



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



## ARTICLE ORIGINAL

## Cycle pilaire et alopecie X chez le chien

### Hair cycle and alopecia X in dog

N. Cochet-Faivre<sup>a,\*</sup>, P. Prélaud<sup>a</sup>, F. Degorce-Rubiales<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Clinique Advetia, 5, rue Dubrunfaut, 75012 Paris, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire du sud-ouest, 129, route de Blagnac, 31201 Toulouse cedex 2, France

Reçu le 21 août 2007 ; accepté le 12 novembre 2007

Disponible sur Internet le 28 mars 2008

#### MOTS CLÉS

Chien ;  
Alopecie X ;  
Cycle folliculaire ;  
Mélatonine ;  
Follicules en flamme ;  
Trilostane

#### KEYWORDS

Dog ;  
Alopecia X ;  
Follicular cycle ;  
Flame follicle ;  
Melatonin ;  
Trilostan

**Résumé** L'alopecie X est une alopecie non inflammatoire, qui suscite beaucoup de controverses. Son étiopathogénie est inconnue : un blocage du cycle pilaire secondaire à des anomalies portant sur les récepteurs hormonaux folliculaires est suspecté. Décrite dans de nombreuses races, l'alopecie X concerne surtout les caniches toy et nain, les chiens de races nordiques et les chiens à sous-pois pelucheux (Loulou de Poméranie, Spitz loup). Les signes cliniques sont ceux d'une alopecie non inflammatoire de type endocrinien, sans signes généraux associés. L'examen histopathologique est caractérisé par la présence de follicules en flamme. De nombreux traitements sont proposés, mais leur efficacité est variable (castration, mélatonine, OP'DDD, trilostane).

© 2008 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Alopecia X is a non-inflammatory alopecia, with controversies. Its pathogenesis remains unknown: a hair cycle arrest may derive from abnormalities in local estrogens or other hormone receptors at hair follicle level. Although a lot of breeds or crossbreds may be affected, there is marked predisposition for toy/miniature poodle, Nordic breeds with a dense undercoat (Samoyed, Alaskan Malamute), "plush-coated" dogs (Pomeranian, Keeshond). Clinical feature is a bilateral symmetric non-inflammatory alopecia, affected dogs being otherwise healthy. Histopathology is characterized by "flame follicles". Various treatments are proposed with relative efficacy (castration, melatonin, op'ddd, trilostane).

© 2008 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Introduction

Chez le chien, de nombreuses alopecies assimilées à une endocrinopathie sont aujourd'hui regroupées sous le terme générique d'alopecie X ou syndrome alopecie X. Malgré de

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [nc.cochet@wanadoo.fr](mailto:nc.cochet@wanadoo.fr) (N. Cochet-Faivre).

nombreuses controverses sur la définition même de cette entité et sa pathogénie, elle peut être diagnostiquée et différenciée des autres alopecies non inflammatoires chez le chien dans une majorité de cas.

## Définition

L'alopecie X est une alopecie bilatérale symétrique non prurigineuse épargnant la tête, les membres antérieurs et l'extrémité des membres postérieurs, parfois associée à une hyperpigmentation des zones devenues glabres. Elle est caractérisée par un arrêt du cycle folliculaire. Cette dermatose est appelée alopecie X car elle mime une endocrinopathie, sans symptômes généraux associés ni bilans biochimiques modifiés. Sa pathogénie est encore inconnue.

## Historique et synonymie

Cette dermatose a été initialement décrite par Siegel en 1977, et surnommée «pseudo-Cushing» parce qu'elle évoque cliniquement le syndrome de Cushing, mais sans signes généraux et avec des résultats d'examen biochimiques, urinaires et fonctionnels endocriniens (thyroïdémie, cortisolémie) normaux [1].

L'hypothèse d'un défaut de synthèse d'hormone de croissance (GH) a été la première évoquée. En effet, une repousse est observée chez certains animaux après administration de GH (d'où la dénomination d'alopecie répondant à l'hormone de croissance) [2,3] et certains chiens présentent des concentrations plasmatiques basales de GH inférieures aux valeurs usuelles [1,2]. Toutefois, les variations de cette valeur sont telles que ces données n'ont pas de signification sans la mise en place d'un test dynamique. On utilise la clonidine ou la xylazine, agonistes des adrénocepteurs  $\alpha_2$ , qui stimulent la sécrétion de GH par l'hypothalamus via la *GH releasing hormone* (GHRH). Walton et Scott utilisant ce test dynamique ont observé chez 22 chiens atteints d'alopecie une faible réponse. Ils ont alors qualifié cette entité clinique d'hyposomatotropisme de l'adulte [4]. Toutefois, l'absence de lot témoin rend difficile l'interprétation de telles observations. Cela a été confirmé par Lothrop [5] en 1988 qui a observé des valeurs normales de GH chez la majorité des chiens présentant un arrêt du cycle pileux (95 animaux étudiés). De plus, dans une autre étude, des chiens ayant une valeur basse de GH avant et après stimulation ont présenté une repousse après castration sans que les concentrations en GH ne fussent modifiées. La dénomination d'alopecie répondant à la castration a alors été utilisée [6].

En 1990, Schmeitzel et al. [7] ont suggéré que l'arrêt du cycle pileux pouvait être lié à une synthèse anormale d'hormones corticosurrénales et/ou de leurs intermédiaires. Ils ont comparé les valeurs des concentrations plasmatiques en progestérone, 17-OHP (17-hydroxyprogestérone), sulfate de DHEA, androsténone, 11-désoxycortisol, testostérone et 17- $\beta$  estradiol avant et après stimulation par *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) chez six loulous de Poméranie alopeciques, 12 loulous de Poméranie sains et 19 chiens de races croisées. Ils ont

observé chez tous les loulous, sains et alopeciques, une augmentation des concentrations en 17-OHP [7]. Ils ont émis l'hypothèse d'un déficit partiel en 21-hydroxylase (21-OH) chez le Loulou de Poméranie, rapprochant cette alopecie X d'un trouble connu chez l'homme sous le nom d'hyperplasie congénitale surrénale. Toutefois, cette maladie chez l'homme s'accompagne de signes généraux (associés à l'hyperandrogénisme) et d'un hypocortisolisme; la supplémentation en cortisol permet d'obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante. Cela n'a pas été observé chez le chien et d'autres études ont montré que cette hypothèse était erronée.

La première étude était une étude rétrospective sur des chiens de races variées ayant consulté pour un arrêt du cycle pileux non lié à une hypothyroïdie ou à un syndrome de Cushing. Elle a montré, selon les races, l'existence de variations importantes des concentrations plasmatiques en intermédiaires des hormones sexuelles (17-OHP, dehydroépiandrostérone [DHEA], androsténone) [8].

La deuxième étude était une étude prospective qui évaluait les concentrations en hormones stéroïdes avant et pendant un traitement avec de la mélatonine ou en cas d'échec avec du mitotane chez des chiens avec arrêt du cycle pileux. Les concentrations plasmatiques en intermédiaires des hormones stéroïdes n'ont pas variées significativement avant et après traitement, même lorsqu'une repousse du poil était observée. Chez la majorité des animaux, ces valeurs étaient conformes aux valeurs usuelles. L'étude a suggéré que la repousse du poil n'est pas secondaire à des modifications des concentrations plasmatiques en hormones stéroïdes [9].

Enfin, le clonage du gène codant pour la 21-OH a permis de montrer qu'il n'existe pas de déficit de cette enzyme chez le Loulou de Poméranie [10].

La dénomination d'alopecie répondant à la biopsie est parfois utilisée car, dans ce syndrome, une repousse du poil est observée sur les sites de traumatisme (acte chirurgical).

En 1996, Olivry a proposé la dénomination d'alopecie X en attendant d'en savoir davantage sur ce syndrome [11].

En 2004 est évoquée l'hypothèse d'un blocage du cycle folliculaire plutôt que d'une action hormonale systémique. Aujourd'hui, l'alopecie X est de plus en plus souvent nommée alopecie par arrêt du cycle pileux [9].

## Épidémiologie

La prévalence est plus forte dans certaines races, telles des races dites «nordiques» (Malamute de l'Alaska, Samoyède, Husky sibérien), des races à pelage «pelucheux», comme le Loulou de Poméranie, le Chow-Chow et le Spitz loup (Keeshond) et les caniches nains et toy [12]. Elle est décrite, de façon anecdotique, chez le teckel, le chien d'eau portugais et le Korthals [11–13].

F. Leone et al. [14] ont décrit la maladie chez trois malamutes ayant un ancêtre commun.

Les signes cliniques apparaissent chez de jeunes adultes, en moyenne entre un et cinq ans (neuf mois à 14 ans) [7,11,15].

Si dans la plupart des publications mâles et femelles, stérilisés ou non, sont également atteints, certains auteurs observent une nette surreprésentation des mâles [11,13,16].

## Étiologie

La principale caractéristique de l'alopecie X est l'arrêt du cycle folliculaire. L'alopecie est donc due à un non-renouvellement du poil en fin de cycle. Cet arrêt du cycle peut avoir deux origines : soit un dysfonctionnement des phénomènes de régulation au niveau du follicule pileux (récepteurs défectueux ou absents...), soit l'existence d'une endocrinopathie évoluant à bas bruit, sans symptômes généraux.

## Cycle pileux

Il existe beaucoup d'études sur la physiologie du cycle pileux, mais la plupart concernent l'homme, le mouton et la souris.

On distingue trois phases de durée variable selon les espèces, les races et les types de pelage. De nombreux facteurs endogènes et exogènes interviennent dans le fonctionnement du cycle pileux et sont bien décrits. Toutefois, leur interaction est complexe et mal comprise aujourd'hui.

### Phases du cycle

#### Phase anagène

La phase anagène correspond à la phase de croissance. La matrice est le siège d'une multiplication cellulaire intense, la papille dermique apparaît ronde et épaisse. Cette phase peut durer quelques mois à quelques années, comme chez le Caniche [17]. Les animaux ayant une phase anagène longue renouvellent lentement leur pelage et perdent donc très peu de poils. Cela expliquerait peut-être des rechutes tardives postcastration.

#### Phase catagène

La phase catagène est une phase intermédiaire très courte, mais très importante dans la régulation du cycle pileux [7]. C'est une phase de régression caractérisée par l'involution de la papille dermique, du bulbe et le désagrégement de la gaine épithéliale interne, tandis que la gaine épithéliale externe produit en région isthmique une kératine trichilemale qui contribuera à maintenir le poil dans sa gaine [11].

Cette phase est difficile à étudier, car seul un faible pourcentage de follicules pileux (4–7%) est à ce stade, à un instant donné, sur une peau saine de chien. De plus, le déclenchement est imprévisible et asynchronisé [18]. Le processus s'amorce lorsque de nombreux kératinocytes deviennent simultanément apoptotiques (mort programmée).

Un défaut de régulation de cette phase pourrait être à l'origine de certaines alopecies. On observe en effet dans l'alopecie *areata*, l'effluvium télogène, le syndrome de Cushing, l'hypothyroïdie, l'hyperœstrogénisme, l'alopecie X, une apoptose massive et précoce des kératinocytes du follicule pileux [19].

#### Phase télogène

La phase télogène correspond à une période de repos du follicule pileux, période durant laquelle le poil reste enchâssé dans le sac pileux pendant un temps variable, de quelques mois à quelques années, notamment chez les chiens de races nordiques. La repousse post-tonte peut être extrêmement lente dans ce cas.

Les mécanismes permettant le déclenchement de l'activité du follicule pileux, son développement, son involution et sa réactivation ne sont pas identifiés chez le chien.

### Facteurs de régulation du cycle pileux

L'activité des follicules pileux et des mues fluctue selon la saison, la température et les conditions environnementales. Ces variations sont plus ou moins marquées selon les races et les régions du corps.

#### Facteurs génétiques et anatomiques

La durée de la phase anagène dépend de la race et de la région du corps. Les chiens à pelage long possèdent une phase anagène plus longue que celle des chiens à poils ras et la durée de la pousse est plus longue pour les poils du dos que pour ceux du chanfrein. Les poils poussent de 0,04 à 0,4 mm/j [20,21] et les poils longs poussent plus vite que les poils courts.

#### Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux importants sont la photopériode et la température. La photopériode contrôle la sécrétion de mélatonine et de prolactine via la glande pinéale. Il semble qu'elle puisse également avoir une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en modifiant ainsi les sécrétions en hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes.

Chez les chiens de race beagle, le pourcentage le plus important de poils en phase anagène est observé l'hiver et l'été, alors que la plus forte proportion de poils en phase télogène est observée au printemps et à l'automne [20].

Chez des chiens Labrador retrievers vivant toute l'année en chenil, la proportion de poils en phase télogène et anagène n'est pas modifiée en cours d'année [21].

#### Alimentation

Parce que le poil est essentiellement constitué de protéines, l'alimentation joue un rôle sur l'aspect du pelage et sa densité. Lors de situations de stress, de dénutrition (liée à une maladie intercurrente), les follicules pileux entrent, de façon plus ou moins synchrone, en phase télogène [18,22].

#### Facteurs systémiques

Plusieurs hormones ont, par voie systémique, une action sur le cycle et la croissance du poil.

La mélatonine, la prolactine, la thyroxine (T4) et l'hormone de croissance (GH) [18] initient la phase anagène et la pousse du poil, tandis que les glucocorticoïdes et les œstrogènes ont un effet inverse.

Le rôle des androgènes est plus complexe. Chez l'homme, selon le site, leur action est différente : sur le crâne, ils engendrent une calvitie dite androgénique, alors qu'ils favorisent la pousse du poil sur les joues, le pubis et les aisselles.

#### Facteurs intrinsèques locaux

*Cytokines, récepteurs des cytokines.* La synthèse de nombreuses cytokines et l'expression de leurs récepteurs sont observées au niveau des follicules pileux : Epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF-β1), TGF-β2, neurotrophine-3. Cette synthèse et cette expression concernent les cellules de la papille dermique et celles qui sont présentes dans leur voisinage : lymphocytes, macrophages, fibroblastes, mastocytes [18].

**Récepteurs hormonaux des follicules pileux et activité métabolique hormonale.** Par immunohistochimie, des récepteurs aux hormones sexuelles, aux glucocorticoïdes, à l'hormone de croissance sont mis en évidence chez le chien [23,24]. Ces récepteurs sont retrouvés dans les kératinocytes en position interfolliculaire, dans toutes les couches cellulaires des glandes sébacées, dans les cellules des muscles arrecteurs, dans la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins, dans certains fibroblastes dermiques. Dans les follicules pileux, la distribution se fait dans la gaine épithéliale externe, dans les cellules de la matrice, dans la papille dermique et dans la gaine conjonctive du follicule. Leur présence n'informe pas sur leurs capacités à se lier à leur substrat et leur rôle est découvert progressivement. Ainsi, chez la souris, la mélatonine possède des récepteurs dans la peau qui, lorsqu'ils sont exprimés, empêchent l'apoptose du kératinocyte et diminuent l'expression des récepteurs  $\alpha$  des œstrogènes [11]. Chez le chien, les récepteurs spécifiques de la mélatonine semblent absents au sein de la peau [24]. De même, l'administration d'œstrogènes sous forme d'implants chez la chienne induit une alopecie des flancs et une augmentation des récepteurs aux œstrogènes dans les zones alopeciques [25]. Chez la souris, une activité paracrine est décrite. En plus d'une sécrétion par la glande pinéale, la mélatonine est synthétisée directement par les follicules pileux [26]. Une activité métabolique hormonale du follicule pileux est mise en évidence *in vitro* lorsqu'il incube avec de la progestérone, de la DHEA ou de la testostérone [27].

## Arguments en faveur d'une endocrinopathie

### Arguments biologiques

Leone et al. [14] décrivent une augmentation du rapport cortisol sur créatinine urinaire (RCCU) et une augmentation de la concentration plasmatique en 17-OHP [15] chez des caniches nains et des loulous de Poméranie atteints d'alopecie X et émettent l'hypothèse d'un hypercorticisme hypophysaire modéré qui serait responsable des lésions. Pourtant, la cortisolémie avant et après stimulation par l'ACTH est dans les limites des valeurs usuelles [1].

En utilisant un protocole de freination faible à la dexaméthasone par voie orale, les chiens affectés n'ont pas de réponse de freination, alors qu'ils expriment une freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire lors de l'utilisation de dose forte de dexaméthasone par voie orale [28].

L'hyper17-OHP, décrite lors d'alopecie X par Cerundolo et al. [15], est retrouvée lors de syndrome de Cushing [29–32]. Toutefois, la signification d'une telle augmentation n'est pas connue et sa spécificité est discutée, une telle augmentation pouvant être observée dans différentes conditions pathologiques ne mettant pas en cause directement les surrénales [29].

Dans son étude prospective, Frank et al. [9] n'observent pas une augmentation de la concentration plasmatique en 17-OHP dans 17,8% des cas avant stimulation et 6,9% après stimulation par l'ACTH. Lorsque les valeurs sont élevées et que le chien répond au traitement, il n'existe pas pour autant une diminution de la concentration en 17-OHP après traitement.

### Argument clinique

Les hormones jouent probablement un rôle important dans la pathogénie de cette alopecie, car la distribution des lésions est similaire à celle que l'on observe lors de syndrome de Cushing, d'endocrinopathie sexuelle ou d'hypothyroïdie [18].

### Arguments thérapeutiques

Dans certains cas, une supplémentation en méthyltestostérone ou la castration permettent d'obtenir une repousse des poils (50% des cas chez le mâle) [5,33].

Certains auteurs rapportent une repousse partielle (rarement complète) des poils lors de l'utilisation d'antiandrogènes, comme l'acétate d'osatérone ou le finastéride [33].

L'utilisation d'inhibiteurs de synthèse des stéroïdes, comme le trilostane, ou d'OP'DDD à dose modérée permet, dans la majorité des cas, d'obtenir une repousse des poils (caniches, Malamute de l'Alaska et Loulou de Poméranie) [9,15]. Toutefois, dans l'étude de Cerundolo, et al. [15], lors d'une bonne réponse à l'administration de trilostane, l'hyper17-hydroxyprogestéronémie est toujours présente après stimulation à l'ACTH.

### Arguments en faveur d'un blocage du cycle folliculaire

Le premier argument en faveur d'une étiologie strictement cutanée est l'absence de signes généraux et d'altérations biologiques chez tous les animaux atteints.

L'augmentation systématique de la concentration plasmatique en 17-OHP décrite par Cerundolo et al. chez des loulous de Poméranie et les malamutes n'est pas retrouvée par Frank dans son étude rétrospective sur 276 chiens [8]. Dans son étude prospective pour évaluer les concentrations sériques en hormones stéroïdiennes (cortisol, androstènedione, estradiol, progestérone et 17-OHP) chez les chiens avec arrêt du cycle pileux lors du traitement avec du mitotane ou de la mélatonine, Frank observe une guérison partielle ou complète avec la mélatonine chez 18/29 chiens et 4/6 chiens avec le mitotane, mais la repousse du poil n'est pas associée à une normalisation des constantes hormonales chez les animaux présentant initialement des valeurs élevées [1,9]. Il en va de même dans les études de Cerundolo et al. avec le trilostane [15].

L'alopecie X est caractérisée par la repousse des poils sur des zones de traumatisme ou les sites de biopsie. Ce phénomène est un argument en faveur d'une inhibition de la phase anagène au niveau du follicule pileux plutôt que d'une inhibition systémique hormonale. En effet, les traumatismes provoquent le passage en phase anagène du follicule pileux et la stimulation des fibroblastes [34].

L'action du trilostane est aussi en faveur d'une anomalie du follicule pileux, car outre de son action inhibitrice sur la synthèse des stéroïdes, le trilostane a une activité périphérique sur les récepteurs aux œstrogènes décrite lors de son utilisation en cancérologie [15,35]. Ainsi, le trilostane pourrait de la même façon réinitialiser le cycle folliculaire lors d'alopecie X.

Le fait que de nombreux traitements hormonaux différents (hormone de croissance, castration, méthyltes-

tostérone, trilostane, mitotane, mélatonine) puissent avoir une action suggère une défaillance dans l'accomplissement du cycle, les traitements systémiques servant à induire la phase anagène, sans nécessairement faire disparaître la cause initiale du blocage, puisque dans environ 50% des cas une rechute est observée [1,14,33].

Enfin, une étude par imagerie médicale (imagerie à résonance magnétique [IRM] et tomodensitométrie) ne met pas en évidence d'anomalie hypophysaire ni surrénalienne chez les animaux atteints d'alopecie X [16].

## Signes cliniques

Dans un premier temps, on observe une altération de la qualité du pelage qui apparaît laineux mité et, typiquement chez les chiens de race nordique, « roussi » parfois de façon spectaculaire. Rapidement, une alopecie se développe par perte des poils primaires dans les zones de friction : cou (port du collier), face externe des cuisses, queue, région anale et périnéale (Figs. 1–3). La disparition des poils secondaires laisse apparaître l'épiderme qui a tendance à devenir hyperpigmenté. L'extension est progressive pouvant évoluer sur plusieurs années avec une atteinte tronculaire. La face et les extrémités des membres sont toujours épargnées.



**Figure 1.** Chien alopecie X chez un Cairn terrier : alopecie tronculaire et cervicale, peau hyperpigmentée, avulsion des poils primaires (X. Follain).



**Figure 2.** Alopecie X chez un Spitz nain : alopecie non inflammatoire périnéale et en face postérieures et externes des cuisses.



**Figure 3.** Chien alopecie X queue alopecique et comédoneuse chez un Loulou de Poméranie (D. Groux).

À aucun moment, il n'existe une atteinte de l'état général de l'animal. Aucun prurit n'est présent, sauf si une folliculite bactérienne est associée.

Une des caractéristiques de la maladie est d'observer, sur le site d'un traumatisme ou d'une inflammation (raclage, biopsie...), une repousse du poil.

## Histopathologie

Comme à chaque fois que l'on suspecte une endocrinopathie, il est important d'effectuer la ou les biopsie(s) au cœur des lésions alopeciques les plus anciennes et d'éviter les zones intermédiaires, entre zone saine et zone lésée. En effet, s'il existe des modifications du follicule pileux (atrophie, kératinisation en flamme), elles sont plus marquées dans les zones d'évolution ancienne.

L'épiderme et l'infundibulum folliculaire ont en général une épaisseur normale. Une hyperpigmentation est souvent présente et les pigments de mélanine sont retrouvés dans toutes les couches de l'épiderme.

Les follicules pileux sont presque tous en phase télogène avec une importante kératinisation trichilemmale en région isthmique, ce qui est en faveur d'un arrêt du cycle pileux (Fig. 4). Cette kératinisation abondante est physiologique chez les chiens à pelage pelucheux en phase télogène (ex. Loulou de Poméranie et races nordiques en général).

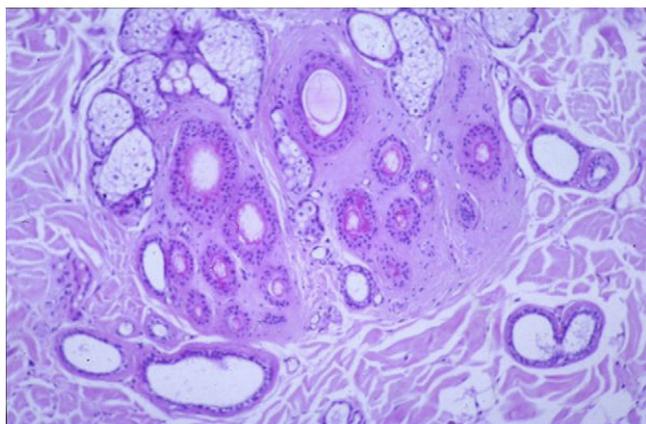
De plus, cette kératinisation trichilemmale est parfois si exacerbée qu'elle s'étend à travers la gaine épithéliale externe jusqu'à la couche vitrée, donnant un aspect de flammes (Fig. 5).

Dans les follicules en flamme le poil est absent.

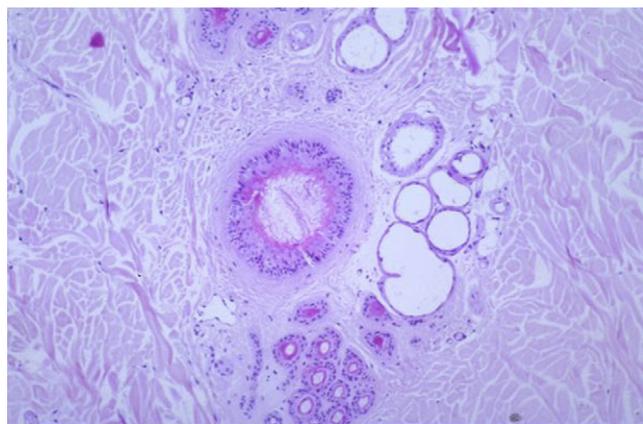
Les glandes sébacées et les glandes sudorales épitrichiales ont une taille normale.

Lors d'arrêt du cycle pileux, toutes les endocrinopathies sont envisagées par l'histopathologiste, mais la présence de follicules en flamme est plus en faveur d'une alopecie X, sauf :

- chez les races à pelage pelucheux (Chow-Chow, Loulou de Poméranie, races nordiques en général) chez lesquelles,



**Figure 4.** Examen histopathologique cutané : kératinisation trichilemmale des follicules pileux en région isthmique.



**Figure 5.** Examen histopathologique cutané : vue rapprochée d'un follicule pileux en flamme, extension de la kératinisation trichilemmale à travers la gaine épithéliale externe.

on l'observe également lors de syndrome de Cushing et d'hyperestrogénisme [11];

- chez un chien castré depuis quelques mois.

L'examen histopathologique peut donc, chez un sujet non castré, selon la race de l'animal, le site de biopsie et l'évolution des lésions, être :

- fortement évocateur d'une alopecie X;

- en faveur, sans pouvoir exclure un syndrome de Cushing et surtout une endocrinopathie sexuelle.

Il permet en revanche d'exclure les autres hypothèses fréquentes du diagnostic différentiel de l'alopecie X : hypothyroïdie, alopecie des robes diluées, alopecie en patron et dysplasie folliculaire (Tableau 1).

**Tableau 1** Principales caractéristiques histopathologiques des alopecies qui entrent dans le diagnostic différentiel clinique de l'alopecie X chez le chien.

Maladies	Caractéristiques histopathologiques
Syndrome de Cushing	Anomalie du cycle pileux Kératose folliculaire Atrophie épidermique, annexielle, dermique importante Parfois calcinose cutanée
Dysendocrinies sexuelles	Anomalie du cycle pileux Hyperkératose folliculaire et épidermique Atrophie annexielle Follicules en flamme Mélanisation dermique
Hypothyroïdie	Follicules pileux en phase télogène (surtout follicules secondaires) Epiderme hyperplasique <i>Infundibula</i> folliculaires classiquement hyperplasiques Derme souvent inflammatoire avec lésions de pyodermite Derme mucineux
Alopecie des robes diluées	Pas de troubles du cycle folliculaire Troubles pigmentaires : anomalies de répartition avec formation de mottes pigmentaires
Alopecie en patron	Pas de trouble du cycle folliculaire Miniaturisation des follicules pileux
Dysplasie folliculaire	Tige pileaire fracturée grêle, follicules pileux dysplasiques, tortueux tronqués, parfois en flamme, image en pied de sorcière Anomalie de la répartition du pigment mélanique avec formation de mottes pigmentaires Exception : Sibérien husky, aspect histologique très proche de celui de l'alopecie X
<i>Alopecia areata</i>	Infiltration du bulbe du follicule pileux par des lymphocytes

**Tableau 2** Critères de diagnostic de l'alopecie X, selon Cerundolo [12].

Critères	Remarques
Race prédisposée	Caniche, Loulou de Poméranie...
Début des symptômes entre 2 et 6 ans	Le plus évocateur : entre 9 mois et 3 ans
Alopecie tronculaire progressive ou pelage de mauvaise qualité, avec ou sans hyperpigmentation cutanée	L'hyperpigmentation de la face postérieure des cuisses est un signe d'appel important chez le Caniche
Absence de symptômes généraux	
Examens hématologiques et biochimiques « normaux »	
Exploration thyroïdienne « normale »	T4 ou FT4, cTSH
Exploration gonadique « normale » chez le mâle	Frottis préputial, testostéronémie, estradiolémie
Kératinisation trichilemmale excessive, hyperpigmentation épidermique et folliculaire	Non-diagnostic dans les races nordiques et apparentées, chien castré
Élévation des concentrations de 17-OHP après test ACTH	Impraticable en routine, non validé dans la plupart des races
Absence de freination d'un RCCU après administration de dexaméthasone	Tests non validés, uniquement possible si la valeur du RCCU en basal est élevée

## Diagnostic

La race, l'âge (de deux à cinq ans en moyenne, moins élevé que lors d'endocrinopathie), l'absence de symptômes généraux et la topographie lésionnelle sont en pratique très évocateurs. L'alopecie de la face postérieure des cuisses est très évocatrice d'une alopecie X ou d'une endocrinopathie sexuelle.

## Critères de diagnostic

Étant donné qu'il n'existe pas d'examen permettant de poser de façon certaine un diagnostic d'alopecie X, celui-ci repose sur un faisceau de critères. Certains des critères utilisés par Cerundolo et al. [15] (Tableau 2) sont encore sujets à controverses et on peut retenir en pratique les critères de diagnostic suivants :

- alopecie bilatérale symétrique tronculaire et/ou postérieure des cuisses ;
- début entre deux et cinq ans ;
- absence de symptômes généraux ;
- examens biochimiques, T4 (cTSH) et explorations gonadique et surrénalienne normales ;
- examen histopathologique : kératinisation trichilemmale exacerbée (follicules en flamme).

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'alopecie X est celui de toutes les alopecies non inflammatoires bilatérales et symétriques sans symptômes généraux. Il s'agit donc essentiellement des alopecies génétiques et des endocrinopathies en début d'évolution (Tableau 3), sans oublier la démodicose et certaines formes d'alopecie diffuse de la leishmaniose.

Par ailleurs, les prédispositions raciales à l'alopecie X et aux principales endocrinopathies sont différentes, exception faite du Caniche, prédisposé au syndrome de Cushing, du Chow-chow et des *Spaniels* prédisposés à l'hypothyroïdie.

Le diagnostic avec les alopecies non inflammatoires sans symptômes généraux associés est parfois plus complexe. Un effluvium télogène peut être aisément différencié,

l'alopecie étant dans ce cas d'apparition très soudaine (un ou deux jours). Les dysplasies folliculaires (incluant les alopecies des robes diluées) révèlent des anomalies de la répartition pigmentaire. L'alopecie récidivante des flancs ne révèle pas en phase de repousse d'anomalie du cycle et en phase d'état, la kératinisation trichilemmale n'est pas excessive. Lors de l'alopecie en patron, aucune anomalie du cycle n'est présente.

## Diagnostic biologique

Les premiers examens complémentaires à mettre en place sont un examen histopathologique et des examens biochimiques (cholestérolémie, PAL, glycémie). Les biopsies se font préférentiellement au centre des zones alopeciques les plus anciennes. Selon le site et l'évolution des lésions, l'examen histopathologique de biopsies cutanées peut être fortement évocateur d'une alopecie X ou alors simplement en faveur d'une alopecie X, sans pouvoir exclure un syndrome de Cushing ni une endocrinopathie d'origine sexuelle. Il permet généralement d'exclure l'hypothèse d'une hypothyroïdie, d'une alopecie des robes diluées, d'une alopecie en patron ou d'une *Alopecia aerata* (Tableau 3).

Les examens biochimiques sont essentiellement la mesure de la cholestérolémie et de l'activité des PAL. Aucun symptômes généraux n'étant observés, la recherche d'une endocrinopathie commence par la mesure de la thyroïdémie, de la cTSH et d'un RCCU et, chez le mâle entier, d'une stimulation HCG (gonadotrophine chorionique humaine) [50 UI/kg IM, prise de sang à T0 et T0+24 heures] pour la mesure de la testostéronémie et une mesure de la progestéronémie et de l'estradiolémie. On peut aussi effectuer un frottis préputial. En l'absence de troubles du cycle, les mesures de la progestéronémie et de l'estradiolémie ont peu d'intérêt chez la chienne [36]. Certains auteurs recommandent d'effectuer un test de freinage faible à la dexaméthasone classique ou modifié (dexaméthasone *per os* et RCCU) ou une mesure de la 17-OHP avant et après stimulation par l'ACTH. Toutefois, ces examens ne sont pas toujours d'une interprétation aisée.

Tableau 3 Prédi­dispo­si­tions raciales des alo­pé­cies non in­flam­ma­toires.		
Race	Endocrinopathie (et alo­pé­cie X)	Autres causes d'alo­pé­cie
Airedale		Dysplasie folliculaire
Barzoï	Hypothyroïdie	
Berger allemand	Nanisme hypophysaire	
Berger des Pyrénées	Syndrome de Cushing iatrogène	
Berger des Shetland	Sertolinome	
Boston terrier	Syndrome de Cushing	
Bouledogue anglais	Hypothyroïdie	Alopécie récidivante des flancs
Bouledogue français		Alopécie en patron
Boxer	Hypothyroïdie, syndrome de Cushing, sertolinome	Alopécie récidivante des flancs
Briard	Hypothyroïdie	Alopécie récidivante des flancs
Cairn terrier	Sertolinome	
Caniche	Syndrome de Cushing, hypothyroïdie, alo­pé­cie X	
Chien d'eau portugais		Dysplasie folliculaire
Chihuahua		Alopécie des robes diluées
Chow-Chow	Alopécie X, hypothyroïdie	Alopécie des robes diluées
Cockers et Springers	Hypothyroïdie	
Colley	Sertolinome	
Dobermann	Hypothyroïdie	Alopécie des robes diluées
Dogue allemand	Hypothyroïdie	
Épagneul breton	Hypothyroïdie	
Épagneul de Pont Audemer		Dysplasie folliculaire
Husky sibérien	Hypogonadisme mâle, alo­pé­cie X	
Lévrier afghan	Hypothyroïdie	
Lévrier irlandais	Hypothyroïdie	
Loulou de Poméranie	Alopécie X	
Malamute de l'Alaska	Hypothyroïdie, alo­pé­cie X	
Pékinois	Sertolinome	
Pointer		Dysplasie folliculaire
Retrievers	Hypothyroïdie	
Retriever à poil bouclé		Dysplasies folliculaires
Samoyède	Alopécie X	
Schnauzer nain	Hypothyroïdie	Dysplasie folliculaire
Setter gordon	Hypothyroïdie	
Setter irlandais	Hypothyroïdie	Alopécie des robes diluées
Spitz loup (keeshond)	Alopécie X	
Teckel	Hypothyroïdie, syndrome de Cushing	Alopécie en patron, alo­pé­cie des robes diluées, démodécie
Terrier d'Écosse	Syndrome de Cushing	
Terrier du Yorkshire	Syndrome de Cushing	Alopécie des robes diluées

## Pronostic

Le pronostic vital est excellent. En effet, cette affection ne touche que la peau en se manifestant par une alo­pé­cie non inflammatoire. Le traitement ne doit idéalement pas nuire à l'animal, qui ne présente qu'une anomalie cosmétique.

Le pronostic thérapeutique est réservé. Des rechutes à plus ou moins long terme (quelques semaines à plusieurs années) sont fréquemment observées [33].

## Traitement

Plusieurs options thérapeutiques ont été tentées, ayant toutes pour but d'intervenir sur les synthèses hormonales influençant le cycle pileux. Aucune n'est réellement satisfaisante.

## Castration

Chez le mâle, la castration permet d'obtenir une repousse des poils dans environ 50% des cas [33]. Cette repousse est observée au bout de quelques semaines. Toutefois, une rechute plusieurs mois à plusieurs années après la castration est possible. Ainsi, Rosser rapporte une rechute chez un Loulou de Poméranie 7,5 ans après la repousse initiale [33].

## Mélatonine

La mélatonine (Natrol® ou Biovea® ND) est une hormone sécrétée par la glande pinéale principalement, mais également par d'autres tissus (rétine, glandes lacrymales, plaquettes, tube digestif, moelle osseuse...) [37]. Sa sécrétion fluctue selon un rythme circadien. Elle est maximale la

nuit. La mélatonine joue de nombreux rôles dont celui de réguler la mue [38].

La mélatonine, à la dose de 3 à 6 mg deux fois par jour permet d'obtenir une repousse totale ou seulement partielle des poils dans 20 à 30% des cas [33]. Son mode d'action est méconnu ; il pourrait s'agir de la modification du contrôle des synthèses hormonales par l'hypophyse ou de l'action directe de la mélatonine sur les récepteurs des follicules pileux.

L'administration de mélatonine chez la chienne (1 à 1,3mg/kg par jour) entraîne une diminution de l'estradiolémie et de la testostéronémie dès le premier mois, alors que chez le mâle, on observe une baisse des concentrations en estradiol et en 17-OHP. En revanche, la thyroïdémie et la prolactinémie ne sont pas modifiées après un mois d'administration de mélatonine [39].

L'action directe de la mélatonine sur les follicules pileux est peu probable, aucun récepteur à la mélatonine n'ayant été identifié dans la peau du chien. Toutefois, tant chez la souris que chez les chèvres à pelage long (Angora, Cachemire) et les mustélidés [40], il existe une action très significative de la mélatonine sur la pousse du poil, alors qu'aucun récepteur spécifique n'est décrit au niveau des follicules pileux chez la chèvre. Il pourrait s'agir d'un abaissement de l'expression des récepteurs aux œstrogènes, provoqué par la mélatonine, comme cela a été observé chez la souris [26]. Toutefois, chez le chien, Frank, et al. [41] n'ont pas observé une baisse du nombre de récepteurs  $\alpha$  aux œstrogènes lors du traitement avec la mélatonine, même si une repousse est observée.

### Antagonistes des récepteurs aux œstrogènes

L'utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs œstrogéniques, le fulvestrant (Faslodex® ND), s'est avérée

inefficace dans le traitement de l'alopecie X à la dose de 10mg/kg par mois (deux injections sous-cutanée à un mois d'intervalle) [42].

### OP'DDD

L'OP'DDD (Mitotane® ND) à dose faible (25 mg/kg par jour tous les jours pendant une semaine, puis 25 mg/kg par jour deux fois par semaine) est utilisé dans le traitement de l'alopecie X.

Une repousse partielle à complète a été observée chez 4/6 chiens n'ayant pas répondu à un traitement à la mélatonine. Aucune modification des concentrations plasmatiques en hormones sexuelles n'est observée durant le traitement. Aucune repousse n'est observée chez 2/4 chiens [9].

### Trilostane

Le trilostane (Vetoryl® ND) est un stéroïde synthétique, inhibiteur compétitif de la  $3\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase dans les surrénales, les gonades et le placenta. Il possède en Europe une AMM pour le traitement du syndrome de Cushing chez le chien. Il agit sur la phase finale du métabolisme de la progestérone en inhibant la synthèse de cortisol et d'aldostérone (Fig. 6) mais également (théoriquement) de 17-OHP, métabolite intermédiaire dans la synthèse des stéroïdes. La 17-OHP est parfois retrouvée en quantité anormalement augmentée chez certains animaux souffrant d'alopecie X selon Cerundolo et al. [15]. Le trilostane a été utilisé à des doses allant de 3 à 20 mg/kg par jour avec de bons résultats [14]. Une repousse est observée chez 22/24 chiens [15].

Le risque principal lors de l'utilisation de ce médicament est l'apparition d'un hypocortisolisme par surdosage

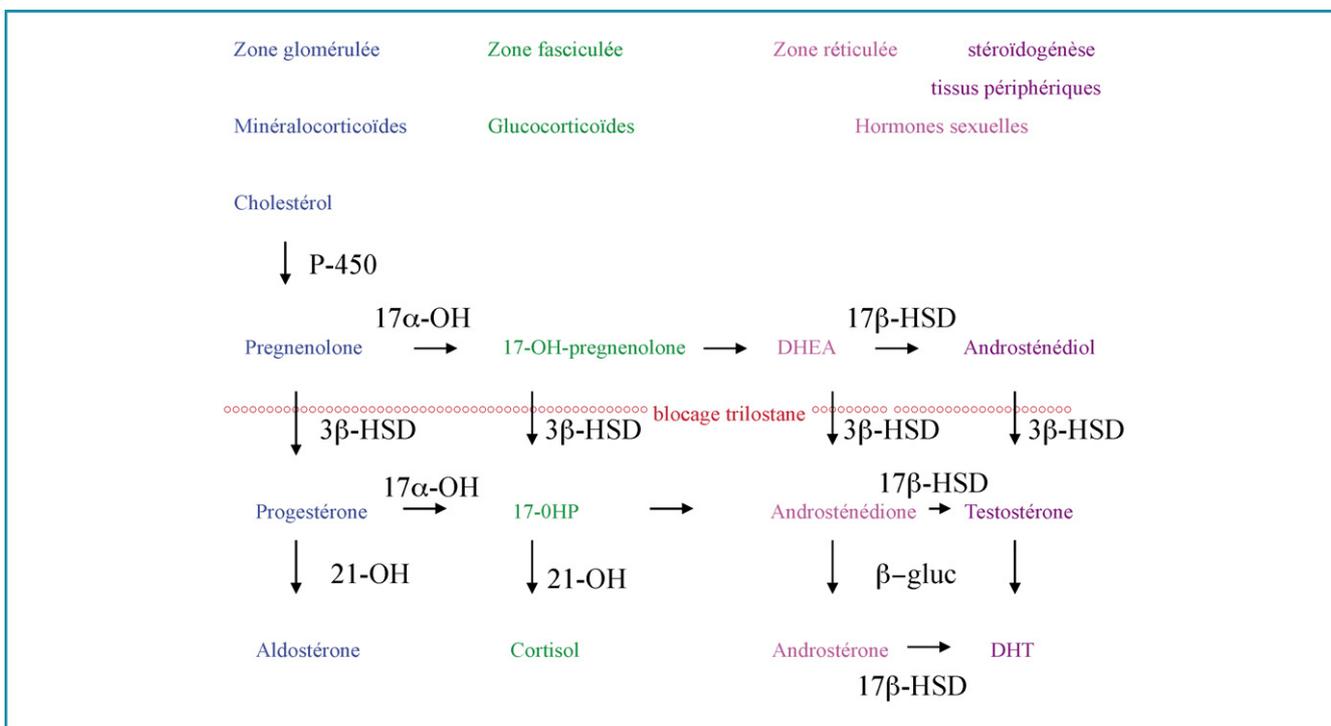


Figure 6. Action du trilostane sur la synthèse des stéroïdes (modifié d'après Cerundolo et al. [15]).

ou d'une nécrose surrénale lors d'utilisation au long cours [43].

Le trilostane a une action surrénalienne, mais également une action périphérique. Il a été démontré qu'il pouvait jouer un rôle d'inhibiteur stérique sur les récepteurs aux œstrogènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) lors de cancer du poumon [35]. Un tel mécanisme pourrait aussi être impliqué au niveau du follicule pileux.

## Précautions

L'éviction solaire doit être recommandée pour éviter des coups de soleil, voire le développement d'une kératose actinique ou d'un carcinome épidermoïde dans les zones alopéciques.

## Recommandations pratiques

Les risques d'utilisation du mitotane et dans une moindre mesure du trilostane en font des options thérapeutiques de dernière intention, peu recommandables pour une maladie aux répercussions purement cosmétiques. Par conséquent, les deux seuls traitements recommandables à l'heure actuelle sont la castration (tant chez le mâle que la femelle) et l'administration de mélatonine. Toutefois, le propriétaire de l'animal doit être prévenu du caractère très aléatoire de la réponse thérapeutique.

## Conclusion

L'alopecie X est surtout observée chez des animaux dont le cycle folliculaire est caractérisé par une forte prédominance de la phase anagène (Caniche) ou de la phase télogène (chiens du cinquième groupe, nordiques notamment). Si le mécanisme est aujourd'hui inconnu, son élucidation passe par une meilleure connaissance de la physiologie du cycle pileux chez le chien. Bien que des manipulations directes ou indirectes des synthèses hormonales permettent parfois d'observer une repousse, il est peu probable que l'alopecie X soit à proprement parler une endocrinopathie. Il s'agit d'une maladie aux conséquences strictement esthétiques, qui ne peut pas raisonnablement justifier le recours à des traitements potentiellement toxiques, comme l'OP'DDD ou le trilostane.

## Remerciements

Remerciements aux laboratoires Purina et Vétoquinol partenaires du résidanat ECVD du docteur N. Cochet-Faivre.

## Références

- [1] Frank LA. Growth hormone-responsive alopecia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:1494–7.
- [2] Parker WM, Scott DW. Growth hormone responsive alopecia in the mature dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1980;16:824–8.
- [3] Eigenmann JE, Patterson DF. Growth hormone deficiency in the mature dog: a discussion about 22 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;20:741–6.
- [4] Scott DW, Walton DK. Hyposomatotropism in the mature dog: a discussion about 22 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986;22:467–73.
- [5] Lothrop CD. Pathophysiology of canine growth hormone-responsive alopecia. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1988;10:1346–9.
- [6] Rosser EJ. Castration responsive dermatosis in the dog. In: von Tschanner C, Halliwell REW, editors. *Advances in veterinary dermatology*, 1. London: Baillière Tindall; 1990. p. 34–42.
- [7] Schmeitzel LP, et al. Hormonal abnormalities in pomeranians with normal coat and in pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:1333–41.
- [8] Frank LA, et al. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. *Vet Dermatol* 2003;14:91–7.
- [9] Frank LA, et al. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Vet Dermatol* 2004;15:278–84.
- [10] Takada K, et al. 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;73:159–63.
- [11] Gross TL, et al. Skin diseases of the dog and cat. In: Gross TL, et al., editors. *Clinical and histopathologic diagnosis*. Second ed. London: Blackwell Science Ltd; 2005. p. 495–7.
- [12] Cerundolo R, et al. Endocrinopathies sexuelles à expression cutanée. In: Guaguère E, Prélaud P, editors. *Guide pratique de dermatologie canine*. Lyon: Merial; 2006. p. 371–80.
- [13] Paradis M. Alopecies acquises chez le chien. *Med Vet Quebec* 2000;30:102–7.
- [14] Leone F, et al. The use of trilostane for the treatment of Alopecia X in Alaskan Malamute. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005;41:336–42.
- [15] Cerundolo R, et al. Treatment of canine Alopecia X with trilostane. *Vet Dermatol* 2004;15:285–93.
- [16] Kumiko S, Hiroshi K, Nagata M. Clinicopathologic and morphologic analysis of the adrenal gland in Pomeranians with non-illness alopecia. *Jap J Vet Dermatol* 2005;11:115–20.
- [17] Noli C. Structure et physiologie de la peau et du pelage. In: Guaguère E, Prélaud P, editors. *Guide pratique de dermatologie canine*. Lyon: Merial; 2006. p. 17–30.
- [18] Scott DW, et al. In: Scott DW, et al., editors. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. Sixth ed. Philadelphia: Saunders WB; 2001. p. 4–7.
- [19] Pascucci L, et al. Apoptotic cell death in canine hair follicle. *Histol Histopathol* 2005;20:1–9.
- [20] Al-Bagdadi FA, et al. Hair follicle cycle and shedding in male beagle dogs. *Am J Vet Res* 1977;38:611–6.
- [21] Butler WF, Wright AI. Hair growth in the greyhound. *J Small Anim Pract* 1981;22:655–61.
- [22] Prélaud P, Harvey RG. Nutritional dermatoses and the contribution of dietetics in dermatology. In: Pibot P, et al., editors. *Encyclopedia of canine clinical nutrition*. Paris: Aniwa; 2006. p. 58–91.
- [23] Oakes SR, et al. Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1368–73.
- [24] Bratka-Robia CB, et al. Immunohistochemical localization of androgen and oestrogen receptors in canine hair follicles. *Vet Dermatol* 2002;13:113–8.
- [25] Eigenmann JE, et al. Estrogen-induced flank alopecia in the female dog : evidence for local rather than systemic hyperestrogenism. *J Amer Anim Hosp Assoc* 1984;20:621–4.
- [26] Kobayashi H, et al. A role of melatonin in neuroectodermalmesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J* 2005;19:1710–2.
- [27] Bamberg E, et al. In vitro metabolism of progesterone by canine hair follicle cells. *Vet Dermatol* 2005;16:153–5.

- [28] Cerundolo R, et al. Alopecia in pomeranians and miniature poodles in association with high urinary corticoid: creatinine ratios and resistance to glucocorticoid feedback. *Vet Rec* 2007;160:393–7.
- [29] Behrend EN, et al. Serum 17-alpha-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:1762–7.
- [30] Benitah N, et al. Évaluation of serum 17-hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:1095–101.
- [31] Chapman PS, et al. Evaluation of the basal and post-adrenocorticotrophic hormone serum concentrations of 17-hydroxyprogesterone for the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Vet Rec* 2003;153:771–5.
- [32] Ristic JME, et al. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *J Vet Int Med* 2002;16:433–9.
- [33] Paradis M, Cerundolo R. Genodermatosis: alopecia and hypotrichosis. In: Hillier A, et al., editors. *Advances in veterinary dermatology*, 5. London: Blackwell Publishing; 2005. p. 360–4.
- [34] Argyris TS. Hair growth induced by damage. *Adv Biol Skin* 1967;9:339–56.
- [35] Puddefoot JR, et al. Non-competitive steroid inhibition of oestrogen receptor functions. *Int J Cancer* 2002;101:17–22.
- [36] Prélaud P. Tests hormonaux. In: Prélaud P, et al., editors. *Explorations fonctionelles en endocrinologie des carnivores domestiques*. Paris: Masson; 2003, 145–164.
- [37] Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:519–39.
- [38] Ibraheem M, et al. Growth of secondary hair follicles of the Cashmere goat in vitro and their response to prolactin and melatonin. *J Anat* 1994;185:135–42.
- [39] Ashley PF, et al. Effects of oral melatonin administration on sex hormone, prolactin and thyroid hormone concentrations in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1111–5.
- [40] Galbraith H. Nutritional and hormonal regulation of hair follicle growth and development. *Proc Nutr Sci* 1998;57:195–205.
- [41] Frank LA, Donnell RL, Kania SA. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. *Vet Dermatol* 2006;17:252–8.
- [42] Frank LA. Oestrogen receptor antagonist and hair regrowth in dogs with hair cycle arrest (alopecia X). *Vet Dermatol* 2007;18:63–6.
- [43] Behrend EN. Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006;36:1087–105.