



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4659](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/4659)

To cite this version :

VIROT, Morgane. *La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques* . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2011, 88 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

THESE pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME d'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2011
Devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Morgane, Joséphine, Marguerite VIROT
Née le 04 mars 1985 à FREJUS (Var)

Directeur de Thèse : Melle le Docteur Marie-Christine CADIERGUES

Jury

PRESIDENT :

Mme Elisabeth ARLET-SUAU

Professeur de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

ASSESEURS :

Mlle Marie-Christine CADIERGUES

Maître de conférences à l'école nationale vétérinaire
de Toulouse

Mme Geneviève BENARD

Professeur à l'école nationale vétérinaire de Toulouse

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*

- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
 M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
 Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
 M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
 Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
 M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
 M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
 M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
 Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
 M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
 Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
 Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
 M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
 Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
 Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
 M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
 Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
 M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
 Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Remerciements

A Madame le professeur Elisabeth ARLET-SUAU

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Médecine interne

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Pour son obligeance et sa disponibilité.

Hommages respectueux.

A Mademoiselle le docteur Marie-Christine Cadiergues

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Dermatologie

Merci de m'avoir proposé ce sujet et encadrée sur ce travail.

Merci pour vos innombrables conseils, toujours si justes et votre disponibilité.

En témoignage de mon profond respect.

A Madame le professeur Geneviève Bénard

Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse

Hygiène et industries des denrées alimentaires d'origine animale

Qui nous a aimablement fait l'honneur de participer à notre jury.

Sincères remerciements.

A ma maman

Pour son amour, pour sa confiance, pour m'avoir toujours soutenue. Qu'elle trouve ici l'expression de tout mon amour et de tout mon respect.

A mon frère

A nos querelles d'enfance, à l'injustice de la vie, à l'union et à la force qui nous unissent aujourd'hui, merci d'avoir cru en moi. Avec toute ma tendresse et mon amour.

A mes grands parents

Pour leur éternelle bonne humeur, que vous soyez encore à mes côtés de longues années.

A Céline

Merci d'être là à chaque fois que j'en ai besoin, j'ai une chance inouïe de t'avoir à mes côtés malgré la distance. A notre amitié.

A Polo

Pour toutes ces soirées où on refait le monde, pour toutes les fois où tu m'as sortie de situations caduques, que des bons souvenirs à tes côtés on ne se voit pas souvent mais c'est toujours un plaisir.

A Madame Jeanjean et Monsieur Pansieri

Pour leur pédagogie, leur soutien dans les moments difficiles. J'ai passé deux années inoubliables.

A Nicolas

Pour ton soutien, ce concours je l'ai eu grâce à toi, merci de l'avoir permis d'y croire.

A Juliette, Elise, Coralie et Karine

Pour nos innombrables fou-rires, nos longs débats, nos escapades aux quatre coins de la France, pour toutes ces petites histoires qui ont ponctué notre scolarité. En espérant pouvoir faire des « piqûres » de rappel régulièrement. A vous !

A mon petit Julien, mon acolyte marseillais,

Pour sa présence de chaque instant lorsque nous fûmes parachutés en terre toulousaine, pour cette relation particulière qui nous unit depuis, comme le dit la chanson de promo de nos Docs « pourvu que ça dure » ! Je t'adore.

A Pierre et Frédérique

Pour votre bonne humeur, vos oreilles attentives, pour les pauses café à 2h du mat' les veilles d'examens, pour avoir gardé Andji et surtout pour m'avoir permis de rencontrer celui qui partage ma vie aujourd'hui.

A Philippe

Même si l'idée venait de moi il y a plus de 10 ans maintenant, c'est un peu grâce/à cause de toi que je suis là aujourd'hui. Merci de m'avoir permis de concrétiser mon rêve de petite fille.

Au Docteur André Thévenet

Vous m'avez appris bien plus que je peux l'imaginer, je ne passe pas une journée sans donner l'un de vos conseils à mes clients. Merci de m'avoir accompagnée et donné confiance tout au long de mes études.

A la clinique Pasteur de Montbard pour m'avoir accueillie dans votre clinique et transmis votre passion.

Aux docteurs Gréco, Bouchardon, Vian, Beauvois, Guillemin, à la clinique vétérinaire de Gavray, à vous tous qui m'avez permis de faire mes débuts en clientèle, j'ai encore tant à apprendre !

A Olivier

Merci pour ta patience, tes conseils toujours très pragmatiques qui chaque fois me font dire mais pourquoi n'y ai-je pas pensé plus tôt...

Merci d'avoir supporté mes (nombreuses) sautes d'humeur, merci d'être là chaque jour dans ma vie, tu la rends plus belle et plus facile. Je t'aime.

A tous ceux qui ont traversé et marqué ma vie.

A mes animaux,

- A Ksi, Micromouth et Maoriss, le paradis des hamsters russes est à vous !,

- A Andji, mon éternel chaton,

- A Vigo, mon gros Toutou,

- A Cassy, le chien parfait,

- A Chouchou, le chat le plus extraordinaire du monde, à sa sœur Lilou, qu'elle repose en paix,

- A Minichat,

Et à tous ceux qui partageront ma vie.

Je dédie ce travail à mon papa.

Table des matières

Introduction	14
Première partie : de la physiologie de la maturation épidermique à la physiopathologie de la parakératose.....	15
I. Structure de l'épiderme	15
A. Epaisseur de l'épiderme et de la couche cornée	15
B. Composition cellulaire.....	16
C. Organisation et ultrastructure des couches épidermiques	17
1. Le <i>stratum basale</i>	17
2. Le <i>stratum spinosum</i>	17
3. Le <i>stratum granulosum</i>	18
a. Les grains de kératohyaline.....	18
b. Les corps lamellaires d'Odland.....	18
4. Le <i>stratum lucidum</i>	19
5. Le <i>stratum corneum</i>	19
a. Le <i>stratum compactum</i>	19
b. Le <i>stratum disjunctum</i>	20
c. Les cornéodesmosomes	20
D. Les annexes épidermiques	21
1. Schéma d'organisation des annexes épidermiques.....	21
2. Le follicule pileux.....	21
a. Structures formant le poil	22
b. Structures formant le follicule pileux.....	22
c. Production du poil.....	23
E. Cas particuliers de la truffe et des coussinets plantaires	23
1. Particularités de l'épiderme de la truffe	23
2. Particularités de l'épiderme des coussinets plantaires	24
II. La cornéogenèse	25
A. La cornéogenèse épidermique.....	25
1. Etape 1 : synthèse des kératines ou kératinisation	26
a. Généralités	26
b. La kératinogenèse	26
c. Variations topographiques.....	27
d. Cytokératines et hyperprolifération	28
2. Etape 2 : lyse des organites et du noyau.....	28
3. Etape 3 : synthèse des lipides épidermiques	29
4. Etape 4 : synthèse de l'enveloppe cornée	29
a. Les transglutaminases	30
b. Les protéines	30
c. Les lipides	30
5. Fin du processus : la desquamation	31
6. Schéma de synthèse de la cornéogenèse	32
7. <i>Turn over</i> épidermique.....	32
B. La cornéogenèse folliculaire.....	33
1. Cornéogenèse de la gaine épithéliale externe.....	33

a.	Cornéogenèse trichilemmale	33
b.	Cornéogenèse malpighienne	33
2.	Cornéogenèse des cellules du bulbe.....	34
a.	Cornéogenèse matricielle	34
b.	Cornéogenèse de la gaine épithéliale interne	34
C.	Régulation de l'homéostasie épidermique	34
1.	Régulation de la prolifération et de la différenciation épidermiques	36
2.	Régulation de la desquamation : hyperprolifération épithéliale et parakératose	37
III.	Physiopathologie de la parakératose.....	37
A.	Augmentation de la cinétique des kératinocytes	38
B.	Modification de la différenciation épidermique.....	39
C.	Etudes sur la présence de vacuoles intracornées associées aux lésions de parakératose	40
	Deuxième partie : les affections concernées.....	42
I.	Parakératose primaire.....	42
A.	Parakératose superficielle	42
1.	Dermatoses liées au zinc.....	42
a.	Dermatoses améliorées par le zinc	42
b.	Acrodermatite létale du Bull terrier.....	44
c.	<i>Generic dog food dermatosis</i>	46
2.	Séborrhée primaire idiopathique.....	47
3.	Séborrhée du bord libre de l'oreille	49
4.	Dermatites lichénoïdes	50
a.	Dermatite lichénoïde psoriasiforme du Springer Spaniel.....	50
b.	Dermatite lichénoïde idiopathique	50
c.	Kératose lichénoïde.....	51
5.	Dermatose lupoïde héréditaire du Pointer	52
6.	Hyperkératose parakératosique de la truffe du Labrador	53
7.	Hyperkératose naso-plantaire.....	55
B.	Parakératose folliculaire.....	56
1.	Parakératose folliculaire congénitale du Rottweiler.....	56
II.	Parakératose secondaire.....	59
A.	D'origine parasitaire.....	59
1.	Gale sarcoptique	59
2.	Gale notoédrique du chat	59
3.	Dermatite à <i>Malassezia</i>	60
4.	Candidose mucocutanée.....	62
B.	D'origine immunologique.....	63
1.	Dermatites allergiques	63
a.	DAPP, dermatite atopique, hypersensibilité alimentaire	63
b.	Dermatite allergique de contact	63
2.	Otite proliférative nécrosante du chat.....	64
C.	D'origine métabolique.....	65
1.	Syndrome hépato-cutané	65
2.	Alopécie paranéoplasique du chat.....	67
D.	D'origine psychogénique : dermatite de léchage	68

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

E. D'origine toxique	68
1. Thallotoxicose.....	68
2. Dermatite de contact par irritation.....	69
F. D'origine traumatique : callosités des points de pression.....	70
G. Kératose actinique.....	70
Troisième partie : valeur diagnostique de la parakératose.....	72
Conclusion	75
Annexe I : table des illustrations	77
Annexe II : glossaire	79
Liste de références.....	82

Introduction

La peau est un miroir qui reflète l'état de santé et le bon fonctionnement de l'organisme. Elle constitue le revêtement superficiel qui protège le corps du milieu extérieur. C'est un organe visible par le vétérinaire et surtout par les propriétaires qui pourront plus ou moins facilement détecter des anomalies cutanées.

Chez les Mammifères domestiques, la vie en milieu aérien nécessite une adaptation à l'air et au soleil se traduisant au niveau cutané par un nombre de couches cellulaires épithéliales important et par la cornéogenèse aboutissant à l'exfoliation cellulaire sous forme de cornéocytes desquamés physiologiquement invisibles à l'œil nu. Les troubles de la cornéogenèse tiennent une place de choix en dermatologie vétérinaire canine en raison de leur fréquence, leurs variétés clinique et étiologique et particulièrement leurs difficultés thérapeutiques.

Notre étude se limite à une lésion histopathologique fréquemment rencontrée dans les troubles de la cornéogenèse qu'ils soient primaires ou secondaires : la parakératose. Cette lésion se définit comme la persistance du noyau dans les kératinocytes de la couche cornée. Elle peut être épidermique superficielle et/ou folliculaire et conduit à une perte de la fonctionnalité de la barrière cutanée.

L'anatomie et la physiologie épidermiques sont détaillées dans le *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* (55) considéré comme littérature de référence en dermatologie vétérinaire.

La parakératose est une lésion histopathologique rare mais certainement sous diagnostiquée chez les carnivores domestiques. En effet ce diagnostic histologique nécessite la réalisation de biopsies cutanées peu souvent effectuées en routine du moins en première intention.

Dans une première partie, nous étudierons la physiologie de la couche cornée et de la cornéogenèse ainsi que la mise en place de la lésion de parakératose. Dans une seconde partie nous nous concentrerons sur les différentes affections concernées. Dans une dernière partie un arbre décisionnel nous permettra de déterminer quelle valeur diagnostique l'histopathologiste et le clinicien peuvent accorder à la lésion histopathologique de parakératose.

Première partie : de la physiologie de la maturation épidermique à la physiopathologie de la parakératose.

La parakératose étant une lésion strictement épidermique et folliculaire en dermatologie des carnivores domestiques, notre étude anatomique se limite donc à l'épiderme et aux follicules pileux.

I. Structure de l'épiderme

(4)(12)(13)(37)(38)(41)(48)(50)(51)(55)(65)(66)

L'épiderme est un épithélium pluristratifié, squameux et kératinisé. Il est à l'origine de ses annexes telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et sudorales, qui s'invaginent en profondeur dans le derme. Comme tout épithélium, il est avasculaire ; sa nutrition est assurée par le derme. Son renouvellement est continu grâce à la régulation fine des processus de prolifération, différenciation et kératinisation qu'il subit ; ainsi son épaisseur est quasiment constante.

A. Epaisseur de l'épiderme et de la couche cornée

(37)(55)

L'épaisseur exacte de l'épiderme est difficile à évaluer, les traitements histologiques classiques ayant tendance à éliminer la couche cornée superficielle. Il a été montré que pour limiter au maximum ce biais, les sections d'épiderme doivent se réaliser au **cryostat**. Cette technique a permis d'obtenir les résultats du tableau suivant :

	Dos	Thorax	Abdomen	Creux inguinal
Couche cornée	14.4 +/- 1.7	12.6 +/- 2.0	14.6 +/- 3.1	12.0 +/- 3.5
Couches vivantes de l'épiderme	9.6 +/- 2.8	11.7 +/- 2.2	10.9 +/- 3.9	8.4 +/- 1.5

Tableau 1 : épaisseur de l'épiderme en micromètres chez le chien d'après Lloyd et Garthwaite (37)

Chez le chien, l'**épiderme** mesure entre **0,1 à 0,5 mm** d'épaisseur, il est plus épais au niveau de la truffe et des coussinets qui subissent des actions d'abrasion intense et plus fin au niveau des paupières. Il est lui-même constitué de **5 couches cellulaires superposées** depuis la membrane basale appartenant à la jonction dermo-épidermique sur laquelle il repose jusqu'à la surface : la **couche germinative ou basale** (*stratum germinativum* ou *basale*), unistratifiée, la **couche épineuse** ou corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*) pluristratifiée, la **couche granuleuse** (*stratum granulosum*) uni ou pluristratifiée, la **couche claire** (*stratum lucidum*) présente uniquement au niveau des coussinets et de la truffe, et la **couche cornée** (*stratum corneum*) qui desquame.

L'épaisseur de la **couche cornée** chez le chien varie entre **5 et 20 µm** dans les zones velues et peut atteindre **1500 µm** au niveau des **coussinets**.

Chez le **chat** la peau est plus **fine** que chez le chien, l'épiderme, hors couche cornée mesure 25 µm en moyenne, il est plus épais au niveau de la truffe et des coussinets allant jusqu'à 900 µm et de surcroît la couche cornée est plus développée mesurant de 15 à 25 µm contre 3 à 20 µm pour les zones velues.

B. Composition cellulaire

(4)(23)(38)(48)(51)(55)

Les **kératinocytes** représentent **85%** des cellules de l'épiderme. Leur nom vient du grec *kéras*, la corne. Ce sont des cellules épithéliales très spécialisées qui subissent un processus de différenciation complexe appelé **cornéogenèse**. Les kératinocytes « naissent » au niveau de la couche la plus profonde de l'épiderme et migrent vers la surface au fur et à mesure qu'ils se différencient. Ils sont agencés en couches continues au sein de l'épiderme. Dans la couche basale, les **kératinocytes** sont des **cellules petites et rondes**. Au cours de leur **maturation** ils subissent des modifications structurales pour aboutir à des **cellules de grande taille, polyédriques, anucléées, mortes mais fonctionnelles, les cornéocytes**.

Les lésions de parakératose pouvant s'accompagner de troubles de la pigmentation, rappelons succinctement la relation qu'entretiennent les kératinocytes avec les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules dendritiques pigmentaires de l'épiderme et de la matrice des follicules pileux. Les corps cellulaires se situent au niveau de la couche basale et leurs dendrites remontent jusque dans la couche épineuse de l'épiderme au contact des kératinocytes. Chaque mélanocyte est en relation avec un nombre donné de

kératinocytes, le tout formant l'**unité mélanique épidermique**. Chez le chat, l'épiderme peut apparaître comme dépourvu de mélanocytes ou en très faible nombre.

D'autres types cellulaires coexistent au sein de l'épiderme : les cellules de Merkel ont un rôle sensoriel ; les cellules dendritiques, de Langerhans et les lymphocytes T assurent la défense de l'épiderme.

C. Organisation et ultrastructure des couches épidermiques
(4)(33)(38)(48)(51)(55)(65)

1. Le *stratum basale*

Le ***stratum basale*** ou couche basale est une couche **monostratifiée** composée de kératinocytes cubiques à cylindriques, basophiles et de petite taille. Le squelette interne des kératinocytes basaux en plus du cytosquelette commun à toutes les cellules (microfilaments d'actine/myosine, microtubules) se compose de nombreux **filaments intermédiaires de kératine regroupés en faisceaux de faible poids moléculaire** qui confèrent la force structurale de la cellule. Elle constitue le **compartiment prolifératif** assurant le renouvellement épidermique. **Contrairement à l'homme, l'activité mitotique proliférative des kératinocytes est cantonnée à la couche basale chez le chien.**

2. Le *stratum spinosum*

Les cellules filles issues de la phase de prolifération des kératinocytes basaux gagnent le ***stratum spinosum*** ou couche épineuse ou encore corps muqueux de Malpighi. Les kératinocytes de la couche épineuse sont aussi nommés **acanthocytes** (du grec *acantha*, épine) en raison des ponts épineux ou **desmosomes** qui les unissent visibles après préparation histologique. Ils y sont **plus volumineux** que dans la couche basale et prennent une **forme polygonale**. Ils ont tendance à s'aplatir en migrant. La couche épineuse est constituée d'**une à trois couches chez le chien** mais elle peut être très épaisse et compter jusqu'à **une vingtaine d'assises au niveau des coussinets plantaires et des jonctions cutanéomuqueuses et 35 au niveau de la truffe**. Son épaisseur moyenne est de **10 µm**. **Entre 10 et 20 µm** on peut parler d'hypertrophie discrète ou **acanthose**. **Au-delà de 20 µm** on parle d'**hyperacanthose**. Ces cellules n'ont **pas d'activité mitotique sauf si les cellules superficielles ont été éliminées**, en revanche, elles ont une **forte capacité de synthèse** ; les **filaments intermédiaires** sont plus nombreux et ont un **poids moléculaire plus élevé**. Dans

les cellules des **assises supérieures** de la couche épineuse apparaissent les **corps lamellaires** ou kératinosomes ou corps **d'Odland** ou encore « membrane coating granules » qui ont un rôle important dans la synthèse du film lipidique de surface et dans le processus de desquamation. Ils sont décrits plus en détail dans le paragraphe suivant.

3. Le *stratum granulosum*

Le ***stratum granulosum*** ou couche granuleuse est formée de **kératinocytes aplatis**, polyédriques à cytoplasme abondant orientés parallèlement à la surface de l'épiderme. Leur taille varie entre 40 et 60 µm de diamètre selon leur degré de maturation. Au niveau de cette couche les kératinocytes **entament leur processus de mort cellulaire programmée**. Le noyau commence à se rétracter signant le début de la pycnose. Dans le cytoplasme, les organites se raréfient et les filaments intermédiaires de kératine se répartissent de manière aléatoire, **leur poids moléculaire augmente encore**. Ce sont les cellules viables les plus différenciées. Cette couche est **discontinue** chez les carnivores domestiques. Une seule assise cellulaire est observée sauf au niveau des replis folliculaires où on compte entre deux et quatre assises cellulaires. Cette couche est aussi **plus développée** au niveau des **coussinets plantaires** avec une quinzaine d'assises et de la **truffe** avec trois à quatre assises. Elle est absente dans les zones mandibulaire, temporale, crânienne, et en face externe des pavillons auriculaires. Le *stratum granulosum* est **très fin chez le chat** de manière physiologique. Le cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse contient deux sortes de **granulations** :

a. Les grains de kératohyaline

Ils sont volumineux, irréguliers, basophiles et dépourvus de membrane externe. Ils se localisent dans les interstices entre les filaments intermédiaires de kératine. Ils contiennent de la **profilaggrine** précurseur de la filaggrine et de la loricine, protéines structurales majeures de la cornéogénèse.

b. Les corps lamellaires d'Odland

Ils dérivent de l'appareil de Golgi et migrent vers la périphérie de la cellule où ils fusionnent avec sa membrane plasmique et déversent leur **contenu lipidique** dans l'espace intercellulaire entre la couche granuleuse et la couche cornée. Ils mesurent entre 0,2 et 0,3 µm de diamètre. Les lipides contenus dans les corps lamellaires ont une structure en bicouche formant une alternance de lamelles fines et épaisses, ils représentent 80% des

lipides de la future couche cornée. Ces lipides jouent un rôle de ciment intercellulaire pour consolider les adhésions cellulaires et sont mobilisés par les cellules de la couche cornée pour former leur **enveloppe cornée**.

4. Le *stratum lucidum*

Le ***stratum lucidum*** ou couche claire n'est présente qu'au niveau des **coussinets plantaires** et parfois au niveau de la **truffe** chez le chien. Elle est fine et compacte, constituée de cellules totalement kératinisées et anucléées. Les grains de kératohyaline peuvent se liquéfier en éléidine, substance semi-fluide translucide proche de la kératine.

5. Le *stratum corneum*

Le ***stratum corneum*** ou couche cornée est la couche la plus externe, directement au contact du milieu extérieur. Elle contient le plus grand nombre d'**assises cellulaires, entre 40 et 50**, ainsi que les plus grandes cellules de l'épiderme. Elle mesure en moyenne **13,3 µm** d'épaisseur chez le chien pour environ 47 couches. L'espace intercellulaire des 34 couches distales est comblé par un matériel lipidique. Il n'existe pas de différence significative entre les mâles et les femelles mais la variation interindividuelle est remarquable. L'épaisseur moyenne d'une assise de la couche cornée chez le chien mesure environ 0,3 µm. Ce nombre de couches est bien supérieur au niveau de la truffe et des coussinets. Les cellules composant cette couche sont les **cornéocytes, très aplaties et complètement cornifiés**. Ce sont des kératinocytes ayant perdu leur noyau, leur cytoplasme et les organites qu'ils contenaient et sont uniquement composés de **faisceaux de filaments de kératine mature** c'est-à-dire de **haut poids moléculaire** supérieur à 60kDa, enrobés dans une matrice protéique dense amorphe qui dérive des granules lamellaires. On distingue deux sous couches pas toujours évidentes à délimiter.

a. Le *stratum compactum*

Le ***stratum compactum*** ou couche compacte fait suite à la couche granuleuse et constitue la première couche à rôle de barrière de l'épiderme en partant de la surface. Les desmosomes sont remplacés par des structures simplifiées, les **cornéodesmosomes**, qui assurent la cohésion entre les cornéocytes.

b. Le *stratum disjunctum*

Le ***stratum disjunctum*** ou couche desquamante est la couche la plus superficielle de l'épiderme au niveau de laquelle se réalise la **desquamation** des cellules cornées après lyse des cornéodesmosomes.

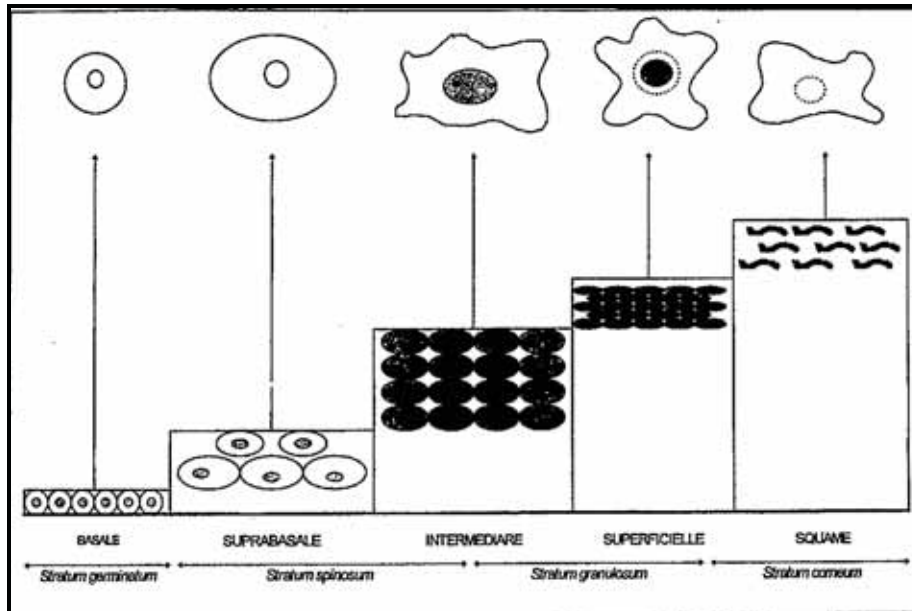


Schéma 1 : Morphologie des cinq types de kératinocytes épidermiques d'après Marshall (1991)

c. Les cornéodesmosomes

Les **cornéodesmosomes** sont les structures permettant l'**adhésion des cornéocytes** au sein de la couche cornée. Les desmosomes des kératinocytes des couches granuleuses expriment une protéine spécifique, la **cornéodesmosine** sécrétée dans l'espace intercellulaire et incorporée aux glycoprotéines constitutives des desmosomes avant transformation en cornéodesmosomes. C'est une protéine basique, phosphorylée et glycosylée riche en glycine et en sérine, contenue dans les corps lamellaires. Elle est liée par des liaisons covalentes et des ponts disulfures à la face externe des enveloppes cornées.

D. Les annexes épidermiques

1. Schéma d'organisation des annexes épidermiques

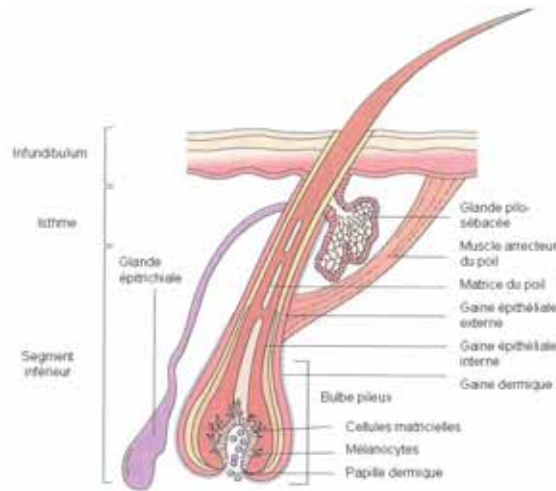


Schéma 2 : le follicule pileux et ses annexes d'après Patel (38)

La lésion de parakératose pouvant affecter le follicule pileux seulement, nous limiterons l'étude des annexes épidermiques au follicule pileux et au poil qu'il contient au sens strict.

2. Le follicule pileux

(1)(2)(31)(49)(58)

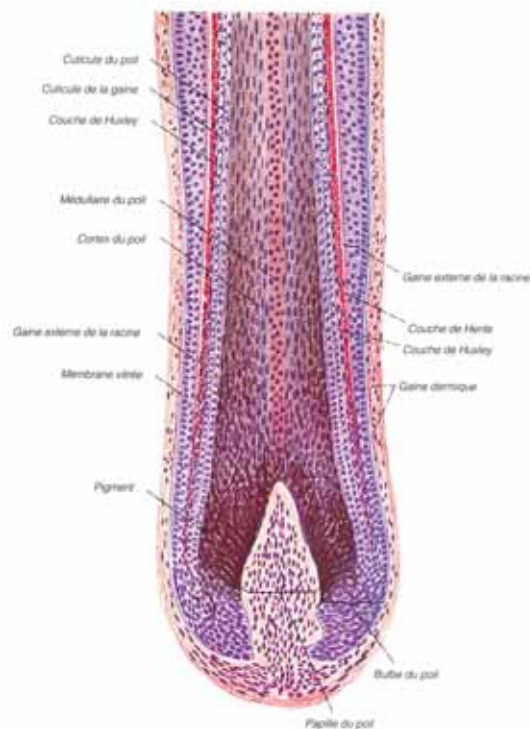


Schéma 3 : coupe longitudinale d'un poil (x200) d'après Welsh (65)

En partant du centre du follicule vers la périphérie on rencontre successivement les structures formant le poil puis celles formant le follicule pileux.

a. Structures formant le poil

Le poil se compose d'un **bulbe pileux** et d'une **tige** flexible formés à partir d'un **follicule pileux** et de sa **papille dermique**.

Le bulbe est constitué de mélanocytes et de **cellules matricielles indifférenciées** à activité mitotique intense. Au fur et à mesure de leur progression verticale, leur activité mitotique diminue. Elles se différencient pour donner d'une part la tige et d'autre part la gaine épithéliale interne du follicule.

La tige est un empilement de cellules kératinisées très adhérentes organisées de manière concentrique en une medulla, une cuticule et un cortex.

La **medulla**, la partie centrale du poil, est produite par les cellules matricielles situées à l'apex de la papille dermique. Elle est composée de cellules cuboïdales qui s'aplatissent progressivement, se chargent en glycogène et en grains de **trichohyaline** et se vacuolisent.

Le **cortex** est composé de cellules cornifiées très compactes allongées disposées parallèlement à l'axe du poil. Ces cellules synthétisent les kératines « dures » sans kératohyaline et des protéines d'agrégation spécifiques, HSP (High Sulfur Proteins) riches en soufre, UHSP (Ultra High Sulfur Proteins) très riches en soufre et HGTP (High Glycin Tyrosin Proteins) riches en glycine et tyrosine.

La **cuticule** est une simple couche de cellules épithéliales cuboïdales qui se différencient en s'aplatissant et en perdant leur noyau.

b. Structures formant le follicule pileux

C'est une gaine de nature épithéliale et conjonctive composé de trois strates.

La **gaine épithéliale interne** sert de guide au poil. Elle est elle-même composée de 3 couches subissant une cornéogénèse. De l'intérieur vers l'extérieur on retrouve l'épithélium clair ou **gaine de Henlé** composée d'une seule assise cellulaire kératinisée, l'épithélium granulaire ou **gaine de Huxley** qui se compose de trois à quatre couches de cellules kératinisées et la **cuticule** monocellulaire directement au contact du poil. Elle est formée de cellules kératinisées aplaties disposées en tuiles inversées par rapport à celles du poil, responsable de l'ancrage solide de la racine dans le follicule.

La **gaine épithéliale externe** comporte également trois parties distinctes qui correspondent aux trois parties du follicule pileux : l'**infundibulum**, l'**isthme** et le **segment**

inférieur en profondeur qui entoure le bulbe pileux. Elle est en continuité avec la couche épineuse de l'épiderme dans la partie superficielle du follicule. Au niveau de l'infundibulum, les cellules se stratifient et subissent une maturation. Au niveau de l'isthme elle est très épaisse et ses cellules sont chargées en glycogène. Au niveau du bulbe elle ne compte que deux assises cellulaires.

La **gaine dermique** ou membrane basale est composée de tissu conjonctif condensé contre le matériel ectodermique invaginé. Elle est plus épaisse en regard du bulbe pileux où elle est en plus entourée de fibres de collagène.

c. Production du poil

Les **cellules matricielles** du bulbe coiffent une papille dermique conjonctive et vasculaire puis **se différencient** en se kératinisant au fur et à mesure qu'elles gagnent l'extrémité du poil guidées par la gaine radulaire interne du follicule. Au cours de leur maturation, les cellules matricielles s'enrichissent de kératine puis perdent leur noyau pour former les **cellules corticales du poil**. Elles sont **semblables aux cellules de la couche germinative de l'épiderme** néanmoins la kératine qu'elles contiennent est beaucoup plus dure et cohésive et produite de manière intermittente en fonction du cycle pileux.

La lumière du canal du poil se forme par nécrose seule des cellules centrales dans la partie basse et par nécrose et kératinisation dans la partie haute qui donnera le futur infundibulum. C'est d'ailleurs la première structure à se kératiniser de l'organisme avant l'épiderme, le follicule pileux n'est donc pas une simple invagination de l'épiderme.

De récentes études ont montré que les **cellules souches du follicule pileux** ont un **double potentiel** : elles sont capables de donner lieu à la fois au **stratum corneum** et à la **gaine épithéliale**.

E. Cas particuliers de la truffe et des coussinets plantaires

1. Particularités de l'épiderme de la truffe

(4)(14)(51)(55)

La truffe est une surface glabre, globuleuse, très pigmentée en raison des nombreux granules pigmentaires présents dans l'épiderme profond mais parfois décoloré particulièrement chez le Labrador et le Golden Retriever. Elle est dépourvue d'annexes épidermiques.

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

Au niveau histologique, le revêtement de la truffe se compose comme la peau d'un épiderme, d'un derme et d'un hypoderme. L'épiderme de la truffe est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé particulièrement épais. Il peut atteindre l'épaisseur de 1,5 mm alors qu'il ne dépasse que rarement les 0,5 mm sur la peau. La composition cellulaire est la même que pour la peau velue. Il émet des bourgeons plongeant dans le derme. On retrouve la composition en couche de la peau velue avec quelques adaptations. On peut retrouver dans le *stratum basale* des kératinocytes apoptotiques de manière physiologique. Le *stratum spinosum* est très épais et peut compter une vingtaine de strates. Le *stratum granulosum* est très fin voire absent. Le *stratum lucidum* est inconstant et très mince quand il est présent au niveau de la truffe. Le *stratum corneum* est comparable à l'épiderme de la peau velue. Les mélanocytes, en raison de l'absence de follicules pileux se situent uniquement dans l'épiderme, ils sont d'ailleurs très concentrés dans les couches inférieures. Des terminaisons nerveuses libres cheminent entre les cellules épidermiques, elles permettent la perception de la douleur, de la chaleur, du toucher et du prurit.

Bilan : l'épiderme de la truffe est très épais, le stratum spinosum y est volumineux, alors que le stratum granulosum est rudimentaire. Il n'y a pas d'annexe épidermique.

2. Particularités de l'épiderme des coussinets plantaires

(4)(8)(51)(55)

L'épiderme y est très épais en raison des forces d'abrasions permanentes que les coussinets subissent. La couche cornée très développée, les couches granuleuse et épineuse sont bien développées, la couche claire caractéristique est très développée. La surface des coussinets est lisse chez le chat et papillaire chez le chien. Des papilles dermiques proéminentes sont présentes associées à des crêtes épidermiques. Il n'y a pas d'unités pilosébacées. Les coussinets sont richement innervés par de nombreuses terminaisons libres encapsulées contenant des cellules sensorielles de Merkel.

Bilan : la couche cornée très développée au niveau de la truffe, la couche claire est importante, et il n'y a pas d'annexes épidermiques.

II. La cornéogenèse

A. La cornéogenèse épidermique

(7)(24)(28)(30)(41)(43)(55)

La différenciation épidermique terminale ou **cornéogenèse** est le processus de maturation continu et orienté des cellules de l'assise épidermique basale au cours duquel ces cellules subissent des **modifications morphologiques et métaboliques**. Elle aboutit à la formation de cellules mortes mais fonctionnelles, les cornéocytes dont la cohésion est assurée par les cornéodesmosomes. Leur rupture au niveau des cornéocytes superficiels permet leur détachement et leur desquamation. Cette différenciation terminale aboutit à la formation d'une structure hautement spécialisée, la couche cornée qui constitue l'interface protectrice de l'organisme contre l'environnement, elle fait du corps un milieu intérieur.

La **kératinisation** est le processus de maturation des kératinocytes au cours duquel ils synthétisent une protéine très résistante, insoluble et fibreuse : la kératine. Mais la maturation des kératinocytes ne se résume pas à l'unique synthèse de kératine. De plus de nombreuses cellules épithéliales synthétisent de la kératine sans se « kératiniser ». Nous emploierons donc le terme de cornéogenèse pour désigner l'ensemble des phénomènes biochimiques inhérents à la différenciation terminale des kératinocytes. Le terme de kératinisation sera employé uniquement pour désigner la synthèse des kératines.

La cornéogenèse s'inscrit dans le processus de mort cellulaire programmée des cellules épidermiques. Au cours de ce processus il y a expression de nombreux gènes spécifiques activés puis réprimés de manière séquentielle et coordonnée, encore mal identifiés à ce jour.

La cornéogenèse est l'aboutissement de quatre procédés biochimiques. Tout d'abord la formation et l'organisation des filaments intermédiaires de kératine dans les kératinocytes, puis la lyse des organites internes et du noyau, la formation et la dissémination entre les cellules d'un film lipidique qui unit ces cellules entre elles et rend la couche cornée imperméable à la plupart des substances qu'elle rencontre, enfin la synthèse

de l'enveloppe cornée qui a pour rôle de faire la connexion entre la matrice de kératine et le film lipidique cutané.

Ces quatre grandes étapes de la kératinisation sont suivies de la desquamation.

1. Etape 1 : synthèse des kératines ou kératinisation

(7)(8)(14)(28)(30)(41)(55)(57)(58)(59)(63)

a. Généralités

Les kératines sont le produit le plus important de l'épiderme. Elles représentent au moins **25%** des protéines des **kératinocytes** et jusqu'à **80%** des protéines des **cornéocytes**. Elles appartiennent au groupe des scléroprotéines, elles ont une structure α -hélicoïdale qui les rend résistantes aux solvants et aux enzymes protéolytiques. Ces propriétés physiques et chimiques leur confèrent le rôle de barrière.

Chez l'Homme il existe 20 kératines différentes pour l'épiderme et 10 autres pour les ongles et les cheveux. Les kératines sont divisées en deux groupes, les **kératines de type I**, acides qui vont de K9 à K20 et les **kératines de type II**, basiques à neutre qui vont de K1 à K8. Les kératines d'un même type sont **codées par un même gène chez l'homme**.

Elles forment des hétérodimères à partir de deux monomères, l'un acide et l'autre basique, c'est la sous-unité de base. Les paires de kératines formant des **hétérodimères** sont **spécifiques pour un degré de différenciation donné**. Elles s'associent pour former d'abord un tétramère ou **protofilament** constitué de deux sous-unités associées de manière antiparallèle. Puis deux protofilaments se regroupent en **protofibrilles** et quatre protofibrilles s'assemblent en **filaments intermédiaires** mesurant environ 10 μm , constitués donc de huit protofilaments enroulés en superhélices.

b. La kératinogénèse

La kératinogénèse s'amorce dans la **couche basale** avec la synthèse de filaments intermédiaires regroupés en faisceaux de **kératine K5 et K14** parfois K15, qui deviennent plus nombreux et plus denses dans la couche épineuse. Avec l'initiation du programme de différenciation dans la **couche épineuse**, les cellules expriment alors les **kératines K1 et K10** et dans la **couche granuleuse** la **kératine K2e** en plus de la kératine K10.

Dans un épiderme normal, le **poids moléculaire des kératines synthétisées augmente avec la différenciation**, passant de 50/58 kDa à 56,5/65-67 kDa dans les couches

supérieures. Les polypeptides de kératine ont la particularité d'être composés de nombreux **acides aminés soufrés** comme la méthionine et surtout la cystéine, autorisant la formation de **ponts disulfures** très résistants. Plus on progresse vers la surface de l'épiderme, plus ces ponts disulfures sont nombreux entre les chaînes des différentes kératines conférant la résistance que l'on connaît à la peau. Par conséquent les kératines des couches épineuses ont plus de groupement thiols libre que la couche cornée.

Le poil est constitué de kératines comportant beaucoup plus de ponts disulfures que dans l'épiderme, on parle de kératine dure par opposition à la kératine molle de l'épiderme.

Au niveau de la **couche granuleuse**, la synthèse de kératine cesse au profit d'une **synthèse de protéines** permettant l'assemblage final en macrofilaments de kératines.

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules synthétisent dans leur cytoplasme des grains de kératohyaline ainsi que des petits grains lamellaires. Les **grains de kératohyaline** renferment un précurseur protéique hautement phosphorylé riche en histidine capable de lier le calcium au niveau de ses domaines N et C terminaux, la **profilaggrine** formée de 10 à 12 sous-unités de filaggrine. Au cours du passage entre la couche granuleuse et la couche cornée, la profilaggrine est **déphosphorylée** et clivée par des protéases en unités de **filaggrine** qui a le rôle de **catalyseur** de la formation de ponts disulfures entre les filaments de kératine. Ces liaisons rendent la kératine résistante et insoluble. Les kératines sont également liées par des liaisons hydrogènes, moins fortes que les ponts disulfures pouvant être rompues par de l'eau simplement. En conséquence, l'absorption d'eau par la peau ramollit la kératine et rend la couche cornée plus perméable.

Parmi les catabolites de la filaggrine, on retrouve l'**acide urocanique** qui possède un fort pouvoir d'absorption des UV et l'**acide pyrrolidone carboxylique** très hygroscopique permet le maintien de l'hydratation des couches superficielles de l'épiderme.

c. Variations topographiques

Chez le chien comme chez l'Homme, les kératines ont une expression distincte et spécifique dans l'épiderme et les annexes. L'expression des différentes kératines est finement régulée par des facteurs de transcription qui se fixent au niveau de sites de régulation présents sur l'ADN situés en amont de la séquence promotrice du gène.

Comme l'épiderme humain, l'épiderme canin exprime quatre kératines majeures, K5 et K14 au niveau de la couche basale et K1 et K10 au niveau des couches suprabasales. Leur poids moléculaire est très proche de celui de l'Homme. K1 serait totalement identique avec un

pooids moléculaire également de 68kDa. Chez l'Homme, les kératines K1, K2, K9 et K10 sont spécifiques de la différenciation terminale de l'épiderme et de la gaine épithéliale externe du follicule pileux.

K6, K16 et K17 concernent les régions profondes de la gaine radulaire externe du follicule pileux. Chez le chien, la kératine K5 se localise dans les couches profondes de la couche basale et de la gaine épithéliale externe du follicule pileux. K6 ne se retrouve pas dans l'épiderme mais dans les couches profondes du follicule pileux seulement. K17 est peu présente au niveau de l'épiderme mais se retrouve en quantité non négligeable dans les follicules pileux.

En ce qui concerne les coussinets, les kératines **K5, K14 et K17** sont présentes mais en très **faible quantité** au niveau de la couche basale et dans quelques cellules suprabasales. Les kératines **K6 et K16** se rencontrent dans les cellules suprabasales mais avec une **expression plus importante** que dans l'épiderme normal. Elles augmentent l'épaisseur et la dureté de l'épiderme. L'épiderme des **coussinets**, comme les zones palmoplantaires chez l'homme contient la kératine **K9**.

d. Cytokératines et hyperprolifération

Les kératines **K6, K16 et K17** sont associées à des mécanismes d'**hyperprolifération** et sont surexprimées en cas de psoriasis chez l'Homme ainsi qu'en périphérie de blessures. Elles confèrent en outre de la souplesse aux structures kératinisées. K6 et K16 sont également synthétisées dans la gaine folliculaire externe du follicule pileux. L'ARNm des kératines K6 et K16 est présent dans toutes les cellules mais le signal de traduction ne se produit qu'en cas d'hyperprolifération où elles se retrouvent dans les couches superficielles de l'épiderme. La contrepartie de cette expression anormale de kératine est une perte du phénotype normal de différenciation au niveau de la couche granuleuse et de la couche cornée.

2. Etape 2 : lyse des organites et du noyau

(28)(30)(55)(57)(58)

Les protéases contenues dans les granules vont être libérées dans le cytoplasme pour permettre la lyse des organites intracytoplasmiques. Par ailleurs des endonucléases (ADNases et ARNases) dépendantes du calcium vont gagner le noyau et lyser l'ADN et l'ARN de la cellule. Ces endonucléases sont présentes dans la couche basale mais leur expression

est réprimée par l'expression de l'*anti-apoptotique B-cell lymphoma 2* (Bcl-2). En gagnant les couches suprabasales, l'expression de Bcl-2 est inhibée par l'expression du proto-oncogène cellulaire *c-myelocytosis* (*c-myc*) et du facteur de croissance *transforming growth factor β* (TGFβ), ce qui correspond à l'arrêt de la capacité de prolifération et à l'amorce de la mort cellulaire programmée.

L'augmentation du turnover épidermique conduit à des zones d'hyperkératose avec rétention nucléaire et donc de parakératose.

3. Etape 3 : synthèse des lipides épidermiques

(30)(31)(55)(58)

Le taux de lipides est six fois plus élevé dans la couche cornée que dans la couche basale. L'épiderme a la capacité d'utiliser des lipides tels quels mais également d'en synthétiser de nouveaux. Ils sont synthétisés dans les **corps lamellaires** présents dans le cytoplasme des kératinocytes du *stratum spinosum*. Dans le *stratum granulosum* ces grains fusionnent avec la membrane plasmique et leur contenu lipidique se retrouve déversé dans les **espaces intercellulaires**. Ce matériel va s'organiser en feuillets intercornéocytaires pour former une unité lamellaire amphiphile avec une alternance de lamelles hydrophiles et hydrophobes. Les lipides intercellulaires forment une « glue » entre les cornéocytes de la couche cornée.

La composition des lipides épidermiques est modifiée avec la maturation des kératinocytes. Au départ les phospholipides prédominent alors qu'à la fin de la maturation **les céramides, le cholestérol et les acides gras sont majoritaires**. Les enzymes responsables de ces modifications sont des lipases et des glycosidases. Les acides gras polyinsaturés quant à eux sont incorporés aux céramides et donneront lieu suite à diverses actions enzymatiques à des eicosanoïdes, indispensables à la fluidité et à la stabilité des membranes cellulaires.

4. Etape 4 : synthèse de l'enveloppe cornée

(30)(31)(55)(58)(59)

L'enveloppe cornée est une coque rigide et résistante issue du remaniement de la membrane cytoplasmique des kératinocytes granuleux. C'est un polymère de protéines et de lipides liés de manière covalente à la face interne de la membrane plasmique. Ces liaisons sont effectuées par les **transglutaminases dépendantes du calcium** qui incorporent des

protéines comme la **loricrine**, l'**involucrine**, ou les **cornifines** contenues dans les grains de kératohyaline.

a. Les transglutaminases

Trois transglutaminases calcium-dépendantes différentes ont été décrites. **TGase 1 kératinocytaire** ou TGK que l'on retrouve dans toutes les couches épidermiques avec une expression plus marquée au niveau de la **couche granuleuse**. Elle possède un rôle dans la synthèse de l'enveloppe cornée. TGase 2 ou TGC est cytosoluble, elle ne possède pas de rôle connu dans la synthèse de l'enveloppe cornée. **TGase 3** ou TGE, épidermique, est également cytosoluble et se retrouve dans les **assises supérieures de la couche granuleuse**, elle intervient dans la synthèse de l'enveloppe cornée. Elle est sécrétée sous forme de proenzyme et nécessite une activation. Les cellules des assises supérieures de la couche granuleuse sont perméables au calcium permettant l'activation de ces enzymes.

Elles catalysent la formation de liaisons intramoléculaires et intermoléculaires entre des résidus glutamine et lysine. La TGK serait la première active au sein de la couche épineuse, puis la TGE prend le relai dans la couche granuleuse. Chez l'homme, l'incorporation d'involucrine par la TGK donne lieu à des enveloppes cornées fragiles, alors que l'incorporation de loricrine par la TGE structure des enveloppes cornées rigides.

b. Les protéines

Ce sont les substrats des transglutaminases. Elles sont codées par le même gène et possèdent des séquences terminales homologues riches en glutamine et en lysine impliquées dans leurs liaisons. La loricrine est riche en résidus soufrés ainsi qu'en sérine et en proline. Chez l'homme c'est la protéine constituant la majorité de l'enveloppe cornée. On la retrouve dans les kératinocytes granuleux et dans les cellules des couches profondes de la couche cornée. Les CREP (cystine-rich envelop protein) sont localisés avec la loricrine. L'involucrine est une protéine riche en proline, insoluble d'un poids moléculaire de 70kDa, la première à être synthétisée dans les cellules de la couche épineuse. La cystatine A se retrouve de la couche épineuse profonde à la couche cornée.

c. Les lipides

Les lipides épidermiques interviennent également dans la formation de l'enveloppe cornée qui remplace la membrane cytoplasmique des kératinocytes du *stratum corneum*.

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

Cette enveloppe cornée est très riche en protéines et **dépourvue de phospholipides**. Les céramides, sous forme hydroxylée vont se lier de manière covalente aux protéines de l'enveloppe cornée. Ainsi les lipides de l'enveloppe cornée et ceux des lamelles intercellulaires interagissent dans la cohésion de l'épiderme superficiel. Les **espaces intercellulaires** sont donc des **régions dynamiques**, siège d'échanges et de transformations biochimiques intenses. Une anomalie au niveau de la synthèse des lipides sera à l'origine d'une barrière cutanée défectueuse.

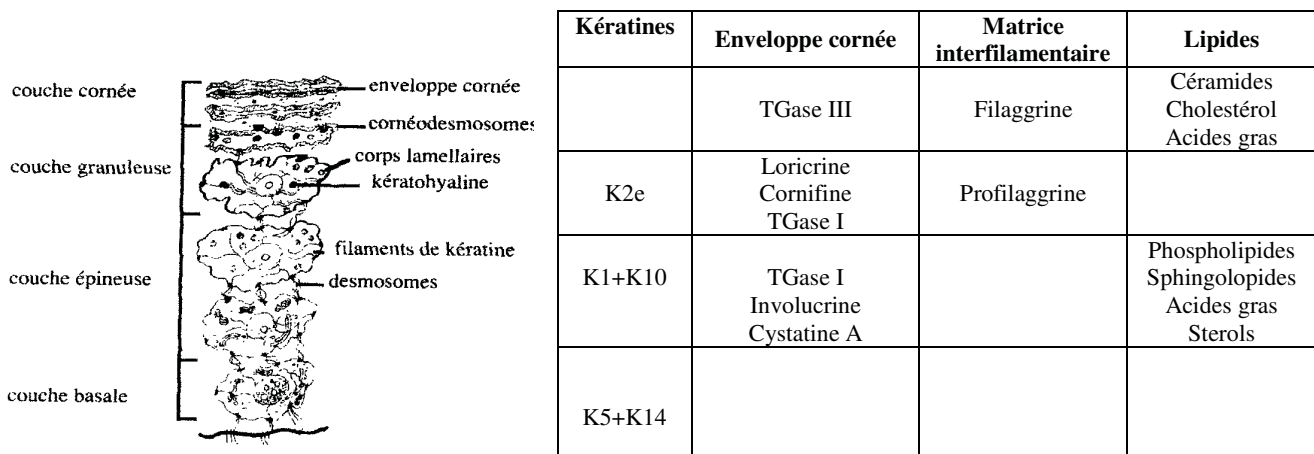


Schéma 4 : les stades morphologiques de la différenciation du kératinocyte chez le chien, d'après Hohl (28)

5. Fin du processus : la desquamation

(30)(31)(41)(55)

C'est l'aboutissement du processus de cornéogenèse correspondant à l'**exfoliation des cornéocytes** les plus superficiels dans le milieu extérieur. Ces cornéocytes sont des débris cellulaires « momifiés » composés de macrofilaments de kératine dense compactés dans l'enveloppe cornée le tout entouré de piles de lipides. En outre, la forme du cornéocyte joue un rôle dans la cohésion de la couche cornée. Par une interdigitation le long de leurs extrémités périphériques, les cornéocytes adjacents se bloquent physiquement les uns les autres, renforçant l'intégrité du tissu. Pour qu'une desquamation efficace se produise les **cornéodesmosomes** doivent être **dégradés** par un procédé catalysé par les protéases de la sérine présentes dans les espaces intercellulaires. La desquamation est active et résulte d'un double mécanisme : d'une part la lyse des cornéodesmosomes par la **SCCE** (*stratum corneum chymotryptic enzyme*) **synthétisée par les corps lamellaires** sous forme de pro-enzyme inactive et d'autre part la destruction des enveloppes lipido-protéiques des cornéocytes. La

lyse des cornéodesmosomes par **clivage de la cornéodesmosine** est une hydrolyse et nécessite donc d'une bonne hydratation des couches superficielles de l'épiderme pour permettre la libération des cornéocytes et leur desquamation. Cette libération est invisible de manière physiologique.

6. Schéma de synthèse de la cornéogenèse

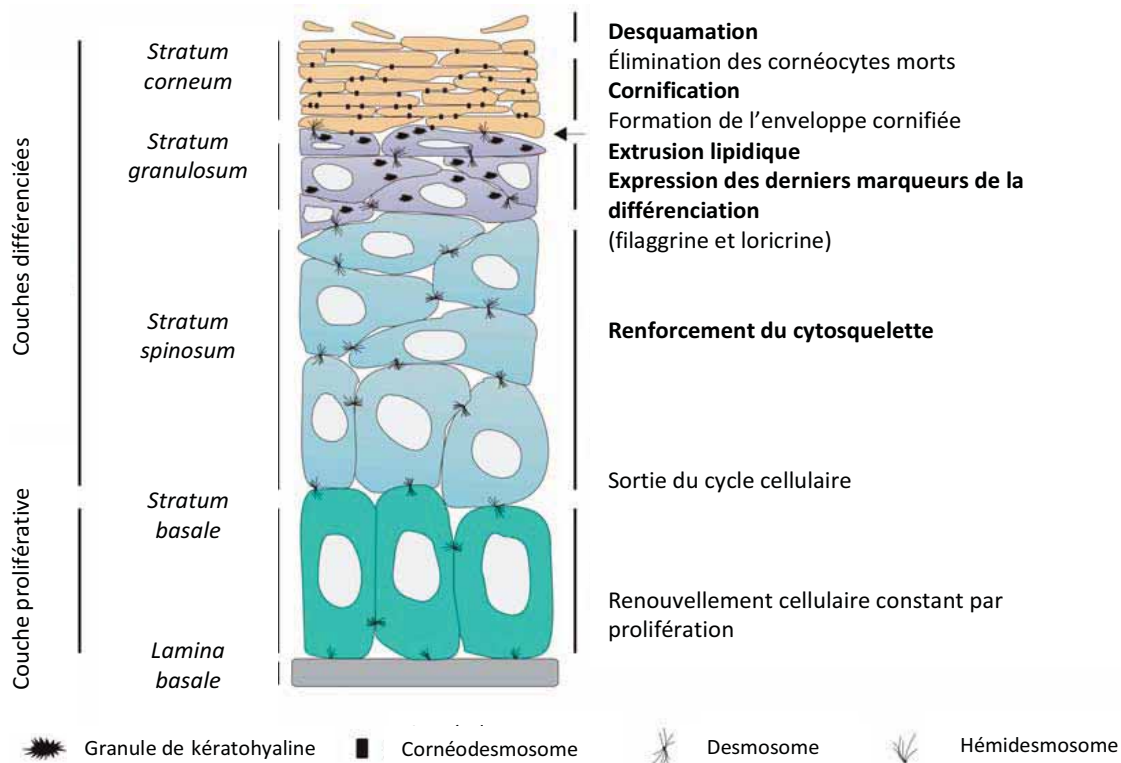


Schéma 5 : schéma de la cornéogenèse épidermique d'après Adoue (2008)

7. Turn over épidermique

(3)(13)(30)(32)(33)(55)

Le *turn over* épidermique ou renouvellement épidermique est continu et cadencé par **l'équilibre entre la prolifération de la couche germinative profonde et la desquamation de la couche cornée**, de ce fait l'épiderme a toujours une **épaisseur constante**. Le *turn over* correspond au temps de renouvellement des cellules germinatives ajouté au temps que mettent les kératinocytes issus de la couche germinative pour atteindre la surface de l'épiderme et desquamer. Chez le chien, les études de Kwochka (33) ont montré que le temps de renouvellement épidermique **chez le Beagle et le Cocker sains varie entre 20 et 23 jours**. Ce *turn over* est modifié par les traumatismes externes de l'épiderme. Par exemple, le

brossage cutané régulier permet d'abaisser la durée du cycle des kératinocytes à 15 jours. L'épiderme réagit en diminuant le temps de maturation des kératinocytes. Cliniquement cela se traduit par l'augmentation du nombre de squames visibles.

On définit également le temps de renouvellement de la couche cornée qui est le temps mis par les cornéocytes pour passer de la couche la plus profonde jusqu'à la surface et à sa desquamation. Physiologiquement ce temps est de 14 jours chez l'homme ; il n'a pas été évalué chez l'animal.

Le taux de renouvellement de l'épiderme n'a pas été établi chez le chat.

B. La cornéogenèse folliculaire

(2)(37)(55)

Il existe quatre types de cornéogenèse au niveau du follicule pileux. Deux d'entre elles ne s'observent qu'au niveau de la gaine épithéliale externe, les deux autres concernent les cellules issues du bulbe pileux.

1. Cornéogenèse de la gaine épithéliale externe

La gaine épithéliale externe contient des filaments intermédiaires de **kératine dite « molle »** dont les paires de kératines **K5/K14** et **K6/K16**. La kératine K19 est également présente en regard du bulbe. Tant qu'elle est recouverte par la gaine épithéliale interne elle ne subit pas de cornéogenèse.

a. Cornéogenèse trichilemmale

Les cellules situées au dessus de l'abouchement de la glande sébacée subissent la cornéogenèse trichilemmale. Elle se réalise **sans synthèse de grains de kératohyaline** et elle aboutit à la formation de **kératine compacte** et éosinophile. En phase anagène elle ne concerne qu'une petite partie de la gaine située au dessus de l'abouchement de la glande sébacée. En phase catagène, elle se met en place à la base du follicule et s'étend peu à peu à l'ensemble du follicule.

b. Cornéogenèse malpighienne

Elle concerne les cellules de la **partie supérieure du follicule** de la gaine épithéliale externe. Elle est comparable à celle de l'épiderme car elle fait intervenir des **grains de kératohyaline**. Elle aboutit à la production d'une **kératine aérée** au niveau de l'infundibulum.

2. Cornéogenèse des cellules du bulbe

a. Cornéogenèse matricielle

Les cellules du cortex synthétisent des **kératines dures** et des protéines d'agrégation spécifiques. Un **complexe fibroamorphe** se constitue par formation de ponts disulfures entre les résidus de kératine et des protéines d'agrégation. La cornéogenèse y est caractérisée par une **rétenction prolongée des noyaux**.

b. Cornéogenèse de la gaine épithéliale interne

Elle se réalise avec la formation de **grains de trichohyaline**. C'est une protéine semblable à la filaggrine épidermique qui permet la formation de **kératine compacte** par agrégation et organisation parallèle à l'axe du follicule des microfilaments. La cornéogenèse de cette couche s'effectue **de l'extérieur vers l'intérieur** en débutant par l'épithélium clair. Celui-ci commence à synthétiser des grains de trichohyaline puis au fur et à mesure de la différenciation les trois strates vont en synthétiser. La cornéogenèse de ces trois strates fait intervenir deux enzymes majeures, une transglutaminase responsable de la formation d'un ciment fibroamorphe et une peptidyl arginine désaminase qui transforme l'arginine de la trichohyaline en citrulline. La différenciation s'accompagne de la lyse des organites cellulaires. A l'issue de cette différenciation terminale, l'action de protéases libère la tige pileuse du follicule au niveau de l'isthme et le poil tombe. La gaine épithéliale interne disparaît en télophase.

Localisation	Type	Kératine	Particularité
Gaine épithéliale externe	Trichilemmale	Compacte	Pas de granulations
	Malpighienne	Aérée	Granulations de Kératohyaline
Cellules du bulbe	Matricielle	Compacte	Rétention prolongée des noyaux
	Gaine épithéliale interne	Compacte	Granulations de Trichohyaline

Tableau 2 : Cornéogenèse du follicule pileux d'après Alhaidari, Llyod et Patel (2)(37)

C. Régulation de l'homéostasie épidermique

(13)(51)(55)(68)

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

L'équilibre entre la prolifération, la différenciation des kératinocytes et la desquamation des cornéocytes est fondamental pour assurer l'architecture et l'accomplissement de la fonction de barrière de l'épiderme.

La **prolifération** est assurée par les **kératinocytes basaux**. Ils portent le nom de cellules germinatives car ils sont à l'origine du renouvellement épidermique. Seuls **10 à 17% des kératinocytes basaux se divisent chaque jour**. Il existe 2 types de kératinocytes dans la couche basale : les cellules germinatives ou **cellules souches** qui ont un pouvoir infini de division produisant des **cellules amplificatrices de mitoses** destinées à se différencier en cornéocyte après un nombre de divisions limité ou à rester des cellules basales responsables de l'ancrage de l'épiderme à la lame basale.

De nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques interviennent à différents niveaux de l'épiderme afin de maintenir son épaisseur à peu près constante.

L'ensemble des mécanismes régulant la prolifération, la différenciation et la desquamation n'est pas complètement identifié à ce jour. Ils sont résumés dans le tableau ci-après.

1. Régulation de la prolifération et de la différenciation épidermiques

(6)(26)(30)(31)(50)(55)(58)(59)(68)(70)(71)

		Cellules cibles	Rôle sur la prolifération	Rôle sur la différenciation
Insulin-like growth factor (IGF)			+	
Epidermal growth factor (EGF)	Concentration normale	Cellules basales	+	-
	Concentration élevée	Tout l'épiderme	-	
Transforming growth factor (TGF)		Cellules basales	+	
Keratinocytes growth factor (KGF)			+	-
Fibroblast growth factor (FGF)				
Basic fibroblast growth factor (b FGF)			+	
TGF β 1 et TGF β 2		Induisent la synthèse de K6 et K16	-	+
TNF α		Cible de Il-1	-	+
IFN γ		Induit la synthèse des transglutaminases		+
IFN α like protein			-	+
Il-1		Induisent l'expression de K6 et K16	+	
Il-6				
Il-8				
Vitamine A/Rétinoïdes	Concentration normale	Cellules basales	+	
	Concentration excessive	Epiderme		-
	Concentration carencielle	Epiderme		+
Vitamine D3			-	+
Zinc	Concentration faible	Kératinocytes	+	
	Concentration élevée		-	
Androgènes				
Dérivés de l'acide arachidonique	Prostaglandines	Cellules épidermiques	+	
	Leukotriène B4	Cellules épidermiques	-	
Keratinocyte differentiation-associated protein (Kdap)			-	+
Esters de phorbol		Induisent la synthèse de loricrine et profilaggrine Réprime K1 et K10	-	+
Calcium		Kératinocytes (Transglutaminases)	-	+
Chalone épidermique : épinéphrine		Cellules basales	Antimitotique	
Catécholamines		Cellules basales	Antimitotique	
Corticoïdes		Cellules épidermiques		-

Tableau 3 : régulation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes

2. Régulation de la desquamation : hyperprolifération épithéliale et parakératose

La régulation de la desquamation découle des autres facteurs que nous venons d'évoquer. L'espace intercornéocytaire est un espace dynamique. Toute anomalie dans la constitution des lipides épidermiques, de l'enveloppe cornée ou bien de l'espace intercornéocytaire conduit à une exfoliation anormale et cliniquement cela se traduit par la présence de squames pouvant être parakératosiques en cas de prolifération épithéliale accélérée associée.

III. Physiopathologie de la parakératose

(5)(9)(32)(55)(68)(69)

La parakératose est la conséquence d'un **trouble de la différenciation épidermique** associé à une **augmentation de la cinétique des cellules épidermiques**. D'après ce qui précède, la différenciation normale de l'épiderme est complexe et fait intervenir des facteurs multiples et variés. Ainsi cette différenciation normale peut être altérée de nombreuses façons. Toute anomalie de la prolifération et de la différenciation épidermiques aboutit à la synthèse d'une couche cornée anormale dont l'expression clinique est la présence de squames. La conséquence directe est l'altération de la fonction de barrière ainsi que des pertes hydriques.

Ces anomalies de prolifération et de différenciation peuvent être **primitives**, causées par des défauts moléculaires des structures épidermiques ou **secondaires** à des anomalies acquises. La parakératose est toujours associée à de l'hyperkératose avec ou sans hyperplasie de l'épiderme. Les hyperkératoses se classent en deux groupes. Les **hyperkératoses de rétention** associées à un défaut de desquamation des cornéocytes et les **hyperkératoses de prolifération** résultant d'une hyperactivité de l'épiderme ne permettant pas une maturation correcte complète des kératinocytes. C'est quasi systématiquement ce second type d'hyperkératose qui peut être à l'origine de lésions histologiques de parakératose. L'hyperkératose peut être en alternance orthokératosique et parakératosique au sein du *stratum corneum*, en relation avec des modifications temporaires de la cornéogenèse. Ce sont des modifications fréquentes, non spécifiques, que l'on peut rencontrer dans n'importe quelle **dermatose chronique**.

Les **squames**, parakératosiques ou non font partie du cortège de signes cliniques inhérents aux **états kératoséborrhéiques**. Les désordres kératoséborrhéiques peuvent être primaires liés à un trouble de la kératinisation ou bien secondaires à beaucoup d'autres affections. Il en est de même pour la parakératose. Nous classerons donc les affections où l'on rencontre la parakératose selon qu'elles sont des troubles primaires de la cornéogenèse sans relation avec l'état inflammatoire ou traumatique de la peau ou secondaires à des traumatismes et inflammations chroniques de l'épiderme.

Histologiquement, les **structures cornifiées de l'épiderme** sont touchées : la **couche cornée**, la **gaine radiculaire épithéliale externe** et la **cuticule du poil**. Lors de parakératose le **stratum granulosum est rudimentaire** à inexistant, mais des petits grains de kératohyaline peuvent persister au niveau ultrastructural. Une couche cornée parakératosique n'est pas compacte, il y a perte de structure et présence d'interstices entre les cellules. Ainsi la barrière cutanée est endommagée.

Les mécanismes physiopathologiques de la parakératose sont très peu documentés chez l'animal, ils le sont plus chez l'Homme dans le cadre du psoriasis mais cette affection n'a pas son équivalent à ce jour en dermatologie vétérinaire.

A. Augmentation de la cinétique des kératinocytes

(3)(5)(9)(30)(32)(33)(55)(68)

L'augmentation de la prolifération des cellules basales s'accompagne d'une **augmentation de la taille du pool de cellules germinatives**, d'une augmentation du taux de mitoses et mène à une augmentation globale de la population des cellules épidermiques. Elle peut résulter d'un changement dans la proportion de cellules en division par rapport aux cellules au repos. Par exemple une levée du blocage des cellules restées en phase G1 ou G2 du cycle cellulaire conduit à un *turn over* épidermique accéléré et à une augmentation notable des cellules germinatives reposant sur la membrane basale.

La parakératose peut résulter d'un **temps de transit épidermique diminué** ne permettant pas aux cellules épidermiques de suivre le processus de différenciation complet. Par exemple, face aux **agressions externes**, l'épiderme réagit en augmentant l'activité mitotique des cellules basales aboutissant à une hyperplasie épidermique pas toujours compensée par la desquamation.

Toutes les affections menant à une **augmentation du renouvellement cellulaire épidermique** peuvent conduire à des lésions histologiques de parakératose, de même que toute altération au niveau du déterminisme de la cornéogenèse.

Le taux de renouvellement cellulaire étant augmenté, les cornéocytes sont éliminés plus rapidement par paquets car toutes les ruptures de cornéodesmosomes n'ont pas le temps de se faire. Cliniquement, on observe des squames soit de petite taille, **pityriasiformes**, soit de grande taille, **psoriasiformes**.

Le **prurit** induit par les **protéases bactériennes** conduit de manière identique à une stimulation de la couche germinative et cliniquement à la présence de squames. Le prurit entretient les infections qui elles-mêmes entretiennent le prurit, le cercle vicieux entraîne un emballement du *turn over* épidermique qui rend la barrière cutanée plus fragile et moins efficace et parfois parakératosique. Ainsi lors d'affections prurigineuses chroniques, de la parakératose non spécifique pourra s'observer.

La difficulté réside dans le fait que l'**état parakératosique** est souvent associé à un **état inflammatoire** du derme et de l'épiderme. Chez l'Homme, dans le cadre du psoriasis, il y a effectivement un trouble de la différenciation épidermique conduisant à de la parakératose, mais également une augmentation de la prolifération épidermique menant à de l'acanthose ainsi qu'une infiltration inflammatoire du derme et de l'épiderme. Le stimulus entraînant une augmentation de la prolifération épidermique pourrait provenir de signaux libérés par les leucocytes et les cytokines inflammatoires attirés dans l'épiderme par les molécules d'adhésion exprimées à la surface des kératinocytes.

B. Modification de la différenciation épidermique

(14)(25)(31)(54)(55)(56)(65)

Lors de troubles de la prolifération en excès associée cliniquement à la formation de squames, la kératine des couches supérieures est de plus faible poids moléculaire (48/56 kDa). Cette kératine anormale est à l'origine d'une barrière cornée non fonctionnelle. Ce processus est schématisé ci-après :

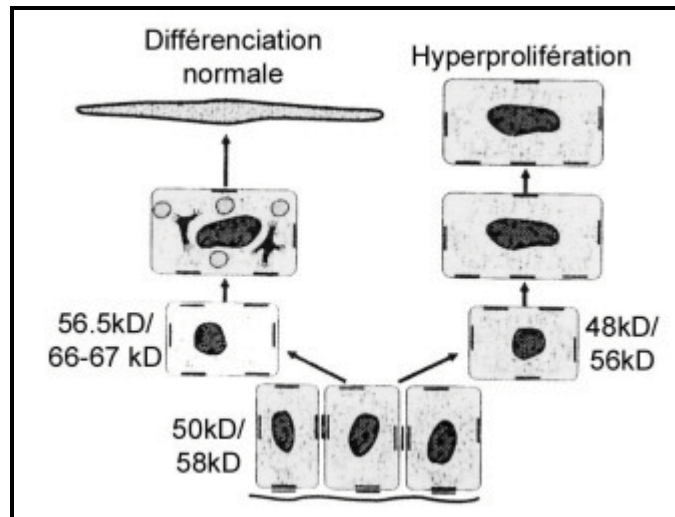


Schéma 6 : mécanisme d'hyperprolifération simplifié d'après Kwochka (32)

Une cornéogenèse déficiente et/ou accélérée conduit à la rétention du noyau pycnotique des cornéocytes. L'inhibition des transglutaminases donne lieu à une hyperprolifération et à de la parakératose. L'inhibition in vitro de toutes les transglutaminases favorise l'expression d'involucrine et des kératines K6 et K16 dans toutes les couches épidermiques. L'expression de K10, cytokératine physiologique mature est très réduite.

C. Etudes sur la présence de vacuoles intracornées associées aux lésions de parakératose

(53)(56)

Quand elles sont présentes, les vacuoles se trouvent dans toutes les couches de parakératose, y compris au niveau infundibulaire du follicule pileux.

On retrouve des vacuoles intracornées dans 90 à 100% des cas d'hyperkératose parakératosique nasale et de parakératose folliculaire congénitale, dans 50% des cas de syndrome hépato-cutané, 30% des cas de séborrhée primaire idiopathique, de dermatite à *Malassezia*, et de dermatose répondant au zinc.

Le nombre de vacuoles est important pour 90% des échantillons de truffes atteintes d'hyperkératose parakératosique, intermédiaire pour 50% des cas de dermatose répondant au zinc. D'après PETERS et al (56), le nombre de vésicules est significativement plus important pour l'hyperkératose de la truffe par rapport aux dermatoses répondant au zinc, à la séborrhée primaire idiopathique et à la dermatite à *Malassezia*. En revanche la différence n'est pas significative avec le syndrome hépato-cutané. La taille des vésicules est petite pour

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

la dermatite à *Malassezia* et la dermatose répondant au zinc, moyenne pour la séborrhée idiopathique primaire, l'érythème nécrolytique migrant, et grandes pour la parakératose folliculaire congénitale, et l'hyperkératose parakératosique de la truffe.

Deuxième partie : les affections concernées.

Les affections sont classées selon l'origine primaire ou secondaire de la parakératose observée.

I. Parakératose primaire

A. Parakératose superficielle

1. Dermatoses liées au zinc

Les dermatoses liées au zinc partagent des critères cliniques (état kératoséborrhéique, chute de poils) et histopathologiques avec de l'hyperkératose parakératotique. Le zinc intervient en tant que cofacteur dans de nombreux complexes métallo-enzymatiques cutanés.

a. Dermatoses améliorées par le zinc

(17)(19)(21)(22)(23)(54)(55)(56)(67)(69)

Définition : les dermatoses améliorées par le zinc sont de deux types. La clinique et l'examen histopathologique sont similaires pour les deux types.

La dermatose améliorée par le zinc de **type I** concerne principalement les races nordiques. Les lésions apparaissent à la **puberté** et lors de **périodes de stress** (gestation, lactation, maladies intercurrentes) et sont liées à un **déficit dans l'absorption intestinale du zinc** ou bien à une **anomalie du métabolisme du zinc** au niveau cellulaire. Il a été démontré que les malamutes ont un déficit dans l'absorption du zinc.

Le **type II** a été décrit sur des **chiots de grande race** d'une même portée recevant une ration à base de céréales, riche en **phytates**, ou bien une ration riche en calcium qui entraîne une diminution de l'absorption du zinc intestinal par compétition avec les phytates ou par chélation avec le calcium. Cette dermatose existe aussi chez les chiens adultes ayant une malabsorption intestinale. Sur le plan général, on note un retard de croissance et des syndromes fébriles.

Clinique : elle se présente sous la forme d'une **dermatite érythémato-squamo-croûteuse pérriorificielle**. Les squamo-croûtes sont épaisses, adhérentes à une peau érythémateuse au niveau des lèvres, joues, paupières, oreilles, chanfrein, points de pression coudes et jarrets. L'**état kératoséborrhéique** est **généralisé**. On peut observer des macules hypopigmentées.

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

Les lésions peuvent atteindre les extrémités, les organes génitaux et l'anus. L'hyperkératose des coussinets peut entraîner des boiteries douloureuses. Parfois ces lésions des coussinets sont les seules observables. Le prurit est variable, souvent lié aux surinfections de pyodermites bactériennes ou à *Malassezia*.



Figure 1 : érythème, croûtes péri-buccales chez un chien atteint de dermatose répondant au zinc (Crédit photo MC Cadiergues)

Biopsies : le site préférentiel de biopsie se situe au niveau des **zones squameuses et croûteuses** les plus gravement atteintes. On évitera les zones d'érosion et d'ulcération. L'épiderme intact est nécessaire pour établir le diagnostic.

Examen histopathologique : l'**hyperkératose parakératosique diffuse et marquée** domine. Elle est **épidermique et folliculaire**, associée à une **acanthose majeure** et une **spongiose intense** pouvant affecter les follicules pileux. La couche granuleuse est généralement absente. Au niveau du derme on a une **dermatite périvasculaire péri annexielle avec exocytose peu spécifique souvent lympho-plasmocytaire**. Des **kératinocytes dyskératosiques** peuvent être observés en dessous des couches parakératosiques.

D'après l'étude de White et *al.* (67) portant sur 41 cas dont 75% de Siberian Husky, tous présentaient de la parakératose épidermique superficielle et 15 d'entre eux de la parakératose folliculaire. 50% présentaient des lésions d'acanthose et presque tous avaient une inflammation périvasculaire diffuse et ou périfolliculaire mais de nature très variée.

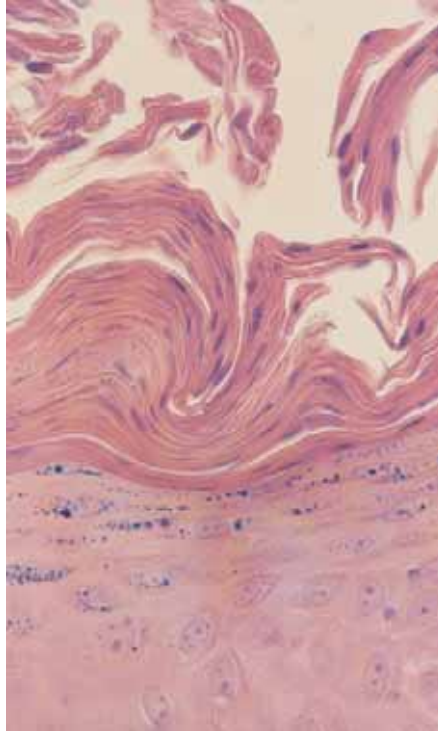


Figure 2 : biopsie cutanée montrant de la parakératose diffuse caractéristique associée aux dermatoses répondant au zinc (hémalun-éosine x400) (67)

Diagnostic différentiel histologique : il se fait avec un **phénomène allergique** (mais la parakératose a une distribution irrégulière en cas d'affection allergique), le **syndrome hépato-cutané** (présence de nécrolyse, rechercher affection hépatique intercurrente), la **generic dog food dermatosis** (œdème de l'épiderme superficiel ou nécrolyse en plus de la parakératose), l'**acrodermatite létale du Bull terrier** (la parakératose est intense), l'**hyperkératose nasale du Labrador** (on retrouve un nombre plus élevé de vacuoles intracornées).

Physiopathologie : le mécanisme physiopathologique de la parakératose suspecté ici est une **déficience en enzymes lytiques nécessitant le zinc**, associé à une **augmentation du turn over épidermique**.

b. Acrodermatite létale du Bull terrier

(17)(21)(22)(47)(55)(69)

Définition : c'est une **généodermatose** à transmission **autosomale récessive** exclusivement décrite dans la race **Bull terrier**. On suppose une **anomalie de l'absorption ou du métabolisme du zinc** associé à un **déficit de l'immunité à médiation cellulaire** ainsi qu'un **déficit en cuivre**. La supplémentation en zinc ne permet pas d'amélioration.

Clinique : les chiots atteints naissent chétifs et présentent de **forts retards de croissance** en relation avec des **troubles de la déglutition**, leur **pelage** est clair et **duveteux**. Les lésions dermatologiques apparaissent vers l'âge de 6 semaines. Elles se traduisent par des lésions **faciales** et **podales érythémato-squamo-croûteuses**, des ulcérations et des pustules au niveau du chanfrein, des pavillons auriculaires, des points de pression et des extrémités podales. Généralement, une **furunculose interdigitée** grave et **très douloureuse est présente**. Les **coussinets** peuvent se **fissurer**. Les griffes sont le siège d'**onychodystrophies** multiples. Des **otites** cérumineuses à purulentes sont observées. Les surinfections sont très fréquentes de dermatite à *Malassezia* ou pyodermite. Les infections respiratoires, oculaires, et digestives entraînent systématiquement la **mort entre 7 et 12 mois**.



Figure 3 : chiot Bull-terrier de six mois atteint d'acrodermatite létale avec deux adultes normaux. On remarque le retard de croissance, les aplombs modifiés, l'hypopigmentation du pelage. (47)

Biopsies : les croûtes adhérentes doivent faire partie du matériel biopsié.

Examen histopathologique : il révèle une **hyperkératose parakératosique diffuse intense** organisée en **couches compactes**, associée à une **pâleur épidermique**. L'**acanthose** est modérée à intense, rarement spongiotique. L'exocytose de neutrophiles se traduit par la présence de petites **pustules intra-épidermiques**. De la **dyskératose** peut affecter les couches sous parakératosiques, les kératinocytes profonds sont désorganisés. Des **vacuoles intra cytoplasmiques sont parfois visibles**. Ces lésions concernent également les **follicules pileux** dilatés. L'inflammation du derme est absente ou légère, composée de lymphocytes, histiocytes, cellules plasmiques, neutrophiles ces derniers s'accumulant au niveau des foyers pustuleux.

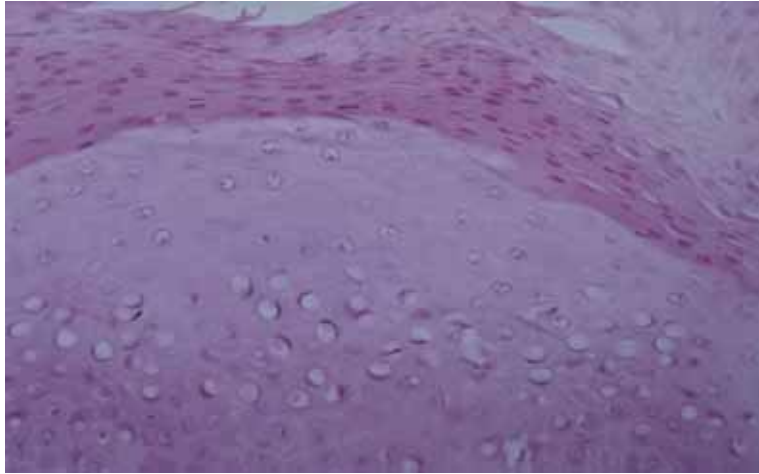


Figure 4 : couche de cellules nucléées surmontant directement le stratum spinosum, le stratum granulosum est absent. (69)

Diagnostic différentiel histopathologique : il se fait avec la **dermatose répondant au zinc**, la **Generic dog food dermatosis** et le **syndrome hépato-cutané**. Dans toutes ces affections la parakératose est présente mais jamais aussi intense que pour l'acrodermatite. Dans la *Generic dog food dermatitis* et le syndrome hépatocutané, une nécrose épidermique est observée, plus que la pâleur épidermique des kératinocytes de l'acrodermatite. L'épiderme est pâle et les couches parakératosiques le recouvrent.

c. Generic dog food dermatosis

(17)(19)(54)(55)

Définition : c'est une dermatose observée sur les **chiots à croissance rapide** recevant une **alimentation multicarencée**.

Clinique : elle se traduit par des **plaques annulaires**, bien délimitées, fissurées, érodées et **ulcérées à bordure érythémateuse**, recouvertes par une **croûte épaisse** et adhérente. Les lésions sont situées sur la **face**, les **jonctions cutanéomuqueuses**, les **points de pression** et les **extrémités distales**. On peut observer des signes généraux d'hyperthermie, de dépression, ainsi que des œdèmes.

Biopsies : il faut prélever des zones non ulcérées.

Examen histopathologique : l'épiderme présente une acanthose modérée à grave. La **parakératose** est **modérée**, en couches compactes et peut être en alternance avec de l'**hyperkératose** orthokératosique et des croûtes. La spongiose est laminaire et marquée, les kératinocytes sont gonflés, la nécrolyse est importante. En profondeur, on observe de

l'acanthose, légère à modérée avec exocytose de lymphocytes, macrophages et neutrophiles. Les lésions épidermiques superficielles s'étendent généralement aux follicules pileux.

Diagnostic différentiel histologique : il inclut les **dermatoses répondant au zinc**, le **syndrome hépato-cutané** et l'**acrodermatite létale du Bull terrier**.

Physiopathologie : on suppose comme pour le syndrome hépato-cutané, une carence en acides aminés et en nutriments nécessaires à la cornéogénèse.

2. Séborrhée primaire idiopathique

(3)(17)(20)(21)(22)(34)(35)(44)(55)(69)

La **séborrhée** est un terme utilisé pour signifier la **présence de squames, croûtes et excès de sébum**. La **séborrhée primaire** désigne les **affections héréditaires des troubles de la kératinisation**. En cas de **lésions inflammatoires graves** on parlera de **dermatite séborrhéïque**.

Définition : la séborrhée primaire idiopathique est un trouble de la cornéogénèse sans doute d'origine génétique fréquemment rencontré chez le Cocker Spaniel d'origine américaine, le Setter Irlandais et le West Highland White Terrier.

Clinique : elle apparaît généralement avant l'âge de 18 mois et se traduit par de l'**érythème**, du **squamosis pityriasiforme généralisé**, des **croûtes** jaunâtres, de la **séborrhée sèche** et/ou de la **séborrhée grasse**, avec un aspect gras de la peau et du poil, et la présence de **comédons**. Une **otite externe** est souvent associée, de type cérumineuse puis suppurée. Les formes de séborrhée grasse présentent une odeur rance. Le prurit est variable, souvent lié aux surinfections. Dans les cas les plus avancés une **adénomégalie** isolée ou généralisée est observée.



Figure 5 : à gauche otite purulente dans le cadre de la séborrhée primaire idiopathique. (Crédit photo MC Cadiergues)



Figure 6 : à droite manchons pilaires, amas de kératine à la base de poils. (Crédit photo MC Cadiergues)

Diagnostic différentiel : il est difficile ; le diagnostic de la séborrhée idiopathique primaire est un **diagnostic d'exclusion** après avoir éliminé toutes les causes de séborrhée.

Biopsies : en vue de l'examen histopathologique il faut préserver le *stratum corneum*, éviter les lésions trop inflammatoires, et préserver les squames adhérentes et les croûtes.

Examen histopathologique : il est difficile si on est en présence d'une dermatite séborrhéique avec une inflammation secondaire. L'**hyperkératose orthokératosique épidermique et folliculaire** est constante, avec un aspect de la **kératine en maille de filet** et une **papillomatose épidermique** modérée à importante. La **parakératose** se présente sous forme de **flammèches spongiotiques** aux marges des **ostia folliculaires** formant des **manchons parakératosiques**. Le derme superficiel présente un infiltrat périvasculaire mononucléé léger voire absent. L'épiderme est normal à légèrement acanthosique au niveau des lésions non inflammatoires.

Physiopathologie : Chez le Cocker Spaniel elle serait due à un **emballement de la cinétique épidermique, folliculaire et sébacée**, trouble primaire de ces cellules peu influencées par les facteurs de croissance dermiques. Les kératinocytes basaux prolifèrent plus rapidement ; en outre un plus grand nombre de cellules entrent en même temps dans le cycle cellulaire. En effet, les **kératinocytes** demeurent **hyperprolifératifs** en culture in vitro et dans les allogreffes de derme de chiens sains. Chez ces chiens le **turn over épidermique est de 8 jours** au lieu de 21 jours chez le chien sain.

Les kératinocytes sont à l'issue de leur synthèse soit anormaux, soit normaux mais répondant à un stimulus anormal. La combinaison des deux processus est également envisageable.

3. Séborrhée du bord libre de l'oreille

(17)(21)(23)(55)

Définition : il s'agit d'un **trouble local de la cornéogenèse** cantonné aux **pavillons auriculaires** rapporté chez les **Teckels** et les **chiens à oreilles tombantes**.

Clinique : on observe des **manchons pilaires**, des **dépôts adhérents de kératine sur les bords latéraux et médiaux des deux pavillons auriculaires**. La couleur des amas de kératine est variable allant du jaune au marron, ils peuvent être gras ou secs. Des brins de kératine folliculaire prennent au piège les poils. L'**alopécie** est **partielle** et la kératine recouvre les poils résiduels. Souvent les animaux ont une odeur rance. Cette affection n'est pas prurigineuse sauf en cas de surinfections.



Figure 7 : alopécie partielle, amas de kératine. (Crédit photo MC Cadiergues)

Biopsies : il faut préserver les **amas de kératine** lors du prélèvement, celui-ci peut se faire au scalpel ou aux ciseaux.

Examen histopathologique : il montre une **hyperkératose orthokératosique intense, épidermique et folliculaire**. La kératine distend les ostia folliculaires et peut donner à la surface épidermique un aspect pseudopapillomateux. La **parakératose** est **inconstante**. On

observe une **acanthose** légère à modérée. L'inflammation périvasculaire à interstitielle mixte du derme est inconstante.

4. Dermatites lichénoïdes

a. Dermatite lichénoïde psoriasiforme du Springer Spaniel

(16)(17)(22)(23)(42)(55)(69)

Définition : c'est une dermatose rare décrite chez les jeunes chiens de race Springer Spaniel de **4 à 18 mois** dont l'origine génétique est suspectée.

Clinique : les signes cutanés regroupent des **papules érythémato-croûteuses, graisseuses, coalescentes** jusqu'à former des **plaques qui se pigmentent secondairement**. Les lésions sont **multicentriques** présentes sur le bord médial du **pavillon auriculaire, conduit auditif externe, prépuce, face ventrale de l'abdomen**. Le prurit est absent.

Biopsies : on choisira de préférence une **zone peu croûteuse**.

Examen histopathologique : il montre une **dermatite superficielle périvasculaire à interstitielle, lichénoïde, d'interface**, une **acanthose irrégulière importante**, avec de fortes projections dans le derme. L'hyperkératose est légère à modérée, avec des **foyers de parakératose organisés en monticules renfermant des agrégats de neutrophiles dégénérés**. On observe la **présence de pustules rondes intra épidermiques** contenant des polynucléaires éosinophiles et/ou des neutrophiles. Les pustules évoluent en **croûtes parakératosiques** bien délimitées en forme de dôme, semblables aux micros abcès de Munro décrits dans le psoriasis humain. Plus rarement, on peut observer de la nécrose individuelle de kératinocytes basaux à type de dégénérescence hydropique. L'inflammation du derme est de type lichénoïde.

Diagnostic différentiel histopathologique : il doit se faire avec la kératose lichénoïde.

Physiopathologie : l'étiologie de cette dermatose est encore un mystère, cependant une origine/composante bactérienne est suspectée en raison de l'efficacité d'un traitement antibiotique au long cours dans la plupart des cas.

b. Dermatite lichénoïde idiopathique

(17)(22)(23)(55)(69)

Définition : c'est une dermatose rare décrite principalement chez le **Dobermann**, qui serait due à une **stimulation immunologique du kératinocyte**.

Clinique : elle révèle des **papules** et des **plaques érythémateuses** puis **squameuses** sur le **ventre, la face, le thorax et la face interne du pavillon auriculaire**. Ensuite ces lésions se recouvrent de **squames compactes** et progressent sur tout le corps. Les lésions régressent spontanément en quelques mois.

Examen histopathologique : il montre une **dermatite lichénoïde d'interface lymphoplasmocytaire**, une **hyperkératose orthokératosique ou parakératosique diffuse et marquée**.

c. Kératose lichénoïde

(55)(69)

Clinique : elle consiste en des **plaques squamo-croûteuses voire papillomateuses** généralement **isolées, bien circonscrites**, d'origine inconnue localisées à l'**aine** et aux **pavillons auriculaires** principalement. Elle concerne les chiens adultes sans prédisposition de race ni de sexe.

Biopsies : elles doivent concerner des **plaques non modifiées** par des érosions, des ulcérations ou des croûtes.

Examen histopathologique : on observe une **hyperplasie psoriasiforme** avec **hyperkératose diffuse** et **parakératose multifocale** pouvant être **très importante**. Les croûtes sont sérocellulaires. On note une inflammation lichénoïde du derme avec lymphocytes, macrophages et cellules plasmatiques.

La clinique et l'histopathologie des dermatoses lichénoïdes se ressemblent très fortement, on prêtera une attention particulière à l'épidémiologie et au caractère isolé ou multiple des lésions.

Diagnostic différentiel histopathologique : il doit en outre des trois dermatites lichénoïdes, inclure la **kératose actinique**.

	Dermatose lichénoïde idiopathique	Dermatose lichénoïde psoriasiforme	Kératose lichénoïde
Races concernées	Dobermann et autres races	Springer spaniel Setter Irlandais	Toutes
Nombre de lésion(s)	Multiple	Multiple	1 seule le plus souvent
Répartition des lésions	Symétriques, pas de localisation préférentielle	Symétriques, face interne des pavillons, ventre, prépuce, région périanale, contour des yeux	Face interne des pavillons
Aspect macroscopique	Papules et plaques érythémato-squameuses, hyperkératose marquée, alopecie	Papules et plaques érythémato-squameuses bien circonscrites, hyperkératose	Plaques hyperkératosiques à papillomateuses, hyperpigmentation insconstante
Histopathologie	Dermatite lichénoïde d'interface, hyperkératose orthokératosique avec parakératose focale	Dermatite lichénoïde d'interface, micro abcès épidermique éosinophiliques et neutrophiliques, squamo-croûtes parakératosiques	Dermatite lichénoïde d'interface, hyperplasie marquée orthokératosique, parakératose focale
Evolution	Régression spontanée lente jusqu'à 2 ans	Amélioration puis aggravation sur plusieurs années, répond mal aux traitements	Pas de récurrence après exérèse chirurgicale

Tableau 4 : Comparaison des dermatoses lichénoïdes, d'après Yager (69)

5. Dermatose lupoïde héréditaire du Pointer

(17)(55)

Définition : c'est une dermatose rare d'origine probablement héréditaire se déclarant entre **5 et 7 mois**.

Clinique : elle se caractérise par la présence de **squames plus ou moins de croûtes** sur la face et le pavillon des oreilles chez le jeune puis tend à s'étendre. La peau est épaissie. Des amas de kératine surmontent les follicules pileux. Des signes généraux d'**hyperthermie** et d'**adénomégalie** sont possibles. Le prurit et la douleur sont variables.

Biopsies : il faut prélever plusieurs lésions à différents stades.

Examen histopathologique : il montre une **acanthose** modérée à marquée, une **hyperkératose orthokératosique et parakératosique multifocale**, de la **dégénérescence hydropique des cellules basales**, ainsi que l'apoptose isolée extensive de kératinocytes dans toute la couche épineuse. Il peut y avoir de la spongiose avec exocytose de neutrophiles et de lymphocytes. Le **follicule pileux** est également **atteint**.

Diagnostic différentiel histopathologique : il inclut le **lupus érythémateux**, le **lupus discoïde**, la **dermatomyosite familiale** et l'**érythème** multiforme. En ce qui concerne la dermatose lupoïde, la recherche d'anticorps anti-nucléaires s'avère négative.

6. Hyperkératose parakératosique de la truffe du Labrador

(15)(17)(22)(23)(52)(53)(55)(56)(69)

Définition : c'est une **généodermatose** à transmission probablement **autosomale récessive** de description récente affectant uniquement la truffe des Labradors et croisés Labradors.

Cette dermatose est due à un trouble de la kératinisation. Des lésions croûteuses de la zone dorsale de la truffe apparaissent entre l'âge de 6 mois et 12 mois. Il n'y a pas de différence liée au sexe ou à la couleur du pelage. Elle atteint des chiens par ailleurs en bonne santé.

Clinique : on observe une **hyperkératose de la truffe** avec présence de **squamo-croûtes brunâtres sèches et rugueuses** sur le *planum nasale* qui se **fissure** progressivement. La truffe peut se **dépigmenter**, les dermatoglyphes peuvent disparaître. Il n'y a pas de prurit ni de douleur rapportés. Ces lésions sont aggravées, la plupart du temps avec l'âge et avec l'humidité, l'exposition solaire ne semble pas avoir d'influence. Selon Pagé and al. (52), dans 60% des cas une infection bactérienne superficielle à coques est associée.



Figure 6 : squamo-croûtes sur le planum nasale avec fissurations et atténuation des dermatoglyphes. (Crédit photo MC Cadiergues)

Examen histopathologique : on a systématiquement une **hyperkératose parakératosique diffuse modérée à marquée** avec au moins 15 couches de cellules parakératosiques. L'**acanthose** est moyenne à modérée, la **spongiose** est marquée allant jusqu'à la formation

de **vacuoles** dans la **couche épineuse** signe de nécrolyse et dans la **couche cornée** (serum lakes). Elles sont en nombre important, de **taille moyenne à grande**. Le contenu hyalin de ces vésicules prend la coloration à l'acide périodique de Schiff. Le derme est le siège d'une **dermatite lymphoplasmocytaire** superficielle et d'une **incontinence pigmentaire**. Au trichrome de Masson on peut voir des zone de **fibrose du derme**.

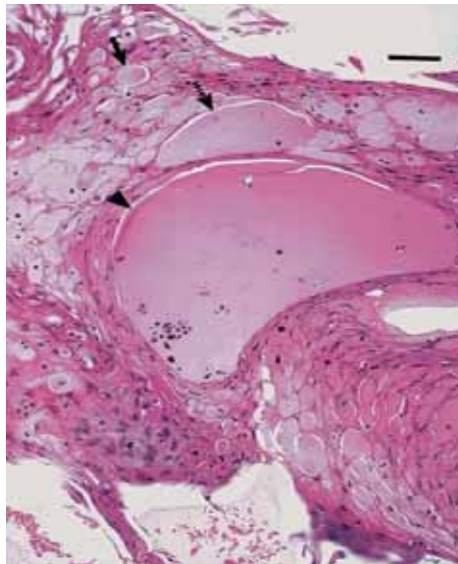


Figure 7 : biopsie de la truffe d'un Labrador atteint d'hyperkératose parakératosique nasale. On voit des vacuoles de petite taille 65µm (flèche du haut), de taille moyenne 160µm (flèche pointillée), et de grande taille 360µm (tête de flèche). (56)

Diagnostic différentiel histopathologique : il inclut une **pyodermite cutanéomuqueuse** (mais pas de parakératose et infiltrat inflammatoire plus marqué lors de pyodermite), la **kératose actinique** (hyperkératose parakératosique, inflammation, fibrose communes mais atypies cellulaires et aggravation au soleil), la **dermatose répondant au zinc**. Les vésicules intracornées ne sont pas pathognomoniques de l'affection car on les retrouve également au niveau de la truffe en cas de lupus cutané, de dermatose répondant au zinc et de pemphigus foliacé.

Physiopathogénie : En microscopie électronique on met en évidence un trouble de la cornéogénèse épidermique avec **rétenction de chromatine, absence de corps lamellaires, présence de vacuoles intracytoplasmiques, cytoplasme fibrillaire, nécrolyse dans les couches basale et épineuse**. Cela pourrait être lié à un trouble primaire de la kératinisation avec une réaction inflammatoire secondaire ou bien une inflammation primaire ayant pour conséquence un trouble de la maturation kératinocytaire comme le suggère Pagé et al (52).

Il émet les hypothèses suivantes : un mécanisme immunitaire primaire pourrait être à l'origine de la destruction des kératinocytes via une réaction lymphocytaire de type cytotoxique vers l'épiderme avec une prédisposition raciale et familiale, ou bien une réaction immunitaire de type cytotoxique vers l'épiderme secondaire serait associée à une altération du processus de cornéogenèse primaire d'origine génétique.

7. Hyperkératose naso-plantaire

(17)(22)(23)(55)

Définition : c'est une **anomalie de la cornéogenèse** d'origine **génétique** affectant la **truffe** et les **coussinets** décrite chez le Terrier du Tibet et le Dogue de Bordeaux.

Clinique : les signes cliniques apparaissent vers l'âge de 6 mois. La **truffe** est considérablement **épaissie** et **dure**. Les **coussinets** sont **épaissis** et **fissurés**. Avec l'âge la clinique tend à s'améliorer.



Figure 8 : hyperkératose des coussinets et nombreuses fissurations. (Crédit Photo MC Cadiergues)

Examen histopathologique : il montre une **hyperkératose orthokératosique très intense, irrégulière**, non inflammatoire, de l'acanthose et de la papillomatose. La fissuration des couches orthokératosique conduit **secondairement** à la présence de **croûtes parakératosiques sérocellulaires neutrophiliques**. Les croûtes et la parakératose peuvent devenir diffuses et de forte intensité.

Diagnostic différentiel histopathologique : il doit inclure la **dermatose répondant au zinc** et l'**hyperkératose nasale du Labrador Retriever**.

B. Parakératose folliculaire

1. Parakératose folliculaire congénitale du Rottweiler

(17)(22)(23)(36)(55)(56)

Définition : C'est un syndrome **héréditaire** de transmission liée au sexe (**suspicion liée au chromosome X** car seules les femelles sont atteintes), associant des anomalies congénitales multiples et un trouble congénital de la cornéogenèse infundibulaire décrit chez 4 chiots et 1 adulte **Rottweiler** et 1 chiot de race Husky. Il se rapproche du CHILD (Congenital Hemidysplasia Ichtyosiform erythroderma Limb Defects) de l'Homme.

Clinique : sur le plan dermatologique, on observe un état **kératoséborrhéique généralisé** dès la naissance et qui va en s'aggravant. Les lésions se localisent sur les **zones poilues uniquement** et suivent les **lignes de Blaschko** en V sur la colonne vertébrale, en S sur l'abdomen et axiale sur les membres. Le prurit est rare, généralement lié aux surinfections. Les lésions se caractérisent par des plaques **squameuses épaisses et verruqueuses plus ou moins pigmentées**.



Figure 9 : photographie d'un thorax de Rottweiler atteint de parakératose folliculaire congénitale. On note des plaques hyperkératosiques linéaires, multifocales, parfois papillomateuses. Les poils ont été tondu pour une meilleure visualisation. (54)

Examen histopathologique : on observe en surface une **hyperkératose orthokératosique en mailles de filet**. L'**épithélium infundibulaire** est **hyperplasié, intensément parakératosique**, le **canal pileux** est dilaté et rempli d'un **contenu dense lamellaire parakératosique**. L'**acanthose** est **importante** tant au niveau épidermique que folliculaire. On note la présence de nombreuses **vacuoles de contenu lipidique de taille supérieure à 5 µm** dans les débris

parakératosiques. Les kératinocytes de la couche épineuse sont régulièrement vacuolisés. Le derme est le siège d'une dermatite périvasculaire modérée.

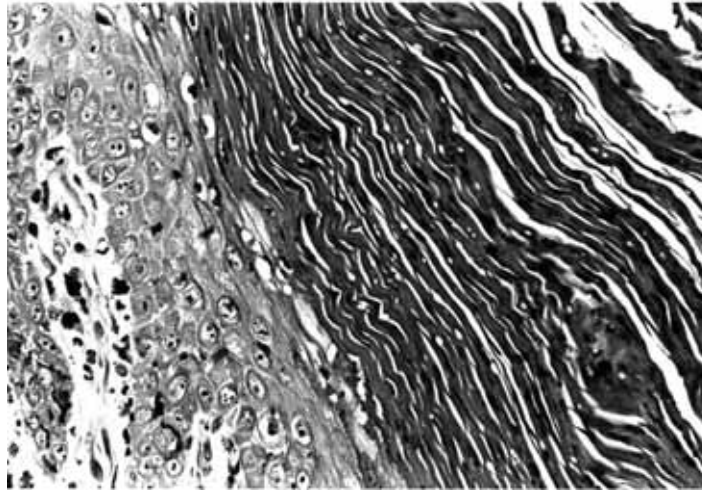


Figure 10 : biopsie de peau d'un Rottweiler atteint de parakératose folliculaire congénitale. Des vacuoles sont présentes au sein du *stratum corneum*, et au sein des cellules de la couche granuleuse et supra-épineuse. L'épiderme est hyperplasique et intensément parakératosique. (hémalun-éosine x400) (54)

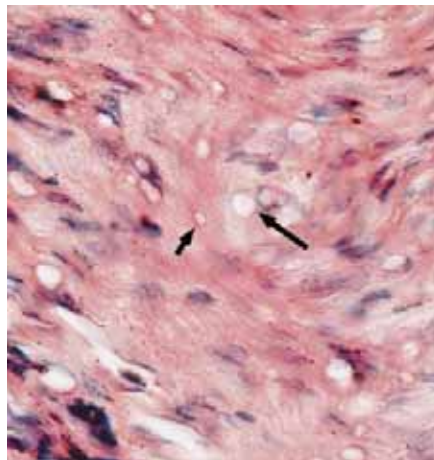


Figure 11 : biopsie cutanée de la partie latérale du thorax d'un chien atteint de parakératose folliculaire congénitale. Des vacuoles de taille variable en nombre important sont présentes au sein des couches parakératosiques. (56)

Les signes non dermatologiques rencontrés sont variés : brachygnathie, hernie ombilicale, microphthalmie, persistance de la membrane pupillaire, dacryocystite, kératoconjonctivite sèche, scoliose.

Diagnostic différentiel histologique : il doit inclure les **dermatoses améliorées par le zinc** et le **syndrome hépato-cutané**.

II. Parakératose secondaire

A. D'origine parasitaire

1. Gale sarcoptique

(17)(23)(39)(55)(69)

Définition : la gale sarcoptique est une affection cutanée **contagieuse, prurigineuse**, causée par un acarien térébrant, *Sarcoptes scabiei* var. *canis*. Elle est spécifique d'hôte mais quelques cas sont décrits chez le chat.

Clinique : on observe des **papules érythémateuses** puis **squameuses et croûteuses** au niveau de **zones peu velues** comme les pavillons auriculaires, les coudes. L'alopecie est la conséquence des excoriations, l'affection étant extrêmement prurigineuse chez le chien.

Biopsies : il convient de biopsier des papules érythémateuses de zones dépilées, des croûtes, et d'**éviter les lésions excoriées** et les pustules signes de la pyodermite secondaire. Ne pas prélever les pavillons auriculaires sauf s'il s'agit de la seule zone lésée afin de préserver le cartilage. Néanmoins, la probabilité de retrouver des parasites dans les pièces biopsiées est infime, la méthode diagnostique de choix étant donné la difficulté de la mise en évidence du parasite par examen microscopique de raclages cutanés reste l'épreuve thérapeutique associée au raclage cutané.

Examen histopathologique : il montre une **acanthose** modérée à intense, une **spongiose** variable, et une **hyperkératose** avec des **foyers de parakératose**. Parfois une parakératose **diffuse** légère à modérée est observée. Les **croûtes** sérocellulaires parakératosiques sont **multifocales**. Les lésions du derme ressemblent fortement à celles de la dermatite allergique aux piques de puces : éosinophiles et mastocytes se côtoient dans un infiltrat léger à modéré, superficiel périvasculaire de lymphocytes et macrophages.

Diagnostic différentiel histopathologique : quand la parakératose est diffuse il faut faire le diagnostic différentiel avec la dermatose répondant au zinc, la dermatite allergique.

2. Gale notoédrique du chat

(17)(55)(69)

Définition : c'est une affection cutanée très contagieuse, associée à un **prurit intense** causée par un acarien térébrant *Notoedres cati*. Elle est en général assez spécifique du chat mais possible chez le chien. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité complexe.

Clinique : on observe une poussée de papules érythémateuses évoluant rapidement vers des **croûtes épaisses** et adhérentes jaunes à grises. Des excoriations, de l'alopecie, et de la lichénification surviennent avec la chronicité. Les bords des pavillons auriculaires sont généralement les premiers atteints puis l'extension se fait en direction de la face et du cou. Sans traitement tout le corps peut être atteint.

Biopsie : il convient de biopsier les lésions croûteuses qui pourraient abriter des parasites et d'éviter les zones d'excoriations. Comme pour la gale sarcoptique, la méthode diagnostique de choix n'est pas la biopsie mais le raclage cutané.

Examen histopathologique : il montre une **hyperkératose ortho- et parakératosique** surmontant une **acanthose** modérée. Des squamocroûtes parakératosiques sont disposées en amas. La spongiose est légère. Les parasites sont plus faciles à trouver que pour la gale du chien. Ils sont plus petits que les sarcoptes. L'inflammation du derme est superficielle périvasculaire à diffuse, composée d'éosinophiles, de macrophages, de mastocytes, de neutrophiles et de lymphocytes. L'œdème du derme est léger. C'est une inflammation non spécifique du derme, comme dans toutes les affections allergiques du chat.

Diagnostic différentiel histopathologique : il est **impossible de faire la différence** avec la **dermatite miliaire** ou la **dermatite allergique** chez le chat. La pierre angulaire repose donc sur la **mise en évidence de parasites**.

3. Dermatite à *Malassezia*

(10)(17)(23)(46)(55)(56)(69)

Définition : les dermatites à *Malassezia spp* constituent un groupe d'affections cutanées et auriculaires dues à l'action de levures lipophiles appartenant au genre *Malassezia spp*. *Malassezia spp* est un germe commensal ubiquiste appartenant à la flore fongique de l'animal sain. La dermatite à *Malassezia* est le plus souvent secondaire à une affection dermatologique sous-jacente.

Clinique : on observe une **dermatite séborrhéique érythémateuse peu exfoliante** généralisée. Les lésions se localisent au niveau de la poitrine, de la région axillaire, de l'aîne, des extrémités, des conduits auditifs externes, de la face et des plis. Les prédispositions raciales sont nombreuses. Le **prurit** est **constant** mais d'intensité variable, probablement lié au développement d'une réaction d'**hypersensibilité** aux antigènes **fongiques**. Ces animaux dégagent une **odeur rance** très importante.

La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques

L'identification de levures du genre *Malassezia* par **cytologie cutanée** est la meilleure méthode diagnostique pour cette affection.

Biopsies : il convient de prélever une plaque érythémateuse avec squamosis et croûtes car ces lésions sont plus susceptibles d'abriter des levures.

Examen histopathologique : il révèle une **hyperkératose orthokératosique** avec des **amas de parakératose épidermique** et **folliculaire**. On note des croûtes parakératosiques, une **dermatite superficielle périvasculaire à interstitielle** avec une acanthose irrégulière, de la **spongieuse diffuse** avec **exocytose lymphocytaire** diffuse de l'**épiderme** et de l'**infundibulum** des **follicules pileux**. Parfois on rencontre des **microabcès éosinophiliques** épidermiques. Les *Malassezia* sont visibles dans les croûtes ou la kératine dans 70% des cas à l'histologie et la parakératose associée semble plus intense.

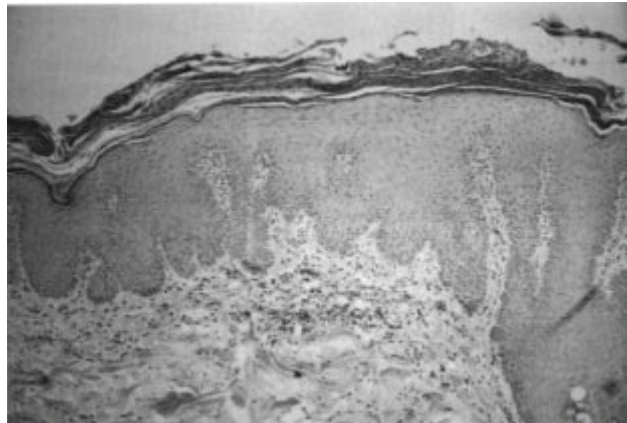


Figure 12 : parakératose diffuse, hyperplasie épidermique irrégulière, spongieuse diffuse, exocytose de lymphocytes et infiltration interstitielle superficielle de lymphocytes, histiocytes et cellules plasmiques (hemalun, éosine, x16) (46)

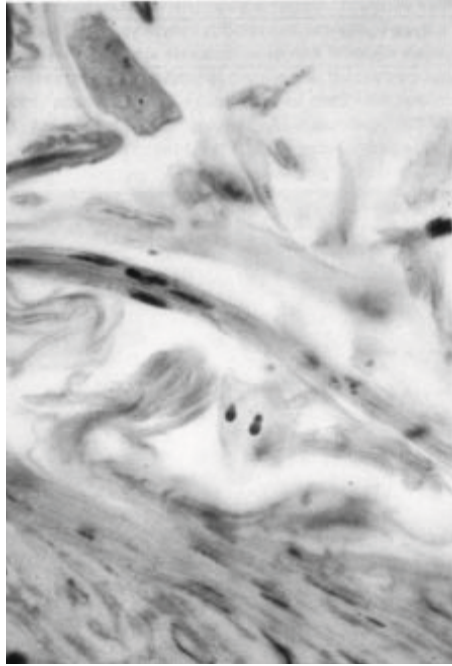


Figure 13 : *Malassezia* au sein des couches parakératosiques (46)

Diagnostic différentiel histopathologique : il doit inclure la **séborrhée primaire idiopathique**, les **réactions allergiques**, la **gale**, **dermatoses lichénoïdes**.

Physiopathologie : on suspecte une réponse de l'hôte à médiation cellulaire. Les lymphocytes T recrutés synthétisent des lymphokines qui stimulent la multiplication des cellules basales de l'épiderme ; les levures sont alors éliminées de la surface cutanée dans les squames. Il a été noté que plus le nombre de levures est important, plus l'hyperkératose est importante.

4. Candidose mucocutanée

(17)

Définition : la candidose mucocutanée est une **dermatomycose** cosmopolite rare due au **développement**, à la **multiplication** et à l'**action pathogène** de levures du genre **Candida**. Ce sont des pathogènes opportunistes secondaires à une affection débilitante sous jacente.

Clinique : on observe des **ulcères**, des **croûtes** avec **exsudations malodorantes** au niveau des muqueuses buccales, des **jonctions cutanéomuqueuses** et des **zones de macération**, associés à un **magma blanchâtre**. Les surinfections secondaires sont fréquentes. Le **prurit** est souvent **violent**.

L'examen cytologique direct des sécrétions montre une inflammation neutrophilique et la présence de levures rondes ou ovale de 2 à 6 µm de diamètre en grande quantité et de blastoconidies.

Biopsies : il convient de prélever des **croûtes entières non détachées**.

Examen histopathologique : on observe des **croûtes sérocellulaires parakératosiques**, des **pustules épidermiques neutrophiliques**, de la **spongiose marquée**, la présence de **levures** dans les **amas de kératine** ainsi que dans la **partie infundibulaire des follicules pileux**. Une coloration à l'acide périodique de Schiff ou de Gomori-Grocott permet de visualiser du pseudomycélium dans la couche cornée. Une inflammation périvasculaire du derme superficiel est associée.

Diagnostic différentiel histopathologique : il inclut le syndrome hépato-cutané où la candidose est généralement secondaire.

Physiopathologie : les levures produisent des **kératinases** qui dégradent le *stratum corneum* et des **phospholipases** pour traverser les membranes cellulaires.

B. D'origine immunologique

1. Dermatitis allergiques

a. DAPP, dermatite atopique, hypersensibilité alimentaire

(23)(25)(43)(69)

Clinique : ce sont des **affections cutanées chroniques** dont la présentation clinique est similaire avec de l'**érythème**, des **papules**, des **pustules**. Le **prurit** est très **important** entraînant des lésions d'excoriations.

Examen histopathologique : il est celui d'une dermatite chronique hyperplasique causée par une allergie. On observe des croûtes sérocellulaires, de l'acanthose irrégulière, de la spongiose plus ou moins importante, et une **hyperkératose pouvant être parakératosique**. Il y a présence d'éosinophiles qui sont absents en cas de dermatite atopique non compliquée. L'allergie alimentaire n'est pas différenciable de la dermatite allergique aux piqûres de puces.

b. Dermatite allergique de contact

(17)(60)(62)(69)

Définition : c'est une pathologie peu commune chez le chien et le chat, causée par une réaction **d'hypersensibilité de type IV ou retardée** associée chez les chiens atopiques à une hypersensibilité de type I. Cela se produit chez les animaux préalablement sensibilisés et est déclenché par une quantité minime de substance allergisante.

Clinique : on observe des lésions d'**érythème**, de **papules**, de **vésicules**, d'**exsudation** pouvant aboutir rapidement à des **croûtes**. En cas d'exposition chronique à l'allergène, on observe de la **lichénification**, de l'**hyperpigmentation**, des plages d'**alopécie**, et des lésions extensives. Les lésions apparaissent dans les **régions peu velues** car les poils sont protecteurs. Les sites préférentiels sont la **face palmaire des coussinets**, **le museau**, **les oreilles**, **la région axillaire**, **l'aîne**, **les parties génitales**, **le périnée**. Le prurit est présent mais variable en intensité. Les **surinfections bactériennes** ou à *Malassezia*, ainsi qu'un syndrome kératoséborrhéique ou une combinaison de ces maladies peuvent venir compliquer le diagnostic. Le diagnostic définitif est établi grâce à l'anamnèse, la clinique et des tests de provocation pour lesquels il faudra commencer par une éviction.

Examen histopathologique : il montre une **dermatite superficielle périvasculaire** avec infiltration de cellules mononuclées ou de neutrophiles. En général, la biopsie est non diagnostique, non spécifique, avec de l'**hyperplasie** et de la **spongiose**. Dans l'étude de Thomsen et Thomsen (60), une légère **hyperkératose parakératosique** focale est présente dans la plupart de ses 14 prélèvements mais la spongiose est très rare. 50% des prélèvements présentent une **nécrose épidermique**.

Diagnostic différentiel histopathologique : dermatite de contact par irritation, dermatite allergique.

2. Otite proliférative nécrosante du chat

(17)(45)

Définition : c'est une affection rare de description récente, concernant les chats de moins d'un an, d'origine inconnue ; néanmoins une **étiologie immunologique** est suspectée.

Clinique : les lésions consistent en des **plaques érythémateuses** bien délimitées avec des débris adhérents de kératine sur le **bord médial du pavillon auriculaire** jusqu'à l'entrée du conduit auditif externe. Les lésions deviennent rapidement coalescentes et s'ulcèrent causant un inconfort pour l'animal mais peu de prurit. Leur régression est spontanée avant l'âge de deux ans.



Figure 14 : lésions croûteuses de la face interne du pavillon auriculaire chez un chat atteint d'otite proliférative nécrosante. (Crédit photo MC Cadiergues)

Biopsies : il faut prélever les plaques érythémateuses en préservant les croûtes.

Examen histopathologique : il montre une **parakératose marquée** mélangée avec des croûtes neutrophiliques. Des kératinocytes en voie de **dégénérescence hydropique** sont présents dans les zones d'hyperplasie épidermique et dans les follicules pileux.

C. D'origine métabolique

1. Syndrome hépato-cutané

(17)(18)(23)(27)(29)(49)(55)(56)(69)

Synonymes : dermatite nécrolytique superficielle canine = dermatopathie diabétique = érythème nécrolytique migrant parmi les dénominations les plus fréquentes.

Définition : c'est une **dermatose rare, ulcéro-croûteuse des jonctions cutané-muqueuses** et des **points de pression associée à une affection hépatique voire pancréatique chronique**.

Les signes cutanés précèdent souvent les signes généraux tardifs qui sont variables selon l'affection chronique sous-jacente. Cette affection est également décrite chez l'Homme.

Clinique : on observe des lésions dermatologiques caractéristiques **érythémato-ulcéro-croûteuses des extrémités** surtout des **coussinets** qui se **fissent**, des **zones cutané-muqueuse péri-orificelles**, des **points de pression** et des **plis**. Les croûtes sont épaisses et adhérentes surtout sous les coussinets. Les **surinfections** bactériennes et fongiques sont

fréquentes. Le **prurit** et la **douleur** sont **importants**. Cette affection se rencontre surtout chez les chiens âgés, plutôt les femelles que les mâles, sans prédisposition raciale.



Figure 15 : lésions érythémato-squamo-croûteuses du pourtour de la bouche et des yeux (Crédit photo MC Cadiergues)

Biopsies : elles doivent concerner des plaques érythémateuses et des croûtes intactes.

Examen histopathologique : il est **pathognomonique** ; à faible grossissement on observe un **empilement rose/blanc/bleu**. La **parakératose** est **intense**. Les **croûtes parakératosiques** constituent le sommet de la couche éosinophile (rose). L'**œdème intra- et interkératinocytaire** et la **nécrose des kératinocytes** forment la couche centrale pâle (blanc). La couche profonde basophile (bleu) correspond à l'**hyperplasie des cellules basales** et à l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique. On peut observer des vacuoles intracornées de petite taille. Le derme superficiel est infiltré par des cellules mononuclées. Parfois on peut voir des **pustules superficielles** résultats de la vacuolisation des kératinocytes. La parakératose atteint également les **follicules pileux**. Des bactéries, levures et/ou champignons peuvent être visibles en surface en cas de surinfections.

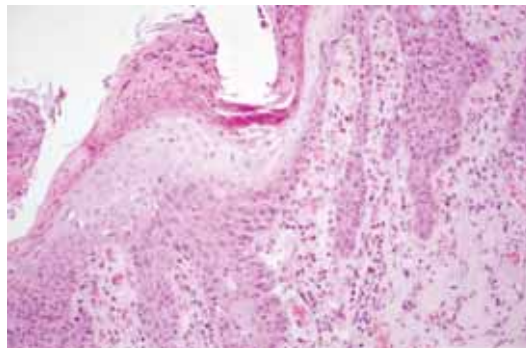


Figure 16 : coupe histologique caractéristique du syndrome hépato-cutané avec empilement rose (parakératose superficielle) / blanc (œdème de la couche épineuse) / bleu (hyperplasie de la couche basale de l'épiderme (hémalum-éosine x100)). (Crédit photo MC Cadiergues)

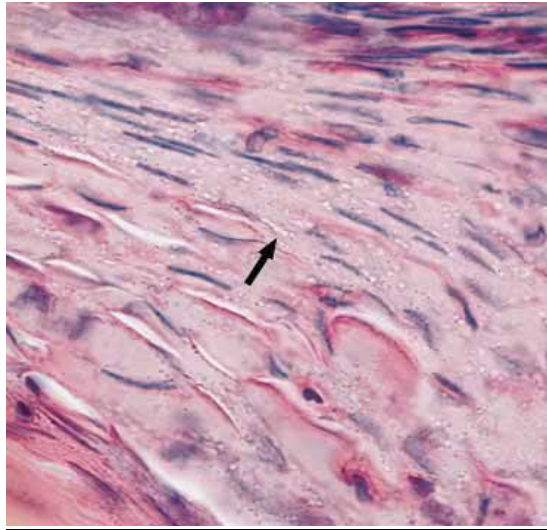


Figure 17 : biopsie cutanée d'un coude de chien atteint de syndrome hépato-cutané. On note les nombreuses vacuoles de petite taille au sein des couches parakératosiques. (hémalun-éosine x900) (56)

Diagnostic différentiel histologique : il inclut la **dermatose répondant au zinc**, l'hypersensibilité **alimentaire**, la **generic dog food dermatosis**, la **candidose mucocutanée** (en général nécrose superficielle).

Physiopathologie : chez l'Homme, elle serait liée à l'hypoaminoacidémie liée à l'affection hépatique. L'hypoaminoacidémie serait à l'origine d'une carence en protéines épidermiques impliquant la lyse des kératinocytes, un trouble métabolique du zinc et des acides gras essentiels.

2. Alopecie paranéoplasique du chat

(17)(40)(55)

Définition : l'alopecie paranéoplasique chez le chat est décrite chez l'**animal âgé** dans le cadre de **syndromes paranéoplasiques** de carcinomes pancréatique, cholangiocellulaire ou hépatocellulaire.

Clinique : elle se caractérise par une **alopecie symétrique**, d'apparition rapide et **non prurigineuse** principalement en **face ventrale du thorax et de l'abdomen**, des **membres pelviens** et de la **zone périnéale**. Les poils s'épilent facilement, la peau est fine et brillante. Les signes généraux sont ceux que l'on peut retrouver lors de syndromes paranéoplasiques à savoir léthargie, dysorexie, et perte de poids.

Examen histopathologique : il montre que l'**alopécie est présente seule** sans excoriation de l'épiderme. Les **follicules** sont en phase **télogène, miniaturisés**, avec une atrophie marquée. L'épiderme est hyperkératosique, le **stratum corneum est parakératosique, de manière focale ou diffuse, ou absent**. Dans le cas particulier du **carcinome hépatocellulaire**, l'épiderme présente une **acanthose** modérée avec une **parakératose multifocale à diffuse**. La peau est partiellement érodée et ulcérée, et présente une dermatite interstitielle caractérisée par une infiltration mixte neutrophilique et lymphocytaire ainsi que de cellules plasmiques. Les follicules pileux sont toujours présents mais dépourvus de poil. L'atrophie majeure des unités folliculaires conduit à la miniaturisation des bulbes en phase télogène sans répercussion apparente sur les glandes sébacées et sudoripares.

Physiopathologie : le mécanisme sous-jacent reste inconnu mais les lésions cutanées rentrent dans l'ordre après exérèse chirurgicale de la tumeur quand cela est possible.

D. D'origine psychogénique : dermatite de léchage

(17)(23)(69)

Définition : c'est une affection cutanée pouvant être d'origine psychogénique, mais aussi traumatique ou allergique, entraînant généralement une lésion unique latéralisée localisée sur un membre.

Clinique : macroscopiquement on observe une plaque bien circonscrite, dépilée, entourée d'un halo hyperpigmenté, plus ou moins ulcérée des extrémités podales. Les surinfections sont fréquentes.

Biopsie : elle se réalise au niveau des zones non ulcérées. Il faut aller en profondeur pour recueillir du derme tout en préservant les tendons et les vaisseaux sanguins.

Examen histopathologique : il montre une **acanthose irrégulière marquée à grave** de l'épiderme et de la **gaine épithéliale externe des follicules pileux**, une **hyperkératose compacte** avec de la **parakératose multifocale** ainsi que des petites **croûtes sérocellulaires neutrophiliques**.

Les lésions sont non spécifiques, identiques à n'importe quel **traumatisme cutané persistant**.

E. D'origine toxique

1. Thallotoxicose

(17)(55)(64)(69)

Définition : les cas où des lésions dermatologiques s'observent se retrouvent chez des animaux survivant à une **intoxication aigüe**, ou bien chez des animaux exposés à de **faibles doses sur une longue durée**. Malgré l'interdiction du thallium en tant que rodenticide, des intoxications se rencontrent encore, principalement en Amérique du nord.

Clinique : les lésions dermatologiques se présentent sous forme d'**érythème** et d'**alopécie** au niveau des **points de pression** pouvant évoluer en **ulcérations**.

Examen histopathologique : il montre une **obstruction des follicules pileux** et de la **parakératose**. La surface de l'épiderme montre une **hyperkératose parakératosique massive** avec dégénérescence hydropique des kératinocytes. De nombreux **microabcès spongieux** sont présents dans les couches superficielles de l'épiderme et dans la gaine épithéliale externe des follicules pileux. Le derme superficiel est œdémateux.

Physiopathologie : le thallium exerce un **effet toxique** sur la **kératinogénèse**.

2. Dermatite de contact par irritation

(17)(55)(62)(69)

Définition : c'est une inflammation cutanée rare décrite chez le chien et le chat causée par une substance exerçant une **action toxique locale** pour la peau.

Clinique : les lésions débutent par de l'érythème et des papules puis évoluent en pustules, squames et croûtes. L'exposition chronique à la substance irritante conduit à de la **lichénification**, de l'**hyperpigmentation**, de l'**alopécie** le tout prenant de l'ampleur. Les zones glabres sont touchées en priorité. Le prurit est variable.

Biopsie : il faut prélever les lésions les plus récentes comme les papules érythémateuses.

Examen histopathologique : dans les cas d'exposition aigüe on peut observer de la **spongiose** et des **vésicules neutrophiliques** allant jusqu'à la **nécrose épidermique**. En exposition chronique, les traumatismes auto-induits sont à l'origine de l'histopathologie observée. De la **parakératose diffuse**, surtout sur les **zones glabres** est évocateur d'une réaction d'irritation. L'acanthose est variable, on peut avoir une infiltration séreuse neutrophilique conduisant à des croûtes. Au niveau de la peau glabre, les ulcérations peuvent être graves.

Diagnostic différentiel histopathologique : dermatite allergique de contact, dermatite allergique, dermatose inflammatoire chronique.

Physiopathologie : les mécanismes immunologiques ne sont pas impliqués, la substance en cause est responsable d'une toxicité envers les kératinocytes seulement.

F. D'origine traumatique : callosités des points de pression

(17)(55)

Définition : dermatose rencontrée principalement chez les **chiens lourds**, de grand format ou présentant des problèmes orthopédiques.

Clinique : la lésion caractéristique est une **plaque épaissie**, souvent **lichénifiée**, circulaire ou ovoïde localisée **en regard des saillies osseuses des points de pression**. Les infections secondaires sont fréquentes.

Examen histopathologique : il montre une **hyperplasie épidermique** avec une **acanthose** modérée à grave. L'hyperkératose est variable pouvant être parakératosique. Les follicules pileux sont kystiques, leur lumière est comblée de kératine et de fragments de poils. La rupture des kystes conduit à des lésions de furonculose.

Physiopathologie : l'ischémie et l'inflammation causées par l'appui de l'animal sur les points de pression sont responsables de la callosité.

G. Kératose actinique

(17)(55)(69)

Définition : c'est une dermatose caractérisée par des **lésions pré-néoplasiques** induites par le soleil décrites chez le chien et le chat.

Clinique : la présentation clinique est très variable chez le chien. Chez le chat la clinique est plus homogène. On observe des **érosions**, des **ulcères**, de **l'érythème**, des **plaques** légèrement surélevées. Une ulcération grave peut indiquer une évolution carcinomateuse. Les localisations chez le chat sont principalement la **truffe**, les **pavillons auriculaires** et le **chanfrein**.

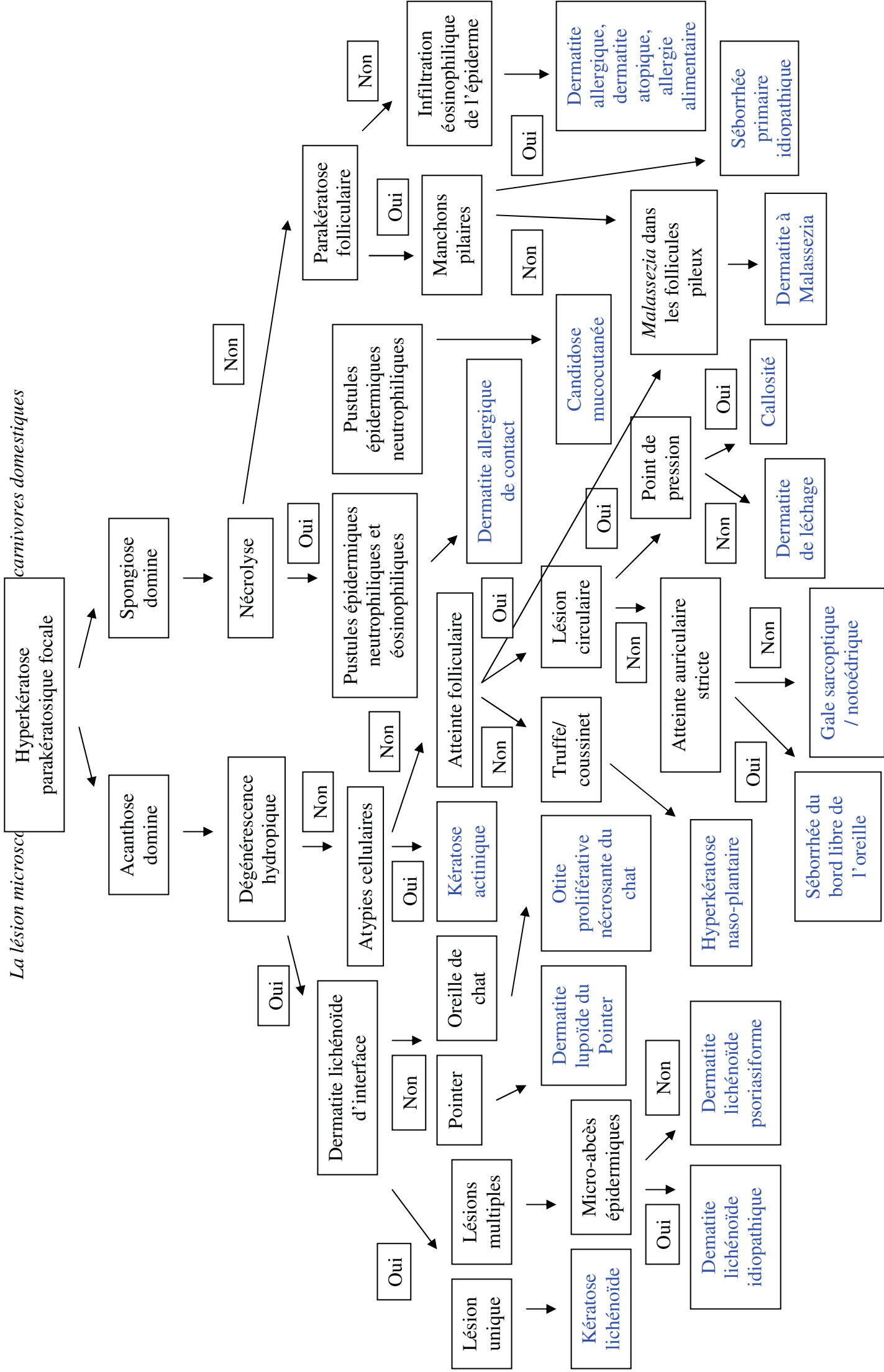
Examen histopathologique : il montre de la **dysplasie épidermique** avec la perte de la stratification de l'épiderme, un **rapport nucléo-cytoplasmique augmenté** particulièrement dans les couches profondes. Les couches basale et épineuse ne sont plus différenciables, il n'y a **plus de processus de maturation ordonné et le processus de différenciation est précoce**, en outre la membrane basale est intacte. La **parakératose** est en **couches**

parallèles et surtout observée chez le chien. Les follicules pileux sont plus souvent atteints chez le chat. Les lésions avancées sont très prolifératives et prennent un aspect papillomateux ; lorsque la membrane basale est infiltrée on parle alors de carcinome cellulaire squameux.

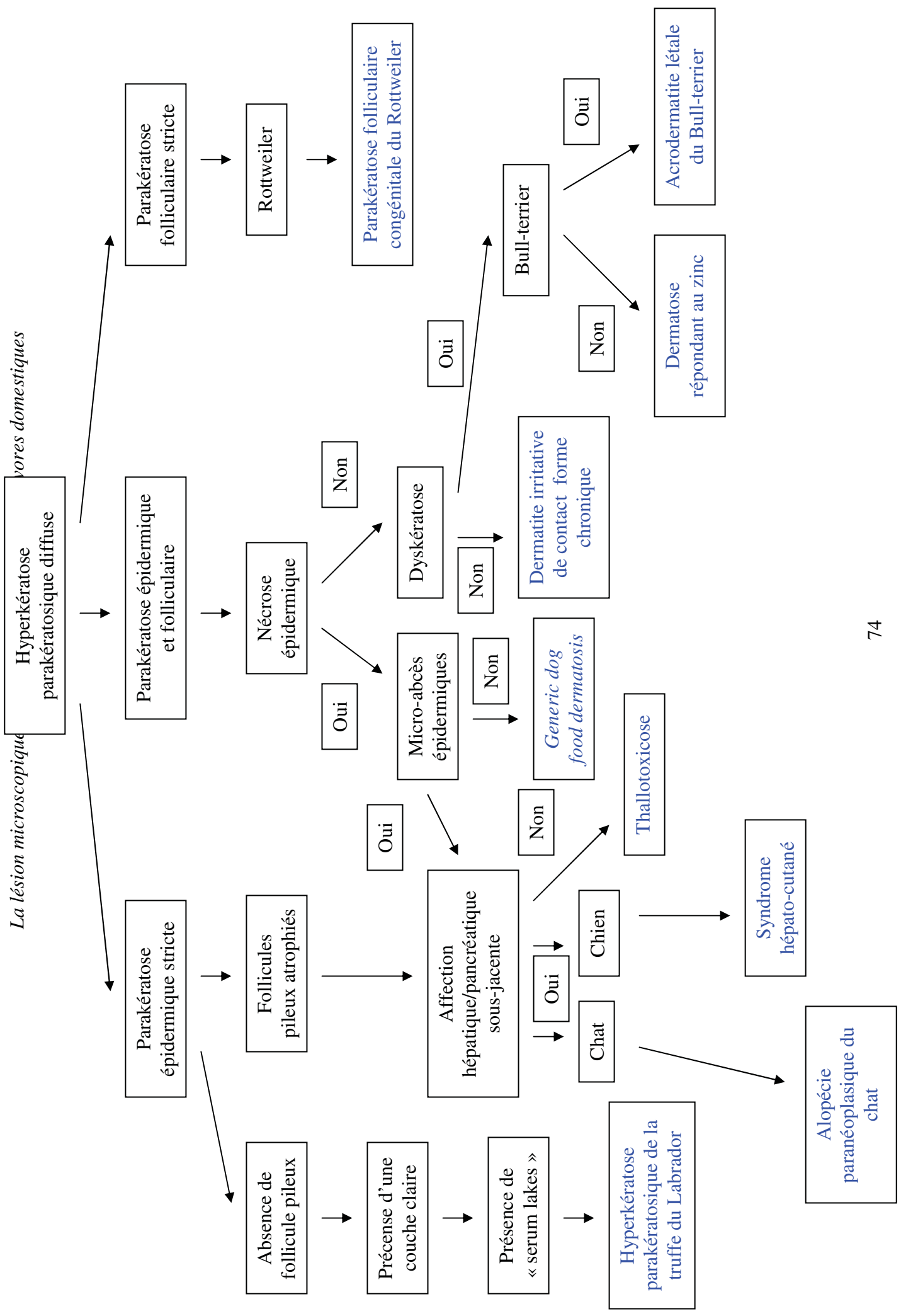
Physiopathologie : les effets du soleil sur la peau sont liés à l'absorption de la lumière par des molécules permettant la conversion de l'énergie lumineuse en énergie chimique. La cascade de réactions qui s'ensuit mène à l'altération voire à la destruction des lipides, protéines et acides nucléiques kératinocytaires. **Les radiations solaires stimulent les mitoses**, on a donc une **hyperplasie de la couche basale**. Si on fait en même temps un test au ruban adhésif on s'aperçoit que les cellules de la couche cornée ont conservé leurs noyaux. Il y a une accélération de la cinétique enzymatique et l'épaississement épidermique est un moyen de protection en complément du système pigmentaire. Le mécanisme pathogénique central est probablement expliqué par une transformation monoclonale maligne de kératinocytes. Les lésions de kératose actinique peuvent progresser chez le chien comme chez le chat en **carcinome squamo-cellulaire** si l'exposition est maintenue.

Troisième partie : valeur diagnostique de la parakératose.

Le but de cette partie est de regrouper des affections cutanées diverses sans lien apparent si ce n'est la parakératose qu'elles partagent. Le premier niveau de dichotomie concerne la répartition de la parakératose, focale ou diffuse, ensuite des critères histologiques se mêlent à la clinique et à l'épidémiologie afin d'aboutir au diagnostic.



La lésion microscopique *vores domestiques*



Conclusion

La parakératose est une lésion histopathologique susceptible d'être fréquemment rencontrée en dermatologie des carnivores domestiques. Elle est le plus souvent non spécifique lorsqu'elle intervient dans le cadre d'affections chroniques sources de prurit et est la conséquence des traumatismes auto-infligés par l'animal. Cette lésion est en outre bien spécifique de quelques affections comme l'hyperkératose parakératosique de la truffe du Labrador, la parakératose folliculaire congénitale du Rottweiler, l'acrodermatite létale du Bull-terrier, le syndrome hépato-cutané, les dermatoses répondant au zinc, la séborrhée primaire idiopathique pour les principales.

La parakératose est corrélée à des tableaux cliniques très variés et comme le montrent les arbres décisionnels de ce travail elle ne peut être interprétée seule. Corrélée à un tableau clinique et aux lésions histopathologiques associées, elle peut mener avec un bon niveau de confiance à un diagnostic.

Les mécanismes de mise en place de la parakératose ne sont pas élucidés à ce jour. De plus, de nombreuses affections évoquées dans ce travail sont de description récente et les données histologiques sont encore peu systématisées. Des études morphométriques des noyaux parakératosiques sont à envisager afin de déterminer l'importance voire l'origine de la parakératose.

Ce travail montre l'importance d'une part de la corrélation entre les examens complémentaires et la clinique de l'animal, d'autre part de la coopération entre histopathologistes et cliniciens pour aboutir à un diagnostic. Le diagnostic est essentiel pour émettre un pronostic, souvent sombre pour l'animal lorsque la parakératose est primaire, et répondre ainsi aux attentes du propriétaire.



Direction de l'Enseignement et de la Pédagogie

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Mlle VIROT Morgane
a été admis(e) sur concours en : 2004
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 Juin 2009
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, Marie-Christine CADIERGUES, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :
Mlle VIROT Morgane
intitulée :
« La lésion microscopique de parakératose chez les carnivores domestiques. »




Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Marie-Christine CADIERGUES

Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON

Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Elisabeth ARLET-SUAU

Vu le : - 7 FEV. 2011
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER


Professeur Elisabeth ARLET-SUAU
RPPS 1000 284 29 37
Médecine Interne
CHU de Toulouse - Hôpital PURPAN
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9




Enseignement agricole
Formations grandeur nature



Annexe I : table des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 : épaisseur de l'épiderme en micromètres chez le chien d'après Lloyd et Garthwaite (37).....	5
Tableau 2 : cornéogenèse du follicule pileux d'après Alhaidari, Llyod et Patel (2)(37).....	24
Tableau 3 : régulation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes.....	26
Tableau 4 : comparaison des dermatoses lichénoïdes, d'après Yager (69).....	42

Liste des schémas

Schéma 1 : Morphologie des cinq types de kératinocytes épidermiques d'après Marshall (1991)	20
Schéma 2 : le follicule pileux et ses annexes d'après Patel (38)	21
Schéma 3 : coupe longitudinale d'un poil (x200) d'après Welsh (65).....	21
Schéma 4 : les stades morphologiques de la différenciation du kératinocyte chez le chien, d'après Hohl (28).....	31
Schéma 5 : schéma de la cornéogenèse épidermique d'après Adoue (2008).....	32
Schéma 6 : mécanisme d'hyperprolifération simplifié d'après Kwochka (32).....	40

Liste des figures

Figure 1 : érythème, croûtes péri-buccales chez un chien atteint de dermatose répondant au zinc (Crédit photo MC Cadiergues)	43
Figure 2 : biopsie cutanée montrant de la parakératose diffuse caractéristique associée aux dermatoses répondant au zinc (hémalum-éosine x400) (67).....	44
Figure 3 : chiot Bull-terrier de six mois atteint d'acrodermatite létale avec deux adultes normaux. On remarque le retard de croissance, les aplombs modifiés, l'hypopigmentation du pelage. (47).....	45
Figure 4 : couche de cellules nucléées surmontant directement le stratum spinosum, le stratum granulosum est absent. (69).....	46
Figure 5 : à gauche otite purulente dans le cadre de la séborrhée primaire idiopathique. (Crédit photo MC Cadiergues).....	48
Figure 6 : squamo-croûtes sur le planum nasale avec fissurations et atténuation des dermatoglyphes. (Crédit photo MC Cadiergues)	53
Figure 7 : biopsie de la truffe d'un Labrador atteint d'hyperkératose parakératosique nasale. On voit des vacuoles de petite taille 65µm (flèche du haut), de taille moyenne 160µm (flèche pointillée), et de grande taille 360µm (tête de flèche). (56)	54
Figure 8 : hyperkératose des coussinets et nombreuses fissurations. (Crédit Photo MC Cadiergues).....	55
Figure 9 : photographie d'un thorax de Rottweiler atteint de parakératose folliculaire congénitale. On note des plaques hyperkératosiques linéaires, multifocales, parfois papillomateuses. Les poils ont été tondus pour une meilleure visualisation. (54)	56
Figure 10 : biopsie de peau d'un Rottweiler atteint de parakératose folliculaire congénitale. Des vacuoles sont présentes au sein du <i>stratum corneum</i> , et au sein des cellules de la couche granuleuse et supra-épinoïde. L'épiderme est hyperplasique et intensément parakératosique. (hémalum-éosine x400) (54).....	57

Figure 11 : biopsie cutanée de la partie latérale du thorax d'un chien atteint de parakératose folliculaire congénitale. Des vacuoles de taille variable en nombre important sont présentes au sein des couches parakératosiques. (56)	57
Figure 12 : parakératose diffuse, hyperplasie épidermique irrégulière, spongieuse diffuse, exocytose de lymphocytes et infiltration interstitielle superficielle de lymphocytes, histiocytes et cellules plasmatisques (hémalum, éosine, x16) (46)	61
Figure 13 : <i>Malassezia</i> au sein des couches parakératosiques (46)	62
Figure 14 : lésions croûteuses de la face interne du pavillon auriculaire chez un chat atteint d'otite proliférative nécrosante. (Crédit photo MC Cadiergues).....	65
Figure 15 : lésions érythémato-squamo-croûteuses du pourtour de la bouche et des yeux (Crédit photo MC Cadiergues).....	66
Figure 16 : coupe histologique caractéristique du syndrome hépato-cutané avec empilement rose (parakératose superficielle) / blanc (œdème de la couche épineuse) / bleu (hyperplasie de la couche basale de l'épiderme (hémalum-éosine x100). (Crédit photo MC Cadiergues) ..	66
Figure 17 : biopsie cutanée d'un coude de chien atteint de syndrome hépato-cutané. On note les nombreuses vacuoles de petite taille au sein des couches parakératosiques. (hémalum-éosine x900) (56)	67

Les figures 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13 et 17 sont reproduites avec l'autorisation de l'éditeur scientifique John Wiley and Sons par l'intermédiaire du site Rightslink Copyright Clearance Center inc.

Annexe II : glossaire

Acantholyse : perte de cohésion entre les kératinocytes liée à une dégénérescence du ciment intercellulaire ou d'une altération des ponts épineux (en microscopie optique) ou desmosomes (visibles en microscopie électronique) entraînant la formation de bulles intra-épidermiques.

Acanthose : augmentation de la taille de l'épiderme dans son ensemble résultant de l'hyperplasie des kératinocytes ou de l'augmentation du nombre de strates du *stratum spinosum* au sens strict. Le degré d'acanthose s'apprécie en fonction de la localisation topographique du prélèvement. Elle peut être régulière ou irrégulière et forme alors des crêtes épidermiques ou papillomateuse dans le cas de dermatites séborrhéiques.

Apoptose : mort cellulaire programmée différent de la nécrose.

Bulle : vésicule de plus de 1 cm de diamètre.

Croûte : consolidations sèches à la surface de la peau. Elle traduit un épisode d'exsudation passé, conglomérat de protéines plasmatiques coagulées, d'érythrocytes et parfois de microorganismes.

Dégénérescence hydropique : œdème intracellulaire, vacuolisation cytoplasmique preuve de souffrance cellulaire du kératinocyte, c'est irréversible. Elle touche la couche basale et conduit à une incontinence pigmentaire.

Dyskératose : trouble de la cornéogenèse qui s'effectue de manière prématurée au sein de cellules vivantes de l'épiderme, dans le *stratum spinosum*, les kératinocytes sont globuleux, éosinophiles, leurs noyaux sont pycnotiques (corps de Civatte). Il faut différencier la cellule dyskératosique de la cellule nécrotique. On parle de dyskératose lorsque des cellules isolées entament de manière prématurée leur processus de différenciation au sein de couches

épidermiques viables. La cellule perd ses capacités à changer de forme et n'évolue plus comme les kératinocytes alentours. De ce fait les liens se rompent avec les cellules qui l'entourent, il y a acantholyse.

Epiderme : couche la plus superficielle de la peau constituée d'un épithélium stratifié, pavimenteux, kératinisé.

Erythème : lésion primaire traduisant une vasodilatation des vaisseaux du derme superficiel. La peau présente alors un état congestif plus ou moins diffus s'effaçant à la vitropression.

Excoriation : érosion/ulcère conséquence de traumatismes auto-infligés.

Exfoliation : élimination des cellules mortes à la surface de la peau.

Exocytose : migration de cellules du derme et du secteur circulant vers l'épiderme. Quand elle concerne les érythrocytes on parle de purpura, mais en général il s'agit de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Hyperacanthose : augmentation du nombre d'assises cellulaires du *stratum spinosum*.

Hypergranulose : augmentation de la taille du *stratum granulosum*.

Hyperkératose : épaissement épidermique de la couche cornée dû à un excès de kératine. Elle peut être lâche en filet de basket ou compacte. Elle peut être due à une augmentation de production ou à une diminution de la desquamation cornéocytaire. Il en existe de deux types histologiques ortho et parakératosique.

Incontinence pigmentaire : présence de grains de mélanine en dehors des mélanosomes en quantité augmentée réelle ou apparente.

Kératinocyte : cellule de l'épiderme produisant la kératine.

Kératose folliculaire : hyperkératose du follicule pileux, elle peut être ortho- ou parakératotique avec les mêmes significations que pour l'épiderme.

Lichénification : épaissement de la peau avec exagération de la topographie suite à une inflammation chronique.

Nécrose épidermique : modifications morphologiques suivant et prouvant la mort cellulaire du vivant de l'individu, elle est totale ou focale.

Orthokératose : maturation cornée normale de l'épithélium malpighien caractérisée par l'absence de noyaux dans les cellules constituant la couche cornée.

Parakératose : processus de kératinisation pathologique caractérisé par la faible taille voire l'absence du stratum granulosum alors que les cellules cornées conservent leur noyau. Elle peut être focale sans grande signification, diffuse et/ou infundibulaire.

Spongiose : œdème intercellulaire de l'épiderme, les ponts épineux entre les kératinocytes sont visibles, le plasma infiltre le derme et diffuse au sein de l'épiderme jusqu'à l'imbiber. Une spongiose intense peut conduire à la rupture de l'architecture épidermique. Les foyers de spongiose aboutissent à de la parakératose focale. Seule une spongiose intense peut avoir un intérêt diagnostique.

Squame : pellicule blanchâtre ou grisâtre qui se détache spontanément de la surface de l'épiderme. La squame est le produit de la desquamation ou de l'accumulation de fragments kératinisés à la surface de la peau. La présence de squames traduit un épaissement de la couche cornée de l'épiderme ou hyperkératose.

Liste de références

- 1 - AL-BAGDADI F.K., TITKEMEYER C.W., LOVELL J.E.
Histology of the hair cycle in male Beagle dogs.
Am. J. Vet. Res., 1979, **40**, 1734-1741.
- 2 - ALHAIDARI Z., VON TSCHARNER C.
Anatomie et physiologie du follicule pileux chez les carnivores domestiques.
Prat. Méd. Chir. Anim. Cie, 1997, **32**, 181-194.
- 3 - BAKER B.B, MAIBACH H.I.
Epidermal cell renewal in seborrheic skin of dogs.
Am. J. of Vet. Res., 1987, **48**, 726-728.
- 4 - BANKS W.J.
Integument system.
In: *Applied veterinary histology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981, 341-348.
- 5 - BOEHNCKE W-H., SCHON M.P.
Animal models of psoriasis.
Clinics in dermatology, 2007, **25**, 596-605.
- 6 - BOURDEAU P., IBISCH C.
Zinc increases cultured canine keratinocytes growth and acts with higher toxicity on neoplastic cells.
In: Kwochka K.W, Willemse T., Von Tscherner C (eds), *Advances in veterinary dermatology 3*, Proceedings, Butterworth Heinemann, Oxford, 1996, p.448.
- 7 - BOWDEN P.E.
Epidermal differentiation – A molecular perspective.
Proceedings BVDSG, Autumn Meeting, Manchester, 2009, p7.
- 8 - BOWDEN P.E., HENDERSON H., REILLY J.D.
Defining the complex epithelia that comprise the canine claw with molecular markers of differentiation.
Vet Derm., 2009, **20**, 347-359.
- 9 - BRADY S.P.
Parakeratosis.
J. Am. Acad. Dermatol., 2004, **50**, 77-84.
- 10 - CARLOTTI D.N.
Malassezia dermatitis in the dog.
Proceedings of the WSAVA, Mexico City, Mexico, 2005, 5p.

- 11 - CARLOTTI D.N., BENSIGNOR E.
Management of keratoseborrheic disorders.
EJCAP, 2002, **12**, 123-133.
- 12 - CHU D.H., HAAKE A.R., HOLBROOK K. et al
The structure and development of skin.
In : Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 6th ed. New-York : MacGraw-Hill, 2003, 58-88.
- 13 - FARGEAS J.
Physiologie de la peau et du poil.
In : SFC (eds), *Peau et pelage*. Séminaire des 10 et 11 Novembre 1995, 50-91.
- 14 - FUCHS E.
Genetic Skin Disorders of Keratin.
J. Invest. Dermatol. 1992, **99**, 671-674.
- 15 - GILLES A.
L'hyperkératose parakératosique de la truffe du Labrador.
Th : med. vet. : Toulouse : 2005; 114, 106p.
- 16 - GROSS T.L. et al.
Psoriasisiform Lichenoid Dermatitis in the Springer Spaniel.
Vet. Pathol. 1986, **23**, 76-78.
- 17 - GROSS T.L., IHRKE P.J., WALDER E.J. et al.
Skin diseases of the dog and cat: Clinical and Histopathologic diagnosis.
Blackwell Science Ltd, 2nded., 2005, 944p.
- 18 - GROSS T.L., SONG M.D., HAVEL P.J. et al.
Superficial Necrolytic Dermatitis (Necrolytic Migratory Erythema) in Dogs.
Vet. Pathol, 1993, **30**, 75-81.
- 19 - GUAGUERE E.
Dermatoses nutritionnelles.
In: *Encyclopédies vétérinaires - Dermatologie (2100)*, Elsevier, Paris, 1998, 8p.
- 20 - GUAGUERE E.
Syndrome kérato-séborrhéique.
In: *Encyclopédies vétérinaires – Dermatologie (2100)*, Elsevier, Paris, 1998, 9p.
- 21 - GUAGUERE E., ALHAIDARI Z.
Approche diagnostique des troubles primaires de la kératinisation chez le chien.
Proceedings CNVSPA (eds), Paris, 1995, 5p.
- 22 - GUAGUERE E., HUBERT T., MULLER A
Troubles de la kératinisation chez le chien : Actualités cliniques.

Prat. Méd. Chir. Anim. Cie. 2003, **38** (1), 9-21.

23 - GUAGUERE E., PRELAUD P.
Guide pratique de dermatologie canine, 2006, Merial Kalianxis, 591p.

24 - HAAKE A.R., POLAKOWSKA R.R.
Cell Death by Apoptosis in Epidermal Biology.
Journal of Investigative Dermatology. 1993, **101**, 107–112.

25 - HAOLIN J. et al
Animal models of atopic dermatitis.
Journal of Investigative Dermatology, 2009, **129**, 31–40.

26 - HARRISON C.A. et al.
Transglutaminase inhibitors induce hyperproliferation and parakeratosis in tissue-engineered skin.
Brit. J. Dermatol., 2007, **156**, 247–257.

27 - HILL P.B., AUXILIA S.T., MUNRO E. et al.
Resolution of skin lesions and long-term survival in a dog with superficial necrolytic dermatitis and liver cirrhosis.
J. Small. Anim. Pract., 2000, **41**, 519-523.

28 - HOHL D.
Physiopathologie de la kératinisation.
In : Saura J-H., Grosshans E., Laugier P. Lachapelle J-M. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 3^{ème} éd., Masson, Paris, 2004, 231-240.

29 - HUTTER E., RODRIGUEZ JURATO P. DUCHENE A. et al.
Hepatocutaneous syndrome in an English Springer Spaniel.
In: Kwochka K.W., Willemse T., Von Tscharner C. (eds), *Advances in veterinary dermatology* 3, Proceedings, Butterworth Heinemann, Oxford, 1996, p 465.

30 - KIMYAI-ASADI A., MING H.J., FREEDBERG I.M.
Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation, and keratinization.
In: Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.S. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 6th ed. MacGraw-Hill, New-York, 2003, 89-98.

31 - KWOCKKA K.W.
Review Article: The Structure and Function of Epidermal Lipids.
Vet. Derm., 1993, **4**, 151-159.

32 - KWOCKKA K.W.
Keratinization Abnormalities : Understanding the Mechanisms of Scale Formation.
In: Ihrke P.J., Mason I.S., White S.D. (eds.), *Advances in veterinary dermatology* 2, Proceedings, Pergamon Press, Oxford, 1993, 91-111.

- 33 - KWOCHKA K.W, RADEMAKERS A.M
Cell proliferation kinetics of epidermis, hair follicles, and sebaceous glands of Beagles and Cocker Spaniels with healthy skin.
Am. J. Vet. Res, 1989, **50**, 587-591.
- 34 - KWOCHKA K.W, RADEMAKERS A.M
Cell proliferation kinetics of epidermis, hair follicles, and sebaceous glands of Cocker Spaniels with idiopathic seborrhea.
Am. J. Vet. Res, 1989, **50**, 1918-1921.
- 35 - KWOCHKA D.W, SMEAK D.D.
The Cellular Defect in Idiopathic Seborrhoea of Cocker Spaniels.
In: Von Tscherner C., Halliwell R.E.W (eds.): *Advances in veterinary dermatology 1*, Proceedings, Baillière Tindall, Londres, 1990, 265-277.
- 36 - LEWIS D.T, MESSINGER L.M., GINN P.E. et al.
A hereditary disorder of cornification and multiple congenital defects in five Rottweiler dogs.
Vet. Derm. 1998, **9**, 61-72.
- 37 - LLOYD D.H., GARTHWAITE G.
Epidermal structure and surface topography of canine skin.
Res. Vet. Sci. 1982, **33**, 99-104.
- 38 - LLOYD D.H., PATEL A.P.
Structure and function of the skin.
In: Foster A., Foil C, *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*, second edition, 2003.
- 39 - MALIK, R. McKELLAR STEART K.
Crusted scabies (sarcoptic mange) in four cats due to *Sarcoptes scabiei* infestation.
Journal of feline medicine and surgery 2006, **8**, 327-339.
- 40 - MARCONATO L., ALBANESE F. et al.
Paraneoplastic alopecia associated with hepatocellular carcinoma in a cat.
Journal compilation ESVD and ACVD; 2007, **18**, 267-271.
- 41 - MARKS R.
The stratum corneum barrier: the final frontier.
Journal of Nutrition 2004, **134**, 2017S-2021S.
- 42 - MASON, K.V, HALLIWELL R.E.W, McDOUGAL B.J
Characterization of lichenoid-psoriasiform dermatosis of Springer Spaniel.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1986, **189**, 897-901.
- 43 - MAULDIN E.A.
Skin Barrier Function and Canine Atopic Dermatitis.
Hill's symposium on dermatology, Palm Springs, CA, April 2006, 5p.

- 44 - MAULDIN E.A.
The seborrhoea controversy in veterinary dermatology.
Proceedings BVDSG, Autumn Meeting, Manchester, 2009, 13-15.
- 45 - MAULDIN E.A., NESS T.A., GOLDSCHMIDT M.H.
Proliferative and necrotizing otitis externa in four cats.
Vet. Derm., 2007, **18**, 370-377.
- 46 - MAULDIN E.A., SCOTT D.W, MILLER W.H. et al.
Malassezia dermatitis in the dog: a retrospective histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990-1995).
Vet. Derm., 1997, **8**, 191-202.
- 47 - McEWAN N.A., McNEIL P.E. et al.
Diagnostic features, confirmation and disease progression in 28 cases of lethal acrodermatitis of Bull terriers.
J. Small. Anim Pract, 2000, **41**, 501-507.
- 48 - MIALOT M.
Histologie de la peau normale.
In : *Encyclopédie vétérinaire – Dermatologie (0100)*, Editions scientifique et médicale, Elsevier, Paris, 1993, 8 p.
- 49 - MURAYAMA N., MIDORIKAWA K., NAGATA M.
A case of superficial suppurative necrolytic dermatitis of miniature Schnauzers with identification of a causative agent using patch testing.
Vet. Derm., 2008, **19**, 395-399.
- 50 - NESBITT G.H.
Structure et fonctions de la peau.
In : *Précis de dermatologie du chien et du chat*, ed. Vigot, Paris, 1986, 1-14.
- 51 - OLIVRY T., MULLER R.S, WALDER E.J. et al.
Anatomie et physiologie microscopiques de la peau.
In: *Encyclopédie Vétérinaire – Dermatologie (0200)*, Editions Scientifiques et Médicales, Elsevier, Paris, 1993, 13p.
- 52 - PAGE N., PARADIS M., LAPOINTE J.M.
Case report: hereditary nasal parakeratosis in labrador retrievers.
Vet. Derm. 2003, **14**, 103-110.
- 53 - PARADIS M.
Les séborrhées primaires héréditaires.
In : *Le point vétérinaire*, vol. 20, numéro spécial «Affection héréditaires et congénitales des carnivores domestiques », 1996, 171-173.
- 54 - PETERS J., SCOTT D.W et al.

Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers: 11 new cases and a retrospective study on the presence of accumulation of serum (serum lakes) in the epidermis of parakeratotic dermatoses and inflamed nasal plana of dogs.

Vet. Derm. 2003, **14**, 197-203.

55 - SCOTT D.W., MILLER W.H. and GRIFFIN C.E.

Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, 1528p.

56 - SENTER D.A, SCOTT D.W., MILLER W.H. et al.

Intracorneal vacuoles in skin diseases with parakeratotic hyperkeratosis in the dog: a retrospective light-microscopy study of 111 cases (1973-2000).

Vet. Derm., 2002, **13**, 45-49.

57 - STEINERT P.M.

Structure, function and dynamics of keratin intermediate filaments.

J. Invest. Derm., 1993, **100**, 729-734.

58 - SUTER M.M., CRAMERI F.M., et al.

Review article: Keratinocyte biology and pathology.

Vet. Derm., 1997, **8**, 67-100.

59 - SUTER M.M., PANTANO D.M. et al.

Keratinocyte differentiation in the dog.

In: Von Tscharner C., Halliwell R.E.W (eds), *Advances in Veterinary Dermatology 1*, Baillière Tindall, London, 1990, 252-264.

60 - THOMSEN M.K., THOMSEN H.K.

Histopathological Changes in Canine Allergic Contact Dermatitis Patch Test Reactions. A study on spontaneously hypersensitive dogs.

Acta vet. Scand, 1989, **30**, 379-384.

61 - VROOM M.W., THEAKER M.J., WHITE S.D.

Lupoid Dermatitis in Five German Short-haired Pointers.

Vet. Derm., 1995, **6**, 93-98.

62 - WALDER E.J., CONROY J.D.

Contact dermatitis in dogs and cats : pathogenesis, histopathology, experimental induction and case report.

Vet. Derm., 1994, **5**, 149-162.

63 - WALTER J.H.

Cytokeratins in the canine epidermis.

Vet. Derm. 2001, **12**, 81-87.

64 - WATERS C.B., HAWKINS E.C., KNAPP D.W

Acute thallium toxicosis in a dog.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992, **201**, 883-885.

65 - WELSCH U., traduction DHEM A.
Cytologie, histologie, anatomie microscopique, Sobotta
In : *Atlas d'histologie*. Editions médicales internationales, 2002.

66 - WHEATER P.R., YOUNG B., HEALTH J. W.
La peau.
In : *Histologie fonctionnelle*. Traduction de la 4^{ème} édition anglaise. DeBoeck Université, Bruxelles, 2001, 157-171.

67 - WHITE S.D., BOURDEAU, P., ROSYCHUK R.A.W.
Zinc-responsive dermatosis in dogs: 41 cases and literature review.
Vet. Dermatol, 2001, **12**, 101-109.

68 - WOLFF K., KIBBI A.G. et al.
Basic pathologic reactions of the skin.
In : Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New-York : MacGraw-Hill, 2003, 30-57.

69 - YAGER J.A., WILCOK, B.P.
Color Atlas and Text of Surgical Pathology of the Dog and Cat. Dermatopathology and Skin Tumors. Wolfe Mosby-Year Book, London, 1994, 316p.

70 - YAGIHARA H. et al.
Expression of canine Kdap in normal, hyperplastic and neoplastic epidermis.
The Veterinary Journal, 2009, **180**, 348-355.

71 - YAHIGARA H. et al.
Identification and cornification-related gene expression of canine kératinocyte differentiation-associated protein, Kdap.
The Veterinary journal, 2006, **172**, 141-146.