

Année 2014

**LES HORMONES SEXUELLES ET LA PEAU :
QUESTIONNAIRE À L'INTENTION DES
VÉTÉRINAIRES PRATICIENS**

MISE A JOUR BIBLIOGRAPHIQUE ET SYNTHÈSE

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Fanny SPARZA

Née le 11 août 1988 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Mme Geneviève MARIGNAC

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : M. Alain FONTBONNE

Maître de conférences à l'ENVA

Invité : Mme Christelle NAVARRO

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGÈRE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard,

CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques

DÉPARTEMENT D'ÉLEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES ÉQUIDÉS ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences – Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>UNITÉ DE CARDIOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier <p>UNITÉ DE CLINIQUE EQUINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme DUMAS Isabelle, Maître de conférences contractuel - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - M. LECHARTIER Antoine, Maître de conférences contractuel - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel <p>UNITÉ D'IMAGERIE MEDICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier <p>UNITÉ DE MEDECINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel - M. BLOT Stéphane, Professeur* - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences <p>UNITÉ DE MÉDECINE DE L'ÉLEVAGE ET DU SPORT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel 	<p>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PARAGON Bernard, Professeur <p>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences <p>UNITÉ DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BENSIGNOR Emmanuel, Professeur contractuel - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - M. CHERMETTE René, Professeur * - M. GUILLOT Jacques, Professeur - Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences <p>UNITÉ DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* - M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel - Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacant
---	---

DÉPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>UNITÉ D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur - Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences <p>UNITÉ DES MALADIES CONTAGIEUSES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XU AN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel <p>UNITÉ DE PATHOLOGIE MÉDICALE DU BÉTAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur 	<p>UNITÉ DE REPRODUCTION ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. REMY Dominique, Maître de conférences* <p>UNITÉ DE ZOOTECHNIE, ÉCONOMIE RURALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ARNE Pascal, Maître de conférences* - M. BOSSE Philippe, Professeur - M. COURREAU Jean-François, Professeur - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur
--	--

DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>UNITÉ D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : ANGLAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié <p>UNITÉ DE BIOCHIMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : BIostatISTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : ÉDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié <p>DISCIPLINE : ÉTHOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences <p>UNITÉ DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE ET MOLÉCULAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur* 	<p>UNITÉ D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel <p>UNITÉ DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* <p>UNITÉ DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* <p>UNITÉ DE PHYSIOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme COMBRISSON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Maître de conférences* <p>UNITÉ DE VIROLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ELOIT Marc, Professeur - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *
---	---

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury,

Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

À Madame Geneviève Marignac,

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour ses conseils durant la réalisation de ce travail et pour son aide dans l'élaboration du questionnaire,
Sincères remerciements.

À Monsieur Alain Fontbonne,

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Qui a accepté de faire partie du jury de notre thèse, et pour ses précieux conseils concernant l'élaboration du questionnaire,
Sincères remerciements.

À Madame Christelle Navarro,

Docteur Vétérinaire du groupe Virbac,
À l'origine de ce sujet de thèse,
Pour son aide concernant l'élaboration du questionnaire,
Sincères remerciements.

À Madame Virginie Picquerel,

Responsable de la formation continue à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour son aide précieuse concernant la diffusion du questionnaire,
Sincères remerciements.

À Monsieur Loïc Desquilbet,

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour son aide concernant l'élaboration du questionnaire et l'analyse statistique des données,
Sincères remerciements.

A tous les confrères qui ont accepté de répondre au questionnaire, et qui m'ont parfois même prodigué des conseils concernant l'interprétation de celui-ci,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
GLOSSAIRE	8
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE : Dermatoses associées aux hormones sexuelles chez le chien. Mise à jour bibliographique.	11
I. Données récentes concernant les effets des hormones sexuelles sur la peau et le cycle pileux.....	13
A. Le cycle pileux	13
1. Les phases du cycle pileux : anagène, catagène et télogène	13
2. Deux nouvelles phases du cycle pileux, récemment introduites	15
3. Cycle pileux et alopecie	17
B. Les effets des hormones sexuelles sur la peau et le cycle pileux.....	18
1. Les œstrogènes	18
a. Dans l'espèce humaine	18
(1) Les récepteurs	18
(2) Les effets sur le cycle pileux.....	18
(3) Les effets sur la qualité de la peau chez la femme ménopausée	19
b. Chez le chien.....	20
2. Les androgènes	20
a. Dans l'espèce humaine	20
(1) La croissance pileux dépendant des androgènes.....	20
(2) Des paradoxes dans les effets des androgènes sur la croissance pileux	21
(3) Le mode d'action des androgènes sur le follicule pileux.....	22
(4) L'alopecie androgénétique	22
(5) L'hirsutisme	25
(6) Le syndrome d'insensibilité aux androgènes	25
b. Chez le chien.....	26
(1) Les récepteurs aux androgènes	26
(2) Les effets des androgènes sur la peau	26
3. La progestérone	26
a. Dans l'espèce humaine	26
b. Chez le chien.....	26
II. Les endocrinopathies sexuelles à expression cutanée	27
A. Le syndrome de féminisation du mâle	28

1.	Étiologie	28
2.	Pathogénie	28
a.	Tumeurs testiculaires des cellules de Sertoli	29
b.	Tumeurs testiculaires des cellules des tubes séminifères	29
c.	Tumeurs testiculaires des cellules de Leydig	29
3.	Symptômes	29
a.	Symptômes cutanés.....	29
b.	Symptômes généraux.....	30
4.	Diagnostic.....	30
a.	Recherche de tumeurs testiculaires.....	30
b.	Bilan hormonal et frottis préputial.....	30
c.	Évaluation de l'aplasie médullaire.....	31
d.	Évaluation des complications infectieuses et fongiques	31
e.	Biopsies cutanées	31
5.	Traitement	31
6.	Pronostic	31
B.	L'hyperœstrogénisme chez la femelle.....	32
1.	Étiopathogénie.....	32
2.	Symptômes	32
a.	Symptômes cutanés.....	32
b.	Symptômes généraux.....	33
3.	Diagnostic.....	33
a.	Recherche de tumeurs ou de kystes ovariens.....	33
b.	Mesure des hormones sexuelles.....	33
c.	Numération-formule sanguine	33
d.	Recherche des complications infectieuses	33
e.	Biopsies cutanées	33
4.	Traitement	34
5.	Pronostic	34
C.	L'hyperandrogénisme.....	34
1.	Étiologie	34
2.	Pathogénie	35
3.	Symptômes	35
a.	Symptômes cutanés.....	35
b.	Symptômes généraux.....	35
4.	Diagnostic.....	35
a.	Recherche de tumeurs testiculaires.....	35

b.	Mesure de la testostéronémie	35
5.	Traitement	36
D.	L'hyperprogestéronisme	36
III.	Les dermatoses d'apparence endocrine attribuables aux hormones sexuelles	36
A.	L'alopécie X	36
1.	Étiopathogénie	37
a.	Hypothèse d'une hyperplasie surrénalienne	37
b.	Hypothèse d'un déficit partiel en hormone de croissance	38
c.	Hypothèse d'une variante bénigne de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire	39
d.	Hypothèse d'un blocage du cycle folliculaire	39
2.	Symptômes	39
3.	Diagnostic	40
a.	Biopsies cutanées	40
b.	Mesure des hormones sexuelles	41
c.	Critères de Cerundolo et Lloyd	41
4.	Traitement	41
a.	Stérilisation	41
b.	Mélatonine	41
c.	Trilostane	42
d.	Mítotane	42
e.	Acétate d'osatéronne	43
f.	Autres traitements	43
5.	Pronostic	44
B.	L'alopécie récurrente (ou saisonnière) des flancs	44
1.	Étiopathogénie	44
2.	Symptômes	45
3.	Diagnostic	46
4.	Traitement	46
5.	Pronostic	47
IV.	Une entité récemment décrite : le « puppy coat »	47
A.	Étiopathogénie	48
B.	Symptômes	49
C.	Examens complémentaires	49
D.	Traitement	49
1.	Œstrogènes	49
2.	Analogues de la GnRH	49

DEUXIÈME PARTIE : Questionnaire à l'intention des vétérinaires praticiens.....	51
I. Matériel et méthodes	53
A. Les vétérinaires sondés.....	53
B. Élaboration du questionnaire.....	53
C. Diffusion du questionnaire	55
II. Résultats et discussion.....	56
A. Les modifications du pelage après la stérilisation.....	56
1. Chez le chien mâle	56
2. Chez la chienne	59
3. Comparaison entre les deux sexes	62
B. Les modifications du pelage et de la peau associées au cycle sexuel chez la chienne ..	63
C. Les modifications du pelage et de la peau associées à l'administration d'œstrogènes .	65
D. Les modifications du pelage et de la peau associées à l'administration de composés non œstrogéniques (progestagènes, anti-androgènes, corticoïdes retard...).....	66
E. Les modifications du pelage associées à l'administration d'analogues de la GnRH	69
F. Les modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique	70
1. Chez le chien mâle	70
2. Chez la chienne	73
3. Comparaison entre les deux sexes	75
G. Les modifications du pelage et de la peau améliorés par la stérilisation.....	75
H. Les transmissions à la descendance des modifications du pelage associées aux hormones sexuelles.....	78
I. Discussion concernant les vétérinaires sondés	78
J. Discussion concernant l'élaboration du questionnaire	78
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXE :	97
Questionnaire sur les modifications du pelage et de la peau associées aux hormones sexuelles..	97

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Schéma du follicule pileux en phase anagène (sous-stade IIIc).....	13
Figure 2 : Schéma du follicule pileux en phase catagène (sous-stade VI)	14
Figure 3 : Les phases du cycle pileux	15
Figure 4 : Les deux chemins possibles du cycle pileux après la phase télogène	16
Tableau 1 : Principales modifications du pelage et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens mâles ayant présenté des modifications du pelage suite à la stérilisation	57
Tableau 2 : Moment de la stérilisation pour les chiens mâles ayant subi des modifications du pelage suite à la stérilisation.....	57
Tableau 3 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage après stérilisation chez le chien mâle, et principales évolutions rapportées sans traitement	58
Tableau 4 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées après la stérilisation chez le chien mâle	59
Tableau 5 : Principales modifications du pelage et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage suite à la stérilisation ...	60
Tableau 6 : Moment de la stérilisation pour les chiennes ayant subi des modifications du pelage suite à la stérilisation.....	61
Tableau 7 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage après stérilisation chez la chienne, et principales évolutions sans traitement.....	61
Tableau 8 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées après la stérilisation chez la chienne	62
Tableau 9 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage lors des chaleurs	63
Tableau 10 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage lors des chaleurs chez la chienne, et principales évolutions sans traitement.....	64
Tableau 11 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées chez la chienne lors des chaleurs.....	64
Tableau 12 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications du pelage suite à l'administration d'œstrogènes	65
Tableau 13 : Résolution des symptômes à l'arrêt d'administration des œstrogènes.....	66
Tableau 14 : Spécialités administrées et associées aux modifications du pelage et de la peau observées, et races correspondantes	66
Tableau 15 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications du pelage suite à l'administration de composés hormonaux non œstrogéniques	67
Tableau 16 : Résolution des symptômes à l'arrêt d'administration des composés hormonaux non œstrogéniques	68
Tableau 17 : Spécialités administrées et associées aux modifications du pelage et de la peau observées, races et modifications du pelage correspondantes	69
Tableau 18 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens mâles ayant présenté des modifications du pelage associées à une affection gonadique	71

Tableau 19 : Observation de rechutes lors de modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique chez le chien mâle	72
Tableau 20 : Types de tumeurs rapportées lors de modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique chez le chien mâle	72
Tableau 21 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées suite à une affection gonadique chez le chien mâle	73
Tableau 22 : Principales modifications du pelage et de la peau, et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage suite à une affection gonadique	74
Tableau 23 : Résultats des bilans hormonaux réalisés lors d'affections gonadiques	74
Tableau 24 : Types d'affections gonadiques observées lors de modifications du pelage chez la chienne.....	75
Tableau 25 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées suite à une affection gonadique chez la chienne	75
Tableau 26 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications améliorées par la stérilisation.....	76
Tableau 27 : Observation de rechutes lors de modifications du pelage et de la peau améliorées par la stérilisation.....	77
Tableau 28 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été améliorées par la stérilisation	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotrophic hormone

AR : Androgen receptor

CAH : Congenital Adrenal Hyperplasia

ER : Estrogen receptor

ERR : Estrogen-related receptor

FSH : Follicle stimulating hormone

GH : Growth hormone

GnRH : Gonadotropin releasing hormone

IGF : Insulin-like growth factor

LH : Luteinizing hormone

MSH : Melanocyte stimulating hormone

PR : Progesterone receptor

RCCU : Rapport cortisol libre sur créatine urinaire

TGF : Transforming growth factor

GLOSSAIRE

Atrophie épidermique : Diminution de l'épaisseur de la couche non cornée de l'épiderme par diminution de la taille ou du nombre des cellules.

Atrophie folliculaire : Involution progressive avec rétraction voire miniaturisation du follicule pileux.

Bulge folliculaire : Amas de kératinocytes rattaché à la gaine externe, servant de point d'attache du muscle arrecteur pileux.

Dystrophie folliculaire : Anomalie acquise de la croissance, du développement folliculaire.

Hyperkératose épidermique : Augmentation de l'épaisseur de la couche cornée de l'épiderme, se traduisant macroscopiquement par des squames résultant de l'élimination accrue de matériel corné.

Hyperkératose orthokératosique : Trouble de la kératinisation caractérisé par l'absence de structures nucléaires dans les cellules de la couche cornée de l'épiderme, avec augmentation de taille de la couche cornée. Il en résulte la formation de squames.

Kératinisation trichilemmale : La gaine épithéliale externe produit une kératine compacte, éosinophile et feuilletée. En phase anagène, elle est observée au-dessus de l'abouchement de la glande sébacée et de la zone de désintégration de la gaine épithéliale interne. A partir de la phase catagène, elle se place à la base du follicule et s'étend sur la totalité du follicule. Lors de kératinisation trichilemmale excessive, la kératine est très brillante, éosinophile et amorphe.

Poils villeux : Poils constituant le duvet, non encore stimulés par les androgènes : ils sont fins, courts et non pigmentés, très peu visibles.

INTRODUCTION

Les affections cutanées constituent un des premiers motifs de consultation chez le chien. Parmi celles-ci, les dermatoses liées aux hormones sexuelles sont relativement rares, mais se caractérisent le plus souvent par une alopecie pouvant être très étendue et représentant un préjudice esthétique majeur. Les symptômes généraux souvent associés peuvent être sévères. Les signes cutanés sont en général peu spécifiques, ils consistent classiquement en une baisse insidieuse de la qualité du pelage, qui devient terne, cassant, s'emmêle, tombe au moindre frottement ou brossage pour évoluer finalement en une alopecie bilatérale et symétrique touchant principalement les flancs et le thorax, bien que la localisation puisse varier selon les entités. Une hyperpigmentation des zones alopeciques est fréquente.

Le diagnostic de ces affections est difficile, d'autant plus que certaines de ces dermatoses, comme l'alopecie X et l'alopecie récidivante des flancs, sont d'autant plus complexes à diagnostiquer et à traiter que l'étiologie de ces affections n'est pas connue actuellement. On suspecte un dysfonctionnement folliculaire dans lequel les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle sans que cela soit prouvé.

La première partie de cette thèse s'appuie sur une thèse bibliographique précédente soutenue en 2007 par le Dr Béatrice Laillet sur ce même sujet. Nous nous proposons de mettre à jour et de synthétiser les données bibliographiques actuelles concernant le rôle des hormones sexuelles dans la physiologie de la peau et la régulation du cycle pileux, et les dermatoses associées aux hormones sexuelles.

Nous présenterons donc tout d'abord les connaissances récentes concernant le cycle pileux, en nous appuyant notamment sur les données de la dermatologie humaine, et concernant les effets des hormones sexuelles sur la peau et le cycle pileux, chez l'homme et chez le chien. Cette partie n'est pas exhaustive et vise à constituer un complément par rapport à la thèse du Dr Laillet.

Nous étudierons ensuite les principales endocrinopathies sexuelles à expression cutanée dans l'espèce canine, puis les dermatoses caractérisées par une alopecie d'apparence endocrine, mais dont la pathogénie n'est pas élucidée à ce jour, et qui pourraient impliquer les hormones sexuelles. Enfin, nous nous intéresserons aux modifications du pelage liées à la stérilisation, une entité connue mais prise en compte depuis peu.

La deuxième partie consiste en l'élaboration et l'analyse des résultats d'un questionnaire destiné aux vétérinaires praticiens : les questions concernent la plupart des entités évoquées précédemment dans la partie bibliographique, et s'intéressent à l'expérience clinique des vétérinaires interrogés concernant ces dermatoses dans l'espèce canine.

PREMIÈRE PARTIE : Dermatoses associées aux
hormones sexuelles chez le chien. Mise à jour
bibliographique.

I. Données récentes concernant les effets des hormones sexuelles sur la peau et le cycle pileux

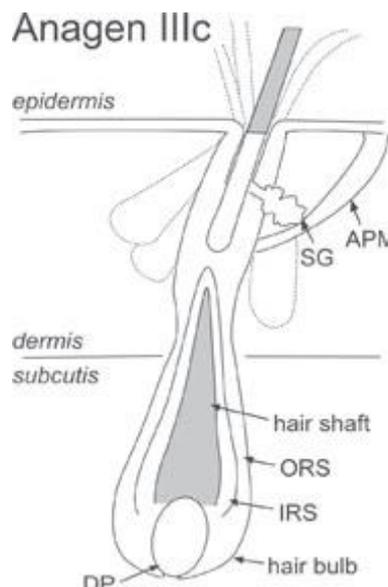
A. Le cycle pileux

1. Les phases du cycle pileux : anagène, catagène et télogène

Le cycle pileux est principalement décomposé en trois phases : il s'agit des phases anagène, catagène et télogène.

La phase anagène est la phase de croissance active du poil, pendant laquelle une tige pileuse pigmentée est générée dans le bulbe pileux, on y observe une prolifération massive de cellules épithéliales. Elle peut durer de quelques mois à quelques années, comme c'est le cas chez le Caniche (Cerundolo *et al.*, 2006). Elle peut être divisée en 6 stades : les kératinocytes prolifèrent entre la papille dermique et le poil précédent qui est toujours présent, des cellules se différencient au-dessus de la papille dermique pour former la gaine épithéliale interne qui va entourer le germe du nouveau poil en croissance, le bulbe s'enfonce de plus en plus profondément dans le derme jusqu'à atteindre sa position la plus basse dans le tissu sous-cutané, à la fin du stade anagène III (Figure 1). Les premiers granules de mélanine apparaissent à ce stade. Le poil précédent peut être encore présent, il tombe alors que la tige pileuse grandit. Elle atteint l'infundibulum en anagène V, et émerge par l'ostium en anagène VI (Müntener *et al.*, 2011).

Figure 1 : Schéma du follicule pileux en phase anagène (sous-stade IIIc)

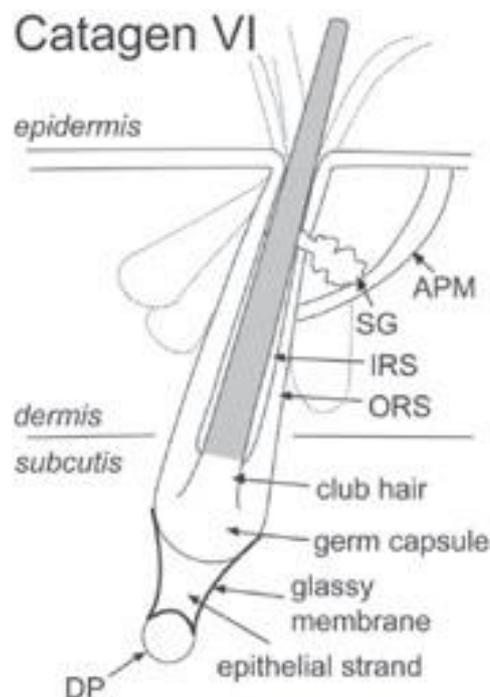


APM : muscle arrecteur du poil ; DP : papille dermique ; IRS : gaine épithéliale interne ; ORS : gaine épithéliale externe ; SG : glande sébacée ; hair shaft : tige pileuse ; hair bulb : bulbe pileux

D'après Müntener *et al.*, The canine hair cycle – a guide for the assessment of morphological and immunohistochemical criteria (2011).

La phase catagène est une phase d'involution rapide, on y observe une constriction et un raccourcissement du bulbe pileux ; le déclenchement de cette phase est imprévisible et asynchronisé chez le chien (Miller *et al.*, 2001), le processus s'amorce lorsque de nombreux kératinocytes deviennent simultanément apoptotiques. Cette phase est subdivisée en 8 stades : La production de mélanine cesse dès le stade catagène II. Le bulbe devient plus étroit et le follicule raccourcit dès le stade catagène III, jusqu'à former une forme de massue en catagène V. La papille dermique s'extrait du bulbe pileux et une bande de cellules épithéliales se forme entre la papille et le germe du nouveau poil en catagène IV (Figure 2). On y trouve de nombreuses cellules apoptotiques. Le follicule continue à raccourcir, en catagène VIII, le poil précédent et le germe du nouveau poil sont tous deux contenus dans le derme (Müntener *et al.*, 2011).

Figure 2 : Schéma du follicule pileux en phase catagène (sous-stade VI)



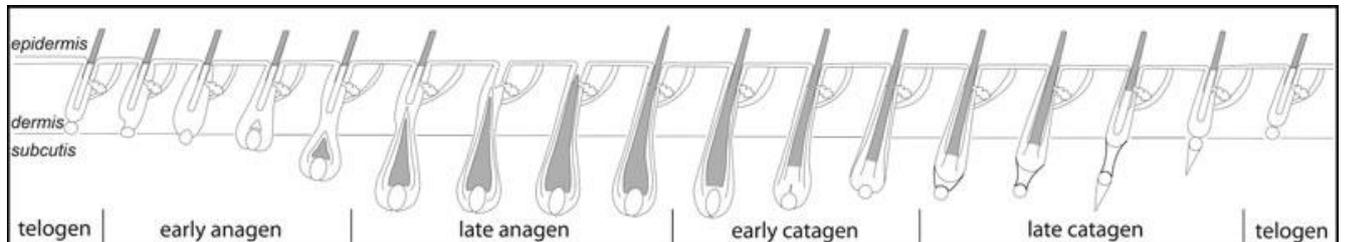
APM : muscle arrecteur du poil ; DP : papille dermique ; IRS : gaine épithéliale interne ; ORS : gaine épithéliale externe ; SG : glande sébacée ; club hair : poil en forme de massue ; epithelial strand : bande de cellules épithéliales

D'après Müntener *et al.* (2011)

La phase télogène dure plusieurs mois chez l'homme comme chez le chien, et correspond à la phase où la papille dermique se détache pour donner naissance à un nouveau poil, après une durée d'arrêt du cycle. Elle est classiquement décrite comme la phase de repos du cycle pileux. La partie proximale de la tige pileuse précédente apparaît dépigmentée. Il a été montré qu'il s'agit en réalité d'une phase de changements majeurs d'activité des gènes régulateurs (Lin *et al.*, 2004) ; certaines protéines régulatrices, comme le récepteur aux œstrogènes par exemple, sont très exprimées durant cette phase (Ohnemus *et al.*, 2006). Il a récemment été proposé que la phase télogène peut être divisée en deux sous-phases : pendant la première, le follicule est réfractaire aux stimuli de croissance du poil, tandis que la seconde est une phase dite « compétente » car les cellules souches du bulbe pileux deviennent très sensibles aux facteurs d'induction de la phase anagène (Plikus *et al.*, 2008). Il ne s'agit donc

pas d'une phase de quiescence comme on a pu le penser. Ainsi, après une durée variable de la phase télogène, lorsqu'une concentration seuil d'activateurs des cellules souches est atteinte, une nouvelle phase anagène commence (Paus et Foitzik, 2004). L'enchaînement des phases du cycle pileaire est présenté dans la figure 3.

Figure 3 : Les phases du cycle pileaire



D'après Müntener *et al.* (2011)

2. Deux nouvelles phases du cycle pileaire, récemment introduites

La libération et la chute du poil ont été décrites en dermatologie humaine comme constituant une phase distincte, nommée phase exogène (Milner *et al.*, 2002 ; Stenn, 2005). Selon le type de poil et l'espèce, la chute peut se produire à tout moment du cycle, mais le plus souvent en phase anagène (Stenn, 2005 ; Higgins *et al.*, 2009). Chez le chien, il a été montré que la chute de l'ancien poil se produit pendant la phase anagène IV suivante au plus tard (Milner *et al.*, 2002 ; Higgins *et al.*, 2009). Il s'agit de la phase où les signaux de libération du poil sont donnés : la perte du poil est donc plutôt considérée comme un processus actif (Stenn, 2005).

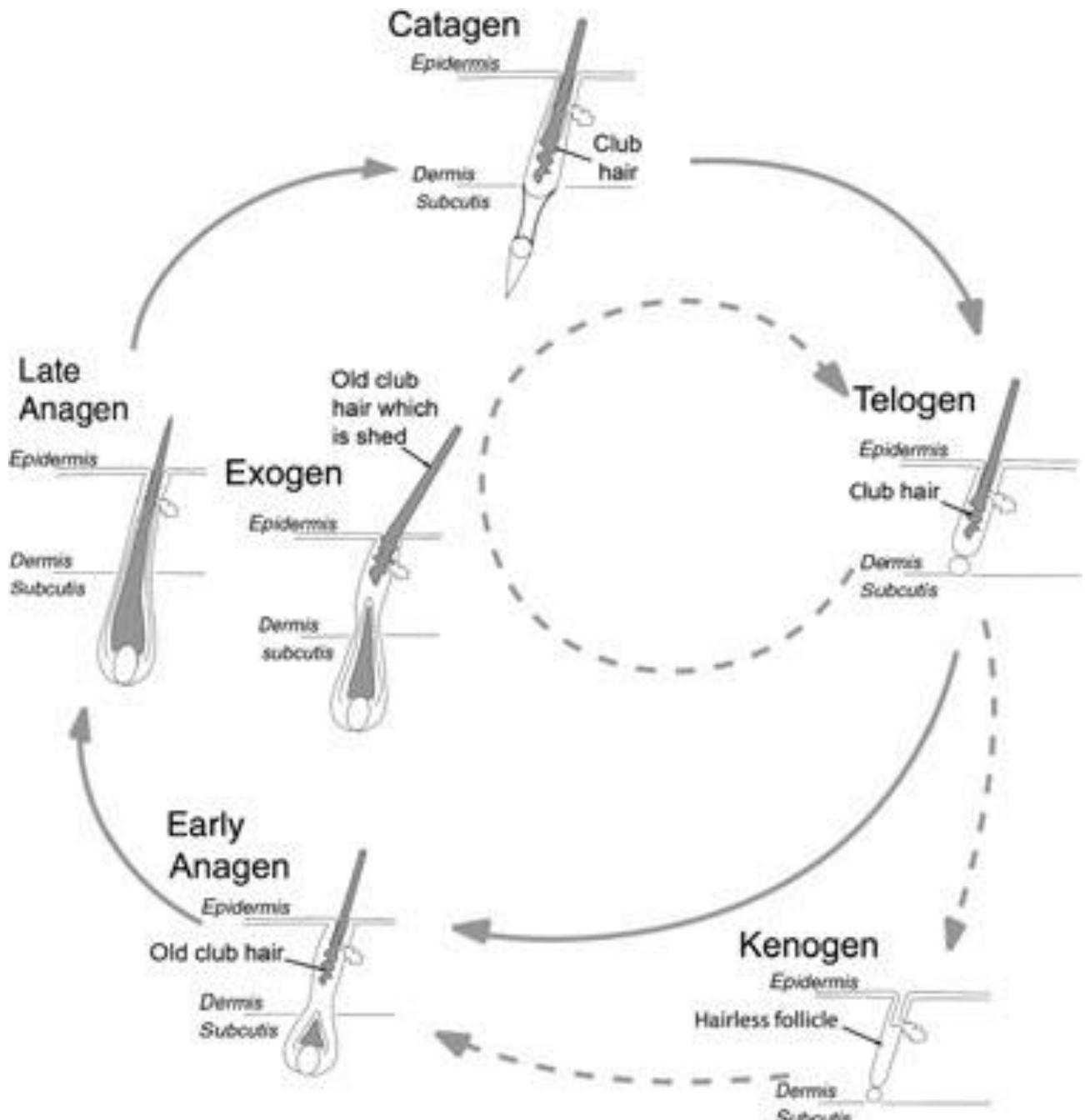
De plus, pour décrire les follicules pileux ayant perdu leur poil et restant vides un certain temps avant la prochaine phase anagène, les termes de « kénogène » et de « téloptose » ont été récemment introduits (Rebora et Guarrera, 2004). Après la phase télogène, le poil peut donc rester en phase kénogène après la chute du poil pendant une durée indéterminée, ou passer directement à la phase anagène suivante. Bien qu'on observe beaucoup de follicules kénogènes et une durée plus longue de cette phase en cas d'alopecie androgénétique chez l'homme, cette phase est considérée comme physiologique : en effet, chez l'enfant, la 5- α -réductase, impliquée dans la pathogénie de l'alopecie androgénétique, n'est pas encore activée : ils ne peuvent donc être atteints, or la phase kénogène a également été observée chez l'enfant. On pense qu'il s'agit de la réelle phase de repos du cycle pileaire (Rebora et Guarrera, 2002 et 2004). La durée et la fréquence de cette dernière varient probablement, notamment avec l'âge.

On pensait initialement que le poil tombait parce que poussé par le poil suivant, mais il existe plusieurs arguments contre cette théorie : le poil en croissance est contenu dans sa propre gaine, séparé du poil en phase télogène. De plus, plusieurs poils peuvent coexister dans le même follicule de façon normale, ou de façon pathologique lors de conditions trichostatiques (Rebora, 2004).

Il est donc à présent envisagé que le follicule pileux puisse avoir deux évolutions possibles : une évolution classique où la phase télogène coïncide avec la phase anagène d'un nouveau poil, qui remplace l'ancien lorsque celui-ci est libéré (la durée de la phase télogène permet au poil suivant de terminer sa différenciation en poil épais et pigmenté) ; ou une évolution alternative où la chute du poil, ne coïncidant pas avec une nouvelle phase anagène, laisse le follicule vide, en phase kénogène : ces deux évolutions sont présentées de façon

intégrée au cycle pileire par la figure 4. Il est envisageable que dans un groupe de follicules, un turn-over se produise de façon à ce que chaque follicule connaisse une phase de repos de durée prédéterminée (Rebora, 2004).

Figure 4 : Les deux évolutions possibles du cycle pileire après la phase télogène



Après la phase télogène, le follicule peut perdre son poil et rester en phase kénogène pour une durée indéterminée, ou passer directement à la prochaine phase anagène, l'ancien poil sera alors perdu plus tard.

Old club hair : poil en forme de massue ; hairless follicle : follicule dépourvu de poil, en phase kénogène

D'après Müntener *et al.* Canine noninflammatory alopecia : a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics (2012).

3. Cycle pileaire et alopecie

Dans une étude de 2012 réalisée par Müntener *et al.* sur 76 chiens alopeciques et 38 chiens témoins sans atteinte dermatologique, les chiens du groupe témoin ont montré 39,9% de follicules anagènes, 30.6% de follicules télogènes et kénogènes, 2,4% de follicules catagènes, et 27,2% de stades indéterminés.

Concernant les types de pelage, 7 groupes ont été considérés : les chiens au pelage court et fin, long et fin, les chiens nordiques, les chiens au pelage dru, les chiens au pelage long avec un sous-poil dense, les chiens au pelage dominé par la phase anagène comme le Caniche, et les chiens au pelage normal, comme le Labrador ou le Berger allemand, ne présentant pas les caractéristiques des autres groupes. Les chiens témoins au pelage long ou dru ont moins de follicules télogènes que les chiens témoins au pelage normal. Les chiens témoins au pelage fin et court ont davantage de follicules en anagène précoce et moins de follicules en anagène tardif que les chiens au pelage fin et long. La phase anagène tardive est en effet une phase de croissance continue. De plus, les chiens au pelage dru montrent davantage de follicules catagènes que ceux au pelage long.

Concernant les chiens alopeciques, l'examen clinique, les examens complémentaires, les résultats des biopsies ont permis de poser le diagnostic final : 21 cas d'alopecie X chez des chiens nordiques, 12 cas d'alopecie de cause inconnue chez des chiens nordiques, 13 cas d'alopecie récidivante des flancs, 3 cas d'hyperœstrogénisme, 15 cas d'hypercorticisme et 12 cas d'hypothyroïdie. Parmi les cas d'alopecie X cependant, 15 cas ont été fournis par une autre étude (Frank *et al.*, 2006).

Chez les chiens alopeciques, on observe une augmentation du pourcentage de follicules kénogènes pour un même type de pelage par rapport aux chiens sains, et une diminution des stades anagène et catagène. Il a été suggéré que l'augmentation des follicules en phase kénogène est le seul vrai indicateur d'alopecie. Les auteurs de cette étude suggèrent qu'il existe jusqu'à 20% de follicules en phase kénogène dans le pelage sain d'un chien : au-delà, on aurait une hypotrichose ou une alopecie.

Les chiens alopeciques ont également davantage de follicules présentant une kératinisation trichilemmale excessive et des anomalies de développement. Chez les chiens alopeciques au pelage long, l'atrophie folliculaire est plus fréquente. L'hyperkératose infundibulaire est également plus fréquente, ainsi que l'hyperpigmentation diffuse ou multifocale marquée.

L'atrophie folliculaire est observée principalement pour les follicules kénogènes : l'atrophie survient donc après la phase télogène ; on a donc probablement un manque de stimulus approprié et/ou une absence de la cellule souche ou germinative folliculaire appropriée. Chez les rongeurs par exemple, la croissance du follicule pileux est initiée par des cellules souches présentes au niveau du bulge folliculaire, activées par des signaux de la papille dermique (Hsu *et al.*, 2011). Chez le chien, des cellules souches folliculaires sont présentes au niveau de la gaine externe, mais leur rôle dans l'atrophie n'a pas été étudié (Kobayashi *et al.*, 2009).

Le fait qu'on observe dans cette étude de Müntener *et al.* (2012) plus de follicules kénogènes et d'atrophie folliculaire en cas d'alopecie suggère que c'est l'induction du stade anagène qui est déficiente dans les désordres du cycle pileux. Ceci peut être dû à un dysfonctionnement des signaux stimulant les cellules souches, ou des précurseurs de ces cellules. Ceci est en contradiction avec les résultats d'études antérieures, suggérant une induction prématurée ou un maintien déficient de la phase catagène dans l'alopecie X et l'alopecie récurrente des flancs (Cerundolo, 2009). Dans l'alopecie X notamment, Pascucci *et al.* (2005) rapportent en effet une apoptose massive et précoce des kératinocytes du follicule pileux.

B. Les effets des hormones sexuelles sur la peau et le cycle pileux

La papille dermique est une structure spécialisée située à la base du follicule pileux, impliquée dans l'induction du développement folliculaire et la maintenance de la croissance du poil. Les stéroïdes peuvent agir sur le follicule pileux par l'intermédiaire de cette structure.

1. Les œstrogènes

a. *Dans l'espèce humaine*

(1) Les récepteurs

Dans le cuir chevelu de l'homme, il a été montré (Thornton *et al.*, 2003a et b) qu'ER β est le récepteur aux œstrogènes prédominant. On retrouve ER β dans la gaine épithéliale externe des follicules, dans les kératinocytes, et dans les fibroblastes de la papille dermique. Par contre, ER α n'y est exprimé que dans la papille dermique. Cette distribution des récepteurs suggère donc un rôle différent, spécifique de cellule (Thornton, 2002).

En fin de phase anagène, la distribution des récepteurs est différente entre l'homme et la femme : en zone frontale et temporale du cuir chevelu, ER β est surtout exprimé dans les kératinocytes chez l'homme, et surtout dans les fibroblastes chez la femme (Conrad *et al.*, 2005).

De plus, dans les néoplasies bénignes des glandes sébacées, Kariya *et al.* (2005) ont montré qu'ER α est moins exprimé que dans celles des glandes saines. Ce pourrait être un facteur favorisant la croissance tumorale, ou une conséquence de celle-ci.

Il existe une autre famille de récepteurs exprimés dans la peau, nommés récepteurs liés aux œstrogènes (ERR), qui partagent d'importantes séquences de gènes avec les récepteurs aux œstrogènes (ER). On trouve principalement ERR α et ERR β , mais ils ne fixent pas l'œstradiol et sont considérés comme des récepteurs orphelins (Bertil *et al.*, 2008).

(2) Les effets sur le cycle pileux

Les œstrogènes sont synthétisés par les ovaires et circulent dans le sang, mais ils sont aussi synthétisés localement : ce phénomène périphérique endocrine est actuellement considéré comme jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie des tissus périphériques (Sasano *et al.*, 2008).

Il a été montré qu'à des concentrations physiologiques, l'œstradiol stimule les récepteurs ER β dans les kératinocytes, et induit leur prolifération (Verdier-Sevrain *et al.*,

2004). Lors de thérapie systémique par exemple, on observe une augmentation du taux de prolifération, une diminution de la différenciation, une phase anagène allongée et moins de follicules en phase télogène.

Des niveaux élevés d'œstrogènes pendant la grossesse sont supposés être partiellement responsables de la prolongation de la phase anagène, tandis que des niveaux très bas en période post-partum seraient en partie responsables du passage en phase télogène et donc de la perte de cheveux post-partum (Simpson *et al.*, 2004).

De plus, l'application d'œstrogènes a été proposée pour prolonger la phase anagène dans le traitement des pertes de cheveux caractérisées par une phase catagène prématurée (Ohnemus *et al.*, 2006). *In vitro* cependant, les œstrogènes inhibent l'élongation du poil et la prolongation de la phase anagène dans les follicules pileux occipitaux dans les deux sexes (Nelson *et al.*, 2003) ; mais leur effet sur les follicules pileux fronto-temporaux dépend du sexe : chez la femme, la croissance pileuse y est inhibée, tandis que chez l'homme, elle est stimulée (Conrad et Paus, 2004). Ces différences conduisent à se demander si les œstrogènes n'auraient pas des effets paradoxaux sur le cycle pileux, dépendant du site, à l'instar des androgènes. D'autres études *in vitro* menées par Nelson *et al.* (2003) et Ohnemus *et al.* (2003) sont en faveur d'un rôle inhibiteur de la croissance pileuse par les œstrogènes.

L'effet majeur de l'application d'œstrogènes sur le cuir chevelu chez l'homme, *in vivo*, semble donc globalement être d'inhiber la phase catagène et donc de favoriser la croissance pileuse.

Dans la croissance des poils pubiens et axillaires, les androgènes jouent un rôle majeur, mais les œstrogènes sont également actifs : en cas d'insuffisance ovarienne primaire chez la femme, on observe peu de poils dans ces zones, et ce problème peut être résolu par un traitement aux œstrogènes. Ils agissent alors directement au niveau du follicule pileux pour stimuler la croissance pileuse, seuls ou avec les androgènes.

(3) Les effets sur la qualité de la peau chez la femme ménopausée

Il a été rapporté qu'en interaction avec ER β , les œstrogènes jouent un rôle important dans la cicatrisation des plaies épidermiques (Campbell *et al.*, 2010), ainsi que dans la protection contre le vieillissement causé par l'exposition à la lumière (Chang *et al.*, 2010). Les œstrogènes pourraient agir en améliorant l'innervation et la ré-épithélialisation (Kanda et Watanabe, 2005).

Les œstrogènes maintiennent l'élasticité et l'épaisseur de la peau (Verdier-Sevrain *et al.*, 2006), augmentent la synthèse d'acide hyaluronique, et stimulent la vascularisation (Brincat, 2000). Les fibroblastes dermiques sont les producteurs principaux de collagène de type I, ils expriment des récepteurs aux œstrogènes. Durant la ménopause notamment, on observe une diminution importante de production d'œstrogènes et de progestérone. Il en résulte un dessèchement et un affinement de la peau, une diminution de la quantité de collagène et de l'élasticité, induisant une accentuation des rides. Un traitement à base d'œstrogènes topiques et systémiques semble augmenter la quantité de collagène dans la peau du visage, ce qui pourrait être bénéfique pour les femmes ménopausées (Patriarca *et al.*, 2007). En réalité, les œstrogènes semblent prévenir la perte de collagène chez les femmes avec des niveaux de collagène élevés, et en stimuler la synthèse chez les femmes avec des niveaux de collagène bas. Les œstrogènes sont donc prophylactiques en début de ménopause, et thérapeutiques plus tardivement (Halle et Phillips, 2005).

Les œstrogènes jouent également un rôle dans la pigmentation : en témoigne le « masque de grossesse », symétrique et de couleur irrégulière sur les zones exposées au soleil, donc principalement les joues, le front, le nez, le menton. Ce phénomène est rapporté chez

70% des femmes enceintes et 5 à 34% des femmes sous contraceptif oral (Halle et Phillips, 2005).

b. Chez le chien

Une distribution des récepteurs similaire à celle de l'homme est retrouvée chez le chien. Les œstrogènes circulants favorisent l'expression de leurs récepteurs : en effet, lorsqu'une chienne stérilisée reçoit un implant d'œstrogènes, la concentration de récepteurs dans la peau devient six fois supérieure à celle de la peau normale, comme démontré par Eigenmann *et al.* (1984). La présence d'un tel implant peut notamment induire une alopecie des flancs, de même que les autres causes d'hyperœstrogénisme, et on observe alors une augmentation des récepteurs aux œstrogènes dans les zones alopeciques. Les œstrogènes inhibent le passage en phase anagène, causant l'alopecie, stimulent les mitoses et la pigmentation de la peau, à l'origine de l'épaississement et de l'hyperpigmentation, et diminuent la taille des glandes sébacées, et donc la production de sébum (Miller *et al.*, 2001 ; Schmeitzel, 2006).

Les résultats d'une étude de Ginel *et al.* (2010) montrent que les lésions prolifératives des glandes sébacées, chez le chien, expriment moins ER α et PR (récepteur à la progestérone) que les glandes saines : cela suggère que l'expression de ce récepteur est perdue pendant la carcinogenèse, ou que la croissance de la tumeur devient moins hormono-dépendante pendant la progression de la carcinogenèse, comme cela a été décrit dans quelques tumeurs humaines (Nandi, 1995). Ce récepteur aurait donc un rôle important dans la maintenance des glandes saines : une diminution d'expression de ce récepteur influencerait ainsi le développement de tumeurs.

Cette diminution pourrait être secondaire à une modification de production d'œstrogènes ou d'androgènes. Chez la souris en effet, indépendamment du sexe, l'administration d'œstrogènes stimule l'expression d'ER α , tandis que les androgènes ont un effet inhibiteur. De plus, il a été montré qu'*in vitro*, AR (récepteur aux androgènes) et ER α s'inhibent mutuellement (Panet-Raymond *et al.*, 2000). On peut donc supposer qu'une élévation des androgènes ou une stimulation des récepteurs aux androgènes produise une hyperplasie et inhibent l'expression d'ER α dans les néoplasies des glandes sébacées chez le chien.

Ainsi, ER α pourrait avoir un effet antiprolifératif sur les glandes sébacées.

2. Les androgènes

a. Dans l'espèce humaine

(1) La croissance pilaire dépendant des androgènes

Les androgènes sont capables de stimuler les follicules des poils villeux, qui sont fins, courts et non pigmentés, presque invisibles, pour induire leur transformation en follicules plus larges et plus profonds produisant des poils plus longs, plus épais et pigmentés. Pour cela, ils altèrent de nombreux aspects de l'activité cellulaire des follicules : ils modifient le taux de division cellulaire, donc la croissance du poil, c'est-à-dire la phase anagène : les poils des cuisses par exemple, sont trois fois plus longs chez les hommes que chez les femmes, croissent plus vite, et beaucoup plus longtemps (Seago et Ebling, 1985). Ils influencent également la différenciation, régulent la quantité de pigment produit par les mélanocytes, et modifient la taille de la papille dermique, qui est en relation constante avec la taille du follicule et du poil (Elliot *et al.*, 1999).

Les follicules pileux ont donc besoin d'être exposés aux androgènes pour leur transformation initiale, mais aussi pour maintenir la croissance pileuse dans la plupart des cas : la croissance de la barbe, par exemple, est en effet stimulée en été (Randall et Ebling, 1991), probablement en réponse aux niveaux circulants augmentés d'androgènes.

Les gènes semblent jouer un rôle important dans la croissance pileuse dépendant des androgènes : on observe en effet un caractère familial dans les cas de croissance excessive de la barbe ou d'alopécie androgénétique, de plus, la croissance pileuse et la prévalence de la calvitie diffèrent entre caucasiens, africains et asiatiques avec les mêmes niveaux d'androgènes circulants, comme montré par plusieurs études publiées dans les années 70 (Setty, 1970 ; Ewing et Rouse, 1978).

(2) Des paradoxes dans les effets des androgènes sur la croissance pileuse

Une étude de Randall (2007) sur la régulation hormonale des follicules pileux conclut à un effet paradoxal des androgènes sur la croissance pileuse chez l'homme selon la région du corps : en effet, ces derniers stimulent la croissance du poil sexuel dru à la puberté en région pubienne et axillaire chez l'homme et la femme, mais ils peuvent aussi avoir l'effet inverse sur certaines zones du cuir chevelu en cas d'alopécie androgénétique : ils causent alors une miniaturisation des follicules pileux, qui produisent des cheveux plus courts, plus fins et moins pigmentés. Enfin, sur certains autres follicules pileux, comme ceux des cils, les androgènes semblent n'avoir aucun effet.

De plus, on remarque une réponse intrinsèque des follicules pileux aux androgènes : Les follicules diffèrent par leur sensibilité et leur vitesse de réponse. De nombreuses réponses aux androgènes sont graduelles : chez le garçon au début de la puberté et chez la femme atteinte d'hirsutisme, les follicules qui répondent les premiers à la stimulation des androgènes sont ceux situés au-dessus de la bouche et sur le menton (Marshall et Tanner, 1970). Les follicules de la partie basse du visage et du cou répondent ensuite. De même, lors d'alopécie androgénétique, la perte des cheveux atteint progressivement les différentes zones du cuir chevelu. De plus, la barbe se développe beaucoup pendant la puberté, mais poursuit sa croissance jusqu'au milieu de la trentaine ; la croissance axillaire est maximale au milieu de la vingtaine, puis elle diminue rapidement ; des poils longs et pigmentés ne sont visibles dans le conduit auditif externe que des années plus tard et la calvitie se manifeste plutôt à l'âge mûr.

En cas d'insensibilité complète aux androgènes, les récepteurs aux androgènes sont non fonctionnels et on observe une absence de poil adulte sur le corps (McPhaul, 2005) : tous ces poils nécessitent donc des récepteurs aux androgènes fonctionnels. Par contre, le besoin de chaque follicule pileux en 5 α -réductase varie selon le site : les individus mâles atteints de déficience en 5 α -réductase de type 2 présentent la pilosité pubienne et axillaire caractéristique de la femme, bien que la forme du corps se masculinise (Wilson *et al.*, 1993), ce qui suggère que la 5 α -dihydrotestostérone (produit de la transformation de la testostérone par la 5 α -réductase) est nécessaire pour stimuler les follicules spécifiques au sexe masculin : ceux de la barbe, de la poitrine, de la zone pubienne supérieure, tandis que la testostérone elle-même ne peut stimuler que la croissance pileuse des aisselles et du triangle pubien inférieur. Ainsi, pour stimuler le même type de changements cellulaires, certains follicules ont besoin de 5 α -dihydrotestostérone, d'autres follicules ont besoin de testostérone : c'est un autre paradoxe de l'action des androgènes sur les follicules pileux humains.

Les hormones sexuelles étant véhiculées par le sang, ces follicules sont exposés aux mêmes niveaux d'hormones circulantes, on suppose donc que ces variations topographiques sont dues à des différences d'expression de certains gènes dans les follicules. On note que lors

de chirurgies cosmétiques correctrices, lorsqu'on transplante un follicule pileux, sa réponse aux androgènes est conservée malgré le changement de territoire (Orentreich et Durr, 1982). Ces différences de sensibilité aux androgènes pourraient être attribuées en partie à une différence d'expression du gène du récepteur aux androgènes (Lee et Chang, 2003), du gène de la 5 α -réductase ou de la 17 β -hydroxysteroid-déshydrogénase, une enzyme produisant des métabolites des androgènes (Ando *et al.*, 1999). Par exemple, Eicheler *et al.* (1998) ont montré que l'activité de la 5 α -réductase dans la papille dermique des follicules pileux de la barbe est trois fois plus importante que dans les follicules du cuir chevelu occipital.

(3) Le mode d'action des androgènes sur le follicule pileux

Les androgènes agissent directement sur les cellules de la papille dermique. Ils se lient aux récepteurs et modifient l'expression des gènes de facteurs régulateurs, qui influenceront ensuite d'autres cellules-cibles. Il pourrait s'agir de facteurs paracrines solubles et de facteurs de la matrice extracellulaire. Les follicules expriment ainsi différents facteurs, d'où des réponses différentes aux androgènes (Randall *et al.*, 1991).

La gaine épithéliale externe semble jouer également un rôle important : elle est capable de former une nouvelle papille dermique et de stimuler le développement folliculaire (Reynolds *et al.*, 1999). Dans les cellules de gaine épithéliale externe des follicules pileux de la barbe par exemple, on trouve autant de récepteurs aux androgènes que dans la papille dermique. La gaine épithéliale externe pourrait ainsi constituer une réserve pour remplacer les fonctions perdues d'une papille dermique, ou répondre directement aux androgènes pour faciliter les transformations du follicule pileux.

Les androgènes jouent un rôle dans certaines affections de la peau et du poil, comme l'acné (Shaw, 2002), l'hirsutisme, l'insensibilité aux androgènes, la séborrhée, l'alopécie androgénétique.

(4) L'alopécie androgénétique

C'est la cause la plus commune de perte de cheveux dans l'espèce humaine. Elle affecterait jusqu'à 80% des hommes à 70 ans et jusqu'à 40% des femmes à 70 ans (Gan et Sinclair, 2005). Les individus atteints développent initialement un affinement de la chevelure au niveau frontal, puis une récession progressive au niveau des tempes, puis au milieu du front ; la calvitie se développe ensuite sur le vertex, puis les cheveux de la couronne sont perdus (Birch et Messenger, 2001). Inui *et al.* (2009) ont aussi observé une discrète desquamation du cuir chevelu et une dermatite séborrhéique.

Les hommes fortement prédisposés développent une calvitie dès l'adolescence, mais l'installation des symptômes peut se produire beaucoup plus tard, jusqu'à 60 ou 70 ans. Moins de 15% des hommes ne sont pas atteints à 70 ans (Ellis et Harrap, 2001). Les deux causes sont la prédisposition génétique et les androgènes. On a une miniaturisation des follicules pileux sous l'effet des androgènes. Ils produisent alors des poils très courts et peu pigmentés.

La durée de la phase anagène diminue à chaque cycle, les patients décrivent souvent des périodes de perte de cheveux excessive, surtout pendant le brossage ou le lavage des cheveux, ce qui est dû à l'augmentation relative du nombre de follicules pileux en phase télogène (Rebora, 2004). La longueur du cheveu diminue donc à chaque cycle, jusqu'à devenir si court qu'il n'atteint même plus la surface de la peau, contribuant à la calvitie.

Chez la femme, on observe plutôt une perte de cheveux sur la ligne médiane le plus souvent, ou un affinement diffus de la chevelure sur le sommet du crâne (Shapiro, 2007), ou une réduction générale de la densité capillaire fronto-pariétale, mais la ligne frontale est en

général préservée. Cette présentation clinique est parfois observée chez le patient masculin. Certaines femmes, surtout en cas d'activité androgénique excessive, peuvent développer une présentation clinique caractéristique de l'homme. Le degré de miniaturisation du follicule pileux est cependant moins important chez la femme.

La transmission serait polygénique : les phénotypes observés semblent suivre une distribution normale. De plus, le risque d'alopecie est augmenté avec le nombre de membres de la famille atteints, ce qui est faveur d'un héritage polygénique. Enfin, 81,5% des fils chauves avaient un père atteint d'un degré significatif de calvitie, ce qui est trop pour une transmission autosomique (Ellis *et al.*, 1998).

Chez les patients souffrant d'insensibilité complète aux androgènes, les récepteurs sont résistants aux androgènes, et on n'observe jamais d'alopecie androgénétique, ce qui est en faveur d'un rôle du récepteur aux androgènes dans cette dernière affection. Une association a été identifiée entre l'alopecie androgénétique et un polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes, sur le chromosome X (Ellis *et al.*, 2001). Ce gène est transmis de mère en fils, sa mutation est nécessaire mais non suffisante pour provoquer la maladie (Ellis *et al.*, 1998). Les modèles actuels suggèrent l'implication d'au moins quatre gènes qui se combinent pour modifier l'âge d'apparition, la forme de la perte des cheveux, la progression de l'alopecie (Ellis *et al.*, 2002 ; Yip *et al.*, 2011), etc.

Cela n'explique pas la contribution génétique du père. En effet, une étude menée sur des hommes coréens par Jung *et al.* (2006) a rapporté une relation plus forte entre l'alopecie androgénétique et l'historique familial d'alopecie du côté paternel, davantage que du côté maternel (61,3% contre 25,7%) (Cousen et Messenger, 2010). De plus, cette étude rapporte que la plupart des hommes atteints de calvitie précoce ont un père qui était chauve avant 30 ans. Enfin, les fils atteints ont souvent la même forme d'alopecie que leur père ; tout cela indique que des facteurs autosomiques jouent probablement également un rôle (Habif, 2010).

Il a aussi été montré par Hibberts *et al.* (1998) qu'on trouve davantage de récepteurs aux androgènes dans les zones du cuir chevelu atteintes de calvitie, on peut donc avoir une sensibilité augmentée aux androgènes en cas d'alopecie androgénétique. De plus, Lee *et al.* (2005) ont montré que l'expression d'un coactivateur du récepteur aux androgènes (ARA70) est moins exprimé dans les zones atteintes de calvitie, suggérant que des coactivateurs spécifiques du récepteur puissent être également impliqués dans l'alopecie androgénétique.

La 5 α -réductase est également impliquée dans la pathogénie : les individus atteints de déficience ne développent pas de calvitie (Imperato-McGinley *et al.*, 1974), et l'administration d'un inhibiteur de cette enzyme peut permettre au poil de repousser. La 5 α -réductase assure la transformation de testostérone en dihydrotestostérone. On trouve en effet davantage de dihydrotestostérone dans les zones du cuir chevelu atteintes par l'alopecie (Schweilkert et Wilson, 1974). De plus, les follicules pileux occipitaux expriment peu de récepteurs aux androgènes, ils répondent donc moins à ces hormones : il s'agit de la zone du cuir chevelu la moins atteinte.

L'alopecie androgénétique pourrait donc être en partie due aux effets de la dihydrotestostérone, agissant sur les récepteurs de la papille dermique et causant des modifications de transcription de gènes (Inui *et al.*, 2002 ; Kwack *et al.*, 2008 ; Kitagawa *et al.*, 2009), comme ceux des facteurs paracrines : IGF-1 est un mitogène puissant qui joue un rôle dans le maintien de la phase anagène (Philpott, 2000), il est sécrété par la papille dermique sous stimulation des androgènes, et la réponse favorable au finastéride en cas d'alopecie androgénétique est associée à une production augmentée de ce facteur (Tang *et al.*, 2003). De plus, en cas d'alopecie androgénétique, les androgènes inhibent l'expression de la protéase nexin-1, qui stimule la croissance et la différenciation (Sonada *et al.*, 1999) ; ils

stimulent également la production de TGF- β (Inui *et al.*, 2002), qui inhibe l'activité des kératinocytes et stimule la synthèse de certaines caspases, promouvant donc la phase catagène chez la souris (Tsuji *et al.*, 2003) et chez l'homme (Soma *et al.*, 2002 ; Inui et Itami, 2011) : il contribue ainsi au raccourcissement du cycle pileux. Les androgènes pourraient aussi conduire la papille à sécréter des facteurs inhibiteurs autocrines (Hamada et Randall, 2006).

Hernandez (2004) propose que la dihydrotestostérone exerce son effet par des changements structuraux et anatomiques de la vascularisation ; en effet, elle stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins (Fujimoto *et al.*, 1994) : il est donc possible que le lumen des vaisseaux rétrécisse. De plus, en cas d'alopécie androgénétique, le flux de sang arrivant au cuir chevelu est réduit, et moins d'oxygène est délivré. Cette action sur la vascularisation pourrait donc être responsable de la miniaturisation des follicules en cas d'alopécie androgénétique. Il est possible que les effets directs sur le follicule pileux et les effets sur la vascularisation cohabitent.

Peu d'études mettent en évidence une association entre les niveaux d'androgènes circulants et l'alopécie androgénétique (Demark-Wahnefried, 1997 ; Sreekumar *et al.*, 1999).

L'identification de nouveaux gènes de prédisposition suggère une voie indépendante des androgènes, qui reste à identifier. Les différences de présentation clinique entre hommes et femmes peuvent être dues aux causes suivantes : les femmes ont 3 à 3.5 fois moins de 5 α -réductase que les hommes et l'aromatase est présente en plus grande quantité dans les follicules pileux de la femme – 6 fois plus dans les follicules frontaux par rapport à l'homme, et 4 fois plus dans les follicules occipitaux, ce qui peut expliquer que la femme maintient en général sa ligne frontale, contrairement à l'homme (Sawaya et Price, 1997).

Le rôle des androgènes est en revanche moins clair chez la femme : les femmes atteintes d'hyperandrogénisme ont une forte incidence d'alopécie androgénétique (jusqu'à 86%), mais de nombreuses femmes atteintes d'alopécie androgénétique ont une androgénémie normale (Olsen, 2001). Il pourrait donc exister des mécanismes indépendants des androgènes, ce qui expliquerait aussi que certaines femmes atteintes ne répondent pas aux inhibiteurs des androgènes (Price *et al.*, 2000).

Les facteurs de risque de l'alopécie androgénétique chez la femme sont une puberté précoce, moins de naissances, une prise plus longue de contraceptifs oraux. Les femmes ayant allaité ou ayant des menstruations plus courtes présentent moins de risque : il semble donc qu'une exposition plus forte aux œstrogènes soit positivement associée à l'alopécie androgénétique chez la femme, tandis que la prolactine serait associée à un risque diminué. Le fait qu'on observe davantage d'alopécie androgénétique chez la femme après la ménopause est également en faveur d'un rôle possible des œstrogènes.

Par contre, selon Yip *et al.* (2009), un variant du gène de l'aromatase, associé avec des niveaux circulants élevés d'œstrogènes, a été davantage identifié chez les femmes atteintes d'alopécie androgénétique, ce qui serait en faveur d'un rôle inhibiteur des œstrogènes sur la croissance pileuse dans cette maladie.

Le traitement comprend les inhibiteurs de la 5 α -réductase par voie orale, comme le finastéride et le dutastéride (Olsen *et al.*, 2006), qui stoppent la progression de l'alopécie chez plus de 90% des hommes, et permettent une régression de celle-ci dans plus de 65% des cas : ils diminuent les concentrations de 5 α -réductase dans le sérum et le cuir chevelu jusqu'à 70% (Drake *et al.*, 1999). Ils augmentent la durée de la phase anagène (Van Neste *et al.*, 2000), on observe une augmentation de la densité capillaire et de l'épaisseur des cheveux après utilisation (Mella *et al.*, 2010). Le finastéride est en général inefficace chez la femme, en effet les femmes atteintes présentent une augmentation de production de testostérone, mais pas de dihydrotestostérone, à la différence de l'homme (Vierhapper *et al.*, 2003). Cependant,

Camacho-Martinez (2009) suggère qu'il puisse être efficace chez la femme lorsque l'activité androgénique est impliquée dans la pathogénie.

Le minoxidil, en traitement topique, est associé à une vasodilatation, une angiogénèse et une prolifération cellulaire favorisées (Alsantali et Shapiro, 2009).

Ce sont les deux principaux traitements, il est possible de les associer (Arca *et al.*, 2004 ; McElwee et Shapiro, 2012). L'option chirurgicale est la transplantation des follicules pileux du cuir chevelu occipital, plus résistants aux androgènes.

Les œstrogènes sont des anti-androgènes indirects, on pense qu'en application, ils peuvent agir directement sur le follicule pileux comme promoteurs de la croissance pileuse ; il a été montré qu'ils diminuent la durée de la phase télogène et augmentent la durée de la phase anagène dans le cuir chevelu. Les anti-androgènes, comme l'acétate de cyprotérone, la spironolactone, mais aussi le kétoconazole (Inui et Itami, 2007), sont utilisées en combinaison avec les œstrogènes en cas d'alopecie androgénétique de la femme. Enfin, les analogues de la prostaglandine pourraient être intéressants pour leur capacité à promouvoir la croissance pileuse (Blume-Peytavi *et al.*, 2012).

(5) L'hirsutisme

Certaines zones du corps sont relativement indépendantes des androgènes : c'est le cas des cils, des sourcils, des parties latérales et occipitales du cuir chevelu. D'autres zones, comme le triangle pubien inférieur ou les aisselles, sont très sensibles aux androgènes : dans ces régions, les poils deviennent épais et très pigmentés même avec de faibles niveaux d'androgènes circulants, ces poils peuvent donc se développer dès les premiers stades de la puberté. En revanche, la face, le menton, la poitrine, l'abdomen inférieur sont des zones peu sensibles, ne répondant qu'à de fortes concentrations d'androgènes : dans ces régions, seul l'homme développe des poils (Kalu et Gillings-Smith, 2008). Lorsque c'est le cas chez la femme, il s'agit d'hirsutisme.

Dans 80% des cas, la cause est un syndrome d'ovaires polykystiques : on a alors un hyperandrogénisme ovarien. Il peut aussi s'agir de tumeurs surrénaliennes. Lorsqu'on n'a pas d'hyperandrogénisme, il s'agit d'hirsutisme idiopathique. On observe une forte héritabilité de l'hirsutisme, ce qui peut s'expliquer par le fait que de nombreux désordres endocriniens en cause ont des facteurs génétiques. D'autres gènes pourraient également être impliqués. En cas d'hirsutisme idiopathique par exemple, on suspecte une activité trop importante de la 5 α -réductase, ou un polymorphisme du récepteur aux androgènes, ou un métabolisme modifié de ces derniers.

Le traitement consiste en l'administration d'anti-androgènes topiques ou systémiques, de contraceptifs oraux (qui diminuent la quantité d'androgènes circulants et synergisent les anti-androgènes) ou d'analogues de la GnRH. On combine souvent contraceptifs et anti-androgènes. Dash (2013) a montré que le finastéride pouvait aussi être utilisé.

(6) Le syndrome d'insensibilité aux androgènes

Il s'agit d'une affection rare liée à l'X : les récepteurs aux androgènes sont alors plus ou moins résistants, et on peut obtenir divers degrés de féminisation dans le phénotype. Il en existe trois formes : complète, partielle, et discrète (Jääskeläinen, 2012). Les niveaux hormonaux sont normaux ou élevés, ce sont leurs effets qui sont subnormaux. Les organes génitaux externes sont féminins, les testicules ne sont pas descendus mais produisent des androgènes. La différenciation des canaux de Wolff dépend de la testostérone : les personnes atteintes n'ont pas de canaux déférents, d'épididyme, de vésicules séminales, sauf dans de

rare cas où même avec une déficience complète, les patients ont présenté une activité résiduelle faible pouvant répondre à des concentrations locales élevées de testostérone.

Lorsque l'insuffisance est complète, le phénotype est totalement féminin. Les patientes n'ont en général pas de poils pubiens ni axillaires, et pas d'acné (Bouvattier, 2010).

Une mutation du gène du récepteur aux androgènes est détectée dans de nombreux cas d'insuffisance complète, beaucoup moins souvent en cas d'insuffisance partielle. Pour l'instant, il s'agit du seul facteur causal identifié, mais la variabilité phénotypique pourrait s'expliquer partiellement par des polymorphismes d'autres gènes.

b. Chez le chien

(1) Les récepteurs aux androgènes

Bratka-Robia *et al.* (2002) ont étudié la localisation des récepteurs aux androgènes dans la peau du chien. Ils ont utilisé des biopsies de peau provenant de sept endroits du corps : la tête, la face latérale du thorax, l'abdomen, le flanc, le dos, le périnée et la face craniolatérale du tibia. Des anticorps polyclonaux ont été utilisés pour la détection immunohistochimique des récepteurs. Dans l'épiderme, le pourcentage de cellules positives pour le récepteur aux androgènes était significativement plus élevé dans les prélèvements du thorax et du flanc que pour les autres sites, montrant ainsi des différences entre les aires prédisposées aux dermatoses associées aux stéroïdes sexuels et les autres.

(2) Les effets des androgènes sur la peau

Des alopecies répondant à la testostérone sur certaines zones du corps ont été décrites chez le chien (Miller *et al.*, 2001). Cette différence de sensibilité aux androgènes selon les zones pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression des récepteurs, ou dans le métabolisme local des androgènes (Bamberg *et al.*, 2004).

De plus, en cas d'hyperandrogénisme, on observe une hyperplasie des glandes sébacées, circumanales, de la glande supra-caudale, et une augmentation de la production de sébum sous la stimulation des androgènes. Un état kérato-séborrhéique peut ainsi être induit par l'action des androgènes.

3. La progestérone

a. Dans l'espèce humaine

La progestérone pourrait contribuer à maintenir l'élasticité de la peau (Spark et Willis, 2012), en association avec les œstrogènes, la diminution de ces deux hormones après la ménopause étant associée à une perte d'élasticité et d'hydratation de la peau et à la formation de rides. De même, les variations de pigmentation de la peau selon le cycle pourraient être dues à une action synergique des œstrogènes et de la progestérone.

b. Chez le chien

On trouve moins de récepteurs à la progestérone dans les carcinomes des glandes sébacées, comparativement à des glandes saines ou à des glandes atteintes de tumeurs bénignes, comme cela a également été montré chez l'homme (Kariya *et al.*, 2001). Le

récepteur à la progestérone pourrait donc être impliqué dans la pathogénie des carcinomes des glandes sébacées chez le chien.

Chez l'homme, l'activation des gènes des récepteurs à la progestérone est induite et maintenue par les œstrogènes. Ainsi, la perte de récepteurs à la progestérone chez le chien pourrait être secondaire à une anomalie dans la régulation par les œstrogènes, ce qui expliquerait, dans les néoplasies des glandes sébacées, la diminution associée d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.

Il existe peu de publications indiquant que la progestérone puisse être responsable de troubles du pelage chez le chien, elle est alors à l'origine d'une alopecie bilatérale et symétrique (Fadok *et al.*, 2006). Elle pourrait se fixer aux récepteurs des glucocorticoïdes ou des androgènes pour bloquer la croissance du poil.

En conclusion, la mise en évidence en dermatologie humaine de nouvelles phases du cycle pileux a conduit à en modifier la vision : la phase kénogène, et non plus télogène, est actuellement considérée comme la véritable phase de repos du cycle. Il a été suggéré qu'elle soit un indicateur d'alopecie, ce qui impliquerait plutôt un défaut d'induction du stade anagène à l'origine des désordres du cycle pileux ; cela est en contradiction avec des travaux antérieurs.

Par ailleurs, la papille dermique est considérée comme primordiale dans la régulation du cycle pileux : de nombreux récepteurs y sont présents, notamment aux hormones sexuelles, mais la gaine épithéliale externe est également impliquée et comporte également des récepteurs.

Chez le chien, on considère que les œstrogènes inhibent la croissance pileux, contribuent à l'épaississement et la pigmentation de la peau, et réduisent la sécrétion de sébum. Les androgènes au contraire, semblent promouvoir la croissance pileux et la production de sébum.

II. Les endocrinopathies sexuelles à expression cutanée

Les endocrinopathies sexuelles à expression cutanée demeurent rares et probablement sur-diagnostiquées, mais font partie du diagnostic différentiel des alopecies non-inflammatoires. Elles sont imputées à une surproduction d'hormones sexuelles provenant des gonades ou des surrénales, ou à une administration de ces hormones.

La principale manifestation cutanée associée à ces endocrinopathies est une alopecie bilatérale non prurigineuse épargnant la tête et les extrémités, associée à une hyperpigmentation. Le type d'alopecie dépend de la répartition des récepteurs hormonaux des follicules pileux, et de leur densité locale. Des troubles de la cornéogenèse sont parfois associés. Des altérations sexuelles primaires et secondaires sont généralement observées.

Certaines entités cliniques autrefois décrites, comme l'hypersensibilité hormonale de la femelle non stérilisée par exemple, n'existent en fait probablement pas : les chiennes atteintes présentent une dermatite prurigineuse pendant ou après l'œstrus et qui semble être contrôlée par la stérilisation. Une hypothèse propose qu'il s'agit de cas de dermatite atopique exacerbée lors de ces périodes du cycle œstral (Prélaud, 1999). Néanmoins, la description de ces cas a été faite le plus souvent avant que la dermatite à *Malassezia* soit bien individualisée.

A. Le syndrome de féminisation du mâle

Le syndrome de féminisation du chien mâle, bien que rare, est la plus fréquente endocrinopathie sexuelle à expression cutanée.

Les chiens atteints sont principalement des animaux adultes âgés de 8 à 12 ans en moyenne. Certaines races seraient prédisposées, comme le Boxer, le Berger allemand, le Lévrier Afghan, le Berger des Shetlands, le Pékinois, le Cairn Terrier et le Braque de Weimar, mais aussi de petites races comme le Chihuahua, le Yorkshire terrier, le Schnauzer miniature, et les races naines de caniches (Miller *et al.*, 2001 ; Gross *et al.*, 2006 ; Liao *et al.*, 2009).

1. Étiologie

Le syndrome de féminisation est causé le plus souvent par une tumeur testiculaire sécrétante. Dans certains cas, aucune tumeur n'est identifiée, on suspecte alors que la tumeur est microscopique ou absente. On qualifie ces cas de syndromes de féminisation idiopathiques. Un apport d'œstrogènes iatrogène pourrait également être en cause dans de rares cas (Chalmers et Medleau, 1990), par exemple lorsqu'un des membres de la famille reçoit un traitement d'œstrogènes topiques.

Les tumeurs testiculaires en cause sont le plus souvent des sertolinomes, des leydigomes et plus rarement des séminomes. Les testicules tumoraux peuvent être en place ou ectopiques : la cryptorchidie est en effet un facteur prédisposant aux tumeurs testiculaires, et celles-ci semblent apparaître chez des chiens plus jeunes en cas de cryptorchidie (Liao *et al.*, 2009).

La prévalence de ces trois types de tumeurs est plus ou moins équivalente selon différentes études rétrospectives précédemment menées. L'étude précédemment évoquée de Liao *et al.* (2009) a identifié parmi les cas de tumeurs testiculaires impliqués 34% de séminomes, 26% de leydigomes, 23% de tumeurs mixtes (principalement des séminomes associés à des sertolinomes) et 16% de sertolinomes.

Les symptômes observés peuvent résulter d'un excès de production d'œstrogènes, d'un excès de conversion d'hormones mâles en œstrogènes, ou d'un déséquilibre entre les différentes hormones sexuelles (Gross *et al.*, 2006).

2. Pathogénie

Les tumeurs testiculaires sont à l'origine d'une sécrétion excessive d'œstrogènes ou de précurseurs des œstrogènes, causant un hypoandrogénisme secondaire : les œstrogènes exercent en effet un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH et FSH et donc de testostérone.

Cette hypersécrétion d'œstrogènes, principalement d'œstradiol, peut induire progressivement une aplasie médullaire très sévère, pouvant être irréversible.

De plus, les œstrogènes inhibent le passage en phase anagène des follicules pileux, stimulent les mitoses dans l'épiderme, augmentent la pigmentation de la peau, réduisent la taille des glandes sébacées et la production de sébum, ce qui explique les symptômes cutanés (Miller *et al.*, 2001 ; Schmeitzel, 2006).

a. Tumeurs testiculaires des cellules de Sertoli

Le sertolinome sécrète des œstrogènes dans environ 40% des cas (Metzger *et al.*, 1993), et environ 25% des chiens atteints d'un sertolinome développent secondairement un syndrome de féminisation (Gross *et al.*, 2006).

L'incidence du syndrome de féminisation augmente en cas de cryptorchidie : elle est de 15% en cas de localisation scrotale du testicule atteint, 50% en cas de localisation inguinale, et 70% en cas de localisation abdominale. Cette incidence semble également proportionnelle à la taille de la tumeur (Quartuccio *et al.*, 2012).

b. Tumeurs testiculaires des cellules des tubes séminifères

Les Boxers et Bergers Allemands sont plus particulièrement prédisposés aux tumeurs testiculaires des tubes séminifères.

Le séminome est associé à un syndrome de féminisation dans 5% des cas. Cependant, la production d'œstrogènes par ce type de cellules néoplasiques est très rare, il est donc plus probable qu'un sertolinome non détecté soit en réalité associé (Metzger *et al.*, 1993 ; Miller *et al.*, 2001).

c. Tumeurs testiculaires des cellules de Leydig

Les Boxers sont plus particulièrement prédisposés aux tumeurs testiculaires des cellules de Leydig. Contrairement aux autres types de tumeurs testiculaires, la cryptorchidie n'en augmente pas l'incidence.

Les leydigomes sont très rarement associés à un syndrome de féminisation. L'hyperœstrogénisme serait dû à une déviation métabolique hétérotypique de la cellule interstitielle : les androgènes seraient produits en quantité excessive et convertis en œstrogènes dans les tissus périphériques. Il est cependant également possible qu'un sertolinome non détecté y soit associé (Miller *et al.*, 2001).

3. Symptômes

a. Symptômes cutanés

L'alopécie n'est pas systématique. D'après Gross *et al.* (2006), le pelage peut d'abord s'éclaircir, les poils sombres peuvent même devenir roux, probablement à cause de la rétention prolongée en phase télogène. La perte de poils est bilatérale et symétrique et atteint initialement la face postérieure des cuisses et le périnée, progresse ensuite sur les flancs, l'abdomen, le thorax, le cou. Elle peut se généraliser, mais en épargnant la tête et les membres. Les poils résiduels s'épilent facilement.

L'alopécie est rarement inflammatoire mais une folliculite secondaire, une prolifération bactérienne, une dermatite à *Malassezia* ou encore un état kérato-séborrhéique peuvent être observés. La peau est souvent épaissie. Des macules hypermélaniques sont souvent observées sur le ventre, et ce phénomène semble plus précoce chez le Boxer. Contrairement aux autres endocrinopathies à expression cutanée, un prurit peut apparaître, corrélé ou non avec des complications infectieuses.

Une dermatite linéaire s'étendant du prépuce au scrotum est très évocatrice de ce syndrome : on observe une zone érythémateuse, comédoneuse et hyperpigmentée, de 2 à 3 cm de large et de 10 cm de long, considérée comme caractéristique.

Dans la plupart des cas de séminomes et leydigomes, les signes dermatologiques sont absents. S'ils sont présents, ils sont similaires à ceux causés par un sertolinome. Un leydigome peut également être associé à une hyperplasie des glandes péri-anales et de la glande supracaudale (Miller *et al.*, 2001).

b. Symptômes généraux

Ils sont constants et peuvent être sévères. On observe une gynécomastie considérée comme typique du sertolinome, une ptôse du fourreau, les testicules peuvent être cryptorchides, de taille et de forme variable, et on peut y palper une tumeur : les sertolinomes forment en général un nodule ferme et souvent palpable (Gross *et al.*, 2006). Le testicule controlatéral au testicule tumoral est souvent atrophié (England, 1995).

Le comportement sexuel peut être modifié, avec une attraction des autres mâles, une position de femelle pour uriner, une agressivité augmentée. On observe parfois une galactorrhée. Un syndrome prostatique, identifiable par toucher rectal (signes d'hypertrophie ou de prostatite), peut être associé.

La peau et les muqueuses peuvent être pâles, signant une anémie, et présenter des pétéchies et des ecchymoses, en relation avec une thrombocytopénie d'origine centrale. D'autres saignements sont parfois observés (épistaxis, méléna, hématurie) (Sanpera *et al.*, 2002 ; Quartuccio *et al.*, 2012).

4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la présence de symptômes évocateurs ainsi que sur la recherche de tumeurs testiculaires par échographie. On évalue également l'imprégnation œstrogénique par la réalisation de frottis préputiaux et par une numération formule qui en montre les conséquences.

a. Recherche de tumeurs testiculaires

La recherche de tumeurs testiculaires peut s'effectuer par échographie, notamment pour rechercher un testicule abdominal, ou rechercher une tumeur intra-testiculaire lorsque le testicule est de forme et de taille normale.

On peut également réaliser un bilan d'extension par radiographie thoracique et échographie abdominale : selon Fan et de Lorimier (2007), des métastases sont présentes dans moins de 15% des cas.

b. Bilan hormonal et frottis préputial

Les résultats de mesure de la concentration en hormones sexuelles sont très inconstants. L'œstradiolémie est augmentée dans environ 30 à 50% des cas, on observe fréquemment une hypotestostéronémie due à un hypogonadisme secondaire ; enfin, on note une hyperprogestéronémie dans environ 30% des cas (Grootenhuis *et al.*, 1990). Une élévation significative d'une seule de ces trois hormones peut faire suspecter une tumeur testiculaire à l'origine de la dermatose (Schmeitzel, 2006).

On peut également réaliser l'examen cytologique d'un frottis préputial, qui montre une kératinisation des cellules muqueuses en cas d'imprégnation œstrogénique. Ce test a une

bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic des tumeurs testiculaires œstrogénosécrétantes (Dreimanis *et al.*, 2012).

c. *Évaluation de l'aplasie médullaire*

Une numération formule sanguine peut permettre l'observation d'une pancytopenie : anémie non régénérative, leucopénie et thrombopénie (Morgan, 1982).

d. *Évaluation des complications infectieuses et fongiques*

On peut réaliser un examen cytologique cutané (scotch-test) qui montrera des bactéries ou des *Malassezia* en grande quantité en cas de complications infectieuses.

e. *Biopsies cutanées*

Elles ne permettent pas de confirmer le diagnostic.

On peut observer des lésions non spécifiques évocatrices d'endocrinopathies : des follicules pileux en phase télogène principalement, une atrophie variable du follicule pileux et de ses annexes, une dilatation du follicule, une acanthose variable de l'épiderme, une hyperkératose orthokératosique et parfois hypermélanique (Gross *et al.*, 2006).

Rarement, il est possible d'observer des follicules en flamme, traduisant une kératinisation trichilemmale excessive. Dans un tiers des cas, on peut avoir un épiderme aminci et une atrophie des glandes sébacées (Miller *et al.*, 2001). Enfin, des signes d'inflammation peuvent être visibles et traduire l'existence d'une pyodermite secondaire.

Le diagnostic différentiel de cette affection inclut toutes les endocrinopathies (telles que l'hypothyroïdie, l'hypercorticisme, l'alopécie X), la démodécie du chien adulte, et lorsque des complications infectieuses sont associées, les dermatites allergiques et la dermatite à *Malassezia*.

La présence d'une acanthose et d'une atrophie folliculaire sur la biopsie cutanée peut rendre difficile la distinction avec une hypothyroïdie (Gross *et al.*, 2006).

5. Traitement

Il consiste en l'exérèse chirurgicale des deux testicules, dont on réalise ensuite l'examen histopathologique.

L'administration d'hormone antagoniste peut résoudre les signes cliniques dans certains cas, mais cette option n'est pas recommandée (Schmeitzel *et al.*, 2006).

Lors d'aplasie médullaire, on peut être amené à réaliser une transfusion sanguine. Les paramètres de la numération-formule s'améliorent progressivement en quelques mois après castration.

Enfin, les infections bactériennes et fongiques, ainsi que la prostatite éventuelle peuvent être traitées à l'aide d'une antibiothérapie systémique appropriée.

6. Pronostic

Il est toujours réservé : il existe un risque rare de métastases tardives, celui d'aplasie médullaire est souvent sous-estimé, et on note également un risque hypovolémique lors d'exérèse d'un testicule intra-abdominal volumineux.

En l'absence de métastases, les poils commencent à repousser vers 3 à 6 semaines après la castration, la repousse est complète à 8-10 semaines. Si ce n'est pas le cas, on peut suspecter la présence de métastases. Une rémission suivie d'une rechute peut également indiquer la présence de métastases ou une production excessive d'hormones sexuelles par les glandes surrénales.

B. L'hyperœstrogénisme chez la femelle

1. Étiopathogénie

L'hyperœstrogénisme de la chienne est rare et demeure sur-diagnostiquée. Elle est due à des taux élevés d'œstrogènes. La cause principale est la présence de kystes ovariens ou de tumeurs ovariennes œstrogéno-sécrétantes, principalement des tumeurs des cellules de la granulosa ou de la thèque : 10 à 20% de ces tumeurs sont malignes (Rosychuk, 1998). Ces tumeurs peuvent parfois produire également des androgènes et/ou de la progestérone (Chalmers et Medleau, 1990).

Dans le cas d'une femelle stérilisée, l'hyperœstrogénisme pourrait être dû à une production ectopique anormale ou à une conversion périphérique anormale des hormones sexuelles : des tumeurs surrénales peuvent être associées à une production anormale d'hormones sexuelles (Miller *et al.*, 2001). Certaines chiennes montrent des signes cutanés d'hyperœstrogénisme, sans élévation du niveau d'œstrogènes dans le sang : cela est dû à une augmentation des récepteurs cutanés aux œstrogènes (Rosychuk, 1998). Enfin, l'hyperœstrogénisme iatrogène est plus rare. Il est causé par la prise d'œstrogènes à long terme (chiennes stérilisées souffrant d'incontinence) ou par l'application d'œstrogènes topiques sur la peau de la propriétaire.

Les animaux principalement atteints sont les femelles non stérilisées d'âge moyen à avancé, d'autant plus avancé qu'il s'agit d'une tumeur ovarienne. Les Bouledogues anglais et français semblent prédisposés (Gross *et al.*, 2006).

2. Symptômes

a. *Symptômes cutanés*

D'après Gross *et al.* (2006), les lésions cutanées sont localisées dans les zones riches en récepteurs à œstrogènes : on observe une alopecie tronculaire bilatérale symétrique atteignant initialement le périnée, puis les cuisses, l'abdomen, les flancs, le sternum et le cou. Elle peut se généraliser, mais épargne en général la tête et les membres. Le pelage peut s'éclaircir et les poils sombres peuvent roussir. Les poils résiduels s'épilent facilement.

La peau est souvent lichénifiée et hyperpigmentée précocement, surtout dans le cas d'un hyperœstrogénisme iatrogène. Un état kérato-séborrhéique, des comédons, une otite externe érythémato-cérumineuse bilatérale, une pyodermite superficielle et une dermatite à *Malassezia* sont fréquents. Cette dermatose est généralement prurigineuse (Miller *et al.*, 2001). La présence de comédons sur ou autour de la vulve augmente la suspicion d'hyperœstrogénisme.

b. Symptômes généraux

On peut observer une gynécomastie, une hypertrophie vulvaire, des anomalies du cycle œstral (irrégularités, allongement de l'œstrus, pseudo-gestations prolongées). Une nymphomanie est possible, ainsi qu'une hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus, un pyomètre ou des pertes vulvaires séro-hémorragiques mimant un œstrus (Gross *et al.*, 2006).

Une aplasie médullaire souvent irréversible peut apparaître, caractérisée par des troubles hématologiques : anémie, pétéchies, ecchymoses, épistaxis, méléna, hématurie.

3. Diagnostic

a. Recherche de tumeurs ou de kystes ovariens

Une échographie abdominale permet de détecter les tumeurs ovariennes et les kystes.

Un bilan d'extension peut être réalisé pour rechercher des métastases hépatiques, péritonéales, spléniques, ganglionnaires ou pulmonaires. Certaines tumeurs ovariennes peuvent rapidement entraîner une carcinomatose péritonéale ou pleurale (England, 1995).

b. Mesure des hormones sexuelles

La plupart du temps, les résultats sont très difficiles à interpréter. Il est rare de pouvoir objectiver l'hyperœstrogénisme par une œstradiolémie très augmentée (> 250 pmol/L). Il faut notamment interpréter cette hyperœstradiolémie en fonction du cycle œstral et du nycthémère. En l'absence d'élévation de l'œstradiol, d'autres œstrogènes peuvent être en cause, cela ne permet donc pas d'exclure un hyperœstrogénisme. Le taux de progestérone peut également être élevé (Miller *et al.*, 2001).

L'examen cytologique d'un frottis vaginal peut montrer une kératinisation des cellules muqueuses due à l'imprégnation œstrogénique.

Chez les chiennes stérilisées, on peut tester la fonction surrénalienne : des tumeurs surrénaliennes pouvant en effet être associées à une production anormale d'hormones sexuelles, on peut réaliser un test de stimulation à l'ACTH et mesurer le cortisol et les hormones sexuelles avant et après. On peut aussi réaliser une échographie abdominale pour identifier la tumeur.

c. Numération-formule sanguine

Elle permet d'évaluer une éventuelle aplasie médullaire. En cas de pyomètre, il est possible d'observer une leucocytose.

d. Recherche des complications infectieuses

Un examen cytologique cutané (scotch-test) peut montrer des bactéries et/ou des *Malassezia*.

e. Biopsies cutanées

Elles sont peu indicatives. Les résultats sont similaires à ceux d'une biopsie en cas d'hyperœstrogénisme associé à un sertolinome chez le mâle : on observe des lésions

évocatrices d'endocrinopathie (Yager et Wilcock, 1994). L'épiderme et l'épithélium folliculaire peuvent être modérément acantholytiques, voire atrophiques. Une hyperpigmentation peut être visible, on note un arrêt de cycle pileux avec une prédominance de la phase télogène et un nombre augmenté de follicules en phase kénogène ; l'atrophie folliculaire est variable, et on peut voir rarement des follicules en flamme chez les chiens nordiques. Des signes d'inflammation peuvent être observés en cas de pyodermite secondaire (Gross *et al.*, 2006 ; Müntener *et al.*, 2012).

Le diagnostic différentiel inclut les autres endocrinopathies, la dysplasie folliculaire, mais aussi la dermatite atopique compliquée d'une dermatite à *Malassezia* et d'une pyodermite superficielle (Chalmers et Medleau, 1990 ; Gross *et al.*, 2006).

4. Traitement

L'administration d'œstrogènes, le cas échéant, doit être stoppée.

On réalise une ovario-hystérectomie et un examen histopathologique des ovaires et de l'utérus. Lors de tumeurs ovariennes, on peut proposer une chimiothérapie complémentaire utilisant l'adriamycine. Dans le meilleur des cas (kystes ou tumeurs bénignes), on obtient une régression lente des symptômes en 3 à 6 mois. Lorsque l'hyperœstrogénisme est dû à une tumeur surrénalienne, le traitement de choix est chirurgical. Lorsqu'il s'agit d'une simple hyperplasie surrénalienne, l'administration de mitotane peut résoudre les symptômes (Schmeitzel, 2006).

En cas d'aplasie médullaire sévère, une transfusion peut être nécessaire. On peut également contrôler les complications bactériennes et fongiques, et utiliser des shampoings antiseptiques, kératomodulateurs et émoullissants.

5. Pronostic

Il est toujours réservé, surtout lors de tumeurs ovariennes. Il est désespéré en cas de carcinomatose péritonéale ou pleurale.

Après l'ovario-hystérectomie, la repousse du poil survient dans les 3 à 4 mois, voire jusqu'à 6 mois. Parfois le poil ne repousse pas. Les résultats aléatoires du traitement chirurgical ne permettent donc pas d'affirmer que l'alopecie résulte d'un déséquilibre en œstrogènes.

C. L'hyperandrogénisme

1. Étiologie

Il est habituellement causé chez le mâle par une tumeur testiculaire de type leydigome, voire séminome (Schmeitzel, 2006). Chez le chien mâle stérilisé, l'hyperandrogénisme peut résulter d'une tumeur surrénalienne. On peut également le rencontrer de façon exceptionnelle chez la femelle stérilisée, lors d'un syndrome de Cushing hypophysaire : les androgènes sont alors sécrétés par la corticosurrénale, présentant une hyperplasie de la zone réticulée probablement ACTH-dépendante (Medleau et Hnilica, 2008). On a une augmentation concomitante de l'androgénémie et de la cortisolémie.

Cette affection est rare et concerne les animaux en général adultes ou âgés, sans prédisposition raciale observée.

2. Pathogénie

Les androgènes ne peuvent être à l'origine de l'alopecie, puisqu'ils sont nécessaires à la croissance des poils. Les androgènes augmentent la taille des glandes sébacées et le nombre de leurs cellules, donc la production de sébum. De même, les glandes circumanales, de type sébacé, sont stimulées par les androgènes. La perte de poils est secondaire au prurit lié à la séborrhée grasse (Miller *et al.*, 2001 ; Cerundolo *et al.*, 2006).

3. Symptômes

a. Symptômes cutanés

D'après Schmeitzel (2006), l'hyperandrogénisme est rarement associé à une alopecie. On peut observer des macules hyperpigmentées à bords nets, de couleur très foncée et homogène, autour de l'anus où les infections et le prurit sont fréquents, mais également sur le ventre et le scrotum. On note également une hypertrophie de la glande caudale non spécifique, car rencontrée également en cas d'hyperthyroïdie et se traduisant par une alopecie et un état séborrhéique en partie dorsale et proximale de la queue, l'hyperplasie pouvant aller jusqu'à la formation de nodules ou de kystes. On observe fréquemment une hyperplasie des glandes sébacées et circumanales et de nombreux circumanalomes, y compris chez la femelle. Un état kérato-séborrhéique sévère est souvent présent : la séborrhée est grasse et plus prononcée sur la face, les oreilles et en région postérieure.

b. Symptômes généraux

Outre les manifestations cutanées, on peut observer une hyperexcitation sexuelle, une agressivité augmentée et un syndrome prostatique. Chez la femelle stérilisée, les symptômes généraux sont ceux d'un syndrome de Cushing. D'autre part, une hypertrophie clitoridienne et un comportement sexuel similaire à celui du mâle peuvent apparaître, bien que rarement (Miller *et al.*, 2001).

4. Diagnostic

a. Recherche de tumeurs testiculaires

L'échographie des testicules peut montrer une tumeur non détectable à la palpation.

b. Mesure de la testostéronémie

L'hypertestostéronémie est variable et doit être interprétée en se basant sur les normes du laboratoire d'analyse : d'après ce qui est rapporté dans la littérature, une valeur >35 nmol/L conforte le diagnostic. Une élévation de la testostéronémie peut aussi être observée chez une femelle stérilisée souffrant d'un syndrome de Cushing hypophysaire.

On peut rechercher une tumeur surrénalienne en réalisant un test de stimulation à l'ACTH et une mesure du cortisol et des hormones sexuelles avant et après. Un hyperandrogénisme et une hypercortisolémie peuvent être concomitantes (Schmeitzel, 2006).

5. Traitement

Le traitement de choix est la castration de l'animal. Un examen histologique des testicules montre plus souvent un leydigome. La régression des symptômes s'effectue en 2 à 4 mois. En général, l'hypertrophie de la glande caudale ne régresse pas, non plus que l'alopecie observée dans cette région (Miller *et al.*, 2001). Les macules hypermélaniques régressent progressivement en 6 mois.

Chez la femelle stérilisée, il faut traiter l'hypercorticisme associé, ce qui permet de diminuer la testostéronémie et d'améliorer les signes cliniques.

On peut également contrôler les complications bactériennes et fongiques, et la mise en place de shampoings antiseptiques, kérato-modulateurs et émollients peut accélérer l'amélioration des symptômes.

D. L'hyperprogestéronisme

Ce phénomène est très peu décrit : une tumeur productrice de progestérone a été rapportée dans l'espèce canine, mais une production d'œstrogènes concomitante était responsable de l'alopecie (Metzger *et al.*, 1993). Cependant, une alopecie causée par un sertolinome sécrétant uniquement de la progestérone a aussi été rapportée chez un chien (Fadok *et al.*, 1986).

La progestérone pourrait se lier aux récepteurs aux glucocorticoïdes et bloquer la croissance du poil, elle pourrait également se fixer sur les récepteurs à la testostérone, pour les inhiber ou les stimuler (Schmeitzel, 2006). Par un effet anti-androgénique, la progestérone pourrait ainsi empêcher la croissance des poils androgènes-dépendants.

Les symptômes cutanés observés consistent en une alopecie bilatérale symétrique classique, débutant en région lombaire, épargnant la tête et les extrémités avec un pelage sec et terne.

Après avoir étudié ces dermatoses rares qui ont été liées causalement à un déséquilibre en hormones sexuelles, pouvant être d'origine gonadique, surrénalienne ou iatrogène, nous allons nous intéresser à des dermatoses d'apparence similaire, évoquant une implication des hormones sexuelles, mais pour lesquelles la pathogénie n'est pas complètement élucidée.

III. Les dermatoses d'apparence endocrine attribuables aux hormones sexuelles

Certaines dermatoses montrent des signes cutanés compatibles avec une endocrinopathie, c'est le cas notamment de l'alopecie X, l'alopecie récurrente des flancs, l'alopecie en patron. Ces dermatoses sont beaucoup plus rares que les alopecies endocrines secondaires à un hypercorticisme ou une hypothyroïdie. Leur diagnostic implique donc toujours l'exclusion préalable de ces deux dernières affections (Schmeitzel, 2006).

L'étiopathogénie des deux affections ici développées, l'alopecie X et l'alopecie récurrente des flancs, n'est pas élucidée, mais pourrait impliquer les hormones sexuelles.

A. L'alopecie X

Il s'agit d'un terme générique proposé en 1996 par Olivry pour décrire un syndrome alopecique original particulièrement rencontré chez les chiens de races nordiques (Chow Chow, Loulous de Poméranie, Samoyède, Husky, Malamute et Spitz), mais également chez le

Caniche (Schmeitzel et Ashley, 2002 ; Frank *et al.*, 2003 ; Gross *et al.*, 2006). Les races nordiques présentent un pelage particulièrement épais caractérisé par une prédominance de la phase télogène. Elle a également été décrite anecdotiquement chez le Teckel, le Chien d'eau portugais et le Griffon Korthals.

L'alopecie X débute en général chez de jeunes adultes, entre 1 et 3 ans, mais elle peut se déclarer entre 9 mois et 11 ans (Paradis, 1999 ; Miller *et al.*, 2001 ; Gross *et al.*, 2006). Dans la plupart des publications, l'alopecie X touche autant de mâles que de femelles, stérilisés ou non, mais certains auteurs observent une représentation supérieure des mâles (Gross *et al.*, 2006) : cette prédisposition sexuelle est controversée.

1. Étiopathogénie

La pathogénie demeure inconnue et débattue.

Les principales théories évoquées sont les suivantes : une variante bénigne de l'hypercorticisme hypophysaire, une carence en hormone de croissance, un déséquilibre en hormones sexuelles surrénaliennes. Mais les théories actuelles suggèrent qu'une dérégulation d'un récepteur folliculaire local pourrait être le problème sous-jacent : aujourd'hui, on parle souvent d'alopecie par arrêt du cycle pileux (Frank *et al.*, 2004).

Il s'agit probablement d'un « spectre clinique » correspondant à différentes maladies. Actuellement, elle regroupe plusieurs anciennes affections se manifestant par une clinique similaire ; de nombreux noms ont été proposés : pseudo-Cushing, hyposomatotropisme du chien adulte, alopecie répondant à l'hormone de croissance, alopecie répondant à la castration, dermatose causée par un déséquilibre en hormones sexuelles, dermatose répondant aux œstrogènes, dermatose répondant à la testostérone, alopecie répondant aux biopsies, hyperplasie surrénalienne congénitale, dermatose répondant au mitotane, dysplasie folliculaire des races nordiques, Malamute coat « funk », alopecie post-tonte, alopecie X des races nordiques (Miller *et al.*, 2001).

La forte prédisposition raciale de cette affection conduit à penser à une cause héréditaire. Mausberg *et al.* (2007) postulent qu'il s'agit d'une affection génétique chez les Loulous de Poméranie, se transmettant vraisemblablement sur le plan monogénique autosomique dominant. Les modèles murins alopeciques dont le phénotype évoque l'alopecie X présentent un certain nombre de mutations, cette équipe choisit d'en analyser deux : la mutation touchant le gène cathepsine L2 (CTSL2) et la mutation du gène Patched homologue 2 (PTCH2) en 2007 et 2008 ; ces deux mutations sont alors écartées chez les Loulous de Poméranie et les Spitz Loup affectés. On suspecte alors plutôt une prédisposition génétique à une anomalie de production hormonale ou à un défaut d'action hormonale au niveau du follicule pileux.

a. *Hypothèse d'une hyperplasie surrénalienne*

L'hypothèse d'une hyperplasie surrénalienne congénitale avec anomalie de synthèse des hormones sexuelles surrénaliennes était initialement retenue : on observe en effet une diminution de production d'aldostérone et de cortisol, une modification de synthèse des précurseurs hormonaux avec production accrue de progestérone, de 17 β -hydroxyprogestérone, de sulfate de dihydroépiandrostérone et d'androstènedione, de plus cette affection répond à la stérilisation dans de nombreux cas, et également à l'administration de molécules modifiant la synthèse des hormones sexuelles (Miller *et al.*, 2001 ; Frank *et al.*, 2003 et 2004).

Une déficience en cortisol limiterait le rétrocontrôle négatif exercé sur l'ACTH, à l'origine d'une augmentation des stéroïdes sexuels. L'hyperplasie surrénalienne congénitale (CAH) est due à des mutations des gènes d'enzymes contribuant à la stéroïdogénèse d'origine surrénalienne. Chez l'homme, il s'agit le plus souvent de la 21-hydroxylase et la 11-hydroxylase. Les signes cliniques d'une CAH varient et on observe classiquement trois stades cliniques : des pertes de minéraux, une virilisation, et des formes non classiques. Les formes non classiques se caractérisent par un excès d'androgènes durant l'enfance, la puberté et l'adolescence, sans aucune anomalie apparente à la naissance (Stratakis et Rennert, 1999). Les signes cliniques de cette forme sont moins prononcés que dans les deux autres formes du fait d'un déficit partiel de l'activité enzymatique : les patients présentent un hirsutisme, une infertilité et des menstruations irrégulières. Certains patients ne présentent aucun symptôme. Cette forme de CAH ressemble cliniquement à ce qu'on observe chez les chiens atteints d'alopécie X.

Schmeitzel et Lothrop (1990) ont émis l'hypothèse d'un déficit partiel en 21-hydroxylase chez les Loulous de Poméranie, entraînant une stéroïdogénèse anormale avec hyperprogestéronémie et hyperandrogénémie, ces hormones pouvant être responsables des signes cutanés observés. Le déficit pourrait être partiel comme cela est décrit chez l'homme, ce qui expliquerait l'absence de différence clinique entre les Loulous de Poméranie sains et atteints. Cependant, un certain nombre d'arguments sont en défaveur de cette théorie : les résultats du dosage des hormones sexuelles ne sont pas spécifiques de l'alopécie X : des anomalies similaires à celles mises en évidence par Schmeitzel et Lothrop en 1990 peuvent être observées en cas de syndrome de Cushing, entre autres affections. De plus, une grande variabilité des valeurs est observée selon la race (Frank *et al.*, 2003) : ce dosage est donc peu sensible. Plusieurs études ont également montré une absence de corrélation entre la réponse au traitement, observée par la repousse des poils, et les dosages hormonaux, dont les valeurs restent celles d'avant traitement (Cerundolo *et al.*, 2004 ; Frank *et al.*, 2004). Enfin, aucune mutation du gène de la 21-hydroxylase n'a été observée chez les Loulous de Poméranie atteints par Takada *et al.* (2002). Cette hypothèse d'hyperplasie surrénalienne a donc été récemment abandonnée.

b. Hypothèse d'un déficit partiel en hormone de croissance

Plusieurs arguments ont conduit à formuler cette hypothèse ancienne : une diminution de la concentration sérique en hormone de croissance et de la réponse au test de stimulation chez deux tiers des chiens atteints (Lothrop, 1988), une repousse du poil suite à l'administration d'hormone de croissance ; de plus, les chiens atteints de nanisme hypophysaire présentent souvent une alopécie bilatérale symétrique avec hyperpigmentation.

Cependant, le test de stimulation peut aussi être normal chez les chiens atteints, et la concentration sérique en IGF-1 est dans les valeurs usuelles. De plus, selon une autre étude, des chiens présentant une valeur basse en hormone de croissance avant et après stimulation ont montré une repousse du pelage après stérilisation, mais sans modification des taux sériques en hormone de croissance (Rosser et Edmund, 1993). Cette hypothèse a donc aussi été abandonnée.

c. *Hypothèse d'une variante bénigne de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire*

Le terme de « pseudo-Cushing » est apparu en 1977 pour désigner une alopecie touchant de jeunes chiens et présentant les mêmes caractéristiques visuelles que l'alopecie du syndrome de Cushing, mais sans atteinte de l'état général. En 2007, Cerundolo *et al.* émettent l'hypothèse d'un hypercorticisme d'origine hypophysaire à l'expression clinique incomplète, ne se traduisant que par des signes cutanés.

Cerundolo *et al.* observent notamment une absence de freinage à la dexaméthasone à dose faible chez 9 Loulous de Poméranie atteints sur 12, et 4 Caniches nains sur 8 atteints, et un RCCU significativement plus élevé après freinage que chez des chiens sains. Chez les Loulous de Poméranie sains, le RCCU après freinage est similaire à celui des chiens sains des autres races. De plus, une freination est observée chez les Loulous de Poméranie et les caniches atteints avec la dexaméthasone à dose forte, ce qui est en faveur d'une origine hypophysaire.

Cependant, la freination à faible dose est réalisée par voie orale, or les sensibilité et spécificité de ce test ne sont pas connues. De plus, on ne remarque pas d'anomalie des glandes surrénales ni de l'hypophyse chez les chiens atteints lors d'examen d'imagerie.

d. *Hypothèse d'un blocage du cycle folliculaire*

Les arguments en faveur sont notamment l'absence de signes généraux et d'altérations biologiques. De plus, certains traitements sont efficaces, mais sans entraîner une normalisation des valeurs hormonales lorsque celles-ci sont élevées (Cerundolo *et al.*, 2004 ; Frank *et al.*, 2004) La repousse sur les zones de traumatisme ou de biopsie est en faveur d'une inhibition de la phase anagène au niveau du follicule pileux plutôt qu'une inhibition systémique hormonale (Miller *et al.*, 2001) : les traumatismes favorisent en effet le passage en phase anagène et la stimulation des fibroblastes (Argyris, 1968).

De plus, le fait que de nombreux traitements hormonaux différents semblent fonctionner suggère une défaillance dans l'accomplissement du cycle ; les traitements systémiques permettent l'induction de la phase anagène, sans nécessairement faire disparaître la cause initiale du blocage.

2. Symptômes

Les symptômes cutanés sont caractérisés par une modification initiale de la qualité du pelage, qui devient terne, sec, laineux. Puis on observe un poil clairsemé dû à une chute préférentielle des poils primaires avec persistance des poils secondaires, le pelage prend alors l'aspect d'un pelage de chiot (poil délavé, mèches de bourre). La chute atteint ensuite les poils secondaires, aboutissant à une hypotrichose puis une alopecie bilatérale symétrique sur les zones de friction (cou, face postérieure des cuisses, partie caudale du dos, périnée, queue), puis généralisée. Elle épargne cependant la face et les membres antérieurs. Elle est primitivement non prurigineuse et progresse en quelques mois à quelques années. Les poils résiduels s'épilent facilement. La peau se pigmente souvent rapidement et se dessèche, elle peut aussi devenir fine et hypotonique. Lorsque l'alopecie est complète, des comédons et une séborrhée peuvent apparaître, des complications infectieuses surviennent alors et engendrent un prurit. On ne note aucun signe d'atteinte générale (Sawsan, 2011).

On observe souvent une repousse des poils sur les sites de traumatisme (raclage, biopsie cutanée...). Certains auteurs rapportent également des repousses associées à des coups

de soleil. Ces repousses pourraient être liées à une augmentation du flux sanguin, à la présence de cytokines inflammatoires ou à une modification de la température corporelle.

3. Diagnostic

Il est très difficile d'obtenir un diagnostic de certitude. Celui-ci se fait donc par exclusion : il faut éliminer toutes les causes d'alopecie non prurigineuse et non inflammatoire (démodécie, dermatophytose occulte, endocrinopathies, alopecie cyclique des flancs, alopecie des robes diluées, alopecie en patron, dysplasies folliculaires des zones noires, effluvium télogène et anagène, pelade) (Sawson, 2011). La réponse au traitement est également un élément du diagnostic.

a. *Biopsies cutanées*

Elles sont évocatrices de l'alopecie X : On observe une hypermélanose orthokératosique d'intensité variable, sans acanthose ni atrophie épidermique associée, et une mélanose épidermique. Dans la plupart des cas, les poils sont en phase télogène avec un excès de kératinisation trichilemmale, caractérisé par la présence de follicules « en flamme » (Ordeix *et al.*, 2002) : ces follicules sont alors de taille diminuée, dépourvus de tiges pileuses, la kératinisation traverse la gaine épithéliale externe et forme l'image d'une flamme. Mais ces follicules pourraient représenter une modalité réactionnelle normale des poils de certaines races (chiens nordiques, Shar-Pei), plutôt qu'un marqueur spécifique de l'alopecie X, et pourraient être présents dans toutes les dysendocrinies. Tous les auteurs s'accordent à dire qu'ils sont nombreux physiologiquement chez les races nordiques. Une diminution qualitative et quantitative des fibres élastiques a été décrite, responsable d'une perte d'élasticité cutanée. Ces lésions ne sont pas spécifiques (Sawson, 2011).

Selon Müntener *et al.* (2012), on trouve davantage de follicules en phase télogène que chez les chiens sains ou ceux souffrant d'autres dysendocrinies. Le nombre de follicules en phase kénogène est également augmenté, mais moins que dans les autres dysendocrinies. Cela suggère une induction prématurée de la phase catagène, donnant moins de follicules en phase anagène et plus en phase télogène. Il n'a pas été observé d'augmentation du nombre de follicules en phase catagène, mais ce pourrait être dû à la courte durée de cette phase.

De plus, les glandes sébacées sont normales, l'épiderme et le derme sont d'épaisseur normale, par opposition au syndrome de Cushing.

Par ailleurs, le Loulou de Poméranie présente une miniaturisation des follicules pileux, une atrophie dermique et une hyperkératose orthokératosique marquée, donc des lésions superposables à celles observées en cas de syndrome de Cushing.

Chez les chiens nordiques, on peut distinguer l'hypothyroïdie de l'alopecie X par l'acanthose, l'inflammation, et l'hypercorticisme par la diminution marquée de taille des follicules et des glandes sébacées (Gross *et al.*, 2006).

Les prélèvements doivent être réalisés dans les zones où l'alopecie est la plus avancée, car le type d'atrophie folliculaire permet d'orienter le diagnostic entre les différentes alopecies d'origine endocrine. On réalisera également des biopsies témoins en zone saine.

L'examen de biopsies cutanées permet donc de confirmer une suspicion clinique d'alopecie X, mais n'est pas un critère diagnostique à lui seul. Il est diagnostique lorsqu'on trouve des follicules en flammes chez un chien non nordique suspect d'alopecie X.

b. Mesure des hormones sexuelles

Les taux de cortisol, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, androgènes, œstradiol avant et après stimulation par l'ACTH peuvent être élevés, mais les nombreux faux positifs et négatifs limitent l'intérêt de ce test. Les bilans hormonaux sont cependant utiles pour écarter les autres dysendocrinies.

c. Critères de Cerundolo et Lloyd

Les critères diagnostiques proposés par Cerundolo *et al.* (2004) sont les suivants ; ceux-ci demeurent controversés :

- Race prédisposée ;
- Âge d'apparition entre 2 et 6 ans ;
- Alopecie bilatérale symétrique tronculaire d'évolution progressive, ou pelage de mauvaise qualité avec ou sans hyperpigmentation cutanée ;
- Pas d'atteinte de l'état général ;
- Bilan hémato-biochimique dans les valeurs usuelles (y compris le cholestérol) ;
- Fonction thyroïdienne normale ;
- Œstradiolémie normale chez les mâles ;
- 17-hydroxyprogestérone élevée avant et après stimulation à l'ACTH (valable uniquement pour les races nordiques) (Leone *et al.*, 2005) ;
- Freination absente ou discrète du RCCU à dose faible de dexaméthasone ;
- Kératinisation trichilemmale excessive à l'examen histopathologique.

4. Traitement

De nombreux traitements à efficacité variable ont été proposés, mais l'amélioration est rarement permanente (Paradis, 1999 ; Schmeitzel, 1999 ; Miller *et al.*, 2001 ; Guagère et Bensiignor, 2002) :

a. Stérilisation

La stérilisation était initialement proposée. Chez les mâles, elle entraîne une repousse du poil en 4 à 8 semaines, elle peut être totale et définitive. Il est reconnu aujourd'hui que l'alopecie X se résout dans au moins 50% des cas suite à la castration, et ce traitement demeure un moyen empirique efficace. Cependant, on a une forte probabilité de rechute à plus ou moins long terme, et dans 15% des cas, le poil ne repousse pas. Une rechute peut toujours survenir, même après plusieurs années.

Chez la femelle, l'ovario-hystérectomie peut également permettre la repousse du poil.

b. Mélatonine

La mélatonine permet une amélioration ou une guérison dans 20-30% des cas (Paradis, 1999). Elle pourrait modifier le contrôle des synthèses hormonales par l'hypophyse, ou avoir une action directe sur leurs récepteurs folliculaires : cette dernière hypothèse est peu probable car aucun récepteur à la mélatonine n'a encore été identifié dans la peau du chien. Une action significative de la mélatonine a cependant été démontrée chez la chèvre à poil long, alors

qu'aucun récepteur à la mélatonine n'est décrit non plus dans les follicules pileux de la chèvre (Galbraith, 1998).

Chez la souris, Kobayashi *et al.* (2005) ont observé que la mélatonine diminuait l'expression des récepteurs aux œstrogènes, mais chez le chien, même en cas de repousse du poil après traitement à la mélatonine, il n'a pas été observé de diminution des récepteurs ER α (Frank *et al.*, 2006).

La dose recommandée est de 3 à 6 mg/chien (voire 6 à 12 pour un grand chien), 2 à 3 fois par jour jusqu'à repousse optimale, donc pendant 3 à 4 mois, puis une fois par jour pendant 3 mois, et enfin 2 fois par semaine à vie en entretien. Des rapports anecdotiques suggèrent qu'il faut interrompre le traitement dès la repousse du poil, pour pouvoir le reprendre en cas de récurrence. Il ne semble pas y avoir d'effets secondaires hormis une sédation modérée (Ashley *et al.*, 1999). La seule contre-indication est le traitement d'un chien atteint de diabète sucré, la mélatonine pouvant causer une résistance à l'insuline (Schmeitzel, 2006).

Selon une étude immuno-histochimique des récepteurs aux œstrogènes chez les chiens présentant une alopecie X, après trois mois de traitement à la mélatonine, 40% des chiens présentaient une repousse modérée des poils : les biopsies montraient une augmentation du nombre de follicules en phase anagène et une diminution de la pigmentation épidermique. Mais la repousse pilaire n'était pas associée à une modification d'expression du récepteur aux œstrogènes (Frank *et al.*, 2006).

Ainsi, la repousse pilaire des chiens atteints d'alopecie X traités à l'aide de mélatonine n'est pas associée à une modification du nombre ou de la distribution des récepteurs aux œstrogènes. D'autres études suggèrent que la mélatonine déstabilise les récepteurs aux œstrogènes ou qu'elle modifie le signal issu de la stimulation de ces récepteurs (Rato *et al.*, 1999 ; Kiefer *et al.*, 2002).

c. Trilostane

D'après Cerundolo *et al.* (2004), le trilostane interfère avec la stéroïdogénèse surrénalienne, il serait également possible qu'il bloque les récepteurs aux œstrogènes au niveau du follicule pileux. Il est utilisé à la dose de 2 à 10 mg/kg/j per os en deux prises au cours d'un repas. Une nette repousse des poils est observée avant trois mois chez les plupart des animaux traités. En l'absence de réponse après deux mois, la dose peut être augmentée.

On peut réaliser un test de stimulation à l'ACTH 10 jours après le début du traitement, puis à un mois, 3 mois, 6 mois puis 2 fois par an. Les valeurs pré-et post-stimulation doivent être égales à la moitié des valeurs initiales. En cas de signes d'insuffisance surrénalienne (abattement, anorexie, vomissements, diarrhée...), ou si le test à l'ACTH montre des valeurs anormales, on peut cesser le traitement pendant une semaine et recommencer ensuite à dose plus faible.

d. Mitotane

Le mitotane a également été proposé, mais ne devrait être envisagé qu'après échec des autres traitements à cause des effets secondaires potentiels. La dose initiale est inférieure à celle utilisée en cas de syndrome de Cushing : 15 à 25 mg/kg/j pendant 5 jours. On effectue ensuite un test de stimulation à l'ACTH pour vérifier que les valeurs de cortisol restent dans les normes usuelles basses (entre 5 et 7 mg/dL). Si le cortisol diminue trop, ou en cas de signes cliniques d'hypocortisolémie (dépression, anorexie, vomissements), le traitement doit être arrêté et une administration de prednisolone est nécessaire à la dose de 0,25 à 0,50 mg/kg/jour pendant 2 jours.

En maintenance, la dose de mitotane est diminuée, la fréquence d'administration passe à trois fois par semaine, voire deux à quatre fois par mois. Des tests réguliers de stimulation à l'ACTH peuvent être faits jusqu'à déterminer la dose minimale efficace, et afin de vérifier l'innocuité du traitement. On observe une repousse des poils en un à trois mois en général.

e. Acétate d'osatérone

L'acétate d'osatérone est un stéroïde à activité progestative et anti-androgène qui empêche la fixation des androgènes à leurs récepteurs. Une étude réalisée sur 13 Loulous de Poméranie montre une amélioration nette sur 7 chiens et complète sur 3 chiens après 6 mois de traitement à la dose recommandée de 0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant une semaine. Ce traitement ne semble pas avoir d'effets secondaires à court terme (Nagata, 2011).

f. Autres traitements

Des données anecdotiques évoquent également les traitements suivants (Miller *et al.*, 2001 ; Guagère et Bensignor, 2002 ; Frank et Watson, 2013) :

- Cimétidine : à la dose de 5-10 mg/kg trois fois par jour ;
- Méthyl-testostérone pour les chiens castrés : à la dose de 1 mg/kg/j par voie orale (avec un maximum de 30 mg) jusqu'à la repousse du poil, soit 1 à 3 mois. Puis la fréquence d'administration peut être diminuée : tous les 2 jours, puis 2 fois par semaine, puis une fois par semaine ; à cause de l'hépatotoxicité potentielle, il est recommandé de contrôler les taux d'enzymes hépatiques ;
- Prednisone : à la dose de 1 mg/kg/j par voie orale pendant une semaine, puis on peut diminuer progressivement jusqu'à 0,5 mg/kg tous les 2 jours ;
- Finastéride : Il s'agit d'un inhibiteur de la 5 α -réductase utilisé habituellement dans le traitement de l'hyperplasie prostatique bénigne et de l'alopecie androgénétique de l'homme. Son intérêt serait plutôt préventif et son utilisation doit être continue du fait du risque de rechute en cas d'arrêt du traitement ;
- Acétate de leuprolide (Lupron® Laboratoire Abbott, Canada) : à la dose de 100 mg/kg IM tous les un à deux mois jusqu'à repousse du poil ;
- Goséréline (Zoladex® Laboratoire Astrazeneca, Londres) : à la dose de 60 mg/kg SC tous les 21 jours jusqu'à la repousse du poil ;
- Acétate de médroxyprogestérone : à la dose de 5-10 mg/kg SC tous les mois pendant 4 mois (Frank et Watson, 2013).

Actuellement, le traitement de choix des animaux non reproducteurs et dont le risque anesthésique est faible est la stérilisation : il s'agit du traitement présentant le moins de risque pour la santé de l'animal. Chez des animaux dont les propriétaires refusent la stérilisation, ou chez des animaux déjà stérilisés sans résultat ou ayant subi une récurrence, un traitement médical peut être entrepris : l'intérêt de la mélatonine est son innocuité, en pratique elle est donc utilisée en première intention. L'alopecie X étant probablement multifactorielle, la réponse au traitement peut varier selon la race, les données publiées pour une race donnée ne sont donc pas forcément extrapolables aux autres.

5. Pronostic

Le pronostic dermatologique doit toujours être réservé car le succès du traitement n'est jamais garanti. Les traitements possibles, médicaux et chirurgicaux, sont très variés. Des cas de guérison spontanée sont rapportés, et puisqu'il s'agit simplement d'une maladie esthétique, l'animal étant en bonne santé par ailleurs, une simple surveillance est possible.

B. L'alopécie récurrente (ou saisonnière) des flancs

Le premier épisode apparaît à l'âge moyen de 4 ans, mais il peut se produire de 8 mois à 11 ans (Paradis, 1999). L'alopécie apparaîtrait entre novembre et mars dans l'hémisphère Nord, donc lorsque la photopériode décroît (Schmeitzel, 2006), et le poil repousse en général spontanément 3 à 6 mois plus tard. Dans la plupart des cas, cela se produit tous les ans, parfois tous les 2 à 3 ans pour certains chiens. Dans 20% des cas, on n'observe qu'un seul épisode.

Les races prédisposées sont les suivantes : l'Airedale Terrier, le Bearded Collie, le Bouvier des Flandres, le Briard, le Boxer, le Bullmastiff, le Teckel, le Dobermann, le Bouledogue anglais, le Pointer, le Golden Retriever, le Griffon Italien, le Labrador, le Lhasa Apso, le Rottweiler, le Schnauzer, le Scottish Terrier (Cerundolo, 2013). De plus, un caractère familial a été remarqué dans d'autres races, comme le Griffon Korthals (Fontaine *et al.*, 1998) et l'Affenpinscher (Waldman, 1995). Ces deux arguments sont en faveur d'un déterminisme génétique.

Elle est également décrite chez le Braque allemand, le Drathaar, le Mastiff, le Rhodesian Ridgeback, le Staffordshire Terrier, le Terrier Tibétain et le Dalmatien (George, 2003 ; Basset *et al.*, 2005). En revanche, elle semble épargner les races nordiques, le Berger allemand et le Cocker Spaniel. Aucune prédisposition sexuelle n'est observée.

Cette affection est décrite depuis une quinzaine d'années, cependant l'appellation est impropre : en effet dans certains cas, il n'y a pas de récurrences, de plus l'alopécie peut être permanente, et ne concerne pas toujours les flancs. Enfin, l'effet saisonnier est variable : il est notamment beaucoup moins observé, voire inexistant dans les régions du monde sans différence nette entre les saisons (Gross *et al.*, 2006). De plus, certains chiens développent l'alopécie en été, avec une repousse du poil en hiver (Miller et Dunstna, 1993 ; Miller *et al.*, 2001). Certains auteurs préfèrent simplement le terme « alopécie des flancs », bien qu'il ne soit pas non plus parfaitement approprié.

1. Étiopathogénie

Elle reste inconnue mais on suspecte un dysfonctionnement folliculaire épisodique. On pense également à un rôle de la photopériode, à cause du caractère récidivant et saisonnier, de plus cette affection est davantage observée au-dessus du 45^e parallèle pour l'hémisphère Nord, probablement à cause de la durée plus courte du jour dans ces régions (Paradis, 1999 ; Schmeitzel, 2006). La mélatonine et la prolactine pourraient être impliquées : ces deux hormones photo-dépendantes interviennent en effet dans la croissance du poil. Un déficit en mélatonine pourrait être responsable de l'aspect récidivant, par son effet sur la prolactine, les androgènes, les œstrogènes, l'hormone de croissance, mais aucune différence significative de production d'hormones sexuelles et d'hormone de croissance n'a été mesurée entre des chiens exposés à une photopériode maximale et minimale (Curtis *et al.*, 1996).

Aucune anomalie endocrinienne n'a encore pu être mise en évidence. Tous les examens complémentaires effectués dans le cadre de nombreuses études sont normaux ou négatifs : hématologie, biochimie, parasitologie, mycologie, biopsies cutanées, test de stimulation à l'ACTH, test de stimulation à la TSH et mesures des hormones thyroïdiennes (Daminet et Paradis, 2000), exploration de l'axe somatotrope, mesures des hormones sexuelles avant et après stimulation par l'ACTH (Curtis *et al.*, 1996 ; Fontaine *et al.*, 1998). Les hormones étudiées lors de ces examens ne semblent donc pas avoir de rôle direct.

Par ailleurs, il existerait une plus grande concentration de récepteurs hormonaux dans certaines régions, notamment les flancs, ce qui pourrait expliquer la topographie des lésions si on considère une origine hormonale, mais cela n'expliquerait pas le manque de symétrie que l'on peut parfois aussi observer en cas d'alopécie récurrente des flancs. Une étiologie seulement endocrinienne est donc douteuse (Paradis, 1999).

Des facteurs environnementaux ont été remarqués : par exemple, des animaux non apparentés mais vivant dans la même maison ont développé l'alopécie récurrente des flancs (Miller et Dunstan, 1993 ; Fontaine *et al.*, 1998).

On suspecte un rôle de la prolactine et de la mélatonine. La mélatonine, « hormone de l'obscurité », est essentiellement sécrétée la nuit (Paradis, 1999). Chez les vertébrés, elle a un rôle dans la reproduction, la thermorégulation, la couleur du pelage, le cycle des mues, la migration, l'hibernation. Le mécanisme exact lors de la mue n'est pas connu : la mélatonine pourrait agir directement sur les follicules pileux, ou par l'intermédiaire d'une stimulation du système nerveux central, altérant la production de MSH et/ou la sécrétion de prolactine. Lorsque la photopériode diminue, la sécrétion de mélatonine croît, celle de prolactine diminue. Ceci est à l'origine de la mue physiologique d'automne, puis de la nouvelle croissance des poils en hiver. Au printemps c'est l'inverse, ce qui induit la mue physiologique de printemps et la croissance du pelage d'été ensuite.

Dans le cas de l'alopécie récurrente des flancs, on envisage un déficit en mélatonine chez les chiens atteints, ce qui est conforté par le fait que l'administration de mélatonine semble prévenir les récurrences chez les animaux ayant déjà présenté au moins trois épisodes consécutifs (Paradis, 2001). Il pourrait s'agir d'un déficit génétique programmé en mélatonine, responsable directement ou indirectement (par le biais d'autres hormones) de la récurrence de l'alopécie (Paradis, 1999).

Paradis suggère une réponse inappropriée à la décroissance de la photopériode, par une sécrétion normale de mélatonine au lieu d'une sécrétion augmentée. Il serait également possible que les chiens atteints deviennent réfractaires à l'excès de mélatonine endogène en photopériode décroissante (George, 2003).

Vandenabeele *et al.* (2012) ont identifié une diminution de la quantité de facteur de croissance fibroblastique 18 chez les chiens atteints par rapport aux chiens sains ; ce facteur est situé dans les follicules pileux en phase anagène, mais son rôle dans la croissance du poil n'est pas élucidé.

2. Symptômes

L'alopécie débute classiquement sur les flancs, elle est non inflammatoire et non prurigineuse, mais pas toujours bilatérale et symétrique ; elle est en général limitée à la région thoraco-lombaire. Les contours des zones alopeciques sont nets, en carte de géographie, et ces régions sont très fréquemment hyperpigmentées. Les lésions font moins de 15 cm de diamètre la plupart du temps. Une hyperpigmentation du chanfrein peut occasionnellement être observée. Le poil qui repousse peut être plus sombre ou décoloré, il peut aussi être sec et terne. D'une année à l'autre, la surface et la durée de l'alopécie peuvent être semblables, ou

augmenter. Rarement, l'alopecie peut devenir permanente après plusieurs épisodes (Miller *et al.*, 2001 ; Gross *et al.*, 2006 ; Schmeitzel, 2006).

Plus rarement, notamment chez le Griffon Korthals, l'alopecie peut s'étendre à la face externe des pavillons auriculaires, au chanfrein, à la face postérieure des cuisses, à la ligne du dos, aux épaules, aux aisselles, à la queue. Ces localisations inhabituelles peuvent évoquer l'alopecie en patron, bien que celle-ci ne soit pas cyclique (Waldman, 1995 ; Fontaine *et al.*, 1998). Chez l'Airedale Terrier, l'alopecie récurrente des flancs prend une forme différente, avec une symétrie partielle, une atteinte limitée surtout au thorax dorsal et latéral, en forme de selle. Dans cette race, elle peut même ressembler beaucoup à l'alopecie X (Gross *et al.*, 2006).

3. Diagnostic

Les biopsies cutanées montrent des lésions compatibles avec une dysendocrinie : une hyperkératose orthokératosique, un épiderme hyperpigmenté de taille normale, une atrophie folliculaire diffuse, une hyperkératose des infundibulums, qui sont dilatés en forme de poire et remplis de kératine. La kératine s'étend jusque dans les follicules secondaires et les canaux des glandes sébacées : on parle de dysplasie folliculaire en « pied de sorcière », ou « pied de monstre », qui est très évocatrice, mais non diagnostique. Les follicules sont surtout en phase télogène, les glandes sébacées sont normales ou modérément hypertrophiées, parfois mélanisées (Miller *et al.*, 2001 ; Gross *et al.*, 2006).

Cependant, selon le stade de la maladie, on peut observer des follicules relativement normaux, et une prédominance de la phase anagène, compatible avec une reprise de la croissance du poil (Gross *et al.*, 2006). D'après Müntener *et al.* (2012), on trouve également plus de follicules en phase kénogène que chez les chiens sains.

Ainsi, l'analyse histologique est en faveur d'une endocrinopathie, mais les résultats des bilans hormonaux et la saisonnalité ne le sont pas.

Le diagnostic différentiel inclut les autres endocrinopathies, les autres types de dysplasie folliculaire, les effluviums télogène et anagène, l'alopecie post-tonte, la dermatite à la chaleur radiante, mais aussi la pyodermite superficielle, la démodécie, la dermatophytose, l'alopecia areata (George, 2003). Ainsi de nombreux examens complémentaires doivent être réalisés pour obtenir un diagnostic : trichogramme, examens fongiques et bactériologiques, bilan biochimique, hormonal, tests des fonctions surrénaliennes et thyroïdiennes et biopsie de peau.

4. Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique.

La mélatonine en prévention (4 à 6 semaines avant la récurrence anticipée chez un animal ayant déjà présenté une alopecie récurrente des flancs) ou en traitement lorsque les lésions sont déjà présentes, donne des résultats encourageants : elle peut notamment diminuer la durée de l'alopecie (Schmeitzel, 2006) ; mais compte tenu du caractère imprévisible de cette affection, il est difficile de démontrer l'efficacité absolue d'un traitement. La mélatonine semble cependant moins efficace lorsque l'alopecie est permanente.

Le mécanisme d'action est inconnu. La mélatonine pourrait corriger un déficit hormonal ou stimuler indirectement les follicules pileux. Ce traitement est prometteur et sans effet secondaires, mais reste expérimental. De plus, il est déconseillé chez les chiennes reproductrices, à cause de ses effets sur la physiologie de la reproduction. On l'utilise à la dose de 3 à 6 mg/animal, 2 à 3 fois par jour par voie orale, pendant un à deux mois.

L'implant de mélatonine est déconseillé compte-tenu du risque de granulome ou d'abcès au point d'injection.

La mélatonine a une efficacité thérapeutique similaire pour l'alopecie récurrente des flancs, l'alopecie en patron et l'alopecie X, on peut donc se demander si ces affections ne relèvent pas du même syndrome (George, 2003).

Par ailleurs, un praticien a remarqué une repousse du poil après exposition à des durées de lumière croissante. D'autres rapportent qu'ils ont réussi à prévenir les récurrences en exposant les chiens de septembre à avril à une certaine durée de lumière d'une certaine intensité.

5. Pronostic

Le pronostic dermatologique est réservé : la repousse du poil peut être incomplète et le nouveau pelage peut être de mauvaise qualité. Cependant, l'alopecie récurrente des flancs est une affection purement esthétique.

Les reproducteurs ayant présenté des épisodes d'alopecie dans les races et familles prédisposées devraient être écartés de la reproduction.

Pour ces deux types d'alopecie qui restent rares, on suspecte un dysfonctionnement folliculaire pouvant impliquer, entre autres, les hormones sexuelles, mais l'étiopathogénie n'est pas élucidée actuellement. Leur diagnostic est complexe et implique de nombreux examens complémentaires pour exclure les autres dermatoses possibles : il s'agit le plus souvent d'un diagnostic d'exclusion. Enfin, aucun traitement spécifique n'existe pour ces affections, et concernant l'alopecie X notamment, une très grande variété de traitements aux efficacités diverses a été proposée ; le préjudice étant uniquement esthétique, au vu des effets secondaires possibles de certains d'entre eux, il est envisageable de ne pas traiter. Dans tous les cas, le pronostic dermatologique est incertain et les rechutes sont fréquentes.

IV. Une entité récemment décrite : le « puppy coat »

Il est connu que la stérilisation chez le chien peut engendrer une incontinence chez la femelle, mais aussi une modification du pelage : certaines races comme le Setter irlandais, le Cocker Spaniel, le Teckel à poil long, l'Eurasier, le Chow-chow, le Golden Retriever, le Terre-Neuve et le Landseer y sont prédisposées (Stöcklin-Gautschi, 2000) ; il semble que ce soit également le cas de la race Briard, non rapportée dans la littérature cependant (G. Marignac, communication personnelle, 2013). On note alors une augmentation de l'aspect laineux du pelage ainsi qu'une diminution de l'intensité de la couleur : on parle de « puppy coat », puisqu'il ressemble alors au pelage juvénile (Stöcklin-Gautschi, 2000 ; Miller *et al.*, 2001). Le changement peut être si marqué que les éleveurs déconseillent parfois la stérilisation dans ces races. Les effets exacts de la stérilisation sur le cycle pileux ont été décrits par Reichler *et al.* (2008).

A. Étiopathogénie

Jusqu'à peu, les effets secondaires de la stérilisation, tels que l'incontinence de la femelle stérilisée et les changements de pelage, étaient attribués à la baisse de sécrétion d'œstrogènes. En effet, l'administration d'œstrogènes d'action courte peut permettre de traiter cette affection (Miller *et al.*, 2001), mais d'autres études sont en désaccord (Reichler *et al.*, 2005). Une étude réalisée par El Etreby (1979) sur des chiennes Beagle montre notamment que les chiennes recevant des progestagènes pour empêcher l'œstrus ont des valeurs en œstrogènes similaires à celles des chiennes stérilisées, mais on ne rapporte pas d'incontinence et les changements de pelage sont très rares.

Après la stérilisation, la sécrétion gonadique d'œstrogènes et de progestérone diminue, ainsi que le rétrocontrôle de ces hormones sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : la sécrétion de FSH et LH augmente (Reichler *et al.*, 2004 et 2005). Une administration d'analogues de la GnRH diminue cette sécrétion : ce traitement a été utilisé pour la suppression hormonale des gonades, le traitement de tumeurs mammaires, de l'hyperplasie prostatique et de l'incontinence urinaire de castration. Les propriétaires de chiennes ainsi traitées pour incontinence rapportent pour certains une amélioration du pelage (Reichler *et al.*, 2003 et 2006). De plus, des récepteurs à FSH, LH et GnRH ont été identifiés par Welle *et al.* (2006) notamment dans les follicules pileux et les glandes sébacées chez le chien. On suppose donc que FSH et LH puissent jouer un rôle dans l'apparition du « puppy coat ».

Chez les chiens présentant un changement de pelage après stérilisation, on observe une augmentation de la concentration de FSH par rapport aux chiens stérilisés sans modification du pelage. De même, chez la femme après la ménopause, des modifications de pilosité et de peau peuvent se produire, et Ford *et al.* (2005) ont observé des concentrations élevées de FSH chez ces femmes. Cependant le rôle possible de la FSH dans la pathogénie des changements de pelage induits par la stérilisation chez le chien n'est pas élucidé.

L'influence du cycle sexuel sur la croissance du poil a été décrite de nombreuses fois. Un effet direct, médié par les récepteurs des œstrogènes et des androgènes sur le follicule pileux est peu probable, puisque le retrait des gonades ne semble pas avoir d'effet sur ces récepteurs (Bratka-Robin *et al.*, 2002). Cela semble aussi être le cas pour les récepteurs à LH et GnRH, puisqu'aucun changement n'a pu être observé ici après stérilisation ou traitement à la GnRH. L'expression des récepteurs à LH et GnRH sur le flanc et l'abdomen était similaire avant et après, donc un rôle direct de ces hormones sur le cycle pileux est peu probable.

Il pourrait exister un lien indirect entre les concentrations de LH et le pourcentage de follicules anagènes. La sécrétion de LH est inhibée par le rétrocontrôle des œstrogènes, mais aussi par la prolactine ; après stérilisation, la concentration de prolactine diminue chez le rat mais peut augmenter à nouveau après un traitement aux œstrogènes (Bottner *et al.*, 2006). Si ce phénomène était également vrai chez le chien, un rôle de la prolactine serait concevable, ce qui pourrait expliquer l'amélioration du puppy coat par un traitement aux œstrogènes. De plus, on observe aussi un changement de couleur du pelage après traitement à base de cabergoline, supprimant la sécrétion de prolactine (Gobello *et al.*, 2003), ce qui est également en faveur d'un rôle de cette hormone. En cas d'absence totale de prolactine chez la souris, on observe un poil plus long et plus dur ; on sait que la prolactine joue un rôle dans l'induction du stade catagène (Craven *et al.*, 2001 ; Foitzik *et al.*, 2003 ; Gobello *et al.*, 2003). Une déficience en prolactine chez les chiens stérilisés pourrait donc expliquer le pourcentage plus élevé de follicules anagènes observé ici (Reichler *et al.*, 2008).

B. Symptômes

L'étude de Reichler *et al.* (2008) a été réalisée sur 12 chiennes en œstrus au moment de la stérilisation, une chienne stérilisée en métœstrus et deux chiennes stérilisées en proœstrus. 20% des chiennes de cette étude ont montré des changements de pelage un an après stérilisation : deux chiennes stérilisées en œstrus ont montré un poil plus laineux en partie caudale des cuisses ou un pelage plus clair. La chienne stérilisée en métœstrus a montré un pelage plus clair, et un poil plus laineux en partie caudale des cuisses ainsi que sur le tronc.

Cette affection touche également les mâles après stérilisation, les signes rapportés sont identiques : un poil plus clair, terne, laineux et bouclé, rappelant le pelage d'un chiot, en face postérieure des cuisses, sur le tronc et l'abdomen.

C. Examens complémentaires

Des biopsies de peau ont été réalisées sur le flanc des 15 chiennes incluses dans l'étude : un an après stérilisation, les chiennes montraient moins de follicules télogènes et plus de follicules anagènes, donc une modification du rapport moyen anagène/télogène (passage de 0.4 à 1,2). Cette augmentation a été montrée chez 8 des 9 chiennes stérilisées en œstrus. Par contre, aucune différence significative de ce ratio n'a été observée entre les chiennes au pelage normal et les chiennes ayant subi un changement après stérilisation.

Des mesures de FSH et LH ont également été réalisées : un an après la stérilisation, les taux de FSH et LH sont augmentés.

D. Traitement

1. Œstrogènes

Il s'agit du traitement classiquement utilisé pour traiter à la fois l'incontinence urinaire de castration et améliorer le pelage le cas échéant.

2. Analogues de la GnRH

L'étude de Reichler *et al.* (2008) a également évalué l'effet d'un traitement à la GnRH sur les changements de pelage induits par la stérilisation : 24 chiens mâles stérilisés ont été inclus dans l'étude ; parmi eux, 14 sont présentés pour traitement d'une modification du pelage après castration. Les individus ont été réévalués 2 à 4 mois après traitement.

Pour 11 chiens sur 14, soit près de 80% des chiens, on observe une bande d'environ 10 à 15 cm de poil plus brillant, plus doux et plus intensément coloré sur la ligne dorsale, de l'épaule au sacrum. En majorité, le traitement a été efficace au moins six mois, parfois moins, cette durée est très variable d'un individu à l'autre. Enfin, le traitement a été très bien toléré par tous les chiens. Subjectivement, ce traitement est donc très efficace pour traiter les changements de pelage induits par la stérilisation. Chez l'homme, les analogues de la GnRH sont aussi utilisés pour traiter une croissance excessive du poil.

Une observation des phases du cycle pileaire a été effectuée chez 21 chiens parmi les 24 traités : le ratio anagène/télogène est augmenté un an après stérilisation, indépendamment du changement de pelage. Un effet similaire a été décrit chez la souris, où l'ovariectomie provoque une transition rapide vers le stade anagène, d'où une croissance du poil (Chanda *et al.*, 2000). Cependant les chiens ayant subi des modifications du pelage ont un ratio plus élevé que les chiens sans modification du pelage. Cela peut expliquer le succès empirique du traitement aux œstrogènes : ils retardent l'initiation du stade anagène. Ce ratio n'est cependant pas modifié après traitement, même chez les chiens aux symptômes améliorés : ce résultat est

inattendu, puisque les propriétaires rapportent un poil plus facile à peigner, suggérant une augmentation du nombre de follicules télogènes. Cela pourrait résulter de l'influence de la saison. Il a été montré en effet que le moment de l'année influence la croissance du poil (Gunaratnam et Wilkinson, 1983), mais le pourcentage de follicules catagènes est ici augmenté après traitement : ce pourrait indiquer que la GnRH termine la phase anagène et initie la phase catagène, ayant donc un effet similaire à celui des androgènes. Cependant, les chiens ont été réévalués après traitement, donc à une différente période de l'année, il faut donc interpréter ce résultat avec prudence.

Après stérilisation, les concentrations des gonadotropines augmentent. Une faible association a été observée entre la concentration de LH et la quantité de follicules anagènes. Une relation est connue chez l'homme entre la quantité de LH et la croissance du poil : les femmes présentant des ovaires polykystiques ont une croissance du poil excessive et des concentrations de LH anormalement élevées (Hahn *et al.*, 2003). Ceci est en faveur d'un rôle de LH dans le cycle pileux.

Les concentrations de FSH et LH diminuent après traitement à la GnRH chez tous les chiens, indépendamment de l'amélioration ou non du pelage. On observe une expression similaire des récepteurs à LH et GnRH avant et après traitement. Ainsi, un effet hormonal direct médié par les récepteurs des hormones hypophysaires et hypothalamiques sur le follicule est peu probable et cette étude ne permet pas de clarifier la pathogénie des modifications du pelage induites par la stérilisation.

Ces modifications du pelage après stérilisation sont prises en compte depuis peu, là encore le préjudice est uniquement esthétique, mais de plus en plus de propriétaires sont demandeurs de solution, et ces modifications de la qualité du pelage pourraient les dissuader de faire stériliser leur animal. La pathogénie de cette affection n'est pas totalement connue, mais les études réalisées chez l'homme et le chien permettent de considérer les analogues de la GnRH comme un traitement prometteur, efficace et bien toléré, qui engendre à la fois une amélioration du pelage et des troubles urinaires liés à la stérilisation chez la chienne.

DEUXIÈME PARTIE : Questionnaire à l'intention des vétérinaires praticiens

La première partie a permis de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les dermatoses associées aux hormones sexuelles chez le chien. Le manque de publications sur certains sujets, notamment les changements de pelage associés à la stérilisation ou à l'administration de composés hormonaux chez le chien, nous a conduit à établir ce questionnaire à l'intention des vétérinaires praticiens ; celui-ci s'attache à recueillir leur expérience clinique sur plusieurs sujets :

- les changements de pelage associés à la stérilisation ;
- les changements du pelage et de la peau associés au cycle sexuel chez la chienne ;
- les changements du pelage et de la peau associés à l'administration de composés hormonaux ;
- les changements du pelage et de la peau associés à une affection gonadique ;
- les changements du pelage et de la peau améliorés par la stérilisation ;
- les changements de pelage associés aux hormones sexuelles et transmis à la descendance.

I. Matériel et méthodes

A. Les vétérinaires sondés

Les vétérinaires destinataires de ce questionnaire sont les vétérinaires susceptibles d'être intéressés par le sujet et dont les adresses e-mails ont pu être obtenues : les vétérinaires inséminateurs en animaux de compagnie et les vétérinaires ayant effectué une formation continue en dermatologie ou reproduction à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

B. Élaboration du questionnaire

L'objectif est de recueillir l'expérience clinique des vétérinaires praticiens sur les différents items évoqués : on s'intéresse aux symptômes les plus fréquemment observés, aux localisations les plus fréquentes, aux races atteintes (avec classement de fréquence entre les différentes races observées), au traitement effectué le plus souvent (y compris aucun traitement) et aux résultats de ce traitement (ou si l'animal a été perdu de vue), ainsi qu'aux résultats de frottis vaginaux et préputiaux, et aux bilans hormonaux éventuellement réalisés.

Dans les cas où la littérature évoque des changements du pelage mais aussi de la peau, ces deux types de symptômes ont été inclus dans deux questions différentes.

En prévision de l'analyse statistique ultérieure, une seule case pouvait être cochée par le praticien dans les questions concernant les symptômes, la localisation, les traitements et l'évolution : on s'intéresse donc à ce qui a été le plus fréquemment observé par le praticien. Celui-ci a cependant toujours la possibilité d'ajouter un symptôme ou un traitement non proposé dans les choix multiples. Des questions ouvertes ont été posées lorsque la littérature ne permettait pas d'établir des choix multiples.

Enfin, afin d'alléger le questionnaire, pour chaque item, il est d'abord demandé au praticien s'il l'a déjà observé : en cas de réponse négative, il passe directement à l'item suivant.

Dans chacun des items, les choix multiples proposés s'appuient sur le contenu de la première partie de cette thèse (questionnaire disponible en annexe) :

Les deux premiers items concernent les modifications du pelage après la stérilisation chirurgicale. Les symptômes, localisations, races et traitements proposés sont tirés de la quatrième sous-partie concernant le « puppy coat ». Les deux sexes sont évoqués dans la littérature, une question est donc dédiée à chacun.

Étant donné que la question de stériliser avant ou après la puberté les chiennes prédisposées à l'incontinence urinaire de castration fait débat, et que les changements de pelage après stérilisation peuvent être concomitants de cette affection, une question est également posée à propos du moment de la stérilisation.

Le troisième item concerne les modifications du pelage lors des chaleurs chez la chienne : les symptômes et localisations présentés sont ceux de l'alopecie cyclique des flancs, ainsi que les races. Le seul traitement proposé est la mélatonine, seul traitement mentionné dans la littérature, mais le praticien peut ajouter un autre traitement s'il le souhaite.

Les trois items suivants concernent les changements de pelage associés à l'administration de composés hormonaux : les œstrogènes et les analogues de la GnRH ont été séparés des autres composés hormonaux, qui regroupent les progestagènes, les anti-androgènes (qui ont également une activité progestative, ce qui justifie de les regrouper avec les progestagènes), les corticoïdes retard, les inhibiteurs de sécrétion de la prolactine et l'alazine : très peu de publications existent sur les effets de ces composés sur le pelage, c'est pourquoi ils ont été regroupés dans la même catégorie.

Concernant les composés œstrogéniques, toutes les spécialités utilisées chez le chien ont été inscrites, et on demande aux praticiens de classer les spécialités ayant donné lieu à des symptômes dermatologiques par ordre de fréquence d'observation de ceux-ci. Les symptômes et localisations sont ceux de l'hyperœstrogénisme, mais aucune race n'a été proposée car la littérature ne précise que les races prédisposées à l'hyperœstrogénisme en général, pas celles prédisposées à la forme iatrogène. La dernière question s'attache à la résolution des symptômes en cas d'arrêt du traitement. Celui-ci peut bien entendu avoir été maintenu, notamment pour le traitement de l'incontinence urinaire.

Concernant les composés hormonaux non-œstrogéniques divers, les symptômes proposés sont l'alopecie bilatérale et symétrique, le changement de couleur du pelage évoqué dans la littérature pour les inhibiteurs de sécrétion de la prolactine, et le pelage sec et terne comme effet possible des anti-androgènes. Les praticiens peuvent en ajouter d'autres s'ils n'ont pas principalement observé les symptômes proposés. Les localisations proposées sont les localisations habituelles des troubles du pelage associés aux hormones sexuelles. Aucune race n'est proposée, la question est laissée ouverte.

Concernant les analogues de la GnRH, la seule spécialité proposée est la seule utilisée en médecine canine, le Suprelorin® (Virbac). Dans les symptômes, un pelage plus brillant est proposé puisqu'il s'agit des effets possibles de la GnRH sur le pelage des chiens atteints de « puppy coat », en cas de succès du traitement. Les localisations proposées pour les symptômes sont habituelles : abdomen et thorax, mais aussi la ligne dorsale puisque les chiens atteints de « puppy coat » présentent une amélioration principalement dans cette localisation. Aucune race n'est précisée, car aucune publication sur les effets de la GnRH sur le pelage des chiens sains (sans modification du pelage préexistante après castration) n'existe à notre connaissance.

Les deux items suivants concernent les modifications du pelage associées aux affections gonadiques : mâles et femelles sont séparés. Pour le mâle, une question concerne les types de tumeurs testiculaires observés lorsque le diagnostic précis a été fait : un

classement de fréquence est demandé. Les races proposées sont celles prédisposées aux tumeurs testiculaires dans la littérature. Les symptômes et localisations proposées sont ceux de l'hyperœstrogénisme.

Les résultats les plus fréquents des frottis préputiaux et des bilans hormonaux, s'ils ont été effectués, sont demandés : les résultats proposés sont ceux de la littérature. Le seul traitement proposé est la castration, mais le praticien peut ajouter un autre traitement. Les rechutes étant possibles, une question finale s'y intéresse également.

Pour la femelle, on demande également le type d'affection : tumeur ou kyste, avec classement de fréquence. Seules deux races sont proposées car la littérature n'en évoque pas d'autres.

Le neuvième item porte sur les troubles du pelage résolus par la castration ; cette entité fait partie du syndrome alopecie X : ainsi les races, symptômes et localisations proposées sont ceux de l'alopecie X, on s'intéresse aussi ici au frottis vaginal ou préputial avant castration et au bilan hormonal si ceux-ci ont été effectués. Là encore, on pose la question des rechutes, car elles sont fréquentes.

Le dernier item concerne les cas de transmission à la descendance des modifications de pelage associées aux hormones sexuelles : en effet, par exemple, un caractère familial a été identifié dans certaines races pour l'alopecie cyclique des flancs.

Enfin, il est demandé au praticien de préciser s'il est généraliste ou s'il a une activité en dermatologie ou en reproduction, afin de voir si l'on observe des différences dans les réponses obtenues selon l'activité du vétérinaire interrogé.

C. Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré en ligne sur SurveyMonkey (<https://fr.surveymonkey.com/s/JYZRP65>), le lien a été envoyé par courriel aux vétérinaires de l'échantillon, qui ont répondu en ligne. Les réponses ont été enregistrées automatiquement par le site de SurveyMonkey. Soixante-dix-neuf réponses, totales ou partielles, ont été enregistrées au total : quarante-six réponses des vétérinaires inséminateurs, et trente-trois provenant de vétérinaires ayant effectué une formation continue à l'ENVA. Cinquante-deux des vétérinaires ayant répondu au questionnaire ont précisé leur activité : la plupart sont généralistes, à l'exception de deux vétérinaires exerçant l'un en dermatologie, l'un en reproduction. Le site de SurveyMonkey a ensuite fourni un fichier Excel récapitulant les données individuelles et ayant permis leur analyse à l'aide du logiciel Epi Info 7.

II. Résultats et discussion

A. Les modifications du pelage après la stérilisation

1. Chez le chien mâle

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 28/79 (35%) ont déjà observé des changements de pelage après la stérilisation chez le chien mâle, et 51/79 (65%) n'ont jamais observé ce phénomène. Vingt-cinq vétérinaires, sur les 28 ayant observé ces changements, ont poursuivi le questionnaire, les 3 autres ont renoncé à répondre.

Il a été demandé aux vétérinaires de sélectionner la modification de pelage la plus fréquemment observée et la localisation la plus fréquemment observée pour ces modifications (Tableau 1). Si les vétérinaires interrogés n'étaient pas satisfaits des choix multiples proposés, ils pouvaient utiliser le champ « Autre » pour proposer un autre symptôme.

Chez le mâle, les vétérinaires déclarent observer principalement un pelage sec et laineux (18/25 soit 72%), ce qui est rapporté dans la littérature. En plus des choix proposés, un vétérinaire a proposé un pelage plus gras en tant que principale modification observée, cette modification n'est peut-être pas liée à la stérilisation : elle n'est pas mentionnée dans la littérature et n'est rapportée que par un seul praticien. Un autre a proposé une alopecie diffuse et modérée. Cela évoque dans ce cas plutôt un effluvium télogène qu'un cas de « puppy coat ».

Concernant la localisation des lésions, ce qui est principalement signalé par les vétérinaires est similaire à ce qui a été rapporté dans la littérature : une atteinte du thorax et de l'abdomen (6/25, soit 24% chacun), mais aussi une atteinte généralisée (épargnant la tête et les extrémités) pour 5/25 (20%)(Tableau 1). Deux vétérinaires ont proposé le dos seul, un vétérinaire a proposé le dos et les flancs, en dehors des choix proposés. Ces localisations ne sont pas mentionnées dans la littérature.

Tableau 1 : Principales modifications du pelage et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens mâles ayant présenté des modifications du pelage suite à la stérilisation

PRINCIPALE MODIFICATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Pelage sec et laineux	18	72%
Pelage terne, éclairci	3	12%
Pelage plus bouclé	2	8%
Autre : Pelage gras	1	4%
Autre : Alopécie diffuse et modérée	1	4%
Total	25	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	6	24%
Thorax	6	24%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	5	20%
Face postérieure des cuisses	4	16%
Autre : Dos	2	8%
Autre : Dos et flancs	1	4%
<i>Ne sait plus</i>	<i>1</i>	<i>4%</i>
Total	25	100%

Les chiens mâles atteints ont plutôt été stérilisés après la puberté, pour 17/25 vétérinaires (68%) (Tableau 2). Ces réponses reflètent cependant probablement la politique de stérilisation globale de ces différents vétérinaires, davantage que le moment de stérilisation des animaux ayant présenté ces modifications du pelage en particulier.

Tableau 2 : Moment de la stérilisation pour les chiens mâles ayant subi des modifications du pelage suite à la stérilisation

MOMENT DE LA STÉRILISATION	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Après la puberté	17	68%
Avant la puberté	4	16%
<i>Ne sait plus</i>	<i>4</i>	<i>16%</i>
Total	25	100%

Puis, il était demandé aux vétérinaires de sélectionner le traitement effectué le plus souvent, et l'évolution la plus souvent remarquée (Tableau 3).

La plupart du temps, les vétérinaires n'ont prescrit aucun traitement (19/25, soit 76%) : l'affection est en effet sans gravité, le préjudice esthétique n'est pas forcément important et les propriétaires eux-mêmes ne sont pas forcément en demande d'une résolution de ces symptômes. Outre les choix proposés, un vétérinaire a employé des shampoings, 2 autres ont prescrits des vitamines et des acides gras. Un vétérinaire, ayant observé des modifications de type pelage sec et terne ou pelage plus bouclé, a prescrit de la lévothyroxine (Forthyron® Eurovet) aux animaux atteints, et noté une amélioration : il est peu probable que ce vétérinaire ait suspecté une hypothyroïdie sur ces animaux, c'est donc probablement seulement les symptômes dermatologiques qu'il souhaitait traiter de cette façon. La littérature ne rapporte pas de cas ainsi traités. Par ailleurs, la possibilité de traiter à l'aide d'analogues de la GnRH, proposée dans les choix, n'a pas été sélectionnée.

En l'absence de traitement, les vétérinaires observent autant d'amélioration spontanée que d'absence d'amélioration (4/19, soit 21%), mais le nombre de vétérinaires ne se souvenant plus de l'évolution sans traitement est ici très important (10 vétérinaires sur 19)(Tableau 3).

Les vétérinaires ayant prescrit des œstrogènes et des shampoings ont principalement observé une amélioration sous traitement. Les deux vétérinaires ayant prescrit des acides gras et des vitamines ont observé, pour l'un, une amélioration, pour l'autre, une absence d'amélioration. Enfin, le vétérinaire ayant administré de la lévothyroxine a également observé une amélioration.

Tableau 3 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage après stérilisation chez le chien mâle, et principales évolutions rapportées sans traitement

PRINCIPAL TRAITEMENT EFFECTUÉ	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Aucun traitement	19	76%
Œstrogènes	2	8%
Autre : Vitamines et acides gras	2	8%
Autre : Shampoings	1	4%
Autre : Lévothyroxine	1	4%
Total	25	100%
PRINCIPALE ÉVOLUTION OBSERVÉE SANS TRAITEMENT	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Amélioration spontanée	4	21%
Pas d'amélioration	4	21%
Animaux perdus de vue	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	10	53%
Total	19	100%

Il a également été demandé aux vétérinaires de sélectionner les races observées parmi les choix proposés, et de classer celle-ci par ordre de fréquence d'observation (Tableau 4). Il était bien entendu possible d'ajouter des races non proposées. Pour analyser ces réponses, on a attribué pour chaque vétérinaire le maximum de points à la race la mieux classée, et ainsi de

suite dans l'ordre décroissant, jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Le nombre de points a ensuite été additionné pour chaque race. Le nombre de vétérinaires ayant mentionné chaque race (indépendamment du rang attribué) a aussi été indiqué.

Les races rapportées sont principalement le Cocker Spaniel, le Golden Retriever, le Setter Irlandais, le Teckel à poil long. Le Briard, le Chow-Chow sont un peu moins représentés. Il s'agit des races prédisposées évoquées dans la littérature : seul l'Eurasier, mentionné par Stöcklin-Gautschi (2000) comme une race prédisposée, est très peu observé ici, ce qui peut être dû à un nombre insuffisant de réponses au questionnaire, ou à une popularité plus importante de cette race en Suisse, où l'étude de Stöckling-Gautschi a été réalisée. Les vétérinaires interrogés, d'autre part, ont observé cette affection chez de nombreuses autres races (18 races au total). Le Labrador, proche du Golden Retriever, et le Setter Gordon, proche du Setter Irlandais, sont également rapportés, mais ne sont mentionnés qu'une seule fois chacun.

Tableau 4 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées après la stérilisation chez le chien mâle

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Cocker Spaniel	118	16
Golden Retriever	98	14
Teckel à poil long	82	12
Setter Irlandais	69	10
Chow-Chow	42	7
Briard	41	7
Terre-Neuve	28	5
Landseer	10	2
Races mentionnées une seule fois	Eurasier, Fox Terrier, Bichon maltais, Labrador, Épagneul breton, Setter Gordon, Caniche, Springer Spaniel, Cavalier King Charles, Berger belge Gronendael	

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la race la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque race.

2. Chez la chienne

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 46/74 (62%) ont déjà observé des changements de pelage après la stérilisation chez la chienne, et 28/74 (38%) n'ont jamais observé ce phénomène. Le taux de réponses positives chez la femelle se rapproche du taux observé lors de conférences menées sur le sujet, dans lesquelles, grossièrement, deux tiers des vétérinaires déclaraient avoir observé ces modifications du pelage (A. Fontbonne, communication personnelle, 2013). Quarante-et-un vétérinaires, sur les 46 ayant observé ces changements, ont poursuivi le questionnaire et détaillé les changements observés.

Chez la femelle, les vétérinaires déclarent observer principalement un pelage sec et laineux (18/41 soit 44%) comme chez le mâle, mais également un pelage plus bouclé (13/41 soit 32%) (Tableau 5). Trois vétérinaires rapportent un pelage plus abondant, un sous-poil

plus long ou une absence de mues, ce qui revient au même. Tous ces symptômes coïncident avec ceux cités dans la littérature. D'autres rapportent une alopecie ou une absence de repousse des poils qui avaient été tondus en vue de la stérilisation. Cela évoque de nouveau plutôt un effluvium télogène qu'un cas de « puppy coat ». Un vétérinaire rapporte comme modification mineure une dépigmentation de la peau associée.

Tableau 5 : Principales modifications du pelage et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage suite à la stérilisation

PRINCIPALE MODIFICATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Pelage sec et laineux	18	44%
Pelage plus bouclé	13	32%
Pelage terne, éclairci	5	12%
Autre : Pelage plus abondant et plus long	2	5%
Autre : Alopecie bilatérale et symétrique	1	2%
Autre : Absence de repousse des poils tondus pour la stérilisation	1	2%
<i>Ne sait plus</i>	<i>1</i>	<i>2%</i>
Total	41	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	12	29%
Face postérieure des cuisses	10	24%
Thorax	10	24%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	5	12%
Autre : Pli du grasset	1	3%
Autre : Face postérieure des cuisses et flancs	1	3%
<i>Ne sait plus</i>	<i>2</i>	<i>5%</i>
Total	41	100%

Concernant la localisation des lésions, ce qui est principalement signalé par les vétérinaires est similaire à ce qui a été rapporté dans la littérature : une atteinte de l'abdomen (12/41 soit 29%), du thorax mais aussi de la face postérieure des cuisses à la différence du mâle (10/41 soit 24% chacun)(Tableau 5). Néanmoins, les vétérinaires ont également mentionné d'autres localisations, comme les flancs, le pli du grasset mais aussi la face comme localisation mineure. Celles-ci ne sont pas mentionnées dans la littérature. Par contre, le vétérinaire ayant évoqué le pli du grasset est un de ceux qui ont mentionné une alopecie, se rapprochant donc plutôt d'un cas d'effluvium télogène : le pli du grasset n'est donc probablement pas une localisation associée aux changements de pelage après stérilisation.

Concernant le moment de stérilisation des chiennes atteintes, les données sont moins marquées que chez le mâle (Tableau 6). Cependant, 6 vétérinaires sur 41 ne se souvenaient pas du moment de la stérilisation, rendant ces chiffres plus difficiles à interpréter.

Tableau 6 : Moment de la stérilisation pour les chiennes ayant subi des modifications du pelage suite à la stérilisation

MOMENT DE LA STÉRILISATION	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Après la puberté	18	44%
Avant la puberté	17	41%
<i>Ne sait plus</i>	6	15%
Total	41	100%

Dans 33/41 cas (80%), environ autant que chez le mâle, aucun traitement n'a été prescrit (Tableau 7). Un seul vétérinaire a mentionné l'utilisation des analogues de la GnRH : ce traitement n'a en effet été que récemment évalué pour cette affection (Reichler *et al.*, 2008).

Deux des vétérinaires ayant utilisé principalement des œstrogènes ont perdu les animaux traités de vue, le troisième n'a pas observé d'amélioration. Les vétérinaires ayant principalement utilisé les analogues de la GnRH ou la lévothyroxine ont tous observé principalement une amélioration sous traitement. Parmi les vétérinaires ayant utilisé les vitamines et acides gras, l'un a noté principalement une amélioration, les deux autres une absence d'amélioration.

En l'absence de traitement, ils observent environ autant d'amélioration spontanée (6/33) que d'absence d'amélioration (8/33), mais le nombre de vétérinaires ne se souvenant plus de l'évolution sans traitement est ici très important (18/33, soit 55%) (Tableau 7).

Tableau 7 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage après stérilisation chez la chienne, et principales évolutions sans traitement

PRINCIPAL TRAITEMENT EFFECTUÉ	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Aucun traitement	33	80%
Œstrogènes	3	7%
Autre : Vitamines et acides gras	3	7%
Analogues de la GnRH	1	3%
Autre : Lévothyroxine	1	3%
Total	41	100%
PRINCIPALE ÉVOLUTION OBSERVÉE SANS TRAITEMENT	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Pas d'amélioration	8	24%
Amélioration spontanée	6	18%
Animaux perdus de vue	1	3%
<i>Ne sait plus</i>	18	55%
Total	33	100%

Les races rapportées sont principalement le Cocker Spaniel, le Golden Retriever, le Setter Irlandais, le Teckel à poil long comme chez le mâle, mais également le Terre-Neuve. Le Briard, le Landseer, le Chow-Chow et l'Eurasier sont un peu moins représentés. Il s'agit des races prédisposées évoquées dans la littérature. Les vétérinaires interrogés ont observé cette affection chez 24 races au total (Tableau 8). Le Setter Gordon, proche du Setter Irlandais, est ici encore mentionné une fois, mais ce n'est pas le cas du Labrador.

Tableau 8 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées après la stérilisation chez la chienne

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Cocker Spaniel	169	28
Golden Retriever	151	26
Setter Irlandais	123	21
Teckel à poil long	86	16
Terre-Neuve	70	13
Briard	43	7
Landseer	41	8
Chow-Chow	28	6
Eurasier	23	4
Races mentionnées une seule fois	Cairn Terrier, Cavalier King Charles, Berger allemand, Colley, Épagneul breton, Caniche, Berger belge malinois, Bull Terrier, Leonberg, Saluki, Setter Gordon, Berger des Shetlands, Bouvier bernois, Boxer	

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la race la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque race

3. Comparaison entre les deux sexes

On s'est demandé si les vétérinaires avaient observé principalement certains symptômes davantage dans un sexe que dans l'autre :

Concernant la modification « pelage sec et laineux », un test du χ^2 a été réalisé, en excluant les vétérinaires qui ne se souviennent plus : les vétérinaires ont significativement davantage coché cette case en tant que modification principale chez le mâle que chez la femelle ($p < 0.05$).

Concernant la modification « pelage plus bouclé », certains effectifs étant inférieurs à 5, le test du χ^2 n'étant donc pas valide, un test de Fischer a été réalisé : les vétérinaires ont significativement davantage coché cette case en tant que modification principale chez la femelle que chez le mâle (Fischer exact < 0.05).

Aucune différence significative entre les sexes n'a été observée concernant les localisations.

B. Les modifications du pelage et de la peau associées au cycle sexuel chez la chienne

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 15/68 (22%) ont déjà observé des changements de pelage lors des chaleurs chez la chienne, et 53/68 (78%) n'ont jamais observé ce phénomène.

Ils ont principalement observé une alopecie bilatérale et symétrique (9/15, soit 60%), ce qui est une présentation habituelle (Tableau 9). Un vétérinaire a signalé comme modification principale une mue commençant un mois avant les chaleurs. Un autre rapporte comme modification mineure une décoloration au niveau des flancs. Ces modifications ne sont pas mentionnées dans la littérature.

Concernant les éventuelles modifications de la peau, les vétérinaires interrogés ont principalement déclaré n'en avoir observé aucune (7/15), bien qu'une hyperpigmentation ait été observée 4 vétérinaires sur 15, mais un nombre important de vétérinaires ne se souviennent plus (4/15) : il est donc possible que davantage d'entre eux aient en réalité observé des modifications de la peau (Tableau 9).

Concernant la localisation, la plupart a observé principalement une atteinte des flancs (7/15), localisation principale également dans la littérature, mais d'autres signalent une atteinte de la ligne du dos, voire une atteinte généralisée, ce qui est moins commun (Tableau 9).

Tableau 9 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage lors des chaleurs

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Alopecie bilatérale et symétrique	9	60%
Pelage sec et terne	3	20%
Alopecie à contours nets	1	7%
Autre : Mue commençant un mois avant les chaleurs	1	7%
<i>Ne sait plus</i>	1	7%
Total	15	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Aucune	7	46%
Hyperpigmentation	4	27%
<i>Ne sait plus</i>	4	27%
Total	15	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Flancs	7	46%
Abdomen	3	20%
Autre : Ligne du dos	1	7%
Autre : Généralisée	1	7%
<i>Ne sait plus</i>	3	20%
Total	15	100%

La majorité des vétérinaires interrogés n'a pas prescrit de traitement pour cette affection (12/15 soit 80%) (Tableau 10) : elle est en effet uniquement esthétique, mais quelques-uns ont tenté un traitement à base d'acides gras, ou d'acétate d'osatéronne : ils ont principalement observé une amélioration des symptômes. Aucun n'a mentionné la mélatonine, proposée dans la littérature. Par ailleurs, 10/12 vétérinaires ayant répondu à cette question (83%) ont observé une amélioration spontanée, pas conséquent, on ne peut rien déduire des cas améliorés sous traitement. Il aurait été intéressant de demander aux vétérinaires s'ils ont observé ou non des rechutes.

Tableau 10 : Principaux traitements effectués suite aux modifications du pelage lors des chaleurs chez la chienne, et principales évolutions sans traitement

PRINCIPAL TRAITEMENT EFFECTUÉ	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Aucun traitement	12	80%
Autre : Acides gras	1	7%
Autre : Acétate d'osatéronne	1	7%
<i>Ne sait plus</i>	1	7%
Total	15	100%
PRINCIPALE ÉVOLUTION OBSERVÉE SANS TRAITEMENT	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Amélioration spontanée	10	83%
Pas d'amélioration	2	17%
Total	12	100%

Les races observées sont principalement le Boxer et le Bouledogue Anglais : il s'agit en effet de races prédisposées selon la littérature (Tableau 11).

Tableau 11 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées chez la chienne lors des chaleurs

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Boxer	20	7
Bouledogue Anglais	9	4
Airedale Terrier	4	2
Races mentionnées une seule fois	Bichon, Cavalier King Charles, Griffon Korthals, Dobermann	

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la race la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque race

C. Les modifications du pelage et de la peau associées à l'administration d'œstrogènes

Parmi les vétérinaires ayant répondu, seuls 7/66 ont déjà observé des changements du pelage et de la peau associés à l'administration d'œstrogènes, et 59/66 (89%) n'ont jamais observé ce phénomène. Cependant, certains vétérinaires ont formulé la critique suivante : utilisant eux-mêmes fort peu de composés hormonaux sur les animaux de leur clientèle, ils sont peu susceptibles d'avoir remarqué des modifications du pelage ou de la peau associées à ces molécules, ce qui nous conduit peut-être à sous-estimer la fréquence des effets secondaires observés. Il aurait fallu intégrer un troisième choix « n'utilise pas ou très peu ces spécialités ». Six vétérinaires sur 7 ont ensuite poursuivi le questionnaire et détaillé les changements observés.

Les effectifs pour cette question sont très faibles : seuls 6 vétérinaires ont détaillé les modifications observées (Tableau 12) : ils ont mentionné un pelage éclairci (2/6) et une alopécie bilatérale et symétrique (2/6), donc des modifications habituelles en cas d'hyperœstrogénisme. Concernant les modifications de la peau, 3/6 (50%) ont évoqué principalement un état kérato-séborrhéique, ce qui est également mentionné dans la littérature. Les localisations sont aussi habituelles avec l'abdomen mentionné 2 fois, les cuisses et une atteinte généralisée mentionnées chacune une fois.

Tableau 12 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications du pelage suite à l'administration d'œstrogènes

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Pelage éclairci	2	33%
Alopécie bilatérale et symétrique	2	33%
<i>Ne sait plus</i>	2	33%
Total	6	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
État kérato-séborrhéique	3	50%
Hyperpigmentation	1	17%
Aucune	1	17%
<i>Ne sait plus</i>	1	17%
Total	6	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	2	33%
Cuisses	1	17%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	1	17%
<i>Ne sait plus</i>	2	33%
Total	6	100%

Les vétérinaires observent à 83% (5/6) une amélioration à l'arrêt du traitement principalement (Tableau 13).

Tableau 13 : Résolution des symptômes à l'arrêt d'administration des œstrogènes

RÉSOLUTION DES SYMPTOMES	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Oui	5	83%
Traitement hormonal maintenu	1	17%
Total	6	100%

Concernant les spécialités en cause, il a été demandé aux vétérinaires de les classer par ordre de fréquence, elles ont donc été traitées de la même manière que les races observées. La spécialité en cause est principalement l'Incurin® (Intervet) (4/6), il s'agit probablement en réalité de la spécialité la plus employée lorsque l'on prescrit des œstrogènes. La question concernant les races observées était laissée ouverte : 5 vétérinaires y ont répondu (Tableau 14). Le Setter a été cité 3 fois. Les autres races mentionnées sont le Golden Retriever, le Terre-Neuve, le Griffon, le Boxer (chacune une fois). Dans la littérature, aucune prédisposition raciale n'est précisée concernant l'hyperœstrogénisme d'origine iatrogène.

Tableau 14 : Spécialités administrées et associées aux modifications du pelage et de la peau observées, et races correspondantes

SPECIALITES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES	RACES
Incurin® (Intervet)	4	4	Setter (cité 3 fois), Golden retriever, Terre-Neuve
Mesalin® (Intervet)	1	1	Griffon
Autre : Spécialité humaine (non précisée)	1	1	Boxer

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la spécialité la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une spécialité non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque spécialité

D. Les modifications du pelage et de la peau associées à l'administration de composés non œstrogéniques (progestagènes, anti-androgènes, corticoïdes retard...)

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 23/65 (35%) ont déjà observé des changements du pelage et de la peau associés à l'administration de composés hormonaux non œstrogéniques, 42/65 (65%) n'ont jamais observé ce phénomène. Le même commentaire que précédemment

s'applique concernant les vétérinaires qui utilisent peu ces spécialités. Dix-neuf vétérinaires sur 23 ont ensuite poursuivi le questionnaire et détaillé les changements observés.

Ils ont principalement observé une alopecie bilatérale et symétrique (évoquant notamment un hypercorticisme) (9/19) et un changement de couleur du pelage (7/19), ces modifications sont déjà rapportées dans la littérature. Cependant, un vétérinaire évoque une alopecie au point d'injection (Tableau 15).

La modification de la peau la plus observée est une finesse et une hypotonie de celle-ci, évoquant ce qui est observé lors d'un hypercorticisme. Néanmoins cette modification est rapportée pour quasiment toutes les spécialités en cause, progestagènes ou corticoïdes (16/19 soit 84%).

Les localisations rapportées sont l'abdomen (5/19), le thorax (2/19) et une atteinte généralisée (5/19). Trois vétérinaires sur 19 mentionnent le site d'injection (Tableau 15).

Tableau 15 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications du pelage suite à l'administration de composés hormonaux non œstrogéniques

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Alopecie bilatérale et symétrique	9	47%
Changement de couleur	7	37%
Pelage sec et terne	1	5%
Autre : Alopecie au site d'injection	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	<i>1</i>	<i>5%</i>
Total	19	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Peau fine et hypotonique	16	84%
Hyperpigmentation	2	11%
Aucune	1	5%
Total	19	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	5	26%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	5	26%
Autre : Site d'injection	3	16%
Thorax	2	11%
Face postérieure des cuisses	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	<i>3</i>	<i>16%</i>
Total	19	100%

Dix vétérinaires sur 19 (53%) observent principalement une résolution des symptômes à l'arrêt du traitement (Tableau 16).

Tableau 16 : Résolution des symptômes à l'arrêt d'administration des composés hormonaux non œstrogéniques

RESOLUTION DES SYMPTOMES	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Oui	10	53%
Non	5	26%
Animaux perdus de vue	1	5%
Traitement hormonal maintenu	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	2	11%
Total	19	100%

Huit vétérinaires ont répondu à la question ouverte concernant les races (Tableau 17).

Le Caniche notamment est cité 4 fois, le Setter irlandais et l'Épagneul breton 3 fois chacun. Le Setter Gordon, proche du Setter Irlandais, n'a pas été rapporté ici, mais cela peut être dû au faible nombre de réponses.

Les spécialités en cause sont principalement, par ordre décroissant de fréquence, le Depomedrol ® (Pfizer), le Canitedarol ® (Merial), le Delvosteron ® (Intervet) et le Supprestral ® (Vétoquinol) (Tableau 17). Les symptômes associés sont majoritairement l'alopecie bilatérale et symétrique, rapportée pour toutes les spécialités à l'exception de l'Alizine ® (Virbac) et du Gynecalm ® (Virbac), et le changement de couleur, rapporté pour toutes les spécialités à l'exception du Tardak ® (Pfizer) et de l'Ypozane ® (Virbac). L'alopecie au site d'injection a été rapportée pour le Depomedrol ® (Pfizer), le Supprestral ® (Vétoquinol), le Delvosteron ® (Intervet) et la Depo-promone ® (Zoétis).

Tableau 17 : Spécialités administrées et associées aux modifications du pelage et de la peau observées, races et modifications du pelage correspondantes

SPÉCIALITÉS	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES	RACES OBSERVÉES	MODIFICATIONS DU PELAGE
Depomedrol ® (Pfizer)	47	10	Labrador, Caniche (cité 2 fois), Bichon, Setter Irlandais, Épagneul breton	Alopécie bilatérale et symétrique (8), alopecie au site d'injection (1), changement de couleur (1)
Canitedarol ® (Merial)	32	7	Bouledogue, Yorkshire, Caniche	Alopécie bilatérale et symétrique (4), changement de couleur (2)
Supprestral ® (Vétoquinol)	31	8	Cocker, Setter Irlandais, Épagneul breton	Changement de couleur (4), alopecie bilatérale et symétrique (2), alopecie au site d'injection (1)
Delvosteron ® (Intervet)	29	7	Boxer, Yorkshire, Bichon maltais, Berger belge malinois	Alopécie bilatérale et symétrique(2), alopecie au site d'injection (2), panniculite au point d'injection (1), changement de couleur (3)
Tardak ® (Pfizer)	14	4	Setter Irlandais, Épagneul breton	Alopécie bilatérale et symétrique(3)
Alizine ® (Virbac)	9	2	Golden Retriever	Changement de couleur (2)
Depo-promone ® (Zoétis)	9	2		Alopécie au site d'injection (1)
Gynecalm ® (Virbac)	5	1	Braque allemand, Caniche	Changement de couleur(1)
Ypozane ® (Virbac)	1	1		Alopécie bilatérale et symétrique (1)

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la spécialité la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une spécialité non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque spécialité

E. Les modifications du pelage associées à l'administration d'analogues de la GnRH

Un seul des 61 vétérinaires ayant répondu à cette question a déjà observé des modifications de pelage associées à l'administration de Suprelorin ® (Virbac) chez un Spitz : encore une fois, l'utilisation peu fréquente des analogues de la GnRH peut avoir diminué la proportion de vétérinaires observant des modifications du pelage après l'utilisation de cette spécialité. Cependant, les modifications décrites sont inattendues et non encore rapportées, de type alopecie atteignant l'abdomen et la face postérieure des cuisses, avec une séborrhée associée. Le fait que l'arrêt du traitement ait résolu les symptômes laisse penser que l'administration de ce traitement est réellement responsable des troubles observés.

F. Les modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique

1. Chez le chien mâle

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 43/61 (70%) ont déjà observé des changements du pelage et de la peau associés une affection gonadique chez le chien mâle, et 18/61 (30%) n'ont jamais observé ce phénomène. Cela n'est pas surprenant, puisque le syndrome de féminisation dû à une tumeur testiculaire chez le chien mâle constitue l'endocrinopathie sexuelle à expression cutanée la plus fréquente chez le chien. Quarante vétérinaires sur 43 ont ensuite poursuivi le questionnaire et détaillé les changements observés.

Les modifications du pelage principalement observées sont habituelles : une alopecie bilatérale et symétrique pour 21 vétérinaires sur 40 (53%) et un pelage éclairci pour 12/40 (30%) (Tableau 18). Trois vétérinaires ont ajouté un pelage piqué et terne, un pelage gras et un pelage sec aux modifications proposées. Comme principale modification de la peau, 9 vétérinaires sur 40 mentionnent un état kérato-séborrhéique, 6 rapportent des comédons, 5 des macules hypermélaniques, 4 une peau épaissie : toutes ces modifications sont rapportées dans la littérature.

Concernant la localisation des lésions, les vétérinaires rapportent principalement une atteinte des flancs (13/40, soit 33%), mais aussi une atteinte généralisée (9/40) et une atteinte de la face postérieure des cuisses (8/40). Un vétérinaire rapporte également une atteinte du dos moins commune (Tableau 18).

Cependant, pour toutes ces questions, de nombreux vétérinaires (4 vétérinaires sur 40 pour les modifications du pelage, 13 pour les modifications de la peau et 6 pour la localisation) ne se souvenaient pas des modifications : de nombreuses données sont donc ici manquantes.

Tableau 18 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens mâles ayant présenté des modifications du pelage associées à une affection gonadique

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Alopécie bilatérale et symétrique	21	53%
Pelage éclairci	12	30%
Autre : Pelage piqué, terne	1	2%
Autre : Pelage gras	1	2%
Autre : Pelage sec	1	2%
<i>Ne sait plus</i>	4	10%
Total	40	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Etat kérato-séborrhéique	9	23%
Comédons	6	15%
Macules hypermélaniques	5	12%
Peau épaissie	4	10%
Aucune	3	7%
<i>Ne sait plus</i>	13	33%
Total	40	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Flancs	13	33%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	9	23%
Face postérieure des cuisses	8	20%
Abdomen	3	8%
Autre : Dos	1	3%
<i>Ne sait plus</i>	6	15%
Total	40	100%

Seuls 3 vétérinaires ont réalisé un frottis préputial : 2 ont observé des signes d'imprégnation œstrogénique, le troisième n'en a pas observés. Un vétérinaire a dosé les hormones sexuelles et a observé une élévation de l'œstradiol, une diminution de la testostérone et une progestérone normale. Un autre vétérinaire a uniquement identifié une élévation de la testostérone. Des résultats similaires sont rapportés dans la littérature.

Le traitement rapporté consiste la plupart du temps en une castration (38/40 soit 95%) : il s'agit du seul traitement efficace évoqué dans la littérature. Les vétérinaires interrogés notent le plus souvent une amélioration après ce traitement (36/38). Le vétérinaire n'ayant réalisé aucun traitement ne se souvient plus de l'évolution. Le dernier vétérinaire ne se souvient plus du traitement effectué.

Trois vétérinaires sur 40 (7%) observent des rechutes chez le mâle (Tableau 19).

Tableau 19 : Observation de rechutes lors de modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique chez le chien mâle

RECHUTES OBSERVÉES	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Non	29	73%
Oui	3	7%
<i>Ne sait plus</i>	8	20%
Total	40	100%

Sur les 40 vétérinaires ayant observé des changements du pelage et de la peau associés à une affection gonadique chez le chien mâle, 19 ont répondu à la question concernant les types de tumeurs observées. Les types de tumeurs ont été classés par ordre de fréquence et donc ici traités de la même façon que les races (Tableau 20). Les types de tumeurs observés chez le chien mâle sont principalement le sertolinome (16 vétérinaires sur 19) et le leydigome (8 vétérinaires sur 19), comme rapporté dans diverses publications.

Tableau 20 : Types de tumeurs rapportées lors de modifications du pelage et de la peau associées à une affection gonadique chez le chien mâle

TYPES DE TUMEURS OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Sertolinome	61	16
Leydigome	31	8
Tumeur mixte	16	5
Séminome	11	4

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à au type de tumeur le mieux classé, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race un type de tumeur non observé. Les points ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque type de tumeur.

Concernant les races, 22 vétérinaires sur 40 ont répondu : chez le mâle, le Boxer et le Berger allemand, connus pour être prédisposés aux tumeurs testiculaires, ont été particulièrement observés par les vétérinaires interrogés, ils ont été mentionnés par respectivement 12 vétérinaires sur 22, et 11 vétérinaires sur 22 (Tableau 21).

Tableau 21 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées suite à une affection gonadique chez le chien mâle

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Boxer	74	12
Berger allemand	69	11
Cairn Terrier	28	5
Braque de Weimar	21	4
Golden Retriever	21	3
Berger des Shetlands	18	4
Pékinois	14	4
Races mentionnées une seule fois	Caniche, Cavalier King Charles, Cocker, Collet, Fox Terrier, Beauceron, Labrador, Labrit, Lévrier Afghan, Bichon, Siberian Husky, Spitz, Yorkshire Terrier	

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la race la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque race

2. Chez la chienne

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 23/56 (41%) ont déjà observé des changements du pelage et de la peau associés une affection gonadique chez la chienne, 33/56 (59%) n'ont jamais observé ce phénomène.

Les modifications du pelage principalement observées sont habituelles : une alopécie bilatérale et symétrique pour 12 vétérinaires sur 23 (53%), comme chez le mâle. Concernant les modifications de la peau, l'hyperpigmentation et l'état kérato-séborrhéique ont été mentionnées par 4 vétérinaires chacun, la lichénification et les comédons par 2 vétérinaires chacun. Toutes ces modifications sont rapportées dans la littérature (Tableau 22).

Concernant la localisation des lésions, les vétérinaires rapportent principalement une atteinte de l'abdomen (8/23) (Tableau 22). Cependant, pour toutes ces questions, de nombreux vétérinaires (5 vétérinaires sur 23 pour les modifications du pelage, 7 pour les modifications de la peau et 10 pour la localisation) ne se souvenaient pas des modifications : de nombreuses données sont donc ici manquantes.

Tableau 22 : Principales modifications du pelage et de la peau, et localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiennes ayant présenté des modifications du pelage suite à une affection gonadique

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Alopécie bilatérale et symétrique	12	52%
Pelage éclairci	6	26%
<i>Ne sait plus</i>	5	22%
Total	23	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Hyperpigmentation	4	17%
Etat kérato-séborrhéique	4	17%
Lichénification	2	9%
Comédons	2	9%
Aucune	1	4%
<i>Ne sait plus</i>	10	44%
Total	23	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	8	35%
Cuisses	4	17%
Périnée	2	9%
Thorax	1	4%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	1	4%
<i>Ne sait plus</i>	7	31%
Total	23	100%

Quatre vétérinaires sur 23 ont effectué un frottis vaginal : 3 ont observé des signes d'imprégnation œstrogénique, le dernier n'en a pas observé. Quatre vétérinaires sur 23 ont aussi réalisé un bilan hormonal : les modifications observées ont déjà été rapportées dans la littérature, à l'exception d'une testostéronémie élevée chez la chienne atteinte d'affection gonadique, rapportée par un vétérinaire (Tableau 23).

Tableau 23 : Résultats des bilans hormonaux réalisés lors d'affections gonadiques

VÉTÉRINAIRE	OESTRADIOL	TESTOSTÉRONE	PROGESTÉRONE
Vétérinaire 1	Elevé	Elevé	Elevé
Vétérinaire 2	Normal	Normal	Normal
Vétérinaire 3	Normal	Normal	Elevé
Vétérinaire 4	Normal	Non dosé	Normal

Concernant le traitement, 21 vétérinaires sur 23 (91%) ont effectué une ovariectomie (le seul traitement efficace évoqué dans la littérature), un vétérinaire a réalisé une ovariectomie, le dernier vétérinaire ne se souvient plus du traitement réalisé. Tous les vétérinaires observent principalement une amélioration, excepté l'un des vétérinaires ayant réalisé des ovariectomies, qui ne note pas d'amélioration en général.

Les types d'affection gonadique rapportés sont, comme dans la littérature, les tumeurs et kystes ovariens, avec 13/23 vétérinaires pour les tumeurs ovariennes, et 10 pour les kystes (Tableau 24).

Tableau 24 : Types d'affections gonadiques observées lors de modifications du pelage chez la chienne

TYPES D'AFFECTION GONADIQUE	NOMBRE DE POINTS OBTENUS	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Tumeurs ovariennes	24	13
Kystes ovariens	17	10

Chez la femelle, seuls 11 vétérinaires sur 23 ont précisé les races observées : aucune race n'y apparaît prédominante, le Bouledogue Français, race prédisposée, y est mentionné, mais pas le Bouledogue Anglais, ce qui est probablement une conséquence du nombre faible de réponses à cette question (Tableau 25).

Tableau 25 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été observées suite à une affection gonadique chez la chienne

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Bouledogue Français, Boxer, Labrador	2
Beagle, Braque de Weimar, Bull Terrier, Caniche, Doberman, Golden Retriever, Lévrier, Terre-Neuve	1

3. Comparaison entre les deux sexes

Les vétérinaires ont significativement plus choisi comme localisation principale les flancs pour le chien mâle que pour la chienne (Fischer exact=0.002). Par contre, ils ont significativement plus choisi l'abdomen pour la chienne que pour le chien mâle (Fischer exact=0.013).

G. Les modifications du pelage et de la peau améliorés par la stérilisation

Parmi les vétérinaires ayant répondu, 22/56 (39%) ont déjà observé des changements du pelage et de la peau améliorés suite à la stérilisation, 34/56 (61%) n'ont jamais observé ce phénomène. Vingt-et-un vétérinaires sur 22 ont ensuite poursuivi le questionnaire.

Ils observent principalement une alopecie bilatérale et symétrique (9/21) et un poil clairsemé (7/21), La modification principale de la peau observée est une peau sèche et fine (10/21 soit 47%), rapportée comme habituelle dans la littérature (Tableau 26).

Concernant la localisation, les vétérinaires rapportent surtout une atteinte de l'abdomen avec 6 vétérinaires sur 21 : ces symptômes sont habituels, mais deux vétérinaires décrivent une atteinte de la ligne du dos et même des extrémités, ce qui est beaucoup moins décrit (Tableau 26).

Tableau 26 : Principales modifications du pelage et de la peau, et principales localisations rapportées par les vétérinaires interrogés sur les chiens ayant présenté des modifications améliorées par la stérilisation

PRINCIPALE MODIFICATION DU PELAGE OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Alopecie bilatérale et symétrique	9	43%
Pelage clairsemé	7	33%
Pelage sec et terne	2	10%
<i>Ne sait plus</i>	3	14%
Total	21	100%
PRINCIPALE MODIFICATION DE LA PEAU OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Peau sèche et fine	10	47%
Hyperpigmentation	4	19%
Aucune	1	5%
État kérato-séborrhéique	1	5%
Autre : Pyodermite	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	4	19%
Total	21	100%
PRINCIPALE LOCALISATION OBSERVÉE	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Abdomen	6	29%
Partie caudale du dos	3	14%
Face postérieure des cuisses	3	14%
Généralisée (sauf la tête et les extrémités)	3	14%
Autre : Ligne du dos	1	5%
Autre : Extrémités	1	5%
Thorax	1	5%
<i>Ne sait plus</i>	3	14%
Total	21	100%

Peu d'exams complémentaires sont rapportés : il aurait été intéressant de placer cette question plus tôt dans le questionnaire global afin d'éviter que trop de vétérinaires ne se soient découragés avant d'y parvenir, on aurait ainsi pu espérer un nombre de réponses plus

important. Ainsi, un seul vétérinaire a réalisé des frottis vaginaux ou préputiaux avant la stérilisation, mais ceux-ci étaient sans anomalie. Concernant les bilans hormonaux, aucun n'a été réalisé, ou les vétérinaires interrogés ne se souviennent plus.

Concernant les rechutes, 4 vétérinaires sur 21 en observent (Tableau 27). Ce nombre peut être sous-estimé par le fait que les rechutes peuvent apparaître jusqu'à plusieurs années après, rendant difficile le lien entre les différents épisodes, de plus, certaines rechutes ne se sont peut-être pas encore produites. De plus, pour cette question, 3 vétérinaires ne se souviennent pas s'ils ont observé ou non des rechutes.

Tableau 27 : Observation de rechutes lors de modifications du pelage et de la peau améliorées par la stérilisation

RECHUTES OBSERVÉES	NOMBRE DE RÉPONSES	POURCENTAGES
Non	14	67%
Oui	4	19%
Ne sait plus	3	15%
Total	21	100%

Concernant les races observées, 12 vétérinaires sur 21 ont répondu. Les races observées sont principalement le Caniche, le Chow-Chow et le Spitz, qui sont en effet des races prédisposées selon la littérature : elles sont mentionnées respectivement par 9, 7 et 5 vétérinaires sur 12 (Tableau 28).

Tableau 28 : Races de chiens dans lesquelles des modifications du pelage ont été améliorées par la stérilisation

RACES OBSERVÉES	NOMBRE DE POINTS OBTENUS *	NOMBRE DE VÉTÉRINAIRES
Caniche	60	9
Chow-Chow	27	7
Spitz	26	5
Boxer	14	2
Griffon Korthals	14	2
Loulou de Poméranie	14	2
Malamute	14	2
Samoyède	9	2
Races mentionnées une seule fois	Husky, Labrador, Doberman, Golden Retriever, Airedale Terrier, Braque, Yorkshire Terrier	

* pour chaque vétérinaire, maximum de points attribués à la race la mieux classée, et ainsi de suite dans l'ordre décroissant jusqu'à attribuer 0 à une race non observée par le vétérinaire. Les points obtenus ont été additionnés pour obtenir ce total pour chaque race

H. Les transmissions à la descendance des modifications du pelage associées aux hormones sexuelles

Un seul vétérinaire sur 55 a déjà observé des modifications du pelage associées aux hormones sexuelles avec transmission à la descendance : il rapporte des cas de kystes ovariens sur une lignée de Golden Retriever et une lignée de Braques de Weimar. Son apport est intéressant car la littérature n'évoque pas de kystes ovariens à caractère familial chez ces deux races.

Bien entendu, cette question impliquant un suivi de plusieurs générations, on ne s'attendait pas à une abondance de réponses, d'autant plus qu'encore une fois, cette question était située à la fin du questionnaire.

I. Discussion concernant les vétérinaires sondés

L'échantillon des vétérinaires choisis n'est pas représentatif de la population générale, puisque nous avons sélectionné les vétérinaires les plus susceptibles, par leur formation notamment, d'être intéressés par ce sondage et donc d'y répondre, ce dans le but de récolter un plus grand nombre de réponses.

Il est donc possible que ces vétérinaires aient davantage prêté attention à certaines modifications du pelage, notamment concernant les changements de pelage faisant suite à la stérilisation, ceux-ci étant bénins, ne constituant donc pas forcément le motif de consultation et n'appelant pas forcément un diagnostic et un traitement : il est envisageable que les cas rapportés ici par les vétérinaires interrogés fassent partie d'un phénomène observé par ces vétérinaires sans que les propriétaires s'en soient eux-mêmes plaints, et que d'autres vétérinaires praticiens (non interrogés ici) auraient moins remarqué.

D'autre part, la taille de l'échantillon est petite, de par le faible taux de participation au questionnaire et le manque de temps laissé aux vétérinaires pour répondre. Les questions étant essentiellement à choix multiples, les effectifs se divisent d'autant plus entre ces différents choix, et un nombre de réponses plus important aurait probablement permis d'obtenir davantage de ce questionnaire.

J. Discussion concernant l'élaboration du questionnaire

Malgré une volonté de ne pas trop demander d'informations pour chaque question, le questionnaire entier demeure très long, ce qui est à l'origine d'un certain nombre de réponses incomplètes : certaines données sont donc manquantes, et les derniers items du questionnaire ont recueilli beaucoup moins de réponses que les premiers, donnant lieu à des effectifs très bas pour chaque choix multiple.

La compréhension du questionnaire a été relativement bonne, et peu de réponses ont dû être exclues pour cause d'incompréhension ou d'erreurs. Un vétérinaire a notamment cité des troubles observés chez le chat, la longueur du questionnaire lui ayant probablement fait oublier qu'il se restreignait à l'espèce canine, un autre a déclaré avoir observé des modifications du pelage suite à l'administration d'oestrogènes, mais a cité une molécule progestative : ces deux réponses ont été exclues dans les questions concernées. Les répondants ont fait preuve de beaucoup de bonne volonté quand au classement des races et des spécialités en cause, qui pouvait sembler très fastidieux, cependant assez peu de vétérinaires ont choisi de sauter ces questions.

Quelques vétérinaires ont reproché son manque de précision au questionnaire, mais il aurait probablement été contre-productif de détailler davantage, du fait du risque de décourager certains répondants, et de subdiviser encore davantage les effectifs entre les choix

multiples. De plus, ces vétérinaires ont malgré cela fait de leur mieux pour répondre au questionnaire. Il est cependant possible que leurs réponses comportent des choix par défaut.

Enfin, les questions concernant les examens complémentaires (frottis préputiaux et vaginaux, bilans hormonaux) ont été très souvent sautées : il est impossible de savoir si ces examens n'ont pas été réalisés, si les vétérinaires ne se souviennent plus des résultats, ou si devant l'abondance de cas dont ils se souvenaient, ils peinaient à choisir une modification principale parmi les choix proposés.

Ainsi, dans ce questionnaire, les vétérinaires interrogés rapportent essentiellement des modifications du pelage et de la peau correspondant à quelques divergences près, à celles décrites dans la littérature, ce qui conforte la symptomatologie des affections pour lesquelles précisément, la littérature est pauvre, notamment les changements de pelage faisant suite à la stérilisation. Par ailleurs, malgré le faible nombre de réponses concernant cet item, ce questionnaire a permis de décrire quelques modifications du pelage et de la peau associées à l'administration de composés hormonaux (principalement des changements de couleur du pelage, des alopecies au point d'injection, voire des alopecies bilatérales et symétriques), et notamment d'y associer des races, ce que la littérature actuelle ne fournit pas.

L'investigation des examens complémentaires réalisés n'a quasiment pas donné de résultats : il aurait peut-être été souhaitable d'exclure ces questions dans le but d'alléger le questionnaire et d'obtenir peut-être davantage de réponses au total.

Ce questionnaire met par ailleurs en lumière l'absence de traitement majoritairement encore adoptée comme ligne de conduite par les vétérinaires praticiens face à ces dermatoses souvent uniquement esthétiques –sauf bien entendu dans le cas où celles-ci s'accompagnent de signes généraux comme dans le cas des affections gonadiques, et cela malgré l'apparition récente de nouvelles options de traitement, telles que les analogues de la GnRH pour le traitement du « puppy coat ».

CONCLUSION

Les avancées récentes concernant le cycle pileux en dermatologie humaine, et notamment l'identification de deux nouvelles phases ont permis de préciser la pathogénie d'affections dermatologiques chez l'animal : la phase kénogène a en effet été suggérée comme indicateur d'alopecie.

Chez le chien, on considère que les œstrogènes inhibent la croissance pileuse, contribuent à l'épaississement et la pigmentation de la peau, et réduisent la sécrétion de sébum. Les androgènes au contraire, semblent promouvoir la croissance pileuse et la production de sébum.

Les dermatoses liées aux hormones sexuelles sont rares chez le chien, mais elles peuvent représenter un préjudice esthétique important et constituent un véritable challenge diagnostique et thérapeutique. De plus, si le rôle des hormones sexuelles est élucidé pour certaines d'entre elles, ce n'est pas le cas de l'alopecie X et de l'alopecie récurrente des flancs, donc la pathogénie reste inexplicée et sujette à controverse : on considère néanmoins actuellement qu'elles sont dues à un dysfonctionnement folliculaire, pouvant impliquer les hormones sexuelles.

Une autre affection associée aux hormones sexuelles est prise en compte depuis peu : il s'agit du « puppy coat », dermatose uniquement esthétique pouvant se manifester chez le chien après la stérilisation. La pathogénie de cette affection n'est pas complètement élucidée, mais un traitement à base d'analogues de la GnRH a été récemment proposé et semble prometteur.

Le manque de publications existantes sur ces différentes dermatoses nous a conduit pendant la réalisation de cette thèse à élaborer un questionnaire à l'attention des vétérinaires praticiens : malgré le faible nombre de réponses, celui-ci a permis de conforter les observations de certaines publications concernant les dermatoses associées aux hormones sexuelles, et notamment de décrire des modifications du pelage et de la peau associées à l'administration de composés hormonaux encore absentes de la littérature en dermatologie canine.

BIBLIOGRAPHIE

ALSANTALI A, SHAPIRO J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, **16**(3), 246-253.

ANDO Y, YAMAGUCHI Y, HAMADA K, YOSHIKAWA K, ITAMI S. Expression of mRNA for androgen receptor, 5 α -reductase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human dermal papilla cells. *Brit J Dermatol* 1999, **141**(51), 840–845.

ARCA E, AÇIKGÖZ G, TASTAN HB, KÖSE O, KURUMLU Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004, **209**(2), 117-125.

ARGYRIS TS. Growth induced by damage. *Adv Morphogen* 1968, **7**, 1-43.

ASHLEY PF, FRANK LA, SCHMEITZEL LP, BAILEY EM, OLIVER JW. Effects of oral melatonin administration on sex hormone, prolactin and thyroid hormone concentrations in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999, **215** (8), 1111-1115.

BAMBERG E, AICHINGER A, MITTEREGGER G. In vitro metabolism of dehydroepiandrosterone and testosterone by canine hair follicle cells. *Vet Dermatol* 2004, **15** (1), 19-24.

BASSET RJ, BURTON GG, ROBSON DC. Recurrent flank alopecia in a Tibetan terrier. *Aust Vet J* 2005, **83**(5), 276-279.

BERTIL E, BOLZINGER MA, ANDRE V, ROUSSELLE P, DAMOUR O. Expression of oestrogen-related receptor alpha in human epidermis. *Exp Dermatol* 2008, **17**(3), 208-213.

BIRCH MP, MESSENGER AG. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men. *Eur J Dermatol* 2001, **11**(4), 309-314.

BLUME-PEYTAVI U, LÖNNFORS S, HILLMANN K, GARCIA BARTELS N. A randomized doubleblind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012, **66**(5), 794-800.

BOTTNER M, CHRISTOFFEL J, JERRY H, WUTTKE W. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on pituitary function in rats. *J Endocrinol* 2006 , **189**(1), 77-88.

BOUVATTIER C. Disorders of sex development : Endocrine aspects. In : Gearhart JG, Rink RC, Mouriquand PDE. *Pediatric urology*. 2nd ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010, 459-475.

BRATKA-ROBIA CB, EGERBACHER M, HELMREICH M, MITTEREGGER G, BENESCH M, BAMBERG E. Immunohistochemical localization of androgen and oestrogen receptors in canine hair follicles. *Vet Dermatol* 2002, **13**(2), 113–118.

- BRINCAT MP Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000, **35**(2), 107–117.
- CAMACHO-MARTINEZ FM. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg* 2009, **28**(1), 19-32.
- CAMPBELL L, EMMERSON E, DAVIES F, GILLIVER SC, KRUST A, CHAMBON P *et al.* Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor β independent of its anti-inflammatory activities. *J Exp Med* 2010, **207**(9), 1825–1833.
- CERUNDOLO R. Clinical and histological aspect of non-inflammatory alopecia in dogs. Proceedings of the 22nd Annual Congress of ESVD-ECVD, Mainz, Germany, 13-15 Septembre 2007. Wiley, 384-388. (*Vet Dermatol* 2007, **18**).
- CERUNDOLO R. Diagnostic approach to canine symmetrical alopecia, *Companion Anim* 2013, **18**(2), 63-68.
- CERUNDOLO R, LLOYD DH, PERSECHINO A, EVANS H, CAUVIN A. Treatment of canine Alopecia X with trilostane. *Vet Dermatol* 2004, **15**(5), 285-293.
- CERUNDOLO R, BENSIGNOR E, GUAGÈRE E. Endocrinopathies sexuelles à expression cutanée. In : Guaguère E, Prélaud P. *Guide pratique de dermatologie canine*. Merial, Lyon, 2006, 371-379.
- CERUNDOLO R, LLOYD DH, VAESSEN MM, MOL JA, KOOISTRA HS, RIJNBERK A. Alopecia in Pomeranians and miniature Poodles in association with high urinary corticoid : creatinine ratios and resistance to glucocorticoid feedback. *Vet Rec* 2007, **160**(12), 393-397.
- CHALMERS S, MEDLEAU L. Identifying and treating sex hormone dermatoses in dogs. *Vet Med* 1990, **85**(12), 1317-1324.
- CHANDA S, ROBINETTE CL, COUSE JF, SMART RC. 17β -oestradiol and ICI-182780 regulate the hair follicle cycle in mice through an estrogen receptor- α pathway. *Am J Physiol-Endoc M* 2000, **278**(2), E202-210.
- CHANG KC, WANG Y, OH IG, JENKINS S, FREEDMAN LP, THOMPSON CC *et al.* Estrogen receptor β is a novel therapeutic target for photoaging. *Mol Pharmacol* 2010, **77**(5), 744–750.
- CONRAD F, PAUS R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004, **2**(6), 412–423.
- CONRAD F, OHNEMUS U, BODO E, BIRO T, TYCHSEN B, GERSTMAYER B *et al.* Substantial sex-dependent differences in the response of human scalp hair follicles to estrogen stimulation in vitro advocate gender-tailored management of female versus male pattern balding. *J Invest Derm Symp P* 2005, **10**(3), 243–246.
- COUSEN P, MESSENGER A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Brit J Dermatol* 2010, **162**(5), 1135-1137.

CRAVEN AJ, ORMANDY CJ, ROBERTSON FG, WILKINS RJ, KELLY PA, NIXON AJ *et al.* Prolactin signaling influences the timing mechanism of the hair follicle : analysis of hair growth cycles in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* 2001, **142** (6), 2533-2539.

CURTIS CF, EVANS H, LLOYD DH. Investigation of the reproductive and growth hormone status of dogs affected by idiopathic recurrent flank alopecia. *J Small Anim Pract* 1996, **37**(9), 417-422.

DAMINET S., PARADIS M. Evaluation of thyroid function in dogs suffering from recurrent flank alopecia. *Can Vet J* 2000, **41**(9), 699-703.

DASH K. Evaluation and treatment of hirsutism. *Apollo Medicine* 2013, **10**(2), 138-145.

DEMARK-WAHNEFRIED W, LESKO SM, CONAWAY MR, ROBERTSON CN, CLARK RV, LOBAUGH B *et al.* Serum androgens : associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Androl* 1997, **18**(5), 495–500.

DRAKE L, HORDINSKY M, FIEDLER V, SWINEHART J, UNGER WP, COTTERILL PC *et al.* The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1999, **41**(4), 550–554.

DREIMANIS U, VARGMAR K, FALK T, CIGUT M, TORESSON L. Evaluation of preputial cytology in diagnosing oestrogen producing testicular tumours in dogs. *J Small Anim Pract* 2012, **53**(9), 536-541.

EICHELER W, HAPPLE R., HOFFMANN R. 5 α -reductase activity in the human hair follicle concentrates in the dermal papilla. *Arch Dermatol Res* 1998, **290**(3), 126–132.

EIGENMANN JE, POORTMAN J, KOEMAN JP. Estrogen induced flank alopecia in the female dog, evidence for local rather than systemic hyperoestrogenism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984, **20**(1), 621–624.

EL ETREBY MF. Effect of cyproterone acetate, levonorgestrel and progesterone on adrenal glands and reproductive organs in the beagle bitch. *Cell Tissue Res* 1979, **200**(2), 229-243.

ELLIOT K, STEPHENSON TJ, MESSENGER AG. Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses. *J Invest Dermatol* 1999, **113**(6), 873–877.

ELLIS JA, HARRAP SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001, **19**(2), 149–154.

ELLIS JA, STEBBING M, HARRAP SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001, **116**(3), 452–455.

ELLIS JA, SINCLAIR R, HARRAP SB. Androgenetic alopecia : pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002, **19**(4), 1-11.

ENGLAND GCW. Ultrasonographic diagnosis of non-palpable Sertoli cell tumours in infertile dogs. *J Small Anim Pract* 1995, **36**(11), 476-480.

EWING JA, ROUSE BA. Hirsutism, race and testosterone levels : comparison of East Asians and Euro-Americans. *Hum Biol* 1978, **50**(2), 209–215.

FADOK VA, LOTHROP CD Jr, COULSON P. Hyperprogesteronemia associated with Sertoli cell tumor and alopecia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986, **188**(9), 1058–1059.

FAN TM, DE LORIMIER LP. Tumors of the male reproductive system. In: Withrow SJ, Vail DM. *Small animal clinical oncology*. 4th ed., Saunders, St. Louis (MO), 2007, 637–648.

FOITZIK K, KRAUSE K, NIXON AJ, FORD CA, OHNEMUS U, PEARSON AJ *et al.* Prolactin and its receptor are expressed in murine hair follicle epithelium, show hair cycle-dependent expression, and induce catagen. *Am J Pathol* 2003, **162**(5), 1611-1621.

FONTAINE J, BECO L, PARADIS M. Alopecie récidivante des flancs : étude de 12 cas chez le griffon « Korthals ». *Point Vet* 1998, **29**(192), 445-449.

FORD K, SOWERS M, CRUTCHFIELD M, WILSON A, JANNAUSCH M. A longitudinal study of the predictors of prevalence and severity of symptoms commonly associated with menopause. *Menopause* 2005, **12**(3), 308-317.

FRANK LA, WATSON JB. Treatment of alopecia X with medroxyprogesterone acetate. *Vet Dermatol* 2013, In press.

FRANK LA, HNILICA KA, ROHRBACH BW, OLIVER JW. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. *Vet Dermatol* 2003, **14**(2), 91-97.

FRANK LA, HNILICA KA, OLIVER JW. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Vet Dermatol* 2004, **15**(5), 278-284.

FRANK LA, DONNELL RL, KANIA SA. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. *Vet Dermatol* 2006, **17**(4), 252-258.

FUJIMOTO R, MORIMOTO I, MORITA E, SUGIMOTO H, ITO Y, ETO S. Androgen receptors, 5 α -reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Bioch* 1994, **50**(3-4), 169-174.

GALBRAITH H. Nutritional and hormonal regulation of hair follicle growth and development. *P Nutr Soc* 1998, **57**(2), 195-205.

GAN DC, SINCLAIR RD : Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, **10**, 184-189.

GEORGE C. Contribution à l'étude de l'alopecie récurrente des flancs dans l'espèce canine. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2003, n°28.

- GINEL PJ, LUCENA R, MILLAN Y, GONZALEZ-MEDINA S, GUIL S, GARCIA-MONTERDE J. Expression of oestrogen and progesterone receptors in canine sebaceous gland tumours. *Vet Dermatol* 2010, **21**(3), 297–302.
- GOBELLO C, CASTEX G, BROGLIA G, CORRADA Y. Coat colour changes associated with cabergoline administration in dogs. *J Small Anim Pract* 2003, **44**(8), 352-354.
- GROOTENHUIS AJ, VAN SLUIJS FJ, KLAIJ IA, STEENBERGEN J, TIMMERMAN MA, BEVERS MM. Inhibin, gonadotropins and sex steroid in dogs with Sertoli cell tumours. *J Endocrinol* 1990, **127**(2), 235-242.
- GROSS TL, IHRKE PJ, WALDER EJ, AFFOLTER VK. Diseases of the adnexa. *In : Skin diseases of the dog and the cat. Clinical and histopathologic diagnosis.* 2nd ed., Blackwell Science, Oxford, 2006, 405-536.
- GUAGERE E, BENSIGNOR E. *Thérapeutique Dermatologique du chien.* Masson-AFVAC, Paris, 2002, 272 p.
- GUNARATNAM P, WILKINSON GT. A study of normal hair growth in the dog. *J Small Anim Pract* 1983, **24**(7), 445-453.
- HABIF TP. Hair diseases. *In : Clinical Dermatology.* 5th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia, 2010, chapitre 24.
- HAHN S, BERING VAN HALTEREN W, KIMMING R, MANN K, GÄRTNER R, JANSSEN OE. Diagnostik des Polycystischen Ovarsyndroms. *LaboratoriumsMedizin* 2003, **27**(1), 53-59.
- HALLE G, PHILLIPS TJ. Estrogen and skin : the effects of estrogen, menopause and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005, **53**(4), 555-568.
- HAMADA K, RANDALL VA. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *Brit J Dermatol* 2006, **154**(4), 609-618.
- HERNANDEZ BA. Is androgenic alopecia a result of endocrine effects on the vasculature ? *Med Hypotheses* 2004, **62**(3), 438-441.
- HERNDON AM, CASAL ML, JAQUES JT. Testicular neoplasia in the retained testicles of an intersex male dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012, **48**(2), 118-124.
- HIBBERTS NA, HOWELL AE, RANDALL VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998, **156**(1), 59-65.
- HIGGINS CA, WESTGATE GE, JAHODA CA. From telogen to exogen : mechanisms underlying formation and subsequent loss of the hair club fiber. *J Invest Dermatol* 2009, **129**(9), 2100-2108.

HSU YC, PASOLLI HA, FUCHS E. Dynamics between stem cells, niche and progeny in the hair follicle. *Cell* 2011, **144**(1), 92-105.

HUGHES IA, DEEB A. Androgen resistance. *Best Pract Res Cl En* 2006, **20**(4), 577-598.

IMPERATO-MCGINLEY J, GUERRERO L, GATIER T, PETERSON RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man : An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974, **186**(4170), 1213-1215.

INUI S, ITAMI S. Reversal of androgenetic alopecia by topical ketoconazole : relevance of anti-androgenic activity. *J Dermatol Sci* 2007, **45**(1), 66-68.

INUI S, ITAMI S. Molecular basis of androgenetic alopecia : From androgen to paracrine mediators through dermal papilla. *J Dermatol Sci* 2011, **61**(1), 1-6.

INUI S, FUKUZATO Y, NAKAJIMA T, YOSHIKAWA K, ITAMI S. Androgen-inducible TGF- β 1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth : a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J* 2002, **16**(14), 1967-1969.

INUI S, NAKAJIMA T, ITAMI S. Scalp dermoscopy of androgenetic alopecia in Asian people. *J Dermatol* 2009, **36**(2), 82-85.

JÄÄSKELÄINEN J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2012, **352**(1-2), 4-12

JUNG JG, KIM MH, CINN YW. Comparison of androgenetic alopecia prevalence in paternal and maternal male family members of male androgenetic alopecia patients. *Korean J Dermatol* 2006, **44**, 173-178.

KALU E, GILLING-SMITH C. Hirsutism. *Obstet Gynecol Reprod Med* 2008, **18**(5), 115-119.

KANDA N, WATANABE S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005, **38**(1), 1-7

KARIYA Y, MORIYA T, SUZUKI T, CHIBA M, ISHIDA K, TAKEYAMA J *et al.* Sex steroid hormone receptors human skin appendage and its neoplasms. *Endocr J* 2005, **52**(3), 317-325.

KIEFER T, RAM PT, YUAN L, HILL SM. Melatonin inhibits estrogen receptor transactivation and cAMP levels in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Tr* 2002, **71**(1), 37-45.

KITAGAWA T, MATSUDA K, INUI S, TAKENAKA H, KATO H, ITAMI S, *et al.* Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocr Metab* 2009, **94**(4), 1288-1294.

KOBAYASHI H, KROMMINGA A, DUNLOP TW, TYCHSEN B, CONRAD F, SUZUKI N, *et al.* A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle

synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J* 2005, **19**(12), 1710-1712.

KOBAYASHI T, SHIMIZU A, NISHIFUJI K, AMAGAI M, IWASAKI T, OHYAMA M. Canine hair-follicle keratinocytes enriched with bulge cells have the highly proliferative characteristics of stem cells. *Vet Dermatol* 2009, **20**(5-6), 338-346.

KWACK MH, SUNG YK, CHUNG EJ, IM SU, AHN JS, KIM MK, *et al.* Dihydrotestosterone- inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008, **128**(2), 262-269.

LAILLET B. Les hormones sexuelles et la peau : Les dermatoses associées en médecine canine (Étude bibliographique). Thèse de Méd. Vét., Alfort, 2007, n°19.

LEE DK, CHANG C. Endocrine mechanisms of diseases : expression and degradation of androgen receptor : mechanism and clinical implication. *J Clin Endocr Metab* 2003, **88**(9), 4043-4054.

LEE P, ZHU CC, SADICK NS, DIWAN AH, ZHANG PS, LIU JS, *et al.* Expression of androgen receptor coactivator ARA70/ELE1 in androgenic alopecia. *J Cutan Pathol* 2005, **32**(8), 567-571.

LEONE F, CERUNDOLO R, VERCELLI A, LLOYD DH. The use of trilostane for the treatment of alopecia X in Alaskan Malamute. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005, **41**(5), 336-342.

LIAO AT, CHU PY, YEH LS, LIN CT, LIU CH. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *J Vet Med Sci* 2009, **71**(7), 919-923.

LIN KK, CHUDOVA D, HATFIELD GW, SMYTH P, ANDERSEN B. Identification of hair cycle-associated genes from time-course gene expression profile data by using replicate variance. *P Natl Acad Sci USA* 2004, **101**(45), 15955-15960.

LOTHROP CD Jr. Pathophysiology of Canine Growth Hormone-Responsive Alopecia. *Comp Cont Educ Pract* 1988, **10**, 1346-1349.

MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970, **45**(239), 13-23.

MAUSBERG E-M, DRÖGEMÜLLER C, LEEB T, DOLF G, RÜFENACHT S, WELLE M. Evaluation of the *CTSL2* gene as a candidate gene for alopecia X in Pomeranians and Keeshonden. *Anim Biotechnol* 2007, **18**(4), 291-296.

MAUSBERG EM, DRÖGEMÜLLER C, DOLF G, RÜFENACHT S, WELLE M, LEEB T. Exclusion of patched homolog 2 (PTCH2) as a candidate gene for alopecia X in Pomeranians and Keeshonden. *Vet Rec* 2008, **163**(4), 121-123.

MCELWEE KJ, SHAPIRO J. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin therapy Letter* 2012, **17**(6), 1-4.

MCPHAUL MJ. Mutations that alter androgen function; androgen insensitivity and related disorders. In : Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5th ed., 2005, Elsevier Saunders, Philadelphia, 3139-3157.

MEDLEAU L, HNILICA KA. *Dermatologie canine et féline, atlas et guide thérapeutique*, Med'com, 2008, 512p.

MELLA JM, PERRET MC, MANZOTTI M, CATALANO HN, GUYATT G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol* 2010, **146**(10), 1141-1150.

METZGER FL, HATTEL AL, WHITE DG. Hematuria, hyperestrogenemia and hyperprogesteronemia due to a Sertoli-cell tumor in a bilaterally cryptorchid dog. *Canine Pract* 1993, **18**(3), 32-35.

MILLER MA, DUNSTAN RW. Seasonal flank alopecia in Boxers and Airedales Terriers : 24 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1993, **203**(11), 1567-1572.

MILLER WH, SCOTT DW, GRIFFIN CE. Endocrine and metabolic diseases. In : *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th ed., WB Saunders company, Philadelphia, 2001, 780-885.

MILNER Y, SUDNIK J, FILIPPI M, KIZOULIS M, KASHGARIAN M, STENN K. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle : characterization of a mouse model. *J Invest Dermatol* 2002, **119**(3), 639-644.

MORGAN RV. Blood dyscrasias associated with testicular tumors in the dog. *J Am An Hosp Assoc* 1982, **18** : 970-975.

MÜNTENER T, DOHERR MG, GUSCETTI F, SUTER MM, WELLE MM. The canine hair cycle – a guide for the assessment of morphological and immunohistochemical criteria. *Vet Dermatol* 2011, **22**(5), 383-395.

MÜNTENER T, SCHUEPBACH-REGULA G, FRANK L, RÜFENACHT S, WELLE M. Canine noninflammatory alopecia : a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. *Vet Dermatol* 2012, **23**(3), 206–e44.

NAGATA M. Clinical approach to alopecia in dogs. *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress*, Jeju, Korea, 14-17 Octobre 2011. WSAVA-FASAVA, 2011.

NANDI S, GUZMAN RG, YANG J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *P Natl Acad Sci USA* 1995, 92(9), 3650-3657.

NELSON L, MESSENGER A, KAROO R, THORNTON JW. 17 β -Estradiol, but not 17 α -estradiol inhibits human hair growth in whole follicle organ culture. *J Invest Dermatol* 2003, **121**, 821-830.

OHNEMUS U, UENALAN M, HANDJISKI B, NAKAMURA M, LIOTIRI S, CONRAD F, *et al.* Estrogen effects on murine and human hair follicle cycling. *J Invest Dermatol* 2003, **121**, 824a.

OHNEMUS U, UENALAN M, INZUNZA J, GUSTAFSSON JA, PAUS R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006, **27**(6), 677-706.

OLSEN EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001, **45**(3 Suppl), S70-S80.

OLSEN EA, HORDINSKY M, WHITING D, TOUGH D, HOBBS S, ELLIS ML, *et al.* The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss : results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006, **55**(6), 1014-1023.

ORDEIX L, FONDEVILA D, FERRER L, FONDATI A. Case report : Quantitative study of « flame follicles » in kin sections of Shar-pei dogs. *Vet Dermatol* 2002, **13**(5), 261-265.

ORENTREICH N, DURR NP. Biology of scalp hair growth. *Clin Plast Surg* 1982, **9**(2), 197-205.

PANET-RAYMOND V, GOTTLIEB B, BEITEL LK, PINSKY L, TRIFIRO MA. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol Cell Endocrinol* 2000, **167**(1-2), 139-150.

PARADIS M. Melatonin therapy for canine alopecia. *In* : Bonajura JD. *Kirk's current veterinary therapy. Small animal practice XIII*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 546-549.

PARADIS M. Round table discussion : Melatonin. *Congrès de l'AAVD/AACD*, Norfolk, Virginie, 2001.

PASCUCCI L., PEDINI V, PARILLO F, GARGIULO AM. Apoptotic cell death in canine hair follicle. *Histol Histopathol* 2005, **20**(1), 1-9.

PATRIARCA MT, GOLDMAN KZ, DOS SANTOS JM, PETRI V, SIMOES RS, SOARES JM Jr. Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy : a pilot study. *Eur J Obstet Gyn R B* 2007, **130**(2), 202-205.

PAUS R, FOITZIK, K. In search of the "hair cycle clock" : a guided tour. *Differentiation* 2004, **72**(9-10), 489-511.

PHILPOTT M. The roles of growth factors in hair follicles: investigations using cultured hair follicles. *In* : Camacho FM, Randall VA, Price VH. *Hair and its disorders : biology, pathology and management*. Martin Dunitz, London, 2000. 103–113.

PLIKUS MV, MAYER JA, DE LA CRUZ D, BAKER RE, MAINI PK, MAXSON R. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cells activation during hair regeneration. *Nature* 2008, **451**(7176), 340-344.

PRÉLAUD P. *Allergologie canine*. Elsevier Masson, Paris, 1999, 150p.

PRICE VH, ROBERTS JL, HORDINSKY M, OLSEN EA, SAVIN R, BERGFELD W. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000, **43**(5 Pt 1), 768-776.

QUARTUCCIO M, MARINO G, GARUFI G, CRISTARELLA S, ZANGHI A. Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *J Vet Sci* 2012, **13**(2), 207-209.

RANDALL VA. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol* 2007, **18**(2), 274-285.

RANDALL VA, EBLING FJ. Seasonal changes in human hair growth. *Brit J Dermatol* 1991, **124**(2), 146-151.

RANDALL VA, THORNTON MJ, HAMADA K, REDFERN CPF, NUTBROWN M, EBLING FJ, et al. Androgens and the hair follicle: cultured human dermal papilla cells as a model system. *Ann N Y Acad Sci* 1991, **642**, 355-375.

RATO AG, PEDRERO JG, MARTINEZ MA, DEL RIO B, LAZO PS, RAMOS S. Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. *FASEB J* 1999, **13**(8), 857-868.

REBORA A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2004, **50**(5), 777-779.

REBORA A, GUARRERA M. Kenogen, a new phase of the hair cycle ? *Dermatology* 2002, **205**(2), 108-110.

REBORA A, GUARRERA M. Teloptosis and Kenogen: Two new concepts in human trichology. *Arch Dermatol* 2004, **140**, 619.

REICHLER IM, HUBLER M, JÖCHLE W, TRIGG TE, PICHÉ CA, ARNOLD S. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology* 2003, **60**(7), 1207-1216.

REICHLER IM, PFEIFFER E, PICHÉ CA, JÖCHLE W, ROOS M, HUBLER M. Changes in plasma gonadotropin concentrations and urethral closure pressure in the bitch during the 12 months following ovariectomy. *Theriogenology* 2004, **62**(8), 1391-1402.

REICHLER IM, HUNG E, JÖCHLE W, PICHÉ CA, ROOS M, HUBLER M. FSH and LH plasma levels in dogs with differences in risk for urinary incontinence. *Theriogenology* 2005, **63**(8), 2164-2180.

REICHLER IM, JÖCHLE W, PICHÉ CA, ROOS M, ARNOLD S. Effect of a long acting GnRH analogue or placebo on plasma LH/FSH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to sphincter mechanism incompetence in dogs. *Theriogenology* 2006, **66**(5), 1227-1236.

REICHLER IM, WELLE M, ECKRICH C, SATTLER U, BARTH A, HUBLER M. Spaying-induced coat changes : the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs. *Vet Dermatol* 2008, **19**(2), 77-87.

REYNOLDS AJ, LAWRENCE C, CSERHALMI-FRIEDMAN PB, CHRISTIANO AM, JAHODA CA. Trans-gender induction of hair follicles. *Nature* 1999, **402**(6757), 33-34.

ROSSER JC, EDMUND J. Growth Hormone-Responsive Dermatitis. In : Griffin CE, Kwochka KW, Mc Donald JM. *Current veterinary dermatology : the science and art of therapy*. Mosby Year Book, St Louis, 1993, 288-291.

ROSYCHUK R. Cutaneous manifestation of endocrine diseases in dogs. *Comp Cont Educ Pract* 1998, **20**(3), 287-303.

SANPERA N, MASOT N, JANER M, ROMEO C, DE PEDRO R. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. *J Small Anim Pract* 2002, **43**, 365-369.

SASANO H, SUZUKI T, MIKI Y, MORIYA T. Intracrinology of estrogen and androgens in breast carcinoma. *J Steroid Biochem* 2008, **108**(3-5), 181-185

SAWAYA ME, PRICE VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997, **109**(3), 296-300.

SAWSAN H. Alopecie X chez le chien : état actuel des connaissances. Thèse de Méd. Vét., Lyon, 2011, n° 29.

SCHMEITZEL LP. Alopecia X of Nordic Breeds. Proceedings of the 15th AAVD/ACVD Congress, Maui, Hawaii, 1999 : 131-136.

SCHMEITZEL LP. Skin and ear diseases : Sex hormones and endocrine look-alike dermatoses. In : Bichard SJ, Sherding RG. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 3^e ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2006, 517-522.

SCHMEITZEL LP, LOTHROP CD Jr. Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. *J Am Vet Med Assoc* 1990, **197**(10), 1333-1341.

SCHMEITZEL LP, ASHLEY P. Non-inflammatory, non-thyroidal, non Cushing's : puzzling alopecias. In : Thoday KL, Foil CS, Bond R. *Advances in Veterinary Dermatology Vol. 4*. Blackwell, San Francisco, 2002, 235-239.

SCHWEILKERT H, WILSON JD. Regulation of human hair growth by steroid hormones. II. Androstenedione metabolism in isolated hairs. *J Clin Endocrinol* 1974, **39** : 1012-1019.

SEAGO SV, EBLING FJ. The hair cycle on the thigh and upper arm. *Brit J Dermatol* 1985, **113**(1), 9-16.

SETTY LR. Hair patterns of the scalp of white and negro males. *Am J Phys Anthropol* 1970, **33**(1), 49-55.

SHAPIRO J. Clinical practice. Hair loss in women. *New Engl J Med* 2007, **18357**(16), 1620-1630.

SHAW JC. Acne : effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002, **3**(8), 571-578.

SIMPSON D, CURRAN MP, PERRY CM. Letrozole : A review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2004, **64**(11), 1213-1230.

SOMA T, TSUJI Y, HIBINO T. Involvement of TGF β 2 in catagen induction during the human hair cycle. *J Invest Dermatol* 2002, **118**(6), 993-997.

SONADA T, ASADA Y, KURATA S, TAKAYASU S. The mRNA for protease nexin-1 is expressed in human dermal papilla cells and its level is affected by androgen. *J Invest Dermatol* 1999, **113**(3), 308-313.

SPARK MJ, WILLIS J. Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women. *Maturitas* 2012, **72**(3), 192-202.

SREEKUMAR GP, PARDINAS J, WONG CQ, WHITING D, KATZ HI, PRICE V. Serum androgens and genetic linkage analysis in early onset androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1999, **113**(2), 277-279.

STENN K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle. *J Am Acad Dermatol* 2005, **52**(2), 374-375.

STÖCKLIN-GAUTSCHI N. Einfluss der Frühkastration auf die Harninkontnenz und andere Kastrationsfolgen bei der Hündin. Dissertation, Vetsuisse-faculty, University Zurich, Zurich, Switzerland, 2000.

STRATAKIS CA, RENNERT OM. Congenital adrenal hyperplasia: molecular genetics and alternative approaches to treatment. *Crit Rev Cl Lab Sci* 1999, **36**(4), 329-363.

TAKADA K, KITAMURA H, TAKIGUCHI M, SAITO M, HASHIMOTO A. Cloning of canine 21-hydroxylase gene and its polymorphic analysis as a candidate gene for congenital adrenal hyperplasia-like syndrome in Pomeranians. *Res Vet Sci* 2002, **73**(2), 159-163.

TANG L, BERNARDO O, BOLDUC C, LUI H, MADANI S, SHAPIRO J. The expression of insulin-like growth factor 1 in follicular dermal papillae correlates with therapeutic efficacy of finasteride in androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2003, **49**(2), 229-33.

THOMPSON DL Jr, HOFFMAN R, DEPEW CL. Prolactin administration to seasonally anoestrus mares : reproductive, metabolic, and hair-shedding responses. *J Anim Sci* 1997, **75**(4), 1092-1099.

THORNTON MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002, **11**(6), 487-502.

THORNTON MJ, TAYLOR AH, MULLIGAN K, AL-AZZAWI F, LYON CC, O'DRISCOLL J, *et al.* The distribution of estrogen receptor β is distinct to that of estrogen receptor α and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Invest Derm Symp P* 2003, **8**(1), 100-103a.

THORNTON MJ, TAYLOR AH, MULLIGAN K, AL-AZZAWI F, LYON CC, O'DRISCOLL J, *et al.* Oestrogen receptor- β is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 2003, **12**(2), 181-190b.

TSUJI Y, DENDA S, SOMA T, RAFTERY L, MOMOI T, HIBINO T. A potential suppressor of TGF- β delays catagen progression in hair follicles. *J Invest Derm Symp P* 2003, **8**(1), 65-68.

VANDENABEELE SI, DAMINET S, VAN HARM L, FARVER TB, DECOCK HE. Immunohistochemical evaluation of fibroblastic growth factor 18 in canine recurrent flank alopecia. *Vet Dermatol* 2012, **23**(5), 461-462.

VAN NESTE D, FUH V, SANCHEZ-PEDRENO P, LOPEZ-BRAN E, WOLFF H, WHITING D. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Brit J Dermatol* 2000, **143**(4), 804-810.

VERDIER-SEVRAIN S, YAAR M, CANTATORE J, TRAISH A, GILCHREST BA. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via receptor-mediated mechanisms. *FASEB J* 2004, **18**(11), 1252-1254.

VERDIER-SEVRAIN S, BONTE F, GILCHREST B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006, **15**(2), 83-94.

VIERHAPPER H, MAIER H, NOWOTNY P, WALDHÄUST W. Production rates of testosterone and of dihydrotestosterone in female pattern hair loss. *Metabolism*, 2003, **52**(7), 927-929.

WALDMAN I. Seasonal flank alopecia in Affenpinschers. *J Small Anim Pract* 1995, **36**(6), 271-273.

WELLE MM, REICHLER IM, BARTH A, FORSTER U, SATTLER U, ARNOLD S. Immunohistochemical localization and quantitative assessment of GnRH-, FSH-, and LH-receptor mRNA Expression in canine skin: a powerful tool to study the pathogenesis of side effects after spaying. *Histochem Cell Biol* 2006, **126**(5), 527-535.

WILSON JD, GRIFFIN JE, RUSSELL DW. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993, **14**(5), 577-593.

YAGER JA, WILCOCK BP. *Color Atlas and Text of surgical Pathology of the Dog and Cat.* Wolfe publishing, London, 1994, 288p.

YIP L, ZALOUMIS S, IRWIN D, SEVERI G, HOPPER J, GILES G. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Brit J Dermatol* 2009, **161**(2), 289-294.

YIP L, RUFAUT N, SINCLAIR R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011, **52**(2), 81-88.

ANNEXE :

Questionnaire sur les modifications du pelage et de la
peau associées aux hormones sexuelles

1. Modifications du pelage liées à la castration chez le chien mâle

Avez-vous observé des modifications du pelage chez le chien mâle après la stérilisation chirurgicale ?

- Oui

- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Quelle **modification** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage terne ou éclairci
- Pelage sec et laineux
- Pelage plus bouclé
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Face postérieure des cuisses
- Thorax
- Abdomen
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelles **racés** avez-vous observé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Briard	
Chow-Chow	
Cocker Spaniel	
Eurasier	
Golden Retriever	
Landseer	
Setter irlandais	
Teckel à poil long	
Terre-Neuve	
Autres (préciser)	

Ne sait plus

Les chiens atteints avaient principalement été stérilisés :

- Avant la puberté

- Après la puberté
- Ne sait plus

Quel **traitement** avez-vous surtout prescrit ? (ne cocher qu'une seule case)

- Aucun
- Traitement à base d'œstrogènes
- Traitement à base d'analogues de la GnRH
- Autre traitement ou association de traitements (préciser la (les) spécialité(s))
- Ne sait plus

Quelle a été l'**évolution** des symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Amélioration spontanée
- Amélioration associée au traitement
- Pas d'amélioration associée au traitement
- Dégradation sous traitement
- Animal perdu de vue
- Ne sait plus

2. Modifications du pelage liées à la stérilisation chez la chienne

Avez-vous observé des modifications du pelage chez la chienne après la stérilisation chirurgicale ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Quelle **modification** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage terne ou éclairci
- Pelage sec et laineux
- Pelage plus bouclé
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Face postérieure des cuisses
- Thorax
- Abdomen
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelles **racés** avez-vous observé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Briard	
Chow-Chow	
Cocker Spaniel	
Eurasier	
Golden Retriever	
Landseer	
Setter irlandais	
Teckel à poil long	

Terre-Neuve	
Autres (préciser)	

Ne sait plus

Les chiennes atteintes avaient principalement été stérilisés :

- Avant la puberté
- Après la puberté
- Ne sait plus

Quel **traitement** avez-vous surtout prescrit ? (ne cocher qu'une seule case)

- Aucun
- Traitement à base d'œstrogènes
- Traitement à base d'analogues de la GnRH
- Autre traitement ou association de traitements (préciser la(les) spécialité(s))
- Ne sait plus

Quelle a été l'**évolution** des symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Amélioration spontanée
- Amélioration associée au traitement
- Pas d'amélioration associée au traitement
- Dégradation sous traitement
- Animal perdu de vue
- Ne sait plus

3. Modifications du pelage liées au cycle sexuel chez la chienne

Avez-vous observé des modifications du pelage chez la chienne lors des chaleurs ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage sec et terne
- Alopecie à contours nets
- Alopecie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Flancs
- Abdomen
- Thorax
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Hyperpigmentation
- Autre (préciser)
- Aucune
- Ne sait plus

Dans quelles **ra**ces avez-vous observé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Airedale Terrier	
Boxer	
Bouledogue Anglais	
Autres (préciser)	

Ne sait plus

Quel **traitement** avez-vous surtout prescrit ? (ne cocher qu'une seule case)

- Aucun
- Traitement à base de mélatonine
- Autre traitement ou association de traitements (préciser la (les) spécialité(s))
- Ne sait plus

Quelle a été l'**évolution** des symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Amélioration spontanée
- Amélioration associée au traitement
- Pas d'amélioration associée au traitement
- Dégradation sous traitement
- Animal perdu de vue
- Ne sait plus

4. Modifications du pelage associées à l'administration d'œstrogènes

Avez-vous observé des modifications du pelage associées à l'administration d'œstrogènes chez le chien ou la chienne ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

A l'administration de quelle(s) **spécialité(s)** avez-vous associé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les spécialités observées par ordre de fréquence
Incurin® Intervet	
Geskan® Clément Thékan	
Mamineurine® Sogeval	
Mesalin® Intervet	
Taril® Clément Thékan	
Autre(s) (préciser les spécialités)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage éclairci
- Alopecie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Périnée
- Cuisses
- Abdomen
- Thorax
- Généralisée (sauf tête et extrémités)
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Hyperpigmentation
- Lichénification
- État kérato-séborrhéique
- Comédons
- Autre (préciser)
- Aucune
- Ne sait plus

Dans quelle(s) **race(s)** avez-vous observé ces modifications ?

L'arrêt du traitement hormonal a-t-il résolu les symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Oui
- Non
- Animal perdu de vue
- Traitement hormonal maintenu
- Ne sait plus

5. Modifications du pelage associées à l'administration de composés hormonaux non œstrogéniques (progestagènes, anti-androgènes, corticoïdes retard...)

Avez-vous observé des modifications du pelage associées à l'administration de composés hormonaux non œstrogéniques chez le chien ou la chienne ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, le passage automatique au chapitre suivant)

A l'administration de quelle(s) **spécialité(s)** avez-vous associé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les spécialités observées par ordre de fréquence
Alizine ® Virbac	
Canipil® Biocanina	
Canite darol ® Merial	
Contra lac® Virbac	
Delvosteron® Intervet	
Depomedrol ® Pfizer	
Depo-promone® Zoetis	
Dogalact® Vétoquinol	
Galastop ® Ceva Santé Animale	
Gynecalm® Virbac	
Perlutex® Dechra	
Pilucalm® Novartis	
Progest 500® Schering-Plough	
Supprestral® Vétoquinol	
Tardak® Pfizer	
Ypozane® Virbac	
Autre(s) (préciser les spécialités)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Changement de couleur
- Pelage sec et terne
- Alopecie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Face postérieure des cuisses
- Périnée
- Abdomen
- Thorax
- Généralisée (sauf la tête et les extrémités)
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Hyperpigmentation
- Peau fine et hypotonique
- Séborrhée sèche
- Autre (préciser)
- Aucune
- Ne sait plus

Dans quelle(s) **race(s)** avez-vous observé ces modifications ? (inscrire les spécialités concernées et les races correspondantes pour chacune)

L'arrêt du traitement hormonal a-t-il résolu les symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Oui
- Non
- Animal perdu de vue
- Traitement hormonal maintenu
- Ne sait plus

6. Modifications du pelage associées à l'administration d'analogues de la GnRH

Avez-vous observé des modifications du pelage associées à l'administration d'analogues de la GnRH chez le chien ou la chienne ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

À l'administration de quelle(s) **spécialité(s)** avez-vous associé ces modifications ?

	Noter NO si non observé
Suprelorin® Virbac	
Autre(s) (préciser les spécialités)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage plus brillant
- Alopecie
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Abdomen
- Thorax
- Ligne dorsale
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle(s) **race(s)** avez-vous observé ces modifications ?

L'arrêt du traitement hormonal a-t-il résolu les symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Oui
- Non
- Animal perdu de vue
- Traitement hormonal maintenu
- Ne sait plus

7. Modifications du pelage liées à une affection gonadique chez le chien mâle

Avez-vous observé des modifications du pelage associées à des tumeurs testiculaires chez le chien mâle ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Quel(s) **type(s) de tumeur** était(aient) concerné(s) ?

	Noter NO si non observé, et classer les tumeurs observées par ordre de fréquence
Leydigome	
Séminome	
Sertolinome	
Tumeur mixte	

Pas d'analyse de la tumeur effectuée
Ne sait plus

Dans quelles **racés** avez-vous observé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Berger allemand	
Berger des Shetlands	
Boxer	
Braque de Weimar	
Cairn Terrier	
Lévrier Afghan	
Pékinois	
Autres (préciser)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage éclairci
- Alopecie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Face postérieure des cuisses
- Périnée
- Flancs
- Abdomen
- Thorax
- Généralisée (sauf la tête et les extrémités)
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Macules hypermélaniques
- État kérato-séborrhéique
- Comédons
- Peau épaissie
- Autre (préciser)
- Aucune
- Ne sait plus

Avez-vous observé une majorité de cellules superficielles kératinisées au **frottis préputial**, le plus souvent ?

- Oui
- Non
- Pas de frottis préputial réalisé
- Ne sait plus

Quels ont été les résultats du **bilan hormonal**, le plus souvent :

- Estradiol : Normal - Élevé
- Testostérone : Diminuée - Normale - Élevée
- Progestérone : Normale - Élevée
- Autre (préciser)
- Aucun bilan hormonal réalisé
- Ne sait plus

Quel **traitement** avez-vous surtout effectué ? (ne cocher qu'une seule case)

- Aucun
- Castration
- Autre traitement ou association de traitement (préciser la(les) spécialité(s))
- Ne sait plus

Quelle a été l'**évolution** des symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Amélioration spontanée
- Amélioration associée au traitement
- Pas d'amélioration associée au traitement
- Dégradation sous traitement
- Animal perdu de vue
- Ne sait plus

Avez-vous observé des rechutes ?

- Oui
- Non
- Ne sait plus

8. Modifications du pelage liées à une affection gonadique chez la chienne

Avez-vous observé des modifications du pelage associées à des tumeurs ou kystes ovariens chez la chienne?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Quelle **affection gonadique** était concernée ?

	Noter NO si non observé, et classer les types d'affection observés par ordre de fréquence
Kyste ovarien	
Tumeur ovarienne	

- Autre (préciser)
- Pas d'analyse effectuée
- Ne sait plus

Dans quelles **rares** avez-vous observé ces modifications ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Bouledogue Anglais	
Bouledogue Français	
Autre (préciser)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage éclairci
- Alopecie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Périnée
- Cuisses
- Abdomen
- Thorax
- Généralisée (sauf tête et extrémités)
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Hyperpigmentation
- Lichénification
- État kérato-séborrhéique
- Comédons
- Autre (précisez)
- Aucune
- Ne sait plus

Avez-vous observé une majorité de cellules superficielles kératinisées au **frottis vaginal**, le plus souvent ?

- Oui
- Non
- Pas de frottis vaginal réalisé
- Ne sait plus

Quels ont été les résultats du **bilan hormonal**, le plus souvent :

- Estradiol : Normal - Élevé
- Testostérone : Normale - Élevée
- Progestérone : Normale - Élevée
- Autre (préciser)
- Aucun bilan hormonal réalisé
- Ne sait plus

Quel **traitement** avez-vous surtout effectué ? (ne cocher qu'une seule case)

- Aucun
- Ovario-hystérectomie
- Autre traitement ou association de traitements (préciser la(les) spécialité(s))
- Ne sait plus

Quelle a été l'**évolution** des symptômes, le plus souvent ? (ne cocher qu'une seule case)

- Amélioration spontanée
- Amélioration associée au traitement
- Pas d'amélioration associée au traitement
- Dégradation sous traitement
- Animal perdu de vue
- Ne sait plus

9. Troubles du pelage améliorés par la stérilisation

Avez-vous observé des troubles du pelage améliorés par la stérilisation chez le chien ou la chienne ?

- Oui
- Non (si cette case est cochée, passage automatique au chapitre suivant)

Dans quelles **races** avez-vous observé ce phénomène ?

	Noter NO si non observé, et classer les races observées par ordre de fréquence
Caniche	
Chow Chow	
Husky	
Loulou de Poméranie	
Malamute d'Alaska	

Samoyède	
Spitz	
Autre (préciser)	

Ne sait plus

Quelle **modification du pelage** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Pelage terne et sec
- Pelage clairsemé
- Alopécie bilatérale et symétrique
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Dans quelle **localisation** avez-vous surtout observé ces modifications ? (ne cocher qu'une seule case)

- Face postérieure des cuisses
- Périnée
- Partie caudale du dos
- Abdomen
- Thorax
- Queue
- Généralisée (sauf la tête et les extrémités)
- Autre (préciser)
- Ne sait plus

Quelle **modification de la peau** avez-vous principalement observée ? (ne cocher qu'une seule case)

- Hyperpigmentation
- Peau sèche et fine
- État kérato-séborrhéique
- Comédons
- Autre (préciser)
- Aucune
- Ne sait plus

Avez-vous réalisé un **frottis vaginal** ou **préputial** avant la stérilisation ?

- Oui (préciser les résultats)
- Non
- Ne sait plus

Avez-vous réalisé un **bilan hormonal** avant la stérilisation ?

- Oui (préciser les hormones dosées et les résultats)
- Non
- Ne sait plus

Avez-vous observé des rechutes ?

- Oui
- Non
- Ne sait plus

10. Transmission à la descendance de troubles dermatologiques associés aux hormones sexuelles

Avez-vous observé des troubles dermatologiques associés aux hormones sexuelles se reproduisant de génération en génération ?

-Oui (préciser lesquels et dans quelles races)

-Non

11. Quelle est votre activité principale ?

- Généraliste
- Dermatologie
- Reproduction
- Autre (préciser)

Pour finir, accepteriez-vous de nous laisser vos coordonnées pour que nous puissions vous joindre ultérieurement, afin d'obtenir des informations complémentaires concernant les cas dont vous nous avez fait part ?

Nous vous remercions très sincèrement de votre participation.

LES HORMONES SEXUELLES ET LA PEAU : QUESTIONNAIRE À L'ATTENTION DES VÉTÉRINAIRES PRATICIENS.

MISE À JOUR BIBLIOGRAPHIQUE ET SYNTHÈSE

Nom et prénom : SPARZA Fanny

Résumé :

Parmi les affections cutanées, qui représentent un des premiers motifs de consultation chez le chien, les dermatoses associées aux hormones sexuelles sont rares mais peuvent causer un préjudice esthétique important ; le diagnostic et le traitement de ces affections peuvent être complexes. La première partie constitue une mise à jour bibliographique concernant les dermatoses associées ou attribuées aux hormones sexuelles. Elle fait d'abord le point sur les données récentes concernant les hormones sexuelles et leurs effets sur le cycle pileux et la peau, à la fois dans l'espèce humaine et chez le chien, puis elle rassemble les dernières données bibliographiques concernant les dermatoses liées causalement aux hormones sexuelles, les principales étant le syndrome de féminisation du chien mâle, l'hyperœstrogénisme et l'hyperandrogénisme. Enfin, elle détaille les connaissances actuelles concernant deux dermatoses attribuées aux hormones sexuelles mais sans lien causal prouvé, l'alopecie X et l'alopecie récurrente des flancs. Elle mentionne également une dermatose récemment mise en évidence dans la littérature scientifique, le « puppy coat », rassemblant les modifications du pelage observées suite à la stérilisation chez le chien.

Cette première partie met en lumière un certain manque de données dans la littérature concernant certaines de ces dermatoses : un questionnaire est donc établi à l'attention des vétérinaires, concernant les modifications du pelage et de la peau après la stérilisation, lors des chaleurs chez la chienne, suite à l'administration de composés hormonaux, ceux causés par une affection gonadique, et enfin les changements du pelage et de la peau améliorés par la stérilisation. Malgré le faible nombre de réponses, celui-ci a permis de conforter les observations de certaines publications concernant les dermatoses associées aux hormones sexuelles, et notamment de décrire des modifications du pelage et de la peau associées à l'administration de composés hormonaux encore absentes de la littérature en dermatologie canine.

Mots clés : DERMATOLOGIE / DERMATOSE / PEAU / FOLLICULE PILEUX / HORMONE SEXUELLE / OESTROGÈNE / ANDROGÈNE / PROGESTÉRONE / ALOPÉCIE / QUESTIONNAIRE / VÉTÉRINAIRE PRATICIEN / CARNIVORE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Geneviève MARIGNAC

Assesseur : Dr Alain FONTBONNE

Invité : Dr. Christelle NAVARRO

SEX HORMONES AND THE SKIN : SURVEY INTENDED FOR VETERINARIAN PRACTITIONERS. BIBLIOGRAPHIC UPDATE AND OVERVIEW

SPARZA Fanny

Summary :

Skin diseases represent one of the most frequent problems in canine medicine ; among them, dermatoses associated with sex hormones are uncommon, but significant aesthetic prejudice may result, and diagnosis and treatment can be very complicated.

The first part of this thesis is a bibliographic update on dermatoses associated or attributed to sex hormones. In it we first focus on recent data on sex hormones and their effects on the hair cycle and the skin, both in humans and dogs, then we gather the most recent findings on dermatoses with an established causal relationship with sex hormones : the most important being feminization syndrome of male dogs, hyperestrogenism and hyperandrogenism. Then, we give an update of what is known about two dermatoses attributed to sex hormones, without any actual proof of their role : alopecia X and recurrent flank alopecia. We also mention a dermatosis that has been recently highlighted in scientific bibliography, called “puppy coat” and consisting in coat changes after neutering in the dog.

This first part enlightens a relative lack of data regarding some of these dermatoses : a survey has been made on coat changes after neutering, during the heat in the bitch, or after the administration of hormone medications, coat changes caused by gonadal disorders, and finally coat and skin changes that has been improved by neutering. This survey was intended for veterinarian practitioners. Despite the fact that we obtained few answers, this survey confirmed the symptoms observed in literature concerning dermatoses associated with sex hormones, and allowed us to describe coat and skin modifications associated with the administration of hormone medications that have not been previously described in the dog.

Keywords : DERMATOLOGY / DERMATOSIS / SKIN / HAIR FOLLICLE / SEX HORMONE / ESTROGEN / ANDROGEN / PROGESTERONE / ALOPECIA / SURVEY / VETERINARIAN PRACTITIONER / CARNIVORES / DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Dr Geneviève MARIGNAC

Assessor : Dr Alain FONTBONNE

Guest : Dr Christelle NAVARRO