



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 12290

**To cite this version :**

Catarino, Mathilde. *Intérêt de l'application d'un réparateur cutané Dermoscent BIO BALM® sur des chiens présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe : étude clinique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVV, 2014, 106 p.

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

# INTÉRÊT DE L'APPLICATION D'UN RÉPARATEUR CUTANÉ DERMOSCENT BIO BALM<sup>®</sup> CHEZ DES CHIENS PRÉSENTANT UN DÉFAUT DE CORNÉOGENÈSE DE LA TRUFFE : ÉTUDE CLINIQUE

---

THÈSE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**CATARINO Mathilde**

Née, le 3 avril 1988 à Toulouse (31)

---

**Directeur de thèse : Mme Marie-Christine CADIERGUES**

---

## JURY

PRÉSIDENT :

**M. Gérard CAMPISTRON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mme Marie-Christine CADIERGUES**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**M. Claude PETIT**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITÉ :

**M. Lionel FABRIES**

Docteur Vétérinaire du secteur privé

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

**Directeur** : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*  
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*  
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*  
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*  
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*  
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
Mlle DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*  
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle FERRAN Aude, *Physiologie*  
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
Mlle LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*  
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*  
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*  
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mlle PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
Mme PRADIER Sophie, *Médecine interne des équidés*  
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*  
Mme TROEGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*  
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*  
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. BOURRET Vincent, *Microbiologie et infectiologie*  
M. DAHAN Julien, *Médecine Interne*  
Mme FERNANDEZ Laura, *Pathologie de la reproduction*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie*

## REMERCIEMENTS

Au président du jury, **Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON**

*Professeur des Universités*

*Praticien hospitalier*

*Physiologie-hématologie*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,  
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A la directrice de thèse, **Mademoiselle le Docteur Marie-Christine CADIERGUES**

*Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Dermatologie*

Pour m'avoir proposée ce sujet et ensuite accompagnée et dirigée dans la réalisation de ce travail,

Veuillez accepter mes respectueux remerciements.

**A Monsieur le Professeur Claude PETIT**

*Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Pharmacie et toxicologie*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter le rôle de premier assesseur du jury,

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

*Je tiens à remercier tout particulièrement*

Madame Capucine MARTIN-VO pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail, pour le temps qu'elle m'a consacré, ses encouragements et son soutien logistique au cours de ces deux années où je parcourais les routes. Merci de tout cœur.

Le Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale pour son soutien matériel et financier. Merci pour votre bienveillance.

Les vétérinaires praticiens de l'Isle Jourdain et de la région toulousaine qui m'ont aidé à recruter des « truffes ». Merci de votre aide.

Tous les chiens et leurs propriétaires qui ont joué le jeu et se sont investis dans ce travail. Cette étude n'aurait pas pu exister sans vous. Un grand merci.

**Merci....**

**A mon amour,**

Toi, mon roc, qui me suis depuis le début de cette aventure vétérinaire, qui m'a accompagné à chaque moment de doute, de stress mais aussi de joie et de bonheur, qui as fait tellement de sacrifices pour que je fasse le métier de mes rêves et qui m'a offert tant d'amour. Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble, malgré les coups durs. Aujourd'hui nous sommes plus forts que jamais et j'ai hâte de vivre à tes côtés tous ces moments à venir. I love you baby Souday

**A ma famille,**

**A mes parents,**

Pour votre patience, votre amour et votre soutien sans faille depuis plus de 25 ans, et surtout pour tout ce que vous m'avez inculqué, et qui m'ont permis d'être la personne que je suis aujourd'hui.

**A ma Mère et Bernie,**

Pour m'avoir soutenu au cours de toutes ces années d'étude (et surtout pour m'avoir supporté pendant les moments de stress et de pression), pour m'avoir aidé dans mes déménagements, mes démarches, mes galères et mes projets en me donnant votre avis et vos conseils sans jamais m'abandonner, pour m'avoir poussé toujours plus haut en privilégiant mes intérêts aux vôtres.

Parce que je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous... merci du fond du cœur.

**A mon Père et Véronique,**

Pour m'avoir toujours encouragé et avoir cru en moi, pour vos dépôts de cierges à chaque église visitée, les moments de détente pour me faire décompresser et relativiser quand j'en avais tellement besoin : les virées en Suisse, en Andorre, tous les moments chaleureux et gourmands qui réchauffent le cœur et redonnent du courage.

Merci de tout cœur.

**A Mamie Nicole et Papy Rijac,**

Pour avoir été des nounous hors pair, des alliés et mon refuge. Merci de m'avoir transmis votre amour des animaux et votre joie de vivre. Papy, j'espère que tu es fier de ton Boubou, le copain des chiens.

**A Mamie Jeanine,**

Pour être la femme forte que tu es et avoir su me donner l'envie de te ressembler.

**A mon oncle et parrain Hervé,**

Pour être mon complice en destruction de ménage, pour être toujours là pour m'aider et me défendre face aux vipères, pour me prédire dans les moments de désespoir de la prépa un avenir comme toiletteuse de chiens de star à Hollywood en lot de consolation.

**A Fanny,**

Pour être la sœur que je n'ai pas et que j'aime tout autant. Pour ta force et ton courage face aux épreuves de la vie que j'admire et qui me montrent l'exemple. Merci d'être toi.

**A la famille Catarino : Marc, Françoise, Elodie et Aurélie,**

Pour être les piliers de la famille Catarino et avoir toujours été là quand j'avais besoin de réconfort, pour les repas et les noëls en famille toujours bien animés et chaleureux.



## **A mes amis,**

### **A Manue,**

Pour être ma popinette chérie depuis si longtemps, pour tous ces souvenirs, ces moments de rires et de confidences et encore bien plus à venir !

### **A Ingrid,**

Pour notre amitié qui dure depuis 22 ans sans jamais nous séparer, même avec la distance c'est toujours comme si on s'était vu la veille. Et malgré le fait que l'on se voit peu, tu es toujours dans mon cœur et mes pensées !

### **A Marion G,**

Pour ton amitié en or, nos fous rires qui ont commencé sur les paillasses de l'EFS, cette complicité et cette confiance si vite établies et déjà si solides !

### **A Auréline,**

Pour ne m'avoir jamais abandonné même après ton intégration, pour m'avoir encouragé et soutenu dans les moments difficiles de la vie étudiante, pour tes précieux conseils, ton aide, ta visite à Lyon, pour tous ces bons moments de rires et d'amitié qui nous lient.

### **A Léa,**

Pour ces 6 années d'amitié qui malgré la distance a tenu bon, pour être venue me voir sur Toulouse depuis ta contrée parisienne, pour m'avoir hébergé à Madrid le temps d'un week-end, même si « je l'ai faite toute seule cette thèse, je ne vois pas pourquoi je remercierai tout le monde », juste merci d'être mon amie.

### **A Amandine,**

Pour ces 4 années d'étroite collaboration et d'amitié qui nous a menées jusque dans le bush australien affronter le froid et la faim, pour le stress pré-partiel partagé tard le soir sur l'ordi, pour tous tes covoiturages du matin, pour nos râleries et surtout nos rires, merci.

### **A Tiffany et Maelle,**

Pour avoir été de parfaites co-groupeuses de clinique, pour nos petits restos, nos petites soirées, nos tea time chez toi Maelle a parlé de choses et d'autres mais toujours en éclats de rire, pour avoir été une super équipe.

### **A Florence,**

Une année d'émigrée nous aura suffi à créer des liens forts et durables. Merci pour ton immense gentillesse, ta compréhension et ta valeur de l'amitié. La distance ne viendra pas à bout de cette amitié !

### **A Marion Poulet,**

Pour m'avoir si bien accueilli sur Lyon et m'avoir de suite introduit auprès de tes amis, pour avoir été une super partenaire de clinique, pour nos fous rires en clinique, nos bons petits repas et nos supers soirées sur Lyon ! Du moins celles dont tu te rappelles... et nos vacances à Canet !

### **A Marine Petiote,**

Pour ta bonne humeur, ton franc parler qui animent les soirées, pour m'avoir offert le gîte pendant notre semaine de formation et avoir été la « maman » à Canet.

**A Julien et Nathalie,**

Pour m'avoir accueilli chaleureusement chez vous, sorti sur Lyon avec tous vos amis, hébergé, nourri et j'en passe ! Merci d'avoir été là pour rendre mon exil plus facile.

**A la clinique du Pont Tourné : Paul, Emmanuel, Delphine, Brigitte et Nathalie,**

Pour m'avoir accueilli dans votre clinique dès ma première année, merci de votre gentillesse et votre disponibilité, merci de vous être impliqués dans ma formation en corrigeant mes articles, en m'aidant à recruter des chiens, en me donnant des conseils, en me transmettant vos connaissances et savoir-faire. Quel plaisir de travailler avec vous !

**A ma promotion et aux vétos toulousains,**

Pour ces années partagées dans notre chère école, en particulier à Marion, Sandra, Bibo, Sarah, Pauline et Caro pour nos soirées et repas entre filles, Lucien, Tony, Cédric et Sylvain pour avoir été un super groupe de clinique, Chloé, Elodie, Lucie, Stéphanie, Sophie P, Sophie R, Candice, Aurlène pour le week-end d'intégration et LA soirée sur Lyon avec certaines, Sophie Z, Quentin pour nos TD d'anglais et les booms, Pauline, Elise, Anne-Sophie, Elodie pour ces moments partagés à Lyon pendant le congrès, Julie et Diane pour nos aventures australiennes, Anouk pour le sacrifice de Karma et tous mes autres copromos avec qui j'ai partagé de près ou de loin de bons moments étudiants !

**Aux vétos lyonnais,**

Qui m'ont accepté et intégré avec tant de gentillesse dès mon arrivée, merci à Estelle pour nos soirées sur Lyon, notre travail en clinique et tes sauvetages de voiture, à Laura pour nos cours de jujitsu, à Julie pour notre virée à Equita, à Téodora pour son organisation et sa sympathie hors pair, à Coralie, Maelle, Stéphanie, Cookie, Nathalie pour ces moments agréables en clinique et en dehors, aux internes qui ont été compréhensifs et pédagogues Laura, Flora, Cécile, François, Mich-mich, Maxime, Adeline, Estelle, Justine....

# TABLES DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>5</b>
<b>INDEX</b>	<b>13</b>
<b>Figures</b>	<b>13</b>
<b>Tableaux</b>	<b>14</b>
<b>Annexes</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b><i>PREMIÈRE PARTIE : Caractéristiques de l'épiderme de la truffe et présentation de l'hyperkératose nasale chez le chien</i></b>	<b>17</b>
<b><i>I. SPECIFICITES ET RELATION STRUCTURE-FONCTION DE L'EPIDERME DE LA TRUFFE SAINES DU CHIEN</i></b>	<b>19</b>
<b>1. Anatomie et rôles de la truffe</b>	<b>19</b>
a. Anatomie de la truffe	19
b. Rôles de la truffe	21
<b>2. Histologie et dynamique de l'épiderme nasal</b>	<b>22</b>
a. Caractéristiques histologiques de l'épiderme	22
b. Les cellules constitutives de l'épiderme	27
<b>3. Cornification et formation de l'enveloppe cornée</b>	<b>37</b>
a. Le cornéocyte, ultime stade de la différenciation des kératinocytes	37
b. L'enveloppe cornée	38
c. Contrôle et régulation de la cornéogenèse	43
<b><i>II. L'HYPERKERATOSE NASALE DU CHIEN : NATURE, ETIOLOGIES, EVOLUTION ET TRAITEMENTS.</i></b>	<b>45</b>
<b>1. Présentation de la lésion</b>	<b>45</b>
a. Définition et aspect clinique	45
b. Etiologies et épidémiologie	46
c. Evolution pathologique	47
<b>2. Diagnostic et traitement</b>	<b>48</b>
a. Diagnostic de l'hyperkératose nasale	48
b. Traitements de l'hyperkératose nasale chez le chien	48
<b><i>DEUXIEME PARTIE : Etude clinique</i></b>	<b>53</b>
<b><i>I. LE PRODUIT</i></b>	<b>55</b>
<b>1. Présentation du produit</b>	<b>55</b>
<b>2. Propriétés des constituants</b>	<b>56</b>
a. Propriétés de l'huile essentielle de <i>Melaleuca cajuputi</i>	56
b. Propriétés de l'huile végétale de soja	62
c. Propriétés de l'allantoïne	63
d. Propriétés du palmitate de cétyle	65

<b>II. ÉTUDE CLINIQUE : APPLICATION DE DERMOSCENT BIO BALM<sup>®</sup> SUR LA TRUFFE DU CHIEN PRÉSENTANT UN DÉFAUT DE CORNÉOGENÈSE</b>	<b>67</b>
<b>1. Matériel</b>	<b>67</b>
a. Les animaux	67
b. Les photos	67
c. Les produits	68
<b>2. Méthodes</b>	<b>68</b>
a. Examen clinique général et dermatologique	68
b. Examen rapproché de la truffe	68
c. Fiches de suivi et d'enquête de satisfaction du client	69
d. Protocole	70
e. Analyse statistique des données	70
<b>3. Résultats</b>	<b>71</b>
a. Les animaux	71
b. Exploitation des données	71
c. Exemples de cas et de suivis photographiques	76
<b>4. Enquête de satisfaction client</b>	<b>77</b>
a. Le produit utilisé	77
b. L'efficacité ressentie sur l'évolution visuelle de la truffe	78
<b>TROISIEME PARTIE : Discussion</b>	<b>81</b>
<b>I. SYNTHÈSE SUR LE MODE D'ACTION ET D'APPLICATION DU BAUME DERMOSCENT BIO BALM<sup>®</sup></b>	<b>83</b>
1. Mode d'action des principes actifs naturels du baume	83
2. Mode d'utilisation du baume	84
<b>II. LES BIAIS DE L'ÉTUDE ET LA COMPARAISON AVEC LE PLACEBO</b>	<b>85</b>
1. Des biais dans l'étude ?	85
2. Etude contre placebo : différences d'efficacité et preuves	86
<b>III. MODES DE VIE ET EFFETS INDESIRABLES</b>	<b>87</b>
1. Influence du mode de vie du chien	87
2. Des effets indésirables ?	87
<b>IV. PRISE EN CHARGE COMPAREE DE L'HYPERKERATOSE NASALE</b>	<b>89</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>97</b>

# INDEX

## Figures

Figure 1 : Narines et truffe du chien.....	19
Figure 2 : Micrographie électronique à balayage du planum nasale .....	20
Figure 3 : Truffe du chien et cartilages nasaux .....	20
Figure 4 : Illustration de la jonction dermo-épidermique sur une coupe de tégument de coussinet d'un chien .....	23
Figure 5 : Schéma illustrant les divisions cellulaires à l'origine du renouvellement de l'épiderme. ....	25
Figure 6 : Coupe schématique des différentes strates de l'épiderme.....	26
Figure 7 : Les trois types de filaments protéiques constituant le cytosquelette.....	29
Figure 8 : Modèle d'assemblage des filaments intermédiaires.....	29
Figure 9 : Ancrage des kératinocytes à la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes et des adhésions focales.....	30
Figure 10 : Représentation schématique d'une jonction d'adhérence ou zonula adherens. ....	32
Figure 11 : Représentation schématique d'un desmosome .....	32
Figure 12 : Différenciation kératinocytaire et constituants des cellules dans les différentes couches de l'épiderme.....	34
Figure 13 : Représentation schématique d'un desmosome et d'un cornéodesmosome.....	40
Figure 14 : Formation de l'enveloppe cornée.....	42
Figure 15 : Structure des feuilletts lipidiques de l'espace intercornéocytaire. ....	42
Figure 16 : Hyperkératose importante et généralisée sur la truffe d'un setter anglais .....	46
Figure 17 : Pot de 50mL de baume cutané Dermoscent BIO BALM® .....	55
Figure 18 : Arbre de cajepout.....	56
Figure 19 : Référentiel électrique : localisation des familles et groupes chimiques .....	58
Figure 20 : Référentiel électrique : localisation des molécules aromatiques.....	58
Figure 21 : Référentiel électrique : propriétés générales liées à la classe électrique.....	58
Figure 22 : Référentiel électrique : propriétés particulières liées aux groupes et familles chimiques ..	58
Figure 23 : Suivi photographique et score total (SC TOT) de la truffe des chiens n°14 et n°17 ayant reçu le baume Dermoscent BIO BALM® .....	76
Figure 24 : Résultats de l'enquête de satisfaction du propriétaire par rapport au produit appliqué et à son utilisation .....	79

Figure 25 : Résultats de l'enquête de satisfaction du propriétaire par rapport à l'efficacité ressentie sur l'évolution visuelle de la truffe ..... 79

Figure 26 : Photo de la truffe du chien n°13 à J60 présentant un score total de 7 (a) et 5 jours après l'application du baume Dermoscent BIO BALM® post-étude (b) ..... 86

Figure 27 : Truffes de 3 chiens (cas 10, 28 et 46 respectivement) présentant des effets indésirables à l'application de baume Dermoscent BIO BALM® ..... 88

### Tableaux

Tableau 1 : Fonctions de la couche cornée et éléments impliqués. .... 44

Tableau 2 : Composition moyenne de l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii* ..... 57

Tableau 3 : Propriétés des constituants et indications de l'HE de *Melaleuca cajuputii* ..... 60

Tableau 4 : Composition de l'huile de soja ..... 62

Tableau 5 : Valeurs moyennes et extrema de la lichénification, l'extension, la souplesse et le score total pour chaque population de chiens à J0, J30 et J60 ..... 72

Tableau 6 : Résultats exprimés en pourcentage de variation des critères par rapport à J0 ..... 73

Tableau 7 : Tableau des données obtenues à partir de la différence des valeurs du Score total à J0 et J60 pour chacun des chiens de chaque population ..... 74

Tableau 8 : Valeurs obtenues par le test de Mann-Whitney ..... 75

### Annexes

Annexe 1 : Photos de référence dans le scoring de la lichénification ..... 99

Annexe 2 : Fiche de consentement du propriétaire ..... 100

Annexe 3 : Fiche clinique d'admission d'un participant ..... 101

Annexe 4 : Fiche clinique de suivi ..... 102

Annexe 5 : Tableau de signalement des chiens participant à l'essai clinique ..... 103

Annexe 6 : Tableaux des données brutes ..... 105

## **INTRODUCTION**

Les défauts de cornéogenèse se traduisent le plus souvent par une hyperkératose. Cette lésion est fréquemment rencontrée au niveau de la truffe des chiens dans notre pratique quotidienne et ne pose souvent qu'un problème esthétique pour les propriétaires. Il arrive cependant que des fissures ou des crevasses apparaissent, augmentant le risque d'infection. Les praticiens ne disposent pas, à l'heure actuelle, de méthodes thérapeutiques d'efficacité prouvée pour contrôler cette affection et empêcher le développement de l'infection. En effet, des produits kératolytiques et hydratants sont préconisés mais l'application de plusieurs topiques sur la truffe de l'animal demande une coopération du chien et un investissement assidu du propriétaire, rendant le traitement fastidieux en plus de devoir être suivi toute la vie de l'animal.

Une firme pharmaceutique (Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale LDCA – Castres – France) a développé un produit topique regroupant plusieurs principes actifs naturels conçu pour les chiens et pour ce type de lésions. Son objectif est d'allier des propriétés hydratante, réparatrice et cicatrisante pour ralentir l'évolution de la lésion et prévenir l'infection.

Ce travail se propose donc d'évaluer l'intérêt d'une telle formulation sur les défauts de cornéogenèse de la truffe de chiens de propriétaires en comparant son efficacité à celle d'une base hydratante.





## **PREMIÈRE PARTIE :**

Caractéristiques de l'épiderme de la  
truffe et présentation de  
l'hyperkératose nasale chez le chien



# I. SPECIFICITES ET RELATION STRUCTURE-FONCTION DE L'EPIDERME DE LA TRUFFE SAINTE DU CHIEN

## 1. Anatomie et rôles de la truffe

### a. Anatomie de la truffe

Le nez du chien ou museau correspond à l'ensemble nez externe, cartilages nasaux associés et cavités nasales. La partie externe mobile du museau est une surface glabre, globuleuse, aplatie en avant et située à l'union de la lèvre supérieure et du chanfrein, appelée planum nasale ou truffe.

La truffe s'étend entre les narines, les entoure surtout dorsalement, et empiète sur la lèvre supérieure. Le philtrum, un sillon marqué, étroit et profond, se prolongeant sur la ligne médiane, la divise nettement entre les narines (*figure 1*). [1, 2, 3]

Au sens large, la truffe est constituée par l'ensemble « **narines, planum nasale et philtrum** ».

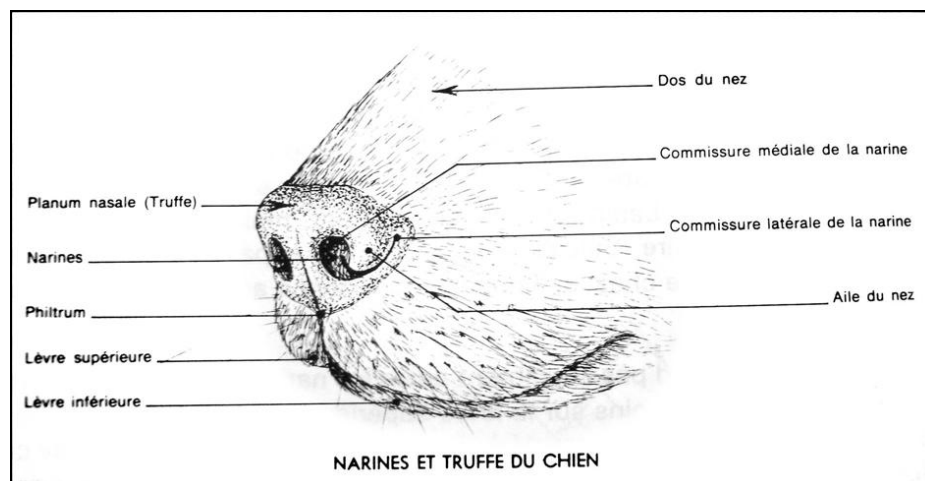


Figure 1 : Narines et truffe du chien  
[2]

Cette truffe a une disposition et une structure tégumentaire propre à l'espèce canine. Morphologiquement, les narines paraissent étirées latéralement avec une ouverture en forme de virgule dont la partie circulaire est médiale et la queue de la virgule ventro-latérale. Les ailes du nez sont ainsi dorsales voire dorso-médiales contrairement à l'homme chez qui les ailes du nez sont verticales et latérales. La jonction des ailes du nez forment la commissure médiale, large et arrondie, et la commissure latérale, étroite et se prolongeant dorsalement par le sillon alaire peu marqué chez les Carnivores.

La surface de la truffe du chien est un tégument généralement très pigmenté (noir, marron ou décoloré chez certaines races de Retriever), glabre et dépourvu de glandes propres. Pour autant, la truffe est

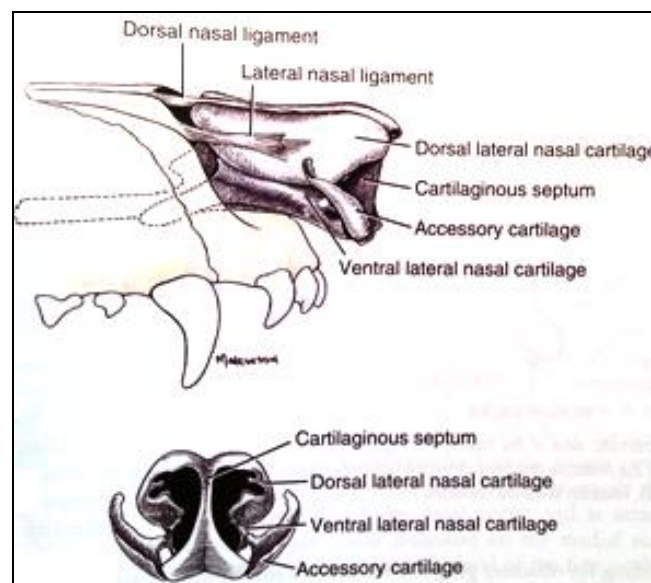
maintenue humide chez un animal sain grâce à la glande nasale latérale et aux glandes tubulo-alvéolaires des muqueuses du vestibule nasal.

Ce tégument est subdivisé en plaques polygonales séparées par des sillons papillaires lui donnant un aspect irrégulier en surface. Ces motifs forment les **dermatoglyphes** (*figure 2*). [2, 5]



**Figure 2 : Micrographie électronique à balayage du planum nasale**  
Des plaques polygonales de formes variées sont séparées par des sillons [3]

La truffe est rattachée au squelette de la face par une charpente cartilagineuse reposant symétriquement sur la partie rostrale du septum nasal et le prolongeant par de minces lames de cartilages incurvées appelées cartilage latéral dorsal et ventral du nez. Le cartilage accessoire est un feuillet convexe latéral s'articulant avec le cartilage latéral ventral. Trois ligaments relient cette charpente cartilagineuse à la partie dorsale de l'os nasal : le ligament dorsal et les ligaments latéraux gauche et droit (*figure 3*). [3]



**Figure 3 : Truffe du chien et cartilages nasaux**  
[3]

La truffe du chien n'est que légèrement mobile et la dilatation des narines est très réduite de par la structure cartilagineuse et la faible musculature des narines (muscles canin, releveur naso-labial, releveur de la lèvre supérieure et nasal latéral).

La vascularisation de la truffe provient essentiellement des artères dorsale et latérale nasales mais aussi des artères labiale supérieure, grande palatine, sphéno-palatine et ethmoïde interne.

La truffe est richement innervée. Les nerfs sensitifs proviennent du nerf infra-orbitaire, rameau maxillaire du nerf trijumeau. Les nerfs moteurs proviennent eux du nerf facial par le rameau buccal dorsal. [1, 4]

### **b. Rôles de la truffe**

La truffe représente la partie rostrale et mobile du museau. Cet épais revêtement, rigidifié par les cartilages et mobilisé par des muscles, forme l'orifice d'entrée des voies aériennes supérieures, les narines. La dilatation des narines modifie la conformation du vestibule nasal et change la configuration du flux d'air inspiré ce qui joue un rôle dans la régulation de la chaleur, la respiration et l'olfaction.

En effet, chez le chien la chaleur est évacuée par évaporation et échanges thermiques entre les poumons et les voies aériennes. Le sillon alaire est une extension du cornet nasal ventral qui s'attache à l'aile de la narine. L'air entrant dans la narine est détourné dorsalement, médialement, et ventralement par ce sillon faisant obstruction, ce qui accélère le flux entrant d'air et augmente l'effet d'évaporation.

La glande nasale latérale produit le fluide nécessaire à la dissipation de la chaleur lorsque le chien halète par l'humidification des muqueuses respiratoires et de la truffe. L'humidité de la truffe procure une souplesse au tégument lui permettant d'être plus modulable et participe à l'humidification de l'air entrant.

La régulation du flux d'air dans les cavités nasales aurait également un lien avec le fonctionnement de l'organe vomeronasal, poche tubulaire dans l'épithélium olfactif situé à la base rostrale du septum nasal et impliqué dans le comportement sexuel et la reconnaissance de la parenté via les phéromones.

La riche innervation rend la truffe très sensible aux échanges avec l'environnement, notamment au niveau tactile, ce qui favorise en contre partie des affections tels que les blessures, les infections et les inoculations diverses.

Enfin, les dermatoglyphes dessinent un motif caractéristique de chaque individu pouvant être utilisées comme moyen d'identification officiel d'un chien à l'instar des empreintes digitales chez l'Homme. [3, 5, 15]

## 2. Histologie et dynamique de l'épiderme nasal

La peau de la truffe est un revêtement malpighien kératinisé constitué de trois couches complémentaires :

- L'épiderme, la couche la plus superficielle, est un épithélium avasculaire pavimenteux pluristratifié et kératinisé, siège de la cornéogenèse,
- Le derme, la couche la plus épaisse, comprend un chorion conjonctif et vasculaire et sert de support nourricier à l'épiderme,
- L'hypoderme, la couche la plus profonde plus ou moins rattaché au derme, est formé d'une couche conjonctive lâche, souvent adipeuse assurant la protection mécanique des nerfs et des vaisseaux ainsi que l'isolation thermique.

Les caractéristiques du tégument de la truffe sont similaires à celles du tégument plantaire. Elles reflètent leur adaptation précise aux contraintes particulières s'appliquant sur ces organes par rapport à la peau de l'ensemble du corps. [8]

### a. Caractéristiques histologiques de l'épiderme

#### i. Un épithélium épais en cohésion avec le derme

L'épiderme au niveau de la truffe atteint une épaisseur d'environ 1,5 mm soit 15 à 25 fois celle de l'épiderme sur l'ensemble du corps. Le derme est également très développé.

L'épiderme n'est irrigué par aucun vaisseau sanguin. Les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme. [6, 8]

Le derme et l'épiderme sont alors étroitement liés par la jonction dermo-épidermique appelée **membrane basale**. Le tégument de la truffe étant dépourvu de follicules pileux, la cohésion entre ces deux couches est assurée par des avancées du tissu dermique dans l'épiderme formant les **papilles dermiques** et des projections de l'épiderme vers le derme appelées **crêtes épidermiques**, qui augmentent considérablement la surface d'ancrage (*figure 4*). [8, 15]

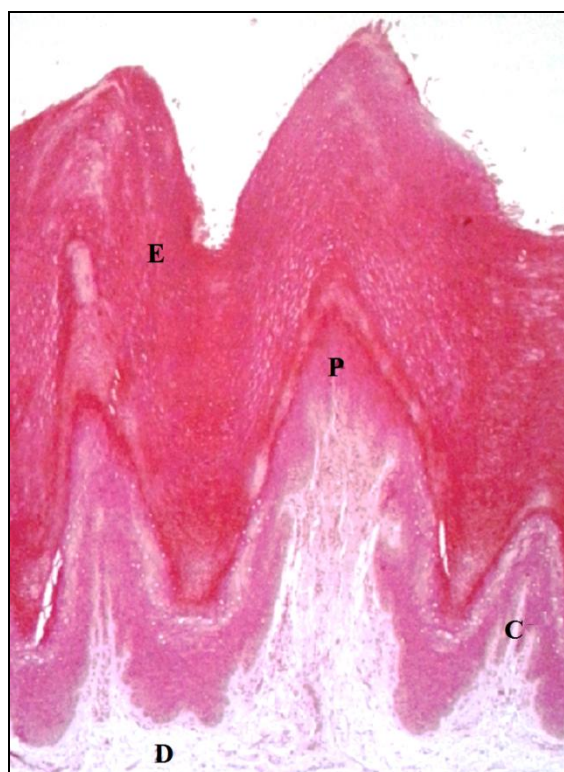
La membrane basale, plus épaisse au niveau de la truffe, se compose de quatre couches liant intimement l'épiderme au derme :

- La *membrane plasmique* des kératinocytes basaux de l'épiderme fermement attachés à la membrane basale par des hémidesmosomes et des jonctions focales,
- La *lamina lucida* (ou couche claire) traversée par des filaments d'ancrage,
- La *lamina densa* (ou lame basale) formée principalement de collagène (IV) et de mucopolysaccharides,

- La *sublamina densa* (ou couche fibroréticulée), fibreuse, contenant des fibres d'ancrage faites de faisceaux de collagène VII attachées à des plaques d'ancrage et des fibrilles de collagène (type I et III).

La jonction dermo-épidermique contient également de nombreuses glycoprotéines et macromolécules. La structure dynamique de la membrane basale est ainsi à l'origine de ses nombreux rôles dans la cohésion et le support de l'intégrité cutanée par :

- l'ancrage de l'épiderme au derme,
- le maintien de la prolifération et de la fonctionnalité de l'épiderme par échanges d'informations avec le derme et la régulation de transports nutritionnels,
- la mise en jeu de mécanismes immunologiques impliqués notamment dans les phénomènes de cicatrisation cutanée
- et son rôle de barrière et de filtre sélectif entre le derme et le milieu extérieur. [6, 8,18]



**Figure 4 : Illustration de la jonction dermo-épidermique sur une coupe de tégument de coussinet d'un chien**

(D'après [6] Coloration HE, grossissement x 40, I.Raymond)

E : épiderme ; D : derme ; P : papille dermique ; C : crêtes épidermiques

## ii. Une structure pluristratifiée

L'épiderme possède une organisation en strates ou couches au sein desquelles des cellules évoluent, se différencient et migrent pour permettre le renouvellement incessant de ce revêtement protecteur (*figure 6*). De la plus profonde à la plus superficielle, l'épiderme est composé de : [3, 6, 8, 17, 18, 20]

### ■ La couche basale ou *stratum basale*

Elle constitue l'assise germinative qui donne naissance à toutes les cellules épithéliales permettant le renouvellement de l'épiderme. Elle est constituée de quelques mélanocytes répartis entre les kératinocytes basaux en une unique couche de cellules. Les kératinocytes sont ancrés à la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes et des adhésions focales au niveau de leur pôle basal. Ce sont des cellules cubiques ou prismatiques aux noyaux volumineux et aux cytoplasmes basophiles contenant entre autre des mélanosomes issus des mélanocytes adjacents incorporés par cytophagocytose.

Le maintien du pool de kératinocytes basaux est plus complexe que l'unique modèle admis depuis longtemps selon lequel les cellules filles issues de cette prolifération se répartissent en deux catégories: des cellules amplificatrices transitoires ayant un fort potentiel prolifératif mais limité dans le temps et des cellules souches ayant conservé un potentiel prolifératif illimité. Récemment, des études ont montré que le devenir des cellules-filles dépend de l'axe du fuseau mitotique et de la symétrie de la division (*figure 5*). En effet, les cellules peuvent subir des divisions symétriques ou asymétriques. Lors d'une division asymétrique, l'une des cellules filles de la cellule souche (SC) de départ reste une cellule souche alors que l'autre débute un programme de différenciation terminale (committed cell). A l'inverse, lors d'une division symétrique, les deux cellules filles suivent la même voie (*figure 5a*). Selon l'orientation de fuseau mitotique, soit la division donne directement un kératinocyte en voie de différenciation dans la couche épineuse, soit les cellules filles se retrouvent dans la couche basale et entament leur programme de différenciation en quittant cette couche pour atteindre la couche épineuse (*figure 5b*).

L'intervention de cellules amplificatrices transitoires obtenues par division symétrique dans la couche basale n'est pas réfutée. Cependant, le rôle de chacune de ces voies de divisions cellulaires, voire leur existence même, restent controversés laissant de nombreux points non éclaircis à ce jour. [21]



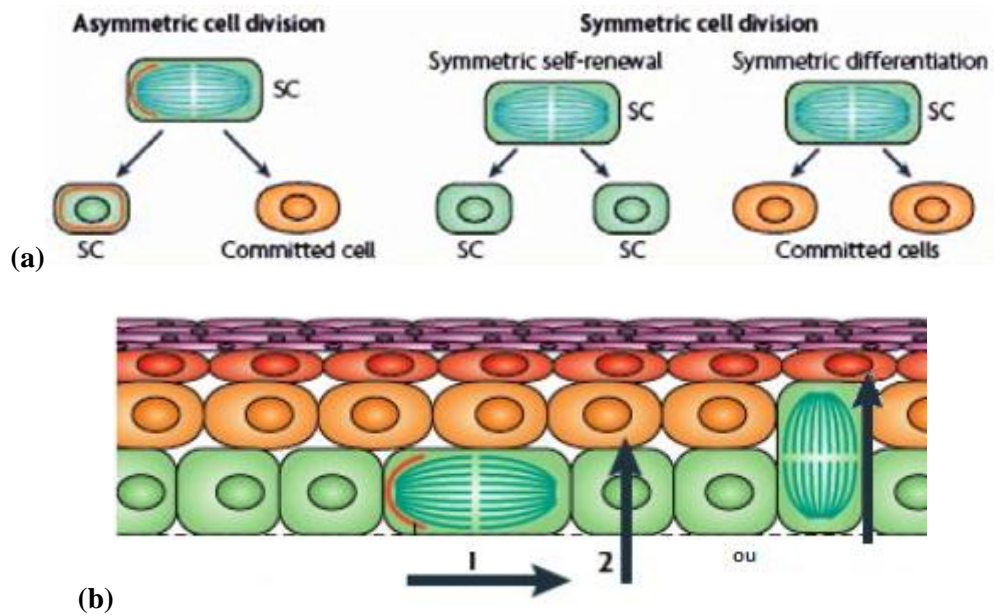


Figure 5 : Schéma illustrant les divisions cellulaires à l'origine du renouvellement de l'épiderme. (D'après [21])

(a) cellules filles obtenues selon la symétrie de la division cellulaire.

SC = Cellule Souche, Committed cell = cellule en voie de différenciation

(b) migration dans les couches de l'épiderme selon l'orientation du fuseau mitotique

#### ■ La couche épineuse ou *stratum spinosum*

Elle est constituée des cellules filles des cellules de la couche basale réparties en plusieurs assises de cellules polyédriques qui s'aplatissent progressivement au fur et à mesure qu'elles deviennent superficielles et qui ont perdu leur aptitude à se diviser. Ces cellules nucléées, à cytoplasme éosinophile ou basophile sont reliées entre elles par de nombreux ponts intercellulaires, les desmosomes, ayant la forme d'épines en microscopie optique conférant à cette couche son nom. La forte densité de desmosomes assure la résistance de l'épiderme en distribuant les contraintes locales à l'ensemble du tissu. Elle représente la couche **la plus épaisse** de l'épiderme surtout au niveau de la truffe où elle peut atteindre une épaisseur de vingt assises cellulaires (une ou deux assises cellulaires sur la peau du corps).

#### ■ La couche granuleuse ou *stratum granulosum*

Au niveau de la truffe, cette couche est constituée d'une à quatre assises de cellules aplaties, basophiles dont le noyau condensé est entouré des grains de kératohyaline hyperbasophiles, donnant à la couche granuleuse une teinte très foncée. Les noyaux ainsi rétractés sont en voie de dégénérescence, même si des processus métaboliques persistent encore. Elle correspond à la dernière couche non kératinisée de l'épiderme.

■ La **couche claire** ou *stratum lucidum*

Dans cette strate, les cellules sont à présent anucléées, fusiformes, complètement kératinisées et organisées en une fine couche homogène légèrement acidophile et d'aspect translucide. Cet aspect particulier provient d'une substance huileuse, l'éléidine, produit de transformation des grains de kératohyaline.

La couche claire est également présente au niveau des coussinets plantaires où elle est plus développée, mais est absente sur le reste du corps.

Selon les auteurs, cette couche est parfois considérée comme une subdivision de la couche cornée.

■ La **couche cornée** ou *stratum corneum*

Cette couche, la plus externe de l'épiderme, est constituée de cellules très aplaties, anucléées, complètement kératinisées et éosinophiles : les cornéocytes. Leur membrane plasmique se double d'une enveloppe cornée très dense et épaisse et se recouvre de glycolipides les rendant imperméables. Grâce à des desmosomes très modifiés entre ces cellules, les cornéocytes sont éliminés régulièrement et individuellement de la surface de la peau par desquamation. Cette desquamation progressive est normalement compensée par la multiplication des cellules souches dans la couche basale afin de maintenir une épaisseur constante de l'épiderme.

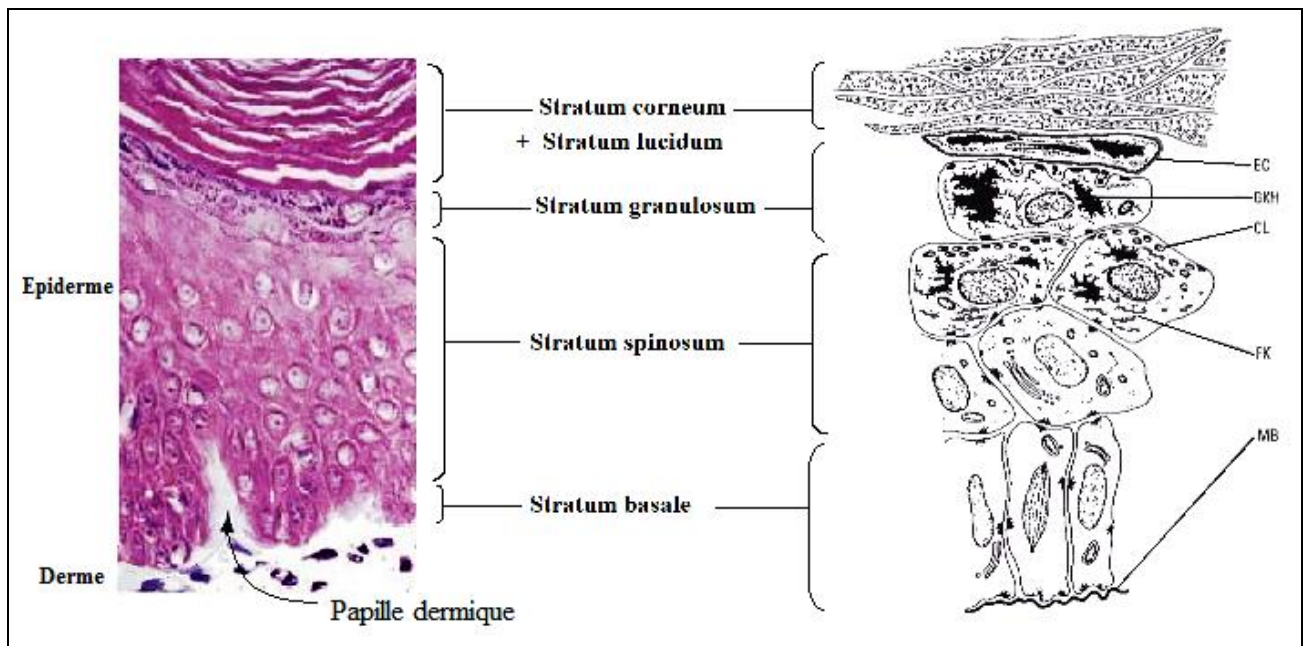


Figure 6 : Coupe schématique des différentes strates de l'épiderme.

EC : enveloppe cornée ; GKH : granules de kératohyaline ; CL : corps lamellaires ; FK : filaments de kératine ; MB : membrane basale (D'après [7, 12])

## b. Les cellules constitutives de l'épiderme

### i. Les kératinocytes, cellules clés de la biologie de l'épiderme

#### ■ Fonctions des kératinocytes [17,20]

Les kératinocytes sont les **cellules principales** de l'épiderme (85%) présentes de la couche basale jusqu'à la couche granuleuse. Dans la couche cornée, le kératinocyte devient un cornéocyte.

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions en rapport avec leur morphologie et leurs composants cellulaires et membranaires :

- la **cohésion** de l'épiderme par le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux,
- une fonction de **barrière** entre les milieux intérieur et extérieur assurant imperméabilité et résistance en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- la **protection** contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.

Ces différentes fonctions sont assurées par la capacité des kératinocytes à progresser dans les différentes couches de l'épiderme en y subissant des remaniements morphologiques et fonctionnels homogènes, la **différenciation terminale vectorisée**.

#### ■ Le cytosquelette : filaments protéiques et kératines [12, 14, 16, 17, 20]

##### ▪ Les filaments protéiques

La capacité de déplacement de ces cellules dans les couches de l'épiderme est due à un réseau complexe structurant la cellule et servant de voie de communication moléculaire intercellulaire présent dans les kératinocytes. Ce réseau est appelé le **cytosquelette**. Il est constitué de trois types de **filaments protéiques** s'enchevêtrant dans tout le cytoplasme (*figure 7*).

Les **microfilaments d'actine** sont formés par l'association de deux brins hélicoïdaux de polymères d'actine mesurant 5 à 9 nm de diamètre. Situés sous la membrane plasmique, ils s'associent avec des protéines de liaison (la filamine) et diverses protéines transmembranaires pour constituer le **cortex cellulaire**, support structurel donnant sa **forme** à la cellule.

Les **microtubules de tubulines** sont des structures protéiques de forme cylindrique creuse de 25 nm de diamètre et de longueur variable formées par l'assemblage de dimères de tubuline (tubuline  $\alpha$  et tubuline  $\beta$ ). Ils sont rattachés au centre organisateur des microtubules, le centrosome, situé vers le centre de la cellule à proximité du noyau, et sont répartis de façon centrifuge dans la cellule. Il existe des protéines associées aux microtubules (ou MAPs) capables de se déplacer le long des tubules dans un sens ou dans l'autre (dynéines et kinésines) permettant ainsi le **mouvement** des vésicules et des organites au sein de la cellule. Les microtubules sont des structures très dynamiques formant notamment le **fuseau mitotique** indispensable à la division cellulaire.

Les **filaments intermédiaires** sont formés, dans l'épiderme, par l'assemblage de protéines fibreuses très allongées, les **kératines**, aboutissant à des fibres de 10 nm de diamètre (*figure 8*). Ils contribuent au maintien de la **forme** des cellules en supportant la **tension** et servent à fixer le noyau et certains organites dans la cellule. Ce réseau protéique intervient également dans l'**adhérence** et la **cohésion** entre les cellules en les reliant via les desmosomes et hémidesmosomes.

#### ▪ Les kératines

Les kératines représentent un des composants majeurs des kératinocytes. Leur rôle fondamental dans la formation du cytosquelette leur vaut le nom de **cytokératines** (CK). La différenciation épidermique s'accompagne de modifications qualitatives et quantitatives de l'expression des cytokératines en fonction du degré de maturation des cellules, avec une densification progressive des faisceaux de filaments (30 % des protéines dans les cellules basales à 85 % dans les cellules de la couche cornée) et des modifications physicochimiques.

Au niveau de l'épiderme, les cytokératines sont classées en deux groupes en fonction de leur poids moléculaire, leur point iso-électrique et leur statut acido-basique :

- Les **cytokératines de type I** ont des petits poids moléculaires (40 à 64 kDa) et sont dites « **acides** ». Elles regroupent douze protéines : **CK 9 à CK 20**.
- Les **cytokératines de type II** ont des poids moléculaires plus élevés (52 à 67 kDa) et sont dites « **basiques ou neutres** ». Elles regroupent huit protéines : **CK 1 à CK 8**.

L'assemblage des filaments intermédiaires de kératine s'initie par l'association d'une kératine acide et d'une kératine basique (*figure 7*). Les kératinocytes expriment donc au moins une cytokératine de chaque type pour former un filament donné. Chaque **paire ou couple** ainsi formée est spécifique non seulement d'un tissu mais également de l'état de différenciation du kératinocyte. [6, 11]

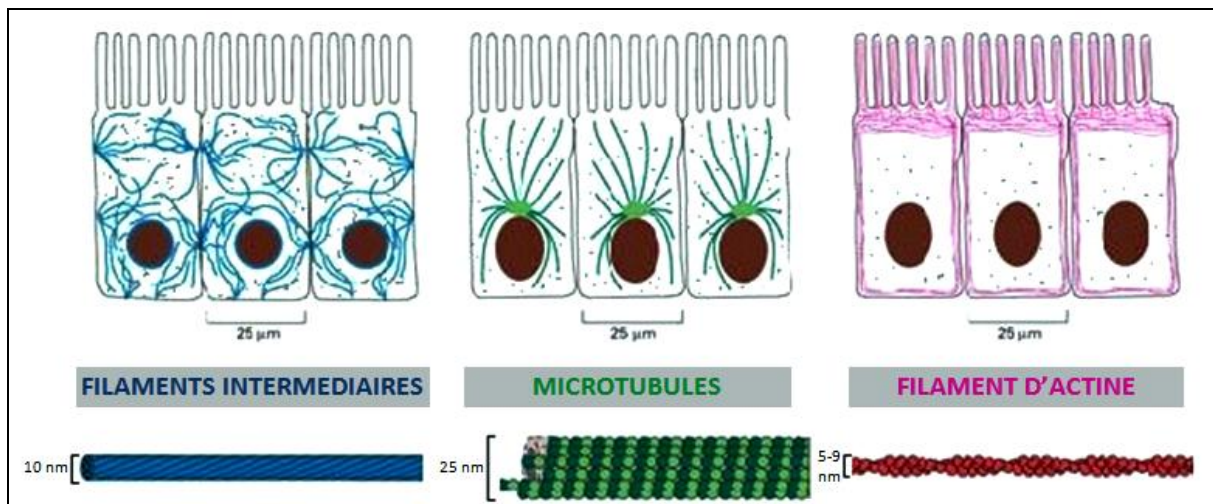


Figure 7 : Les trois types de filaments protéiques constituant le cytosquelette.  
(D'après [16])

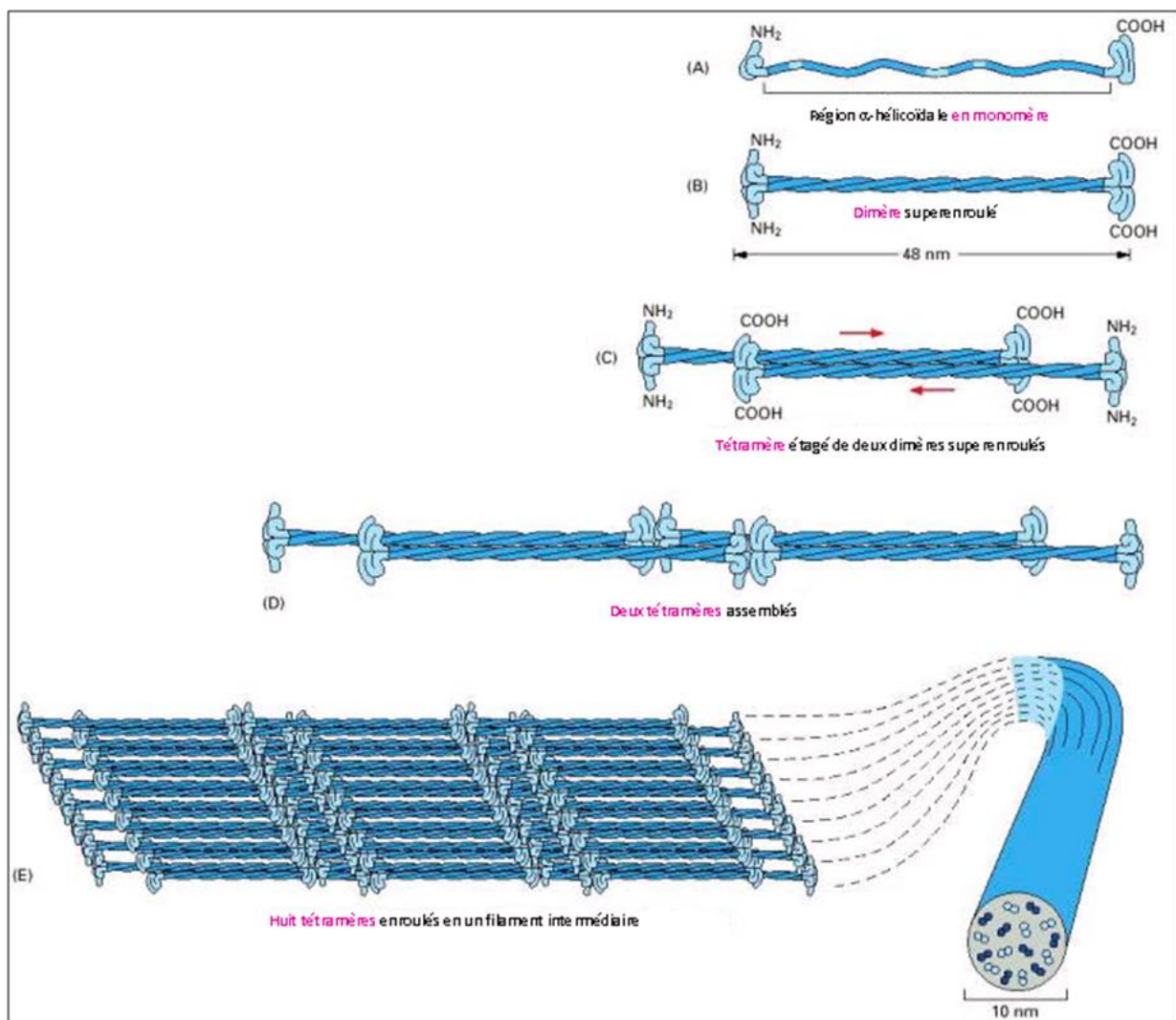


Figure 8 : Modèle d'assemblage des filaments intermédiaires.

Une kératine basique et une kératine acide (A) s'enroulent et forment un dimère (B).

L'assemblage de dimères antiparallèles associés en tétramères (C) forme un protofilament (D).

L'association de huit protofilaments enroulés ensemble forme un filament intermédiaire de kératine (E).

(D'après [16, 20])



## ■ La cohésion des kératinocytes et leur interaction [13, 17, 20]

En plus de son rôle structurel au niveau de la cellule, le cytosquelette des kératinocytes participe activement à l'adhésion entre les cellules en interagissant avec les jonctions cellulaires adhérentes que sont les hémidesmosomes, les desmosomes et les jonctions d'adhésion.

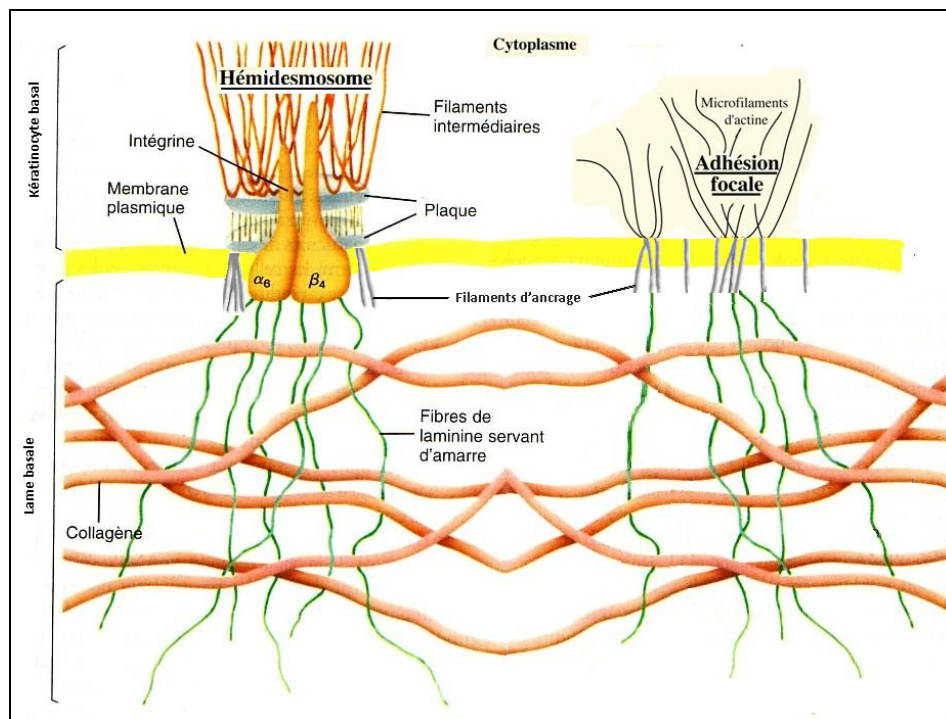
Ces interactions jouent un rôle essentiel dans la cohésion épidermique et dans les fonctions de communication intercellulaire sans lesquelles la différenciation et la migration des kératinocytes sont anormales voire impossibles provoquant alors des pathologies cutanées.

### Ancrage le l'épiderme au reste de la peau

L'épiderme est fermement lié au derme grâce à l'ancrage des kératinocytes à la jonction dermo-épidermique par des **hémidesmosomes** et des **zones d'adhésion focale**.

Les composants des hémidesmosomes sont attachés aux filaments de kératine par de nombreuses molécules (intégrine  $\alpha_6\beta_4$ , laminine 5...) mettant ainsi en relation directe les filaments intermédiaires avec les fibres de collagène du derme.

Les zones d'adhésion focale assurent une connexion avec les microfilaments d'actine à travers la chaîne  $\beta_1$  des intégrines et l'attachement mutuel des kératinocytes basaux par leurs membranes latérales où ils expriment les intégrines  $\alpha_2\beta_1$  et  $\alpha_3\beta_1$  (figure 9).



**Figure 9 : Ancrage des kératinocytes à la jonction dermo-épidermique par des hémidesmosomes et des adhésions focales.**  
(D'après [13])

## Adhésion des kératinocytes

Lorsque les kératinocytes quittent le compartiment prolifératif, ils perdent ces intégrines de surface. Leur adhésion est alors assurée par la présence de **desmosomes** et de **jonctions adhérentes** encore appelées **zonula adherens**.

Les jonctions adhérentes ressemblent aux desmosomes, mais diffèrent sur le plan biochimique et fonctionnel. Ce sont les sites de liaison avec les **filaments d'actine**. Elles sont constituées de **cadhérines classiques** (formes E-cadhérine et P-cadhérine) d'abord liées à la  $\beta$ -caténine, protéine de 80 kDa, qui sert d'intermédiaire entre elle et l'actine (*figure 10*). Cette liaison au cytosquelette leur confère des propriétés de cohésion et de signalisation intercellulaire. Cependant, leur contribution dans le processus de différenciation reste à préciser.

La cohésion interkératinocytaire est mécaniquement assurée par des jonctions solides appelées **desmosomes**. Il s'agit d'une structure symétrique à cheval sur deux cellules adjacentes et constituée de trois parties. Les deux parties cytoplasmiques ou plaques desmosomales sont des structures denses, formées sur les feuillettes internes de membranes plasmiques des cellules en contact. Sur les plaques, viennent s'insérer les filaments intermédiaires de kératine et les protéines jonctionnelles transmembranaires. Ces dernières forment la portion extracellulaire du desmosome, la desmogleine ou « core » qui, en présence d'ions calcium, assure la fonction d'adhésion intercellulaire (*figure 11*). Ainsi, les desmosomes réunissent les cytosquelettes des kératinocytes en une suprastructure tissulaire, garantissant l'intégrité de l'épiderme.

Les protéines transmembranaires sont les **cadhérines desmosomales** qui comprennent les **desmoglénines** (Dsg 1-3) et les **desmocollines** (Dsc 1-3). Ce sont des glycoprotéines calcium-dépendantes qui établissent entre elles des liaisons homophiles dans la desmogleine grâce à leur domaine extracellulaire amino-terminal. Leur domaine intracellulaire est relié au cytosquelette par l'intermédiaire de protéines spécifiques composant les plaques d'ancrage : la **plakoglobine** et la **desmoplakine (I et II)**.

La desmoplakine s'attache aux filaments intermédiaires de kératine par une extrémité et par l'autre, elle se lie aux plakoglobines, aux plakophilines (1,2 et 3) et aux plectines.

Les plakoglobines s'associent quant à elles aux cadhérines : six plakoglobines sont nécessaires pour s'assembler avec une desmoglénine alors qu'une seule plakoglobine suffit pour s'associer à une desmocolline. La proportion des cadhérines joue donc un rôle dans la taille du desmosome.

La composition du desmosome est variable en fonction de la localisation tissulaire et du stade de différenciation kératinocytaire. En parallèle, le nombre et la taille des desmosomes augmentent au cours de la différenciation épidermique, renforçant la cohésion générale à l'échelle tissulaire.

Les associations entre cadhérines, protéines de la plaque et éléments du cytosquelette sont contrôlées par des kinases et des phosphatases membranaires.

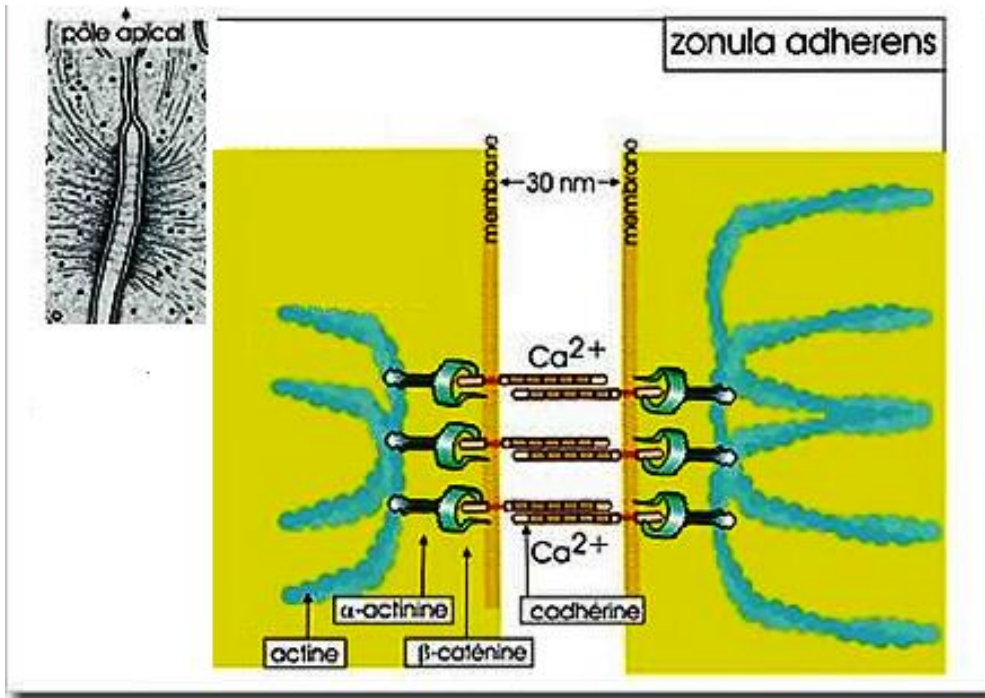


Figure 10 : Représentation schématique d'une jonction d'adhérence ou zonula adherens.  
 (D'après [http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell\\_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/anno06.htm](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/anno06.htm))

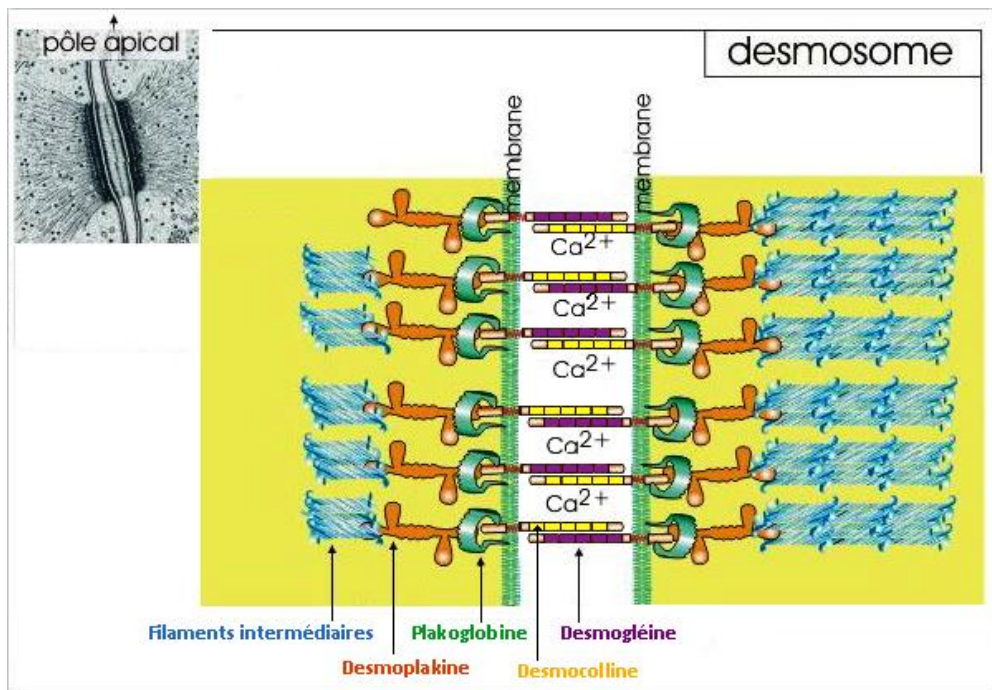


Figure 11 : Représentation schématique d'un desmosome  
 (D'après [http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell\\_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/anno06.htm](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/anno06.htm))



## ■ Les éléments cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes [17, 18,20]

Le contenu cytoplasmique des kératinocytes évolue au cours de la différenciation, transformant les éléments au fur et à mesure pour préparer la constitution de la couche cornée. Les constituants cytoplasmiques majeurs sont les mélanocytes de stade IV, les grains de kératohyaline et les kératinosomes (*figure 12*).

Les **mélanosomes**, organites spécialisés contenant les pigments de mélanines, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux, à partir des mélanocytes où ils ont été produits (cf. I.2.b.i). Ils apparaissent très denses aux électrons de forme ovoïde ou ronde sans membrane visible. Progressivement, ils disparaissent du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales. Les mélanines de type eumélanine ont un rôle photoprotecteur face aux rayonnements UV.

Les grains de kératohyaline et les kératinosomes sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la **couche granuleuse** de l'épiderme. Ils disparaissent dans la couche cornée.

Les **grains de kératohyaline**, très denses aux électrons, grands, étoilés, correspondent aux grains hyperbasophiles vus en microscopie optique. Ils contiennent majoritairement une protéine, la **profilaggrine**, précurseur insoluble hautement phosphorylé de la **filaggrine**. Cette dernière est la protéine clé de l'agrégation des filaments intermédiaires de kératine dans la couche cornée. Lors de la cornification, la profilaggrine est déphosphorylée et clivée en sous-unités de filaggrine par plusieurs protéases. Au niveau de la couche claire ou stratum lucidum, les grains de kératohyaline se transforment en substance huileuse translucide, l'éléidine, qui est finalement transformée en kératine.

Les **kératinosomes** ou **granules lamellaires** de l'épiderme sont des organites ovalaires, trop petits pour être visibles en microscopie optique, entourés d'une membrane et présentant une alternance de lamelles sombres et claires. Les lamelles claires contiennent des lipides polaires (cholestérol, phospholipides, glucosylcéramides...) et les lamelles foncées contiennent des protéines (enzymes impliqués dans le métabolisme des lipides, protéases, antiprotéases...).

Ces organites sont synthétisés dès la couche épineuse par l'appareil de Golgi dans la région périnucléaire puis migrent progressivement vers la membrane cytoplasmique des kératinocytes de la couche granuleuse avec laquelle ils fusionnent déversant par exocytose leur contenu dans l'espace extracellulaire de la couche cornée. Ainsi, les kératinosomes sont **à l'origine du ciment entre les cornéocytes**.

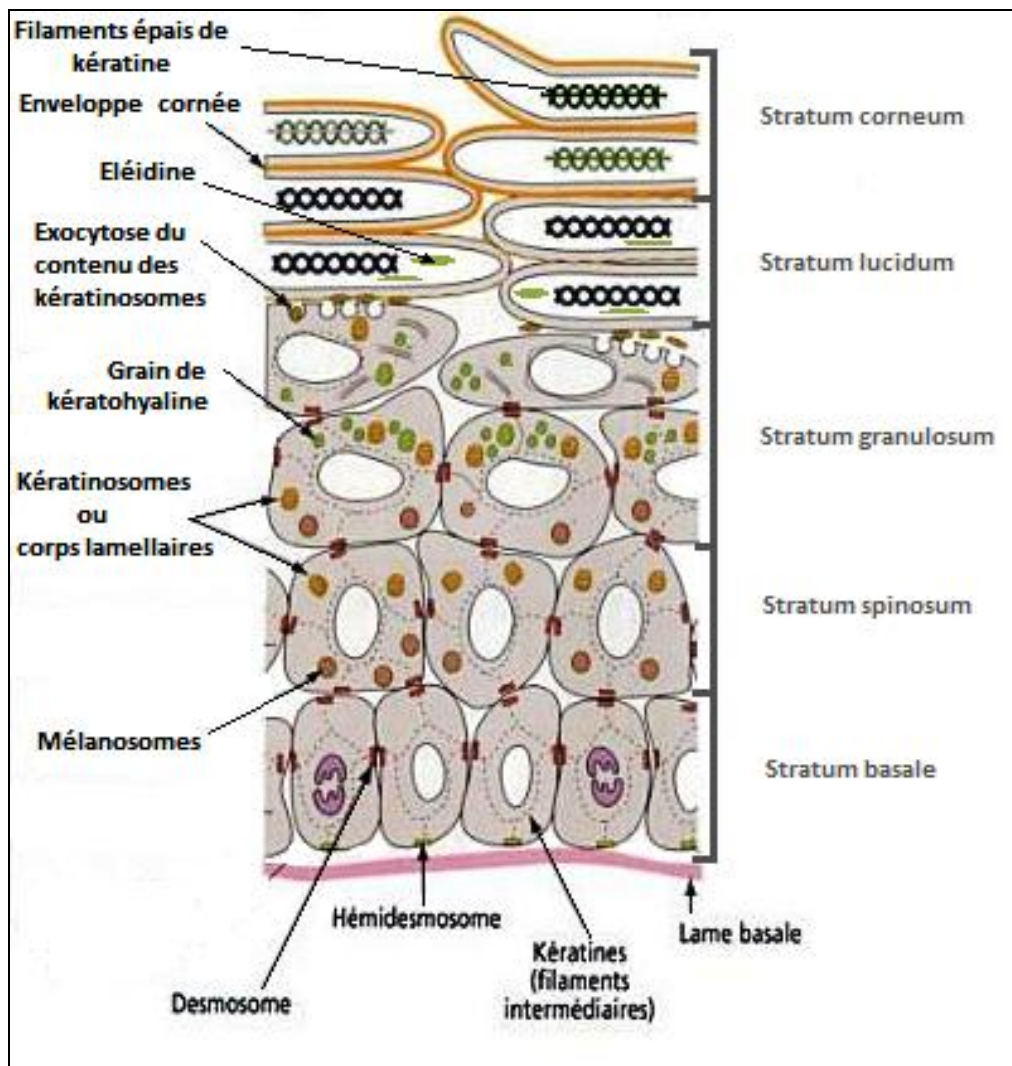


Figure 12 : Différenciation kératinocytaire et constituants des cellules dans les différentes couches de l'épiderme.  
(D'après [12])

## ii. Les autres types cellulaires participant à l'intégrité de l'épiderme

Les kératinocytes interagissent avec 3 autres types cellulaires [5, 8, 10, 17] :

### ■ Les **mélanocytes**

Les mélanocytes (5%) sont le deuxième type de cellules rencontrées dans la couche basale de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme. La proportion est de 1 mélanocyte pour 10-20 kératinocytes. En microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, faisant saillie dans le derme. Le corps cellulaire de ces cellules, dites **dendritiques**, présente des contacts focaux avec la membrane basale apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale et s'étend par de longues projections entre les kératinocytes de la couche épineuse. Les mélanocytes n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni d'hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire.

Leur fonction est la **synthèse des mélanines** : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés et pathognomoniques de ces cellules, les **mélanosomes**, qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Ce sont les pigments donnant à la truffe sa couleur constitutive et la prémunissant contre les effets délétères des rayonnements UV (uniquement eumélanine). La pigmentation de la peau dépend de la quantité de mélanine et non du nombre de mélanocytes (soit le nombre, la taille et l'intensité de synthèse des mélanosomes). Les mélanocytes sont essentiellement constitués de filaments intermédiaires de vimentine, d'un abondant REG, d'un appareil de Golgi bien développé et surtout de mélanosomes à différents stades de maturation (quatre stades).

### ■ Les **cellules de Langerhans**

Les cellules de Langerhans (3 à 8 %) sont mononucléaires et de forme dendritique. Ce sont des cellules libres, claires, sans desmosomes ni tonofilaments et riches en lysosomes. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales.

En effet, les cellules de Langerhans sont d'abord produites au niveau des organes hématopoïétiques. Elles vont ensuite migrer vers l'épiderme, s'y installer, y acquérir leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. La fonction des cellules de Langerhans dans l'épiderme est de capturer les exoantigènes par la voie des endosomes pour les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Les cellules de Langerhans migrent ensuite à travers la peau pour gagner le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux

molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (préférentiellement aux lymphocytes T CD4+ de type Th1). Ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes, capables de présenter un antigène à un lymphocyte T naïf. Elles sont situées dans la couche basale et au niveau de la couche épineuse. Les nombreuses ramifications dendritiques de ces cellules s'insinuent entre les kératinocytes.

Chez le chien, ces cellules sont fortement immunocompétentes car elles possèdent des marqueurs CMH II, CD1, CD11, CD18, CD45 et ICAM1. Elles ont donc un rôle important dans l'immunité.

### ■ Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel (2%) apparaissent comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires non visibles en microscopie optique standard, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté. Les cellules de Merkel établissent avec les kératinocytes avoisinants, des desmosomes très courts. En revanche, leur membrane envoie de fins et courts prolongements rigides contenant des microfilaments, dénommés suivant les auteurs épines, cornes ou *microvillosités*, s'enfonçant dans le cytoplasme des cellules avoisinantes, sans former de desmosomes avec elles. Ces microvillosités sont très différentes des dendrites des mélanocytes et des cellules de Langerhans qui sont de longs prolongements s'insinuant entre les kératinocytes.

Leur cytoplasme est plus dense que les cellules précédentes : il contient de nombreux filaments intermédiaires de kératine, des vésicules neuro-sécrétoires et parfois quelques mélanosomes.

Les vésicules sont capables de fusionner avec la membrane cytoplasmique et de libérer leur contenu directement en contact avec la terminaison nerveuse. Pourtant, la présence de synapses ou de structures ressemblant à des synapses entre la cellule de Merkel et la terminaison nerveuse est discutée. Parfois, plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque (ou corpuscule de Merkel) agissant comme mécanorécepteur très sensible. Les zones de forte perception sensorielle comme les coussinets en contiennent un grand nombre. Les cellules de Merkel ont également une fonction dans la coordination de la prolifération des kératinocytes.

Au niveau de la truffe, leur présence n'est pas encore clairement établie.

### 3. Cornification et formation de l'enveloppe cornée

L'épiderme est une enveloppe pratiquement étanche, protectrice, antimicrobienne, souple et inusable grâce à la **couche cornée** et au turn-over épidermique.

Cette strate est constituée de cornéocytes, cellules kératinisées très inter-cohésives, entourées d'une enveloppe cornée de 5 à 10 nm en lien étroit avec le milieu extracellulaire riche en lipides. Ce ciment entre les cornéocytes agit comme un joint étanche permettant l'intégrité de la barrière cutanée. Les cornéocytes résultent de la cornification, une mort cellulaire programmée particulière puisque elle n'aboutit pas à la disparition de la cellule ; au contraire, les cornéocytes sont conservés et remplissent une fonction spécifique. Les éléments constitutifs de ces cellules et de leur milieu sont donc principalement synthétisés par les kératinocytes de la couche vivante sous-jacente, la couche granuleuse.

Le cycle de renouvellement des kératinocytes ou turn-over épidermique maintient l'épaisseur de l'épiderme constante par un équilibre entre prolifération des kératinocytes et desquamation des cornéocytes. [6, 20, 22]

#### a. Le cornéocyte, ultime stade de la différenciation des kératinocytes

Le passage de kératinocyte vivant différencié à celui de cornéocyte induit de profonds bouleversements dans la morphologie de la cellule. Tous les organites, y compris le noyau, sont rapidement dégradés et remplacés par une matrice fibreuse.

##### i. Une mort cellulaire programmée spécifique

La programmation génétique des kératinocytes entraîne lors de leur différenciation terminale, une mort cellulaire particulière. Alors que l'apoptose permet la destruction individuelle de cellules surnuméraires ou dysfonctionnelles et que la nécrose détruit tout un groupe de cellules en entraînant une réponse inflammatoire à cause des résidus cellulaires, la **cornification** maintient les cellules par delà leur mort comme composant essentiel à la fonction de barrière, en touchant simultanément tous les kératinocytes granuleux d'une assise. C'est ensuite le processus de desquamation qui est responsable de l'élimination des cornéocytes. La membrane plasmique ne bourgeonne pas en corps apoptotiques mais est remplacée par une coque rigide et fonctionnelle, l'enveloppe cornée, pendant que les organites sont détruits et remplacés par une matrice fibreuse. La dégradation des organites et l'activation de nombreuses enzymes participent à la formation de l'enveloppe cornée et à la cohésion intra- et intercornéocytaire (transglutaminases, caspases...).

## ii. La matrice cytoplasmique

Les cornéocytes contiennent essentiellement une matrice dense enserrant des filaments épais de kératine. Dans la couche cornée, l'agrégation du réseau de ces filaments intermédiaires est assurée par la **filaggrine** « Filament aggregating protein ». Lors de la cornification, la profilaggrine, contenue dans les grains de kératohyaline en voie de dégradation, est déphosphorylée et clivée en sous-unités de filaggrine par plusieurs protéases. Grâce aux transglutaminases, les monomères libérés agrègent les filaments intermédiaires en réseau de macrofibrilles liés de manière covalente par des ponts disulfures, rendant le réseau dense et peu sensible à la protéolyse. Au fur et à mesure de la migration du cornéocyte vers la surface, les peptidyl-arginine désiminases retirent les fonctions imines de la filaggrine lui faisant perdre son affinité pour les filaments intermédiaires. La filaggrine est ensuite protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui font partie des “facteurs hydratant naturels (NMF)” de la peau et assurent l’hydratation de la couche cornée en surface. Cette hydratation est nécessaire au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.

### b. L’enveloppe cornée

Étape irréversible de la cornification, la formation de l'enveloppe cornée sur la face interne de la membrane du cornéocyte englobe la matrice dense intracornéocytaire et remplace la membrane plasmique. Cette enveloppe est une **structure hautement résistante** composée d’une coque protéique insoluble et d’une monocouche de céramides solidement unies par l’établissement de ponts disulfures et des liaisons  $\epsilon$ -lysine  $\gamma$ -glutamyl isopeptidiques, sous l’action d’enzymes, les transglutaminases dont l’activité catalytique ne se manifeste que dans la couche granuleuse et est activée par une augmentation du calcium cytosolique. L’enveloppe cornée se lie ensuite intimement avec les lipides extracellulaires pour former un **cément très imperméable et résistant**.

### i. Composants clés

#### ■ Les protéines

De nombreuses protéines, associées à la membrane des kératinocytes ou stockées dans les grains de kératohyaline, participent à l’élaboration de l’enveloppe cornée en formant une couche sous-membranaire épaisse. Parmi elles, les plus connues et les plus étudiées sont la **loricine** et l’**involutrine**. La loricine représente à elle seule 70% des molécules de l’enveloppe cornée et est donc très largement la plus abondante, alors que l’involutrine ne représente que 2%. Les autres protéines de l’enveloppe cornée sont les **SPRPs** (*small proline rich proteins*), la **filaggrine**, les **kératines**, les

**plakines** (desmoplakines, envoplakine, périplakine...) et plusieurs autres protéines dont l'expression varie en fonction de la localisation (élafine, cystatine  $\alpha$  ...).

L'involucrine sert d'amorce à la fixation des autres molécules de l'enveloppe cornée et se lie, tout comme l'envoplakine, aux céramides du ciment intercellulaire par des liaisons covalentes très solides, les **liaisons  $\epsilon$ -lysine  $\gamma$ -glutamyl isopeptidiques**, formées grâce à l'action des transglutaminases sous l'effet du taux de calcium cytosolique.

Les protéines servent donc de trame d'ancrage à l'origine de la forte cohésion entre les cellules de la couche cornée.

### ■ Les lipides

L'enveloppe cornée à proprement parlé ne comprend qu'une couche de lipides, les  **$\omega$ -hydroxy-céramides**, enchâssés dans la membrane plasmique et reliés à l'involucrine et l'envoplakine par des liaisons covalentes. Cette couche de céramides assure le rivetage entre la coque protéique intracellulaire et l'espace lipidique extracellulaire formé notamment d'autres céramides, de cholestérol et des acides gras. Ces derniers sont formés dans les corps lamellaires des couches épineuse et granuleuse à partir des phospholipides et glycolipides, et viennent s'organiser dans l'espace intercellulaire en feuillets le long des membranes plasmiques des cornéocytes créant ainsi une **continuité étanche** entre l'enveloppe cornée et l'espace intercornéocytaire.

Les lipides sont fortement impliqués dans la fonction barrière cutanée, la rétention hydrique, la cohésion et la desquamation des cornéocytes ainsi que dans le contrôle de la différenciation épidermique.

### ■ Les cornéodesmosomes

Lors de la cornification, à la transition couche granuleuse/couche cornée, les desmosomes changent d'aspect et sont biochimiquement modifiés pour devenir des cornéodesmosomes. En effet, l'incorporation des plakines à l'enveloppe cornée désagrège la plaque desmosomale. Parallèlement, le remaniement du réseau de filaments de kératine rend le cœur du desmosome plus dense. Ces réarrangements structuraux sont accompagnés de l'incorporation d'une protéine spécifique du cornéodesmosome : la **cornéodesmosine** (*figure 13*). Synthétisée par les kératinocytes granuleux et libérée dans l'espace intercornéocytaire, elle est incorporée dans la partie extracellulaire des cornéodesmosomes. C'est une longue protéine contenant des domaines riches en glycine et sérine s'organisant en « boucles glycine ». Ces boucles glycine sont constituées par le rapprochement de résidus hydrophobes (essentiellement aromatiques) formant les pieds de boucle alors que les acides aminés (sérine et glycine) entre ces résidus s'organisent en boucles souples.

Cette conformation particulière crée des interactions de type Velcro, faibles et réversibles, en vue de la desquamation durant laquelle, les composants du cornéodesmosome sont progressivement protéolysés, permettant le détachement du cornéocyte et donc son élimination.

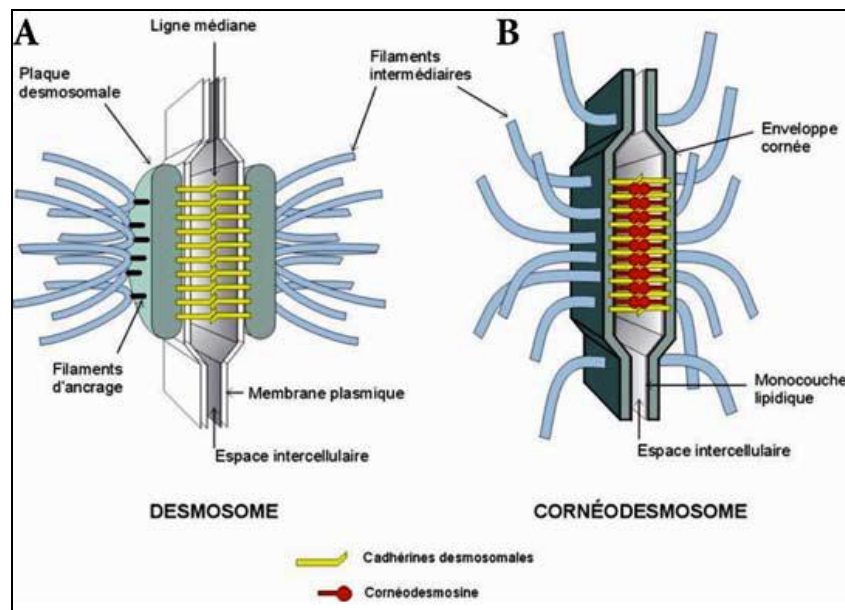


Figure 13 : Représentation schématique d'un desmosome et d'un cornéodesmosome.  
(D'après [20])

## ii. Mise en place de l'enveloppe cornée et du ciment intercornéocytaire.

L'assemblage de l'enveloppe cornée est un processus séquentiel qui se déroule en trois grandes étapes (figure 14) et qui aboutit à la surface de la couche cornée à sa désintégration par le phénomène de desquamation.

### ■ 1<sup>ère</sup> étape : Initiation

L'initiation de ce processus est déclenchée par l'augmentation progressive de la concentration calcique intracellulaire dans les kératinocytes en migration. Une concentration en calcium donnée induit la synthèse de la périplakine, l'envoplakine et l'involucrine dans les assises supérieures de la couche épineuse ainsi que l'activation de la transglutaminase 1 (TG1) qui se fixe à la membrane plasmique. Cette enzyme va assembler ces trois protéines en un échafaudage protéique solide partant de la plaque desmosomale et courant le long de la surface interne de la membrane plasmique.

### ■ 2<sup>ème</sup> étape : Renforcement

Dans la couche granuleuse, l'assemblage protéique est renforcé par l'incorporation de loricrine et de SPRPs majoritairement. La loricrine insoluble est acheminée vers la membrane plasmique dans des corps de loricrine puis liée aux SPRPs très solubles de façon covalente par la TG3, provoquant sa solubilisation. Les complexes ainsi formés sont alors incorporés à l'enveloppe cornée par l'intermédiaire de la TG1. La coque protéique est ensuite complétée par d'autres protéines minoritaires



telles que la trichohyaline, la cystatine A, l'élafine, la filaggrine et les filaments intermédiaires de la matrice dense.

La plupart des protéines et des enzymes impliquées sont contenues dans les grains de kératohyaline du kératinocyte granuleux qui se libèrent leur contenu lors du processus de dégradation des organites.

### ■ 3<sup>ème</sup> étape : Formation de l'enveloppe lipidique

Enfin, dans la partie supérieure de la couche granuleuse, l'enveloppe lipidique est formée.

Les corps lamellaires, ou **kératinosomes**, formés dans la couche épineuse, contiennent les lipides et les enzymes nécessaires à la mise en place de la barrière cutanée. A la transition entre couche granuleuse et couche cornée (ou couche claire), les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu dans l'espace extracellulaire par **exocytose** : les lipides sont tout d'abord intégrés à la membrane plasmique puis passent dans leur compartiment extracellulaire. Les acylglucocéramides, précurseurs des  **$\omega$ -hydroxy-céramides**, traversent la bicouche lipidique mais gardent un domaine transmembranaire grâce à leurs chaînes d'acide gras particulièrement longues (supérieure à C30). La TG1 catalyse alors l'estérification liant ces céramides à l'involucrine du côté cytoplasmique.

Progressivement, les céramides remplacent les phospholipides de la membrane plasmique, créant des interdigitations dans les lipides extracellulaires (**cholestérol, acides gras...**) par leurs chaînes sphingosines libres. Ces lipides intercornéocytaires s'organisent spontanément en couches lipidiques orientées, lamellae ou feuillet, dans lesquelles les têtes polaires et les queues hydrophiles ségrègent séparément et alternent formant une phase fluide entourée de deux phases cristallines.

Le cholestérol joue un rôle majeur dans l'hydratation de la couche cornée en favorisant la mobilité des acides gras dans la phase fluide et en diminuant celle des acides gras des phases cristallines (*figure 15*).

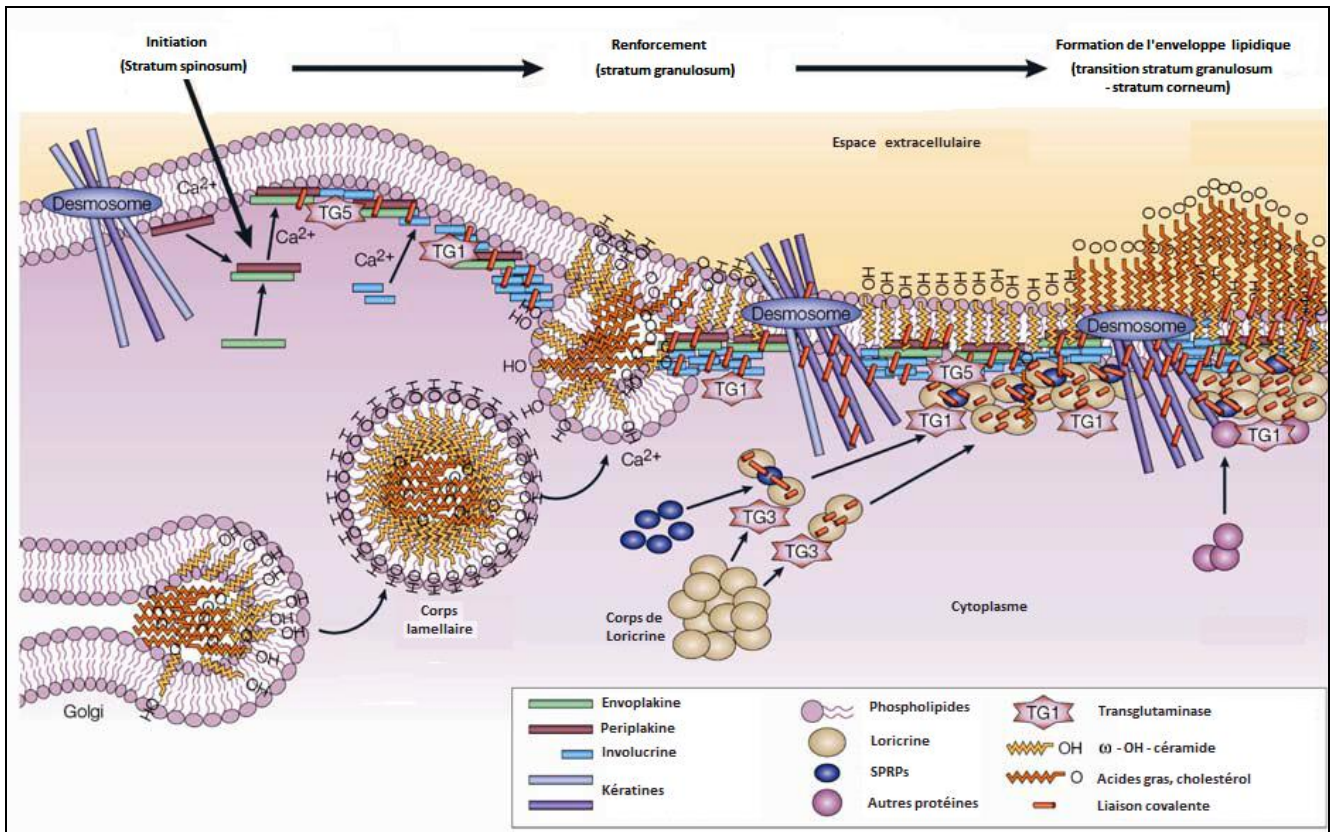


Figure 14 : Formation de l'enveloppe cornée.  
(D'après [19, 20])

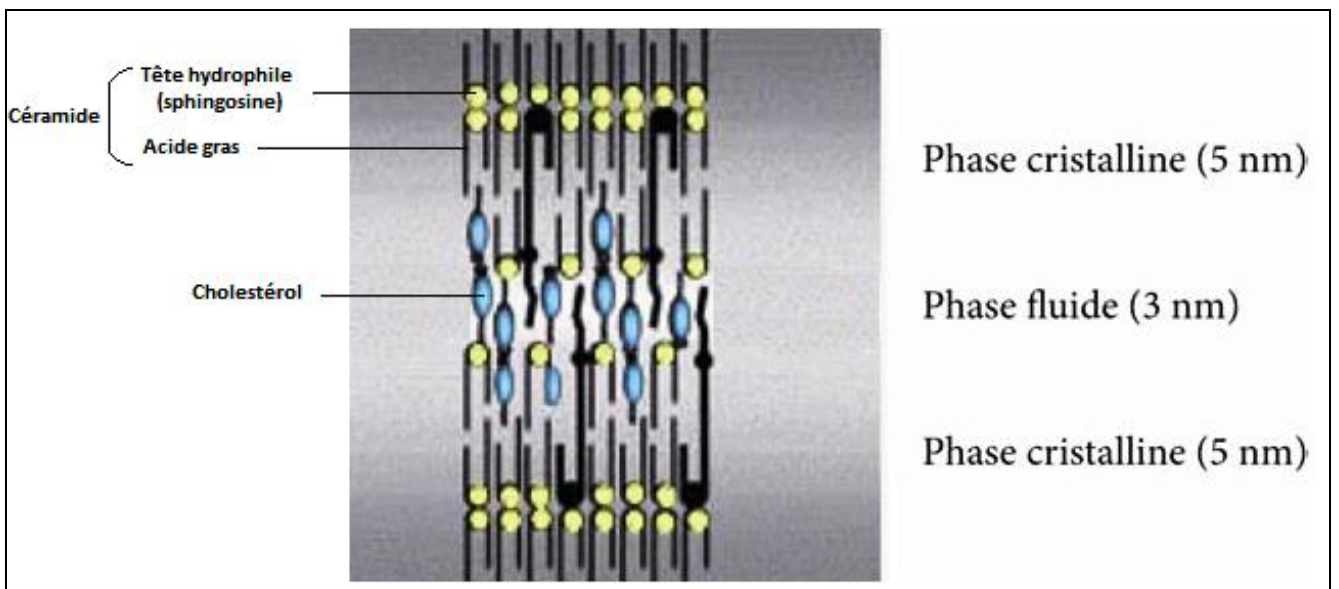


Figure 15 : Structure des feuillets lipidiques de l'espace intercornéocyttaire.  
(D'après [20])

## ■ Desquamation

La dégradation de l'enveloppe cornée conduit à l'élimination des cornéocytes au niveau de la partie superficielle de la couche cornée. Celle-ci est orchestrée par des phénomènes d'activation-inhibition enzymatiques détruisant tous les mécanismes de cohésion entre les cellules.

Au niveau des cornéodesmosomes, les cadhérines desmosomales et la cornéodesmosine sont dégradées sous l'action d'enzymes protéolytiques, désolidarisant les cornéocytes entre eux. De nombreuses glycosidases endogènes, issues des kératinosomes, contribuent à diminuer le niveau de glycosylation de ces structures jonctionnelles et à amplifier leur dissociation.

L'enveloppe cornée est démantelée par des protéases, des glycosidases et des lipases détruisant ses éléments constitutifs et leurs liaisons et aboutissant finalement au détachement complet et à la desquamation des cornéocytes superficiels.

Ces enzymes ont également été amenées dans l'espace intercornéocytaire par les corps lamellaires mais sous forme inactive. Dans les couches supérieures de la couche cornée, l'environnement moléculaire permet leur activation. Des inhibiteurs de protéases sont aussi présents au niveau de la couche cornée et contribuent à la régulation de la desquamation.

### c. Contrôle et régulation de la cornéogenèse

La cornéogenèse est le processus aboutissant à la formation des cellules cornées. Ce processus est **cyclique**, renouvelant les kératinocytes basaux au fur et à mesure de la desquamation des cornéocytes. Afin de conserver une épaisseur constante de la barrière épidermique, l'orchestration de la différenciation des kératinocytes dépend d'un fin **équilibre** entre facteurs inducteurs et répresseurs, intrinsèques et extrinsèques. Ces facteurs sont des ions, des vitamines, des hormones et des protéines en interaction constante et modulable afin d'assurer une régulation adaptée aux contraintes ou agressions subies par l'épiderme.

Parmi les facteurs extrinsèques, on trouve le derme qui produit des **facteurs promoteurs** de la prolifération des cellules basales. La prolifération épidermique est aussi encouragée par l'ornitine décarboxylase dont l'activité est induite et/ou augmentée par la fixation d'hormones (en particulier les hormones thyroïdiennes) et d'enzymes sur des récepteurs nucléaires.

Des **facteurs de croissance** et des **facteurs de transcription**, ubiquistes ou spécifiques, sont impliqués dans la régulation d'un grand nombre de gènes de la différenciation par des voies de signalisation, activatrices ou répressives, selon les interactions entre ces facteurs et selon leurs niveaux d'expression dans les strates de l'épiderme considérées.

Le **calcium** a un rôle prépondérant dans la différenciation cellulaire car il est indispensable au fonctionnement de nombreuses protéases, surtout dans l'épiderme où il pénètre massivement dans les cellules granuleuses qu'il pousse sur la voie de la cornéogenèse en activant notamment les protéases responsables de la synthèse des monomères de filaggrine et les transglutaminases.

La **vitamine D** agit en synergie avec le calcium dans l'activation de la phospholipase C intervenant dans la transcription de protéines de la différenciation épidermique.

Les **rétinoïdes**, appellation regroupant les dérivés de la vitamine A, ont une action activatrice ou répressive à la fois sur la prolifération (stimulation ou inhibition de l'activité mitotique) et sur la différenciation des kératinocytes selon leur taux de concentration. La maturation des kératinocytes, quant à elle, est permise par l'action du **zinc**.

Les apports nutritionnels en protéines, acides gras, zinc, cuivre, vitamines A et D sont donc indispensables à une cornéogenèse normale. [6, 20, 22]

En résumé, le tableau ci-dessous (*tableau 1*) répertorie les multiples fonctions de la couche cornée en détaillant les compartiments impliqués, les bases structurales et chimiques ainsi que les signaux régulateurs de chacune d'elles.

<b>Fonction</b>	<b>Compartiment principal</b>	<b>Structures de base</b>	<b>Bases chimiques</b>	<b>Signaux régulateurs (récepteurs)</b>
<b>Perméabilité</b>	Matrice extracellulaire	Bicouches lipidiques lamellaires	Céramides, cholestérol, acides gras libres en proportion convenable	Ca <sup>2+</sup> , pH, IL-1 $\alpha$ , protéases à sérine par le biais de PAR2
<b>Hydratation</b>	Cornéocytes	Cytosol	Produits protéolytiques de la filaggrine, glycérol, Acide hyaluronique	Humidité relative
<b>Cohésion (intégrité) et desquamation</b>	Matrice extracellulaire	Cornéodesmosomes, jonctions serrées	DSG1/DSC1, cornéodesmosine, claudines, occludine, JAM	pH, Ca <sup>2+</sup>
<b>Antimicrobien</b>	Matrice extracellulaire	Bicouches lipidiques lamellaires	Peptides antimicrobiens, acides gras libres, sphingosine	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , IL-1 $\alpha$
<b>Mécanique</b>	Cornéocytes	Enveloppe cornée, filaments de kératine	Liaisons $\gamma$ -glutamyl isopeptidiques	Ca <sup>2+</sup> , sulfate de cholestérol

**Tableau 1 : Fonctions de la couche cornée et éléments impliqués.**

PAR2 : Proteinase Associated Receptor 2 ; IL-1 $\alpha$  : Interleukine 1 $\alpha$  ; JAM : molécule d'adhérence jonctionnelle ; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> : métabolite actif de la vitamine D. (D'après [22])

## II. L'HYPERKERATOSE NASALE DU CHIEN : NATURE, ETIOLOGIES, EVOLUTION ET TRAITEMENTS.

### 1. Présentation de la lésion

#### a. Définition et aspect clinique

L'hyperkératose nasale est une **anomalie de la cornéogenèse**, fréquente chez le chien, se traduisant cliniquement par un épaissement de la couche cornée de l'épiderme de la truffe. Physiologiquement, l'épaisseur de l'épiderme est maintenue constante grâce au cycle de renouvellement des kératinocytes, cellules majoritairement constitutives de l'épiderme (cf. I.2). Une augmentation de cette épaisseur reflète un dysfonctionnement de ce cycle, soit par **production excessive** de kératinocytes basaux soit par **rétenion ou défaut de desquamation** des cornéocytes superficiels.

Il existe deux types d'hyperkératose selon si les cornéocytes présentent ou non un noyau :

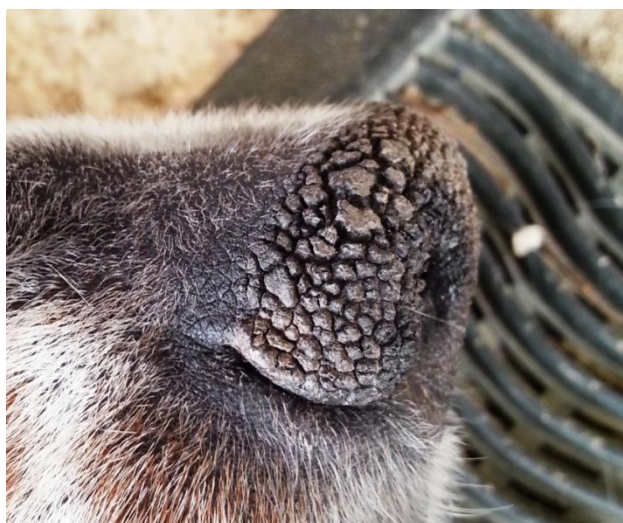
- La **parakératose** est une anomalie qualitative de la différenciation épidermique caractérisée par la persistance anormale des noyaux dans les cornéocytes. La couche granuleuse sous-jacente disparaît.
- L'**orthokératose** est une altération de la production ou de la desquamation des cornéocytes. La couche cornée est anormalement épaisse mais elle est constituée de cornéocytes anucléés d'aspect normal (anomalie quantitative et non qualitative).

La différence entre ces deux types d'anomalie ne se voit qu'à l'examen histologique de biopsie de l'épiderme [6, 17].

La truffe qui est habituellement humide, noire, souple et luisante, devient alors **sèche**, dure, râpeuse, et d'apparence verruqueuse avec une **accentuation des dermatoglyphes** pouvant aller jusqu'au décollement des plaques polygonales sous forme d'épines de kératine.

L'hyperkératose peut être focale et se localiser surtout en régions dorsale et/ou latérale mais elle peut également toucher la truffe entière (*figure 16*). Selon l'importance de la lésion, la truffe apparaît plus ou moins **épaisse, rugueuse et craquelée**. L'hyperplasie de la couche cornée, appelée également lichénification, confère à la truffe entière ou la zone concernée une coloration grisâtre tirant sur le blanc et quelquefois un aspect érythémateux (sur les chiens présentant une truffe claire majoritairement). La région épaissie est dure et la truffe **perd de sa souplesse**.

Dans les cas extrêmes, l'hyperkératose peut évoluer en **fissures, érosions et ulcères**. La truffe peut alors présenter des saignements voire du pus si la zone est infectée. [4, 6, 8, 9, 23]



**Figure 16 : Hyperkératose importante et généralisée sur la truffe d'un setter anglais  
(Photo personnelle)**

## **b. Etiologies et épidémiologie**

L'hyperkératose traduit une **altération de la synthèse de l'épiderme**. Comme vu au I.3.c., une anomalie (absence de transcription des gènes, défaut d'apport des facteurs...) et/ou un défaut d'interaction entre les facteurs régulant la différenciation kératinocytaire endommage le bon fonctionnement du cycle de renouvellement de l'épiderme.

L'hyperkératose nasale peut provenir d'un désordre congénital et héréditaire ou d'une entité idiopathique caractérisant l'hyperkératose de primaire. Dans le cas où l'anomalie de la cornéogenèse au niveau de la truffe n'est qu'un élément du tableau clinique, l'hyperkératose est liée à une maladie systémique sous-jacente la qualifiant d'hyperkératose nasale secondaire. [6, 8, 23]

### **i. Hyperkératoses nasales primaires**

Il s'agit de chiens en parfaite santé présentant des troubles de la cornéogenèse localisés à la truffe et/ou aux coussinets plantaires.

La **forme idiopathique** touche le plus souvent les vieux chiens sans constituer un phénomène pathologique. Elle serait probablement due au vieillissement physiologique cutané qui ralentit le cycle de la cornéogenèse. Aucune prédisposition de la race ou du sexe n'est constatée.

Chez certaines races, une origine génétique avec un caractère héréditaire a été déterminée. Des études de pedigree chez l'Irish terrier et le Dogue de Bordeaux, prédisposés à la kératodermie naso-plantaire, et chez le Labrador retriever, prédisposé à la parakératose nasale, ont permis d'émettre l'hypothèse d'une **transmission autosomale récessive**.

Actuellement, les recherches n'ont permis d'identifier le gène responsable et la mutation que chez le Labrador Retriever. Même si ces données ne sont pas publiées pour l'instant, un diagnostic génétique est possible depuis 2012. Pour les autres races, des études du même type sont en cours de réalisation. D'autres races sont concernées par cette prédisposition à l'hyperkératose naso-plantaire comme les Cockers spaniels, les English springer spaniels, les terriers du Tibet.

Pour toutes les races évoquées précédemment, l'apparition des premiers signes cliniques arrive dès les premiers mois de vie de l'animal (entre 6 mois et 1 an dans la majorité des cas) sans présenter de prédisposition de sexe ni de couleur de robe (notamment chez le Labrador retriever).

## **ii. Hyperkératoses nasales secondaires à une cause sous-jacente**

L'animal présente, en plus du défaut de cornéogenèse de la truffe, des signes cliniques généraux comme de l'hyperthermie, de l'abattement, des lésions cutanées étendues à l'ensemble du corps, etc. De nombreuses affections peuvent exprimer une atteinte de la truffe :

- Causes infectieuses : maladie de Carré, leishmaniose
- Causes auto-immunes : lupus érythémateux cutané ou systémique, pemphigus foliacé, pemphigus érythémateux
- Troubles primaires de la kératinisation : dermatose répondant au zinc, ichtyose, dermatose séborrhéique primaire
- Cause métabolique : syndrome hépato-cutané

La cause de cette altération kératosique peut donc être inflammatoire, hormonale, néoplasique, auto-immune, génétique...L'épidémiologie va donc dépendre de l'étiologie en cause.

## **c. Evolution pathologique**

Dans les cas de lichénification peu importante, l'hyperkératose est sans danger et sans conséquence sur la vie de l'animal : elle posera seulement un problème esthétique à certains propriétaires. Chez certains individus, la lichénification n'évoluera pas et restera toujours discrète. En revanche, chez d'autres sujets, elle pourra s'intensifier et présenter des complications comme des fissures ou des crevasses générant de la douleur et un risque d'infection avec des répercussions sur l'état général de l'animal. Si l'hyperkératose nasale est secondaire, l'individu présentera d'autres complications liées à la maladie concomitante.

## 2. Diagnostic et traitement

### a. Diagnostic de l'hyperkératose nasale

La modification de l'aspect de la truffe est rarement le motif de consultation principal. Elle peut l'être si l'animal présente une inflammation ou une infection de la truffe générant de la douleur détectée par les propriétaires. Dans la majorité des cas, l'hyperkératose nasale est un signe clinique à ajouter au tableau clinique général pour lequel l'animal nous est présenté.

Le diagnostic clinique repose alors sur l'aspect macroscopique de la truffe (cf. II.1.a) et l'épidémiologie (vieux chiens, chien de race prédisposée connue...).

Si d'autres signes cliniques, systémiques ou dermatologiques, sont présents, un bilan approfondi est nécessaire pour identifier une étiologie sous-jacente : analyses sanguines biochimiques, hématologiques, examens dermatologiques (raclage, scotch test), etc.

La **biopsie cutanée** en vue d'une **analyse histopathologique** est généralement le test de certitude, soit pour confirmer une hyperkératose nasale idiopathique ou génétique soit pour identifier la maladie sous-jacente (pemphigus, ichtyose...).

Dans le cas d'hyperkératose infectée, la démarche diagnostique est la même mais s'en suivra des examens complémentaires (bactériologie et antibiogramme) pour identifier les bactéries incriminées dans l'infection et déterminer le traitement adéquat. [6, 8]

### b. Traitements de l'hyperkératose nasale chez le chien

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles de la cornéogenèse sont dus soit à un excès de prolifération des kératinocytes basaux, soit à une rétention ou un défaut de desquamation des kératinocytes superficiels. Ces deux types de troubles posent alors les deux grands axes thérapeutiques recherchés [24] :

- ralentir la prolifération des kératinocytes et favoriser la différenciation des cellules,
- réguler le détachement des cornéocytes en surface.

Dans les cas de troubles de la cornéogenèse généralisés à l'ensemble de la peau, il est intéressant d'associer des traitements topiques et systémiques afin d'agir sur les deux axes de façon plus efficace. En revanche, si le trouble de la cornéogenèse ne concerne que la truffe, les effets systémiques, sur le reste de la peau saine notamment, peuvent engendrer des effets secondaires indésirables.

Il est donc important de définir s'il s'agit d'une hyperkératose localisée ou généralisée, primaire ou secondaire à une maladie sous-jacente afin d'adapter le plan thérapeutique.



## **i. Traitements locaux**

Dans le cas d'hyperkératose nasale non infectée ni inflammatoire, l'affection pose essentiellement un problème esthétique et ne nécessite pas obligatoirement de traitement. La prise en charge est alors symptomatique et locale, ne visant que la truffe.

Le traitement se fera alors uniquement localement par le retrait manuel de l'excès de kératine à l'aide de ciseaux ou d'une lame de rasoir, après avoir ramolli la truffe à l'aide de compresses humides et tièdes, suivi par l'application de produits topiques visant à réguler la desquamation des cornéocytes.

Après leur avoir donné les instructions nécessaires, les propriétaires peuvent réaliser eux-mêmes l'excision de l'excès de kératine et ne choisir que cette méthode de traitement sur les chiens asymptomatiques. Dans la plupart des cas, le retrait de kératine n'est nécessaire qu'au début du traitement car par la suite, la formation excessive de couche cornée est minimisée par l'application des agents topiques.

L'application d'agents **kératolytiques** favorisant l'élimination de la couche cornée comme l'acide salicylique, l'acide lactique, l'urée ou la trétinoïne (métabolite de la vitamine A stimulant la différenciation et la croissance épidermique) dans une formulation topique en gel, pommade ou crème est réalisée toutes les 12 heures au départ et ensuite en fonction des besoins afin de maintenir l'hyperkératose sous contrôle.

En parallèle, l'application d'agents hydratants, les **émollients** et les **humectants**, est habituellement recommandée à des fréquences variables et souvent durant toute la vie de l'animal. [8]

En effet, ils reproduisent les fonctions naturelles de l'épiderme de deux façons :

- Ils réduisent les PIE (pertes insensibles en eau) en s'opposant à l'évaporation de l'eau, soit en formant un film occlusif sur l'épiderme (hydratation passive): **rôle des agents filmogènes**, appelés également agents occlusifs, (huiles minérales, silicones et cires synthétiques ou naturelles, par exemple la vaseline, la paraffine) soit en comblant les microfissures qui se forment entre les cellules des couches superficielles de l'épiderme : **rôle des émollients**, ou agents restructurants, (huiles végétales et graisses animales). Les inconvénients des agents occlusifs sont leur texture grasse, épaisse, qui empêche la truffe de "respirer" et favorise le léchage. En outre, ils n'ont aucune action durable sur la qualité de l'épiderme. Les agents émollients ne s'opposent pas aussi efficacement à l'évaporation de l'eau que les agents filmogènes (sauf si on les applique en couche épaisse). En revanche, comme ils sont constitués de lipides naturels, ils ont une parfaite innocuité et sont susceptibles de pénétrer plus profondément dans l'épiderme pour y jouer un rôle actif (action durable sur la qualité de l'épiderme).

- Ils attirent et retiennent l'eau provenant du derme à l'intérieur des cellules épidermiques (hydratation active) en renforçant les facteurs naturels d'hydratation (NMF) : **rôle des agents humectants**. Ce sont de petites molécules hygroscopiques, c'est-à-dire "avidés d'eau" capables de pénétrer dans le cytoplasme des cellules superficielles de l'épiderme et d'agir comme de minuscules éponges. Entrent dans cette catégorie le glycérol (ou glycérine), l'urée, l'acide lactique, les lactates, le sorbitol et le propylène glycol, ou encore des substances qui vont réguler la fonction barrière, comme les céramides et les acides gras polyinsaturés. [24]

En plus d'un agent kératolytique, l'association d'un émollient et d'un humectant semble plus efficace pour rétablir l'hydratation de la couche cornée et prévenir les fissures. Malheureusement, l'application de plusieurs produits sur la truffe peut s'avérer difficile en fonction de la coopération de l'animal.

Si des fissures ou des crevasses infectées sont présentes sur la truffe, l'application en topique des corticoïdes et d'antibiotiques adaptés (selon les résultats de l'antibiogramme) peut être nécessaire pour contrôler l'inflammation et l'infection secondaire avant de mettre en place le traitement local de l'hyperkératose.

Le traitement local associant retrait mécanique et action hydratante se révèle être le plus efficace et sans effets secondaires à long terme. Néanmoins, il demande au propriétaire un travail assidu et parfois contraignant pouvant donner des résultats décevants s'il n'est pas suivi rigoureusement durant toute la vie de l'animal.

## ii. Traitements systémiques

Toute maladie sous-jacente doit être contrôlée et traitée en même temps que le traitement symptomatique des lésions nasales vu précédemment. Le pronostic de régression complète de l'hyperkératose est alors excellent.

Dans les cas d'atteinte généralisée de la peau, l'utilisation de traitements systémiques est intéressante pour agir sur d'autres voies de la différenciation épidermique.

Le rétinol ou vitamine A naturelle a un rôle physiologique majeur dans l'induction, la prolifération et de la différenciation des kératinocytes. Le traitement des troubles de la cornéogénèse par l'utilisation thérapeutique du rétinol et de ses dérivés de synthèse constitue donc un champ d'application intéressant. Ils sont en effet transportés jusqu'à des récepteurs nucléaires spécifiques sur lesquels ils se fixent pour induire ou réprimer la transcription de gènes codant pour des facteurs de croissance, des oncogènes, des kératines et diverses enzymes comme la transglutaminase. Les **rétinoïdes de synthèse** vont donc freiner la prolifération et favoriser la différenciation de l'épiderme.

Les rétinoïdes de synthèse les plus utilisées en médecine vétérinaire, notamment dans le traitement des ichtyoses, sont l'**isotrétinoïne** (acide 13-cis-rétinoïque) et l'**acitétrine**.

Le **calcitriol** est une des formes actives de vitamine D synthétisée par le foie et par le rein, et ayant une action hypercalcémiant. Or, le calcium intervient de façon importante dans la régulation de la cornéogenèse (cf I.3c). Le calcitriol est donc la molécule de choix dans le traitement des troubles de la kératinisation comme les séborrhées idiopathiques du Cocker Spaniel. La calcémie doit être contrôlée régulièrement même s'il n'entraîne que très rarement des complications d'hypercalcémie. [6, 24]

Face à l'apparition d'effets secondaires à long terme, les traitements systémiques sont à utiliser avec précaution sur des durées limitées. Ils s'adressent en particulier aux cas récalcitrants, ne répondant pas suffisamment au traitement local (type shampoing, lotion, crème...).



## **DEUXIEME PARTIE :**

### Etude clinique



# I. LE PRODUIT

## 1. Présentation du produit

Lors d'hyperkératose nasale non infectée, l'arsenal thérapeutique destiné à améliorer l'aspect esthétique de la truffe et à éviter l'apparition d'une infection est, comme nous l'avons vu, restreint à un retrait manuel de l'excédent de couche cornée et l'application de substances kératolytiques et hydratantes dérivées du pétrole essentiellement (vaseline, huile de paraffine).

Le Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale (LDCA), commercialisant une gamme de produit sous la marque Dermoscent<sup>®</sup>, basé à Castres (LDCA – Espaces Entreprises – Technopôle Castres-Mazamet – ZA Le Causse – 81100 CASTRES), a développé un produit topique destiné à entretenir la souplesse et l'hydratation de la truffe, des coussinets et des cals d'appui en cas d'hyperkératose, dans le but d'éviter les fissures et de prévenir l'apparition des infections. Il a également pour objectif d'apaiser et de réparer les zones atteintes en favorisant la régénération superficielle de la peau.

Il s'agit d'un produit topique sous forme de baume cutané résistant à l'eau : Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> (figure 17).



**Figure 17 : Pot de 50mL de baume cutané Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>  
(Photo LDCA)**

Sa formule écologique Bio-certifiée, sans vaseline ni conservateurs, est à base de principes actifs et d'excipients 100% naturels :

- Huile essentielle de *Melaleuca cajuputii*
- Huile de soja
- Allantoïne
- Palmitate de cétyl

Ces composants naturels ont de nombreuses propriétés protectrices et restructurantes que nous allons détailler.

## 2. Propriétés des constituants

### a. Propriétés de l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii*

#### i. Présentation et constituants de l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii*

L'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii*, encore appelée *Melaleuca leucadendron*, est produite par hydrodistillation à partir des feuilles et des rameaux d'un arbre aromatique originaire d'Asie du sud-est dont l'écorce est blanche et détachable, le cajeput ou cajeputier (*figure 18*). Le nom de « Cajeput » signifie « arbre blanc » en malais. Ce grand arbre de 15 à 20 m de hauteur pousse à l'état sauvage en Extrême-Orient, en Malaisie et en Nouvelle-Calédonie et est également cultivé en Inde et en Australie. Il appartient au genre *Melaleuca* et à la famille des Myrtacées, regroupant des arbres et des plantes très utilisées en aromathérapie depuis des siècles (*Melaleuca alternifolia* ou arbre à thé ou tea-tree et *Melaleuca quinquenervia* ou Niaouli sont les plus connus). Le cajeput est plus simple à utiliser que le tea-tree et le niaouli car on en obtient une huile essentielle plus douce [26, 28].



**Figure 18 : Arbre de cajeput**

([http://huileessentielle1blog.files.wordpress.com/2014/04/cajeput\\_arbre.jpg?w=300&h=225](http://huileessentielle1blog.files.wordpress.com/2014/04/cajeput_arbre.jpg?w=300&h=225))

Cette huile essentielle contient de nombreuses molécules aromatiques avec en constituant majeur un oxyde terpénique, le 1,8 cinéole, correspondant à l'eucalyptol. Sa composition avec les proportions moyennes de chaque molécule et leur famille biochimique est présentée dans le *tableau 2* [25 à 30].



Famille biochimique	Nom de la molécule	Pourcentage moyen
Oxyde terpénique	<b>1,8-cinéole</b>	40-65%
Monoterpénols	<b><math>\alpha</math>-terpinéol</b>	7-17%
	Linalol	3%
	Terpinèn-4-ol	1%
Monoterpènes	Paracymène	6-7%
	Limonène	4%
	$\alpha$ -pinène, $\beta$ -pinène	1%
	$\gamma$ -terpinène	4-5%
	Terpinolène, Myrcène	1%
Sesquiterpènes	Eudesmol	2%
	$\beta$ -carophyllène	1%
Sesquiterpénols	Guaiol	2%
	Platyphyllol, Viridiflorol, Nérolidol	1%

**Tableau 2 : Composition moyenne de l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii***

Cette composition est susceptible de varier en fonction de la sous-espèce de *Melaleuca cajuputii* considérée, son lieu d'origine et le procédé de fabrication de l'huile essentielle.

## ii. Propriétés, indications et pertinence du choix de cette huile essentielle dans l'étude

L'activité physiologique et pharmacologique d'une substance naturelle dans l'organisme, comme les huiles essentielles, peut s'expliquer et se prévoir grâce à l'étude des relations structure/activités de ses molécules aromatiques constitutives. Cette analyse compare d'une part la structure chimique, la conformation spatiale et les influences électroniques d'une molécule médicamenteuse ; et, d'autre part, son activité biologique. La fixation d'une structure active donnée sur son récepteur biologique spécifique (stéréofixation sélective) entraîne des effets généraux et particuliers sur l'organisme [25].

Les molécules aromatiques sont organisées dans un référentiel électrique en fonction des grandes familles chimiques et de la classe électrique (*figure 19 et 20*). Les propriétés de chaque molécule aromatique sont donc directement liées à ce référentiel électrique (*figures 21 et 22*). Aux propriétés liées à la classe électrique se superposent les propriétés liées à chaque famille chimique [25].

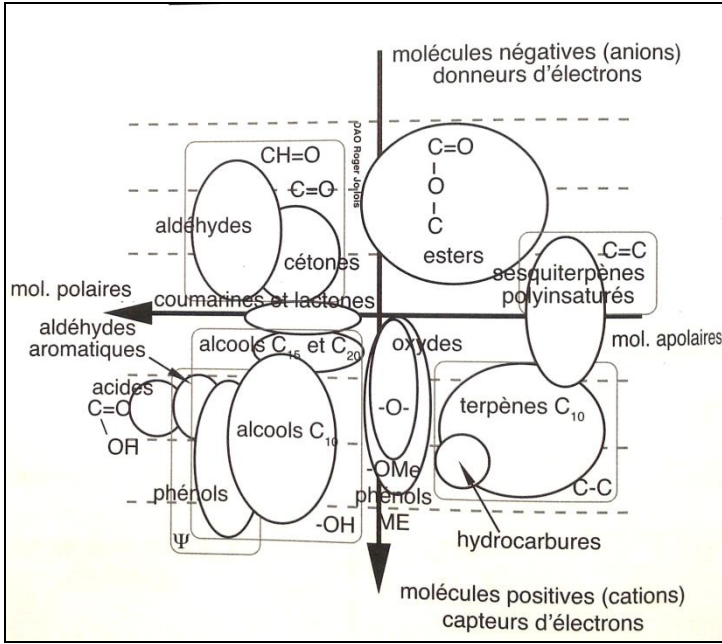


Figure 19 : Référentiel électrique : localisation des familles et groupes chimiques

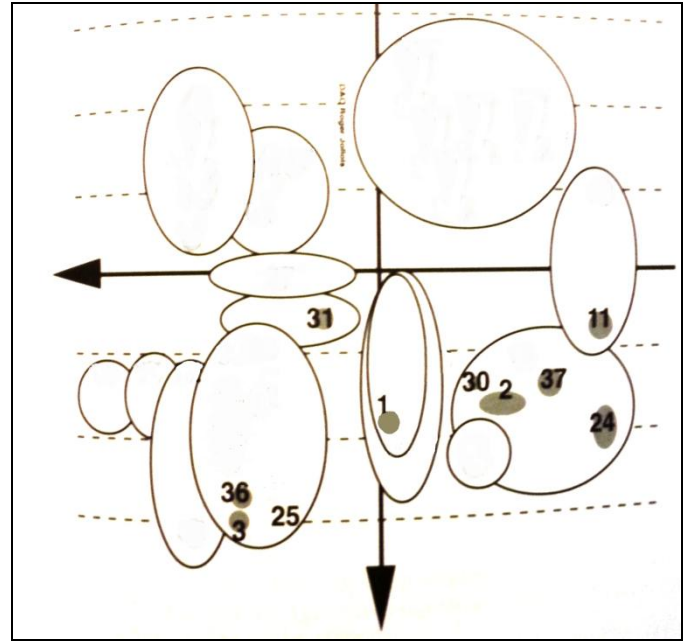


Figure 20 : Référentiel électrique : localisation des molécules aromatiques

- |                                       |                   |
|---------------------------------------|-------------------|
| 1 : 1,8-cinéole                       | 25 : Linalol      |
| 2 : $\alpha$ -pinène, $\beta$ -pinène | 30 : Myrcène      |
| 3 : $\alpha$ -terpinéol               | 31 : Nérolidol    |
| 11 : $\beta$ -carophyllène            | 36 : Terpièn-4-ol |
| 24 : Limonène                         | 37 : Terpinolène  |

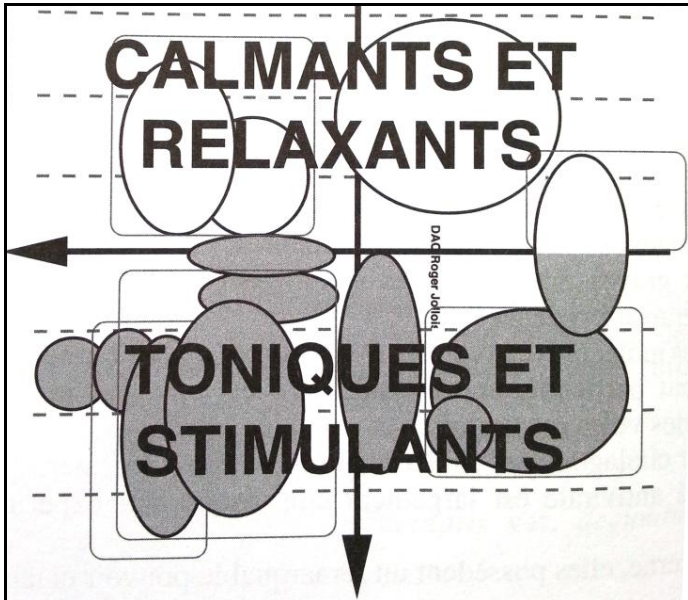


Figure 21 : Référentiel électrique : propriétés générales liées à la classe électrique

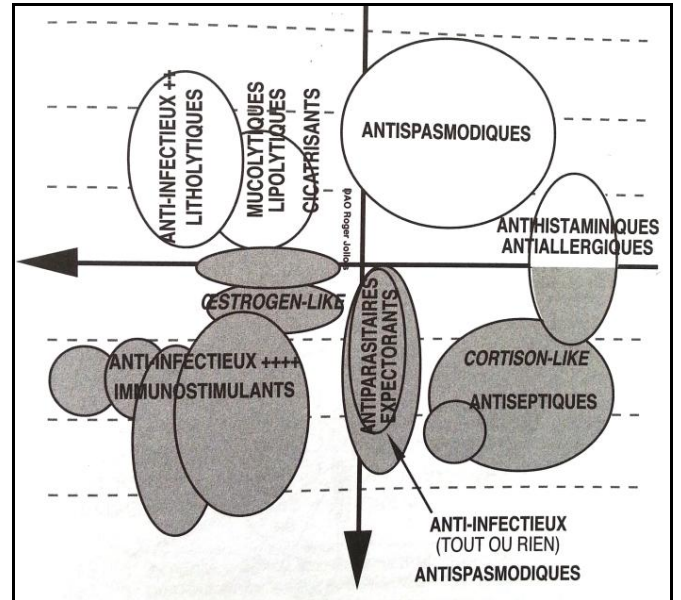


Figure 22 : Référentiel électrique : propriétés particulières liées aux groupes et familles chimiques

La conjonction de ces données biophysiques et chimiques permet une compréhension plus précise des modes d'action des molécules aromatiques. Ainsi, l'huile essentielle (HE) de *Melaleuca cajuputii* ne contient que des **molécules positivantes** qui sont des toniques et des stimulants généraux.

Le **1,8 cinéole**, oxyde terpénique caractéristique d'*Eucalyptus globulus*, est surtout un **puissant expectorant** par stimulation des glandes exocrines des muqueuses respiratoires. Il possède secondairement une action **mucolytique** par modification de la viscosité des sécrétions bronchiques et une action **décongestionnante** des voies respiratoires supérieures. Il a ensuite une remarquable action **immunomodulante** et **antivirale**, ainsi qu'antiparasitaire. Bien que non négligeable, l'activité antibactérienne n'est que ponctuelle mais est assez souvent active sur *Staphylococcus aureus* [25]. Néanmoins, ses propriétés virucides, bactéricides et fongicides sont potentialisées lorsque le 1,8 cinéole agit en synergie avec des monoterpénols ou des phénols. En effet, le 1,8 cinéole permettrait la perméabilisation de la membrane bactérienne favorisant l'entrée de monoterpénols (notamment le terpinène-4-ol) plus actif sur la bactérie. Enfin, il peut **favoriser le passage transcutané** d'autres molécules aromatiques [30].

Les **monoterpénols** ou alcools (C<sub>10</sub>) monoterpéniques sont d'excellents **anti-infectieux à large spectre** (bactéricides, virucides, fongicides +++, parasitocides +) et remarquablement **antinévralgiques** et **immunomodulants** (augmentation des  $\gamma$  globulines en déficit ou diminution des  $\gamma$  globulines en excès). Ce sont également d'excellent stimulants généraux surtout des **neurotoniques** qui activent l'ensemble du système psycho-neuro-endocrino-immunitaire pour mettre en action les propres systèmes de défense de l'organisme. Néanmoins, chaque monoterpénol développe un tropisme particulier. Par exemple, le linalol et l' $\alpha$ -terpinéol ont également une **activité anesthésiante**. Ces molécules aromatiques n'ont **aucune toxicité** (non dermocaustiques ni hépatotoxiques) aux doses physiologiques et peuvent donc être appliqués sans irritation sur la peau, même purs sur une petite surface [30].

Les **sesquiterpénols** sont également des alcools positivants et toniques généraux ayant une **activité décongestionnante veineuse et lymphatique**. En revanche, ce sont de mauvais anti-infectieux. Certains sesquiterpénols ont des propriétés particulières comme le platyphylol qui agit comme un filtre solaire contre les UVA et UVB, le nérolidol qui a une activité *hormon-like* et renforce la pénétration d'autres molécules thérapeutiques par voie percutanée [28, 30].

Les **terpènes** (monoterpènes et sesquiterpènes) sont les molécules les plus répandues dans les huiles essentielles. Ceux contenus dans l'HE de *Melaleuca cajuputii* sont positivants et jouent un rôle important dans la **stimulation générale de l'organisme**. Ils possèdent des propriétés **anti-inflammatoires** notoires (surtout le  $\beta$ -caryophyllène), **antalgiques** (le paracymène est une molécule antalgique à action percutanée efficace, surtout associé au cinéole) et **antivirales**. Les pinènes possèdent d'importantes activités antiseptiques et *cortison-like* [30].

En résumé, l'HE de *Melaleuca cajuputii* est réputée pour être un **antiseptique général** et un **puissant anti-infectieux** ayant des propriétés **anticatarrhales**, **expectorantes**, **décongestionnantes**, **antiputrides** et **antinévralgiques**.

Cette HE est depuis longtemps utilisée pour ses multiples vertus qui ne cessent de s'étoffer au fil des découvertes scientifiques. Traditionnellement, cette HE était majoritairement indiquée dans le traitement des infections, surtout les infections catarrhales respiratoires et cutanées ainsi que pour les problèmes de circulation veineuse (varices, hémorroïdes). Dans l'Archipel Malais, les autochtones l'utilisaient également pour traiter les troubles intestinaux et stomacaux tels que les coliques, les vomissements dus à l'indigestion, les vers intestinaux, les crampes intestinales, la dysenterie et l'entérite [28]. La connaissance actuelle des nombreuses propriétés de l'HE de *Melaleuca cajuputii* a permis d'étendre ses domaines d'application (tableau 3) [28].

Propriétés	Molécules	Indications
Antiseptique, anti-infectieux, mucolytique	1,8-cinéole, monoterpénols	Traite les infections respiratoires, facilite l'expectoration, soulage la toux, l'asthme et dégage les bronches, traite la grippe
Antiseptiques de la peau	1,8-cinéole, monoterpénols, monoterpènes, sesquiterpènes	Traite l'acné, l'eczéma, le psoriasis, les plaies, l'herpès génital, les mycoses cutanées
Antidouleur, anti-inflammatoire	Monoterpènes	Apaise les rhumatismes, les douleurs articulaires et musculaires
Antinévralgique	Monoterpénols	Apaise les migraines, les torticolis, les douleurs de gorge, la sciatique
Tonique veineux	Sesquiterpénols	Stimule la circulation veineuse et lymphatique traitant ainsi les varices, les hémorroïdes
Antiputride, antiseptique	Monoterpénols	Traite la cystite et l'urétrite Traite les infections buccales
Radioprotection	Sesquiterpénols	Protège la peau contre les rayons solaires et avant la radiothérapie

**Tableau 3 : Propriétés des constituants et indications de l'HE de *Melaleuca cajuputii***

Depuis le début des années 2000, de nombreuses études ont révélé d'autres propriétés de cette HE notamment son efficacité in vitro dans l'inhibition de la croissance d'*Aspergillus flavus* [31] ou son action répulsive et toxique sur de nombreux insectes [32 à 34] (termites, coléoptères, moustiques, mouches...). Cette utilisation en tant que répulsif et insecticide naturel représenterait d'ailleurs une perspective d'avenir efficace dans le contrôle écologique des moustiques du genre *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*), vecteurs de la Dengue et d'autres maladies comme le paludisme et le chikungunya pour lesquelles aucun vaccin n'existe [32].

Pour ce qui est de son mode d'utilisation et de sa toxicité, les études actuelles portent essentiellement sur l'HE de Tea-tree (*Melaleuca alternifolia*) qui est plus utilisée et connue que l'HE de *Melaleuca cajuputii*. Néanmoins, une toxicité pour cette dernière a été mise en évidence par voie orale chez le rat avec une dose létale de 3780 mg/kg [35].

L'HE de *Melaleuca cajuputii* étant plus douce que celle de Tea-tree et possédant des doses létales médianes plus élevées, elle s'utilise par voie orale mais avec précaution (1 à 2 gouttes dans de l'eau ou sur une pastille neutre 3 fois par jour). Face au manque de données sur la toxicité spécifique de cette HE, il est préférable de ne pas l'administrer par voie orale chez les enfants et les femmes enceintes [28, 34].

L'utilisation par inhalation est également possible pour traiter les troubles respiratoires mais est déconseillée chez les bébés de moins de 12 mois, le 1,8 cinéole pouvant provoquer une constriction des voies respiratoires [28].

La voie cutanée est la plus sûre pour appliquer cette HE. Utilisée pure ou à forte concentration, l'HE de *Melaleuca cajuputii* en application topique peut cependant provoquer des irritations cutanées. De même, si la température ambiante augmente, le paracymène contenu dans l'HE de *Melaleuca cajuputii* peut devenir dermocaustique [28, 29, 35]. Il est donc préférable de toujours l'utiliser mélangée à une huile végétale, en massage sur les zones douloureuses ou à traiter.

En conclusion, l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii* est un excellent **antiseptique de la peau** aux propriétés **anti-inflammatoires**, qui diffère des autres *Melaleuca* par sa douceur. En utilisation topique, elle agit efficacement sur la peau sans présenter de toxicité ou de sensibilités aux doses employées dans la formulation du baume hydratant Dermoscent BIO BALM®. Son utilisation sur la truffe des chiens présentant une hyperkératose permettra donc de limiter les risques d'apparition d'infection et d'aider à la cicatrisation en diminuant l'inflammation de la truffe.

## b. Propriétés de l'huile végétale de soja

Le *soja* ou *soya* est une plante herbacée appartenant à la famille des Fabacées (ou Papilionacées), et au genre Glycine, d'où son nom scientifique : *Glycine maxima*. C'est une légumineuse originaire d'Asie (Chine, Japon) qui produit des graines de la taille et de la forme d'un pois. L'huile de soja, extraite de ces graines, est l'excipient principal de la formulation du baume hydratant Dermoscent BIO BALM®. Elle permet tout d'abord l'utilisation sans dermocausticité de l'HE de *Melaleuca cajuputii* tout en conférant au baume sa **consistance** grâce aux propriétés physico-chimiques des corps gras. D'autre part, cette huile agit en tant qu'**excipient actif** en ajoutant des vertus au produit grâce à sa richesse en **acides gras** et en **vitamines** (tableau 4) [36, 37].

Composé	Teneur
Acides gras poly-insaturés :	54% à 72 %
Acide linoléique ( $\omega$ -6)	50% à 62%
Acide alpha-linolénique ( $\omega$ -3)	6% à 10 %
Acides gras mono-insaturés ( $\omega$ -9)	17% à 27%
Acide oléique	
Acides gras saturés :	11% à 21%
Acide palmitique, Acide stéarique, Acide arachidique	
Vitamine E	80-170 mg pour 100g
Vitamine K	2‰
Vitamines A, D	/

Tableau 4 : Composition de l'huile de soja

Les acides gras polyinsaturés présents (entre 18 et 22 atomes de carbones reliés par plusieurs doubles liaisons) sont des **acides gras essentiels (AGE)** indispensables au fonctionnement de l'organisme qui est pourtant incapable de les synthétiser. Ils doivent donc être apportés par l'alimentation. Les AGE se classent en deux grandes familles, celle des omégas 6 dont **l'acide linoléique** et celle des omégas 3 dont **l'acide alpha-linolénique**. Les premiers se trouvent surtout dans les huiles de poissons et dans certaines huiles végétales (colza, lin, soja, chanvre). Les seconds sont majoritairement présents dans les huiles végétales comme l'huile d'onagre, de chanvre ou de bourrache. Constituants importants des phospholipides membranaires des cellules, les AGE sont également les précurseurs des eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes) qui participent à la fabrication de molécules anti-inflammatoires et immunitaires [37, 38]. Ces propriétés font des AGE un traitement incontournable en dermatologie pour **rétablir la barrière cutanée** altérée par des dermatoses, **limiter l'inflammation** et pour donner **souplesse** et **élasticité** à la peau.

L'acide oléique est l'acide gras à longue chaîne le plus abondant de notre organisme, et contrairement à l'acide  $\alpha$ -linoléique (oméga-3) et à l'acide linoléique (oméga-6), l'acide oléique (oméga 9) n'est pas un acide gras essentiel car l'organisme des mammifères est capable de le synthétiser. On le retrouve surtout dans le sébum du film hydrolipidique qui constitue la barrière protectrice de la peau [37, 38]. Les propriétés **nourrissantes** et **protectrices** de l'acide oléique appliqué directement sur la peau permettent de renforcer ce film hydrolipidique pour aider au **maintien de l'élasticité, de la souplesse et de l'hydratation de la peau**. Cet acide gras possède également des propriétés **réparatrices** et **cicatrisantes**.

La **vitamine E** est un **antioxydant puissant** qui protège l'intégrité des membranaires cellulaires et de leurs composants alors que la **vitamine D** intervient dans la **prolifération** et la **différentiation cellulaire**. La **vitamine K** joue un rôle dans le **contrôle des états inflammatoires** et la **différentiation cellulaire** [37].

Dans la formulation de Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>, l'huile de soja comme choix d'excipient végétal renforce les propriétés recherchées dans ce baume car cette huile agit comme un **assouplissant** et un **émollient** cutané qui participe également à la **régulation de l'inflammation**.

### c. Propriétés de l'allantoïne

L'allantoïne est une molécule azotée présente à l'état naturel dans les racines de la grande Consoude, chez les animaux, notamment dans l'urine et le liquide amniotique des mammifères (excepté les grands primates dont l'Homme), et dans le mucus des escargots. Chez les mammifères, elle est le produit de l'oxydation de l'acide urique et c'est d'une manière similaire qu'elle est obtenue par biosynthèse pour produire une molécule pure à plus de 98% en cosmétique.

L'allantoïne ne se comporte pas comme un antiseptique mais agit sur les cellules en favorisant la **résistance**, la **stabilité** et l'**immunité** tout en accélérant leur **développement** et leur **régénération**, ce qui lui confère des vertus **cicatrisante, adoucissante et apaisante** [40].

Ces propriétés de surface sont nombreuses :

- **Pouvoir hydratant :** L'allantoïne se comporte comme une « poly-urée » hygroscopique qui favorise l'hydratation de l'épiderme en augmentant la capacité des cornéocytes des couches plus profondes et la matrice extracellulaire à lier des molécules d'eau, notamment à la kératine [39].
- **Action kératolytique :** L'allantoïne stimule la desquamation des cornéocytes superficiels endommagés par destruction des éléments de cohésion [40, 41] : perturbation des liaisons hydrogènes qui dissout le ciment protéique intercellulaire. La desquamation permet d'augmenter la vitesse de cicatrisation.
- **Propriétés anti- inflammatoires :** L'Allantoïne est majoritairement utilisée pour ses propriétés apaisantes et anti-irritantes grâce à son rôle dans la régulation du procédé inflammatoire [41, 42].
- **Pouvoir cicatrisant :** L'Allantoïne favorise la cicatrisation en stimulant la prolifération des cellules [39, 42, 43].

L'allantoïne est donc un **bon conditionneur du stratum cornéum** qui agit efficacement sur la **protection** de la peau et la **cicatrisation** des plaies et des brûlures. C'est un produit endogène qui ne présente **aucune toxicité** pour l'Homme ou l'animal et qui ne s'utilise qu'en produit topique en médecine vétérinaire [44]. Les doses d'utilisation vont de 0,5% pour un pouvoir émollient, à quelques pourcents (5%) pour des effets plus dissociants, comme pour l'urée [40].

Son utilisation dans le baume hydratant Dermoscent BIO BALM® est en adéquation avec les autres constituants et vient à nouveau renforcer **l'effet anti-inflammatoire**. Son action sur **l'hydratation** et **l'épaisseur** de la couche cornée répond à l'attente de la thérapeutique de l'hyperkératose nasale en évitant la formation de fissures favorisant les surinfections.



#### d. Propriétés du palmitate de cétyle

Le palmitate de cétyle appartient à la famille des cérides ou « cires ». Les animaux supérieurs et l'Homme ne métabolisent pas ces molécules, seuls les insectes en sont capables. Il s'agit d'un monoester d'alcool aliphatique et d'acides gras (palmitique et cétylique) formant une grosse molécule à deux longues chaînes carbonées saturées formant un composé :

- à température de fusion élevée (60 à 100°C) et solide à température ordinaire,
- à très forte insolubilité dans l'eau (très apolaire) : il est seulement soluble à chaud dans les solvants organiques,
- inerte chimiquement : il résiste aux acides et à la plupart des réactifs et est difficilement saponifiable.

Ces propriétés chimiques en font un **stabilisateur** et un **épaississant** des émulsions utilisé comme base dans les produits cosmétiques. C'est aussi une molécule essentielle de **revêtement** et de **protection** des organismes vivants (plumes des oiseaux aquatiques, animaux marins, pellicules des fruits...) conférant une **imperméabilité** à la surface recouverte [30].

Le palmitate de cétyle dans la formulation du Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>, sert donc **d'excipient de base**. Il donne sa **consistance** au produit et joue également un léger rôle dans la **protection** et **l'hydratation** de la couche cornée en empêchant l'évaporation et en formant un film résistant.

Au vu de ses composants, la formulation de Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> vise, d'une part, à favoriser le bon fonctionnement du cycle de la cornéogenèse (prolifération cellulaire, desquamation) et l'hydratation de la couche cornée et, d'autre part, à prévenir les inflammations et les infections (actions anti-inflammatoires, antiseptiques et anti-infectieuses).

Une étude clinique évaluant l'effet de ce produit dans le traitement de l'hyperkératose de la truffe du chien a été mise en place.



## **II. ÉTUDE CLINIQUE : APPLICATION DE DERMOSCENT BIO BALM<sup>®</sup> SUR LA TRUFFE DU CHIEN PRÉSENTANT UN DÉFAUT DE CORNÉOGENÈSE**

L'intérêt de la formulation du produit topique Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> a été évalué par une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur une population hétérogène de chiens en bonne santé présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe.

### **1. Matériel**

#### **a. Les animaux**

##### **i. Les critères d'inclusion**

Des chiens de tous âges et de toutes races, en bonne santé, présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe ont été recrutés. Ces chiens présentaient des lésions d'épaississement de la truffe, plus ou moins associées à une lichénification (augmentation macroscopiquement visible des dermatoglyphes) et une sécheresse. Nous nous sommes assurés que l'animal n'avait pas reçu de traitement pouvant influencer sur l'aspect clinique de la truffe au cours des 6 semaines précédant l'inclusion.

##### **ii. Les critères d'exclusion**

Les chiens présentant des lésions croûteuses purulentes ou des ulcérations de la truffe ont été exclus de cette étude, ainsi que ceux présentant une atrophie, une dépigmentation ou toute affection cutanée ou systémique pouvant affecter la truffe.

#### **b. Les photos**

Pour chaque participant et à chaque visite, quatre photos de la truffe ont été prises : une de face, une du dessus et une de chaque profil. L'appareil utilisé est un Nikon COOLPIX P510 avec une résolution de 16,1 méga pixels. Les photos ont été prises sans grossissement avec la fonction macro. Toutes les photos ont été archivées et ont servi de support visuel pour illustrer l'évolution de la truffe de chaque chien de l'étude.

### c. Les produits

Le laboratoire LDCA nous a fourni des enveloppes opaques, scellées et numérotées contenant des pots de produit de 50 mL. Seul le laboratoire LDCA connaissait la nature du produit à l'intérieur de chaque enveloppe :

- Le produit à tester Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> dont les propriétés ont été présentées précédemment,
- Le produit placebo de consistance équivalente mais sans principes actifs.

Il a été demandé aux propriétaires de ne faire aucuns commentaires (odeur, couleur, consistance) à l'investigateur sur le produit qu'ils utilisaient pour ne pas lever l'aveugle.

## 2. Méthodes

### a. Examen clinique général et dermatologique

Les chiens présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe ont été, en premier lieu, soumis à un examen clinique général. Les fonctions vitales ont été vérifiées à partir du relevé des fréquences cardiaque et respiratoire, de l'auscultation cardiaque et pulmonaire, de l'observation de la couleur des muqueuses buccales et oculaires, de la prise de pouls au niveau de la veine saphène ainsi que de la prise de température. Un examen dermatologique visant à déceler toute anomalie du pelage, de la peau ou des muqueuses susceptible de rentrer dans les critères d'exclusion du patient a ensuite été réalisé. Si le patient répondait aux critères d'inclusion à l'étude clinique, un examen rapproché de la truffe était effectué.

### b. Examen rapproché de la truffe

L'examen visuel et tactile de la truffe a permis de donner un score clinique à chaque patient en fonction de quatre critères :

- La **lichénification** évaluée par un score allant de 0 à 4 (*annexe 1 : Photos de référence dans le scoring de la lichénification*) :
  - 0 : aucune (truffe normale)
  - 1 : légère (les dermatoglyphes sont préservés, pas de décollement)
  - 2 : modérée (épaississement marqué, pas de décollement)
  - 3 : intense (épaississement très marqué avec décollement)
  - 4 : sévère (projections kératinisées exophytiques)
- La **sécheresse** notée 0 si la truffe est humide ou 1 si la truffe est sèche

- L'**extension des lésions** évaluée par un score allant de 0 à 4 :
  - 0 : aucune lésion visible
  - 1 : atteinte d'une aile ou seulement de la jonction avec le chanfrein sur une largeur inférieure à 1 mm
  - 2 : atteinte des 2 ailes ou de la jonction avec le chanfrein sur une largeur supérieure à 1 mm
  - 3 : atteinte de tout le dessus
  - 4 : atteinte de toute la truffe
  
- La **souplesse** évaluée par un score allant de 0 à 2 :
  - 0 : si la truffe est moelleuse avec un état de surface souple
  - 1 : si la truffe est moelleuse avec un état de surface ferme
  - 2 : si la truffe est ferme avec un état surface cartonné

L'évaluation de la truffe et la détermination de ces scores ont toujours été réalisées par le même observateur, c'est-à-dire par moi-même. Les scores de la lichénification et de l'extension ont été ajustés au 0,25<sup>ème</sup> près pour affiner la différence d'un mois à l'autre en s'appuyant sur les photos réalisées à chaque suivi. Les scores des quatre critères ont été répertoriés dans un tableur et additionnés pour établir un score clinique total (*annexe 6 : Tableau des données brutes*). Ainsi, plus le score total est élevé, plus l'hyperkératose de la truffe est prononcée.

### c. **Fiches de suivi et d'enquête de satisfaction du client**

Des fiches ont été présentées aux propriétaires à chaque rendez-vous de suivi, contenant une enquête de satisfaction au sujet du produit lui-même et de l'efficacité ressentie. Pour cela, trois échelles d'appréciation ont été utilisées (*Annexes 3 et 4 : fiche d'admission d'un participant et fiche de suivi*) :

- **l'échelle verbale** : le propriétaire a évalué s'il a été moyennement, peu ou pas satisfait de l'utilisation du produit et de son effet sur la truffe de son chien,
- **l'échelle numérique** : le propriétaire a attribué une note sur 10 à chacun des critères cités précédemment,
- **l'échelle visuelle analogique** : le propriétaire a placé son estimation du changement de l'aspect de la truffe de son chien sur une droite graduée allant d'aggravation marquée à amélioration marquée.

L'autre partie de la fiche était remplie par l'investigateur, soit moi-même, pour remplir les scores cliniques établis par l'examen rapproché de la truffe.

#### **d. Protocole**

La signature d'un consentement éclairé (*annexe 2 : Consentement du propriétaire*) par le propriétaire a rendu effective l'entrée du patient dans l'étude clinique. A partir de son numéro d'entrée, une enveloppe scellée contenant le produit à appliquer a été remise au propriétaire caractérisant le jour J0, point de départ de l'étude. Une première évaluation de la truffe a été réalisée comme référence avant la mise en place du traitement.

A partir de J0, le propriétaire a appliqué sur la truffe du chien le produit qui lui a été remis, **une fois par jour pendant 2 mois**.

Concernant la méthode d'application du produit, il a été conseillé au propriétaire d'en appliquer une petite quantité, de la taille d'une noisette, sur la truffe de l'animal, plutôt le soir, et de bien masser pour le faire pénétrer. Cette application pouvait être réalisée de préférence avant un moment d'activité du chien, comme le jeu ou la balade, ou juste avant une prise alimentaire pour limiter le léchage et donc la perte de produit. Compte-tenu de l'innocuité des composants des produits à appliquer, le propriétaire n'a nullement eu besoin de gants pour l'application et le léchage ne constituait pas un risque pour le chien, mais seulement un éventuel défaut d'efficacité.

Des visites de suivi ont ensuite été réalisées à J30 et J60. Une marge de 3 jours avant ou après la date théorique a pu être appliquée pour des raisons pratiques évidentes.

A chaque visite, l'enquête de satisfaction auprès du propriétaire a été réalisée avant l'évaluation de l'opérateur pour recueillir leur avis sur l'utilisation du produit en lui-même et sur l'aspect de la truffe de leur chien. Ensuite, l'aspect de la truffe a été réévalué, toujours par le même investigateur, selon les quatre scores cliniques vus précédemment. A chaque fois, la truffe a été photographiée sous les quatre angles.

De par ce protocole, cet essai clinique est donc une étude prospective en aveugle contre placebo.

#### **e. Analyse statistique des données**

La significativité des données récoltées dans un tableur au cours des 2 mois d'étude a été évaluée grâce au logiciel de statistiques Graphpad Prism.

Des tests de normalité D'Agostino & Pearson omnibus et Shapiro-Wilk ont été utilisés pour étudier la distribution des données puis le **test U de Mann-Whitney**, test non paramétrique permettant de tester si deux échantillons indépendants de taille supérieure à 4 ou 8, ont la même médiane pour un critère donné.

Les critères mesurés à J0 et J60 sur les deux populations (population recevant le produit à tester et population recevant le placebo) ont été comparés en appliquant un risque d'erreur de 5%.

### **3. Résultats**

#### **a. Les animaux**

Au total, 48 chiens ont été recrutés dans l'étude (*Annexe 5*). Parmi ceux-ci, 9 n'ont pas été au terme de l'étude : les cas 16, 21, 22, 23, 24, 26, 34, 35 et 36.

Le cas 36 a arrêté le traitement avant J60 suite à une mauvaise réaction au produit (éternuements, grattage de la truffe au sol, agitation) jugée insupportable par les propriétaires. Pour tous les autres, l'abandon de l'étude avant J60 s'est fait pour des raisons personnelles de la part des propriétaires. Des photos leur ont été demandées avant le retrait de l'étude afin de pouvoir exploiter au mieux les données déjà recueillies. Seul le cas 26 n'a pas du tout été pris en compte dans l'étude suite à l'incapacité de joindre les propriétaires après J0. Ainsi, l'analyse statistique et l'exploitation des résultats ont été réalisées sur un total de 47 chiens.

A la fin de l'essai clinique, LDCA a révélé la nature des produits pour chaque animal : 26 chiens ont reçu le baume hydratant Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> et 21 chiens ont reçu le placebo (*annexe 5*).

Dans la population des 47 chiens, la moyenne d'âge est de 4,4 ans (6 mois à 11 ans) avec 51,1 % de chiens de 3 ans et moins et 30,4 % de plus de huit ans, la répartition des sexes est homogène (24 mâles et 23 femelles) et les races les plus concernées sont les bouledogues français (55%) et les bouledogues anglais (15%).

Cette étude suggère que l'hyperkératose nasale est une affection qui touche particulièrement les bouledogues et ce, dès leur jeune âge et quel que soit le sexe, pouvant évoquer une origine génétique les prédisposant à l'hyperkératose.

#### **b. Exploitation des données**

L'exploitation des données brutes (*annexe 6 : Tableau des données brutes*) permet dans un premier temps de comparer les critères d'évaluation quantifiables (lichénification, extension, souplesse et score total) pour chacune des populations et à chaque mois de l'essai clinique en calculant les moyennes et les extrema (*tableau 5*). Le score total prend en compte les scores cliniques de la lichénification (L), l'extension (E), la sécheresse (S) et la souplesse (Spl).

		Lichénification (0 à 4)		Extension (0 à 4)		Souplesse (0 à 2)		Score total (L+E+S +Spl)	
		BB	P	BB	P	BB	P	BB	P
<b>Moyenne</b>	J0	2,327	2,44	2,57	2,19	1,58	1,52	7,09	6,65
	J30	1,67	2,23	2,31	2,19	0,8	1,17	5,36	5,9
	J60	1,6	2,15	2,1	2,24	0,43	0,88	4,48	5,73
	J60 - J0	0,727	0,29	0,47	0,05	1,14	0,65	2,61	0,93
<b>Minimum</b>	J0	1	1	1	1	1	1	3	3
	J30	0	1	0	1	0	0	0	2
	J60	0	1	0	1	0	0	0	2
	J60 - J0	1	0	1	0	1	1	3	1
<b>Maximum</b>	J0	3,5	3,5	4	4	2	2	10	10,5
	J30	3	3,25	4	4	2	2	9,5	10,25
	J60	3	3	4	4	2	2	8	9
	J60 - J0	0,5	0,5	0	0	0	0	2	1,5

**Tableau 5 : Valeurs moyennes et extrema de la lichénification, l'extension, la souplesse et le score total pour chaque population de chiens à J0, J30 et J60**

BB : population de chiens ayant reçu le baume Bio Balm.

P : population de chiens ayant reçu le placebo.

La différence des valeurs entre J0 et J60 donne une première comparaison entre les deux populations de chiens. On constate en effet que, pour chaque critère, la population ayant reçu le baume Dermoscent BIO BALM® (BB) a une différence de score moyen plus élevée que la population ayant reçu le placebo (P). D'autre part, la variation des extrema montre que, pour la population BB, ces derniers diminuent dès J30 d'au moins 0,5 par mois et ont tendance à stagner entre J30 et J60 alors que ceux de la population P ne diminuent pas ou seulement à partir de J60 ou diminuent progressivement jusqu'à J60. Ces résultats laissent suggérer que le baume Dermoscent BIO BALM® aurait une action efficace dès le premier mois d'application, atteignant ensuite un plateau d'efficacité, alors que le placebo nécessite deux mois avant de montrer ou non une efficacité moins notable.

L'exploitation du *tableau 5* sous forme de calcul de pourcentages d'amélioration des critères à chaque mois par rapport à J0 permet d'encore mieux objectiver la différence entre les deux populations (*tableau 6*).



	<i>de J0 à J30</i>		<i>de J0 à J60</i>	
	<b>BB</b>	<b>P</b>	<b>BB</b>	<b>P</b>
<b>Lichénification</b>	-28,30%	-8,60%	-31,20%	-11,90%
<b>Extension</b>	-10,10%	0%	-18,30%	2,30%
<b>Souplesse</b>	-49,40%	-23%	-72,80%	-42,10%
<b>Score total</b>	-24,40%	-11,30%	-36,80%	-14%

**Tableau 6 : Résultats exprimés en pourcentage de variation des critères par rapport à J0**

On constate que, pour la population BB, les scores des quatre critères ont diminué de façon significative dès le premier mois : entre 10% et 50% d'amélioration à J30. Dès le début de l'essai clinique, la souplesse et la lichénification se sont améliorées de façon plus importante que l'extension atteignant des pourcentages d'amélioration de 72,8% et 31,2% contre 18,3% respectivement à J60. Le score total englobant les trois autres critères a une amélioration de 36,8 %. Physiquement, la truffe des chiens de la population BB est devenue plus souple, humide avec une surface moins granuleuse voire lisse (détachement des amas de kératine). La zone de la truffe affectée diminuait de façon moins flagrante.

En revanche, pour la population P, les résultats à J60 montrent que l'amélioration du score total est moins flagrante, inférieure à 15%, avec en moyenne, une aggravation de l'extension de la lésion (+ 2,3%). Seule la souplesse montre une amélioration notable de 42,1%.

Physiquement, leur truffe apparaissait plus souple et humide avec, pour les cas d'hyperkératose avancée, des amas de kératine qui se ramollissaient en formant des boules lisses volumineuses, sans se détacher et en s'étalant parfois sur une plus grande partie de la truffe.

Le score total représente l'aspect de la truffe dans son intégralité et montre 22,8% de différence de pourcentage d'amélioration entre les deux populations de chiens à J60. Il s'agit donc du critère le plus significatif en termes de différence de réponse aux traitements.

<b>Score total J60 - J0</b>		
<b>BB</b>	<b>P</b>	
-1,5	-2	
-1,5	+1	
-3	-1,5	
0	-1	
-1,5	-2	
-2	+2	
-4,75	+0,25	
-9	-1	
-3,5	-3	
-2	-2,5	
-2	0	
-4	-3	
+0,75	-1,5	
-4,25	-3	
-2,5	-2	
-2,75	0	
-1	0	
0	-0,25	
-3	+0,5	
-5,5	0	
-1,5		
-1,75		
-2,25		
-3		
-3		
-3,25		
<b>Nombre total de valeurs</b>	<b>26</b>	<b>21</b>
<b>Médiane</b>	<b>-2,375</b>	<b>-1</b>

**Tableau 7 : Tableau des données obtenues à partir de la différence des valeurs du Score total à J0 et J60 pour chacun des chiens de chaque population**

**Les valeurs négatives représentent une amélioration et les valeurs positives une dégradation de la lésion.**

D'après le *tableau 7*, 11,5% des chiens n'ont pas du tout répondu au baume Dermoscent BIO BALM® (valeurs positives ou nulles) alors que 42,3% des animaux de la population BB ont montré une importante amélioration de la lésion (valeurs supérieures ou égales à -3).

Pour pouvoir conclure à la significativité de ces résultats, nous avons soumis ces valeurs « score total à J60 – score total à J0 » pour chaque population (*tableau 7*) à un test statistique.

A l'aide des tests de normalité D'Agostino & Pearson omnibus et Shapiro-Wilk, nous avons tout d'abord mis en évidence que les données ne se distribuaient pas selon une loi normale. Ensuite, nous avons décidé d'utiliser le test U de Mann-Whitney, test non paramétrique qui permet de tester si deux échantillons de taille supérieure à 4 ou 8, indépendants et ne suivant pas de loi normale, ont la même médiane pour un critère donné.

Nous partons de l'hypothèse nulle  $H_0$  : les données des deux populations de chiens ont la même médiane, autrement dit, la différence des médianes est nulle.

A partir du logiciel Graphpad Prism, le test de Mann-Whitney est alors appliqué pour traiter ces données en calculant la différence des médianes de chaque population et en vérifiant la significativité des résultats (tableau 8). La différence des médianes est aussi calculée avec l'estimateur de Hodges et Lehmann qui est un estimateur non paramétrique d'un paramètre de localisation d'une population, donnant une valeur plus exacte de la différence de position des médianes l'une par rapport à l'autre.

Différence entre les médianes		Mann Whitney test	
Médiane population BB	2,375, n=26	P value	<b>0,0016</b>
Médiane population P	1,000, n=21	P value exacte ou approximative ?	Exacte
Différence P – BB : calculée	-1,375	Différence significative ? (P < 0.05)	Oui
Différence P – BB : Hodges-Lehmann	-1,5	P value uni- ou bilatérale ?	Bilatérale

**Tableau 8 : Valeurs obtenues par le test de Mann-Whitney**

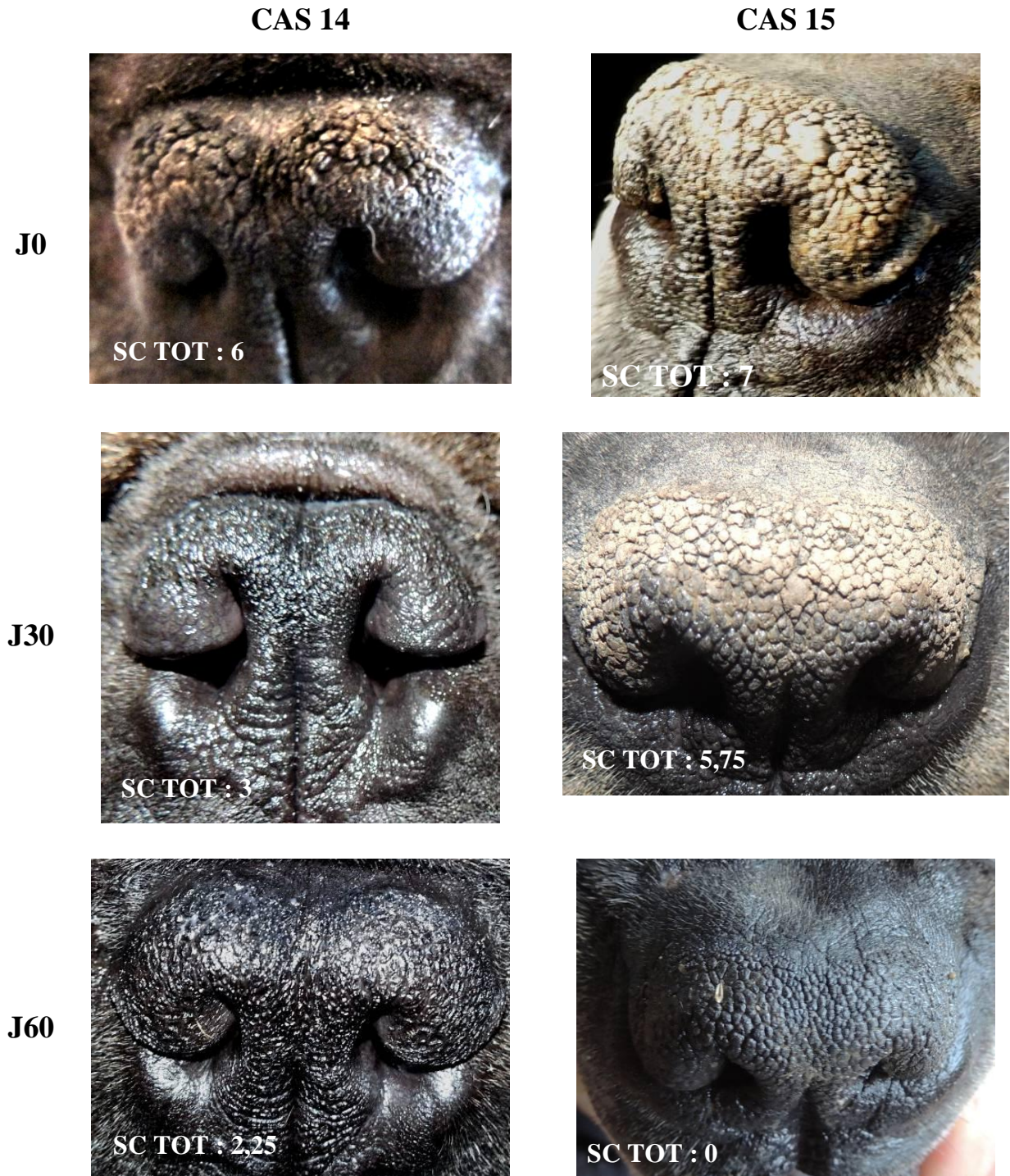
La différence des médianes étant non nulle, l'hypothèse  $H_0$  n'est pas recevable. Ainsi, nous pouvons dire que les deux populations ne répondent pas de la même façon aux deux traitements testés. Par ailleurs, une différence de médiane négative (P-BB = -1,5) signifie que l'écart de score entre J0 et J60 est plus élevé pour la population BB et donc, que l'amélioration de la truffe entre J0 et J60 est plus marquée chez les chiens ayant reçu le baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> (population BB) que pour ceux ayant reçu le placebo (population P). La valeur de P value inférieure à 0,05 confirme la significativité et la fiabilité de ces résultats.

Nous pouvons donc conclure de ces études statistiques que les principes actifs naturels constituant le baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> ont un effet thérapeutique bien plus intéressant sur l'hyperkératose de la truffe du chien - en améliorant d'environ 37% l'aspect global de la truffe (lichénification, extension, sècheresse et souplesse) - qu'une base hydratante dépourvue de ces actifs naturels.

Par ailleurs, plus de 40 % des chiens de la population BB répondent notablement au traitement.

### c. Exemples de cas et de suivis photographiques

La *figure 23* expose le suivi photographique et l'évolution du score total de la truffe de 2 des cas ayant très bien répondu à l'application du baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> pendant l'essai clinique.



**Figure 23 : Suivi photographique et score total (SC TOT) de la truffe des chiens n°14 et n°17 ayant reçu le baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>**

Le cas 14 est une femelle bouledogue français de 2 ans dont la truffe s'est améliorée très rapidement de façon importante puis n'a plus vraiment évolué (62,5% d'amélioration à J60). A J0, sa truffe était humide mais très rugueuse à cause d'amas de kératine en épine (lichénification de score 3/4), de consistance « cartonnée » sur tout le dessus de la truffe (extension score 3/4). D'après les propriétaires, dès les premiers 15 jours d'application du baume Dermoscent BIO BALM® la truffe a radicalement changé d'aspect. A J30, la truffe est humide, souple et quasiment lisse (lichénification de score 1/4) sur un quart de la truffe (extension de score 2/4). Le deuxième mois d'application n'a pas apporté davantage d'amélioration, la truffe a gardé le même aspect et la même souplesse.

Le cas 15 est un boxer mâle de 5 ans qui a répondu à 100% au produit au bout de deux mois. A J0, la truffe était de couleur blanchâtre et présentait d'importants amas de kératine (lichénification de score 3/4), formant des boules dures et sèches sur tout le dessus de la truffe (extension score 3/4). L'amélioration a été plus progressive que pour le cas 14, mais à J60 la truffe avait un score nul, autrement dit, une truffe parfaitement normale : humide, souple, lisse et noire.

#### **4. Enquête de satisfaction client**

Les questionnaires de satisfaction des propriétaires vis-à-vis du produit qu'ils ont utilisé et de son efficacité ont été donnés à chaque visite, appréciant leur opinion verbale, numérique et visuelle analogue. Il a été demandé aux propriétaires de ne remplir le questionnaire et d'énoncer leur opinion qu'une fois que le scoring était effectué par l'opérateur pour ne pas révéler la nature du produit susceptible d'influencer la note qu'il allait attribuer juste après. Ces données ont été récupérées chez 31 propriétaires différents (certains propriétaires ayant plusieurs chiens participant à l'étude).

##### **a. Le produit utilisé**

La satisfaction de l'utilisation du produit en lui-même évaluée verbalement est représentée dans la *figure 24*. L'utilisation du baume Dermoscent BIO BALM® a suscité des avis plus étalés que celle du placebo pour lequel la majorité des utilisateurs sont partagés entre moyennement et très satisfaits. Cependant, 62,5% des propriétaires ayant appliqué le baume Dermoscent BIO BALM® sur la truffe de leur chien sont très satisfaits de son utilisation.

De plus, environ 70% des utilisateurs de ce baume ont trouvé que le produit était facile à appliquer et avait une odeur agréable. En moyenne, la note attribuée pour ce produit est de 7,9 sur 10. Seulement 7 personnes, soient 29, 2%, n'ont pas vraiment apprécié l'utilisation du baume : soit à cause de l'odeur trop forte et la réticence de leur chien à en recevoir sur la truffe, soit à cause de la consistance grasse et très liquide du baume quand il fait chaud rendant l'application laborieuse et désagréable pour l'utilisateur ou soit à cause de réactions cutanées apparues sur leurs animaux (plaques érythémateuses

sur la peau autour de la truffe chez 2 chiens, cf. infra). Trois propriétaires auraient préféré utiliser ce baume sous forme de stick afin de ne pas s'en mettre plein les doigts.

### **b. L'efficacité ressentie sur l'évolution visuelle de la truffe**

Concernant l'efficacité estimée par les propriétaires, les avis concernant le placebo sont répartis à peu près équitablement entre les 4 propositions (*figure 25*). Les propriétaires ont ressenti une amélioration modérée à marquée dans 44,4% des cas alors que 27,8% n'ont vu aucun changement de l'aspect de la truffe voire ont noté une aggravation de l'hyperkératose dans 16,7% des cas.

Les propriétaires ayant appliqué le baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>, quant à eux, se répartissent plutôt en 2 groupes bien distincts : 81% des propriétaires ont eu un avis plutôt favorable sur l'efficacité du baume alors que 19% d'entre eux sont déçus du résultat. L'efficacité du baume a été estimée de deux façons : soit l'amélioration a été jugée nette et rapide à J30 puis n'a plus beaucoup évolué (66,6% des propriétaires) soit l'évolution a été progressive avec une amélioration estimée modérée à marquée à J60 (30% des cas). Pour ce qui est des propriétaires mécontents du résultat, deux cas n'ont montré aucun changement de l'aspect de la truffe et deux cas ont eu une aggravation de la truffe.

Au final, 42,9% des propriétaires ont été très satisfaits de l'efficacité du baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup>, 38,1% moyennement satisfaits, 9,5% peu satisfaits et 9,5% pas du tout satisfaits (*figure 25*). La note moyenne de l'efficacité du baume étant estimée à 7,25 sur 10 contre 5,28 sur 10 pour le placebo, on trouve une cohérence dans le raisonnement des propriétaires attestant du bien-fondé et de la fiabilité des résultats de cette enquête de satisfaction.

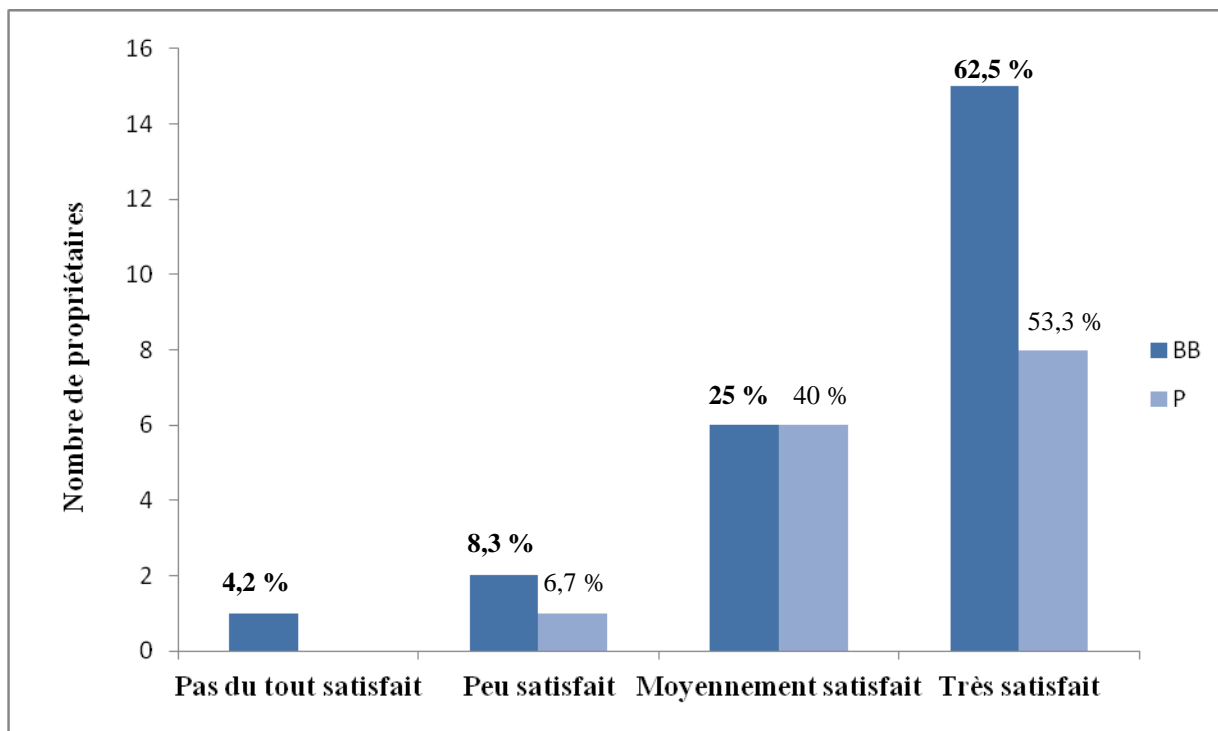


Figure 24 : Résultats de l'enquête de satisfaction du propriétaire par rapport au produit appliqué et à son utilisation

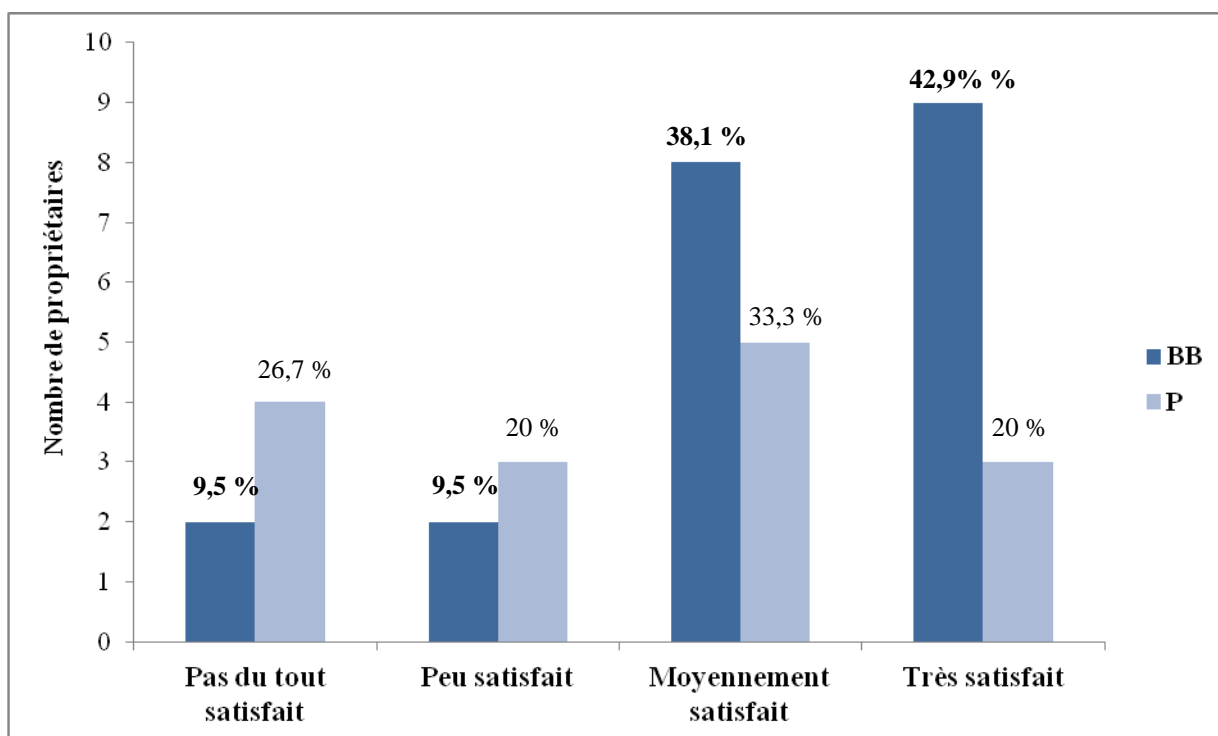


Figure 25 : Résultats de l'enquête de satisfaction du propriétaire par rapport à l'efficacité ressentie sur l'évolution visuelle de la truffe

BB : propriétaires ayant appliqué le baume Dermoscent BIO BALM® à leur chien

P : propriétaires ayant appliqué le placebo à leur chien





**TROISIEME PARTIE :**  
Discussion



# I. SYNTHÈSE SUR LE MODE D'ACTION ET D'APPLICATION DU BAUME DERMOSCENT BIO BALM®

## 1. Mode d'action des principes actifs naturels du baume

D'après les résultats présentés dans les parties précédentes (*tableau 7*), la souplesse et la lichénification sont les critères ayant répondu le plus rapidement au traitement (49,4% et 28,3% d'amélioration à J30) traduisant une action hydratante de la truffe et une action desquamante sur la couche cornée hypertrophiée dès le début du traitement. Lors des visites de suivi, la première amélioration notable correspond au changement de consistance de la truffe avec, dès J30, des truffes qui retrouvent une consistance tissulaire souple, et ce, de façon flagrante dans les cas où elles étaient vraiment cartonnées (par exemple les cas 14 et 15 présentés précédemment). Le score total - regroupant l'évolution de la lichénification, de l'extension, de la souplesse et de la sécheresse de la truffe - a significativement été amélioré de 36,8% après 60j de traitement.

L'hydratation est donc la première amélioration apportée à la truffe. En effet, parmi les quatre principes actifs du baume, seule l'huile essentielle de *Melaleuca cajuputii* ne possède pas de propriété hydratante. Les propriétés hydratantes des trois autres constituants, combinées à l'action émolliente de l'huile de soja, aux propriétés adoucissantes de l'allantoïne et à l'action imperméabilisante du palmitate de cétyle ont permis dans un premier temps de ramollir les amas de kératine, souvent volumineux, durs et secs au départ, en apportant l'eau nécessaire aux cellules pour former un tissu souple et humide.

Dès lors, l'action kératolytique de l'allantoïne a permis d'accentuer la desquamation des cellules cornées prises dans ces amas de kératine ramollis, rendant alors accessible les cellules des couches profondes au produit pour agir, dans un second temps, sur l'hydratation et la cicatrisation de l'épiderme sous-jacent. L'application quotidienne du baume sur la truffe procure une action mécanique lors du massage qui joue également un rôle dans le détachement des cellules cornées en excès.

Hydratation et desquamation ont donc conjointement amélioré la lichénification ce qui a permis d'atteindre au fur et mesure les couches plus profondes. Les principes actifs du baume ont donc pu agir sur l'hydratation et la prolifération de ces cellules pour finalement réduire l'extension de l'hyperkératose, critère qui a donc répondu le plus tardivement au traitement (18,3% d'amélioration à J60).

Cet essai clinique a permis de constater que le baume Dermoscent BIO BALM® semble être plus efficace lorsqu'il est appliqué par des massages doux mais énergiques de la truffe. En effet,

l'hydratation apportée par le baume permettant de ramollir la kératine excédentaire, l'action mécanique du doigt favorise le détachement des amas.

## **2. Mode d'utilisation du baume**

Au cours de cette étude, nous avons également constaté que dans la majorité des cas, l'amélioration de la truffe était flagrante au cours du premier mois de traitement, discrète à modérée le deuxième mois voire stagnait. Or, la notice de ce baume préconise « une à plusieurs applications par jour » sur les zones à traiter sans préciser la durée de traitement. Il aurait donc pu être intéressant de définir expérimentalement un mode d'utilisation optimal du baume, en déterminant par exemple la fréquence et la durée des cures qui permettraient d'obtenir le meilleur résultat.

Pour cela, d'autres essais cliniques pourraient être réalisés pour évaluer l'efficacité du produit selon la durée du traitement – étude réalisée sur la même population de chiens pour ne pas inclure des biais d'individualité - et la rémanence du produit en contrôlant les chiens 15 jours à un mois après l'arrêt de l'essai clinique pour estimer à nouveau l'aspect de la truffe et voir si l'effet du baume est durable ou non et pendant combien de temps.

La complexité de réalisation de ces études (nombre de chiens nécessaires, investissement des propriétaires, durée de l'étude) n'a pas permis de les réaliser au vu du temps imparti pour la réalisation de ce travail de thèse, et ainsi, pour des raisons de praticité et d'homogénéité, une durée de deux mois a été appliquée pour la réalisation de l'essai clinique.

Par ailleurs, en pratique, il s'avère que, en l'absence de pathologie grave ou de motivation particulière, les propriétaires arrêtent l'application du produit dès qu'ils jugent convenable l'aspect de la truffe de leur chien et reprennent le traitement quand la détérioration les dérange à nouveau. De plus, comme cette étude le montre, pour une même durée d'application, la rapidité et l'intensité de la réponse au traitement varient d'un individu à l'autre. Ainsi, mettre en place des études pour déterminer un mode optimal d'utilisation du baume ne serait pas très pertinent. Il dépend en effet de la réponse de l'animal au traitement et de l'investissement (attentes et motivation) des propriétaires.

Il n'y aurait donc pas de mode d'application optimal mais une utilisation à adapter au cas par cas dont le seul objectif est une satisfaction du propriétaire face à ce problème qui, rappelons-le, est principalement esthétique.

## II. LES BIAIS DE L'ETUDE ET LA COMPARAISON AVEC LE PLACEBO

### 1. Des biais dans l'étude ?

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'application d'un baume cutané naturel sur la truffe de chiens présentant une hyperkératose, en comparant l'efficacité de ses principes actifs avec un placebo.

Afin d'être représentative, l'étude devait comporter environ 50 participants pour pouvoir constituer deux échantillons suffisamment larges et représentatifs ; objectif atteint avec un nombre de cas exploitables égal à 47 formant une population à tester de 26 chiens et une population placebo de 21 chiens.

Ensuite, pour limiter les biais dans l'analyse statistique, toutes les évaluations des truffes, pour chacun des 47 chiens et à chaque rendez-vous de suivi, ont été réalisés par le même opérateur. Ce dernier devait ignorer le type de produit appliqué pour ne pas lever l'aveugle et ainsi biaiser son objectivité. Cependant, lors de l'enquête de satisfaction, l'évaluation du produit a pu révéler la nature du produit à l'opérateur qui n'a pas pour autant changé le score déjà attribué. Le traitement informatique du tableur a également été pris en charge par ce même opérateur.

En prenant ces précautions, les biais liés à l'évaluation, au recueil et au traitement des données ont pu être minimisés. Cependant, cette étude faisant appel à un protocole expérimental impliquant la participation d'une trentaine de personnes différentes, le biais lié à la variabilité du mode d'application du produit selon le propriétaire de chien et ce, malgré des consignes d'application énoncées et écrites en début de traitement, n'a pu être évité.

En effet, l'étude a révélé des profils différents parmi des propriétaires de chien : certains propriétaires motivés et consciencieux qui s'appliquaient à faire le traitement tous les jours selon les conseils de l'opérateur en prodiguant un massage de plusieurs minutes pour faire pénétrer le baume, alors que d'autres propriétaires avouaient n'avoir fait que recouvrir la truffe de leur chien en oubliant parfois quelques jours de traitement. De plus, l'amélioration de la truffe influençait pour beaucoup le comportement des propriétaires. Si l'amélioration était modérée et stagnait après le premier mois, les utilisateurs se décourageaient vite alors que s'ils notaient un effet favorable continu sur la truffe de leur chien, ils s'appliquaient davantage. Par ailleurs, l'action mécanique du massage jouant un rôle non négligeable dans l'amélioration de la lichénification, il semble évident que l'application soignée des propriétaires consciencieux a permis d'obtenir une amélioration plus rapide de l'aspect de la truffe avec parfois un changement spectaculaire de sa surface (entre autre le cas 15 vu précédemment pour lequel la truffe est devenue complètement indemne de lésion), du moins en ce qui concerne les chiens ayant reçu le baume Dermoscent BIO BALM®.

D'ailleurs, lors des visites de contrôle, il est arrivé qu'en grattant délicatement avec l'ongle le dessus de la truffe, les amas de kératine ramollis se décollent, laissant une surface lisse et un peu décolorée apparaître en dessous. Ceci montrait bien aux propriétaires le bien-fondé de l'action mécanique du massage agissant comme le retrait manuel de l'excédent de kératine préconisé dans le traitement de l'hyperkératose nasale (cf. première partie) et ce, même chez les chiens ayant reçu le placebo mais dans une moindre mesure.

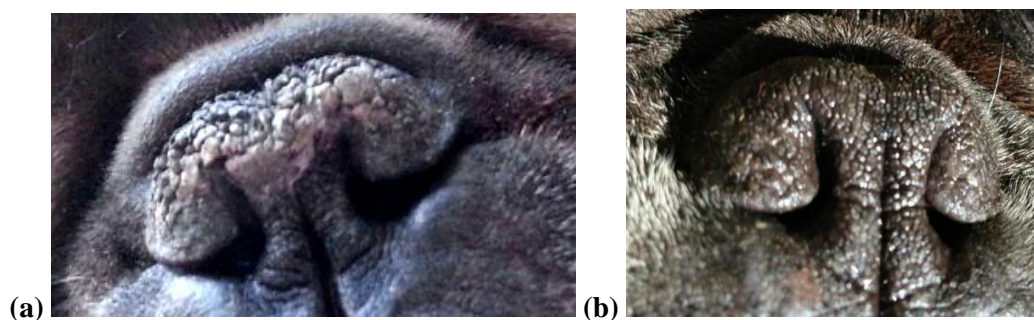
Il se peut donc que l'efficacité des produits ait été sous-estimée chez les chiens n'ayant pas reçu une application rigoureuse mais cette donnée n'est pas quantifiable.

Ainsi, hormis le biais lié au mode d'application du baume par le propriétaire, les précautions mises en œuvre dans la réalisation pratique de l'étude et le nombre d'échantillons considérés permettent de présenter des résultats significatifs et fiables.

## 2. Etude contre placebo : différences d'efficacité et preuves

Cette étude compare l'effet de deux produits sur des populations de chiens différentes. L'individualité étant présente dans chaque population, la comparaison de la différence d'efficacité entre les deux produits est exploitable de façon fiable et significative comme le montre les analyses statistiques réalisées dans la deuxième partie.

Cependant, au cours de l'étude, un cas particulier a montré des résultats spectaculaires : le cas 13, recevant le placebo, a vu l'aspect de sa truffe s'aggraver de façon importante, au point que la propriétaire pensait arrêter l'essai clinique. L'étude ayant été finalement suivie jusqu'au bout, la propriétaire a appliqué le baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> dès le lendemain de l'arrêt du traitement expérimental. Après cinq jours d'application du baume, la truffe de son chien, qui avait un score total de 7 à J60 (*figure 26 (a) et annexe 5 : tableau des données brutes*), est devenue totalement lisse, souple, luisante et noire (score total estimé à 1, *figure 26 (b)*). La propriétaire a ensuite arrêté l'application du baume et l'hyperkératose est réapparue au bout de 9 jours.



**Figure 26 : Photo de la truffe du chien n°13 à J60 présentant un score total de 7 (a) et 5 jours après l'application du baume Dermoscent BIO BALM<sup>®</sup> post-étude (b)**

Comme pour ce cas particulier, une variante intéressante de cette étude aurait été de mettre en place le traitement avec le baume Dermoscent BIO BALM® après les 2 mois sous placebo. En revanche, le placebo apportant néanmoins une hydratation, celle-ci pourrait biaiser l'efficacité du baume en « préparant le terrain ». Pour éviter cela, le protocole pourrait envisager un mois de « repos » de la truffe pendant lequel aucun traitement ou soin ne lui serait apporté, avant de commencer l'application du baume Dermoscent BIO BALM®.

De la même façon, la rémanence des produits pourrait être estimée et comparée en évaluant à deux ou trois reprises, tous les 7 jours, la truffe après la fin des deux mois d'essai clinique.

Par ailleurs, les deux produits étant appliqués sur le même chien, la variabilité entre les individus ne rentrerait plus en compte.

### **III. MODES DE VIE ET EFFETS INDESIRABLES**

#### **1. Influence du mode de vie du chien**

Parmi les 47 participants, 25 chiens vivent dans le sud-ouest de la France et les 22 autres vivent dans l'Est. Aucune différence significative dans les résultats n'a été mise en évidence (en moyenne 32,6% et 34,8% d'amélioration respectivement). Le panel des différents milieux et modes de vie n'étant pas assez large et insuffisamment représentatif (93,6% de chiens de compagnie vivent à l'intérieur et ont un accès régulier à l'extérieur contre un seul chien de chasse), une influence de la façon de vivre de l'animal et de ses activités n'a pas pu être corrélée à une quelconque prédisposition à l'hyperkératose ni à une différence de réponse au traitement.

#### **2. Des effets indésirables ?**

Trois chiens sur les 26 traités avec le baume Dermoscent BIO BALM® (cas 10, 28 et 46) ont présenté des effets indésirables. Il s'agit de plaques érythémateuses et dépilées apparues sur la peau du chanfrein autour de la truffe (*figure 27*).



**Figure 27 : Truffes de 3 chiens (cas 10, 28 et 46 respectivement) présentant des effets indésirables à l'application de baume Dermoscent BIO BALM®**

Pour le cas 10, le chien vivait dans un enclos à l'extérieur et l'essai clinique a été réalisé en hiver 2012. L'application malencontreuse du baume sur la peau du chanfrein, peau fine et déjà quelque peu dépilée au départ chez ce chien, a pu occasionner une réaction de sensibilité accentuée par le froid et l'exposition au soleil. De la même façon chez le Golden retriever (cas 28) qui a reçu le traitement de Janvier à Mars 2014, la peau déjà dépilée au départ est devenue érythémateuse.

En ce qui concerne le chien 46, la chaleur du climat au moment de l'étude (avril à juin 2014) a rendu le baume complètement liquide. L'application de ce dernier devenant difficile, le propriétaire étalait le produit sur la truffe, ne pouvant cependant épargner la peau tout autour.

Cette sensibilité cutanée représente 7,7% de la population testée et peut, de ce fait, être imputée à une éventuelle allergie individuelle à l'un des composants du baume ou à l'interaction du baume (corps gras contenant une huile essentielle) avec les paramètres climatiques.

Ces effets indésirables peuvent être évités en conseillant à l'utilisateur de n'appliquer, si possible, le baume que sur la partie charnue de la truffe en évitant la peau velue du chanfrein tout autour et ce, de préférence le soir quand le soleil est couché.

Par ailleurs, lorsque la température ambiante est supérieure à 25°C, il est préférable de conserver le pot dans un endroit frais (entre 15°C et 25°C) pour qu'il ne se liquéfie pas, en évitant pour autant le réfrigérateur qui pourrait à l'inverse rendre le baume trop dur et donc difficile à appliquer également.

D'autre part, un cas évoqué précédemment a présenté une gêne jugée insupportable par les propriétaires après l'application du produit : éternuements répétés, agitation de la tête, grattage de la truffe sur le sol. Il se peut que l'animal ne supporte pas d'avoir la truffe recouverte d'un corps gras, surtout si malencontreusement, du baume est venu obstruer les narines lors de l'application.

De plus, quelques propriétaires ont rapporté que leur chien « n'appréciait pas » l'odeur du baume et était réticent à l'application. Cela peut s'expliquer par le fait que l'odeur de l'HE de *Melaleuca cajuputii* peut être trop forte pour l'odorat fin de certains chiens. Toutefois, même inhalé, le produit



reste inoffensif et il ne s'agit souvent que d'une question d'habitation. L'application de ce baume par cure et non quotidiennement pendant des mois peut faciliter cette habitation olfactive.

Ainsi, les effets indésirables rencontrés dans cette étude sont souvent liés à une mauvaise conservation du produit ou à une sensibilité individuelle, sensorielle ou cutanée, qui ne met en aucun cas l'animal en danger.

#### **IV. PRISE EN CHARGE COMPAREE DE L'HYPERKERATOSE NASALE**

Comme évoqué dans la première partie au II.2.b., les différents traitements de l'hyperkératose nasale non infectée chez le chien reposent en première intention sur des produits topiques, hydratants et émollients, à appliquer généralement à vie, et dans les cas les plus sévères, sur des produits systémiques agissant sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes de l'organisme.

L'efficacité individuelle de ces produits a été évaluée et comparée principalement dans deux études [45, 46]. Il apparaît que sur les 39 chiens concernés par ces études, 8 ont montré une amélioration des lésions après application de propylène glycol, 5 après application topique de vitamine E et 3 avec l'utilisation de vaseline. Dans des cas plus sévères, seule l'administration de prednisolone à forte dose par voie orale a montré une efficacité sur 2 chiens [46]. Les autres chiens de ces études n'ont pas répondu aux autres traitements proposés par voie orale (céfalexine, zinc, acides gras essentiels...) [45, 46].

Dans la littérature, l'action combinée de différents produits n'a pas été évaluée par une recherche expérimentale. Cependant, de nombreux auteurs [47, 48, 50, 51, 52] recommandent l'association de l'acide salicylique avec l'urée dans le traitement de l'affection. La trétinoïne en gel est également conseillée en traitement topique dans les cas sévères [47, 48, 50, 51, 52].

L'étude présentée a démontré l'intérêt d'une formulation combinant plusieurs principes actifs naturels sur l'hyperkératose avec une réponse notable au traitement sur plus de 40% des chiens traités (cf. supra). Par ailleurs, l'association de plusieurs principes actifs en un seul produit topique facilite la réalisation du traitement pour le propriétaire qui n'a qu'un seul produit à appliquer.

Le retrait manuel de l'excès de kératine reste pour autant un atout majeur dans la réussite du traitement topique.

Quel que soit le traitement choisi, l'hyperkératose de la truffe, quand elle n'est pas consécutive à une maladie systémique, se soigne tout au long de la vie de l'animal par des cures plus ou moins espacées selon le traitement.



## CONCLUSION

L'hyperkératose nasale est une affection courante chez le chien, ne constituant souvent qu'un problème esthétique pour les propriétaires et dont les options thérapeutiques étaient à ce jour pauvres et souvent décevantes. La réalisation de cette étude en double-aveugle et contre placebo a permis d'attester de l'efficacité du baume Dermoscent BIO BALM® en tant que réparateur cutané sur ces lésions d'hyperkératose de la truffe du chien. Son application quotidienne permet d'améliorer la souplesse de la truffe et de réduire l'épaisseur de la couche cornée excédentaire. L'action topique du baume permet à lui-seul d'améliorer la truffe de façon satisfaisante sur environ 67% des chiens et cette présentation offre une facilité d'utilisation jugée très satisfaisante chez plus de 60 % des utilisateurs. L'innocuité du produit grâce à sa formulation à base de principes actifs 100% naturels permet d'envisager un traitement à long terme, voire à vie, en une ou deux applications par jour selon les besoins et plutôt sous forme de cures dont la durée dépend de la réponse individuelle au traitement. Cette individualité face à la réponse au traitement pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire sur plusieurs mois voire années et une même population de chiens pour appréhender le mode d'utilisation optimal du baume Dermoscent BIO BALM® en fonction du degré de l'hyperkératose et du milieu de vie de l'animal.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, *Marie-Christine CADIERGUES*, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *CATARINO Mathilde* intitulée « *Intérêt de l'application d'un réparateur cutané Dermoscent® Bio Blom chez des chiens présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe : Etude clinique* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 4 novembre 2014  
Docteur Marie-Christine CADIERGUES  
Enseignant chercheur  
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

  
Dr. MC. CADIERGUES  
Dermatologie - E.N.V.T.  
23, rue des Capelles  
31006 Toulouse cedex 3

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


Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Gérard CAMPISTRON



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Professeur Bertrand MONTHUBERT  
Par délégation, la Vice-Présidente du CEVU  
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT


Mlle CATARINO Mathilde  
a été admise(e) sur concours en : 2009  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2013  
a validé son année d'approfondissement le : 12/05/2014 4405  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARONE, R. : *Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie I*. Edition Vigot, Paris, 1984
2. BARONE, R.: *Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie I*. Edition Vigot, Paris, 1997
3. EVANS E., DE LAHUNTA A.: *Miller's anatomy of the dog*. 4th edition, Elsevier p. 338-344, 2013
4. ANDERSON W.D., ANDERSON B.G.: *Atlas of canine anatomy*. Third edition, Philadelphia, Baltimore: Lea&Febiger, p. 210-219, 1994
5. MULLER, G-H., KIRK, W. : *Dermatologie des petits animaux*. Edition Vigot, Paris, 1975
6. MENTEK M. : *Les kératomdermies naso-plantaire du chien*, thèse vétérinaire, Toulouse, 20
7. OLIVRY, T. ; MULLER, R-S. ; WALDER, E-J. ; ATLEE, B-A. : *Anatomie et physiologie microscopiques de la peau*, Encyclopédie vétérinaire, Editions scientifiques et médicales, Elsevier, Paris, 1993
8. SCOTT, D-W. ; MILLER, W-H. ; GRIFFIN, C-E., *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th Edition of Saunders Company, Philadelphia, 2001
9. GILLES A., *L'hyperkératose parakératosique de la truffe du Labrador*, Thèse vétérinaire, Lyon, 2005
10. STEVENS A, LOWE J.: *Histology*, Gower Medical Publishing, London, 1992
11. LEVY F., *Les génodermatoses de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et des annexes folliculaires du chien*, thèse vétérinaire, Lyon, 2005
12. KIERSZENBAUM A.L : *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*, Mosby, 2002
13. LODISH H., BERK A., MATSUDAIRA P., DARNELL J., KAISER C.A, ZIPURSKY S.L., KRIEGER M., SCOTT M.P. : *Biologie moléculaire de la cellule, 5<sup>ème</sup> édition*, Edition Le Boeck, Bruxelles, 2005
14. BIRCHMEIER W., *Epithelial Morphogenesis in Development and Disease, p. 293-298: Elaine Fuchs, Beauty is skin deep: biology and genetics of the epidermal keratins*, Harwood academic publishers, 2005
15. AYMERIC E. : *Les affections non tumorales de la truffe chez le chien*, thèse vétérinaire, Lyon 2004
16. ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K. and WATSON J.D: *Molecular biology of the cell*, 4ème edition of New York: Garland Science, 2002
17. CRICKX et al. : *Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes*, Ann Dermatol Venereol, 2005
18. Pr. SAINT-ANDRE J.P., *Cours d'Histologie : L'épiderme et la jonction dermo-épidermique*, faculté de Médecine, université de Nantes, 2012
19. TOULZA E. : *Expression génétique au cours de la différenciation de l'épiderme humain*, thèse de doctorat spécialité biologie cellulaire et moléculaire, université Toulouse III, 2006

20. GAZEILLES L. : *Analyse fonctionnelle des différentes isoformes codées par le gène Dermokine*, thèse de doctorat spécialité Gènes, cellules et développement, Université de Toulouse III-Paul Sabatier, 2010
21. BLANPAIN C., FUCHS E.: *Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin*, NIH Public Access Author Manuscript, Nat Rev Mol Cell Biol., 2009
22. PIN D. : *Cornéogenèse chez l'animal : couche cornée et lipides*, congrès GEDAC, Dermatologie raciale, cornéogenèse et ses troubles, p. 121-124, AFVAC, 2013
23. GUAGUERE E., MULLER A., ANDRE C., PLASSAIS J., DEGORCE-RUBIALES F. : *Actualités sur les kératodermies nasales et plantaires chez le chien*, congrès GEDAC, Dermatologie raciale, cornéogenèse et ses troubles, p. 181-186, AFVAC, 2013
24. ALHAIDARI Z. : *Traitements des troubles de la cornéogenèse chez l'animal*, congrès GEDAC, Dermatologie raciale, cornéogenèse et ses troubles, p. 141-144, AFVAC, 2013
25. FRANCHOMME P., JOLLOIS R., PENOEL D. : *L'aromathérapie exactement, encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles*. Edition Roger Jollois, 2001
26. ZHIRI A., BAUDOUX D., BREDA M.L. : *Aromathérapie scientifique : huiles essentielles chémotypées*. Edition Inspi Development, p.23, 2009
27. BOWLES E.J.: *The A to Z of essential oils – What they are, where they come from, how they work*. Edition New Burlington Books, p.110-111, London, 2003
28. PIERRE M. : *Les plantes du bien-être*. Edition du Chêne p.291, Paris, 2014
29. KIM J.H., LIU K.H., YOON Y., SORNNUWAT Y. and Al.: *Essential Leaf Oils from Melaleuca cajuputi*. Traditional Medicine and Nutraceuticals, Vol 6, editions, U.R. Palaniswamy, 2005
30. *Etude détaillée de familles de composés organiques*. Cours de 2ème année, Ecole lyonnaise des plantes médicinales et des savoirs naturels, 2010
31. THANABORIPATL D., SUVATHI Y., SRILOHASIN P. and Al.: *Inhibitory effect of essential oils on the growth of Aspergillus flavu*. KMITL Sci. Tech. J., vol 7, No 1, Thailand, 2007
32. BAKAR A.A., SULAIMAN S., OMAR B. and MAT ALI R.: *Evaluation of Melaleuca cajuputi (Family: Myrtaceae) Essential Oil in Aerosol Spray Cans against Dengue Vectors in Low Cost Housing Flat*. Journal of Arthropod Borne Diseases, p.28-35, 2012
33. EBADOLLAHI A.: *Essential oils isolated from Myrtaceae family as natural insecticide*. Young Researchers Club, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Iran, 2010
34. KO KO H., JUNTARAJUMNONG W. and CHANDRAPATYA A.: *Repellency, Fumigant and Contact Toxicities of Melaleuca cajuputi Powell against Sitophilus zeamais Motschulsky and Tribolium castaneum*. Thai Journal of Agricultural Science, p. 27-33, 2009
35. RUSSELL M.: *Toxicology of Tea Tree oil. Tea Tree: The genus Melaleuca*. Medicinal and aromatic plants – Industrial Profil, Vol 9, p. 191-201, 1999
36. MOREL J.M. : *Traité pratique de phytothérapie*. Edition Grancher, Paris, 2008
37. BAUDET C. : *En forme grâce aux huiles végétales*. Edition Terre vivante, 2014

38. BRUNETON J. : *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4<sup>ème</sup> édition, Lavoisier, Paris, 2009
39. IRWIN I. et Al.: *Allantoin and aluminium derivatives in dermatological applications*. Drug and cosmetic industry, 1959
40. HENNING T.: *Evaluation of the efficacy of allantoin*. Euro Cosmetics, p. 20-22, 2001
41. MACALISTER C.J.: *Narrative of an investigation concerning an ancient medical remedy and its modern utilities, the Symphytum Officinale and its contained Allantoin*, 1936
42. MECCA S.B.: *Allantoin in cosmetics*. Drug and cosmetic industry, p. 768-872, 1955
43. POSNER A.M.: *Allantoin its properties and uses*. Cosmetic Science, p. 58-61, 1958
44. COMMITTEE FOR VETERINARIAN MEDICINAL PRODUCTS: *Allantoin, summary report*. The European Agency for the evaluation of medicinal products, Veterinary medicines and inspections, London, 2001
45. PAGE N., PARADIS M., LAPOINTE J.M.: *Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers*. Vet Dermatology, volume 14, pp 103-110, 2003
46. PETERS J., SCOTT D.W., ERB H.N.: *Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers: 11 new cases and a retrospective study on the presence of accumulations of serum ('serum lakes') in the epidermis of parakeratotic dermatoses and inflamed nasal plana of dogs*. Vet Dermatology, volume 14, pp 197-203, 2003
47. ROSENKRANTZ W.: *Localized keratinization syndromes*. Proceedings, San Diego, Octobre 2008
48. ROSYCHUK R.: *Diseases of the Canine Nasal Planum - What's New?* Canine and feline dermatology, lecture notes, Colorado State university, april 2005
49. MORIELLO K.: *Pododermatitis*. NAVC clinician's brief, June 2008
50. PATERSON S.: *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat*, second edition. Blackwell Publishing, United kingdom, 2008
51. MCKEEVER DERMATOLOGY CLINICS: Nasal and digital hyperkeratosis. [www.mckeevertetderm.com/media/a64feeb0eefd8b52ffff80ddfffd502.pdf](http://www.mckeevertetderm.com/media/a64feeb0eefd8b52ffff80ddfffd502.pdf)
52. MARY: *Hyperkeratosis – Pictures, symptoms, causes, treatment*. [bybyedoctor.com/hyperkeratosis](http://bybyedoctor.com/hyperkeratosis)

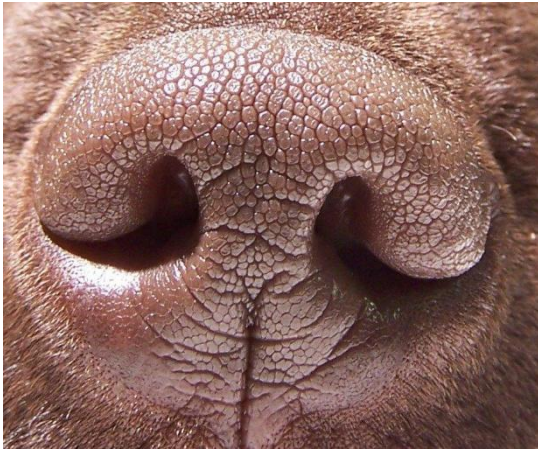




# ANNEXES



**Annexe 1 : Photos de référence dans le scoring de la lichénification**



Lichénification 0



Lichénification 1



Lichénification 2



Lichénification 3



Lichénification 4

**Annexe 2 : Fiche de consentement du propriétaire**

**CONSETEMENT DU PROPRIETAIRE**

Je donne mon accord pour que mon chien ..... participe à cette étude. J'ai lu et compris les informations figurant sur la note d'information. J'ai eu l'opportunité des questions et je suis satisfait(e) des réponses obtenues.

Je suis libre de retirer mon chien de l'étude à n'importe quel moment et cela n'affectera pas la qualité des soins qui pourraient lui être apportés.

**MERCI DE COMPLETER (EN LETTRES MAJUSCULES) :**

Nom du propriétaire : .....

Nom de l'animal : .....

Signature du propriétaire : .....

Date : .....

*Deux copies du consentement doivent être remplies et signées. Une est gardée par le propriétaire et l'autre reste à disposition des investigateurs qui la conserveront pendant une durée minimale de 5 ans.*

### Annexe 3 : Fiche clinique d'admission d'un participant

#### FICHE CLINIQUE D'ADMISSION

Date : Lieu :

**ANIMAL** N° :

Nom : Age :

Race : Sexe :

#### **PROPRIETAIRE**

Nom, prénom :

Adresse :

Téléphone :

#### **EXAMEN CLINIQUE GENERAL ET DERMATOLOGIQUE**

Anamnèse (traitements antérieurs, lésions dermatologiques...) :

Aspect de la peau et des muqueuses (plaies, rougeurs...) :

Ancienneté :

Aspect du pelage (cicatrice, dépilation...) :

Ancienneté :

Examen clinique général :

Autres remarques :

#### **EXAMEN DE LA TRUFFE**

##### **SCORES CLINIQUES A J0**

Lichénification (0-4) :

Sécheresse (0-1) :

**TOTAL :**

Extension des lésions (0-4) :

## Annexe 4 : Fiche clinique de suivi

### FICHE CLINIQUE DE SUIVI

ANIMAL :	n°		
PROPRIETAIRE :			
DATE :	J30	J60	J90

#### Evaluation par le propriétaire

Satisfaction d'utilisation du produit :

- Pas du tout satisfait
- Peu satisfait
- Moyennement satisfait
- Très satisfait

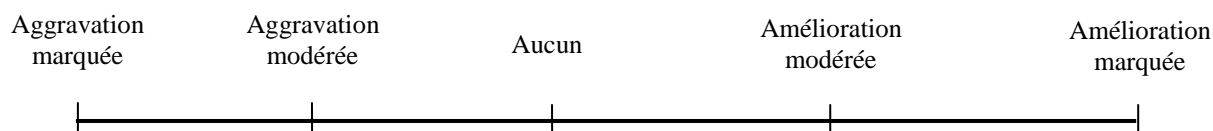
Note sur 10 :

Satisfaction de l'évolution visuelle :

- Pas du tout satisfait
- Peu satisfait
- Moyennement satisfait
- Très satisfait

Note sur 10 :

Sur cette échelle, estimez le **changement de l'aspect** de la truffe par une barre :



#### Evaluation par l'investigateur

Examen clinique général et dermatologique :

Événements médicaux marquants survenus dans le mois précédent :

Remarque :

#### **Examen de la truffe :**

- ✓ Lichénification (0-4) :
- ✓ Sécheresse (0-1) :
- ✓ Extension des lésions (0-4) :

**Score clinique total :**

**Annexe 5 : Tableau de signalement des chiens participant à l'essai clinique**

<b>Animal</b>	<b>Race</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Mode de vie</b>	<b>Produit</b>
1	Boston terrier	10	M	Maison avec jardin avec 5 autres chiens	<b>BB</b>
2	Bouledogue anglais	2	F	Maison avec jardin avec 5 autres chiens	<b>BB</b>
3	Bouledogue anglais	1,5	F	Maison avec jardin avec 5 autres chiens	<b>P</b>
4	Bouledogue français	2,5	M	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>BB</b>
5	Bouledogue français	1	F	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>P</b>
6	Boxer	2	M	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>P</b>
7	Boxer	10	F	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>P</b>
8	Croisé beauceron	1,5	M	Maison avec jardin avec 2 autres chiens et un chat	<b>BB</b>
9	Cocker anglais	8	F	En élevage familial : enclos extérieur bétonné de 3 chiens et accès ponctuel au jardin	<b>P</b>
10	American Staffordshire terrier	12	M	En enclos extérieur avec un autre chien	<b>BB</b>
11	Setter anglais	2	M	Chien de chasse, en maison avec jardin sans autres animaux	<b>BB</b>
12	Bouledogue français	9	M	Maison avec jardin sans autres animaux	<b>P</b>
13	Bouledogue français	5	F	En appartement avec sorties régulières en contact avec d'autres chiens	<b>P</b>
14	Bouledogue français	2	F	En appartement sans autres animaux, sorties et balades en forêt	<b>BB</b>
15	Boxer	5	M	Dans le garage avec accès au jardin en compagnie d'un autre chien	<b>BB</b>
16	Bouledogue français	1	F	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>BB</b>
17	Bouledogue français	4	M	Maison avec jardin sans autres animaux	<b>P</b>
18	Bouledogue français	4	M	En appartement sans autres animaux, sorties et balades en forêt	<b>BB</b>
19	Bouledogue anglais	3,5	F	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 6 autres chiens	<b>P</b>
20	Bouledogue anglais	11	M	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 6 autres chiens	<b>P</b>
21	Bouledogue français	1	M	Maison avec jardin avec un autre chien	<b>P</b>
22	Bouledogue anglais	4	F	Maison avec jardin avec 2 autres chiens	<b>P</b>
23	Bouledogue anglais	2	F	Maison avec jardin avec 2 autres chiens	<b>BB</b>
24	Bouledogue anglais	7	M	Maison avec jardin avec 2 autres chiens	<b>P</b>
25	Bouledogue français	10	M	En appartement sans autres animaux	<b>P</b>

Sud- Ouest de la France  
(région Midi-Pyrénées)

Animal	Race	Age (ans)	Sexe	Mode de vie		Produit
27	Bouledogue français	1,5	F	En appartement avec sorties régulières en contact avec d'autres chiens	Est de la France (région Rhône Alpes)	BB
28	Golden Retriever	9,5	F	Maison avec jardin avec un autre chien		BB
29	Bouledogue français	6	M	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		P
30	Bouledogue français	3	F	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		BB
31	Bouledogue français	6	F	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		BB
32	Bouledogue français	0,6	F	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		BB
33	Springer Spaniel anglais	6	M	En appartement avec sorties régulières en contact avec d'autres chiens		BB
34	Carlin	6	M	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 2 autres chiens		P
35	Carlin	5	F	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 2 autres chiens		P
36	Carlin	4	M	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 2 autres chiens		BB
37	Bouledogue français	2,5	F	En appartement avec sorties régulières en contact avec d'autres chiens		P
38	Bouledogue français	5	F	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		BB
39	Bouledogue français	3,5	M	Maison avec jardin sans autres animaux		P
40	Bouledogue français	1	M	A la ferme (élevage de bovins) avec 2 autres chiens		BB
41	Bouledogue français	4	F	A la ferme (élevage de bovins) avec 2 autres chiens		BB
42	Bouledogue français	3	F	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 10 autres chiens		BB
43	Boston terrier	1	F	En élevage familial : dans la maison avec jardin et 8 autres chiens		BB
44	Bouledogue français	4	M	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		P
45	Bouledogue français	4	M	Maison avec jardin avec 3 autres chiens		BB
46	Bouledogue français	2,5	M	En appartement sans autres animaux		BB
47	Bouledogue français	5	M	En appartement sans autres animaux	P	
48	Bouledogue français	0,5	F	En appartement sans autres animaux	BB	

M : mâle, F : femelle, BB : Bio Balm, P : placebo



**Annexe 6 : Tableaux des données brutes**

N°	J0					J30					J60				
	L	E	S	Spl	Score total	L	E	S	Spl	Score total	L	E	S	Spl	Score total
1	3	3	1	2	9	1,5	3	1	2	7,5	2	3	0	2	7,5
2	1,5	3	1	2	7,5	1	3	1	2	7,5	1	3	1	1	6
3	3,5	4	1	2	10,5	3,25	4	1	2	10,25	2,5	4	1	1	8,5
4	1,5	2	1	2	6,5	1,75	2	1	1	5,75	1,5	2	0	0	3,5
5	1,5	2	1	2	6,5	1,75	2	1	2	6,75	2,5	2	1	2	7,5
6	1,5	1	0	1	3,5	1	1	0	1	3	1	1	0	0	2
7	1	1	0	1	3	1	1	0	1	3	1	1	0	0	2
8	1	1	0	1	3	1	2	0	0	3	1	2	0	0	3
9	2	2	0	1	5	1	2	0	0	3	1	2	0	0	3
10	1	2	0	1	4	1	2	0	0	3	0,5	2	0	0	2,5
11	3	4	1	2	10	2,5	4	1	2	9,5	2	4	1	1	8
12	2	2	1	1	6	2,5	2,5	0	1	6	3	3	1	1	8
13	2,75	3	1	2	8,75	2,75	3	1	2	8,75	3	3	1	2	9
14	3	3	0	2	8	1	2	0	0	3	1,25	2	0	0	3,25
15	3	3	1	2	9	1,75	3	1	1	6,75	0	0	0	0	0
16	3	3	1	2	9	2	2	0,5	1	5,5					
17	3	2,5	1	2	8,5	3	3	0	2	8	2,5	3	1	1	7,5
18	3	3	1	2	9	2,5	3	1	1	7,5	2,5	3,5	1	0	7
19	3	3	1	2	9	2	2,5	0	2	6,5	2	2	0	2	6
20	3	2,5	1	2	8,5	3	2,5	0	1	6,5	2,5	2,5	1	0	6
21	3	2	0	1	6										
22	2	2	1	1	6	1	1	0	1	3					
23	3	3	1	2	9	3	2	1	1	7					
24	3,5	3	0	2	8,5	3	3	0	1	7					
25	2	1	1	1	5	1	1	0	0	2	1	1	0	0	2

N°	J0					J30					J60				
	L	E	S	Spl	Score total	L	E	S	Spl	Score total	L	E	S	Spl	Score total
27	2,5	2	0	1	5,5	1	1	0	1	3	0,5	1	0	0	1,5
28	1,5	2	0	1	4,5	2	2	1	1	6	2,25	2	0	1	5,25
29	3	2,5	1	2	8,5	2,25	2,5	1	1	6,75	2	2,5	1	1	6,5
30	3	3,75	1	2	9,75	2	3	1	1	7	2,5	2	0	1	5,5
31	2	3	0	1	6	2	2,5	0	1	5,5	1,5	2	0	0	3,5
32	2,75	3	1	2	8,75	2	3	1	1	7	2	3	0	1	6
33	1	2,5	0	1	4,5	1	2	1	1	5	1	1,5	0	1	3,5
34	3	2	0	2	7										
35	2,5	2	0	2	6,5										
36	2	2,5	0	1	5,5										
37	2,5	2,75	1	2	8,25	3	3	1	2	9	2	3	1	2	8
38	2	2,5	1	1	6,5	1,5	2,25	1	0	4,5	1,5	2	0	0	3,5
39	2,5	2	0	1	5,5	2,25	2	1	0	5,25	2	2	1	1	6
40	3,5	2,75	1	2	9,25	2	2,5	0	0	4,5	1,5	2,25	0	0	3,75
41	3	3	1	2	9	2,5	3	1	1	7,5	2,5	3	1	1	7,5
42	3,25	2,75	1	2	9	2,5	2,75	0	1	6,25	2,5	2,75	1	1	7,25
43	1,75	1,5	1	1	5,25	1,25	1,5	0	0	2,75	1,5	1,5	0	0	3
44	2	1,25	0	1	4,25	2	1	0	1	4	1,75	1	0	1	3,75
45	2	1	0	1	4	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0	0	1
46	3	3,5	1	2	9,5	1,75	3	1	1	6,75	3	3,5	0	0	6,5
47	2	2	0	1	5	2,25	2,5	0	1	5,75	2,5	2,5	0	0	5
48	1,25	1	0	1	3,25	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0

**L : lichénification**

**E : extension**

**S : sècheresse**

**Spl : souplesse**

## **Intérêt de l'application d'un réparateur cutané dermoscent® bio balm sur des chiens présentant un défaut de cornéogenèse de la truffe : étude clinique**

Résumé :

Un défaut de cornéogenèse est très fréquent au niveau de la truffe chez le chien que l'on qualifie d'hyperkératose. Elle constitue une affection bénigne tant que la truffe n'est pas infectée. Le contrôle de la lésion et la prévention des infections passent par des soins topiques utilisant des produits dont l'efficacité est peu démontrée. Un mélange d'huile végétale et d'huile essentielle sous forme de baume (Dermoscent® BIO BALM, LDCA Castres, France) a été testé et comparé à un placebo chez des chiens en bonne santé présentant une hyperkératose nasale non infectée. 47 chiens ont été inclus dans l'étude, répartis en deux populations. Quel que soit le produit attribué, les propriétaires ont appliqué le topique une fois par jour pendant deux mois. Les truffes des chiens ont été évaluées à J0 puis à J30 et J60. Les critères suivants ont été évalués sur chaque chien et à chaque visite : lichénification (score 0 à 4), extension de la lésion (score de 0 à 4), sécheresse (0 ou 1) et souplesse (score de 0 à 2). Les critères ont été additionnés en un score total. Des pourcentages de réduction du score total ont été calculés. La réponse aux traitements est significativement différente ( $P=0,0016$ ). Les chiens de la population testant le baume montrent un score total réduit de façon plus importante à J60 (-36,8%) par rapport aux chiens de la population placebo (-14%). Des effets indésirables sans gravité liés à une réaction allergique locale individuelle peuvent être observés. Dermoscent® BIO BALM a ainsi prouvé sa sécurité d'emploi et son efficacité dans la prise en charge de l'hyperkératose de la truffe non infectée chez le chien. Une utilisation sous forme de cures dont la durée et la fréquence sont à adapter à la réponse de chaque animal peut être suggérée.

Mots clés : chien – dermatologie – hyperkératose – truffe – topique

### **Interest of the application of a natural skin repair Dermoscent BIO BALM® on dogs with nasal hyperkeratosis: clinical study**

Summary:

Failure to corneogenesis is very common at the truffe dogs that hyperkeratosis is termed. It is a benign condition as long as the truffe is not infected. Controls of the lesion and infection prevention go through topical treatments using products whose effectiveness is not proven. A mixture of vegetable oil and essential oil in the form of balm (Dermoscent® BIO BALM, DAC Castres, France) was tested and compared to a placebo in healthy dogs with uninfected nasal hyperkeratosis. 47 dogs were included in the study, divided into two populations. Regardless of the product allocated, owners have applied the topic once a day for two months. Truffles dogs were evaluated on day 0 and on day 30 and day 60. The following criteria were evaluated on each dog and each visit: lichenification (score 0-4), extension of the lesion (score of 0-4), drought (0 or 1) and flexibility (score of 0-2). The criteria were added into a total score. Reduction percentages of the total score were calculated. The answer to both treatments was significantly different ( $P = 0.0016$ ). Dogs population testing balm show a total score reduced more importantly at D60 (-36.8%) compared to the placebo dogs population (-14%). Minor side effects associated with individual local allergic reaction can be observed. Dermoscent®BIO BALM has proven its safety and efficacy in the management of uninfected nasal hyperkeratosis of the dog. A use as cures whose duration and frequency are to be adapted to the response of each animal can be suggested.

Key words: dog – dermatology – hyperkeratosis – truffe - topic