

## I. Structure et fonction de la peau

La peau est un organe pluricellulaire complexe issu de l'ectoderme, des crêtes neurales et de l'endoderme. L'embryon n'est tout d'abord couvert que d'une unique assise cellulaire ectodermique et d'un derme contenant des cellules mésenchymateuses. Ce dernier provient de cellules allongées situées entre l'ectoderme et l'endoderme et qui commencent à former le mésoderme pour constituer la majorité des organes profonds. Certaines cellules du mésoderme, situées sous l'épiderme, se mettent à produire une matrice extracellulaire, réticulée puis fasciculée, qui s'organise progressivement pour former la trame fibreuse de collagène du derme. L'ectoderme qui recouvre le tout se développe en deux couches (la couche basale, ou *stratum germinativum*, et le périoderme), puis en trois couches (le *stratum intermedium* s'insérant entre les deux couches préalablement formées).

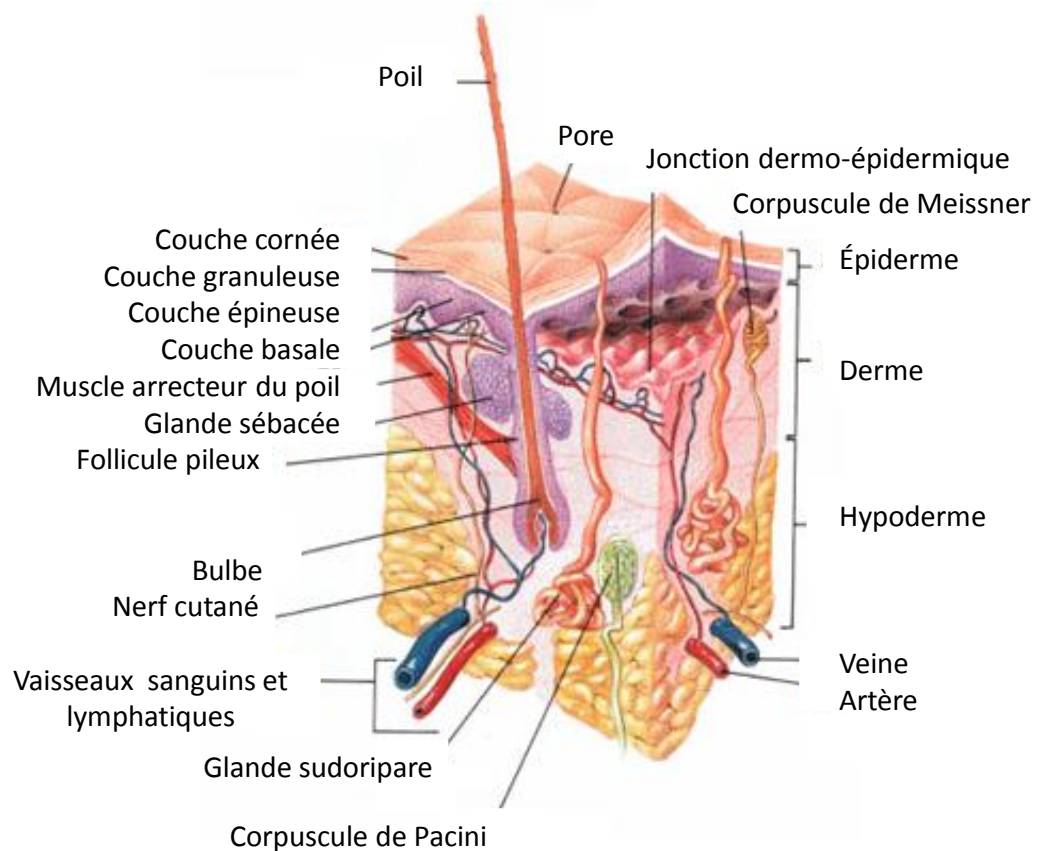
Dans le derme, des fibres élastiques commencent à être synthétisées et se lient aux fibres de collagène. Parallèlement, les cellules mésenchymateuses se différencient en fibroblastes au niveau du derme et en cellules adipeuses au niveau de l'hypoderme. Certains fibroblastes du derme superficiel se regroupent sous l'épiderme et induisent au niveau de ce dernier la formation progressive des annexes. La couche basale, où se font les divisions cellulaires, se festonne et l'on voit apparaître dans l'épiderme des bourgeons qui vont former les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudorales apocrines et eccrines. Des mélanoblastes, issus de la crête neurale, pénètrent dans l'épiderme où ils se différencient en mélanocytes.

### A. Structure de la peau

La peau du chien est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps, l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé superficiel qui s'organise en cinq couches (BERNEX, 2005). Ces assises cellulaires se définissent selon le stade de différenciation des kératinocytes qui les composent. On retrouve, en partant de la jonction dermo-épidermique, la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire, qui est souvent absente, et la couche cornée. Il ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres. Le derme est un tissu conjonctif riche en collagène. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares. Enfin l'hypoderme, un tissu adipeux, fait la transition entre le derme et le tissu sous-cutané.

L'histologie de la peau et de ses annexes est schématisée sur la figure 1.

Figure 1 : Histologie de la peau et de ses annexes<sup>1</sup>



## 1. L'épiderme

### a) La couche basale

La couche basale n'est composée que d'une seule assise cellulaire en contact avec le derme. Elle est principalement constituée de cellules souches de kératinocytes en constante multiplication dont les cellules filles remplacent les cellules mortes des autres couches. On retrouve également au niveau de cette couche des mélanocytes et des cellules de Merkel. Les mélanocytes sont responsables de la synthèse de mélanine, un pigment que l'on retrouve notamment au niveau des poils, alors que les cellules de Merkel sont des cellules dendritiques jouant le rôle de mécanorécepteurs.

<sup>1</sup> Image disponible à : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Peau>

### ***b) La couche épineuse***

La couche épineuse est composée de une à trois assises cellulaires de cellules filles des cellules souches de la couche basale. Ces kératinocytes sont constitués de filaments intermédiaires de kératine, apportant une résistance à la tension, et synthétisent de nombreux granules lamellaires, les kératinosomes, ayant un rôle important dans la fonction de barrière de l'épiderme. On retrouve également des cellules de Langerhans, qui sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigène.

### ***c) La couche granuleuse***

La couche granuleuse est composée de une à trois assises cellulaires. Les kératinocytes la constituant sont très aplatis, nucléés et polygonaux. Ils contiennent des granules de kératohyaline, riches en histidine et cystéine. La profilagrine, contenue dans les grains de kératohyaline, se transforme en filagrine dans la couche cornée et forme la matrice du cytoplasme des kératinocytes différenciés de la couche cornée.

### ***d) La couche cornée***

La couche cornée représente la couche la plus externe de l'épiderme. Elle est constituée de kératinocytes différenciés, également appelés cornéocytes. Ces cornéocytes sont des cellules mortes, anucléées, remplies de kératine, qui sont entourées d'une matrice lipidique. Les cornéocytes les plus différenciés possèdent une structure sous-jacente à la membrane plasmique ayant une fonction de protection : l'enveloppe cornée.

### ***e) La jonction dermo-épidermique***

La jonction dermo-épidermique constitue une interface physico-chimique entre l'épiderme et les autres structures de la peau. Cette zone a de nombreux rôles. Elle assure l'ancrage de l'épiderme au derme, maintient l'architecture tissulaire, permet la cicatrisation, fonctionne en tant que barrière et enfin régule le transport des nutriments entre l'épithélium et le tissu conjonctif.

## **2. Les annexes pilo-sébacées**

### ***a) Le poil***

Le poil joue un rôle important dans la thermorégulation et la perception sensorielle. Il représente également une barrière contre les blessures chimiques, physiques ou microbiennes. Le poil est photoprotecteur. La capacité du pelage à réguler la température corporelle dépend de sa longueur, de son épaisseur et de sa densité.

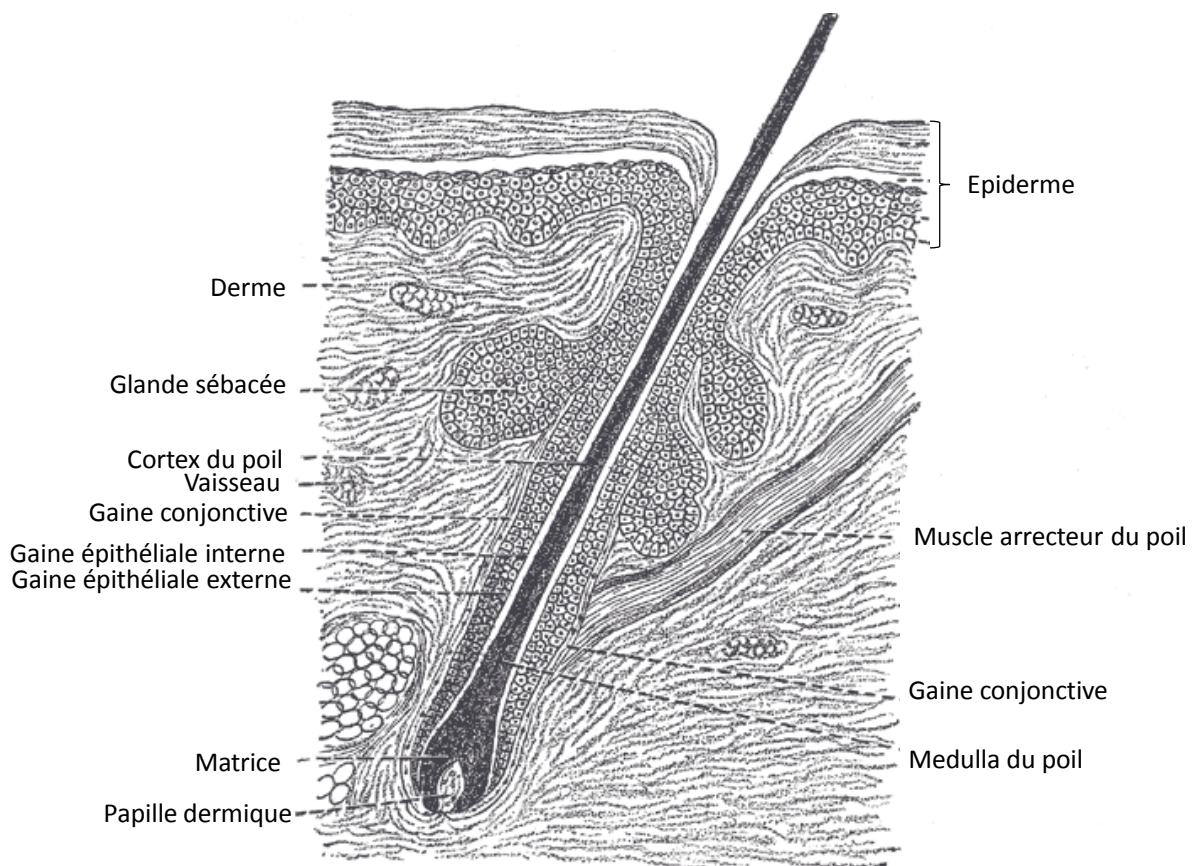
On distingue deux sortes de poils chez le chien : le poil primaire (ou poil de garde) et le poil secondaire (sous poil). Chez le chien, la plupart des follicules sont des follicules composés. Chaque follicule composé est formé d'un seul poil primaire et de plusieurs poils secondaires. Les poils s'unissent au niveau de l'entrée des glandes sébacées, formant alors un follicule commun, qui s'étend jusqu'à la surface de la peau. Les poils produits sortent en groupe à la surface à travers l'entrée commune.

On trouve les poils dans les zones du corps où la peau est fine. Ils sont formés à partir des cellules germinatives du bulbe pileux qui se situe à la base du follicule pileux. Le poil est composé de trois couches : la medulla, le cortex et la cuticule. La medulla, qui est la couche la plus interne, est composée de plusieurs rangées longitudinales de cellules cuboïdales ou de cellules allongées aux extrémités. Des vacuoles de glycogène et d'air s'immiscent entre les cellules tout le long du follicule, à l'exception de la racine. Le cortex, qui est la couche du milieu, est constitué de cellules cornées en forme de fuseau orientées de façon parallèle à l'axe du poil. Ces cellules contiennent le pigment qui donne sa couleur au poil. La cuticule, qui est la couche la plus externe, est composée de cellules plates, anuclées et cornées, arrangées entre elles comme des tuiles sur un toit, la partie libre dirigée vers la pointe du poil. Les cellules du poil se kératinisent au fur et à mesure qu'elles sont poussées vers la surface de la peau par la multiplication des cellules germinatives du bulbe pileux.

Les follicules pileux sont disposés de façon oblique dans le derme et sont constitués de trois couches concentriques : la gaine épithéliale interne, la gaine épithéliale externe et la gaine conjonctive. Ils proviennent d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme. L'extrémité profonde du follicule pileux forme un renflement, le bulbe pileux. Il constitue un amas de cellules matricielles, à l'origine de la matrice, coiffant une papille dermique de tissu conjonctif très vascularisé (BERNEX, 2005). Des mélanocytes, proches à la fois de la papille dermique et des cellules matricielles, ont des processus cytoplasmiques qui fournissent des pigments aux cellules formant le poil. Les cellules matricielles sont également à l'origine de la gaine épithéliale interne, elle-même constituée de trois couches. La cuticule de cette gaine est composée de cellules en forme d'écaille, similaires aux cellules de la cuticule du poil, qui se superposent de façon à ce que leurs bords libres soient dirigés vers le bas, pour que le poil et la gaine épithéliale interne soient solidaires. La gaine épithéliale interne se kératinise et s'affine distalement pour se terminer au niveau de l'isthme là où s'abouche le canal de la glande sébacée, formant une lumière dans laquelle est excrété le sébum. La gaine épithéliale externe, composée de quelques couches de cellules polyédriques et d'une couche de cellules prismatiques, représente une continuation de l'épiderme. Une gaine de tissu conjonctif entoure le follicule et se juxtapose à la membrane de la gaine épithéliale externe. Elle est associée à une membrane basale modifiée, la membrane vitrée, et fusionne avec le reste du tissu conjonctif du derme. Un muscle arrecteur du poil (muscle lisse) s'insère dans la gaine conjonctive du follicule (BACHA & BACHA, 2006). La figure 2 est un schéma représentant l'histologie d'un follicule pileux.

Le follicule pileux est constitué d'une partie permanente, localisée dans le derme superficiel, et d'une partie transitoire, localisée dans le derme profond et l'hypoderme. La partie permanente se divise en trois zones. L'*infundibulum* correspond à la zone allant de l'épiderme à l'abouchement du canal des glandes sébacées, l'isthme représente l'espace couvert par les glandes sébacées et le bulge est le renflement détectable sous les glandes sébacées sur lequel vient s'insérer le muscle arrecteur du poil.

Figure 2 : Histologie d'un follicule pileux d'après (GRAY, 1918)



Les poils tactiles ne se retrouvent qu'au niveau de la face. Ils sont produits par de larges follicules qui sont bien innervés et qui contiennent des sinus remplis de sang dans leur gaine conjonctive.

Le chien produit annuellement entre 60 et 180 g/kg de poils, selon la race.

## *b) Les glandes cutanées*

### (1) Les glandes sébacées

Les glandes sébacées se retrouvent sur toute la surface de la peau et sont annexées aux follicules pileux. La glande sébacée est une glande exocrine, alvéolaire simple, holocrine et sécrétant un produit lipidique, le sébum. La portion sécrétrice est formée de lobules sébacés entourés par une couche de cellules dites cellules réservoir. Ces cellules accumulent progressivement des lipides jusqu'à se désintégrer pour former du sébum. Le sébum forme

une surface d'émulsion qui recouvre toute la surface de la couche cornée et permet son hydratation. Le film huileux recouvre aussi les poils, leur conférant un aspect brillant. Un pelage sec et terne peut ainsi être le résultat d'une dysfonction des glandes sébacées, elle-même due à une mauvaise alimentation. En plus de son action de barrière physique, le sébum forme aussi une barrière chimique contre les agents pathogènes. Le sébum est constitué principalement de triglycérides et de cires. Dans l'*infundibulum* du follicule pileux, le sébum est contaminé par des bactéries productrices de lipase, ce qui aboutit à la production d'acides gras. La plupart des acides gras constituant le sébum (les acides linoléique, oléique, palmitique et myristique) sont connus pour avoir des actions antimicrobiennes.

Les glandes sébacées sont irriguées abondamment par des vaisseaux sanguins et semblent être innervées. Leur sécrétion serait sous contrôle hormonale, les androgènes provoquant une hypertrophie ou une hyperplasie, et les œstrogènes ainsi que les glucocorticoïdes provoquant une involution.

## (2) Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont des glandes exocrines, tubulaires simples pelotonnée, sécrétant la sueur (BERNEX, 2005).

On distingue deux types de glandes sudoripares. Les glandes sudoripares épitrichiales ou apocrines sont liées, comme les glandes sébacées, à un follicule pileux. Elles sont peu nombreuses chez le chien. Les glandes sudoripares atrichiales ou eccrines en revanche sont indépendantes des follicules pileux.

Les glandes sudoripares apocrines sont généralement enroulées et sacculaires ou tubulaires. Elles se retrouvent sur toute la surface de la peau, localisées en dessous des glandes sébacées. Elles pourraient avoir des propriétés antimicrobiennes (contient des immunoglobulines A) et un rôle phéromonal.

Les glandes sudoripares eccrines ne se retrouvent qu'au niveau des coussinets plantaires, localisées profondément dans le derme ou l'hypoderme.

## (3) Les glandes spécialisées

Les glandes spécialisées incluent les glandes circumanales, les glandes cérumineuses du canal auditif externe, les glandes de Meibomius du bord palpébral, les sacs anaux et l'organe supra-caudal.

### 3. Le derme

Le derme est composé de fibres insolubles, le collagène et l'élastine, ainsi que de polymères solubles, les protéoglycanes et l'acide hyaluronique, qui absorbent les chocs dus aux mouvements. Les fibres insolubles confèrent une résistance aux forces de tension alors que les macromolécules résistent aux forces de compression. Le derme apporte beaucoup à l'élasticité de la peau. Il est impliqué dans la régulation de la croissance, la prolifération, l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire. La majeure partie de la matrice extracellulaire du derme est synthétisée par des fibroblastes sous l'influence de facteurs de croissance libérés par des kératinocytes, des cellules inflammatoires, ou même les fibroblastes eux-mêmes.

Des formes anormales de fibres de collagène peuvent avoir pour origine une anomalie génétique, des carences en vitamine C, en fer ou en cuivre (SCOTT *et al.*, 2001). Le tissu interstitiel est un gel visco-élastique d'origine fibroblastique composé de glycosaminoglycanes. Cette substance permet le passage des électrolytes, des nutriments et des cellules depuis les vaisseaux situés dans le derme jusqu'à l'épiderme qui n'est pas vascularisé.

### 4. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. C'est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé. Des bandes fibreuses qui sont en continuité avec les structures fibreuses du derme pénètrent la graisse sous-cutanée et la divisent en lobules, c'est-à-dire en adipocytes. La portion la plus superficielle de l'hypoderme entoure les follicules pileux, les glandes sudoripares et les vaisseaux, protégeant ainsi ces structures des forces de tension et de compression. L'hypoderme est constitué à 90% de graisse et forme une réserve d'énergie. Il a également un rôle dans la thermorégulation.

## B. Mécanismes de formation des différentes structures de la peau

### 1. La kératogenèse

L'épiderme est un tissu qui se renouvelle constamment : le taux de cellules perdues à la surface par desquamation est contrebalancé par le taux de cellules produites au niveau de la couche basale. Le *stratum germinativum* est la seule couche où l'on observe les mitoses de kératinocytes basaux. Sous l'effet de signaux encore mal définis, les kératinocytes de la couche basale entrent dans un processus de différenciation, commencent leur migration vers la surface et acquièrent progressivement les caractéristiques structurales et fonctionnelles des cornéocytes (BERNEX, 2005). Le renouvellement complet de l'épiderme se fait en 20 à 30 jours (KWOCHKA & RADEMAKERS, 1989). Quand cet équilibre est rompu,

lors d'une blessure par exemple, les cellules souches de l'épiderme et du bulge du follicule pileux sont alors recrutées pour reconstituer le tissu en se multipliant (SUTER *et al.*, 2009).

La caractéristique commune à tous les kératinocytes est la synthèse de kératines. Les kératines sont des protéines du cytosquelette appartenant à la famille des protéines de filaments intermédiaires. Les hétérodimères formés entre une kératine de type 1 (ou kératine acide) et une kératine de type 2 (ou kératine neutre/basique) sont capables de se polymériser en filament intermédiaire. Les kératines regroupent plus de 35 protéines différentes et sont exprimées dans les épithéliums. La plupart des kératines sont spécifiques d'un type ou d'un état de différenciation cellulaire (BERNEX, 2005 ; SUTER *et al.*, 2009).

Trois événements distincts contrôlent le processus de cornéification : la formation de l'enveloppe cornée insoluble des cornéocytes, la polymérisation des filaments de kératines pour former des macrofilaments et le dépôt de lipides jusqu'alors contenus dans les kératinosomes dans les espaces intercellulaires. Les kératinosomes sont de petits organites ovalaires avec un aspect lamellaire. Ils sont synthétisés dans les kératinocytes de la couche épineuse et sont ensuite déplacés vers l'apex et la périphérie des cellules lorsqu'elles atteignent la couche granuleuse. Ils fusionnent alors avec la membrane plasmique et déversent leur contenu (phospholipides, glycolipides et enzymes hydrolytiques) dans les espaces intercellulaires. Les lipides intercellulaires subissent des altérations pour assumer pleinement leur rôle dans la desquamation et leur fonction de barrière de la couche cornée (BERNEX, 2005 ; SCOTT *et al.*, 2001).

Des transformations de structure et de composition des lipides sont nécessaires au fur et à mesure que les cellules migrent dans l'épiderme. Les céramides représentent le composant le plus important pour l'arrangement lamellaire de la couche cornée et dans sa fonction de barrière. Les acides gras polyinsaturés sont incorporés dans les céramides. L'acide arachidonique est lié aux phospholipides de la membrane cellulaire et représente un précurseur important des eicosanoïdes. Les eicosanoïdes interviennent dans la pathogenèse des dermatoses inflammatoires. Les lipides sont importants pour la cohésion et la desquamation des cornéocytes, jouent un rôle majeur dans la fonction de barrière imperméable de la couche cornée, et contrôlent la prolifération et la différenciation de l'épiderme.

Les facteurs contrôlant la prolifération, la différenciation et la kératinisation des cellules de l'épiderme ne sont pas encore complètement connus. Des systèmes avec messenger faisant intervenir la protéine kinase C et la phospholipase C, ou encore le calcium et la calmoduline seraient essentiels pour la réponse immunitaire, l'inflammation, la différenciation et la prolifération. D'autres facteurs tels que les facteurs de croissance, des neuropeptides, des interleukines, des interférons, des métabolites de l'acide arachidonique, des enzymes protéolytiques et diverses hormones et pro-hormones entre autres le cortisol, les catécholamines surrénaliennes, le calciférol,... auraient également un rôle. Des facteurs nutritionnels sont également connus pour jouer un rôle important dans le processus normal de kératinisation, comme les protéines, les acides gras, le zinc, le cuivre, la vitamine A et les différentes vitamines B (SCOTT *et al.*, 2001).



## 2. Le cycle du poil

Les poils ne croissent pas de façon continue mais plutôt par cycles. Ce cycle commence paradoxalement par une phase de régression, la phase catagène, caractérisée par la mort massive de cellules par apoptose. Au cours de cette phase, la section inférieure du follicule pileux régresse et la taille du poil diminue de près de 70%. Le follicule entre par la suite dans une phase de repos relatif, la phase télogène. Le poil est maintenu dans le follicule mais c'est un poil mort qui sera éliminé. Après un certain temps en phase télogène, le bulbe pileux est réactivé, entre en phase anagène et produit des kératinocytes qui vont s'agencer pour constituer le nouveau poil. Le poil est jusqu'alors maintenu par son extrémité inférieure élargie en forme de club de golf. Il s'efface délogé par la repousse du nouveau poil (TOBIN, 2011 ; BERNEX, 2005).

Le remplacement des poils chez le chien suit une topographie en mosaïque car les follicules voisins sont dans un stade différent du cycle pileux. Le poil croît jusqu'à avoir atteint sa taille maximale qui est déterminée génétiquement et varie selon la zone du corps.

La durée relative de chaque phase du cycle varie selon l'âge des individus, la zone du corps, la race, et elle peut être modifiée selon de nombreux facteurs physiologiques ou pathologiques. Une étude portant sur le temps de repousse des poils chez les chiens opérés du genou pour rupture du ligament croisé antérieur a permis de déterminer que le temps moyen de repousse du poil après une tonte chirurgicale au niveau du genou est de 3 à 4 mois chez des Labradors (DIAZ *et al.*, 2004). Il peut aller jusqu'à 18 mois chez les chiens à poils longs particulièrement les races nordiques et la phase anagène est de 4 ans chez le caniche (SCOTT *et al.*, 2001).

Les signaux contrôlant l'induction, le développement, la régression et la réactivation du follicule pileux n'ont pas encore été identifiés mais de nombreux facteurs de croissance ou leurs récepteurs ont été localisés dans les follicules pileux et le mésenchyme. Les facteurs de croissance et les cytokines produites par le follicule, la papille dermique et d'autres cellules (lymphocytes, macrophages) de l'environnement immédiat peuvent influencer sur l'activité du follicule pileux. Les fibroblastes jouent un rôle essentiel dans les interactions épiderme / annexes et derme par différents signaux acquis dans la phase embryonnaire. Les Wnt protéines sont des glycoprotéines riches en cystéine sécrétées dans le milieu extracellulaire. Elles jouent un rôle important dans l'embryogenèse et l'homéostasie des tissus adultes. Elles auraient ainsi un rôle dans le maintien, la prolifération et la différenciation des cellules souches (KLAPHOLZ-BROWN *et al.*, 2007). Elles agissent de façon paracrine. La liaison avec leur récepteur provoque une cascade de réactions menant à la libération de la  $\beta$ -caténine, un facteur de transcription, qui peut alors entrer dans le noyau, interagir avec d'autres facteurs de transcription et moduler l'expression de gènes spécifiques (YOUNG *et al.*, 1998).

L'activité des follicules pileux et des mues fluctue selon la saison, la température et la photopériode. Ces variations sont plus ou moins marquées selon les races et les régions du corps. La photopériode influe sur la sécrétion de mélatonine et de prolactine via la glande pinéale. Il semble qu'elle puisse également avoir une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en modifiant ainsi les sécrétions des hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes (DIAZ *et al.*, 2004 ; COCHET-FAIVRE *et al.*, 2008). Or les hormones thyroïdiennes stimulent la croissance du follicule pileux tandis que les hormones stéroïdiennes (cortisol et œstradiol)

l'inhibent mais la testostérone la stimule. Les poils jouant un rôle dans la thermorégulation, les écarts de température ont un effet sur l'activité des follicules pileux. Une étude menée au Brésil sur des chiens adultes vivant principalement à l'extérieur a montré que les chiens à poils courts possédaient un pourcentage de follicule pileux en phase anagène plus important durant les mois froids que les mois chauds (FAVARATO & CONCEIÇÃO, 2008). Une autre étude menée sur des Beagles a montré que le pourcentage de poils en phase anagène était le plus important en été et en hiver. Les périodes de mues observées au printemps et à l'automne correspondaient aux périodes où il y avait le plus de poils en phase télogène (AL-BAGDADI *et al.*, 1977).

Comme le poil est constitué majoritairement de protéines, l'alimentation joue un rôle déterminant sur l'aspect du pelage et sa densité. Une mauvaise alimentation produit un pelage terne, sec, cassant avec ou sans trouble de la pigmentation. Lors de situations de stress, de suite de mise bas, de dénutrition (liée à une maladie intercurrente), les follicules pileux entrent, de façon plus ou moins synchrone, en phase télogène (COCHET-FAIVRE *et al.*, 2008).

### 3. La mélanogenèse

On retrouve des mélanocytes principalement dans la couche basale de l'épiderme, mais aussi dans la gaine épithéliale externe, dans le bulbe des follicules pileux, dans les canaux d'excrétion des glandes sébacées et sudoripares, et dans une moindre mesure, dans le derme superficiel. La plus grande partie des pigments de mélanine se trouve par transfert dans les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, mais on en retrouve dans les mélanocytes, où ils sont synthétisés, de tout l'épiderme, ainsi que dans le derme superficiel, chez les animaux qui ont la peau pigmentée.

Les pigments de mélanine sont responsables de la couleur de la peau et des poils. On décrit deux types de pigments de mélanine : l'eumélanine de couleur marron à noir et la phéomélanine de couleur jaune orangée. Les phéomélanines diffèrent des eumélanines de par leur grande proportion en soufre. Ces différents pigments proviennent tous d'un même mécanisme métabolique faisant intervenir la dopaquinone (BURCHILL *et al.*, 1993).

La mélanogenèse prend place uniquement dans les mélanocytes, et plus particulièrement dans un organe spécialisé : le mélanosome. Quatre stades de maturation sont décrits pour les mélanosomes. On les différencie selon leur structure et leur saturation en mélanine. La tyrosinase catalyse la conversion de la L-tyrosine en L-dopa qui est alors oxydée en dopaquinone par cette même enzyme. La dopaquinone réagit avec la cystéine entrant alors dans la voie de synthèse de la phéomélanine. Si la quantité de cystéine est faible dans la cellule, la dopaquinone s'oxyde spontanément en dopachrome et suit la voie de synthèse de l'eumélanine (BURCHILL *et al.*, 1986 ; LAND & RILEY, 2000). La tyrosinase est une enzyme contenant du cuivre et que l'on retrouve uniquement dans les mélanocytes.

La couleur de la peau et des poils est due à l'incorporation des mélanosomes, et donc des pigments de mélanine, dans les kératinocytes. Les mécanismes du transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes ne sont pas encore parfaitement compris. Plusieurs théories ont été avancées pour l'expliquer : l'internalisation de dendrites,

l'exocytose-endocytose des mélanosomes, la fusion des deux cellules ou encore la cytophagie. Ce transfert ne se fait que lors de la phase anagène du cycle pileux (SLOMINSKI *et al.*, 2005).

La couleur des poils est génétiquement déterminée. La pigmentation dépend de la présence et de la proportion de pigments d'eumélanine noire et de phéomélanine jaune orangée ainsi que de la densité et de la distribution de mélanine dans le cortex et la medulla du poil. Plus les poils sont de couleur foncée, plus ils possèdent d'eumélanine (BUSCH-KSCHIEWAN *et al.*, 2004). Cependant, des déficits en certains nutriments peuvent être responsables de la décoloration des poils, notamment les déficits provoquant des perturbations dans la croissance du poil ou dans la synthèse des pigments mélaniques (déficit en protéines, en cystéine, en cuivre, par exemple).

La mélanogenèse, ainsi que la prolifération et la différenciation des mélanocytes, seraient régulées localement, de façon paracrine ou autocrine. Les mélanocytes possèdent à leur surface de nombreux récepteurs, ce qui permet une interaction avec les autres cellules de leur environnement, notamment les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les fibroblastes, les lymphocytes et les macrophages. Ils répondent ainsi à divers signaux (modifiant ainsi leur prolifération, leur différenciation ou bien la mélanogenèse) tels que des facteurs de croissance, des hormones, des interférons, des interleukines, l'acide rétinoïque, la vitamine D3 et d'autres cytokines. Les mélanocytes eux-mêmes sont capables de sécréter de nombreuses cytokines et participent de cette façon aux réactions inflammatoire et immunitaire.

L' $\alpha$ -MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone) d'origine hypophysaire mais aussi kératinocytaire, augmente le noircissement de la peau et des poils en stimulant l'activité de la tyrosinase. La synthèse d'eumélanine, demandant plus de tyrosinase que la synthèse de phéomélanine, est alors stimulée. L' $\alpha$ -MSH agit sur les eumélanosomes, c'est-à-dire les mélanosomes contenant des pigments d'eumélanine, et son action est liée à un mécanisme faisant intervenir l'AMPc (BURCHILL *et al.*, 1986 ; BURCHILL & THODY, 1986).

## C. Fonctions de la peau

### 1. Barrière protectrice

La peau représente une barrière à la fois physique, chimique et microbienne (dans le biofilm cutané). Les poils représentent la première ligne de défense pour prévenir le rôle nuisible de l'ensoleillement, le contact entre la peau et les agents pathogènes et diminuer les risques de blessures physiques ou chimiques. Les poils abritent des micro-organismes (demodex, bactéries, levures).

### *a) Barrière physique*

La couche cornée est une barrière physique imperméable qui empêche la dessiccation. Les cellules kératinisées sont imprégnées d'une émulsion constituée de sébum, de sueur, et de lipides d'origine épidermique. Ces lipides ont été synthétisés par les kératinocytes et accumulés au sein des kératinosomes puis déversés par exocytose à la fin de la différenciation cellulaire. Au moment de l'exocytose, le mélange lipidique est principalement constitué de phospholipides, de glycolipides et de cholestérol. Les réactions enzymatiques qui ont lieu au sein de l'interface séparant la couche granuleuse de la couche cornée ont pour résultat la production d'un mélange lipidique principalement constitué de céramides, d'acides gras et de cholestérol. Tous les acides gras et céramides de la couche cornée ont une structure permettant la formation d'un gel très ordonné. Le rôle du cholestérol dans la barrière épidermique est probablement de fournir un degré de fluidité à un système qui pourrait sinon être rigide et cassant. Il pourrait être nécessaire pour la souplesse de la peau. Le rôle essentiel de l'acide linoléique, que l'on retrouve au sein de la couche cornée, serait de fournir un ciment moléculaire permettant d'ancrer les différents plans cellulaires de la couche cornée entre eux. En plus de fournir un certain degré de cohésion, ce ciment influencerait également la mobilité latérale et la fluidité. L'efficacité de la barrière épidermique dépend donc de la présence de ce mélange de lipides dans les espaces intercellulaires de la couche cornée (WERTZ, 2000).

### *b) Barrière chimique*

En plus de ses propriétés physiques, l'émulsion représente aussi une barrière chimique contre d'éventuels agents pathogènes. Les substances hydrosolubles de l'émulsion contiennent des sels inorganiques et des protéines qui inhibent les microorganismes (dermicidines  $\alpha$  et  $\beta$ ). Les lipides de la surface de la peau ne sont constants ni en quantité, ni en composition, et le sébum est constamment décomposé en acides gras libres par la flore commensale. Certains de ces acides gras peuvent tuer des bactéries et des levures.

Il existe une relation entre l'acidité de la surface de la peau et son activité antimicrobienne. L'acidité du film de la surface de la peau est due aux acides gras du sébum. Les acides aminés pourraient également affecter le pH de la peau. En général, l'inflammation provoque un changement du pH de la peau, la faisant passer d'un pH acide ou neutre à un pH alcalin. L'acidité à la surface de la peau est contrôlée par l'acide lactique contenu dans la sueur et les acides gras volatils issus de sa décomposition tels que l'acide acétique et l'acide propionique. La sueur devient ainsi de plus en plus acide au fur et à mesure qu'elle s'évapore et recouvre toute la surface de la couche cornée. L'ammoniaque, produit de dégradation de la sueur par les bactéries, alcalinise la sueur en quelques heures. L'ammoniaque s'évaporant rapidement, la surface de la peau redevient acide. Les régions du corps qui sont les moins acides sont des régions prédisposées aux infections fongiques ou à la dermatite séborrhéique (CHIKAKANE & TAKAHASHI, 1995). En effet, un pH neutre provoque des anomalies dans l'intégrité et la cohésion de la couche cornée, attribuables à l'activation de protéases et une dégradation accélérée des protéines formant les desmosomes. Il provoque aussi une perturbation de la perméabilité de la barrière en diminuant l'activité des enzymes permettant la synthèse de céramides qui sont essentielles dans la constitution des membranes lamellaires des espaces

extracellulaires de la couche cornée. Une augmentation importante du pH de la couche cornée diminue l'activité de certaines enzymes de la couche cornée, ce qui provoque une transformation anormale des lipides cutanés et la formation de membranes lamellaires déficientes (HACHEM *et al.*, 2003).

Un autre facteur qui a une grande influence sur la flore de la peau est son degré d'hydratation de la couche cornée. L'augmentation de la quantité d'eau sur la surface de la peau fait énormément augmenter le nombre de microorganismes. On retrouve les plus grandes quantités de microorganismes dans les zones humides ou grasses de la peau. Le degré d'hydratation de l'épiderme a également un rôle dans la régulation de la croissance des cellules de l'épiderme, la kératinisation et la perméabilité.

### *c) Barrière microbologique*

La flore commensale participe également à la défense de la peau en empêchant la colonisation par des agents pathogènes. Les microorganismes appartenant à la flore commensale de la peau ont des relations à la fois symbiotiques et compétitives entre eux mais aussi avec les cellules de l'hôte. Ils jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre les infections en occupant les niches écologiques de la peau et des muqueuses (LLOYD, 2003).

On retrouve dans la peau de chiens sains un tissu lymphoïde constitué des cellules immunitaires d'origine hématopoïétique telles que les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques du derme ou encore les lymphocytes T et les mastocytes de la peau. Ce tissu lymphoïde joue un rôle majeur dans l'immunosurveillance cutanée.

Dans une peau saine, les kératinocytes sont au repos et produisent des chémokines en faible quantité ainsi que des peptides antimicrobiens qui inhibent la prolifération d'agents pathogènes à la surface de la peau. Les peptides antimicrobiens sont pour la plupart des polypeptides cationiques avec une activité cytotoxique. Ils peuvent tuer un large spectre de micro-organismes (bactéries, levures) en formant des pores dans leurs membranes. Ils sont principalement exprimés dans les couches superficielles de l'épiderme. L'autre rôle de ces peptides est d'initier la réponse immunitaire adaptée. Ils ont un effet autocrine sur les kératinocytes qui se mettent alors à synthétiser des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines. Ils stimulent également la prolifération et la migration cellulaires (SUTER *et al.*, 2009).

Les kératinocytes peuvent non seulement prévenir l'inflammation cutanée mais aussi la moduler et même l'initier. Le kératinocyte peut agir en tant que premier détecteur d'un dommage cutané grâce à ses récepteurs membranaires qui sont activés lorsqu'il y a une perturbation au sein des structures d'adhésion de l'épiderme, qu'elle soit d'origine microbienne ou non (rayons UV, traumatisme...). Une fois activés, les kératinocytes sécrètent diverses cytokines et chémokines qui modulent l'inflammation. Les cytokines, par voie autocrine ou paracrine, modifient également le comportement des kératinocytes en termes de prolifération et différenciation. En cas de pénétration d'antigènes dans les couches profondes de l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent vers les nœuds

lymphatiques régionaux et activent les cellules T naïves, permettant une réponse immunitaire spécifique (SUTER *et al.*, 2009 ; FELICIANI *et al.*, 1996)

On retrouve également dans la peau de chiens sains des IgG et des IgM dans les espaces interstitiels du derme, dans les vaisseaux sanguins du derme et dans les papilles des follicules pileux. Des IgM sont identifiés dans la lame basale de l'épiderme, dans les follicules pileux et dans les glandes sébacées. Des IgA sont présentes dans les glandes sudoripares apocrines et la fraction C3 du complément colonise la couche cornée et les espaces interstitiels du derme (GARTHWAITE *et al.*, 1983). Des récepteurs aux immunoglobulines sont dans les glandes sudoripares et possiblement à la surface des kératinocytes chez l'homme. Ces récepteurs sont également présents dans d'autres épithéliums et il a été prouvé qu'il y avait des interactions spécifiques entre ces récepteurs et les IgA et les IgM (HUFF, 1990).

## 2. Thermorégulation

Quand la température diminue, le corps essaye de diminuer la perte de chaleur en provoquant une vasoconstriction au niveau de la peau ainsi qu'un hérissément des poils pour améliorer l'isolation de la peau et du pelage. Si cela ne suffit pas pour maintenir une température corporelle normale, il y a alors une augmentation de la production de chaleur provoquée par des tremblements.

De la chaleur est régulièrement perdue par radiation, conduction et convection, mais aussi par l'évaporation de l'eau par la peau et les mouvements respiratoires, et enfin l'excrétion d'urine et de fèces. Environ 75% de la perte de chaleur sont dus à la radiation, la conduction et la convection. L'efficacité de ces mécanismes dépend de la température externe et de l'humidité. Ils deviennent inefficaces lors de très fortes chaleurs. La perte de chaleur par évaporation devient alors prédominante. Comme ils n'excrètent pas de la sueur en abondance, de par le faible nombre de glandes sudoripares eccrines, les chiens ont développé la capacité d'évaporer de grands volumes d'eau grâce à la perspiration (SCOTT, *et al.*, 2001).

## 3. Perception sensorielle

Les fibres nerveuses cutanées ont des fonctions sensorielles, contrôlent le tonus vasomoteur et régulent l'activité sécrétoire des glandes. Elles participent également à la modulation de différents processus cutanés tels que l'inflammation ou la cicatrisation.

Les nerfs cutanés libèrent des neuropeptides qui peuvent activer de nombreuses cellules cibles : les kératinocytes (induisant une libération de cytokines telles qu'IL-1), les mastocytes (produisant des cytokines pro-inflammatoires puissantes telles que le TNF- $\alpha$ ), et les cellules endothéliales (augmentant la production d'IL-8). Parmi ces neuropeptides, il y a la substance P, la neurokinine A, le neuropeptide Y et la somatostatine. En plus de cela, l'épithélium

cutané peut générer des neurotrophines qui influencent le développement et la survie des fibres nerveuses.

La peau est une surface sensorielle de grande importance afin de remplir la fonction du toucher. De nombreux corpuscules disséminés remplissent différentes fonctions neuro-sensorielles et participent aux diverses propriétés haptiques de la peau. En plus de l'importante fonction sensorielle (toucher, chaleur, froid, pression, douleur et démangeaison), les nerfs de l'épiderme et du derme permettent la survie et le fonctionnement propre de l'épiderme.

L'ensemble de la zone de la peau innervée par les branches d'un nerf spinal est appelée dermatome.

L'innervation de la peau est assurée par deux types de terminaisons nerveuses : les terminaisons nerveuses libres, amyéliniques, superficielles ou bien retrouvées dans le derme autour des vaisseaux, des glandes sébacées, du muscle horripilateur et des follicules pileux, et des fibres nerveuses associées à des récepteurs cutanés. Les terminaisons nerveuses libres amyéliniques émergent depuis les dernières cellules de Schwann du derme et forment un réseau arborescent de nerfs très fins. Elles se terminent soit juste sous l'épiderme soit dans l'épiderme. La peau reçoit ainsi des signaux provenant de l'environnement extérieur mais aussi intérieur. L'innervation motrice de l'épiderme est attribuable aux fibres sympathiques du système nerveux autonome.

Les nerfs sensoriels sont divisés en 3 catégories : les mécanorécepteurs, les nocicepteurs et les thermorécepteurs.

Il existe 4 types de mécanorécepteurs présents sur l'ensemble de la peau. Les corpuscules de Pacini sont très sensibles aux petites vibrations rapides et à la pression profonde. Des unités qui s'adaptent rapidement et qui émergent depuis les corpuscules de Meissner ou de Ruffini sont sensibles au tremblement et au frottement de la peau ainsi qu'aux pressions rapides. Des terminaisons nerveuses de type I émergent des cellules de Merkel et qui s'adaptent lentement signalent les fortes pressions. Des unités de type II qui s'adaptent lentement et qui sont associées aux corpuscules de Ruffini répondent à un étirement de la peau et pourraient jouer un rôle dans la proprioception. À ces fibres nerveuses liées à des corpuscules s'ajoutent des fibres nerveuses liées aux follicules pileux. Ces unités sont excitées par les mouvements des poils et fournissent la plus grande partie de la sensation tactile de la peau non glabre.

La plupart des nocicepteurs sont classés en 2 catégories : les mécanorécepteurs avec des axones A $\delta$  et un seuil élevé et les nocicepteurs polymodaux avec des axones C. Ces derniers sont des récepteurs classiques à la douleur qui répondent à des stimuli thermiques et mécaniques intenses ainsi qu'aux agents chimiques irritants. Ces nocicepteurs polymodaux C sont impliqués dans l'hyperalgie et la démangeaison diffuse. Les mécanorécepteurs avec des axones A $\delta$  sont plus sensibles aux démangeaisons localisées et aux sensations de piqûre.

Enfin il existe 2 types de thermorécepteurs : ceux sensibles au chaud et ceux sensibles au froid.