

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة ابن خلدون تيارت

UNIVERSITE IBN KHALDOUN – TIARET

معهد علوم البيطرة

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

قسم الصحة الحيوانية

DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire.

Présenté par : ZOUABER Lemya

KELOUCHE Mohammed El-arabi

Thème

**Mécanisme physiopathologique de la cicatrisation des
plaies cutanées chez les équidés.**

Soutenu le / /

Jury:

Grade

Président :

AHMED Moussa

MCA

Encadrant:

KHIATI Baghdad

Professeur

Examineur:

HAMDI Mohamed

MCD

Année universitaire 2022-2023

Remerciements :

Tout d'abord, nous souhaitons exprimer notre gratitude à notre enseignant encadreur, le Pr Khiati Baghdad, qui a été d'une patience et d'un dévouement exemplaires pour nous guider tout au long de ce projet.

Nous tenons également à remercier chaleureusement le Dr Aouarie Djillali et Ziad Meddah, qui nous ont apporté une aide précieuse tout au long de notre travail. Leur soutien inestimable a été un véritable moteur pour notre progression.

Enfin, nous tenons à adresser nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire, y compris les participants à notre étude et les personnes qui ont généreusement accordé de leur temps pour des entretiens. Sans leur collaboration et leur soutien, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce projet, car c'est grâce à leur aide et à leur engagement que nous avons pu mener à bien cette étude. Nous leur sommes profondément reconnaissants.

Dédicace :

Aux être les plus chère dans ma vie mes parents Fatma et Hedj pour la vie que vous m'avez donné. Pour l'exemple que vous êtes et pour l'espoir que vous portez.

A tout membre de la famille Kelouche et Belefdhale.

Pour une personne vraiment spéciale, mon amis Ghrib Mohammed Ikbal.

Kelouche Mohammed

Dédicace :

À la raison de ma vie, mes précieux parents, je dédie ces mots emplis de gratitude.

À mes frères, Ahmed, Abdelkader Miloud, Abir, Islam, je souhaite exprimer toute mon affection et ma reconnaissance.

À mon âme sœur, Hanane Boublal, tu es ma source d'inspiration et de bonheur. Cette dédicace t'est entièrement dédiée.

À mes chères copines, Zakia Radim, Imane Draouèche, Ben Ziane Khoulood, votre présence dans ma vie est un cadeau précieux. Merci pour votre soutien indéfectible et votre amitié sincère.

À mes collègues, Raouf Abdi et Belabdi Seyfeddine, nous avons partagé des moments inoubliables et votre collaboration a été essentielle à ma réussite. Cette dédicace vous est adressée avec reconnaissance.

Que cette dédicace reflète l'amour, l'amitié et la reconnaissance que je vous porte, chers êtres qui ont enrichi ma vie de façon si précieuse.

Lemya Zouaber.

Table des matières :

Remerciements :	I
Dédicace :	II
Table des matières	IV
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	X
Introduction	1

I. Physiologie de la peau du cheval

1. Epiderme	2
2. Membrane basale.....	3
3. Derme	3
4. Hypoderme	4
5. Les différences structurelles de la peau en fonction des localisations	4
6. La flore bactérienne cutanée du cheval	4

II. La cicatrisation cutanée chez le cheval

1. Les plaies	6
a. Définitions	6
b. Les types de plaies.....	6
i. Les caractéristiques générales des plaies	6
i. Classification lésionnelle des plaies.....	7
iii. Classification en fonction du degré de contamination des plaies	8
2. Les types de cicatrisation	9
a. La cicatrisation par première intention	9
b. La cicatrisation par seconde intention	9
c. La cicatrisation par troisième intention ou cicatrisation de première intention retardée.....	9
3. Les étapes de la cicatrisation cutanée.....	10
4. La phase inflammatoire	10

a. Hémostase : réponse vasculaire	10
b. L'inflammation : réponse cellulaire	12
i. Le rôle des polynucléaires neutrophiles	12
ii. Le rôle des macrophages	12
iii. Le rôle des lymphocytes T régulateurs	13
5. La phase proliférative	14
a. Les activités des fibroblastes	14
i. Une activité sécrétoire	14
ii. Les modifications de la matrice extra-cellulaire	14
b. L'angiogenèse	16
c. L'épithélialisation : la migration des kératinocytes.....	16
6. La phase de remodelage ¹	17
a. Modifications cellulaires : les myofibroblastes sont les acteurs de la contraction de la plaie.....	17
b. Modifications structurales : l'activité des métalloprotéases.....	19
7. La spécificité de la cicatrisation cutanée du cheval.....	19
a. La cicatrisation cutanée du cheval comparée à celle de la majorité des mammifères	19
b. La cicatrisation cutanée du cheval comparée à celle des poneys	20

III. Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

1. Les connaissances actuelles chez l'homme : Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques	22
a. Histoire	22
b. Définition actuelle	23
d. Prévalence et épidémiologie.....	25
e. Facteurs de risque	26
i. Etiologie	26
ii. Localisation	26
iii. Facteurs hormonaux	26

iv. Génétique	27
f. Mécanismes d'actions	27
i. Un dérèglement de la phase inflammatoire ?	27
ii. Un dérèglement de la phase proliférative ?	27
iii. Un dérèglement de la phase de maturation ?	28
2. Le tissu de granulation exubérant chez le cheval	28
a. Définition	29
b. Analyse histologique comparative avec les chéloïdes humaines	30
c. Diagnostic différentiel du tissu de granulation exubérant	31
i. La sarcoïde	31
ii. Le carcinome épidermoïde	32
iii. Le granulome pyogénique	32
iv. L'habronémose cutanée	33
v. La sporotrichose	34
d. Facteurs de risque	35
i. Inflammation chronique	35
ii. Localisation de la plaie	35
iii. Mouvement	35
iv. Hypoxie locale	36
v. Bandage	36
vi. Iatrogène	37
vii. Génétique	37
e. Physiopathologie	38
i. Phénotype des fibroblastes du tissu de granulation exubérant	38
ii. Régulation du phénotype des fibroblastes du tissu de granulation exubérant : le rôle de TGF- β 1 et TGF- β 3	39
f. La perturbation de la cicatrisation cutanée se fait à quel moment ?	41
i. Lors de la phase inflammatoire ?	41

ii. Lors de la phase proliférative ?	42
iii. Lors de la phase de maturation ?.....	42
g. Prévention.....	43
i. Limiter les facteurs de risque	43
ii. Utiliser le bandage adéquat	44
iii. Le gel de silicone	45

V. Traitements

1. Traitements actuels.....	49
a. Excision chirurgicale	49
b. Application d’anti-inflammatoires stéroïdiens topiques	51
c. Utilisation d’anti-inflammatoires non stéroïdiens	52
d. Les greffes de peau	52
2. Traitements émergents	53
a. La larvothérapie	53
b. Miel	53
c. Ondes de choc extra-corporelles.....	54

Cas Clinique

Cas Clinique.....	56
Conclusion :.....	63
Références Bibliographique.....	

Liste des figures

Figure 1 : Les couches de l'épiderme du cheval [1].....	2
Figure 2: Coupe schématique d'épiderme et de derme d'un cheval [1].....	3
Figure 3 : Les types de cicatrisation cutanée [12].....	10
Figure 4 : La localisation des composants de la MEC lors de l'épithélialisation [17].....	15
Figure 5 : La localisation des composants de la MEC lors de l'épithélialisation [24].....	17
Figure 6 : La différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [43].....	18
Figure 7 : Expression et cellules sources des MMP et TIMP lors de la cicatrisation cutanée [41]	18
Figure 8 : La succession des phases de la cicatrisation cutanée chez les animaux de laboratoire (en trait plein) et chez le cheval (en zones colorées) [1]	19
Figure 9 : Schématisation des phases de la cicatrisation cutanée chez les poneys et chez les chevaux [18].	21
Figure 10 : Illustration d'Alibert montrant une << chéloïde polypode >> chez une femme [2]	22
Figure 11 : Aspect macroscopique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques par rapport à une cicatrice normale [50]	23
Figure 12 : Aspect histologique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques par rapport à une cicatrice normale. Le symbole * caractérise le collagène chéloïdien [50]	24
Figure 13 : Arbre décisionnel associant l'aspect macroscopique et l'évolution de la cicatrice, ainsi que l'aspect histologique, pour les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques [50].	25
Figure 14 : Un TGE sur une plaie localisée en face Dorsale du tarse d'un cheval [62]	29
Figure 15 : Un TGE sur une plaie localisée en face dorsale du tarse d'un cheval [62].....	29
Figure 16 : une sarcoïde fibroblastique. [68]	31
Figure 17 : Photographie d'un carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure d'un cheval de 25ans [91]	32
Figure 18 : Photographie d'un granulome pyogénique chez un cheval [68].....	33

Figure 19 : Photographie d'une lésion d'habronérose au niveau de la lèvre supérieure d'un cheval [91]	33
Figure 20 : Comparaison de la prolifération des fibroblastes des membres (à gauche) et du tronc (à droite) dans des conditions de normoxie ou d'hypoxie (1% O2) [67]	36
Figure 21 : Observation microscopique d'un TGE (a) et d'un tissu de granulation sain (b).	39
Figure 22: Gel de silicone Cica-care® [96].....	45
Figure 23 : (a) Plaie initiale sur le métatarse d'une jument de 3Ans. (b) 2 jours après l'excision chirurgicale. (c) Une semaine après l'excision chirurgicale et	51
Figure 24 : Evolution macroscopique des plaies sans traitement (à gauche) et des Plaies ayant reçu une application quotidienne de corticoïde (à droite) [121].....	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification lésionnelle des plaies	7
Tableau 2 : Classification en fonction du degré de contamination des plaies	8
Tableau 3 : Comparaison de la cinétique des différentes étapes de la cicatrisation cutanée entre le cheval et un modèle de référence, la souris.	20
Tableau 4 : Comparaison histologique du TGE du cheval et de la chéloïde humaine [65]..	30
Tableau 5: Tableau comparatif des lésions entrant dans le diagnostic différentiel du tissu de granulation exubérant du cheval	34
Tableau 6 : Le phénotype des fibroblastes détermine leur fonction. Les fibroblastes peu différenciés prolifèrent vite mais sont peu organisés, résistent à l'apoptose et se contractent peu. Ils sont, normalement, visibles dans la phase d'épithélialisation. Les fibroblastes hautement différenciés, myofibroblastes, ont un faible pouvoir de prolifération mais présentent une organisation compatible avec leur fort potentiel de contraction. Ces fibroblastes sont présents dans la phase de remodelage et sont détruits par apoptose lorsqu'ils deviennent inutiles. ^[62]	38

Liste des abréviations

ADP = adénosine diphosphate
ADN = acide désoxyribonucléique
AREG = amphiréguline
BCG = bacille de Calmette et Guérin
BID = *bis in die*, deux fois par jour
BPV = bovine papillomavirus
CD = cluster of differentiation
CK = cytokératines
cm = centimètre
CMH = complexe d'histocompatibilité
COX = cyclo-oxygénase
CTGF = connective tissue growth factor
DAMP = damage associated molecular patterns
EDA = extracellular domain A
EDB = extracellular domain B
EGF = epithelial growth factor
FGF = fibroblast growth factor
GAG = glycosaminoglycane
ICAM = inter cellular adhesion molecule
Ig = immunoglobuline
IGF = insulin-like growth factor
IL = interleukine
IM = intra-musculaire
INF- γ = interféron- γ
iNOS = *Inductible nitric oxide synthase*
IV = intra-veineux
K = kératine
KGF = keratinocyte growth factor
LG = laminin G domain like
LM = laminine
LPS = lipopolysaccharide
LTreg = lymphocytes T régulateurs
MEC = matrice extracellulaire
mJ = mégajoules

ml = millilitre
mm = millimètre
mmHg = millimètre de mercure
MMP = métalloprotéase
NO = oxyde nitrique
O₂ = dioxygène
PAM = peptide antimicrobien
PAMP = pathogen associated molecular patterns
PDGF = platelet derived growth factor
PECAM = Platelet endothelial cell adhesion molecule pH = potential hydrogène
PNN = polynucléaire neutrophile
PO = *per os*, par voie orale
PPAR = peroxyome proliferator activated receptor
PRR = pattern recognition receptor
ROS = reactive oxygen species
SID = *semel in die*, une fois par jour
SMAD = Suppressor of mothers against Decapentaplegic
SPARC = secreted protein acidic rich cysteine, gene de l'ostéonectine
TGE = tissu de granulation exubérant
TGF- β = transforming growth factor- β
Th 2 = lymphocyte T helper de type 2
TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF- α = tumoral necrosis factor- α
TPN = *thérapie par pression négative*
TSP = thrombospondine
TXA₂ = thromboxane A₂
UI = unité internationale
UMF = unique Manuka factor UV = ultra-violet
 μ m = micromètre
VEGF = vascular endothelial growth factor
vWF = facteur de von Willebrand
 α -SM = α smooth muscle

Introduction

Introduction

Un des principaux motifs de consultation d'un vétérinaire en médecine équine est, après les coliques, la cicatrisation cutanée correspond à un mécanisme de régénération cutanée dans la plupart des plaies, Quel que soit le mécanisme de cicatrisation, des complications peuvent avoir lieu [1].

La gestion de plaie est une composante majeure de la pratique équine ;en effet ,l'instinct de fuite des chevaux les prédisposées au trauma .une vaste étude réalisée par l'United States Departement of Agriculture (USDA) a montré que les plaies cutanées étaient une des conditions médicales les plus fréquentes affectant les équidés.pfe :Etude pilote sur l'innocuité et la faisabilité de l'emploi d'un système portable de thérapie par pression négative réalisée sur un modèle expérimental de plaies ouvertes chez le cheval[144]

Les plaies cutanées sont les blessures les plus fréquemment rapportées par les propriétaires de chevaux sur une année. Dans 46 à 60% des cas,la partie distale du membre est concernée (Owen et al.,2012 ;wilmink et al,2002) [143]

Les plaies cutanées sont des lésions caractérisées par une solution de continuité de la peau .la cicatrisation est le phénomène physiologique qui va permettre de rétablir la continuité de la peau ainsi que ses fonctions. La cicatrisation est un phénomène complexe dont la connaissance a beaucoup évolué depuis le développement des techniques de biologie moléculaire. [142]

L'objectif de cette étude est le contrôle de l'évolution de la cicatrisation des plaies cutanées des équidés sous l'effet du leadermax (pommade à base de miel).

I. Physiologie de la peau du cheval

I. Physiologie de la peau du cheval

La peau est constituée de différentes couches dont l'étude nous permettra de mieux comprendre les interactions entre les différents acteurs de la cicatrisation cutanée.

1. Epiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et, par conséquent, la plus en contact avec les agressions extérieures, l'épiderme du cheval est composé de 5 couches de kératinocytes, plus ou moins épaisses, qui sont, de la couche la plus profonde à la plus superficielle ^[1] :

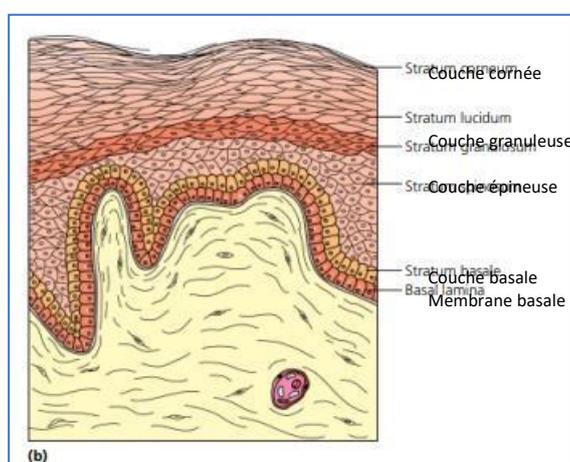


Figure 1 : Les couches de l'épiderme du cheval [1]

- La couche basale (*stratum basale*) : Des kératinocytes basaux sont présents (85%) sous forme de cellules cubiques en perpétuel renouvellement pour compenser les pertes par desquamation des cellules de la couche cornée, D'autres cellules sont aussi présentes comme les mélanocytes qui permettent la pigmentation de la peau et des phanères, et les cellules de Merkel qui sont des mécanorécepteurs jouant un rôle au sein du système neuroendocrinien .
- La couche épineuse (*stratum spinosum*) : Essentiellement constituée de kératinocytes polyédriques issus des kératinocytes basaux, Les kératinocytes sont unis par des desmosomes. Les cellules de Langerhans sont aussi présentes, ce sont des cellules présentatrices d'antigène à l'image des macrophages.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*) : Les kératinocytes s'aplatissent et leur grand axe devient parallèle à la surface de la peau au cours de leur différenciation, Ils contiennent des grains de kératohyaline nécessaires à la cornification. Le cytoplasme des kératinocytes est basophile ;

Physiologie de la peau de chevale

- La couche cornée (*stratum corneum*) : Les kératinocytes sont morts, entièrement kératinisés, on les appelle les cornéocytes. Les cornéocytes sont anucléés ^[5], fortement aplatis et ont un cytoplasme éosinophile, Ils sont recouverts d'un film lipidique ^[3]. C'est au niveau de la couche cornée que se réalise la desquamation, La durée de l'ascension des kératinocytes, depuis la couche basale jusqu'à la zone de desquamation, à la surface de la couche cornée, est, chez le cheval, de 17 jours ^[5].

2. Membrane basale

L'épiderme adhère au derme grâce à des hémidesmosomes et à une membrane basale composée essentiellement de collagène de type IV et de glycoprotéines comme la laminine.

3. Derme

Le derme est essentiellement constitué de fibres de collagènes de type I (62%), de fibres de collagènes de type III (15%), de fibres d'élastine, de fibronectine, Il est aussi constitué d'une substance fondamentale, principalement, constituée de glycosaminoglycanes GAG et de protéoglycanes, comme l'acide hyaluronique, Les cellules peuplant le derme sont, principalement, des fibroblastes qui synthétisent la substance fondamentale et toutes les protéines fibrillaires, accompagnées des cellules inflammatoires comme les polynucléaires, les histiocytes et les macrophages, les lymphocytes

Le derme est un tissu innervé et vascularisé grâce à un système de microvascularisation et à un système lymphatique. La nutrition de l'épiderme se fait par diffusion à travers la membrane basale.

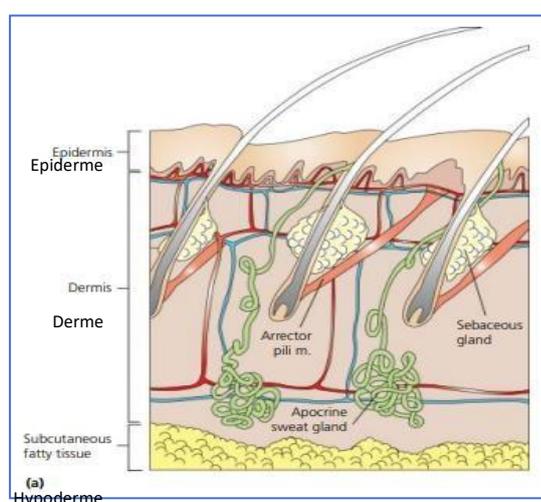


Figure 2: Coupe schématique d'épiderme et de derme d'un cheval [1]

Physiologie de la peau de cheval

Le derme contient des follicules pilosébacés, composés d'une gaine épithéliale, au sein de laquelle se forme le poil, d'une glande sébacée et d'une glande sudoripare apocrine ainsi que d'un muscle lisse, le muscle érecteur du poil^[5]. Les glandes sudoripares apocrines sont présentes sur toute la surface du corps et s'abouchent, juste au-dessus des glandes sébacées, aux follicules pileux. Les glandes sudoripares eccrines, indépendantes des follicules pileux, s'ouvrent directement à la surface de la peau et ne sont présentes qu'à la face solaire des mains et des pieds.

4. Hypoderme

Le tissu sous-cutané, ou hypoderme, est la couche la plus profonde de la peau. D'épaisseur très variable, elle est formée d'un tissu conjonctif riche en adipocytes et assure plusieurs rôles : protection contre les traumatismes, isolation thermique, stockage de lipides, adhérence aux structures sous-jacentes, niche de cellules souches mésenchymateuses. Dans l'hypoderme nous pouvons aussi trouver les muscles peauciers.

L'hypoderme et le derme sont traversés par des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des neurones qui forment des réseaux jouant un rôle clé dans la cicatrisation cutanée.

5. Les différences structurelles de la peau en fonction des localisations

L'épaisseur de la peau d'un cheval varie, de 1,47 à 4,57 mm^[7], avec l'individu mais aussi en fonction de la localisation anatomique. La peau la plus fine est celle du pli inguinal, la plus épaisse est celle de la face dorsale des boulets, autant antérieurs que postérieurs (jusqu'à 3 fois l'épaisseur de la peau du pli inguinal).

Parmi les différents compartiments de la peau, l'épiderme est le compartiment qui subit le plus de variations d'épaisseur. Ces variations touchent, en particulier, la couche épineuse et la couche cornée, la couche granuleuse est moins impliquée.

6. La flore bactérienne cutanée du cheval

La flore bactérienne cutanée du cheval est essentielle à l'homéostasie cutanée, car elle permet une défense contre les agents pathogènes,

La flore bactérienne résidente des chevaux ne peut jamais être totalement éliminée, même avec de puissants antiseptiques.

La flore bactérienne transitoire est présente de manière occasionnelle et en moindre quantité, cette flore peut être éliminée par l'utilisation d'antiseptiques.

Physiologie de la peau de chevale

De plus, les populations bactériennes restent globalement stables sur l'ensemble du corps du cheval.

II. La cicatrisation cutanée chez le cheval

II. La cicatrisation cutanée chez le cheval

1. Les plaies

a. Définitions

Une plaie est une effraction de la peau, Elle est à différencier d'une contusion où l'intégrité de la peau reste intacte, la gravité d'une plaie dépend de sa localisation, de sa profondeur et des structures touchées, elle peut être accompagnée d'un saignement plus ou moins important en fonction de la profondeur, La peau étant un organe très innervé, la douleur est un des signes cliniques des plaies.

Généralement, il n'y a pas de signes cliniques généraux, comme de la fièvre ou un abattement.

b. Les types de plaies

Il existe différentes classifications des plaies, Nous allons en aborder 3 dans cette partie :

- Une classification en fonction des caractéristiques générales de la plaie.
- Une classification en fonction du type de lésions.
- Une classification en fonction du degré de contamination.

i. Les caractéristiques générales des plaies

Les plaies peuvent être :

- Simples : lésion de la peau ou des muqueuses uniquement.
- Composées : lésion de la peau ou des muqueuses et des plans sous-jacents (muscle, nerf, tendons, os, tissu sous-cutané).
- Complicées : lésions présentant une contamination, très œdémateuse comme celles associées à une envenimation des morsures de serpent, par exemple.
- Pénétrantes : Un point d'entrée jusqu'à une cavité naturelle comme le thorax, l'abdomen, les articulations. Des symptômes généraux peuvent être présents.
- Perforantes : Un point de sortie vers l'extérieur est visible.

i. Classification lésionnelle des plaies ^[6]

Tableau 1 : Classification lésionnelle des plaies

<i>Type des lésions</i>	Etiologie	Caractéristiques
22	Objet tranchant	Marges franches et régulières
	Objet tranchant	Marges franches et irrégulières
	Objet pointu	Point d'entrée étroit mais souvent pénétration profonde
<i>Abrasion</i>	Frottement répété	Atteinte progressive de l'épiderme et du derme supérieur
<i>Escarres Brûlure</i>	Compression continue	Nécrose ischémique locale pouvant aller jusqu'à l'ulcère profond
	Thermique, chimique, électrique, irradiation	Nécrose de la peau plus ou moins profonde et souvent infectée

iii. Classification en fonction du degré de contamination des plaies ^{[10] [11]}

Le degré de contamination est un facteur prédictif fiable du potentiel d'infection d'une plaie.

Tableau 2 : Classification en fonction du degré de contamination des plaies

<i>Degré de contamination de la plaie</i>	Description
<i>Propre</i>	Plaie chirurgicale préparée de manière aseptique Non traumatique Non inflammatoire Ne traversant ni des tissus infectés ni nécrotiques Sans ouverture du tractus digestif, respiratoire ou uro-génital
<i>Propre-contaminé</i>	Plaie chirurgicale préparée de manière aseptique peu invasive avec pénétration du tractus digestif, respiratoire ou uro-génital
<i>Contaminé</i>	Plaie traumatique récente (< 6-8 heures) Inflammation
<i>Infecté</i>	Déversement d'éléments du tractus digestif ou uro-génital sur une plaie propre Déversement de matériel purulent sur une plaie propre Plaie traumatique ancienne (> 6-8 heures) Présence de corps étrangers, pus ou abcès

2. Les types de cicatrisation

Une plaie peut cicatriser de diverses manières :

a. La cicatrisation par première intention

Elle est, essentiellement, choisie pour les plaies chirurgicales, les critères de réalisation de cette cicatrisation doivent être tous remplis :

- Plaie aseptique.
- Absence de corps étrangers.
- Absence de tissus nécrotiques.
- Pas d'hémorragie.
- Affrontement bord à bord des lèvres de la plaie sans tension excessive.

b. La cicatrisation par seconde intention

La cicatrisation par seconde intention est l'évolution naturelle la plus courante des plaies traumatiques.

Cette cicatrisation à lieu quand un des critères de la cicatrisation par première intention n'est pas rempli, Il s'agit, bien évidemment, d'une cicatrisation plus longue car les bords de plaies sont éloignés. Souvent une gêne, fonctionnelle et esthétique, persiste.

c. La cicatrisation par troisième intention ou cicatrisation de première intention retardée

Il s'agit d'un parage du tissu de granulation de la cicatrisation par seconde intention puis d'une fermeture chirurgicale comme dans la cicatrisation de première intention.

Ce type de cicatrisation à lieu quand un œdème important, ou une infection, était présent empêchant une fermeture chirurgicale de la plaie.

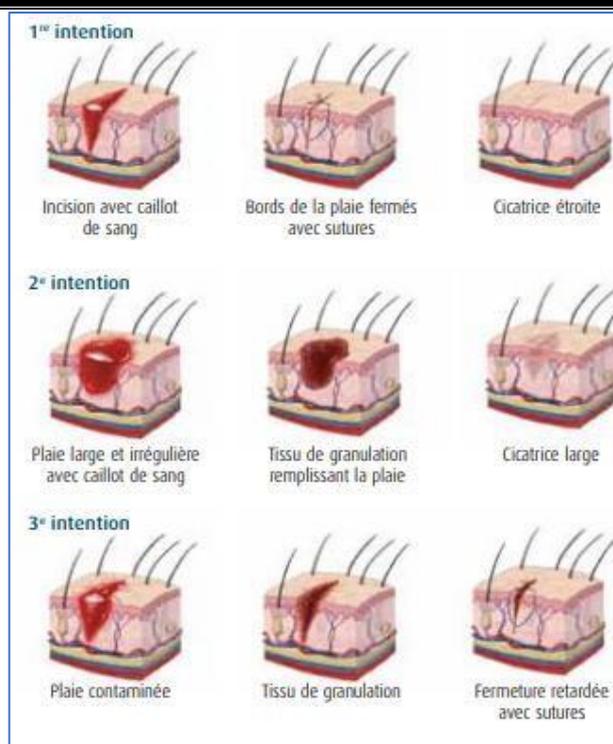


Figure 3 : Les types de cicatrisation cutanée [12]

3. Les étapes de la cicatrisation cutanée [13] [15]

La cicatrisation cutanée vise à la régénération du tissu afin de combler la brèche cutanée et d'obtenir un tissu, équivalent au tissu antérieur.

De manière générale, la cicatrisation par seconde intention, qui est la cicatrisation la plus naturelle, commence par une phase inflammatoire suivie d'une phase proliférative, à l'issue de la phase proliférative, le tissu de granulation comble le lit de la plaie, ce tissu est rosé, bourgeonnant, très vascularisé et fragile. Il va entamer sa maturation jusqu'à devenir une cicatrice, grâce à différentes modifications cellulaires et structurales.

La fin d'une étape ne veut pas dire le commencement d'une nouvelle.

4. La phase inflammatoire

La phase inflammatoire commence immédiatement après la blessure, tout d'abord, se forme un caillot sanguin, au sein de la brèche cutanée, pour stopper les saignements puis intervient la réponse cellulaire correspondant à l'inflammation.

a. Hémostase : réponse vasculaire [1] [15] [23] [25]

Le but principal de l'hémostase est d'éviter des pertes sanguines importantes par la plaie. L'hémostase est constituée de 2 phases qui peuvent être plus ou moins simultanées :

- l'hémostase primaire qui permet de former un clou plaquettaire.

La cicatrisation cutanée chez le cheval

- l'hémostase secondaire ou coagulation.

Le traumatisme, des vaisseaux sanguins et de la surface de l'épiderme, libère des phospholipides qui vont être transformés en acide arachidonique qui, métabolisée, entraînera une vasoconstriction initiale afin de limiter les saignements, cette vasoconstriction va aussi provoquer une hypoxie locale qui favorisent l'activation, l'adhésion et l'agrégation des plaquettes, les plaquettes sont exposées, au sein de la plaie, à des substances pro-coagulantes présentes dans les tissus, comme le collagène, les plaquettes se lient, dans un premier temps, au collagène via le facteur von Willebrand (vWF) puis changent de forme pour permettre la libération de substances telles que l'ADP, le TXA₂, pour recruter de nouvelles plaquettes.

Cette agrégation est réversible et peut être détruite par un flux sanguin trop important. Une deuxième phase est nécessaire pour stabiliser ce clou plaquettaire temporaire en caillot permanent.

L'hémostase secondaire, consiste, essentiellement, en la transformation du fibrinogène soluble du clou plaquettaire en fibrine insoluble du caillot sanguin.

La coagulation passe par 3 voies constituées de cascades d'activation de nombreux facteurs :

- La voie extrinsèque : elle débute par des lésions vasculaires qui permettent la production de facteurs tissulaires comme la thromboplastine qui va activer le facteur VII (reconvertine).
- La voie intrinsèque : elle est initiée par le facteur de contact d'une charge négative, comme celle des plaquettes activées ou du collagène, qui va activer, successivement, différents facteurs, comme le facteur XII, le facteur XI et le facteur IX.
- La voie commune : les voies intrinsèque et extrinsèque se rejoignent pour l'activation du facteur X qui permet l'activation de la prothrombine en thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine.

Les plaquettes activées sont les premières cellules qui libèrent des médiateurs de l'inflammation comme le PDGF (platelet-derived growth factor) et le TGF- β (transforming growth factor- β), les cellules endothéliales du lit de la plaie libèrent les interleukines (IL-1 et IL-8) pour renforcer ce gradient chimiotactique, pour modifier la vascularisation et aboutit à une vasodilatation, cette vasodilatation est essentielle pour la diffusion des cellules inflammatoires au sein de la plaie et leur nutrition, aussi bien en oxygène qu'en nutriments.

Au cours de la cicatrisation, le caillot va se dessécher et former une croûte qui va protéger la plaie, le reste du caillot va, ensuite, être lysé par la plasmine et les métalloprotéases.

b. L'inflammation : réponse cellulaire ^{[1] [13] [15] [25]}

La phase inflammatoire est la phase de débridement de la plaie, le gradient chimiotactique permet de recruter les leucocytes au sein de la plaie, ces médiateurs de l'inflammation sont libérés grâce à la régulation positive de l'ADN par des molécules associées aux dommages cellulaires et tissulaires (damage-associated molecular patterns DAMP) ou par des molécules caractéristiques des pathogènes (pathogen-associated molecular patterns PAMP).

i. Le rôle des polynucléaires neutrophiles

Les premiers leucocytes à arriver sur le site de la lésion sont les polynucléaires neutrophiles (PNN) via le compartiment vasculaire, les PNN s'infiltrent dans la lésion essentiellement au cours des premières heures, leur rôle est la destruction des agents pathogènes, des débris cellulaires par apoptose et activation de protéases.

ii. Le rôle des macrophages ^{[23] [25]}

Durant les 2 premiers jours de la phase inflammatoire, les monocytes sanguins sont recrutés, pour devenir des macrophages tissulaires, les macrophages résidents de la peau sont aussi activés au cours de ce processus.

Durant la phase inflammatoire précoce, le phénotype des macrophages est de type M1, associé à une activité, essentiellement, phagocytaire et à la production de médiateurs proinflammatoires ^[23], les macrophages de type M1 produisent :

- De l'oxyde nitrique, NO, qui entraîne une vasodilatation et une activité microbicide.
- Des cytokines pro-inflammatoires telles que :
Le facteur de nécrose tumorale, TNF- α ; o Les interleukines IL-1, IL-6, IL-12.
- Des facteurs qui permettent la surexpression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages, les lymphocytes B ou les cellules dendritiques.

Au cours de l'évolution de la phase inflammatoire, les macrophages vont changer de phénotype et devenir des macrophages de type M2, ils sont responsables de la synthèse de médiateurs antiinflammatoires, du nettoyage du lit de la plaie par phagocytose des neutrophiles, de la production de la matrice extracellulaire (MEC) pour combler la plaie ainsi que de l'initiation de la prolifération des fibroblastes et des différents processus angiogéniques, la population des macrophages de type M2 est divisée en 3 souspopulations :

- Macrophages de type M2a : ils favorisent une inflammation de type Th2 avec une augmentation des immunoglobulines E (IgE), et sont observés dans les manifestations allergiques.
- Macrophages de type M2b : ils favorisent aussi une inflammation de type Th2 mais, en plus, possèdent des propriétés régulatrices de la réponse immunitaire humorale par la sécrétion de cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).
- Macrophages de type M2c : ils correspondent à des macrophages désactivés qui contrôlent l'inflammation et jouent un rôle dans le remodelage tissulaire.

Tout comme les neutrophiles, il semble que les macrophages ne soient pas essentiels à la cicatrisation cutanée pendant la phase inflammatoire ^[28], si les PNN et les macrophages, cellules prédominantes dans l'inflammation.

De plus, un fait très intéressant est que les fœtus sont capables d'une cicatrisation rapide dans un contexte d'inflammation minimale, renforçant bien cette hypothèse ^[30].

En revanche, les macrophages jouent un rôle important dans la régulation de la fibrose et la dégradation de la MEC [29].

iii. Le rôle des lymphocytes T régulateurs ^[35] ^[36]

Lors de cette première phase, des cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes T régulateurs (LT reg), sont activés pour réguler l'inflammation.

Les LTreg sont activés via l'IL-2 puis migrent à partir des organes lymphoïdes secondaires vers le site de blessure, sept jours après la blessure, la densité des LTreg est 20 fois plus importante qu'avant et 70% des lymphocytes T CD4⁺ expriment le gène *Foxp3*, caractéristique des LTreg ^[35],.

Ainsi les LTreg sont essentiels à la régulation de l'inflammation, via la régulation négative de la production d'IFN γ et la régulation négative du recrutement des macrophages pro-inflammatoires.

De plus, les LTreg permettent l'expression du facteur de croissance épidermique à travers la sécrétion de son récepteur AREG (L'amphiréguline qui est un ligand du facteur de croissance épidermique EGF), celui-ci va permettre la prolifération et la différenciation des kératinocytes nécessaires à l'épidermisation.

5. La phase proliférative

A la suite de la phase inflammatoire, les cellules inflammatoires vont disparaître, soit par apoptose, soit par phagocytose, pour laisser place aux cellules de la phase proliférative qui aboutit à la création d'un tissu de bourgeonnant, qui est composé de :

- Macrophages : qui produisent des cytokines et facteurs de croissance et éliminent les débris de la plaie.
- Fibroblastes : qui se multiplient et synthétisent les différents composants de la MEC.
- Néocapillaires : qui permettent l'approvisionnement en oxygène et en nutriments des cellules du tissu de granulation.

a. Les activités des fibroblastes ^{[1] [13] [15] [23] [25] [27] [32] [33]}

i. Une activité sécrétoire

La transition des macrophages, de la phase inflammatoire, vers un phénotype de type M2, permet la régulation de l'inflammation et la prolifération de la MEC, ces macrophages sécrètent divers facteurs, comme le PDGF, le TNF- α , l'IL-1 ou l'IL-6 qui vont agir sur les fibroblastes, les fibroblastes vont, en réponse, produire différents facteurs de croissances comme :

- Le facteur de croissance des fibroblastes, FGF, qui induit la multiplication des fibroblastes.
- Le facteur de croissance des kératinocytes, KGF.
- Le facteur de croissance des cellules endothéliales, VEGF.
- Le facteur de croissance du tissu conjonctif, CTGF.
- Le facteur de croissance insuline-like, IGF, qui induit la multiplication des fibroblastes.

ii. Les modifications de la matrice extra-cellulaire ^[17]

La matrice, présente au sein de la plaie, issue de l'hémostase, est composée de fibronectine, de vitronectine, de fibrine, de plasma et de plaquettes, les différentes cascades d'événements cités plus haut vont permettre la synthèse de nouveaux éléments de qui permettront la migration des kératinocytes durant l'épithélialisation, la création d'un tissu de granulation a donc lieu avec ces nouveaux éléments qui sont :

La cicatrisation cutanée chez le cheval

- Du collagène : La protéine la plus abondante (>50%) dans le tissu de granulation produit par les fibroblastes.
- De la fibronectine : Une glycoprotéine sécrétée sous forme de dimères, par les macrophages dès le 2^{ème} jour qui suit la blessure, puis par les fibroblastes, à partir du 7^{ème} jour.
- De la thrombospondine : Les thrombospondines sont des protéines matricielles libérées par les fibroblastes à la suite de lésions, il existe 2 types de thrombospondines (TSP) : TSP 1 et TSP 2. elles jouent toutes les 2 un rôle dans la formation du tissu de granulation, elles permettent d'obtenir une organisation correcte des fibres de collagènes ainsi qu'une distribution homogène de fibronectine au sein du lit de la plaie.
- De l'ostéopontine : Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par les fibroblastes lors de l'inflammation, elle agit, essentiellement, comme une chimiokine sur les fibroblastes.
- De la ténascine-C : Il s'agit d'une glycoprotéine qui existe sous la forme d'un hexamère, la ténascine-C est exprimé, principalement, par les kératinocytes et permet la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6. Le niveau élevé de ténascine-C présent au sein du tissu de granulation permet de maintenir une inflammation suffisante.
- Du nidogène : C'est une protéine qui se lie à d'autres protéines ou glycoprotéines du tissu de granulation et sert de liaison entre le tissu de granulation et le collagène IV, qui forme la lame basale, et sur lequel se déplacent les kératinocytes.
- De l'ostéonectine ou SPARC : C'est une glycoprotéine produite essentiellement par les ostéoblastes, son action est, essentiellement, de moduler l'expression de nombreux facteurs de croissance et des métalloprotéases.

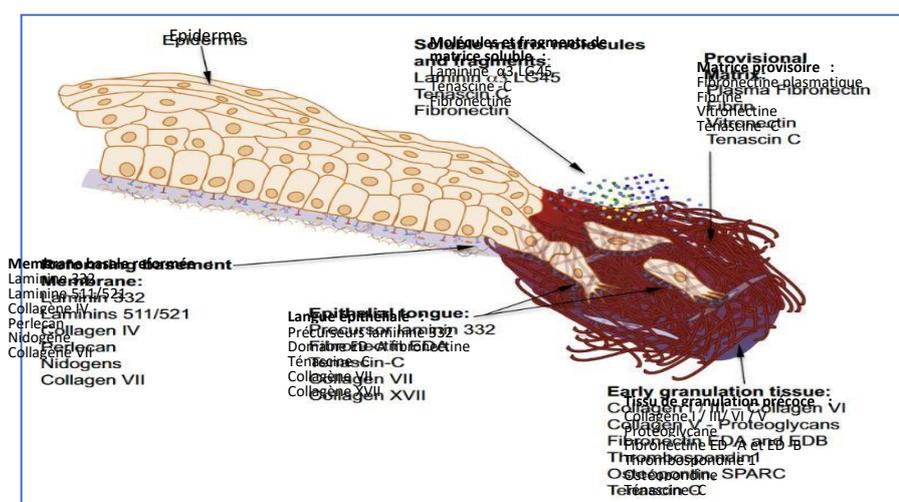


Figure 4 : La localisation des composants de la MEC lors de l'épithélialisation [17]

La cicatrisation cutanée chez le cheval

La matrice issue de l'hémostase est remplacée par un tissu conjonctif riche en fibroblastes, en collagènes et en glycoprotéines qui permettent la migration des kératinocytes, ce tissu conjonctif confère à la plaie une meilleure résistance à la traction, le tissu de granulation apparaît comme un tissu conjonctif œdémateux et pâle. Pour aboutir à un vrai tissu de granulation, fonctionnel, une étape concomitante de la modification de la matrice extracellulaire, doit avoir lieu : l'angiogenèse.

b. L'angiogenèse [1][13][15][24]

C'est une phase essentielle de la phase proliférative car elle permet de rétablir l'oxygénation du lit de la plaie ainsi que l'apport en nutriments, en facteurs de croissance et en autres éléments permettant la cicatrisation cutanée par des plusieurs étapes :

1. Une augmentation de la perméabilité vasculaire.
2. Une dégradation locale de la membrane basale pour permettre la migration des nouvelles cellules endothéliales.
3. Une migration des nouvelles cellules endothéliales via l'échafaudage fourni par le tissu de granulation.
4. Une maturation des néo-vaisseaux qui deviennent fonctionnels par la formation d'une lumière vasculaire.

L'angiogenèse est orientée par les gradients d'O₂ et des facteurs de croissance, essentiellement le VEGF.

c. L'épithélialisation : la migration des kératinocytes [1][13][15][17][24][34][37][103]

A partir du 5^{ème} jour, l'épithélialisation débute au bord de plaie et évolue de manière centripète. L'épithélialisation est spécifique de chaque plaie car elle dépend de l'emplacement de la plaie, de sa profondeur, de sa taille, de son degré de contamination ainsi que de la santé du patient.

Les kératinocytes subissent des modifications, morphologiques et métaboliques, dès les premières heures après la blessure.

Le mécanisme de la migration des kératinocytes n'est pas réellement connu

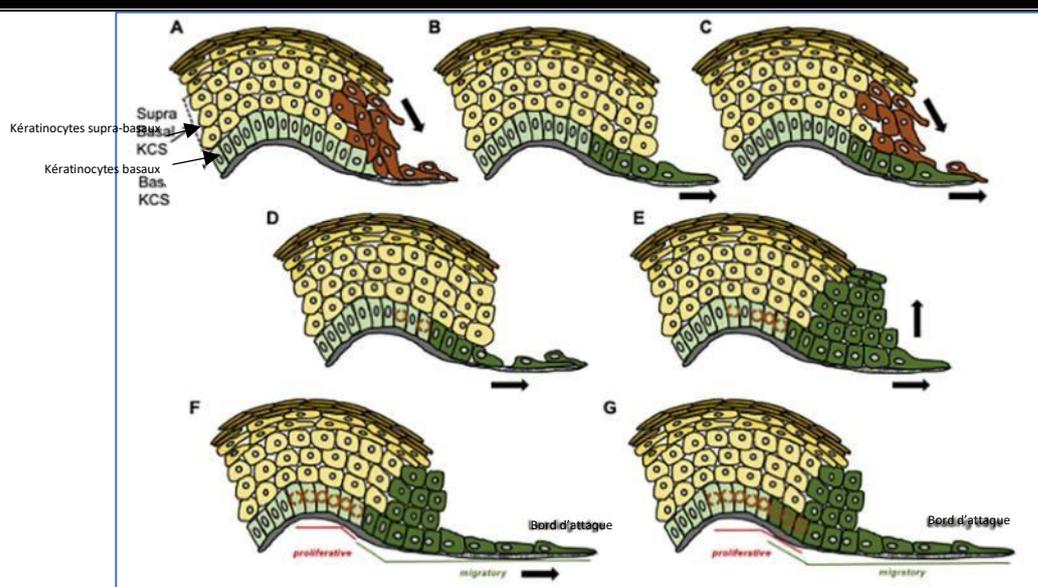


Figure 5 : La localisation des composants de la MEC lors de l'épithélialisation [24]

Quel que soit le modèle de migration des kératinocytes, une chose est sûre : les kératinocytes subissent une transformation ressemblant au mécanisme de transition épithélial-mésenchymateux qui se traduit par la perte des jonctions intercellulaires (jonctions adhérentes et desmosomes) et l'élongation cellulaire, qui est, essentiellement, le résultat d'une réorganisation du cytosquelette par modification d'expression génétique des kératines. Néanmoins, les kératinocytes conservant quelques jonctions intercellulaires, ce mécanisme ressemble à la transition épithélial-mésenchymateux mais reste unique.

6. La phase de remodelage ^{[38][39]}

Le nouvel épithélium, formé au cours de l'étape d'épithélialisation, est fragile et doit être remodelé afin de former une cicatrice résistante.

Au cours de ce remodelage, le tissu subit des modifications cellulaires permettant la contraction de la plaie et une modification de la MEC.

a. Modifications cellulaires : les myofibroblastes sont les acteurs de la contraction de la plaie [1][13][15][30][37][40][42][43]

La phase de contraction est composée de 3 étapes :

1) Une étape de latence, d'une durée variant de 5 à 10 jours, durant laquelle la taille de la plaie augmente à cause de la tension environnante et, surtout, de l'absence de tension au niveau de la MEC.

La cicatrisation cutanée chez le cheval

2) A partir d'une quinzaine de jours après la blessure, la plaie se contracte, d'abord rapidement, réduisant la taille de la plaie et améliorant sa résistance. Son aspect esthétique est, également, meilleur.

3) Puis la contraction ralentit, la force de contraction étant proportionnelle à la tension des bords de la plaie. Ainsi, lorsque la tension au sein de l'épiderme environnant est supérieure ou égale à la tension exercée par les myofibroblastes dermiques, la contraction s'arrête.

La contraction de la plaie se fait grâce à l'intervention des myofibroblastes, les myofibroblastes sont issus de modifications phénotypiques des fibroblastes présents dans le tissu de granulation

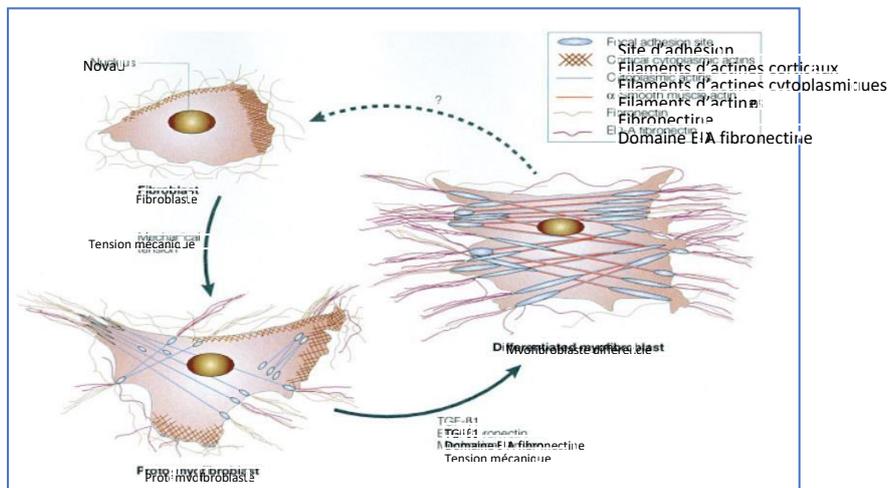


Figure 6 : La différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [43]

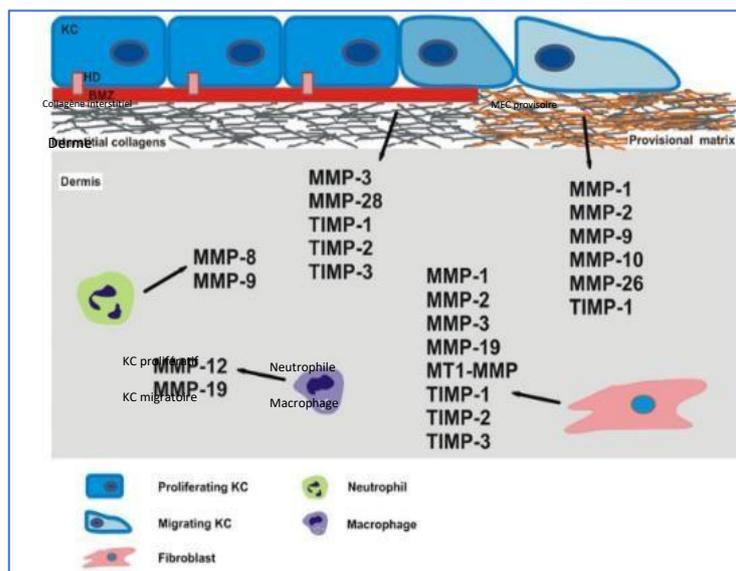


Figure 7 : Expression et cellules sources des MMP et TIMP lors de la cicatrisation cutanée [41]

b. Modifications structurales : l'activité des métalloprotéases [1][13][15][30][37][41]

La MEC est remodelée pour former un tissu cicatriciel mature. Le pic de production du collagène de type I, essentiellement présent dans les cicatrices, se situe entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après la blessure. Le dépôt progressif du collagène de type I et sa réorientation suivant les lignes de tension offrent une plus grande résistance à la plaie, mais celle-ci reste tout de même bien loin de la résistance normale de la peau. Après 3 semaines d'évolution, la résistance de la cicatrice n'est que de 20 % de la résistance de la peau initiale.

Petit à petit, un équilibre s'établit entre la synthèse et la destruction du collagène par les MMP grâce à l'intervention d'inhibiteurs non spécifiques.

7. La spécificité de la cicatrisation cutanée du cheval

a. La cicatrisation cutanée du cheval comparée à celle de la majorité des mammifères [1]

La cicatrisation cutanée du cheval se déroule selon les mêmes étapes que la cicatrisation de la plupart des mammifères, mais beaucoup plus lentement, ainsi, les soins de plaies sont souvent plus longs.

Etape de Début Début Pic Pic Durée Durée cicatrisation souris cheval d'intensité d'intensité souris cheval cutanée souris cheval

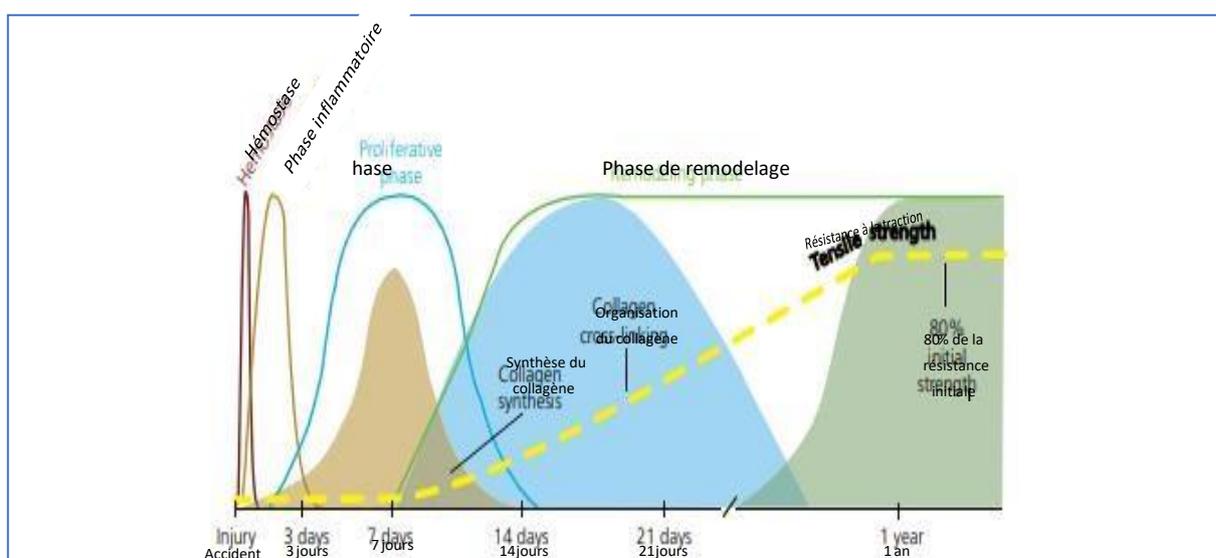


Figure 8 : La succession des phases de la cicatrisation cutanée chez les animaux de laboratoire (en trait plein) et chez le cheval (en zones colorées) [1]

Tableau 3 : Comparaison de la cinétique des différentes étapes de la cicatrisation cutanée entre le cheval et un modèle de référence, la souris.

<i>La phase inflammatoire aiguë</i>	Après la blessure	Après la blessure	2 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour	13 jours	14 jours
<i>La phase proliférative</i>	2 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour	18 ^{ème} jour	12 jours	Jusqu'à 4 mois
<i>La phase de remodelage</i>	7 ^{ème} jour	Aux alentours du 3 ^{ème} mois	Dès Le 14 ^{ème} jour	Vers 1 an	Au-delà de 1 an	Au-delà de 1 an

b. La cicatrisation cutanée du cheval comparée à celle des poneys ^{[18] [19] [20] [21]}

Les poneys sont des chevaux de moins de 1m48 au garrot, non ferrés. Ils ont une réponse inflammatoire aiguë (trait rouge) plus forte (visible à travers le nombre de polynucléaires neutrophiles au sein des plaies) et qui atteint son pic d'intensité plus rapidement.

La cicatrisation, par seconde intention, du poney est plus intense et plus rapide que celle du cheval, il semble que la cicatrisation cutanée de l'âne se rapproche de celle du poney, en termes de cinétique et d'intensité. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour étayer cette information ^[22].

La cicatrisation cutanée chez le cheval

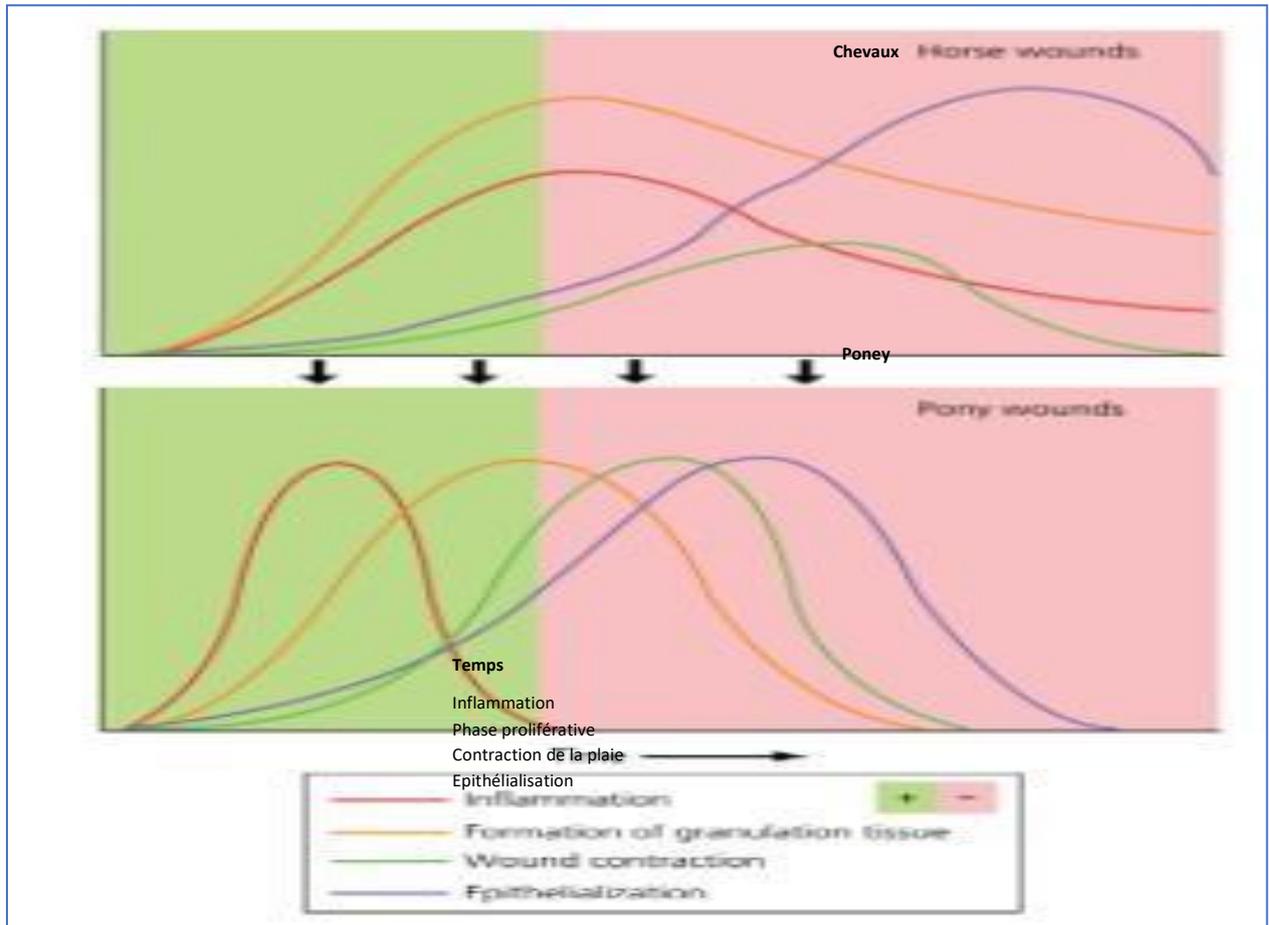


Figure 9 : Schématisation des phases de la cicatrisation cutanée chez les poneys et chez les chevaux [18].

**III. Les chéloïdes et les
cicatrices
hypertrophiques**

III. Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

Des complications de cicatrisation apparaissent lorsque la cicatrisation cutanée devient anormale. Chez l'homme, sont observées, essentiellement, des plaies chroniques, des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques, nous n'aborderons pas les plaies chroniques chez l'homme qui sont des plaies dont la barrière cutanée, l'épiderme, n'est toujours pas formée au bout de 3 mois telles que les escarres de pression, les ulcères de jambes, ou de pieds, de personnes diabétiques. Dans ces cas, il s'agit d'un retard de cicatrisation au contraire de la chéloïde ou de la cicatrice hypertrophique qui se forment par prolongation de la cicatrisation cutanée, afin de mieux comprendre les mécanismes de formation du tissu de granulation exubérant du cheval (TGE, exuberant granulation tissue, EGT, en anglais), nous définirons, précisément, les mécanismes d'apparition connus à l'heure actuelle chez l'homme pour les chéloïdes et cicatrices hypertrophiques.

1. Les connaissances actuelles chez l'homme : Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

a. Histoire ^[2]

A partir de 1790, les chéloïdes sont décrites, pour la première fois dans la littérature médicale ancienne, comme des << dartres graisseuses >>. Avant 1790, il est possible que ces complications aient été confondues avec des cicatrices hypertrophiques, des excroissances, des bourgeonnements ou des tumeurs qu'ils appelaient des << squirrhes >>. Avant cette époque, nous n'avons pas retrouvé de littérature concernant les chéloïdes.



Figure 10 : Illustration d'Alibert montrant une << chéloïde polypode >> chez une femme

[2]

b. Définition actuelle [44] [47] [48] [50] [52]

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques furent longtemps considérées comme des entités pathologiques à l'origine d'une cicatrisation cutanée excessive. La distinction entre les deux affections est essentielle pour le pronostic et le choix du traitement.



Figure 11 : Aspect macroscopique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques par rapport à une cicatrice normale [50]

Cliniquement, la cicatrice hypertrophique est une cicatrice de couleur rougeâtre ou rosé, en relief mais ne dépassant jamais les bords de la plaie, elle apparaît quelques semaines après la blessure et évolue durant, environ, 1 an, en passant par une phase de régression. Les cicatrices hypertrophiques sont les seules cicatrices associées à une contracture excessive de la cicatrice qui peut entraîner une réduction de la fonctionnalité de la zone touchée, elles sont plus courantes que les chéloïdes.

Les chéloïdes peuvent être douloureuses ou prurigineuses. Leur évolution est différente de celle des cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes apparaissent quelques semaines à des années après la blessure, elles ne régressent pas dans le temps mais peuvent rentrer dans une phase de quiescence. Les récurrences, suite à une excision chirurgicale, sont plus courantes dans le cas d'une chéloïde que dans le cas d'une cicatrice hypertrophique.

c. L'examen histologique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques ^[47] ^[50]

L'examen histopathologique de qualité peut, alors, orienter le diagnostic.

Histologiquement, il existe des similitudes entre les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes :

- L'augmentation de l'épaisseur de l'épiderme.
- La perte des annexes cutanées.
- Une diminution des crêtes épidermiques.
- Une diminution de l'expression des desmosomes.
- La prédominance des myofibroblastes.
- La présence de l'actine α -SM : une caractéristique des myofibroblastes.
- Une activité réduite des collagénases.
- Une activité accrue de la proline hydroxylase
- Le collagène des cicatrices hypertrophiques est de type I, le collagène des

chéloïdes est de type III.

Une des caractéristiques histologiques principales des cicatrices hypertrophiques est la présence de nombreux nodules, contenant des myofibroblastes et du collagène, situés entre la couche moyenne et la couche profonde de la cicatrice.

La présence de collagène chéloïdien est sous la forme de faisceaux de collagène épais. De plus, l'expression de p16 est augmentée dans 35% des cas.

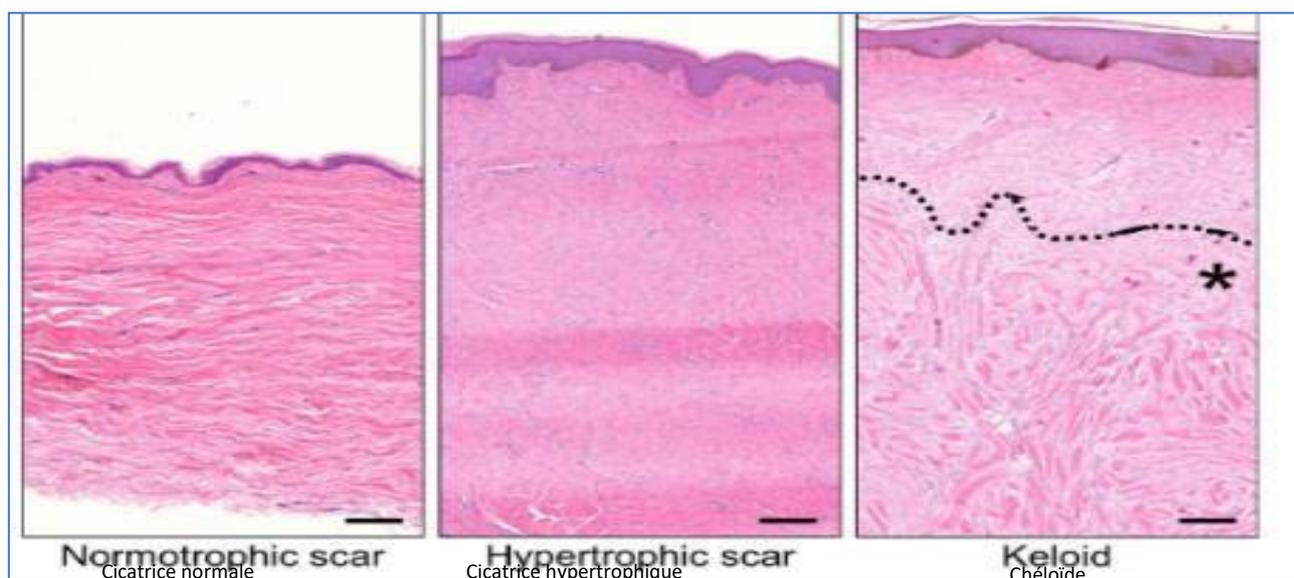


Figure 12 : Aspect histologique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques par rapport à une cicatrice normale. Le symbole * caractérise le collagène chéloïdien ^[50]

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

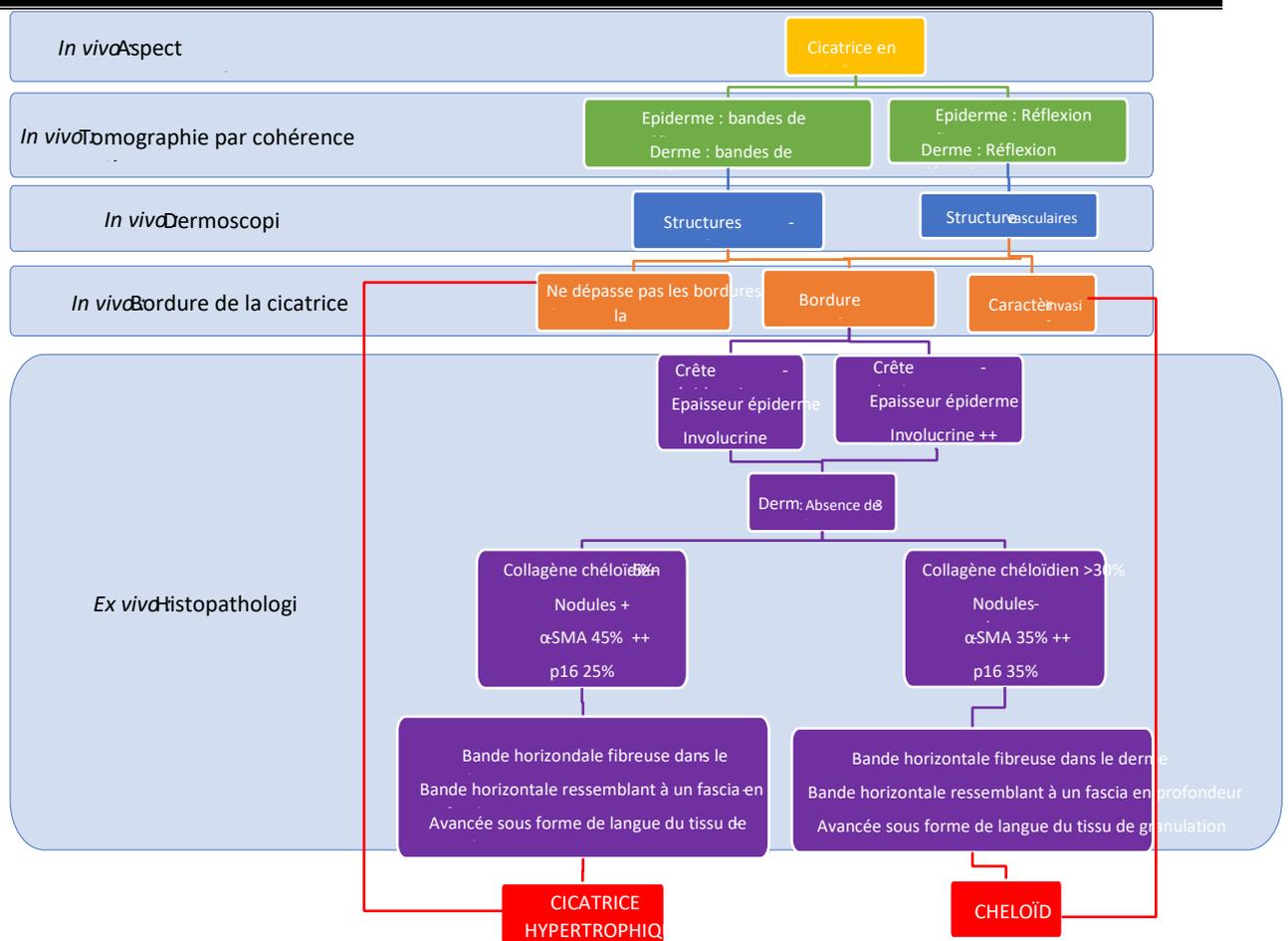


Figure 13 : Arbre décisionnel associant l’aspect macroscopique et l’évolution de la cicatrice, ainsi que l’aspect histologique, pour les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques [50].

A la fin du 20^{ème} siècle les scientifiques pensaient que les cicatrices hypertrophiques n’étaient qu’une étape avant les chéloïdes, depuis, environ, une décennie, de nombreux auteurs soutiennent l’idée de deux entités bien différentes et non de deux étapes différentes d’un même processus.

d. Prévalence et épidémiologie [46] [48] [53] [54][55]

La prévalence des cicatrices hypertrophiques est, d’environ 39 à 68%, après une chirurgie, et 33 à 91%, après une brûlure, surtout si celle-ci est profonde, cette affection n’est pas rare et ne semble pas être influencée par la couleur de peau du patient.

e. Facteurs de risque ^{[47] [48] [53] [55]}

i. Etiologie

Les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes semblent survenir à la suite des mêmes événements : plaie cutanée chirurgicale, présence d'un corps étranger, type << *piercing* >>, piqûre de moustique, injection d'un vaccin, varicelle, acné, folliculite, brûlure, tension trop grande sur les marges de plaie. Dans le cas des chéloïdes, il est, souvent, difficile de remonter à la cause réelle car elles peuvent survenir des années après l'événement déclenchant.

ii. Localisation

Les cicatrices hypertrophiques ne présentent pas de localisation préférentielle, en revanche, les chéloïdes touchent, généralement :

- La partie supérieure du corps : régions deltoïdienne, pré-sternale, pré-scapulaire, scapulaire.
- La région pubienne.
- Les oreilles : surtout les lobes.

De manière intéressante, les chéloïdes ne touchent jamais les paupières, les zones génitales, les paumes de la main, les plantes des pieds, les chéloïdes n'atteignent, de même, jamais les muqueuses.

Une tension trop importante aux bords de la plaie est, pour l'instant, l'explication la plus probable des localisations préférentielles des chéloïdes.

iii. Facteurs hormonaux [102]

Les chéloïdes présentent une fréquence d'apparition ou de récurrences plus importante lors de périodes hormonales particulières, comme la grossesse et la puberté. Inversement, lors de périodes de pause hormonale, comme la ménopause, les chéloïdes se stabilisent.

Une implication hormonale, donc, est suspectée, les androgènes sont les hormones qui semblent incriminées et, plus particulièrement, la testostérone. Les sites cutanés présentant le plus fort taux de testostérone sont les sites de prédilection des chéloïdes : le cou, le haut du thorax, le haut du dos. De plus, une étude ^[57] a montré que les chéloïdes fixent plus facilement la dihydrotestostérone que la peau saine.

iv. Génétique ^[58]

Aucune prédisposition génétique ne semble exister pour les cicatrices hypertrophiques contrairement aux chéloïdes.

Les caractéristiques génétiques des chéloïdes firent l'objet de plusieurs études réalisées sur des petites familles, sans permettre d'élucider le mode de transmission de cette affection. Alexander MARNEROS est le premier à étudier, en 2001, de nombreux pedigrees.

f. Mécanismes d'actions [44] [46] [47] [48] [52] [53] [56]

La physiopathologie des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes n'est pas encore élucidée. La connaissance des mécanismes mis en jeu lors de la création des chéloïdes ou des cicatrices hypertrophiques est essentielle pour adapter nos solutions thérapeutiques et offrir un pronostic plus précis aux patients.

Plusieurs étapes de la cicatrisation cutanée semblent être perturbées lors de la formation de chéloïdes et de cicatrices hypertrophiques.

i. Un dérèglement de la phase inflammatoire ? [44] [45] [59]

Plusieurs études expérimentales ont démontré qu'une phase inflammatoire prolongée conduit à un dépôt excessif de MEC caractéristique des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques.

Aucune différence fondamentale du mécanisme d'apparition des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques n'a été mise en évidence, il s'agirait, juste, d'une différence d'intensité et de durée de l'inflammation qui entraîne, par la suite, une fibrose différente.

ii. Un dérèglement de la phase proliférative ? [43] [51] [59] [60] [101]

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques sont caractérisées par une accumulation de MEC. En revanche, la composition histologique de la MEC n'est pas la même dans ces 2 affections.

Les chéloïdes sont caractérisées par une accumulation de collagène chéloïdien, une capacité proliférative, une résistance à l'apoptose et une infiltration de cellules immunitaires plus grande, et une expression de MMP-19 modifiée.

Dans les années 1990, une étude ^[101] a étudié le rôle de la protéine p53 dans les chéloïdes, le gène *P53* est un gène suppresseur de tumeur qui est le gène le plus fréquemment muté dans les néoplasies. Au sein des chéloïdes, ce gène se trouve sous sa forme mutée dérégulant l'apoptose des fibroblastes en diminuant l'expression de certains gènes pro-apoptotiques, comme *bax*, et en

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

augmentant l'expression de certains gènes anti-apoptotiques, comme *bcl-2*. De plus, la protéine p53 y perd sa capacité à se lier avec les protéines pro-apoptotiques qu'elle activait.

Une autre protéine intéressante pour comprendre les mécanismes aboutissant à la formation de cicatrices hypertrophiques ou de chéloïdes est la décorine, la décorine est présente en faible quantité au sein de ce genre de cicatrices, son effet est d'inhiber l'action de facteurs de croissance, comme le PDGF, d'où une inhibition indirecte de l'angiogenèse et de l'inflammation.

Des nouvelles études ouvriraient de nouvelles perspectives de traitement.

iii. Un dérèglement de la phase de maturation ?

Histologiquement, les chéloïdes possèdent peu de cellules α -SM positives alors que les cicatrices hypertrophiques contiennent des nodules qui expriment fortement α -SM, en début d'évolution, l'expression diminuant au fur et à mesure de la maturation de la cicatrice, les cellules α -SM positives sont les myofibroblastes différenciés qui expriment de l'actine α -SM, les nodules présents dans les cicatrices hypertrophiques sont constitués de myofibroblastes et de collagène, les myofibroblastes différenciés sont présents dans les deux types de cicatrisation cutanée anormale mais leur importance y est variable.

Les chéloïdes sont plus hypoxiques que les tissus sains. Cette hypoxie locale agit sur la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes par l'activation de la voie, SMAD, de signalisation intra-cellulaire du TGF- β 1. Cet environnement hypoxique s'explique par l'oblitération des vaisseaux par les fibroblastes et les cellules endothéliales lors du dérèglement de la phase proliférative.

Dans le cas des chéloïdes, on ne sait pas si les myofibroblastes reviennent à l'état de fibroblastes résistants à l'apoptose, grâce aux différents mécanismes expliqués plus haut, ou si les myofibroblastes sont sensibles aux mêmes mécanismes de résistance à l'apoptose que les fibroblastes.

2. Le tissu de granulation exubérant chez le cheval

L'instinct de fuite du cheval est une des raisons principales qui fait que les plaies cutanées font partie des motifs de consultation les plus fréquents pour un vétérinaire. La taille et l'utilisation sportive du cheval prédisposent une localisation appendiculaire des blessures. Des complications de la cicatrisation existent chez le cheval se rapprochant des chéloïdes de l'homme sans en être l'exacte copie.

a. Définition [62] [63] [64] [66]

Cliniquement, le tissu de granulation exubérant (TGE) du cheval n'est pas une chéloïde. Le TGE du cheval se présente comme un abondant tissu de granulation, de couleur rouge, à la surface ulcérée, irrégulière, bourgeonnante, qui dépasse, généralement, les bords de la plaie. Un exsudat muco-purulent recouvre la surface du TGE. Dans le milieu équestre, les cavaliers observent, généralement, une plaie qui << bourgeonne >>. L'aspect, ulcéré et rouge, de ce tissu de granulation montre que son développement se fait avant l'épithélialisation, le TGE apparaît, plus volontiers, lors d'une cicatrisation par seconde intention et rapidement après le traumatisme.



Figure 14 : Un TGE sur une plaie localisée en face Dorsale du tarse d'un cheval [62]

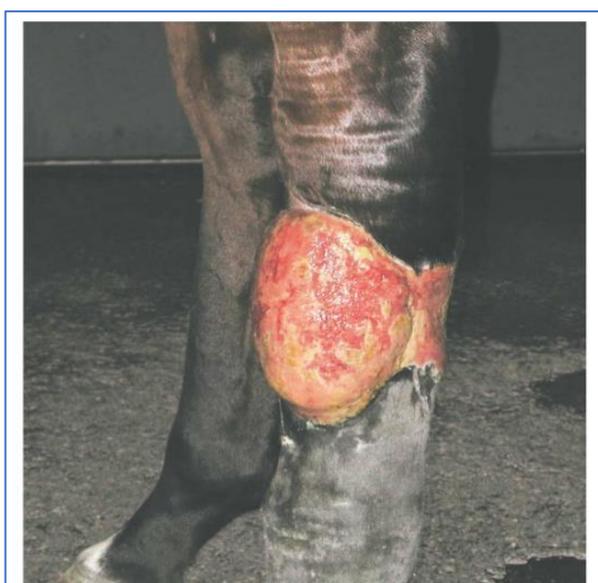


Figure 15 : Un TGE sur une plaie localisée en face dorsale du tarse d'un cheval [62]

b. Analyse histologique comparative avec les chéloïdes humaines [65]

L'étude montre que la surface de l'épiderme présente, déjà, des similitudes et des différences entre la chéloïde et le TGE, le TGE est ulcéré alors que la chéloïde possède un épiderme continu.

Tableau 4 : Comparaison histologique du TGE du cheval et de la chéloïde humaine [65]

<i>Paramètre histologique :</i>	<i>TGE (n=8) :</i>	<i>Chéloïde (n=12) :</i>
<i>Ulcération</i>	Présente 100%	Absente 100%
<i>Tissu de granulation</i>	Présent 100%	Absent 100%
<i>Vascularisation du derme</i>	Modérée 62% Sévère 38%	Faible 100%
<i>Collagène chéloïdien</i>	Absent 100%	Présent 100%
<i>Organisation chaotique de fibres de collagène</i>	Présent 100%	Présent 100%
<i>Inflammation</i>	Aiguë	Chronique
<i>Macrophages</i>	Modérée 75%	Absente 66%
<i>Mastocytes</i>	Sévère 25%	Faible 33%
	Faible 100%	Faible 100%
	Faible 100%	Faible 100%
<i>Fibrose</i>	Modérée 75% Sévère 25%	Modérée 66% Sévère 33%
<i>Myofibroblastes</i>	Présent 100% Forte	Peu présent 100%
<i>Fibroblastes Fibres élastiques</i>	cellularité 100%	
	Présent 100%	Présent 100% Cellularité
	Cellularité modérée 100%	modérée 100%
	Absente 100%	Absente 100%

c. Diagnostic différentiel du tissu de granulation exubérant [62][68]

i. La sarcoïde [62][68]

Sans l'apport de l'examen histopathologique, un TGE peut être confondu avec une sarcoïde. La sarcoïde est, certainement, la tumeur cutanée la plus fréquente des chevaux, il s'agit d'une tumeur fibroblastique, généralement bénigne mais très invasive localement, dont la prévalence varie de 0,6% à 12% au sein de la population équine.

Un cheval qui présente une première sarcoïde a un risque élevé d'en développer une autre suite à un traumatisme cutané.

Les sarcoïdes survenues à la suite d'une plaie sont de formes verruqueuses, fibroblastiques, mixtes ou malines. La forme fibroblastique est la forme la plus fréquente lors de troubles de la cicatrisation cutanée, cette forme se rapproche, cliniquement, d'un TGE, le diagnostic histopathologique peut se révéler plus compliqué quand la sarcoïde se mélange à du tissu de granulation.



Figure 16 : une sarcoïde fibroblastique. [68]

Le traitement d'une sarcoïde est compliqué. L'excision chirurgicale seule est déconseillée en raison du fort risque de récurrence liée à l'impossibilité, dans un grand nombre de cas, d'une exérèse totale.

La cryothérapie est intéressante au cours de la chirurgie mais elle est délabrante, la plaie résiduelle pouvant mettre de 2 à 4 mois à cicatriser.

Cette forte réaction inflammatoire à tendance à exacerber les autres sarcoïdes du cheval et nécessite souvent l'administration d'un corticoïde ou d'un antihistaminique pour prévenir les réactions d'hypersensibilité.

ii. Le carcinome épidermoïde ^[91]

Le carcinome épidermoïde, qui est la deuxième tumeur la plus courante des chevaux, fait partie du diagnostic différentiel du TGE. C'est une tumeur maligne qui affecte la peau ou les muqueuses, avec une prédisposition pour les chevaux à robe claire.

Elle est plus agressive et peut se développer rapidement, on observe, le plus souvent, un ulcère térébrant, parfois une masse ulcérée et proliférative.

Les traitements sont nombreux. L'excision chirurgicale large associée à une chimiothérapie, la cryothérapie avec l'utilisation du laser sont aussi possibles, cette tumeur est évolutive et peut métastaser aux nœuds lymphatiques locaux, bien que tardivement.

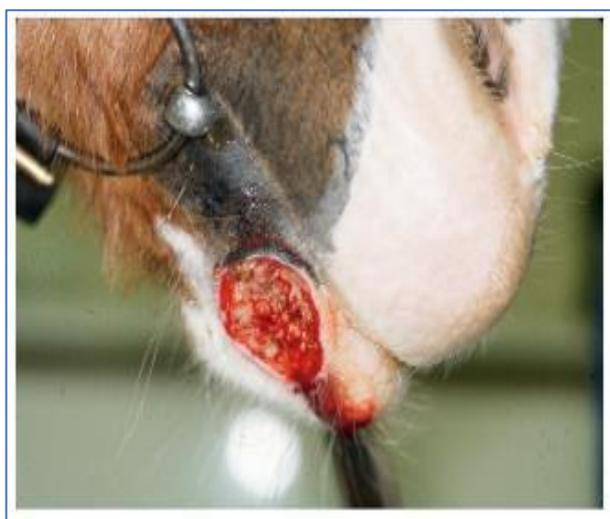


Figure 17 : Photographie d'un carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure d'un cheval de 25ans [91]

iii. Le granulome pyogénique ^{[68] [75] [91]}

Il s'agit d'une hyperplasie de la peau et des muqueuses, bien connue chez l'homme. Ce trouble s'observe, généralement, chez les enfants et les jeunes adultes, au visage, au tronc et aux membres.

Il ressemble à une papule crôteuse ou ulcérée, rouge, charnue, exsudative et indolore, il se développe, souvent, à la suite d'une blessure, en quelques semaines et régresse, pendant plusieurs mois, pour devenir fibrotique, histologiquement, au début de son développement, chez le cheval, il s'agit d'une affection peu courante, associée à une infection bactérienne chronique suite à la contamination de la plaie.

Le diagnostic peut se faire par l'examen microscopique du produit d'une aspiration à l'aiguille, par examen hispatothologique d'une biopsie cutanée.

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

Le traitement comprend : une antibiothérapie systémique prolongée et l'excision chirurgicale. L'antibiothérapie doit être basée sur la culture bactérienne et l'antibiogramme.



Figure 18 : Photographie d'un granulome pyogénique chez un cheval [68]

iv. L'habronémose cutanée [91]

Il s'agit d'une dermatose parasitaire caractérisée par des nodules ou des plaques, ulcérés, prurigineux, touchant, souvent, les paupières, les conjonctives, les organes génitaux externes, les membres et la bouche, les lésions sont causées par les larves d'*Habronema muscae*.

Le diagnostic peut se faire de deux manières : un grattage des lésions, avec centrifugation du produit de raclage dans une solution saline, puis observation microscopique et l'examen histopathologique d'une biopsie cutanée, qui montre une dermatite, nodulaire ou diffuse, riche en granulocytes éosinophiles, avec des zones discrètes de nécrose où se trouvent des sections de larves de nématodes.

La vermifugation, à base d'ivermectine ou de moxidectine, avec deux administrations, à trois semaines d'intervalle est le traitement de choix.



Figure 19 : Photographie d'une lésion d'habronémose au niveau de la lèvre supérieure d'un cheval [91]

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

v. La sporotrichose^[91]

Rare en Europe, elle est plus courante aux Etats-Unis, il s'agit le plus souvent d'une inoculation, transépidermique, par un végétal vulnérant ou piquant. Mais, comme l'habronérose, il peut s'agir d'une contamination d'une plaie déjà existante. Cette dermatose n'est pas contagieuse entre les chevaux mais possède un caractère zoonotique.

Elle est causée par *Sporothrix schenckii*, un champignon saprophyte.

Les lésions sont des nodules durs, souvent des membres, avec une tendance à l'ulcération.

Le champignon est capable d'envahir les nœuds lymphatiques régionaux et d'induire une lymphangite.

Le diagnostic se fait par culture fongique et examen histopathologique.

Le traitement est à base d'antimycotique mais bien peu sont utilisables chez le cheval.

Tableau 5: Tableau comparatif des lésions entrant dans le diagnostic différentiel du tissu de granulation exubérant du cheval

Maladie	Tissu de granulation exubérant	Chéloïde et cicatrice hypertrophique	Sarcoïde fibroblastique	Sarcoïde verruqueux	Carcinome Epidermoïde	Granulome pyogénique	Habronérose	Sporotrichose
Épithéliation	-	+	-	+	-	-	-	-
Bourgeonnement	+	+	+	-	+	+	-	-
Ulcération	+	-	+	-	+	+	+	+
Vascularisation	++	-	++	-	+	+	+	+
Flore cutanée	Bactéries pathogènes et commensales	Bactéries Commensales	Bactéries pathogènes et commensales	Bactéries commensales	Bactéries commensales	Staphylocoque	Larves de nématodes	Champignon

+ = Présent

- = Absent

d. Facteurs de risque ^{[62] [63] [66] [67]}

i. Inflammation chronique

Il s'agit, très certainement, du principal facteur de risque du développement de TGE chez le cheval, car l'inflammation chronique entraîne une production excessive de tissu de granulation, il est donc important de réaliser un examen minutieux et complet de toute plaie, voire un parage, pour éliminer tous les facteurs d'inflammation chronique, si le TGE continue de se développer après un parage chirurgical de la plaie, des examens complémentaires à la recherche d'un corps étranger, d'un séquestre ou d'une atteinte ligamentaire ou tendineuse sont nécessaires.

ii. Localisation de la plaie ^{[69] [70]}

L'observation clinique montre que les membres des chevaux sont prédisposés au TGE comparé au tronc. Dès 1984, des études ont montré un retard de cicatrisation cutanée des plaies des membres du cheval par rapport au tronc.

Des hypothèses sont émises : une infiltration retardée de myofibroblastes dans les plaies des membres ou une contraction plus efficace des plaies du tronc en raison de la musculature sous-cutanée.

L'examen histopathologique de la peau du tronc et des membres a mis en évidence que la peau du tronc est significativement plus fine que celles des membres (29,36 μm contre 46 μm en moyenne).

Les plaies du tronc possèdent une cicatrisation cutanée plus efficace que les plaies appendiculaires marquées par une phase inflammatoire plus intense mais plus courte, une phase proliférative modérée avec un taux moindre de TGF- β et une angiogenèse plus discrète, une phase de remodelage plus intense et plus précoce.

iii. Mouvement

Certaines zones des membres des chevaux sont également plus propices au développement du TGE, il s'agit de la face dorsale des articulations du boulet (métacarpo-phalangienne ou métatarsophalangienne). Cette articulation présente plus de mouvement que les autres articulations des membres ou que la face dorsale des métarpes ou des métatarses.

Une mise en mouvement constante des bords de la plaie entraîne une inflammation chronique, qui favorise le développement du TGE.

iv. Hypoxie locale

Le manque d'oxygène local est un facteur déclenchant de l'inflammation et agit, également, sur la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes.

Une faible concentration en oxygène entraîne une prolifération des fibroblastes et une forte production de MEC (figure 20), le manque de tissus sous-cutanés, sous-jacents à la plaie, est une des causes favorisant le développement du TGE sur les membres des chevaux, il se trouve que la lumière des vaisseaux est plus réduite dans le tissu de granulation des membres que dans celui du tronc.

De plus, l'inflammation chronique du TGE entraîne un afflux de granulocytes neutrophiles et augmente la quantité d'oxygène consommée localement dans un lieu déjà prédisposé à l'hypoxie.

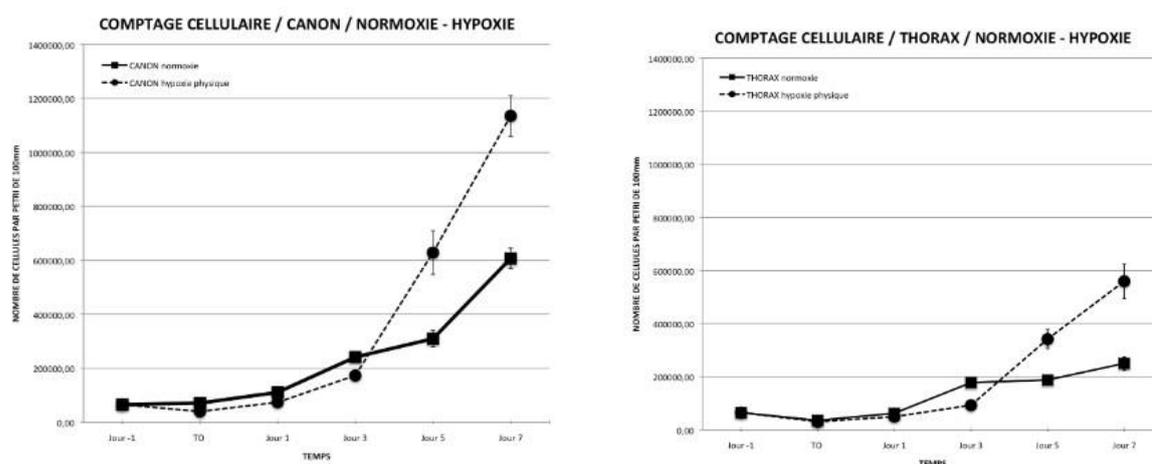


Figure 20 : Comparaison de la prolifération des fibroblastes des membres (à gauche) et du tronc (à droite) dans des conditions de normoxie ou d'hypoxie (1% O₂) [67]

v. Bandage [71]

Les bandages peuvent être :

- Protecteurs : Utilisés pour une plaie traumatique ou chirurgicale en post-opératoire.
- Absorbants : Utilisés pour une plaie infectée ou fortement exsudative.
- Compressifs : Utilisés pour limiter un œdème, une hémorragie.
- Contentifs : Utilisés lors de fractures, entorses ou luxations.
- Médicamenteux : Utilisés pour réaliser un traitement local.

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

Les bandages sont, généralement, réalisés en trois couches. La première couche peut-être:

- Adhérente : permet une détersion mécanique de la plaie lors de son retrait.
- Absorbante : permet d'absorber l'exsudat.
- Synthétique, semi synthétique ou biologique : un pansement biologique permet de

réaliser un traitement local.

L'avantage de réaliser un bandage sur les plaies des membres des chevaux est d'éviter la contamination, plus probable du fait de la proximité avec le sol, de diminuer l'œdème, d'absorber l'exsudat, et de limiter les mouvements, responsables du maintien d'une inflammation locale. A première vue, le bandage apporte donc un bénéfice mais la réalité est que la fréquence de développement de TGE est plus importante lorsqu'une plaie est bandée. Une étude a montré^[76] une différence significative de cicatrisation entre les plaies, avec bandages et celles sans bandages,

vi. Iatrogène

L'apparition d'une plaie est un événement stressant pour les propriétaires de chevaux qui commencent, généralement, un traitement avant l'intervention du vétérinaire, certains traitements, topiques ou systémiques, peuvent influencer négativement la cicatrisation.

Avant d'intervenir, il est nécessaire de connaître tous les traitements déjà entrepris afin d'évaluer l'état de contamination de la plaie et l'état du système immunitaire du patient.

vii. Génétique

Les poneys développent plus rarement un TGE lors de la cicatrisation par seconde intention. Une prédisposition, peut-être génétique, des chevaux (> 1m48 au garrot) pourrait exister comparés aux poneys.

Pour l'instant, aucune étude n'établit réellement l'existence de cette prédisposition génétique et ne localise les gènes impliqués dans cette prédisposition, la prédisposition peut être de nature purement anatomique.

e. Physiopathologie

i. Phénotype des fibroblastes du tissu de granulation exubérant^{[62] [18] [19]}

Lors de la cicatrisation normale, les fibroblastes ont, d'abord, un phénotype migrateur lors de l'épithélialisation : ils sont aplatis, avec des extensions cytoplasmiques, dissociés des autres cellules, ils expriment des kératines spécifiques, K16, voire K6 ou K17.

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

La fin de l'épithélialisation se fait par inhibition de contact. Une nouvelle phase commence, la phase de remodelage, au cours de laquelle les fibroblastes vont changer de phénotype, sous la pression mécanique exercée par la MEC, les fibroblastes adoptent le phénotype de proto-myofibroblastes, avec des filaments d'actines, β et γ , mal organisés. Les proto-myofibroblastes changent encore de phénotype, sous l'action des composants de la MEC et des facteurs de croissance, pour devenir des myofibroblastes. Les myofibroblastes contiennent des filaments d'actines α , bien organisés, qui leur permettent d'exercer une action contractile centripète sur les bords de plaies, *état de différenciation des Faibles différenciations Fortes différenciation fibroblastes.*

Tableau 6 : Le phénotype des fibroblastes détermine leur fonction. Les fibroblastes peu différenciés prolifèrent vite mais sont peu organisés, résistent à l'apoptose et se contractent peu. Ils sont, normalement, visibles dans la phase d'épithélialisation. Les fibroblastes hautement différenciés, myofibroblastes, ont un faible pouvoir de prolifération mais présentent une organisation compatible avec leur fort potentiel de contraction. Ces fibroblastes sont présents dans la phase de remodelage et sont détruits par apoptose lorsqu'ils deviennent inutiles. [62]

<i>Phénotype</i>	Petite taille	Grande taille
<i>Prolifération Synthèse MEC</i>	Rapide	Lente
	Forte	Modérée
<i>Expression des intégrines et d'actines α-SM</i>	Faible	Importante
<i>Organisation Contraction Apoptose</i>	Non	Oui
	Faible	Importante
	Non	Oui

Les plaies des chevaux, particulièrement des membres, présentent une contraction tardive. Histologiquement, une activité mitotique et une organisation anarchique des fibroblastes persistent dans le TGE. Une étude *in vitro* [79] a montré que la capacité de contraction des fibroblastes est inversement proportionnelle à leur taux de prolifération, au sein du TGE, les fibroblastes présentent un taux de prolifération important manifestant d'un phénotype prolifératif, avec un taux de mitose élevé, plutôt que d'un phénotype contractile, comme celui

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

des myofibroblastes différenciés, la transition des fibroblastes vers un phénotype contractile est retardée ce qui, par conséquent, retarde leur apoptose, le tissu de granulation reste exubérant et n'a pas tendance à régresser.

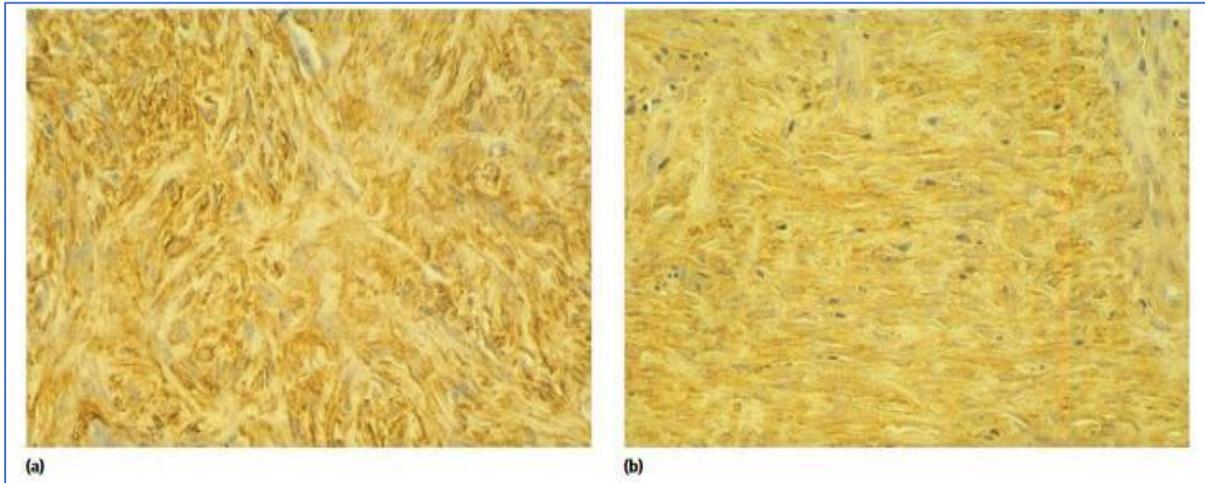


Figure 21 : Observation microscopique d'un TGE (a) et d'un tissu de granulation sain (b).

On remarque bien l'organisation chaotique des cellules du TGE comparée à l'organisation plus homogène des cellules du tissu de granulation sain. [62]

La raison pour laquelle les fibroblastes du TGE gardent un phénotype prolifératif reste inconnu. Une première hypothèse est que les fibroblastes des membres des chevaux n'auraient pas les mêmes caractéristiques que les fibroblastes du tronc. Mais, une étude, *in vitro*, de cultures de fibroblastes, des membres ou du tronc, a démenti cette hypothèse. Les fibroblastes des membres d'un cheval se contractent plus et se multiplient moins que ceux du tronc.

Ainsi, la régulation du phénotype des fibroblastes n'est pas inhérente à l'origine du fibroblaste mais dépend de son environnement (facteurs de croissance, cytokines, éléments de la MEC, tension mécanique de la plaie).

ii. Régulation du phénotype des fibroblastes du tissu de granulation exubérant : le rôle de TGF- β 1 et TGF- β 3 [80]

Tout d'abord, il convient de rappeler les rôles de TGF- β 1 :

- Attraction des cellules inflammatoires.
- Activation de la prolifération des fibroblastes.
- Activation de la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes.
- Activation de la synthèse de nombreux composants de la MEC.
- Inhibition de la synthèse de protéases MMP.
- Activation de la synthèse d'inhibiteurs de protéases TIMP.

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

TGF- β 2 possède les mêmes caractéristiques que TGF- β 1. TGF- β 3 a été étudié : un dépôt exogène de TGF- β 3 sur des plaies de rats permet la réduction du dépôt de tissu conjonctif, proportionnel à la quantité de TGF- β 3 suggérant qu'il possède un rôle anti-fibrotique. Une étude a montré un niveau élevé de TGF- β 1 et de TGF- β 2 dans les cultures de fibroblastes de chéloïdes par rapport aux fibroblastes humains normaux, alors que le niveau de TGF- β 3 reste identique [82]. TGF- β 1 et TGF- β 2 semblent, donc, bien impliqués dans la fibrose des chéloïdes chez l'homme.

Une étude a montré une différence d'expression de TGF- β 1 en fonction de la localisation de la plaie chez les chevaux. L'expression de TGF- β 1 persiste au cours des phases inflammatoire et proliférative dans les plaies cutanées des membres alors qu'elle revient à son niveau de base, après la phase inflammatoire, dans les plaies cutanées du thorax [81], en combinaison avec la fréquence plus élevée des TGE des membres, cela suggère un lien entre le TGF- β 1 et le développement de TGE.

Une étude cartographie l'expression de TGF- β 1 et de TGF- β 3 au sein du TGE des chevaux [80]. Dans cette étude, l'expression de TGF- β 2 ne fut pas étudiée, le TGE fut induit, expérimentalement, par l'application d'un bandage sur la plaie.

L'examen histopathologique des plaies, ainsi que le dosage immuno-enzymatique, par méthode ELISA, du TGF- β 1 et du TGF- β 3, à différents moments de la cicatrisation, montrent une expression précoce et plus importante de TGF- β 1 dans le TGE, mais pas de manière significative par rapport à une plaie cicatrisant normalement. L'expression de TGF- β 3 était significativement retardée par rapport à l'expression de TGF- β 1. La concentration en TGF- β 3, au sein du TGE, était plus faible qu'au sein d'une plaie normale, mais sans différence significative. D'autres études, avec plus de chevaux, seraient nécessaires pour affirmer l'implication de TGF- β 1 et de TGF- β 3 dans la formation de TGE. Au vu de la théorie et de cette première étude préliminaire, il ne semble pas aberrant de suggérer que l'expression, accrue et précoce, de TGF- β 1 fibrosant, combinée à l'expression, réduite et retardée, de TGF- β 3 régule le phénotype des fibroblastes au sein du TGE.

f. La perturbation de la cicatrisation cutanée se fait à quel moment ? [62] [63] [64] [65] [66] [67]

Au cours de ces 20 dernières années, de nombreuses études ont été menées pour comprendre la mécanique de formation du TGE chez le cheval afin de développer des solutions thérapeutiques adaptées.

Quelques énigmes furent résolues mais il reste encore des zones d'ombre, il semble que plusieurs phases de la cicatrisation cutanée soient perturbées. Nous allons donc voir les mécanismes et leurs impacts durant les phases successives de la cicatrisation cutanées.

i. Lors de la phase inflammatoire ? ^[85]

Il a été démontré que la réponse inflammatoire de la peau des chevaux est plus faible, mais plus persistante, que la réponse inflammatoire de la peau des poneys.

Lors de la phase inflammatoire d'un cheval la production des médiateurs de l'inflammation, comme les espèces réactives d'oxygène ROS, le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, est réduite. Cette baisse d'expression peut s'expliquer par une arrivée plus tardive des leucocytes au sein de la plaie, surtout des membres, chez les chevaux.

Cette différence d'expression pourrait aussi venir du nombre de leucocytes, présents au sein de la plaie, lors de la réponse inflammatoire aiguë, les PNN sont, significativement, plus nombreux chez les chevaux que chez les poneys pour la même stimulation avec du LPS, le nombre de macrophages a été significativement plus élevé, quel que soit le stimulus inflammatoire, dans une plaie des membres que dans une plaie du cou. De même, les médiateurs de l'inflammation sont en quantité plus importante dans les plaies des membres que dans les plaies du cou.

Le facteur d'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales (PECAM) est moins exprimé chez les chevaux ^[86]. Ce facteur facilite la diapédèse des leucocytes, en modifiant leur adhésion aux endothéliums vasculaires. Il joue aussi un rôle dans la phagocytose des débris cellulaires et des microorganismes présents au sein de la plaie.

Ainsi, les leucocytes sont susceptibles d'arriver plus tardivement au sein du site inflammatoire.

De plus, les leucocytes peuvent persister jusqu'à 5-6 semaines dans les plaies des membres alors qu'ils disparaissent, généralement, au cours de la 2^{ème} semaine dans les plaies du tronc, la persistance des leucocytes est inexplicée mais il semble qu'un biofilm bactérien se développe au sein de la plaie, plus particulièrement des membres, et entretienne cette inflammation de faible intensité ^[87]. Les bactéries impliquées seraient *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecium* dont la présence a aussi été montrée chez l'homme dans le cas de plaie chronique. Ce biofilm protège les micro-organismes et les débris cellulaires de l'apoptose mais stimule continuellement les leucocytes.

ii. Lors de la phase proliférative ?

Le cheval présente un dérèglement de la différenciation des fibroblastes. L'expression, accrue et précoce, de TGF- β 1 à action fibrosante combinée à l'expression, réduite et retardée, de TGF- β 3, stimule la prolifération des fibroblastes ainsi que leur différenciation en

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

myofibroblastes. TGF- β 3 est un facteur anti-fibrosant. TGF- β 1 favorise aussi la production de proto-collagène de type III et des protéoglycanes de la MEC.

Une angiogenèse excessive est observée cliniquement au sein du TGE.

En revanche, la lumière des micro-vaisseaux est beaucoup plus fiable dans les plaies des membres que dans celles du tronc du fait de la turgescence des cellules endothéliales ^[31], cela favorise l'état d'hypoxie de la plaie. Cette turgescence est une caractéristique des chéloïdes humaines, ce manque d'oxygène, nécessaire à l'activité des leucocytes, prolonge la phase inflammatoire car les bactéries et les débris cellulaires sont moins efficacement détruits, l'origine de cette angiogenèse excessive fut, pour la première fois, décrit en 1993, au cours d'une étude d'enfants ayant subi une trachéotomie ^[89] et présentant une prolifération du tissu de granulation du site de trachéotomie.

Cette étude a mis en évidence une expression augmentée de VEGF, principal facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse, et de FGF, chez le cheval, le même dérèglement d'expression, de VEGF et de FGF, a été mis en évidence au sein du TGE ^[90].

iii. Lors de la phase de maturation ?

Le TGE est composé d'un grand nombre de fibroblastes et de myofibroblastes qui produisent des éléments de la MEC.

La phase de remodelage, ou de maturation, est caractérisée par deux grands événements :
La contraction de la plaie et la régulation de la quantité de MEC.

Les myofibroblastes sont les acteurs principaux de la contraction de la plaie, ils participent, également, à la maturation de certains éléments de la MEC, comme le collagène, il se trouve que, chez les chevaux, les plaies des membres, essentiellement, présentent une contraction cellulaire moins efficace que celle des plaies du tronc ^[79].

La différence de contraction, chez le cheval, ne peut s'expliquer par une différence d'expression de l'actine α -SM, car son niveau d'expression, chez le cheval, est le même que chez le poney, où la contraction est plus efficace ^[18]. En revanche, un examen histopathologique du tissu de granulation du cheval montre une organisation anarchique des myofibroblastes défavorable à une contraction cellulaire correcte ^[19].

Cette organisation anarchique des myofibroblastes est liée à la multiplication persistante des fibroblastes et à la diminution de leur taux d'apoptose, une étude ^[88] a montré qu'il était possible que certains facteurs pro-apoptotiques soient moins exprimés au sein des plaies des membres des chevaux. Le mutant p53 fut trouvé dans le TGE comme dans les chéloïdes humaines. Il est présent dans les cellules épithéliales du bord de la plaie et dans les fibroblastes

sous-jacents. La présence du mutant p53 est un élément clé pour la compréhension de la résistance à l'apoptose des fibroblastes dans le TGE.

Une deuxième hypothèse serait l'existence de modifications épigénétiques des myofibroblastes les rendant résistant à l'apoptose, comme cela a été démontré chez l'homme. Mais, pour l'instant, aucune étude n'a été réalisée chez le cheval.

Le TGE est caractérisé par une accumulation anormale de collagène. Cela peut s'expliquer par une production excessive ou par une lyse insuffisante du collagène, l'activité sécrétoire des fibroblastes est augmentée par un taux de TGF- β 1 important au sein de la plaie. TGF- β 1 influence aussi l'expression de certaines enzymes responsables de la dégradation du collagène de type I, comme MMP-1. Au sein des plaies appendiculaires des chevaux, le taux de MMP-1 est moins important que dans les plaies du tronc ^[92].

De plus, les taux de TIMP-1, qui inhibe la lyse du collagène, après 4 semaines de cicatrisation, sont plus élevés dans les plaies appendiculaires que dans les plaies du tronc. Un déséquilibre entre la synthèse, excessive, et la dégradation, diminuée, de la MEC est présent au sein du TGE et s'explique, en partie, par l'expression accrue de TGF- β 1. Des injections intralésionnelles de collagénases furent approuvées chez l'homme pour la maladie de Dupuytren, maladie proliférative.

De plus, une étude des chéloïdes humaines ^[92] a montré que ce traitement, suivi d'une compression de la plaie, est inoffensif et moyennement efficace, chez les patients qui refusent l'excision chirurgicale, l'efficacité moyenne de ce traitement peut venir du fait que seul le métabolisme du collagène est modifié mais d'autres composants de la MEC s'accumulent de manière excessive comme la fibronectine.

g. Prévention [62] [14] [66] [94]

i. Limiter les facteurs de risque

La prévention de la formation du TGE se fait en limitant l'influence des facteurs de risque, le passage à une inflammation chronique doit être évité.

Ainsi, chaque plaie doit être examinée soigneusement à la recherche d'une atteinte du périoste, susceptible de créer des séquestres osseux, et d'une atteinte de ligaments ou de tendons, susceptibles de créer des débris tissulaires dévitalisés, éliminer l'ensemble des tissus nécrosés, les corps étrangers et les éventuels séquestres osseux est essentiel pour limiter l'inflammation chronique.

Un nettoyage de la plaie, avec une solution de chlorure de sodium 0,9% suivi de l'utilisation d'une solution à 0,05% de gluconate de chlorhexidine ou d'une solution à 0,1-0,2%

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

de povidone iodée, est conseillée, ce nettoyage permet également d'enlever l'excédent d'exsudat, le nettoyage quotidien devant être le moins cytotoxique possible, il ne faut pas utiliser de solution antiseptique trop concentrée ou composée des éléments particulièrement cytotoxiques cités plus haut.

Dans le cas d'une plaie propre, sans exsudat, il est même conseillé de ne pas utiliser d'antiseptique mais juste de nettoyer la plaie avec une solution de chlorure de sodium 0,9%.

Néanmoins, afin de développer un tissu de granulation sain, une inflammation aiguë, suffisamment importante, est nécessaire. Au début de la cicatrisation, cette inflammation peut être accentuée par l'utilisation de pansement d'alginate, de chitosan, à base de miel. Au cours de la cicatrisation, une fois le tissu de granulation formé, si des fentes se creusent dans le tissu de granulation, il est conseillé de les sonder, avec des outils semi-rigides, pour dégager les voies de drainage et éliminer les débris profonds.

ii. Utiliser le bandage adéquat ^[95]

Une fois le tissu de granulation sain formé, il est conseillé de laisser la plaie cicatriser en l'absence de bandage quand cela est possible, cela n'est pas toujours possible, par exemple, lors d'une saison humide, lorsque le cheval vit au pré ou dans un endroit particulièrement propice à la contamination ou lorsque la zone de la plaie gonfle de manière excessive. Si un bandage doit être maintenu, il est conseillé d'utiliser un bandage semi-occlusif et absorbant afin de limiter la persistance d'un exsudat à la surface de la plaie.

Les pansements non occlusifs sont des pansements perméables aux échanges gazeux et aux liquides. Ils permettent d'assécher une plaie mais ne protègent pas la plaie de l'humidité qui peut conduire à une macération excessive.

Les pansements semi-occlusifs sont des pansements perméables aux échanges gazeux mais imperméables aux liquides, ils sont particulièrement indiqués en début d'épithélialisation, les premières couches semi-occlusives sont typiquement le Melolin®, le Surgi® et le Tullo®.

Les pansements occlusifs sont totalement imperméables aux gaz et aux liquides, les premières couches sont composées d'alginate ou d'hydrocolloïde.

L'ajout de couches supplémentaires peut rendre un bandage semi-occlusif, occlusif.

De même, l'application d'un plâtre fait que le bandage devient totalement occlusif contrairement à l'utilisation de bandes cohésives, en dernière couche.

L'utilisation excessive de topique, avant la mise en place de la première couche du bandage, peut, également, réduire le caractère perméable d'un bandage.

Un bandage semi-occlusif, simple couche, est particulièrement indiqué pour une plaie en début d'épithélialisation, s'il est indispensable de maintenir un bandage.

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

Dans certains cas, lors d'atteintes ligamentaires, osseuses ou tendineuses, un bandage double couche, peut être indiqué car il permet une meilleure immobilisation.

Toutefois, les bandages double couche sont plus imperméables que les bandages simple couche.

Dans tous les cas, le bandage doit être changé régulièrement pour éviter l'accumulation d'exsudat, le développement d'un TGE sans le traiter, la macération de la plaie et son infection.

iii. Le gel de silicone ^[96] [64]

Le gel de silicone est un traitement innovant et efficace dans le cas de brûlure chez l'homme, le gel de silicone modifie le taux de TGF- β 1 de la plaie, inhibant le développement de fibrose, la diminution du taux de TGF- β 1 permet de privilégier l'apoptose des fibroblastes plutôt que leur prolifération, une étude a comparé, dans l'espèce équine, la cicatrisation cutanée de plaies de la partie distale des membres couvertes d'un pansement en gel de silicone (Cica-Care®) à celle de plaies couvertes d'un pansement absorbant non adhérent ^[96]. Une vitesse, de contraction et d'épithélialisation, plus élevée a été observée avec les pansements à base de gel de silicone, probablement, grâce à la présence d'un tissu de granulation sain.

Malgré une efficacité certaine, ce genre de pansement préventif reste très cher (environ 70€ pour un gel de 12 cm sur 15cm), d'autant plus qu'il doit être changé régulièrement.



Figure 22: Gel de silicone Cica-care® [96]

D'autres solutions existent, sur le marché, pour favoriser la croissance des cellules mésenchymateuses. Nous pouvons citer les matériaux à base de collagène qui améliorent l'apparence des cicatrices et la vitesse de cicatrisation chez les animaux de laboratoire.

Le collagène servirait de substrat pour l'hémostase et a un rôle prépondérant dans la migration et la prolifération des fibroblastes.

De plus, la présence de collagène permettrait d'obtenir une organisation, plus rapide et plus correcte, des fibres de collagène déposées lors de l'épithélialisation, un matériel, de ce type,

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

une membrane poreuse de collagène bovin, fut testés sur des plaies distales^[97] des membres des chevaux. Une inflammation accentuée a été mise en évidence, sans différence significative sur la cicatrisation.

De même, la matrice de collagène dérivée de la sous-muqueuse de l'intestin grêle porcine, sous le nom de Vet BioSIS[®], qui réduirait la tuméfaction des cicatrices, fut testé chez le cheval sans qu'aucune différence de cicatrisation, par rapport à un pansement absorbant non adhérent, n'ait été mise en évidence.

Résumé :

Le tissu de granulation exubérant, ou hypergranulation, est un tissu de granulation qui dépasse les bords de la plaie, est irrégulier, souvent ulcéré et exsudatif, souvent comparé à la chéloïde humaine, ce tissu reste unique en son genre. Il se met en place rapidement après un traumatisme et, surtout, avant l'épithélialisation, contrairement à la chéloïde.

Histologiquement, les 2 entités présentent des points de ressemblance mais également des points de divergence. Elles présentent, toutes les deux, une fibrose excessive et une organisation anarchique des fibres de collagène.

En revanche, l'inflammation du TGE est plus sévère que celle de la chéloïde, avec une population cellulaire comparable. La spécificité du TGE est la présence excessive des myofibroblastes.

En pratique, le TGE n'est pas aisé à différencier d'une plaie qui bourgeonne, en dépassant les bords de la plaie, d'une autre origine.

Le diagnostic différentiel inclut une sarcoïde, un carcinome épidermoïde, un granulome pyogénique ou, plus rarement, l'habronérose cutanée et la sporotrichose, l'examen histopathologique d'une biopsie cutanée est la clé du diagnostic, le pronostic d'une sarcoïde, d'un carcinome épidermoïde ou d'une sporotrichose est moins favorable.

Les mécanismes exacts de formation du TGE ne sont pas encore clairs mais nous savons qu'au sein de ce genre de tissu de granulation, la réaction inflammatoire est plus faible mais persistante. Certains médiateurs de l'inflammation s'expriment moins au sein du TGE, ce qui explique le retard de l'arrivée des leucocytes, la persistance des leucocytes, pour l'instant, n'est pas totalement comprise mais peut être le fruit de l'intervention du biofilm qui se forme à la surface du tissu de granulation ou d'une hypoxie locale.

La phase proliférative de la cicatrisation cutanée, lors de la formation d'un TGE, est, également, anormale, les fibroblastes gardent, longtemps, un phénotype prolifératif, avec un dépôt excessif de MEC et une concentration importante en fibroblastes, à cause d'une expression, accrue et persistante, de TGF- β 1, à action fibrosante, combinée à l'expression,

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques

réduite et retardée, de TGF- β 3, à action anti-fibrosante. Les fibroblastes vont se différencier, plus tardivement, en myofibroblastes expliquant la présence d'un nombre excessif de myofibroblastes au sein du TGE.

Lors de la phase de maturation, les myofibroblastes et l'excès de MEC sont censés être dégradés. Là aussi, un dérèglement est présent, probablement, lié à la mutation de la protéine p53, élément clé de la régulation de l'apoptose, et à celle de collagénases comme MMP-1.

Les facteurs de risque du développement du TGE sont un séquestre osseux, des corps étrangers, des tissus nécrotiques, une contamination de la plaie, tous favorisant la persistance de l'inflammation, une prédisposition, peut-être génétique, des chevaux existe, comparée aux poneys, due à une différence de durée de la phase inflammatoire, le TGE ne se développe que très rarement sur des plaies du tronc alors qu'il est courant sur des plaies appendiculaires.

Ainsi, la localisation de la plaie est un facteur de risque non négligeable, au sein des plaies appendiculaires, l'inflammation est plus durable et la vascularisation, malgré une angiogenèse satisfaisante, moins efficace à cause de l'occlusion partielle des vaisseaux, cette diminution de vascularisation explique l'hypoxie locale du TGE des membres des chevaux, qui stimule, aussi, l'inflammation chronique. De plus, les plaies cutanées sont souvent situées au niveau des articulations dont le mouvement incessant entretient l'inflammation.

Lors de la gestion d'une plaie, la phase de nettoyage est très importante pour éviter la persistance de tissus nécrosés ou de corps étrangers ou le développement d'une contamination bactérienne. Pour cela, il convient d'utiliser une solution de rinçage à base chlorure de sodium à 0,9%, aussi appelé sérum physiologique. Et, si cela est nécessaire, une solution à 0,05% de gluconate de chlorhexidine ou une solution à 0,1-0,2% de povidone iodée, en application locale pour leur effet antiseptique, un bandage est, souvent, mis en place pour éviter, essentiellement, la contamination. Mais l'utilisation des bandages, surtout occlusifs, modifie l'environnement de la plaie en termes de vascularisation, de température, de pH, d'échanges gazeux et d'humidité, et favorise le bourgeonnement du tissu de granulation.

L'utilisation du gel de silicone, comme couche de contact avec la plaie, est intéressante pour éviter le développement de TGE sur les plaies appendiculaires et à fort risque d'une inflammation chronique.

V. Traitements

V. Traitements

La gestion du TGE n'est pas toujours simple, l'âge de la plaie, l'aspect du tissu de granulation et les traitements antérieurs doivent être pris en compte.

Souvent, lors du retrait d'un bandage d'une plaie, le tissu de granulation est légèrement en relief et œdémateux, si ce tissu reste stable, il ne nécessite, généralement, pas de traitement et disparaît lors de la contraction de la plaie. Malheureusement, si ce tissu devient granuleux, exubérant et ferme il est classé en TGE en première intention, souvent une excision chirurgicale du TGE est réalisée mais il existe d'autres méthodes thérapeutiques.

Il ne faut pas oublier que face à un ou des échecs thérapeutiques, il faut revenir au diagnostic différentiel du TGE, cela nécessite la plupart du temps la réalisation d'une biopsie cutanée.

1. Traitements actuels [62] [64] [66] [91] [109] [110]

a. Excision chirurgicale

Souvent considérée comme le traitement par premier intention du TGE, elle est réalisée dès que le tissu de granulation dépasse les bords de la plaie.

Il faut, néanmoins, que cela soit réalisé correctement. Pour cela la peau autour de la plaie doit être rasée ou tondue.

Ensuite, la plaie doit être irriguée avec une solution de chlorure de sodium 0,9% afin de réaliser une détersion mécanique. La désinfection de la plaie passe par l'utilisation d'antiseptique doux, comme une solution à 0,1-0,2% de povidone iodée.

Généralement, ce genre de chirurgie se réalise sur cheval debout avec une sédation, un imposant TGE peut, néanmoins, nécessiter une intervention chirurgicale sous anesthésie générale pour réaliser un débridement correct.

Bien que le tissu de granulation ne soit pas innervé, il peut être préférable d'utiliser des anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne, pour anesthésier la peau aux alentours de la plaie, l'effet vasodilatateur de ces anesthésiques locaux augmente l'hémorragie au cours de la chirurgie. Plusieurs études ont été réalisées sur l'impact de leur utilisation sur la cicatrisation cutanée.

Une première étude ^[112], chez les rats, montre que leur utilisation réduit la résistance des plaies.

Traitements

Une étude plus récente ^[113], montre un résultat contradictoire à l'étude précédente, puisque les plaies témoins et les plaies traitées ont des taux similaires d'épithélialisation et de résistance.

L'excision doit se faire au plus près de l'épiderme de cicatrisation adjacent mais sans le léser.

Il est conseillé de commencer l'excision distalement à la plaie puis de progresser proximale pour éviter que l'hémorragie ne gêne le chirurgien, le débridement peut se faire par l'utilisation de scalpels stériles ou de laser, l'excision consiste à éliminer tous les tissus nécrotiques et exubérants, cela permet de diminuer rapidement l'inflammation chronique au sein de la plaie et ainsi le taux de récurrences est assez faible.

Le retrait des tissus exubérants induit une hémorragie, souvent peu importante, qui ne nécessite pas l'utilisation de garrot au cours de la chirurgie.

L'application de garrot pour des plaies situées sur le tronc est plus difficile, si l'hémorragie est trop importante, on doit réaliser un bandage compressif du site chirurgical et, en cas de besoin, administrer des fluides intraveineux au cheval, si un bandage compressif est impossible du fait de la localisation de la plaie, nous pouvons utiliser des pansements hémostatiques à base de chitosan, Celox®, ou réaliser une cautérisation thermique des plus gros vaisseaux.

En cas d'atteinte des structures synoviales, il faut réaliser un rinçage de la plaie et mettre en place un bandage antimicrobien stérile, dans ce cas, l'utilisation d'attelle ou de plâtre peut être indiquée pour limiter les mouvements. Le pronostic dépend des structures synoviales touchées, l'atteinte des gaines synoviales des tendons fléchisseurs est plus grave que l'atteinte des gaines synoviales des tendons extenseurs, une infection peut se développer dans ces gaines et conduire, dans le pire des cas et en absence de réponse thérapeutique, à l'euthanasie du cheval.

Si le tissu de granulation est très exsudatif ou ancien, il est conseillé d'appliquer, après l'excision chirurgicale, un traitement topique anti-microbien, pendant 4-5 jours, afin de diminuer l'infection de la plaie et la stimulation de l'inflammation, tel que de la povidone iodée, chez l'homme, l'application de cet antiseptique retarde la cicatrisation cutanée mais, chez le cheval, les études ne montrent aucune influence de ce produit sur la cicatrisation cutanée ^[111].



Figure 23 : (a) Plaie initiale sur le métatarse d'une jument de 3Ans. (b) 2 jours après l'excision chirurgicale. (c) Une semaine après l'excision chirurgicale et Utilisation d'un antibiotique topique. [62

b. Application d'anti-inflammatoires stéroïdiens topiques [119] [120] [121] [122]

L'essor de la corticothérapie, dans les années 60, a permis une amélioration de la prise en charge du TGE, ces molécules sont, essentiellement, connues pour leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Elles bloquent la réaction inflammatoire de manière précoce et très large, en agissant sur toutes les étapes de l'inflammation.

L'application topique de corticoïde permet de diminuer l'inflammation, ce qui a un effet bénéfique lorsqu'on commence à observer une accumulation de tissu de granulation.

En revanche, son utilisation doit être raisonnée. Une application unique de corticoïdes topiques sur le tissu de granulation peut être bénéfique mais ne doit pas être répétée pour limiter les effets délétères de ces molécules sur la cicatrisation cutanée.

En effet, nous avons vu dans l'étude [121] que l'utilisation répétée de corticoïdes sur une plaie retarde l'épithélialisation et la contraction de celle-ci.



Figure 24 : Evolution macroscopique des plaies sans traitement (à gauche) et des Plaies ayant reçu une application quotidienne de corticoïde (à droite) [121]

. Chez l'homme, les injections intra-lésionnelles de corticostéroïdes sont des traitements de premier choix des chéloïdes, mais il semble que toutes les chéloïdes ne répondent pas à ces traitements et que le taux de récurrence est important, proche de 50%. Cette réponse partielle suggère qu'il existe des résistances à l'utilisation des corticostéroïdes [122]

c. Utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [123][124]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, ont des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils bloquent la réaction inflammatoire à une étape plus tardive que les corticoïdes, en agissant sur la cyclo-oxygénase COX. La COX possède deux isoformes.

L'utilisation de ces molécules peut être intéressante lors de dérèglement de la phase inflammatoire, comme lors de TGE, lors d'une étude [124] sur la cicatrisation cutanée des poney, l'administration de flunixin méglumine retarde la cicatrisation.

d. Les greffes de peau [125]

La greffe de peau est une technique de plus en plus utilisée en chirurgie équine.

La plupart du temps, elle s'applique à des plaies impossibles à fermer à l'aide de suture, lors de chirurgies reconstructrices, à des plaies dont la cicatrisation est connue pour être plus

lente, comme celles des membres, dans le cas d'un TGE, la greffe de peau peut être utilisée en prévention ou à la suite de l'excision chirurgicale de ce dernier.

Pour recevoir une greffe, la peau doit être correctement vascularisée et exempte d'infection ou de tissus nécrotiques, ainsi, les plaies fraîches ou ayant subi une excision chirurgicale du tissu de granulation sont les plus susceptibles d'accepter une greffe.

Après l'intervention, la plaie est protégée par un bandage avec, de préférence, une première couche antimicrobienne, le pansement ne doit pas être changé pendant 7 à 9 jours pour éviter de léser les vaisseaux et les attaches fibrineuses du greffon.

L'effet inhibiteur des greffes de peau sur le développement du TGE provient, essentiellement, de son rôle sur les fibroblastes, la diminution du taux de TGF- β 1, corrélé à l'augmentation du taux d'iNOS, génère un taux important de radicaux libres inhibant le cycle cellulaire et favorisant l'apoptose, et régule la prolifération et la différenciation des fibroblastes [127].

2. Traitements émergents

Le traitement actuel du TGE n'offre pas une efficacité importante et une prévention totalement satisfaisante des récurrences, c'est la raison pour laquelle, en s'appuyant sur les nouvelles thérapies existantes chez l'homme pour le traitement des plaies, de nouvelles solutions sont envisagées chez le cheval.

a. La larvothérapie [115] [116] [117] [118] [132]

Il s'agit d'une méthode de débridement chimique, non enzymatique, à proprement parler, les asticots, stériles, de mouche verte commune *Lucilia sericata*, produisent des enzymes capables de digérer les tissus nécrotiques et de stimuler l'inflammation du TGE.

Lors de l'étude [118] recensant des cas cliniques, la larvothérapie, ou *maggot therapy* en anglais, est une technique de plus en plus utilisée dans l'espèce équine pour le débridement des plaies contenant du tissu nécrotique, le contrôle de l'infection de plaie, le débridement, lorsque l'excision chirurgicale est, anatomiquement, impossible ou que le cheval ne répond pas aux autres traitements.

b. Miel [132] [134] [135] [136] [137]

Aujourd'hui, face aux résistances des bactéries aux antibiotiques et antiseptiques, ce genre de traitement, plus naturel, revient à la mode, les bénéfices de l'utilisation du miel sur la cicatrisation cutanée semblent multiples :

- **Activité antibactérienne** : grâce à un pH acide, qui réduit l'activité des protéases bactériennes, à un effet osmotique à cause de sa concentration importante en sucre qui diminue l'épaisseur de la paroi bactérienne en déplaçant des fluides et fournit les nutriments nécessaires pour les cellules immunitaires, à la présence de peroxyde d'hydrogène généré par l'enzyme glucose oxydase. L'activité de cette enzyme est plus importante dans du miel dilué que dans du miel concentré, l'exsudat de la plaie, diluant le miel, permet d'activer cette enzyme. Le miel de Manuka, produit une molécule antibactérienne supplémentaire : le méthylglyoxal, capable d'interagir avec l'ADN, d'autres facteurs phytochimiques, encore mal connus, participent, avec le méthylglyoxal, à cette propriété, si spécifique, du miel de Manuka, aussi appelé le facteur unique de Manuka (UMF). L'UMF est une échelle de 0 à 30, les miels à usage thérapeutique ont un UMF supérieur à 10. Pour le moment, aucune résistance bactérienne n'est mise en évidence.
- **Modulation de la réponse inflammatoire** : particulièrement intéressant pour prévenir le TGE. les plaies traitées avec du miel de Manuka présentent, de manière significative, une inflammation plus faible que les plaies non traitées.
- **Stimulation de la phase proliférative** : les plaies traitées avec du miel présentent une angiogenèse et une fibrose plus précoces, ce qui permet d'obtenir rapidement un tissu de granulation.
- Il est important d'utiliser du miel stérile car une étude ^[136] montre que plus de 60% des miels commerciaux contiennent des champignons et des bactéries.

c. Ondes de choc extra-corporelles ^[132] ^[141]

Largement utilisées pour le traitement de diverses affections musculosquelettiques, les ondes de choc semblent avoir un effet positif sur la cicatrisation cutanée.

Le principe de ce genre de traitement est l'émission d'ondes de pression pulsées qui entraînent la libération d'énergie cinétique au niveau des tissus.

Chez l'homme, cette technique est utilisée en traitement des plaies chroniques où les ondes modifient l'environnement de la plaie.

Par exemple, les taux de VEGF, de TGF et de NOS sont augmentés, ce qui contribue à une meilleure néovascularisation. Chez le chien, il a été montré que les ondes de choc ont un effet positif sur la différenciation des myofibroblastes des tendons ^[144], au vu des connaissances actuelles, chez l'homme et le chien, cette thérapie est envisageable pour traiter le TGE chez le cheval.

Une étude récente ^[142] montre que les plaies traitées par les ondes de choc cicatrisent rapidement. En revanche, une autre étude ^[143] montre que les plaies ne cicatrisent pas plus rapidement mais qu'elles présentent un tissu de granulation plus sain et plus régulier.

Traitements

Ainsi, ce traitement, même s'il nécessite des études plus approfondies, sur plus de chevaux, peut être intéressant pour prévenir la formation de TGE.

Pour une application clinique de ce traitement, il est conseillé d'utiliser des têtes d'applications non focalisées

Cas Clinique

Présentation d'un cas clinique d'illustration :

Cas clinique présenté le 6 mai 2023 au service des grands animaux de l'institut des sciences vétérinaire de Tiaret :

A. Présentation de l'animal :

- **Espèce :** Equine ;
- **Race :** Arabe Barbe ;
- **Age :** 8 ans ;
- **Motif de consultation :** - Plaie contuse au niveau du front.

B. Anamnèse et commémoratifs :

Il s'agit d'une jument de race arabe barbe qui a subi une blessure niveau du front datant de 8 heures présentant :

- Plaie ouverte au niveau du front,
- Causée par un morceau de fer tranchant,
- Saignement de la zone lésée
- État général satisfaisant,

C. Signes après consultation de l'animal :

- **Nature de la plaie :** Plaie contuse causée par un objet tranchant,
- **Durée du traumatisme :** Une plaie datant de 8 h post-traumatique,
- **Classification de la plaie :** Plaie contaminée mais non infectée,
- **Température rectale :** 37.6 °C,
- **Etat général :** Satisfaisant.

D. Décision prise après examen :

Procédé à des sutures de la plaie par des points simples séparés, car la plaie date de moins de 12 h. les étapes à suivre au cours du suivi :

Cas clinique

- Tonte et rasage des poils allant de 2 à 3 cm autour de la plaie,
- Lavage de la plaie par de l'eau de robinet suivi immédiatement par du sérum salé NaCl 0,9%.
- Débridement de la plaie pour éliminer toutes les impuretés (Débris tissulaires, Tissus nécrosés, Corps étrangers : sable, poussières...) surtout au niveau des extrémités des lèvres de la plaie.
- Désinfection par un antiseptique adapté tel que : iode à 3% (Bétadine),
- Sutures par des points simples séparés espacés de 1 cm.

E. Illustration des soins portés sur la plaie jour pour jour.

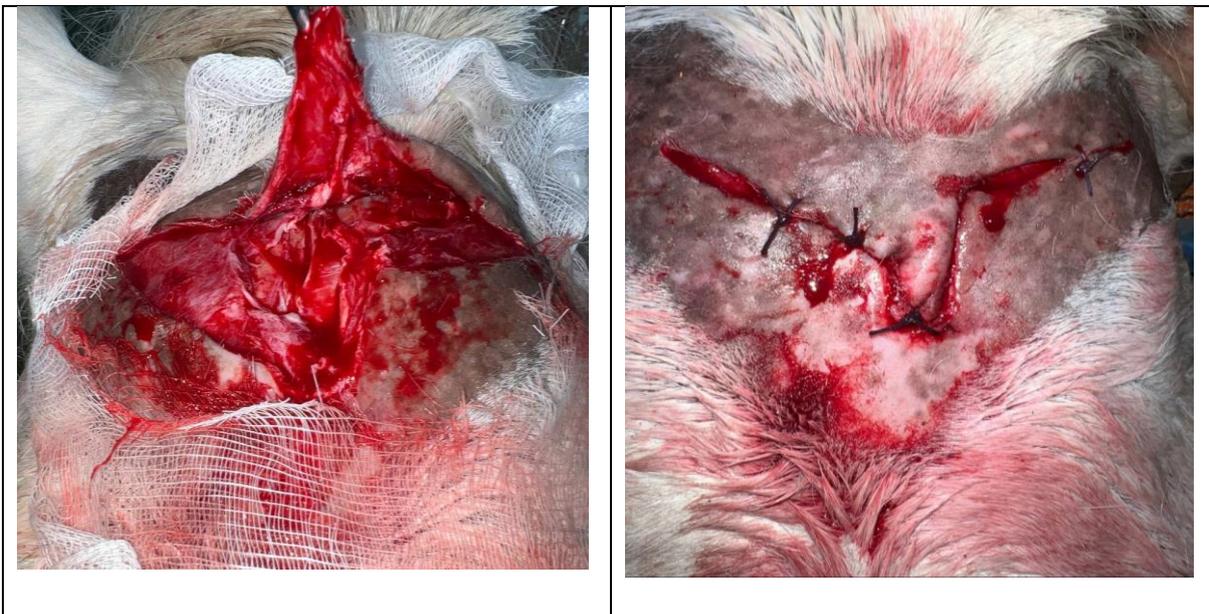


Photo 1 à J.1 : Plaie contuse après parage et désinfection de la plaie par de l'iode à 3% suivie de suture par des points simples séparés.

Cas clinique



Photo 2 à J.3 : Désinfection large avec de la Bétadine.

A J.4 : On a décidé de procéder à une désinfection par du sérum salé NaCl 0,9% suivi par une application d'un gel réparateur à base de miel d'euphorbe algérien et de quelques extraits de plante aromatiques.



Photo 3 : Gel réparateur à base de miel d'euphorbe algérien et de quelques extraits de plantes aromatiques.

Cas clinique

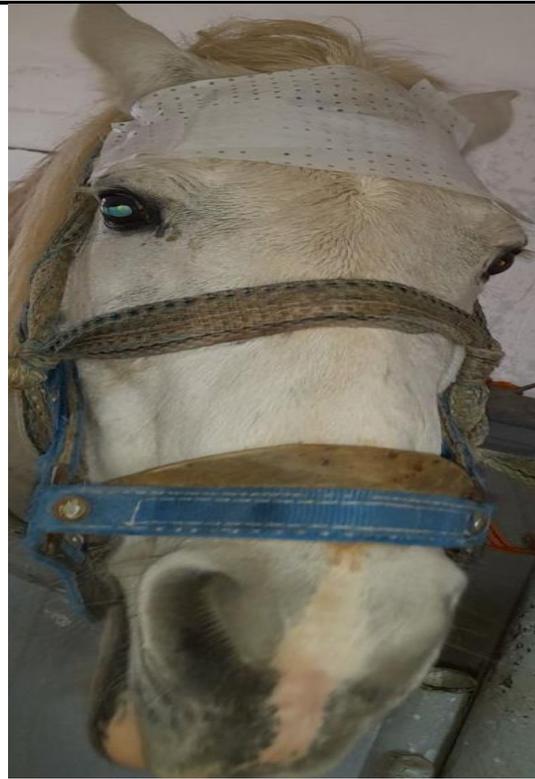


Photo 4 à J.4 : Application du gel à base de miel d'euphorbe suivi d'un pansement



Cas clinique

Photo 5 à J.6 : Même procédé appliqué à partir de J4.



Photo 6 à J.8 : Plaie en plein phase de bourgeonnement



Photo 7 à J.10 : Plaie en phase de contraction

Cas clinique



Photo 8 à J.14 : Fin de la phase de contraction et début de la phase d'épithélialisation



Photo 8 à J.18 : Plaie en plein phase d'épidermisation



Cas clinique

Photo 9 à J.20: Phase d'épidermisation en phase d'état



Photo 10 à J.25 : Phase de maturation en cours.



Photo 11 à J.30 : Cicatrisation aboutie et maturation en phase d'état.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

La cicatrisation cutanée du cheval se perturbe, souvent, par la formation d'un tissu de granulation exubérant.

Ce trouble fût longtemps comparé aux chéloïdes et aux cicatrices hypertoniques de l'homme, avec qui il partage des points communs mais reste unique.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie améliorerait les solutions thérapeutiques existantes et pousserait à l'émergence de nouveaux traitement.

La cicatrisation cutanée chez le cheval est un processus important et complexe qui nécessite des soins pour favoriser la guérison et minimiser les complications potentielles.

Les propriétaires de chevaux doivent être attentifs à la plaies de leur cheval et travaille en collaboration avec leur vétérinaire pour assurer une guérison efficace et rapide.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] THEORET Christine. *Physiology of Wound healing*. Equine Wound management, chapitre 1, 13p, 2017.
- [2] A. PETIT. *Histoire de la chéloïde*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 143, issue 1, 81-95p, janvier 2016.
- [3] EHRHARDT PROKSCH, JOHANNA M. BRANDNER AND JENS-MICHAEL JENSEN. *The skin: an indispensable barrier*. Experimental Dermatology, 17 ,1063–1072p, 2008.
- [4] JØRGENSEN, ELIN, LAZZARINI, GIULIA, PIRONE, ANDREA, JACOBSEN, STINE, MIRAGLIOTTA, VINCENZO. *Normal microscopic anatomy of equine body and limb skin: a morphological and immunohistochemical study*. Annals of Anatomy, volume 218, 205-212p, 07/2018.
- [5] ALI KHUDHEYER OBAYES. *Histological Study for Skin of Horse*. Tikrit Journal of Pure Science 21,1, 2016.
- [6] LAURA O'SHAUGHNESSY-HUNTER. *The cutaneous microbiota of healthy horses in one barn in Ontario and evaluation of the effect of individual, skin site & season on bacterial composition and diversity*. These, 117 pages, 2021.
- [7] M.E. VOLKERING. *Variation of skin thickness over the equine body and the correlation between skin fold measurement and actual skin thickness*. 17p, December 2009.
- [8] LOUIS J. KAMUS, CHRISTINE THEORET, MARCIO C. COSTA. *Use of next generation sequencing to investigate the microbiota of experimentally induced wounds and the effect of bandaging in horses*. PLOS ONE, volume 13, number 11, 18 pages, 2018.
- [9] MACKENZIE K. ADAMS, DEAN A. HENDRICKSON, SANGEETA RAO, FRANCISCO OLEA POPELKA, DENISE BOLTE. *The Bacteria Isolated from the Skin of 20 Horses at a Veterinary Teaching Hospital*. Journal of Equine Veterinary Science, volume 30, number 12, 687-695p, December 2010.
- [10] HENDRICKSON Dean, VIRGIN Joanna. *Factors that affect equine wound repair*. Veterinary clinics equine practice 21, 33-44p, 2005.

Références bibliographiques

- [11] ANDREW J. DART, ALBERT SOLE-GUITART, TED S. STASHAK, CHRISTINE THEORET. *Selected Factors that Negatively Impact Healing*. Equine Wound management, chapitre 3, 13p, 2017.
- [12] DIANE ST-CYR. *L'hypergranulation*. Perspective infirmière, numéro 50 ,4p, novembre- décembre 2012.
- [13] I.A. SILVER. *Basic physiology of wound healing in the horse*. Equine Veterinary Journal, volume 14, 7-15p, 1982.
- [14] JACINTHA M. WILMINK, P. RENÉ VAN WEEREN. *Second Intention Repair in the Horse and Pony and Management of Exuberant Granulation Tissue*. Veterinary Clinics Equine Practice 21 ,15-32 p, 2005.
- [15] SORG ET AL. *Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts*. European Surgical Research 58, 81-94p, 2017.
- [16] K.A. JACOBS, D.H. LEACH, P.B. FRETZ, H.G.G. TOWNSEND. *Comparative Aspects of the Healing of Excisional Wounds on the Leg and Body of Horses*. Veterinary Surgery, 13, 2, 83-90p, 1984.
- [17] PATRICIA ROUSSELLE, MARINE MONTMASSON, CÉCILE GARNIER. *Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization*. Maxtrix Biol, number 75-76, 12-26p, 2019.
- [18] JACINTHA M. WILMINK. *Differences in Wound Healing between Horses and Ponies*. Equine Wound Management, chapitre 2, 13p, 2017.
- [19] Jacintha M. WILMINK et al. *Differences in second intention wound healing between horses and ponies: histological aspects*. Equine Veterinary Journal, 31, 61-67p, 1999.
- [20] Jacintha M. WILMINK. *Second-Intention Repair in the Horse and Pony and Management of Exuberant Granulation Tissue*. Veterinary Clinics Equine Practice, 21, 15- 32p, 2005.
- [21] Jacintha M. WILMINK et al. *Differences in polymorphonucleocyte function and local inflammatory response between horses and ponies*. Equine Veterinary Journal, 35, 561- 569p, 2003.
- [22] OMID AZARI ET AL. *Differences in second intention wound healing if distal aspect of the limb between Caspian miniature horses and donkeys: macroscopical aspects*. Comp Clin Pathol, 21, 731735p, 2012.
- [23] MATHIEU P. RODERO, KIARASH KHOSROTEHRANI. *Skin wound healing modulation by macrophages*. Int J Clin Exp Pathol, volume 3, 643-653p, 2010.

Références bibliographiques

- [24] PATRICIA ROUSSELLE, FABIENNE BRAYE, GUILA DAYAN. *Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 146, 344-365p, 2019.
- [25] VÉRONIQUE J. MOULIN. *Growth factors in skin wound healing*. *European Journal of Cell Biology* 68, 1-7p, September 1995.
- [26] DAVID M. SIMPSON, RUSSELL ROSS. *The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum*. *J Clin Invest* 51, 2009-2023p, 1972.
- [27] BABAK MAHDAVIAN DELAVARYA, B, WILLEM M. VAN DER VEER, MARJOLEIN VAN EGMONDA, FRANK B. NIESSEN, ROBERT H.J. BEELEN. *Macrophages in skin injury and repair*. *Immunobiology* 216, 753-762p, 2011.
- [28] PAUL MARTIN, DEANA D'SOUZA, JULIE MARTIN, RICHARD GROSE, LISA COOPER, RICH MAKI, SCOTT R. MCKERCHER. *Wound Healing in the PU.1 Null Mouse— Tissue Repair Is Not Dependent on Inflammatory Cells*. *Current Biology*, volume 13, 1122– 1128p, 1 July 2003.
- [29] JEREMY S. DUFFIELD, STUART J. FORBES, CHRISTOTHEA M. CONSTANDINO, SPIKE CLAY, MARINA PARTOLINA, SRILATHA VUTHOORI, SHENGJI WU, RICHARD LANG AND JOHN P. IREDALE. *Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair*. *The Journal of Clinical Investigation*, volume 115, numéro 1, 56-65p, janvier 2005.
- [30] SARA UD-DIN, SUSAN W. VOLK AND ARDESHIR BAYA. *Regenerative healing, scar-free healing, and scar formation across the species: current concepts and future perspectives*. *Experimental Dermatology*, 23, 615–619p, 2014.
- [31] VALERIE DUBUC, ÉLODIE LEPAULT, CHRISTINE L. THEORET. *Endothelial cell hypertrophy is associated with microvascular occlusion in horse wounds*. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 70, 206-210p, 2006.
- [32] REBECCA M. HARMAN, IVANNA V. BIHUN, AND GERLINDE R. VAN DE WALLE. *Secreted factors from equine mesenchymal stromal cells diminish the effects of TGF- β 1 on equine dermal fibroblasts and alter the phenotype of dermal fibroblasts isolated from cutaneous fibroproliferative wounds*. *The European Tissue Repair Society*, volume 25, numero 2, 234-247p, Avril 2017.

Références bibliographiques

- [33] ABIGAIL M. WOJTOWICZ, STEVE OLIVEIRA, MARK W. CARLSON, AGATHA ZAWADZKA, CECILE F. ROUSSEAU, DOLORES BAKSH. *The importance of both fibroblasts and keratinocytes in a bilayered living cellular construct used in wound healing*. Wound Repair Regeneration, 22, 246-255p, 2014.
- [34] FRANCIS PESTEIL , LAETITIA VIGNAUD ,FREDERIC BONTE ,ALEXIS DESMOULIERE. *Rôles primordiaux des fibroblastes dermiques dans la cicatrisation cutanée*. Revue francophone de cicatrisation, numéro 3, juillet-septembre 2017.
- [35] AUDREY NOSBAUM, NICOLAS PREVEL, HONG-AN TRUONG, POOJA MEHTA, MONIKA ETTINGER, TIFFANY C. SCHARSCHMIDT, NIWA H. ALI, MARIELA L. PAULI, ABUL K. ABBAS ET MICHAEL D. ROSENBLUM. *Regulatory T Cells Facilitate Cutaneous Wound Healing*. The Journal of Immunology, 196, mars 2016.
- [36] IAN C. BOOTHBY, JARISH N. COHEN, MICHAEL D. ROSENBLUM. *Regulatory T cells in skin injury: At the crossroads of tolerance and tissue repair*. Science Immunology review, 5, May 2020.
- [37] CHRISTINE L. THEORET. *The pathophysiology of wound repair*. Vet Clin Equine 21, 2005, p1-13.
- [38] MARIELLE WALRAVEN. *Cellular and molecular mechanisms involved in scarless wound healing in the fetal skin*. Thèse 2016.
- [39] MARIËLLE WALRAVEN, MIRELLA GOUVERNEUR, ESTHER MIDDELKOOP, ROB H. J. BEELEN, MAGDA M. W. ULRICH. *Altered TGF- β signaling in fetal fibroblasts: What is known about the underlying mechanisms?* Wound Rep Reg (2014) 2013 by the Wound Healing Society.
- [40] BORIS HINZ. *Masters and servants of the force: The role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission*. European Journal of Cell Biology, 2006, p175–181.
- [41] VERA L. MARTINS, MATTHEW CALEY, EDEL A. O'TOOLE. *Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair*. Cell Tissue Res, 2013, 351, p255–268.
- [42] GUIDO SERINI, MARIE-LUCE BOCHATON-PIALLAT, PATRICIA ROPRAZ, ANTOINE GEINOZ, LAURA BORSI, LUCIANO ZARDI, GIULIO GABBIANI. *The Fibronectin Domain ED-A Is Crucial for Myofibroblastic Phenotype Induction by Transforming Growth Factor- β 1*. The Journal of Cell Biology, Volume 142, Number 3, August 10, 1998, p 873–881.

Références bibliographiques

- [43] G GABBIANI. *The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases*. Journal of pathology, 2003, p500–503.
- [44] A. BURD, L. HUANG. *Hypertrophic Response and Keloid Diathesis: Two Very Different Forms of Scar*. Plastic and reconstructive surgery review, volume 116, n°7, p 150- 157, 12/2005.
- [45] OGAWA R. *Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis*. Int J Mol Sci, mars 2017.
- [46] TINA S. ALSTER, ELIZABETH L. TANZI. *Hypertrophic Scars and Keloids: Etiology and Management*. American Journal Clinic Dermatology, volume 4, n°4, p 235-243, 2003.
- [47] GREGOR M. BRAN, ULRICH R. GOESSLER, KARL HORMANN, FRANK RIEDEL, and HANEEN SADICK. *Keloids: Current concepts of pathogenesis (Review)*. International journal of molecular medicine, volume 24, n°3, p283-293, 2009.
- [48] CHUMA J. CHIKE-OBI, PATRICK D. COLE, ANTHONY E. BRISSETT. *Keloids: Pathogenesis, Clinical Features, and Management*. Seminars in plastic surgery, volume 23, n°3, p 178-184, 2009.
- [49] NICK JONES. *Scar tissue*. Current opinion in otolaryngology, head and neck surgery, volume 18, n°4, p 261-265, 2010.
- [50] GRACE C. LIMANDJAJA, FRANK B. NIESSEN, RIK J. SCHEPER, SUSAN GIBBS. *Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars*. Experimental Dermatology, volume 30, p146- 161, 2021.
- [51] EDWARD J. MACARAK, PETER J. WERMUTH, JOEL ROSENBLOOM, JOUNI UITTO. *Keloid disorder: Fibroblast differentiation and gene expression profile in fibrotic skin diseases*. Experimental Dermatology, volume 30, p 132-15, 2021.
- [52] DAVID T ROBLES, ERIN MOORE, MICHELLE DRAZNIN, DANIEL BERG. *Keloids: Pathophysiology and management*. Dermatology Online Journal, volume 13, n°3, p 9, 2007.
- [53] C. PHILANDRIANOS, N. KERFANT, C. JALOUX JR, L. MARTINET, B. BERTRAND, D. CASANOVA. *Les cicatrices chéloïdes (première partie) : une pathologie de la cicatrisation cutanée*. Annales de chirurgie plastique esthétique, volume 61, n° 2, p 128—135, 2016.
- [54] K. KIBADI. *Deuxième piercing auriculaire à but esthétique et apparition de cicatrices pathologiques chez les négroïdes : à propos de 172 observations dans une zone*

Références bibliographiques

endémique de chéloïdes. Annales de chirurgie plastique esthétique, volume 66, n° 1, p 42-51, 2021.

[55] S. MOSTINCKX, O. VANHOOTEGHEM, B. RICHERT, M. DE LA BRASSINNE. *Chéloïde et cicatrices hypertrophique*. Annale dermatologie Venereol, volume 132, n°38, p4-7, 2005.

[56] BRIAN BERMAN, ANDREA MADERAL, BRIAN RAPHAEL. *Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment*. Dermatologic surgery, volume 43, n°1, S3-S18, 2017.

[57] FORD LC, KING DF, LAGASSE LD, NEWCOMER V. *Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication*. J Dermatol Surg Oncol, volume 9, 1983.

[58] MARNEROS, ALEXANDER G, NORRIS, JAMES E. C, OLSEN, BJORN R, REICHENBERGER, ERNST. *Clinical Genetics of Familial Keloids*. Archives of Dermatology, 137(11), 2001.

[59] FERDINAND W. NANGOLE, GEORGE W. AGAK. *Keloid pathophysiology: fibroblast or inflammatory disorders?* JPRAS Open 22, p 44–54, 2019.

[60] CLARA DEES, DEBOMITA CHAKRABORTY, JÖRG H. W. DISTLER. *Cellular and molecular mechanisms in fibrosis*. Experimental Dermatology, volume 30, p121-131, 2021.

[61] HINZ B, GABBIANI G, CHAPONNIER C. *The NH2-terminal peptide of α -smooth muscle actin inhibits force generation by the myofibroblast in vitro and in vivo*. JCellBiol, volume 157, p657–663, 2002.

[62] JACINTHA M. WILMINK, CHRISTINE THEORET. *Exuberant granulation tissue*. Equine Wound Management, chapitre 15, p369-383, 2017.

[63] JACINTHA M. WILMINK, CHRISTINE THEORET. *Aberrant wound healing in the horse: Naturally occurring conditions reminiscent of those observed in man*. Wound repair and regeneration, volume 21, n°3, p365-371, 2005.

[64] CHRISTINE THEORET. *Wound repair in the horse: problems and proposed innovative solutions*. Clinical techniques in equine practice, volume 3, n°2, p134-140, 2004.

[65] CHRISTINE THEORET ET AL. *Equine exuberant granulation tissue and human keloids: a comparative histopathologic study*. Veterinary Surgery, volume 42, n°7, p783-789, 2013.

Références bibliographiques

- [66] JACINTHA M. WILMINK, DEBRA C. ARCHER. *Complications of excessive granulation tissue*.
Complications in Equine Surgery, First Edition, p204-211, 2021.
- [67] CHRISTOPHE CELESTE. *Contribution de l'hypoxie à la cicatrisation cutanée anormale chez le cheval, méthodes physiques d'évaluation*. Thèse de médecine vétérinaire, mars 2011.
- [68] DEREK C. KNOTTENBELT, JOHN SCHUMACHER, FERENC TOTH. *Sarcoid transformation at wound sites*. Equine Wound Management, chapitre 21, p490-507, 2017.
- [69] ELIN JØRGENSENA, GIULIA LAZZARINIB, ANDREA PIRONEB, STINE JACOBSENA, VINCENZO MIRAGLIOTTAB. *Normal microscopic anatomy of equine body and limb skin: a morphological and immunohistochemical study*. Annals of anatomy, volume 218, p205-212, 2018.
- [70] K. A. JACOBS, D. H. LEACH, P. B. FRETZ, VMD, H. G. G. TOWNSEND. *Comparative Aspects of the Healing of Excisional Wounds on the Leg and Body of Horses*. Veterinary surgery, volume 13, n°2, p8390, 1984.
- [71] DEAN HENDRICKSON, JOANNA VIRGIN. *Factors that Affect Equine Wound Repair*. Vet Clin Equine, volume 21, p33-44, 2005.
- [72] RODRIGUES HOFFMANN ALINE. *The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals*. Veterinary Dermatology, 28(1), 2017.
- [73] RODRIGUES HOFFMANN ALINE. *The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs*. PLoS ONE, 9(1), 2014.
- [74] KOBAYASHI T, GLATZ M, HORIUCHI K, ET AL. *Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis*. Immunity, 2015 ;42(4), p756- 766.
- [75] RICHIE L. LIN, CAMILA K. JANNIGER. *Pyogenic granuloma*. Continuing Medical Education, 2004.
- [76] DART AJ, PERKINS NR, DART CM, JEFFCOTT LB, CANFIELD P. *Effect of bandaging on second intention healing of wounds of the distal limb in horses*. Aust Vet J, volume 87, n°6, 2009.
- [77] CHRISTOPHE J. CELESTE, KARINE DESCHESENE, CHRISTOPHER B. RILEY, CHRISTINE L. THEORET.
Skin Temperature during Cutaneous Wound Healing in an Equine Model of Cutaneous

Références bibliographiques

- Fibroproliferative Disorder: Kinetics and Anatomic-Site Differences*. Veterinary Surgery 42, p 147-153, 2013.
- [78] LINEAWEAVER W, HOWARD R, SOUEY D. *Topical antimicrobial toxicity*. Arch Surg, 120, 1985.
- [79] WILMINK JM, NEDERBRAGT H, VAN WEEREN PR. *Differences in wound contraction between horses and ponies: the in vitro contraction capacity of fibroblasts*. Equine Vet J 2001; 33: 499
- [80] CHRISTINE L. THEORET, SPENCER M. BARBER, TERENCE N. MOYANA, JOHN R. GORDON.
Preliminary observations on expression of transforming growth factors beta1 and beta3 in equine fullthickness skin wounds healing normally or with exuberant granulation tissue. Veterinary Surgery, volume 31, numero 3, p266-273, 2002.
- [81] THEORET CL, BARBER SM, MOYANA TN. *Expression of transforming growth factor beta-1, beta3, and basic fibroblast growth factor in full-thickness skin wounds of equine limbs and thorax*. Veterinary Surgery, volume 30, p269-277, 2001.
- [82] SHAH M, FOREMAN DM, FERGUSON MWJ. *Neutralization of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring*. J Cell Sci, 1995.
- [83] LEE TY, CHIN GS, KIM WJ. *Expression of TGF- β 1, 2 and 3 proteins in keloids*. Ann Plast Surg 43, p179-184, 1999.
- [84] GOSAIN A, DIPIETRO LA. *Aging and wound healing*. World Journal Surgery, 2004, volume 28.
- [85] J. M. WILMINK, J. N. VEENMAN, R. VAN DEN BOOM. *Differences in polymorphonucleocyte function and local inflammatory response between horses and ponies*. Equine Veterinary Journal, volume 35, numero 6, p 561-569, 2010.
- [86] Miragliotta V, Lefebvre-Lavoie J, Lussier JG, Theoret CL. *Equine CTNNB1 and PECAM1 nucleotide structure and expression analyses in an experimental model of normal and pathological wound repair*. BMC Physiol 2008.
- [87] WESTGATE SJ, PERCIVAL SL, KNOTTENBELT DC, CLEGG PD, COCHRANE CA. *Microbiology of equine wounds and evidence of bacterial biofilms*. Vet Microbiol 2011.

Références bibliographiques

- [88] LEPAULT E, CELESTE C, DORE M, ET AL. *Comparative study on micro-vascular occlusion and apoptosis in body and limb wounds in the horse*. Wound Repair Regen, volume 13, 2005.
- [89] PARK JE, KELLER GA, FERRARA N. *The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF*. Mol Biol Cell 1993, volume 4, p1317-1326.
- [90] BURGESS LC, KUNTZ D, RICE E, FISHER T, BURGESS TP. *Expression of angiogenic, inflammatory and cell cycle control RNAs from cells cultured from equine exuberant granulation tissue*. 2005.
- [91] JANET D. LITTLEWOOD, DAVID H. LLOYD, J. MARK CRAIG. *Practical Equine Dermatology, second edition*. Wiley Blackwell, December 2021.
- [92] SCHWARTZ AJ, WILSON DA, KEEGAN KG, GANJAM VK, SUN Y, WEBER KT, ZHANG J. *Factors regulating collagen synthesis and degradation during second-intention healing of wounds in the thoracic region and the distal aspect of the forelimb of horses*. Am J Vet Res, volume 63, p1564 – 1570, 2002.
- [93] YOON-SOO CINDY BAE-HARBOE , JENS ERIK HARBOE-SCHMIDT, EMMY GRABER, BARBARA A GILCHREST. *Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids*. Dermatologic Surgery, volume 40, p 519-524, 2014.
- [94] WILMINK, J.M. *Differences in wound healing between horses and ponies: application of research results to the clinical approach of equine wounds*. Clin. Tech. Equine Pract, volume 3, page 141, 2004.
- [95] HOWARD R.D, STASHAK T.S, BAXTER G.M. *Evaluation of occlusive dressings for management of full-thickness excisional wounds on the distal portion of the limbs of horses*. Am. J. Vet. Res, volume 54, p215, 1993.
- [96] DUCHARME-DESJARLAIS M, CÉLESTE C.J, LEPAULT E. *Effect of a silicone-containing dressing on exuberant granulation tissue formation and wound repair in horses*. Am. J. Vet. Res, volume 66, p1133, 2005.
- [97] ST. JEAN-YVORCHUK K, GAUGHAN E, ST. JEAN G. *Evaluation of a porous bovine collagen membrane bandage for management of wounds in horses*. Am J Vet Res, volume 56, p 1663-1667, 1995.
- [98] REBECCA M. HARMAN, CHRISTINE L. THEORET AND GERLINDE R. VAN DE WALLE. *The Horse as a Model for the Study of Cutaneous Wound Healing*. Advances in wound care, volume 0, numéro 0, 2021.

Références bibliographiques

- [99] PETER ARNE GERBER, BETTINA ALEXANDRA BUHREN, HOLGER SCHRUMPF, BERNHARD HOMEY, ALBERT ZLOTNIK AND PETER HEVEZI. *The top skin-associated genes: a comparative analysis of human and mouse skin transcriptomes*. Biological Chemistry, volume 395, numéro 6, p 577-591, 2014.
- [100] BOUDREAUX MK, EBBE S. *Comparison of platelet number, mean platelet volume and platelet mass in five mammalian species*. Comparative Hematology International, volume 8, numéro 1, p1620, 1998.
- [101] LADIN DA, HOU Z, PATEL D, MCPHAIL M, OLSON JC, SAED GM, FIVENSON DP. *p53 and apoptosis alterations in keloids and keloids fibroblasts*. Wound Repair Regen, volume 6, p28-37, 1998.
- [102] STEPHANIE M. LIVA, RHONDA R. VOSKUHL. *Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production*. The Journal of Immunology, volume 167, numéro 4, 2001.
- [103] DENIS JULLIEN, YVES SARRET, CATHERINE STAMM, DANIEL SCHMITT. *Mécanisme et régulation de la migration kératinocytaire*. Médecine / Science, volume 9, p403-411, 1993.
- [104] ANNA BALATO, SARA CACCIAPUOTI, ROBERTA DI CAPRIO, CLAUDIO MARASCA, ANNA MASARA, ANNUNZIATA RAIMONDO, GABRIELLA FABBROCINI. *Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, volume 67, numéro 1, p1-18, 2019.
- [105] COOPER RA, AMEEN H, PRICE P, MCCULLOCH DA, HARDING KG. *A clinical investigation into the microbiological status of 'locally infected' leg ulcers*. International Wound Journal, volume 6, p 453– 462, 2009.
- [106] BRYAN CS, PARISI JT, STRIKE DG. *Vertebral osteomyelitis due to Staphylococcus warneri attributed to a hickman catheter*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, volume 8, p 57– 59, 1987.
- [107] WOOD CA, SEWELL DL, STRAUSBAUGH LJ. *Vertebral osteomyelitis and native valve endocarditis caused by Staphylococcus warneri*. Diagnostic Microbiology and Infection Disease, volume 12, numéro 3, p 261–263, 1989.
- [108] STEPHANIE PATOURAUX. *Rôle de l'ostéopontine dans les complications hépatiques induites par l'alcool, l'obésité et l'ischémie-reperfusion*. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2014.
- [109] PATRICIA J. PROVOST. *Wound healing*. Equine Surgery, chapitre 5, 2012.

Références bibliographiques

- [110] JÖRG A. AUER. *Drains, Bandages, and External Coaptation*. Equine Surgery, chapitre 17, 2012.
- [111] DOUGLASS B. BERRY II, KENNETH E. SULLINS. *Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses*. American Journal of Veterinary Research, volume 64, numero 1, p 88-92, 2003.
- [112] DRUCKER M, CARDENAS E, ARIZTI P. *Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing*. World Journal Surgery, volume 22, p394-397, 1998.
- [113] WAITE A, GILLIVER SC, MASTERSON GR. *Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice*. Br J anaesth, volume 104, 2010.
- [114] R. PAIN, J. C. SNEDDON, C. A. COCHRANE. *In vitro study of the effectiveness of different dressings for debriding fibrin in blood clots from horses*. Veterinary Record, volume 159, numéro 21, p712-717, 2006.
- [115] CASU RE, PEARSON RD, JARMEY JM. *Excretory/secretory chymotrypsin from Lucilia cuprina: Purification, enzymatic specificity and amino acid sequence deduced from mRNA*. Insect Molecular Biology, volume 3, numéro 4, p 201-211, 1994.
- [116] WOLLINA U, KARTE K, HEROLD C. *Biosurgery in wound healing—The renaissance of maggot therapy*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, volume 14, numéro 4, p285-289, 2000.
- [117] JONES G, WALL R. *Maggot-therapy in veterinary medicine*. Research in Veterinary Science, volume 85, p394-398, 2008.
- [118] SHERMAN RA, MORRISON S. *Maggot debridement therapy for serious horse wounds—a survey of practitioners*. Veterinary Journal, volume 174, p86-91, 2007.
- [119] BEER HD, FÄSSLER R, WERNER S. *Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair*. Vitamines and Hormones, volume 59, p 217-239, 2000.
- [120] HASHIMOTO I, NAKANISHI H, SHONO Y. *Angiostatic effects of corticosteroid on wound healing of the rabbit ear*. J Med Invest 2002; 49: 61
- [121] KAUFMAN KL, MANN FA, KIM DY. *Evaluation of the effects of topical zinc gluconate in wound healing*. Vet Surg 2014; 43: 972.
- [122] D. RUTKOWSKI, F. SYED, L.C. MATTHEWS, D.W. RAY, D.A. MCGROUTHER, R.E.B. WATSON, A. BAYAT. *An abnormality in glucocorticoid receptor expression*

Références bibliographiques

- differentiates steroid responders from nonresponders in keloid disease*. British Journal of Dermatology, volume 173, numéro 3, p690-700, 2015.
- [123] DVIVEDI S, TIWARI SM, SHARMA A. *Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing*. Indian Journal experimental Biology, volume 35, numéro 11, p 1243-1245, 1997.
- [124] SCHNEITER, MCCLURE JR, CHO DY. *The effects of flunixin meglumine on early wound healing of abdominal incisions in ponies*. Veterinary Surgery, volume 16, p 103, 1987.
- [125] JIM SCHUMACHER, JACINTHA M. WILMINK. *Free skin grafting*. Equine wound management third edition, p422-448, 2016.
- [126] DOUG BYARS. *Comparing Humans and Horses*. Site web The Horse, 2008. <https://thehorse.com/123412/comparing-humans-and-horses/>.
- [127] IAN A. DARBY¹, TERESA BISUCCI, BRIGITTE PITTET, STEFANIA GARBIN, GIULIO GABBIANI AND ALEXIS DESMOULIÈRE. *Skin flap-induced regression of granulation tissue correlates with reduced growth factor and increased metalloproteinase expression*. The Journal of Pathology, volume 197, p 117-127, 2002.
- [128] AGNIESZKA FLORCZYK, JULIE ROSSER. *Negative-Pressure Wound Therapy as Management of a Chronic Distal Limb Wound in the Horse*. Journal of Equine Veterinary Science, volume 55, p 9-11, 2017.
- [129] THOMAS LAUNOIS, PIERRE-LOUIS MOOR, AMELIE BERTHIER, NATHALIE MERLIN, FRANÇOIS RIEU, CHRISTOPHE SCHLOTTERER, ANTHONY SIEGEL, GARANCE FRUIT, ALEXANDRA DUGDALE , JEANMICHEL VANDEWEERD . *Use of Negative Pressure Wound Therapy in the Treatment of Limb Wounds: A Case Series of 42 Horses*. Journal of Equine Veterinary Science, volume 106, 2021.
- [130] LOUIS KAMUS, MARIE RAMEAU, CHRISTINE THEORET. *Feasibility of a disposable canister-free negative-pressure wound therapy (NPWT) device for treating open wounds in horses*. BMC Veterinary Research, 2019.
- [131] GLASS GE, MURPHY GF, ESMAEILI A, LAI LM, NANCHAHAL J. *Systematic review of molecular mechanism of action of negative pressure wound therapy*. British Journal Surgery, volume 101, numéro 3, p 1627-1636, 2014.
- [132] CHRISTINE THEORET. *Innovative Adjunctive Approaches to Wound Management*. Equine Wound Management, third edition, chapitre 22, 2017.

Références bibliographiques

- [133] VAN HECKE L, HASPELAGH M, MARTENS A. *The antibacterial effect of vacuum-assisted closure (VAC) using 3 different foams in an equine perfused ex vivo wound model*. European College of Veterinary Surgeons Proceedings, volume 61, 2015.
- [134] MOORE OA, SMITH LA, CAMPBELL F. *Systematic review of the use of honey as a wound dressing*. BMC Complementary and Alternative Medicine, volume 1, 2001.
- [135] BISCHOFBERGER AS, DART CM, PERKINS NR. *A preliminary study on the effect of manuka honey on second-intention healing of contaminated wounds on the distal aspect of the forelimbs of horses*. Veterinary Surgery, volume 40, numéro 7, p898-902, 2011.
- [136] CARNWATH R, GRAHAM EM, REYNOLDS K. *The antimicrobial activity of honey against common equine bacterial isolates*. Veterinary Journal, volume 199, p 110-114.
- [137] BLAIR SE, CARTER DA. *The potential for honey in the management of wound and infection*. Journal of Australian Infection Control, 2005.
- [138] AS BISCHOFBERGER, CM DART, N HORADAGODA, NR PERKINS, LB JEFFCOTT, CB LITTLE AND AJ DARTA. *Effect of Manuka honey gel on the transforming growth factor $\beta 1$ and $\beta 3$ concentrations, bacterial counts and histomorphology of contaminated full-thickness skin wounds in equine distal limbs*. Australian Veterinary Journal, volume 94, p 27-34, 2016.
- [139] VINCENZO VARASANO, GIUSEPPE MARRUCHELLA AND LUCIO PETRIZZI. *Exuberant granulation tissue in a horse: successful treatment by the intralesional injection of 4% formaldehyde solution*. Veterinaria Italiana, volume 54, numéro 2, p 155-159, 2018.
- [140] SZENDE B. & TYIHÁK E. *Effect of formaldehyde on cell proliferation and death*. Cell Biology International, volume 34, numéro 12, p 1273.1282, 2010.
- [141] MITTERMAYR R, HARTINGER J, ANTONIC V. *Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) minimizes ischemic tissue necrosis irrespective of application time and promotes tissue revascularization by stimulating angiogenesis*. Annals of Surgery, volume 253, numéro 5, p 1024-1032, 2011.
- [142] thèse : bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat
Veterinary Medical Association, volume 234, numéro 9, p 1154-1161, 2009.
- [143] livre : Interet thérapeutique du miel dans le traitement des plaies de la partie distale du membre chez le cheval

Références bibliographiques

[144] pfe : Etude pilote sur l'innocuité et la faisabilité de l'emploi d'un système portable de thérapie par pression négative réalisée sur un modèle expérimental de plaies ouvertes chez le cheval

- Pathologies de la cicatrisation des plaies cutanées chez les équidés