Lithium augments GM-CSA generation in canine cyclic hematopoiesis, *Blood*, 1987, 69(1) : 117-123.

Harvey R.G., MacKeever P.J., *Manuel de Dermatologie Canine et Féline*, Ed. Masson, Paris, 1998 : 153-160.

Kwochka K.W., Primary Keratinisation Disorders of Dogs. In *Curent Veterinary Dermatology*, Griffin C.E., Kwochka K.W., MacDonald J.M., Ed. Mosby Year Book, Saint-Louis, 1993 : 183-185.

Laffort-Dassot C., Beco L., Carlotti D.N., Follicular dysplasia in five Weimaraners, *Vet Derm*, 2002, 13 : 253-259.

Langman J., *Embryologie médicale*, Ed. Masson, Paris, 1976 : 339.

Laruelle C., Particularités raciales en dermatologie féline, *Prat Med Chir Anim Comp*, 2001, 36 : 197-205.

Lefèvre A., *La robe du cheval : nomenclature et déterminisme génétique*, Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, Université Paul Sabatier, 1989 : 12-16.

Little C.C., *The inheritance of coat colour in dogs*, Ed. Howell Book House, New-York, 1957 : 194p.

Lothrop C.D., Coulson P.A., Nolan H.L., Cole B., Jones J.B., Sanders W.L., Cyclic hormonogenesis in gray collie dogs : interacionc of hematopoietic and endocrine systems, *Endocrinology*, 1987, 120(3) : 1027-1032.

MacDonald J.M., Pigment Disorders. In *Curent Veterinary Dermatology*, Griffin C.E., Kwochka K.W., MacDonald J.M., Ed. Mosby Year Book, Saint-Louis, 1993 : 217-244.

Madewell B.R., Ihrke P.J., Griffey S.M., Multiple skin tumors in a Doberman Pinscher with colour dilution alopecia, *Vet Derm*, 1997, 8 : 59-62.

Medleau L., Hnilica K.A., *Small Animal Dermatology*, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphie, 2001 : 146-147.

Metallinos D.L., Bowling A.T., Rine J.A., A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome (LWFS) : an equine version of Hirschsprung Disease, *Mammalian Genome*, 1998, 9 : 426-431.

Meyers K.M., Chediak-Higashi Syndrome. In *Veterinary Hematology*, Feldman B., Zinkl J.G., Jain N.C., , Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphie, 2000, 5th edition : 971-975.

Meynadier J., *Précis de physiologie cutanée*, Editions de la Porte Vente, Paris, 1980.

Miaux N., *Les affections cutanées héréditaires et à prédisposition raciale chez le chien*, thèse de doctorat vétérinaire, Maisons-Alfort, Faculté de médecine de Créteil, 1993 : 169p.

Miller W.H., Colour dilution alopecia in Doberman Pinscher with blue or fawn coat colour. A study of incidence and histopathology of the disorder, *Adv. Vet. Dermatol.*, 1990, 1 : 113-122.

Miller W.H., Alopecia associated with coat colour dilution in two yorkshires terriers, one Saluki and one mixed breed dog, *J. Am. Anim. Hosp; Assoc.*, 27, 1991 : 39-43.

Miller W.H., Scott D.W, Follicular Dysplasia of the Portuguese Water Dog, *Vet Derm* 1995, 6 : 67-73.

Mishu L., callahan G., Allebban Z., Maddux J.M., Boone T.C., Souza L.M., Lothrop C.D., Effects of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor on white blood cell production in clinically normal and neutropenic dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, 200(12) : 1957-1964.

Monteiro-Riviere N.A., Integument. In *Veterinary Histology*, Dellmann H.D., Eurel I., Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 5th edition, 1998 : 303-324.

Moriello K., Pigmentary Disorders. In *Handbook of Small Animal Dermatology*, Moriello K., Mason I.S., Ed. Pergamon, Trowbridge, 1995 : 91, 119-126.

Muller A., Prédipositions raciales en dermatologie féline, *CNVSPA*, Paris, 2002 : 179-180.

Muller A., Guaguère E., *Dermatologie : Braque de Weimar*, *Prat Med Chir Anim Comp*, 2001 a, 36 : 257-261.

Muller A., Guaguère E., *Dermatologie : Dobermann*, *Prat Med Chir Anim Comp*, 2001 b, 36 : 235-238.

Muller G.H., Kirk R.W, *Dermatologie des petits Animaux*, Ed. Vigot Frères, Paris, 1975 : 552p.

Nash S., Paulsen D., Generalised lentigines in a silver cat, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, 196(9) : 1500.

Naughton G.K., Mahaffey M., Antibodies to surface antigens of pigmented cells in animals with vitiligo, *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 1986, 181 : 423-426.

Nesbitt G.H., Canine Keratinization Disorders. In *Canine and Feline Dermatology*, Ed. Veterinary Learning System, Trenton, 1998 : 266-268.

Niemeyer G.P., Lothrop C.D., Cyclic Hematopoiesis. In *Veterinary Hematology*, Feldman B., Zinkl J.G., Jain N.C., , Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphie, 2000, 5th edition : 960-963.

Noli C., Structure et fonctions de la peau et du pelage. In *Guide pratique de Dermatologie Féline*, Guaguère E., Prélaud P., Ed. Merial, Lyon, 1999 : 1.1-1.10.

O'Brien J.S., Hanson G.K., Chow-Chow. In *Medical and Genetic Aspects of Purebred Dogs*, Clark R.D., Stainer J.R., Ed. Forum Publications, Inc., Fairway, 1994 : 181.

Osborne W.R., Hammond W.P., Dale D.C., Canine cyclic hematopoiesis is associated with abnormal purine and pyrimidine metabolism, *J. Clin. Invest.*, 1983, 71(5) : 1348-1355.

Paterson Sue, *Skin Diseases of the Cat*, Ed. Blackwell Science, Oxford, 2000 : 270p.

Prieur D.J., Blue Doberman syndrome of dogs : a deleterious macrosomal trait, *Fed. Proc.*, 1984, 43 : 603.

Prélaud P., Diagnostic différentiel des dépigmentations acquises de la truffe chez le chien, *L'Action Vétérinaire*, 1995, 1339 : 33-35.

Prélaud P., Dermatoses faciales du chat. In *Encyclopédie Vétérinaire, Dermatologie 3250*, Ed. Elsevier, Paris, 1996 : 2.

Queinnec B., Génétique de la robe. In *Génétique et élevage canin*, Société Francophone de Cynotechnie, ENVT, 1988 : 10-43.

Robinson R., *Genetics for Dog Breeders*, 2d edition, Ed. Butterworth Heinemann, Oxford, 1990 : 280p.

Robinson R., *Genetics for Cat Breeders*, 3rd edition, Ed. Pergamon Press, Oxford, 1991 : 110-129.

Roperto F., Cerundolo R., Restucci B., Vincensi M.R., De Caprariis D., De Vico G., Maiolino P., Colour Dilution in Ten Yorkshire Terriers, *Vet Derm*, 1995, 6 : 171-177.

Rosychuk R.A.W, *Dermatology*, Ed. Post Graduate Foundation in Veterinary Science, Sydney, 1998 : 206-207.

Sautet J., Formation de la peau, du pigment, et du pelage chez le chien, 42ème séminaire Peau et Pelage, Société Francophone de Cynotechnie, Artigues-Pres-Bordeaux, 1995 : 13-23.

Scarff D.H., Disorders of Pigmentation. In *Manual of Small Animal Dermatology*, Locke P.H., Ed. British Small Animal Veterinary Association, Kingsley House, 1993 : 83-89.

Scott D.W., Miller W.H, Griffin C.E., *Small Animal Dermatology*, 6th edition, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphie, 2001 : 1528p.

Scott D.W., Rahdolph J.F., Vitiligo in two english Sheepdog Littermates and a Dachshund with juvenile onset of diabete mellitus, *Comp.Anim.Pract.*, 1989, 19 : 18-22.

Selmanowitz V.J., Kramer K.M., Orentreich N., Canine Hereditary Black Hair Follicular Dysplasia, *Journal of heredity*, 1972, 63 : 43-44.

Smith H.A., Jones T.C., Hunt R.D., *Veterinary Pathology*, 4th edition, Lea and Febiger, Philadelphie, 1972 : 1035-1036.

Sponenberg D.P., Rothschild M.F., Genetics of Coat Colour and Hair Texture, in The Genetics of the Dog, Ruvinsky A., Sampson J., Ed. CABI publishing, Oxon, 2001 : 61-85.

Strain G.M., Aetiology, prevalence and diagnosis of deafness in dogs and cats, British Veterinary Journal, 1996, 152 : 17-36.

Tachibana M., Sound needs melanocytes to be heard, Pigment cell research, 1999, 12 : 344-354.

Valli V.E.O., Parry B.W., The Hematopoietic System. In Pathology of Domestic Animals, Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N., Ed. Academic Press, Inc., San Diego, 1993, 4th edition, vol 3: 105-107.

Vitale C.B., Ihrke P.J., Olivry T., Stannard A.A., Case report Feline urticaria pigmentosa in three related Sphinx cats, Vet Derm, 1996, 7 : 227-233.

Walker J., Doberman Pinscher. In Medical and Genetic Aspects of Purebred Dogs, Clark R.D., Stainer J.R., Ed. Forum Publications, Inc., Fairway, 1994 : 217-218.

Wood J.L.N., Lakhani K.H., Prevalence and prevention of deafness in the dalmatian, Veterinary Journal, 1997, 154 : 121-133.

Yager I.A., Scott D.W., Disorders of Pigmentation, in Pathology of Domestic Animals, Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N., Ed. Academic Press, Inc., San Diego, 1993, 4th edition, vol 1 : 575-579.

DECOUT Maxime

**LES GENODERMAOSES RESPONSABLES DE TROUBLES DE
LA PIGMENTATION CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES**

Thèse Vétérinaire : Lyon, (26/05/2003)

RESUME : La pigmentation cutanée repose sur une cellule fondamentale : le mélanocyte où se déroule la mélanogenèse. Cette biosynthèse de pigments est soumise à un ensemble complexe de régulations à différents niveaux : hormonal, cellulaire, subcellulaire et génétique. Les mutations génétiques responsables de troubles de la pigmentation peuvent affecter la mélanogenèse à n'importe quel niveau et engendrer différentes pathologies.

Les génodermatoses pigmentaires sont des maladies à symptômes cutanés présentant une origine génétique. Elles sont divisées en trois grands groupes : les génodermatoses responsables d'hypopigmentations, les dysplasies folliculaires avec anomalie majeure de répartition des pigments mélaniques et les génodermatoses responsables d'hyperpigmentations.

MOTS CLES :

Mélanine
Pigmentation
Génodermatose
Vitiligo

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur MORIN
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur GRAIN
2ème Assesseur :	Madame LAMBERT, Maître de Conférences

DATE DE SOUTENANCE :

26 Mai 2003

ADRESSE DE L'AUTEUR :

68, ch. Bonetère
38410 Uriage