

Dernières avancées de la recherche sur la fourbure

D'après la présentation de Chris Pollitt

L'unité de recherche australienne sur la fourbure équine (AELRU) focalise ses travaux sur la découverte du mécanisme de la fourbure dans un but de prévention.

Fourbure ou Fourbures

La fourbure reste une complication sérieuse de nombre de maladies primaires chez le cheval et il y a des différences importantes dans la physiopathologie de la fourbure en fonction de la cause initiale :

- Ainsi, des chevaux souffrant d'un dysfonctionnement partiel de l'hypophyse et d'une résistance à l'insuline (hyper insulinémie) développent des fourbures selon un modèle caractérisé par la vasodilatation et la prolifération des cellules épidermales des feuilletts.
- Une autre voie passe par la réduction prolongée de la perfusion des lamelles secondaires, liée au fait de supporter un poids continu et excessif (fourbures d'appui).
- Enfin, la fourbure peut être secondaire à des maladies caractérisées par l'infection microbienne et la septicémie, où une interaction complexe de l'échec bioénergétique, d'un dysfonctionnement microvasculaire, d'une inflammation et de la dégradation enzymatique, contribue à la défaillance lamellaire. Chez les chevaux infectés, de nombreux autres organes peuvent être touchés, mais les lamelles du sabot deviennent le centre du problème clinique en raison de la charge mécanique du fait du support du poids qui vient se rajouter.

Fourbures de résistance à l'insuline/hyperinsulinémie

L'AELRU a développé un modèle expérimental de fourbure en injectant de l'insuline dans le système sanguin de poneys et de chevaux, tout en gardant le taux de sucre dans le sang à un taux normal. C'est ce qu'on appelle une euglycémie prolongée, clamp hyperinsulinémique (p-EHC).

Dans ces conditions, la fourbure clinique se développe dans les 72 h chez les poneys (Asplin *et al.* 2007) et les 48 h chez les chevaux (De Laat *et al.* 2010). Ceci démontre le potentiel générateur de fourbure de l'insuline. Deux traits caractérisent la pathologie de la fourbure induite par l'insuline : d'une part l'allongement et l'amincissement lamellaire (Figure 1), et d'autre part une augmentation dramatique dans le degré de prolifération des cellules lamellaires.

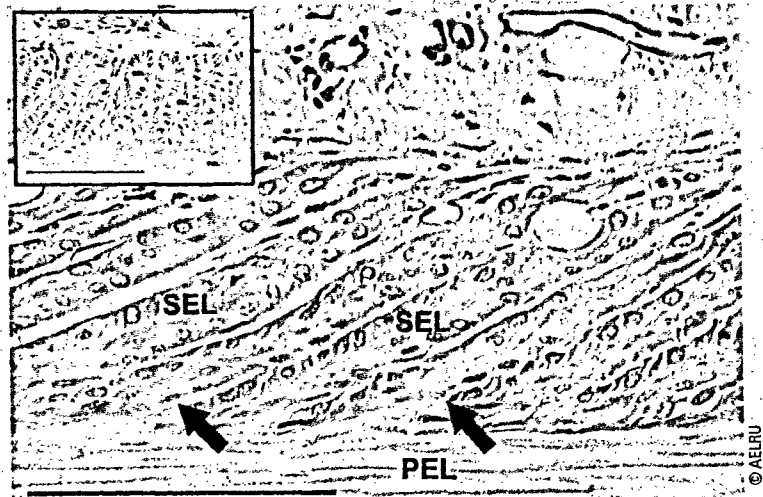


Figure 1 / Lamelles de chevaux affectés par la fourbure aiguë. Les lamelles secondaires épidermiques (SEL) sont anormalement longues et étroites par rapport aux lamelles normales (en médaillon).

La surstimulation des facteurs de croissance lamellaire par excès d'insuline est le mécanisme probable engendrant les dommages lamellaires, mécanisme qui peut être spécifique à la fourbure hyper insulinémique. Normalement, l'insuline est sécrétée par le pancréas en réponse à l'augmentation des concentrations de glucose sanguin (généralement après un repas hautement glycémique). Quand le sucre a été élevé expérimentalement dans le sang des chevaux par injection intraveineuse de glucose, ceux-ci ont utilisé leur propre réponse innée à l'insuline et se sont faits hyper-insulinémiques naturellement. Bien que les chevaux n'aient pas développé de fourbure clinique après 48 heures, leurs lamelles du sabot présentaient les signes pathologiques typiques de la fourbure aiguë récente.

Les découvertes récentes ont réorienté la recherche, loin de la résistance lamellaire à l'insuline, vers l'incidence pathogène directe de l'insuline sur l'intégrité lamellaire. Ils renforcent aussi la nécessité pour les gens soignant les chevaux de connaître le taux d'insuline dans le sang de leurs chevaux et prendre les mesures pour le ramener à la normalité lorsqu'il est trop élevé.

Ainsi les concentrations sanguines élevées d'insuline, indépendamment de leur origine (naturelle ou synthétique), probablement par l'intermédiaire de récepteurs lamellaires des facteurs de croissance comme l'insuline (IGF), déclenchent une prolifération lamellaire inappropriée, l'affaiblissement des lamelles et donc la fourbure.

Fourbure d'appui, supporting limb laminitis (SLL)

La pathogenèse de la fourbure d'appui (SLL) a peu de points communs avec les autres formes de la maladie étudiées en détail. Une perfusion inadéquate du tissu lamellaire, en raison de réduction du flux sanguin dans le membre à l'appui, associée à la charge de support du poids excessive et continue, est la pathogénie la plus probable de SLL (Van Eps *et al.* 2010). Le cheval doit décharger son doigt de temps à autre afin de faciliter le flux sanguin dans le membre distal (et en particulier dans les lamelles dorsales) au repos. Lorsque l'extrémité du membre est lourdement chargée, il n'y a aucun remplissage de quelque artère que ce soit, en dessous de la bande coronaire. La tension accrue sur les tendons fléchisseurs et les ligaments annulaires digitaux, ainsi que la compression globale du corium entre os et sabot, empêchent le sang artériel d'entrer dans le pied. Ainsi, le pied du cheval fait couramment l'expérience d'une courte période de l'occlusion artérielle totale, durant le cycle normal du membre, qui coïncide avec le reflux veineux et lymphatique hors du pied. Lorsque le membre est au soutien, non chargé, pendant la phase de balancier, le flux artériel du pied est rétabli et les veines et les vaisseaux lymphatiques se remplissent. Ces activités alternées de remplissage et de vidange, à la manière du cœur, ont été exposées par le vétérinaire français Bouley (Bouley 1851).



Figure 2 / Vue latérale d'un modèle reproduisant un membre distal lourdement chargé avec l'artère digitale commune remplie de sulfate de baryum. Aucun contraste de remplissage artériel n'est visible sous la bande coronaire et l'ensemble du pied est dépourvu de contraste artériel (modèle proposé par Simon Collins).

L'absence de flux sanguin artériel vers le pied est une explication possible de la pathogenèse de la SLL. Un cheval debout sur un ou l'autre de ses membres, antérieur ou postérieur, pendant de longues périodes, peut déclencher le mécanisme de fermeture artérielle et subir une perfusion artérielle réduite des lamelles (Figure 2). Ainsi, un mécanisme très évolué, normalement au bénéfice de la circulation du sang dans le pied du cheval lors de la locomotion, pourrait piéger le cheval dans un processus pathologique unique.

Fourbure (septique) de surcharge alimentaire par les glucides.

La détérioration pathologique de l'appareil lamellaire du sabot, suspenseur de la phalange distale (SADP) commence durant la phase de développement de la fourbure. Étroitement contrôlés, les processus métaboliques causant une pathologie lamellaire spécifique sont ciblés.

L'implication de la zone lamellaire de la membrane basale (BMZ) survient lorsque la production des enzymes constituant les lamelles est accrue et que leur activité est hors contrôle. La désintégration lamellaire de la fourbure survient bien avant les signes cliniques.

La conformation moléculaire de la membrane basale lamellaire est altérée 12 heures après l'administration de glucide oligofructose et l'un des principaux constituants de la membrane basale, le collagène IV, commence à disparaître (Visser et Pollitt 2011).

Jusqu'ici, les dommages à la membrane basale lamellaire avaient été attribués à la libération et l'activation des MMP (matrix metalloprotéinases), mais de nouvelles preuves situent l'activation des MMP bien plus tard que les autres événements moléculaires. Pendant une surcharge en glucides, rapidement les espèces proliférantes de streptocoques intestinaux, principalement les *S. bovis* (maintenant *S. lutetiensis*), font fermenter des glucides et de produisent de grandes quantités d'acide lactique (Milinovich *et al.* 2010). En présence de substrat en quantité pratiquement illimitée, la population de *S. bovis* augmente de façon exponentielle, puis meurt et disparaît en masse. Les composants cellulaires ainsi libérés par ces déchets de streptocoques intestinaux, peuvent traverser la barrière de la muqueuse de l'intestin postérieur endommagée, et atteindre les lamelles du sabot de façon hématogène et développer la fourbure.

De la fourbure aiguë à la fourbure chronique

La désintégration de la paroi interne du sabot qui accompagne la fourbure aiguë est d'abord invisible à l'œil nu. Avec le temps toutefois, le sabot commence à afficher les effets produits par la pathologie de la phase aiguë. Si la boiterie persiste et s'aggrave, il y a probablement un déplacement de la phalange distale en cours au sein de la boîte cornée et la disparition de son cortex.

L'équipe du Professeur Pollitt a observé les tissus touchés par la fourbure, 7 jours après l'épisode l'ayant provoquée, pour évaluer la réaction de guérison de la maladie (Van Eps et Pollitt, 2009b). Étonnamment, 7 jours après la fourbure, le processus de destruction qui avait causé le décollement de la membrane basale lamellaire (BM) et sa disparition, ainsi que la dislocation et la diminution des cellules basales lamellaires, avait ralenti. Cependant, l'anatomie lamellaire était en désordre. Les lamelles symétriques normales avaient été remplacées par des filaments et des îlots épidermiques. Beaucoup d'entre eux n'étaient plus connectés à leurs lamelles cornées primaires respectives. Cela avait amené la phalange à s'effondrer dans la boîte cornée et à s'éloigner de la paroi du sabot, processus mesurable sur les radiographies de bonne qualité (Van Eps et Pollitt, 2009a) et la phlébographie.

Des radiographies précoces sont une référence pour mesurer les aggravations ultérieures. Les chevaux avec une fourbure sévère développent progressivement des changements phlébographiques plus importants (surtout une augmentation des déficits). Les phlébographies en série donnent des informations importantes dans la pathologie vasculaire, informations non accessibles par ailleurs (Baldwin et Pollitt 2010).

Il a été constaté que des changements phlébographiques se produisent pratiquement dans tous les cas de fourbure clinique, souvent alors même que les changements radiographiques subtils ne sont pas concluants. Insignifiants au départ, les déficits augmentent au fur et à mesure que les semaines passent. A 7 semaines, il y a généralement des déficits importants dans la bande coronaire et la circulation veineuse en pince. Ceux-ci empirent progressivement jusqu'à ce que, dans certains cas, la totalité de la paroi dorsale semble n'avoir perdu toute circulation veineuse.

Les études histologiques montrent la raison des déficits de remplissage veineux. Les veines de la région où se localisent les déficits sont comprimées. Les artères

voisines semblent relativement épargnées. Pourquoi les veines sont-elles aplaties et non-fonctionnelles à la couronne ? Lorsque les attaches lamellaires lâchent, la phalange distale descend et entraîne avec elle la zone de production de la paroi proximale. La zone de production continue à générer de la paroi du sabot, mais maintenant selon un modèle plié.

Dans les cas graves, la zone de production plonge sous la paroi non fourbue du sabot et dans cette situation particulière, elle produit une paroi du sabot qui pousse vers l'intérieur. La pousse vers l'intérieur de la couronne des pieds en fourbure chronique comprime le coussinet coronaire, augmentant les déficits phlébographiques. Des événements similaires se produisent en pince. Lorsque l'extrémité distale de la phalange distale descend dans la boîte cornée, non seulement elle écrase le corium solaire, mais elle entraîne vers le bas la zone de croissance de la sole dorsale et de la ligne blanche. Comme pour la couronne, cette zone de croissance continue à proliférer, mais au lieu de la direction normale vers le bas, la pousse se fait vers l'intérieur, vers l'extrémité de la phalange distale. Là, les modifications pathologiques sont plus évidentes. Non seulement les veines sont comprimées, mais la pression est suffisante pour lyser la pointe de la phalange distale. Les zones dures de la pince poussent vers l'intérieur, et l'extrémité des tubules de la paroi approchant de la moitié avant du pied, peuvent contribuer à la rotation inexorable de la phalange distale ; le coin lamellaire pousse alors lentement la pointe de l'os en arrière et vers le bas.

Fourbure chronique :
Un sabot qui pousse vers l'intérieur :
« la rotation de la phalange distale peut devenir inexorable... »

Ceci est contraire à la croyance largement répandue que c'est la traction du tendon fléchisseur profond qui provoque la rotation de la phalange distale. La compression des tissus mous et des vaisseaux ainsi que la lyse osseuse sont probablement douloureuses et contribuent à la boiterie chronique des chevaux fourbus. Si rien n'est fait pour le sabot poussant vers l'intérieur proximale et distalement, il détruira progressivement l'architecture du pied pour aboutir finalement à une pathologie incurable. La résection précoce de la paroi du sabot dans une zone correspondant à la croissance à la couronne et en pince, paraît pouvoir libérer la compression des tissus sous-jacents et, en fonction de l'étendue de la pathologie des tissus mous et osseux, rétablir un semblant de croissance normale du sabot.

La cryothérapie comme traitement contre la fourbure

Chris Pollitt a aussi travaillé sur les effets bénéfiques de l'hypothermie digitale (cryothérapie) en comparant les événements moléculaires inflammatoires qui se produisent, comme ceux que la fourbure provoque dans les pieds, avec et sans le bénéfice de la cryothérapie. Dans les pieds non protégés par l'hypothermie, des blessures lamellaires ont eu lieu avec des augmentations significatives en termes de cytokines inflammatoires pathogènes, des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire et des médiateurs de la douleur (COX-2). Cette expression des gènes ne se produit pas dans les pieds cryo-protégés, et qui ne deviennent pas fourbus non plus.

Ainsi, son équipe a présenté un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de l'hypothermie digitale comme traitement prophylactique chez le cheval risquant la fourbure. L'hypothermie digitale bloque effectivement les événements inflammatoires lamellaires précoces susceptibles de jouer un rôle important dans des blessures lamellaires. Leur étude a démontré un mécanisme potentiel par lequel l'hypothermie diminue la gravité de la fourbure aiguë et aide à identifier des cibles moléculaires en vue d'interventions à venir sur la fourbure. Des études portant sur les possibilités de traitement de la fourbure déjà produite, par la cryothérapie, sont en phase de programmation.

Dossier réalisé par **Sylvie DOARÉ**
d'après les présentations de **Chris POLLITT**,
traductions de l'anglais par **Denis LEVEILLARD**.

Pour en savoir plus :

- Asplin, K.E., Silience, M.N., Pollitt, C.C. and McGowan, C.M. (2007) Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Vet J* 174, 530-535.
- Baldwin, G.I. and Pollitt, C.C. (2010) Progression of Venographic Changes After Experimentally Induced Laminitis. *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 26, 135-+.
- Bouley, M.H. (1851) *Treatise on the organisation of the foot of the horse, comprising the study of the structure, functions and diseases of that organ*, Paris.
- De Laat, M.A., McGowan, C.M., Silience, M.N. and Pollitt, C.C. (2010) Equine laminitis: Induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine vet. J.* 42, 129-135.
- Milnovich, G.J., Klieve, A.V., Pollitt, C.C. and Trott, D.J. (2010) Microbial Events in the Hindgut During Carbohydrate-induced Equine Laminitis. *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 26, 79-94.
- Van Eps, A., Collins, S.N. and Pollitt, C.C. (2010) Supporting Limb Laminitis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 287-302.
- Van Eps, A.W. and Pollitt, C.C. (2009a) Equine Laminitis model: cryotherapy reduces the severity of lesions evaluated 7 days after experimental induction with oligofructose. *Equine vet. J.* 41, 741-746.
- Van Eps, A.W. and Pollitt, C.C. (2009b) Equine Laminitis model: lamellar histopathology 7 days after induction with oligofructose. *Equine Vet. J.* 41, 735-740.
- Visser, M.B. and Pollitt, C.C. (2011) The timeline of lamellar basement membrane changes during equine laminitis development. *Equine Vet J* 43, 471-477.

Remerciements à Denis Leveillard
(à gauche aux côtés de Chris Pollitt)
pour son implication
dans l'équi-meeting 2011

