

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



**MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
MAGISTER EN SCIENCES VETERINAIRES**

Option : Chirurgie des petits animaux

**THEME : Effet de différents traitements sur les mécanismes de cicatrisation
des plaies cutanées chez le lapin**

PRESENTEE PAR : M^{elle} MAHMOUD Dounya

JURY :

Pr Benallou Bouabdellah

Président

Université de Tiaret

Dr Abdelhadi Si Ameur

Encadreur

Université de Tiaret

Dr Khiati Baghdad

Co-Encadreur

Université de Tiaret

Dr Boucif Ahmed

Examineur

Université de Tiaret

Dr Ghazi Kheira

Examineur

Université de Tiaret

ANNEE 2014-2015

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes chers parents, qui m'ont permis de réaliser tous mes projets. Sans vous je n'y serais jamais arrivé, et qu'ALLAH, le tout puissant, leur accorde sa miséricorde et les garde pour moi.

*A mes chers frères : Abdennacer, Aboubakr et Saâd, et à mon
cher neveu Abderraouf*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et
qu'ALLAH, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

A toutes mes amies surtout les plus chères : Adjila et Fouzia.

Remerciements

J'adresse mes vifs remerciements à

Monsieur le Professeur Benallou Bouabdellah pour avoir accepté de présider mon jury de soutenance.

Monsieur Boucif Ahmed Maître de conférences à l'ISV de Tiaret pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Madame Ghazi Kheira Maître de conférences à l'ISV de Tiaret pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mr ABDELHADI Si Ameur, Maître de conférences et Directeur adjoint, chargé de la post-graduation à l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret d'avoir accepté de m'encadrer, pour son aide, pour ses conseils, pour sa gentillesse, et surtout pour son soutien morale.

Mr KHIATI Baghdad, Maître de la chirurgie vétérinaire à l'Institut des Sciences vétérinaires de Tiaret, pour m'avoir proposé ce sujet de mémoire, pour l'aide qu'il m'a apporté. Je le remercie aussi pour avoir mis tous les moyens à ma disposition.

Mr AHMED Moussa, Maître de Conférences à l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret, pour son aide et ses conseils.

Omer et Yacine, étudiants de graduation à l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret, pour leurs aides.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, de plus ou de moins à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Dédicace	I
Remerciements	II
Sommaire	III
Liste des tableaux	X
Liste des figures	XI
Liste des abréviations	XII
Résumé en trois langues :	
Français	XIV
Anglais	XV
Arabe	XVI
Introduction	1
Etude bibliographique	4
Partie I: La peau des lapins	5
1. Généralités	5
2. Présentation de l'espèce	5
3. Particularités anatomiques du tégument des lapins	5
4. Structure de la peau	6
4.1. L'épiderme	6
4.1.1. La couche basale (stratum germinatum)	7
4.1.2. La couche épineuse (stratum spinosum)	7
4.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum)	7
4.1.4. La couche claire (stratum lucidum)	8
4.1.5. La couche cornée (stratum corneum)	8
4.2. Le derme	9
4.3. L'hypoderme	9
4.4. La membrane basale	9
5. Les annexes de la peau	9
5.1. Les glandes cutanées	9
5.1.1. Les glandes sébacées	9
5.1.2. Les glandes sudoripares	10
5.1.3. Marquage du territoire	10
5.2. Les poils	11
5.2.1. Fonctions des poils	11

5.2.2. Le follicule pileux	11
5.2.3. Les différents types de poils	12
5.2.4. Déroulement des mues	13
6. Vascularisation	13
6.1. La vascularisation segmentaire	14
6.2. La vascularisation perforante	14
6.3. La vascularisation cutanée dermo-épidermique	15
7. Les vaisseaux lymphatiques	15
8. Innervations	15
8.1. Les nerfs afférents	15
8.2. Les nerfs efférents	16
9. Flore bactérienne cutanée	16
10. Physiologie de la peau	17
11. Fonctions de la peau	17
11.1. Protection	17
11.2. Régulation thermique	18
11.3. Rôle sensoriel	18
11.4. Rôle métabolique	18
11.5. Indicateur de l'état de santé général	18
 Partie II : Les plaies cutanées : Définition et classification	 19
A. Définition et signes cliniques	19
1. Définition	19
2. Signes cliniques	19
B. Classification des plaies cutanées	19
1. En fonction de leur origine	20
2. En fonction de leur nature lésionnelle.....	20
2.1. Les coupures	20
2.2. Les abrasions	20
2.3. Les piqûres	21
2.4. Les avulsions	21
2.5. Les lacérations ou déchirures	21
2.6. Les escarres	21
2.7. Les brûlures	22

2.8. Les gelures	24
3. En fonction des tissus lésés	24
4. En fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques	24
5. En fonction de leur propreté	24
5.1. Plaies propres	24
5.2. Plaies propres contaminées	25
5.3. Plaies contaminées	25
5.4. Plaies sales	25
6. En fonction de leurs caractères bactériologiques	25
6.1. Plaies contaminées : de 0 à 6 heures post-traumatismes	25
6.2. Plaies infectées : de 6 à 12 heures post-traumatismes	26
6.3. Plaies largement infectées : au-delà des 12 heures post-traumatismes	26
7. Evolution histologique	26
 Partie III : La cicatrisation cutanée	 27
A. Définition	27
B. Les processus fondamentaux	27
1. Le processus inflammatoire	27
1.1. La phase vasculaire ou phase de latence	27
1.2. La phase de détersion	29
2. La phase de réparation	31
2.1. Formation du tissu de granulation	31
2.2. Contraction	33
2.3. Epithélialisation	34
3. La phase de maturation	34
C. Les différents modes de cicatrisation	35
1. La cicatrisation par première intention	35
2. La cicatrisation par seconde intention	37
3. Les autres modes de cicatrisation	38
3.1. La cicatrisation sous-crustacée	38
3.2. La cicatrisation par dessiccation	38
3.3. La cicatrisation par première intention retardée	38
3.4. La cicatrisation par troisième intention	38

Partie IV : Evolution pathologique des plaies et facteurs influençant la cicatrisation	40
A. Evolution pathologique de la cicatrisation	40
1. De nature septique	40
1.1. Infection de la plaie	40
1.2. Déhiscence de la plaie	41
2. De nature aseptique	42
2.1. Altérations de nature vasculaire	42
2.1.1. Hémorragies et hématomes	42
2.1.2. Ischémie	42
2.1.3. Œdème	43
2.1.4. Collection liquidienne	43
2.2. Altération de la phase de bourgeonnement	44
2.2.1. Plaie atone	44
2.2.2. Ulcère	45
2.2.3. Granulome inflammatoire	45
2.2.4. Chéloïde	45
2.3. Altération de la phase d'épithélialisation	46
2.3.1. Retard d'épithélialisation	46
2.3.2. Entropion de la plaie	46
2.4. Pathologie de la cicatricielle	46
2.4.1. Perturbations fonctionnelles et esthétiques liées à la contraction	46
2.4.2. Cancérisation de la plaie	47
B. Facteurs influençant la cicatrisation	48
1. Facteurs physiques et chimiques de l'environnement de la plaie	48
1.1. La pression partielle en oxygène	48
1.2. La température	48
1.3. L'humidité	48
1.4. Le pH de surface	49
2. Facteurs endogènes	49
2.1. Carence protéique	49
2.2. Déficit en glucose	50
2.3. Anémie	50
2.4. Urémie	51
2.5. Affections hépatiques	51

2.6. Maladies endocriniennes	51
3. Facteurs exogènes	52
3.1. Vitamines et oligo-éléments	52
3.1.1. La vitamine E	52
3.1.2. La vitamine A	52
3.1.3. La vitamine C	52
3.1.4. Le zinc	53
3.2. Les corticoïdes	53
3.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	54
3.4. La chimiothérapie	54
3.5. La radiothérapie	54
 Partie V : Traitement des plaies cutanées	 55
A. Prise en charge initiale	55
1. Les premiers gestes	55
1.1. Protection de la plaie	55
1.2. Examen clinique général et stabilisation	55
1.3. Anamnèse et commémoratifs	57
2. Préparation de la plaie	57
2.1. Anesthésie, analgésie, antibiothérapie et fluidothérapie	57
2.2. La tonte	64
2.3. Nettoyage et antiseptie de la périphérie	64
3. Le lavage	65
4. Le débridement	66
4.1. Le débridement chirurgical	66
4.2. Le débridement enzymatique	68
4.3. Le débridement mécanique	69
4.4. Le débridement hydrodynamique	69
5. Choix du mode de fermeture	69
B. Les pansements	71
1. Fonction et propriétés des pansements	71
2. Constitution des pansements	72
2.1. La couche de contact	72
2.1.1. Couche de contact adhérente	73

2.1.2. Couche de contact non adhérente	74
2.2. La couche intermédiaire	77
2.3. La couche externe	77
3. Choix du pansement en fonction des caractéristiques de la plaie	78
C. Les adjuvants de la cicatrisation	79
1. Sucre et miel	79
1.1. Propriétés thérapeutiques du miel	80
1.1.1. Action énergétique	80
1.1.2. Action nutritionnelles	81
1.1.3. Action osmotique	81
1.1.4. Acidité	82
1.1.5. Peroxyde d'hydrogène et facteurs « non peroxydes ».....	82
1.1.6. Action antioxydante	83
1.1.7. Action anti-inflammatoire	83
1.1.8. Action immunostimulatrice	83
1.1.9. Action antibactérienne	83
1.1.10. Action cicatrisante	85
1.2. Effets cliniques découlant de ces propriétés	86
2. Maltodextrine	88
3. Aloe vera et acemannan	89
4. Chitosan	89
5. Acides organiques	90
6. Complexe polypeptide-cuivre	90
7. Exemples de produits pharmaceutiques favorisant la cicatrisation	90
8. Les corticoïdes	92
D. Place de l'antibiothérapie dans le traitement des plaies	92
1. Antibiothérapie locale	92
2. Antibiothérapie systémique	93
3. Résistances aux antibiotiques	94
Matériel et méthodes	96
I. Matériel expérimental	97
1. Les patients	97
2. Matériels chirurgicales	98

3. Autre matériels	98
4. Matériels de laboratoire	98
5. Traitements utilisés	98
II. Méthode	100
A. Première partie de l'étude	100
1. Etude de l'activité cicatrisante	100
1.1. Préparation du matériel chirurgical	100
1.2. Protocole anesthésique	100
1.3. Préparation de l'animal	100
1.4. Technique chirurgicale	100
1.5. Les soins post-opératoires	101
1.6. Traitements des plaies	103
B. Deuxième partie de l'étude	105
1. Etude bactériologique	105
1.1. Techniques utilisées	105
1.1.1. Technique de diffusion en milieu solide (méthode des puits)	105
1.1.2. Technique du spectrophotomètre (Pourcentage d'inhibition)	106
Résultats	107
1. Etude de l'activité cicatrisante	108
1.1. Résultats de la première semaine post-opération	108
1.2. Résultats de la deuxième semaine post-opération	111
1.3. Résultats de la troisième semaine post-opération	113
1.4. Résultats au-delà de la troisième semaine post-opération	115
1.5. Analyse statistique des résultats de cicatrisation des plaies	117
1.6. L'aspect macroscopique des plaies	118
2. Résultats de l'étude bactériologique	122
Discussion	123
1. Etude de l'activité cicatrisante	124
2. Etude bactériologique	126
Conclusion	128
Références bibliographiques	131

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Constantes biologiques du lapin	56
Tableau n°2 : Principaux analgésiques utilisés chez le lapin	58
Tableau n°3 : L'anesthésie générale chez le lapin	60
Tableau n°4 : Principaux médicaments utilisés chez le lapin	62
Tableau n°5 : Antibiotiques contre-indiqués chez le lapin	63
Tableau n°6 : Les principaux antiseptiques utilisés en médecine vétérinaire	65
Tableau n°7 : Choix du mode de cicatrisation en fonction du type de plaie	70
Tableau n°8 : Pansements à envisager en fonction des plaies rencontrées	78
Tableau n°9 : Principaux effets observés en pratique et propriétés et mode d'action du miel associés	87
Tableau n°10 : Tableau non exhaustif de « cicatrisants » commercialisés en médecine vétérinaire	91
Tableau n°11 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la première semaine post-opération	108
Tableau n°12 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la deuxième semaine post-opération	111
Tableau n°13 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la troisième semaine post-opération	113
Tableau n°14 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies au-delà de la troisième semaine post-opération	116
Tableau n°15 : Tableau de l'analyse de la variance ($\alpha = 0.05$)	118
Tableau n°16 : Résultat de l'activité inhibitrice du miel sur le développement des germes	122

Liste des figures

Figure n°1 : Coupe schématique de la peau du lapin.....	6
Figure n°2 : Stratification de l'épiderme	8
Figure n°3 : Follicule pileux en coupe transversale et topographie cutanée.....	11
Figure n°4 : Follicule pileux en coupe longitudinale	12
Figure n°5 : Vascularisation de la peau des carnivores domestiques	14
Figure n°6 : Innervation cutanée chez les carnivores domestiques	16
Figure n°7 : Classification des brûlures selon leur profondeur.....	22
Figure n°8 : Cicatrisation par 2 nd e intention de plaies de différentes formes.....	47
Figure n°9 : Dispositif utilisable pour le lavage des plaies.....	66
Figure n°10 : Le débridement en bloc	67
Figure n°11 : Parage plan par plan	68
Figure n°12 : Schéma de l'effet osmotique du miel sur une plaie	82
Figure n°13 : Les lapins pendant la phase de mise en observation	97
Figure n°14 : Les lapins pendant la phase du traitement	101
Figure n°15 : Sélection d'une zone de 3 cm de diamètre	101
Figure n°16 : Incision de la peau	102
Figure n°17 : Dissection cutanée superficielle	102
Figure n°18 : Fin de l'opération	102
Figure n°19 : Traitement par le miel cru (plaie n°5)	104
Figure n°20 : Traitement par le miel chauffé (plaie n°8)	104
Figure n°21 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la première semaine post- opération	110
Figure n°22 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la deuxième semaine post- opération	112
Figure n°23 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la troisième semaine post- opération	115
Figure n°24 : Evolution des plaies des quatre lots traités du premier jour post-opération jusqu'à leur cicatrisation finale	117
Figure n°25 : Lots traités au sérum salé et à la sulfadiazine argentique, évolution vers une cicatrisation par seconde intention dite : cicatrisation sous-crustacée (à J ₂₂)	119
Figure n°26 : Lot traité au miel cru, cicatrisation totale à J ₁₇	120
Figure n°27 : Lot traité au miel chauffé, cicatrisation totale à J ₃₂	121

Liste des abréviations

ACTH	Hormone Adrénocorticotrope
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxyling
BID	Deux fois par jour, soit toutes les 12 heures
°C	Degré Celsius
C5a	Complément composant 5a
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMC	Carboxyméthylcellulose
D	Diamètre
DO	Densité Optique
dL	Décilitre
EGF	Epidermal Growth factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
g	Gramme
GAG	Glycosaminoglycanes
h	Heure
ID	Intradermique
IGF-1	Insuline-like Growth factor 1
IL-1	Interleukin-1
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
J	Jour
Kcal	Kilocalories
kDa	Kilodalton
Kg	Kilogramme
LTB4	Leucotriène B4
LPS	Lipopolysaccharide
MC	Miel cru
MCH	Miel chauffé

mg	Milligramme
µg	Microgramme
min	Minute
MRJP	Major Royal Jelly Protein
ml	Millilitre
mm	Millimètre
n°	numéro
NaCl	Chlorure de Sodium
P	Probabilité
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
pH	Potentiel Hydrogène
PO	Per os, par voie orale
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline
SC	Sous-Cutané
SDA	Sulfadiazine argentique
SID	Une fois par jour, soit toutes les 24 heures
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SS	Sérum salé
t	Temps
TID	Trois fois par jour, soit toutes les 8 heures
TGF- α	Transforming growth factor α
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
UFC	Unité Formant Colonie
UI	Unité Internationale
UV	Ultra-Violet
%	Pourcentage
α	Représente les 5% de possibilité d'erreurs (Etude Statistique)
\geq	Supérieur ou égale
$>$	Supérieur
$<$	Inférieur

Résumé

Huit lapins, âgés de quatre mois chacun, ont été utilisés dans cette présente étude sur l'effet de différents traitements sur l'évolution des plaies cutanées. Notre travail a été réalisé au niveau du service de chirurgie de l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université Ibn Khaldoun de Tiaret et s'est étalée de février à avril 2014. Ces lapins ont subi une incision de la peau d'environ 03 cm de diamètre au niveau du dos puis ont été répartis en quatre lots de deux lapins chacun, après 24 heures post-opération, les lapins du premier lot ont été traités avec du sérum salé à 0,9%, ceux du deuxième lot ont été traités avec une crème à base de sulfadiazine argentique sulfazine[®], ceux du troisième et quatrième lot ont été traités respectivement avec du miel cru et du miel chauffé. Nous avons obtenu les résultats suivants :

- Concernant l'évolution de la cicatrisation des plaies dans les 4 lots étudiés, les traitements utilisés ont eu un effet significatif sur le taux moyen de réduction de leur diamètre avec $P=0,037$:

Le traitement à base de miel cru administré aux lapins du lot n°3 a donné le meilleur résultat et a été significativement plus efficace que les autres, nous avons enregistré une cicatrisation complète des plaies au 17^{ème} jour post-opération ; Les traitements à base de sérum salé et de sulfadiazine argentique, administrés respectivement aux lapins des lots 1 et 2, ont donnés des résultats similaires avec une cicatrisation complète au 22^{ème} jour post-opération ; Le traitement à base de miel chauffé, administré aux lapins du lot n°4, a été significativement le moins efficace comparé aux trois autres traitements et la cicatrisation des plaies ne s'est achevée qu'au 32^{ème} jour post-opération.

- Concernant l'étude de l'activité antibactérienne du miel, la fraction de miel chauffé (FCH) a été faiblement active sur les *P. aeruginosa* et les *S. aureus* avec des diamètres d'inhibition respectifs de 10 et 15 mm par contre la fraction de miel cru (FC) a été plus active sur ces bactéries. Ces diamètres d'inhibition ont été de 16 mm pour *P. aeruginosa* et 40 mm pour *S. aureus*. Aussi, les résultats des tests d'inhibition des deux isolats de *P. aeruginosa* et *S. aureus* ont montré que la fraction de miel cru (FC) est douée d'une forte activité antibactérienne avec des taux d'inhibition de 97 % pour les *P. aeruginosa* et de 64% pour les *S. aureus* respectivement.

Mots clé : Lapin, Plaies cutanées, Cicatrisation, Sérum salé, sulfazine[®], Miel cru, Miel chauffé

Summary

Eight rabbits, aged 4 months each, were used in the present study on the effect of different treatments used in order to prevent development of skin wounds. Our work was carried out at the surgery department of the Institute of Veterinary Sciences, University Ibn Khaldoun of Tiaret and lasted from February to April 2014. These rabbits underwent a skin incision of about 03 cm diameter at the back and were divided into four batches of two rabbits each, after 24 hours post-operation, the first batch of rabbits were treated with 0.9% of saline serum, those of the second batch were treated with a cream containing silver sulfadiazine sulfazine[®], the third and fourth batch were treated respectively with raw honey and honey heated. We obtained the following results:

- Concerning the evolution of wound healing in the 4 batches studied, treatments had a significant effect on the average rate of diameter reduction with $P = 0.037$:

Treatment with raw honey administered to rabbits of Lot 3 gave the best result and was significantly more effective than others, we recorded a complete wound healing at day 17 post-operation; Treatments of saline serum and silver sulfadiazine, respectively administered to rabbits of Lots 1 and 2, have given similar results with complete healing at day 22 post-operation; Treatment with heated honey, administered to rabbits of Lot n°4, was significantly less effective compared to the other treatments and wound healing did end at day 32 post-operation.

- For study of antibacterial activity of honey, honey heated fraction (FCH) was weakly active against *P. aeruginosa* and *S. aureus* with respective diameters of inhibition of 10 and 15mm, against, fraction of raw honey (FC) was more active on these bacteria. These inhibition diameters were 16 mm for *P. aeruginosa* and *S. aureus* to 40 mm. Also, the results of inhibition assays of isolates of *P. aeruginosa* and *S. aureus* showed that fraction of raw honey (FC) is endowed with a potent antibacterial activity with inhibition rates of 97% for *P. aeruginosa* and 64% for *S. aureus* respectively.

Keywords: Rabbit, skin wounds, healing, salty Serum, sulfazine[®], raw honey, Honey heated

ملخص

تم استخدام ثمانية أرناب البالغة من العمر أربعة أشهر لدراسة تأثير علاجات مختلفة على التئام الجروح الجلدية. أجريت هذه الدراسة على مستوى قسم الجراحة لمعهد العلوم البيطرية بجامعة ابن خلدون بولاية تيارت، و التي امتدت من شهر فيفري إلى أبريل 2014. قمنا بإحداث جرح قطره حوالي 3 سم على مستوى جلد ظهر الأرناب، بعد ذلك قسمنا الأرناب إلى أربعة مجموعات كل مجموعة تتكون من أرنابين. بعد مرور 24 ساعة من العملية الجراحية قمنا بمعالجة المجموعة الأولى بمحلول ملحي بتركيز 0.9٪، المجموعة الثانية عالجناها بمرهم سولفاديازين الفضة سولفازين^(٩)، عالجنا المجموعة الثالثة بالعسل النقي والمجموعة الرابعة بالعسل المسخن. تحصلنا على النتائج التالية:

- فيما يتعلق بدراسة تطور التئام الجروح في المجموعات الأربعة، العلاجات المستعملة كان لها تأثير واضح على متوسط معدل انخفاض قطر الجروح مع $P = 0.037$:
العلاج بالعسل النقي الذي استخدم في المجموعة الثالثة أعطى نتائج جيدة و تأثير أكثر فعالية مقارنة بالمجموعات الأخرى، سجلنا التئام كلي للجروح في اليوم 17 بعد العملية الجراحية، العلاج بالمحلول الملحي و مرهم سولفاديازين الفضة الذي أعطي على التوالي للمجموعة الأولى و الثانية أعطى نتائج متماثلة مع التئام كلي للجروح في اليوم 22 بعد العملية الجراحية، العلاج بالعسل المسخن الذي أعطي لأرناب المجموعة الرابعة، هو اقل فعالية مقارنة بالعلاجات الثلاثة الأخرى وقد تم التئام الجروح في هذه المجموعة حتى اليوم 32 بعد الجراحة.
- فيما يتعلق بدراسة فعالية العسل في إبادة الجراثيم، قسم العسل المسخن فعاليته ضعيفة في إبادة الجراثيم الزائفة الزنجارية و العنقودية الذهبية مع تثبيط ب 5 إلى 15 ملم وبالعكس قسم العسل النقي كان أقوى فعالية على هذه الجراثيم، أقطار التثبيط كانت 16 ملم بالنسبة للجراثيم الزائفة الزنجارية و 40 ملم بالنسبة للجراثيم العنقودية الذهبية. كما أظهرت نتائج اختبار تثبيط اثنين من العزلات للزائفة الزنجارية و العنقودية الذهبية أن قسم العسل النقي له فعالية قوية في إبادة الجراثيم بنسبة تثبيط 97٪ للزائفة الزنجارية و 64٪ للعنقودية الذهبية على التوالي.

كلمات مفتاحية : أرناب، جروح جلدية، التئام، محلول ملحي، سولفازين^(٩)، عسل نقي، عسل مسخن.

INTRODUCTION

Introduction

Les plaies cutanées et leur traitement représentent une part importante de l'exercice vétérinaire : il est donc indispensable de savoir les gérer. Cet objectif ne pourra être atteint que si le praticien dispose de solides connaissances dans les domaines suivants :

- l'anatomie de la peau ;
- les classifications des plaies ;
- les caractéristiques des plaies (origine, type lésionnel, localisation) ;
- les mécanismes de la cicatrisation des plaies ;
- le principe du traitement des plaies (étapes, produits, pansements).

C'est principalement dans le traitement des plaies, que les évolutions ont été les plus remarquables. Tout d'abord, le développement de pratiques chirurgicales de haut niveau a permis d'élargir le nombre de techniques disponibles pour traiter les plaies (techniques de sutures, développement des lambeaux,...). Ainsi, bon nombre d'entre elles peuvent être suturées et cicatriser par première intention (LE BRONEC, 2005).

Malgré tous les progrès chirurgicaux, les praticiens restent confrontés à quelques cas de plaies qui ne peuvent être suturées. En outre, la technicité est aussi souvent synonyme d'augmentation du coût des soins. Les propriétaires des animaux ne peuvent pas toujours engager des frais lourds et par conséquent, choisissent de traiter par la technique qui leur semble la plus simple et la moins onéreuse dans un premier temps : la cicatrisation par seconde intention (LE BRONEC, 2005).

Pour le praticien, la cicatrisation par seconde intention est, bien souvent, synonyme de longueur des soins et de nombreuses complications. Ces dernières entraînent des soins qui, au final, sont très onéreux pour le propriétaire.

Objectif :

Notre étude a visé un double objectif :

- 1- Tester l'effet de plusieurs traitements (la crème sulfadiazine argentique et le miel d'euphorbe cru et chauffé) sur la cicatrisation des plaies cutanées provoquées chez le lapin afin de choisir le plus efficace et le moins contraignant. Nous nous sommes basé sur le suivi

de l'évolution des diamètres des plaies du premier jour de l'incision jusqu'au rétablissement complet.

- 2- Vérifier l'efficacité rapportée de l'utilisation du miel en médecine traditionnelle dans le traitement des plaies infectées, nous avons étudié l'activité antibactérienne des miels d'euphorbe cru et chauffé.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



Effet de différents traitements sur les mécanismes de cicatrisation des plaies cutanées chez le lapin

Partie I : La Peau des lapins

1. Généralités :

La peau, tégument externe, est l'organe le plus étendu du corps. Elle s'organise selon plusieurs étages. L'épaisseur et les caractéristiques des différentes structures qui la composent varient en fonction des territoires et des fonctions assurées (MIALOT, 1993).

Elle joue un rôle indispensable en tant qu'interface avec le milieu extérieur. Elle assure une fonction de protection contre les agressions externes : déshydratation, variations de température, et diverses agressions physiques, mécaniques et chimiques. Elle assure aussi une fonction de perception par ses récepteurs au toucher, à la douleur, à la température et à la pression. Elle joue également un rôle dans la thermorégulation. Au niveau métabolique, elle représente une réserve énergétique grâce aux triglycérides qu'elle stocke. Elle permet aussi d'assimiler l'énergie solaire pour synthétiser la vitamine D (VIGUIER et DEGORGÉ, 1992 ; AGUERRE, 2004).

2. Présentation de l'espèce :

Le lapin domestique, est un mammifère de l'ordre des Lagomorphes et de la famille des Léporidés. Le lapin est élevé pour la production de viande, de peau, de fourrure et pour la recherche (HARKNESS et al, 2010).

3. Particularités anatomiques du tégument des lapins :

La peau des lapins est très fine et peut se déchirer facilement. Elle est recouverte d'un pelage dense et présente, à l'exception des lapins Rex, des vibrisses au niveau des joues et au-dessus des yeux permettant la perception du toucher par l'animal (QUINTON, 2003 ; DONNELLY, 2004 ; O'MALLEY, 2005).

La face interne de l'oreille est recouverte par un tégument fin riche en volumineuses glandes cérumineuses. Les oreilles, à elles seules, représentent 12 % de la surface corporelle d'un lapin (QUINTON, 2003 ; DONNELLY, 2004 ; O'MALLEY, 2005).

Double menton : C'est un pli de peau très développé chez les lapins (essentiellement les femelles gestantes), qui s'étend en région ventrale de l'encolure. Peu de temps avant la mise-bas, la lapine arrache des poils de cette région afin de fabriquer un nid. C'est une zone qui peut être le siège de dermatite suintante (FOLLET, 2003).

4. Structure de la peau :

La peau est constituée de différentes couches : l'épiderme et ses annexes, la membrane basale ou jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (MULLER et al, 2001). Ces deux derniers étant en contact étroit. Ensuite, sous la peau, on trouvera les fascias puis les muscles (DELOBRE, 2004).

Son épaisseur n'est pas constante : elle apparaît plus épaisse en région dorsolombaire, sur les faces latérales des membres et au niveau des surfaces palmaires et plantaires (MONTEIRO-RIVIERE et al, 1993 ; NOLI, 1999).

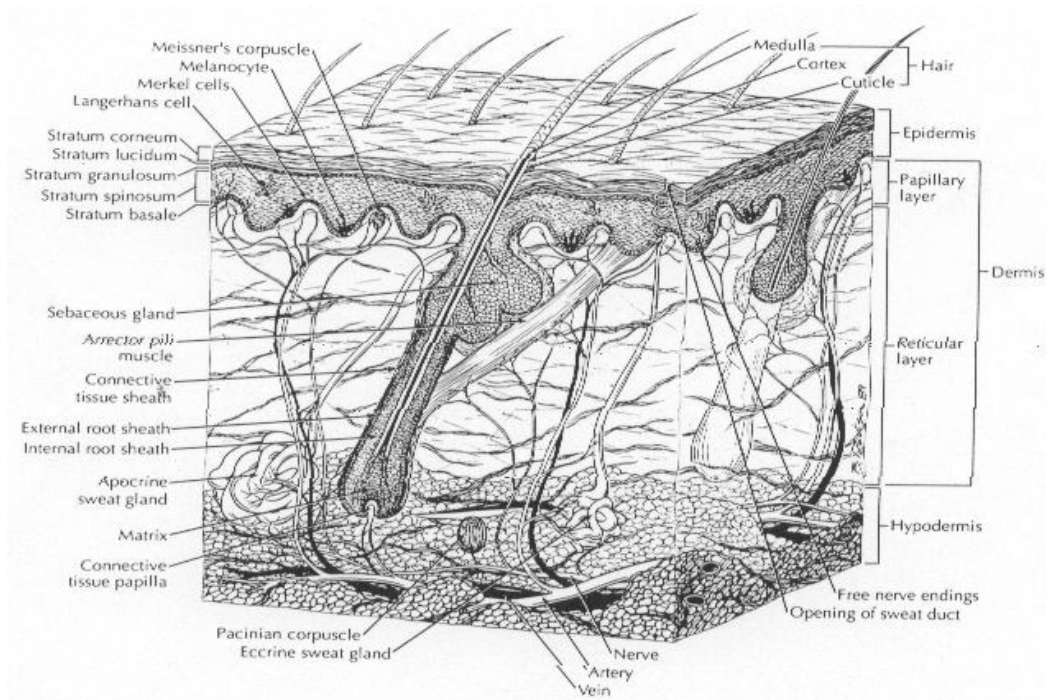


Figure n°1 : Coupe schématique de la peau du lapin
(MONTEIRO-RIVIERE et al, 1993 ; NOLI, 1999)

4.1. L'épiderme :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium squameux, stratifié, kératinisé et avasculaire (MULLER et al, 1989 ; OLIVRY et al, 1993). Il

est constitué de plusieurs types de cellules, majoritairement des kératinocytes (90%) que l'on retrouve réparti en 5 couches cellulaires bien définies. De l'extérieur vers l'intérieur, ces couches sont respectivement :

- La couche basale ou stratum germinatum
- La couche épineuse ou stratum spinosum
- La couche granuleuse ou stratum granulosum
- La couche claire ou stratum lucidum
- La couche cornée ou stratum corneum

La couche granuleuse et la couche claire sont inconstantes (MALNOUX, 1991 ; PALAZZI, 2002)

Au sein de l'épiderme, se déroule le processus de kératinisation. Il s'agit d'un processus de différenciation particulier des cellules épithéliales qui aboutit à la formation de cornéocytes (NOLI, 2006).

4.1.1. La couche basale (stratum germinatum) :

Une seule couche de cellules constitue la couche basale. Il s'agit de cellules cubiques ou cylindriques, non différenciées, implantées perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique. Cette assise de cellules repose sur la membrane basale qui sépare l'épiderme du derme. Ces cellules sont reliées à la membrane basale par des hémidesmosomes (MUGUET, 2002) : points d'ancrage entre deux cellules ou entre une cellule et une lame basale grâce à des protéines telles que les cadhérines et les protéines du cytosquelette.

4.1.2. La couche épineuse (stratum spinosum) :

La couche épineuse est encore appelée corps muqueux de Malpighi. Elle est constituée de 2 à 3 couches de cellules nucléées, de forme cubique et aplatie. Ces cellules, appelées acanthocytes, sont issues de la division des kératinocytes de la couche basale (MALNOUX, 1991 ; PALAZZI, 2002).

4.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum) :

La couche granuleuse est composée d'une à quatre strates de kératinocytes aplatis, dont le cytoplasme est rempli de granules de kératohyaline, et dont le noyau apparaît contracté (MALNOUX, 1991 ; PALAZZI, 2002).

4.1.4. La couche claire (*stratum lucidum*) :

La couche claire est extrêmement fine, parfois absente, et est composée exclusivement de cellules complètement kératinisées, sans noyau (MALNOUX, 1991 ; PALAZZI, 2002). On ne la trouve chez le lapin qu'au niveau de la peau des tétines (ARVY et MORE, 1975).

4.1.5. La couche cornée (*stratum corneum*) :

La couche cornée est composée de plusieurs dizaines de strates de cellules kératinisées, mortes et anucléées. Ces cellules, appelées cornéocytes desquament en permanence isolément, à la surface de la peau (MALNOUX, 1991 ; PALAZZI, 2002).

La perte brutale de cellules épidermiques lors des plaies cutanées devra être compensée par une augmentation du rythme de multiplication des cellules épidermiques (OLIVRY et al, 1993).

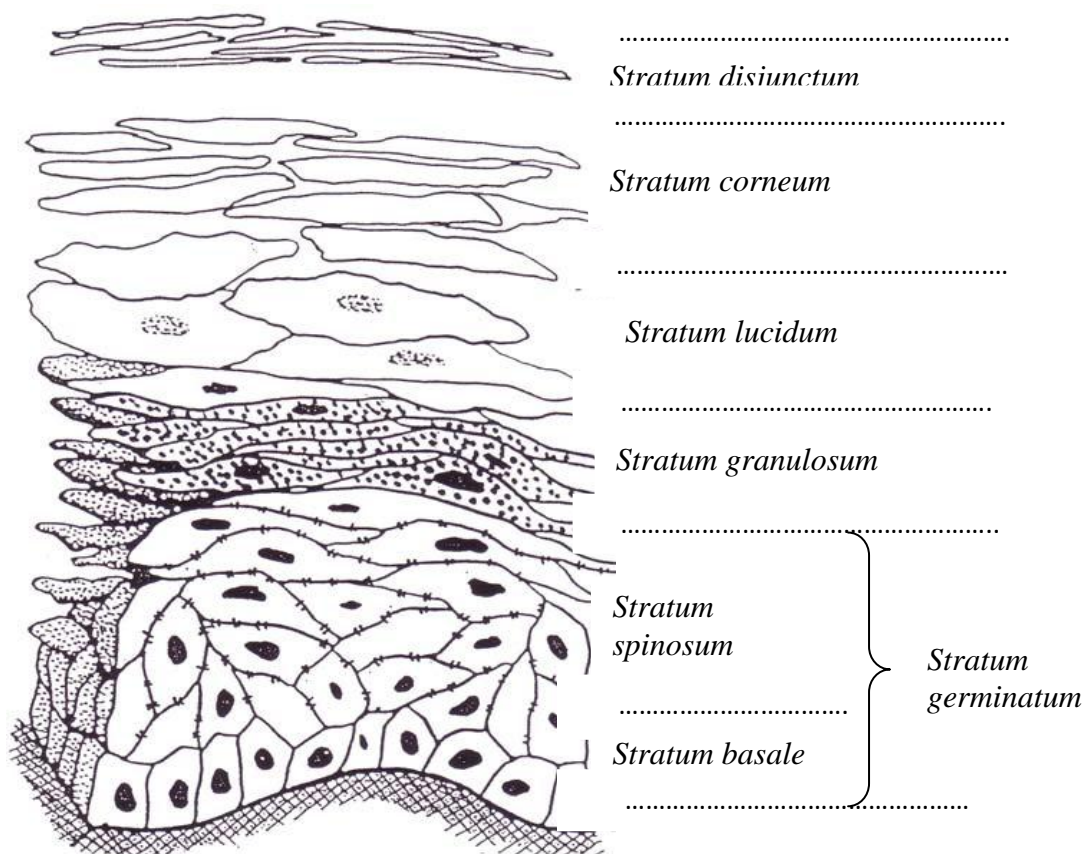


Figure n°2 : Stratification de l'épiderme (BOURGES-ABELLA, 2000).

4.2. Le derme :

Le derme (figure n°1) est un tissu conjonctif généralement lâche en superficie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il est principalement constitué d'une matrice extracellulaire faite de glycosaminoglycanes (GAG), de collagène, d'élastine et de fibronectine (conférant à la peau souplesse, élasticité et assise), et peuplée de fibrocytes, de fibroblastes et de cellules du système immunitaire (lymphocytes, mastocytes, macrophages tissulaires). Le derme contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, du tissu musculaire lisse et strié, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme qui plongent en son sein (CRICKX, 2005).

4.3. L'hypoderme :

L'hypoderme, ou tissu sous-cutané, est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau, il permet la jonction entre celle-ci et les structures sous-jacentes que sont les os, les muscles et les aponévroses. C'est un tissu conjonctif lâche d'épaisseur variable qui assure à la peau, sa mobilité et son élasticité. Selon l'épaisseur de ce tissu, les propriétés de l'hypoderme et donc de la peau sont différentes :

- Lorsque le tissu conjonctif est épais, la mobilité de la peau est importante, mais son élasticité est modérée ;
- S'il est fin, la mobilité de la peau est faible mais son élasticité est importante (SWAIM et HENDERSON, 1997a).

4.4. La membrane basale :

Elle est composée de la membrane cytoplasmique des cellules de la couche basale, de la lamina lucida, de la lamina densa, et de la sublamina densa.

Elle constitue une barrière physico-chimique entre le derme et l'épiderme. En outre, elle permet l'ancrage de l'épiderme au derme et est nécessaire au renouvellement de l'épiderme (ALLEN et al, 1997).

5. Les annexes de la peau :

5.1. Les glandes cutanées :

5.1.1. Les glandes sébacées :

On trouve deux types de glandes sébacées:

- Des glandes sébacées simples
- Des glandes sébacées complexes ou ramifiées.

On les trouve partout sur la peau poilue. Chaque poil primaire est associé à une glande sébacée (ce n'est pas le cas des poils secondaires). Leur taille varie en fonction de la densité pileuse. Ainsi, elles sont plus volumineuses dans les zones de faible densité pileuse. On les trouve aussi en plus grand nombre, et de taille importante, vers les jonctions muco cutanées, dans les espaces inter digités, sur la partie dorsale du cou, le menton, la partie dorsale de la queue et la croupe. En revanche, il n'y a aucune glande sébacée au niveau des coussinets plantaires et de la truffe (SCOTT et al, 1995). Chez le lapin, le type de glandes sébacées rencontré varie aussi selon la zone considérée. Elles sont bilobées sur tout le corps mais multilobées sur les pavillons auriculaires et minuscules sous les doigts (McEWAN, 1970 ; ARVY et MORE, 1975 ; DELAGOUTTE, 1977).

Les glandes sébacées sont bien innervées et irriguées. Leurs sécrétions, développement et fonctionnement sont sous contrôle hormonal. Ainsi, les hormones androgènes provoquent une hyperplasie et une hypertrophie de ces glandes, alors que les œstrogènes et les glucocorticoïdes causent leur involution (SCOTT et al, 1995).

5.1.2. Les glandes sudoripares :

Le lapin ne semble pas posséder de glandes sudoripares, ni exocrines, ni apocrines (McEWAN, 1970 ; ARVY et MORE, 1975 ; DELAGOUTTE, 1977).

5.1.3. Marquage du territoire :

Les lapins sont des animaux très territoriaux et les 2 sexes ont donc 3 glandes servant à marquer leur territoire :

- Glandes sub-mandibulaires : Les lapins déversent leurs sécrétions en frottant leur menton contre les barreaux de la cage ou autres.
- Glandes anales.
- Glandes péri-anales ou inguinales.

La taille des glandes et le degré de marquage sont sous dépendance des androgènes et du niveau d'activité sexuelle : les mâles marquent plus que les femelles et les dominants plus que les dominés. On constate que les femelles déposent aussi leurs sécrétions sur les petits, au nid, ce qui explique la difficulté de faire adopter des lapereaux d'une autre portée (HILLYER et QUESENBERRY, 1997).

5.2. Les poils :

5.2.1. Fonctions des poils :

Le poil, qui caractérise les mammifères, a plusieurs rôles importants. Tout d'abord, un rôle d'isolation thermique, donc il intervient dans la thermorégulation. Ensuite une fonction de barrière protectrice contre les agressions mécaniques et les rayons ultraviolets du soleil. Il permet aussi le camouflage de l'animal dans son environnement. Il intervient également dans la communication visuelle et olfactive (en servant de support de dispersion des phéromones) entre les individus. Enfin, il a une fonction de perception sensorielle, notamment par le biais des vibrisses (ALHAIDARI et VON TSCHARNER, 1997).

5.2.2. Le follicule pileux :

La structure du follicule pileux est dynamique, c'est-à-dire qu'elle est variable en fonction du cycle folliculaire (ou cycle pileux). Il se divise en trois parties :

- L'**infundibulum** qui est la partie supérieure du follicule pileux. Il s'étend de l'orifice du follicule jusqu'à l'abouchement de la glande sébacée.
- L'**isthme**, partie moyenne du follicule, qui s'étend de l'abouchement de la glande sébacée à l'insertion du muscle érecteur.
- Le **bulbe pileux**, partie profonde du follicule. Il s'étend de l'insertion du muscle érecteur à la papille dermique. (DELOBRE, 2004)

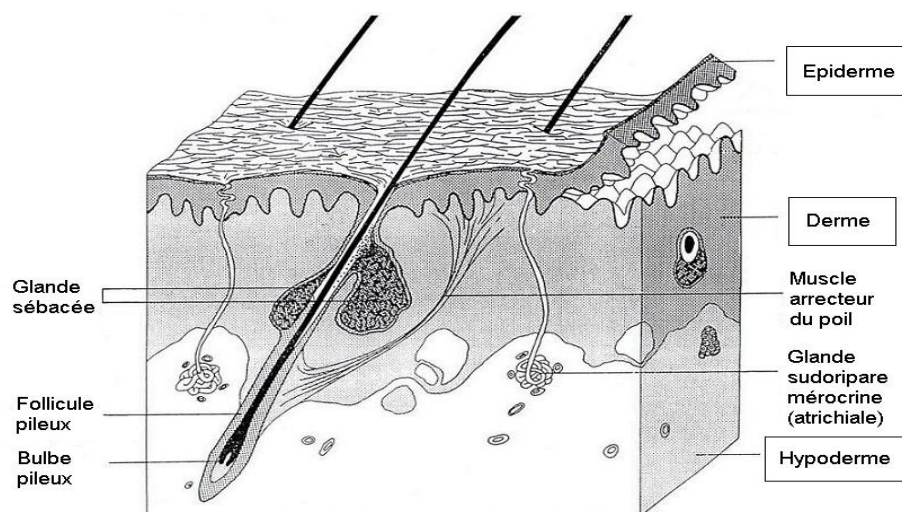


Figure n°3 : Follicule pileux en coupe transversale et topographie cutanée
(BOURGES-ABELLA, 2001)

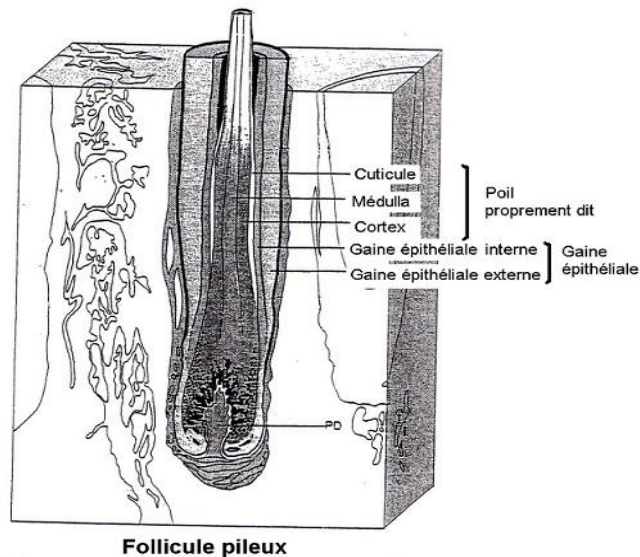


Figure n°4: Follicule pileux en coupe longitudinale (BOURGES-ABELLA, 2001)

La croissance du poil dure approximativement 5 semaines (figure n°4) et est dépendante d'une activité cyclique :

- une phase de mitose ou anagène.
- une phase intermédiaire ou catagène.
- une phase de repos ou télogène. (MONTEIRO-RIVIERE et al, 1993 ; GENTZ et al, 1995 ; SCOTT et al, 1995).

5.2.3. Les différents types de poils :

On distingue chez le lapin plusieurs types de poils. Les poils les plus soyeux, qui sont visibles de premier abord, sont les poils de jarre. Ensuite, on trouve le duvet, qui est constitué de poils plus courts, plus fins et plus doux. Ils sont dissimulés sous les poils de jarre (ARVY et MORE, 1975). A la section, les poils de lapin ont une forme caractéristique en 8 (ROBERT, 1982).

5.2.3.1. Le poil de jarre :

Suivant les races de lapins, il peut dépasser 5 cm de long. Son diamètre varie de 100 à 125 micromètres. Il est effilé, sa pointe étant la partie la plus fine. Le canal central atteint pratiquement l'extrémité de chaque poil (DELAGOUTTE, 1977).

5.2.3.2. Le duvet, ou sous poil, ou poil de bourre :

Sa moelle n'est constituée que d'une seule rangée de cellules et reste relativement courte par rapport au poil de Jarre. Quant à sa corticale, elle est peu épaisse (DELAGOUTTE, 1977). Ils sont plus fins et plus courts que les poils de jarre. Chez les lagomorphes, ils constituent la presque totalité du pelage (ROBERT, 1982).

5.2.3.3. Les vibrisses, poils spécialisés :

Les poils tactiles, appelés vibrisses, ont des follicules dont l'innervation est particulièrement riche, avec deux ou trois nerfs importants ne possédant pas de ramification. De plus, ils sont également pourvus d'un tissu érectile contenant de larges sinus sanguins (McEWAN, 1970 ; ARVY et MORE, 1975). Leur importance s'explique par le fait que les yeux sont latéraux (ce qui offre une large vision panoramique afin de repérer les prédateurs) et ne permettent pas au lapin de visualiser la région de la bouche (MONTEIRO-RIVIERE et al, 1993 ; GENTZ et al, 1995 ; SCOTT et al, 1995).

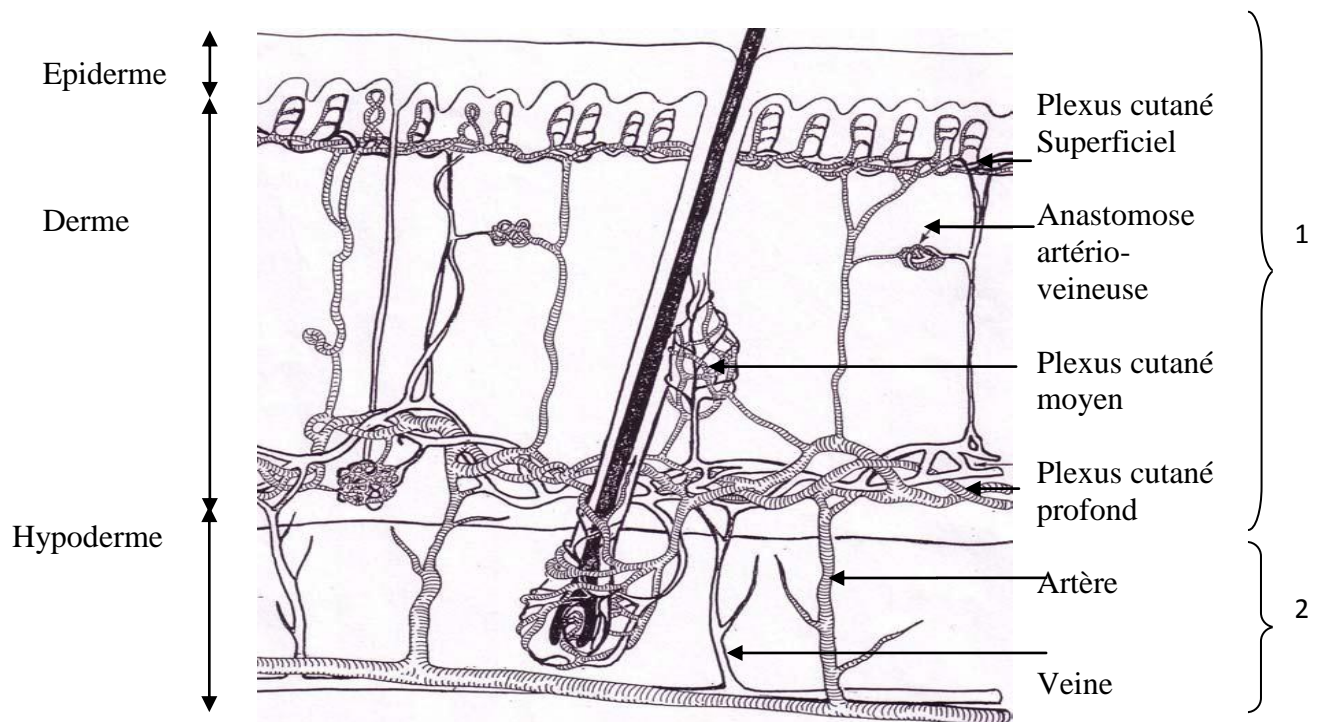
5.2.4. Déroulement des mues :

On distingue 2 mues selon l'âge du lapin : Les mues juvéniles et Les mues saisonnières de l'adulte (MONTEIRO-RIVIERE et al, 1993 ; GENTZ et al, 1995 ; SCOTT et al, 1995).

6. Vascularisation :

La connaissance de la vascularisation de la peau est essentielle dans le domaine de la reconstruction cutanée. L'épiderme n'est pas vascularisé, contrairement au derme (figure n°5).

L'organisation de la vascularisation de la peau est caractéristique (figure n°5) ; elle comprend une vascularisation segmentaire, une vascularisation perforante et une vascularisation cutanée ou dermo-épidermique. Le système veineux suit le système artériel (VIGUIER et DEGORCE, 1992 ; BOURGES-ABELLA, 2000).



1 Vascularisation cutanée dermo-épidermique

2 Vascularisation perforante

Figure n°5 : Vascularisation de la peau des carnivores domestiques
(PAVLETIC, 1980)

6.1. La vascularisation segmentaire :

Elle provient de l'aorte et chemine profondément sous les masses musculaires ; au niveau des membres, elle accompagne les nerfs (PAVLETIC, 1980 ; BOURGES-ABELLA, 2000).

6.2. La vascularisation perforante :

Elle provient de la précédente. Les vaisseaux perforants traversent les aponévroses puis se ramifient dans les muscles. Là, ils donnent :

- Des artères mixtes qui traversent les muscles en y distribuant des rameaux de grande taille avant d'irriguer la peau par des rameaux de faible diamètre ;
- Des artères cutanées simples (ou directes) qui ne distribuent que quelques petites ramifications aux muscles pendant leur cheminement entre les aponévroses et donnent des vaisseaux cutanés de taille importante (HUGHES et DRANSFIELD, 1959).

6.3. La vascularisation cutanée dermo-épidermique :

Elle est organisée en 3 niveaux ou plexus : profond ou sous-cutané, moyen ou cutané et superficiel ou sous-papillaire (figure n°5). Il existe des anastomoses entre ces différents plexus (PAVLETIC, 1985).

Le plexus profond émet des rameaux au niveau de la base des glandes sébacées, des follicules pileux et des glandes sudoripares : toutes les annexes cutanées sont en contact avec un réseau capillaire dense. Le plexus superficiel donne des rameaux en contact avec l'épiderme (PAVLETIC, 1985).

7. Les vaisseaux lymphatiques :

Les vaisseaux lymphatiques sont indispensables aux mouvements du fluide interstitiel et au drainage de retour des protéines et des lymphocytes vers la circulation sanguine, en passant par des nœuds lymphatiques (OLIVRY et al, 1993).

Ils prennent naissance dans le réseau capillaire de la partie superficielle du derme et transportent le transsudat produit par les capillaires (VIGUIER et DEGORGÉ, 1992).

8. Innervations :

L'innervation de la peau est complexe et normalement constituée de fibres afférentes et efférentes, et de fibres motrices et sensitives.

8.1. Les nerfs afférents : sont des fibres somatiques qui vont être pour la plupart responsables de la perception de différentes sensations, le froid, la chaleur, le toucher, la pression ou encore la douleur.

Il existe divers récepteurs dans le derme ou l'épiderme :

- Dans l'épiderme, des terminaisons libres arborescentes ou des terminaisons sous forme de **disques de Merkel** permettent l'intégration de stimuli tactiles voire douloureux.
- Dans le derme, on distingue des récepteurs peu spécifiques : les **corpuscules de Pacini** en forme de bulbe d'oignon, les **corpuscules de Meissner**, les **tubercules tylotriches** et des **terminaisons nues**.

Leur stimulation entraîne la naissance d'informations qui varient en fonction de l'intensité et de la profondeur des stimuli.

Les follicules pileux sont innervés par des ramifications des nerfs cutanés qui s'enroulent autour du follicule.

Les nerfs afférents innervent également les muscles peauciers à l'origine des petites contractions de la peau (SEGAULT, 1991 ; DURAND, 1993 ; DEGORGÉ. et DUPRE, 1998).

8.2. Les nerfs efférents :

Les nerfs efférents appartenant au système sympathique, innervent la musculature lisse des artères cutanées ; les muscles érecteurs des poils et les cellules myoépithéliales des glandes sudoripares.

Cette innervation particulièrement fournie rappelle au chirurgien l'importance d'une bonne analgésie lors d'intervention sur la sphère cutanée (SEGAULT, 1991 ; DURAND, 1993 ; DEGORGÉ et DUPRE, 1998).

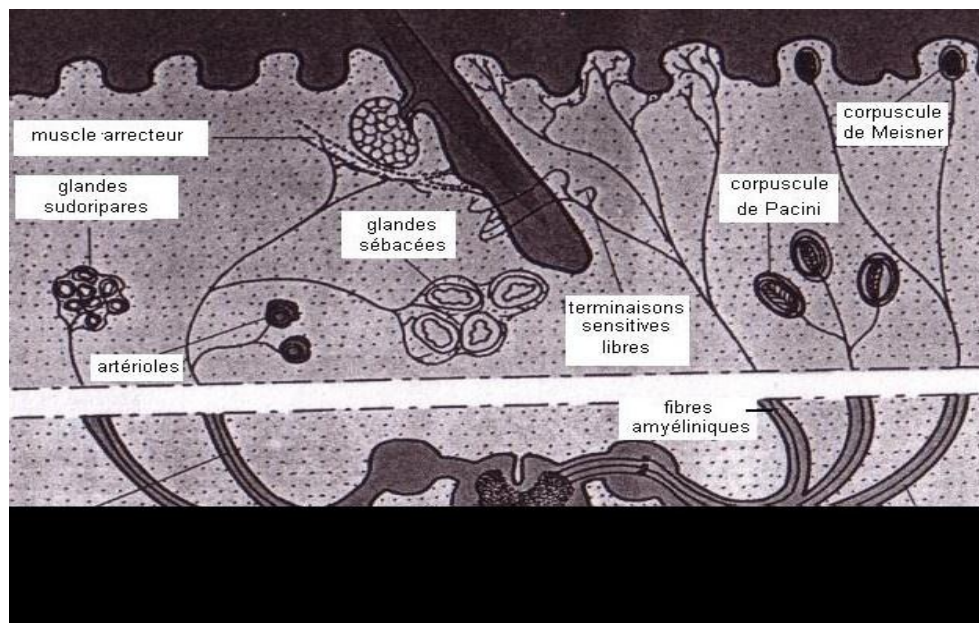


Figure n°6 : Innervation cutanée chez les carnivores domestiques
(VIGUIER et DEGORGÉ, 1992)

9. Flore bactérienne cutanée :

On distingue une flore résidente et une flore transitoire (YTHIER, 1992).

La flore résidente est constituée de bactéries présentes normalement sur la peau d'un animal sain et qui ne peut être éliminée en totalité, même avec un antiseptique puissant. Cette flore résidente est composée de coques à Gram⁺ (*Streptocoques α -hémolytiques*, *Staphylocoques coagulase⁻*, *Staphylococcus intermedius*...), de bacilles à Gram⁺ (*Clostridies*, *Corynébactéries*) et des bacilles à Gram⁻ (*Acinetobacter*) (YTHIER, 1992).

La flore transitoire est, elle, constituée de bactéries présentes de façon occasionnelle, en quantité moindre et pour une durée limitée. Ces bactéries proviennent d'autres réservoirs de l'organisme (ex : flore buccale ou fécale) ou de l'environnement et sont normalement inhibées par la flore résidente. Leur implantation est peu aisée et leur élimination totale est possible par le lavage antiseptique, des bactéries comme *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *pseudomonas sp.* (YTHIER, 1992).

10. Physiologie de la peau :

La peau est un organe vivant constamment en renouvellement. Ce renouvellement consiste en une kératinisation. C'est un processus qui recouvre des phénomènes biochimiques et morphologiques qui transforment la cellule basale de l'épiderme, vivante, en une cellule énuclée. Au cours de ce processus, il y a synthèse et modification des protéines de structure des cornéocytes et production d'un film lipidique tapissant les espaces inter-cornéocytaires. (CADIERGUES, 2002).

11. Fonctions de la peau :

La peau est le reflet de la santé de l'animal. Elle possède bien d'autres rôles.

11.1. Protection :

Cette fonction est plus particulièrement dévolue aux poils et à la couche cornée. Ils permettent la protection contre différents types d'agressions :

- Physiques : coups, dessèchement, chaleur, rayons UV ;
- Chimiques : substances caustiques, solvants,
- Biologique pH et sécrétions cutanés bactéricides, flore cutanée compétitive avec les pathogènes, production d'anticorps.

Au sein de la couche cornée, le sébum tient le rôle principal : il donne à l'épiderme sa cohésion et sa souplesse, imperméabilise le tégument et régule le pH cutané (BOURGES-ABELLA, 2000 ; MUGUET, 2002).

11.2. Régulation thermique :

En tant que mammifère homéotherme, le lapin doit réguler sa température par divers mécanismes afin de la maintenir constante. Sa température corporelle oscille entre 38.5°C et 40°C. La peau joue un rôle primordial dans les pertes de chaleur et participe ainsi à la thermorégulation. Ce rôle est essentiellement assuré par les pavillons auriculaires et, à un degré moindre, par les membres antérieurs (DELAGOUTTE, 1977).

11.2.1. La peau des pavillons auriculaires :

Les oreilles permettent à l'animal de ressentir les changements de température extérieure, et ainsi aider à l'ajustement de la température corporelle (FOX et al, 2002).

11.3. Rôle sensoriel :

L'importance de l'innervation cutanée associée aux organes spécialisés permet à la peau d'être un véritable organe sensoriel. Les corpuscules de Ruffini sont à l'origine de la sensibilité cutanée à la chaleur et à la température extérieure ; les corpuscules de Krause sont eux responsables de la sensibilité au froid ; on peut aussi citer les corpuscules de Pacini (sensibilité à la pression et aux vibrations), ceux de Meissner (sensibilité tactile) et les disques de Merkel (sensibilité aux stimulations tactiles légères (SCOTT, 1988 ; GARNIER et al, 1999).

11.4. Rôle métabolique :

La peau participe également au stockage de l'énergie par la présence de triglycérides dans le tissu adipeux de l'hypoderme.

La vitamine D est synthétisée, chez les mammifères, au niveau de la peau grâce aux rayons UV. Enfin, la peau produit des structures kératinisées comme les poils, les griffes (MUGUET, 2002).

11.5. Indicateur de l'état de santé général :

La peau est un important reflet de la présence de maladies internes et de tout désordre fonctionnel (SCOTT et al, 2000).

Partie II : Les plaies cutanées : Définition et classification

A. Définition et signes cliniques :

1. Définition :

Les plaies cutanées sont des traumatismes ouverts qui s'opposent aux contusions, dans lesquelles la peau reste intacte. Les plaies présentent une discontinuité cutanée qui correspond à une lésion de la peau associée à un écartement des lèvres de la plaie plus ou moins important. Cet écartement est dit passif s'il n'est lié qu'à l'élasticité des tissus lors de lésion uniquement cutanée. Il est dit mécanique si la contraction d'un muscle sous-jacent ou un mouvement (articulaire) participe à cet écartement (ASIMUS, 2001 ; AGUERRE, 2004).

Les lésions de la peau peuvent être caractérisées par leur profondeur (plaies superficielle, profonde, pénétrante), leur forme (linéaire, punctiforme, irrégulière), leur nombre (unique ou multiple) et leur complexité (association de différents types de lésion). Plusieurs natures lésionnelles sont donc distinguées.

2. Signes cliniques :

- L'hémorragie est variable : faible dans le cas d'une piqûre ou d'une plaie contuse, elle peut être importante lors d'une coupure franche ou si un os est lésé ;
- La douleur varie avec le temps, l'espèce, la localisation de la plaie et sa nature.

Une plaie peut également occasionner des symptômes à distance comme une paralysie et des symptômes généraux ou « maladie traumatique » avec une hyperthermie post-traumatique voire un choc suite à une hypovolémie, pouvant entraîner la mort (GREGORY, 1999 ; ASIMUS, 2001).

B. Classification des plaies cutanées :

Les plaies peuvent être classées selon: Leur origine ; Leur nature lésionnelle ; Des tissus lésés ; leurs propriétés physico-chimiques ; de leur propreté ; leurs propriétés bactériologiques ; leur stade histologique.

En raison de la diversité des étiologies et des types lésionnels, la description précise des plaies est indispensable au clinicien pour établir un diagnostic correct, mettre en œuvre un traitement adapté et prévenir les complications éventuelles (REMY, 1994 ; WHITE, 1999).

1. En fonction de leur origine :

La connaissance de l'origine d'une plaie peut être importante pour déterminer la conduite du traitement et le pronostic en nous fournissant des indications sur le degré de contamination bactérienne, la flore bactérienne potentiellement présente ou encore l'étendue des tissus lésés. On distingue d'abord les plaies chirurgicales des plaies accidentelles.

Les plaies chirurgicales, sont franches et aseptiques (REMY, 1994) ; à l'inverse, les plaies accidentelles seront le plus souvent septiques. Parmi celle-ci les plus rencontrées en pratique sont les plaies de morsure et griffure, les plaies faisant suite à des accidents de la voie publique, les blessures par des objets coupants ou pointus (verre, échardes, barbelés...) les blessures par arme à feu, les brûlures, les piqûres ou encore les lacérations par piège (HÉ, 2006).

2. En fonction de leur nature lésionnelle :

Si les plaies peuvent se distinguer selon différentes natures lésionnelles, il est fréquent de voir coexister au sein d'une même plaie plusieurs lésions de piqûre, de coupure, d'avulsion, ou encore de lacération (FAYOLLE, 1992a).

2.1. Les coupures :

Une coupure est une division franche et linéaire des tissus causée par un objet tranchant. Elle se caractérise par une perte de substance minimale (WALDRON et TREVOR, 1993), des marges régulières, nettes et franches. Plus l'objet est affûté (bistouri), plus les marges de la plaie ne sont régulières (JOHNSTON, 1992a).

Les plaies par coupure sont en général assez propres et présentent une faible contamination en fonction de l'objet tranchant. Parmi les plaies, les coupures sont les moins susceptibles à l'infection si elles sont correctement traitées (WHITE, 1999).

2.2. Les abrasions :

Les abrasions sont des plaies superficielles qui correspondent à la destruction de l'épiderme et d'une épaisseur variable du derme à la suite d'un frottement avec une surface plane parallèle à la peau. Un saignement plus ou moins abondant en surface cutanée accompagné d'une exsudation séreuse peut être observé. Une croûte se met en place rapidement et l'épithélialisation a lieu en général assez vite grâce aux cellules épithéliales de

la périphérie et des annexes épidermiques intactes du derme (WALDRON et TREVOR, 1993 ; REMY, 1994 ; WHITE, 1999).

En pratique, ce terme est aussi utilisé pour les plaies par frottement touchant des tissus plus profonds que le derme, (WHITE, 1999).

2.3. Les piqûres :

Les piqûres, plaies étroites susceptibles d'inoculation et de blessures profondes (REMY, 1994), résultent du mouvement rapide d'un objet pointu ou d'un projectile (balle, plomb) dans un plan perpendiculaire à la peau. Elles sont dites pénétrantes lorsque l'on ne note qu'un point d'entrée, alors elles sont dites perforantes s'il existe un point de sortie vers l'extérieur ou une cavité anatomique (JOHNSTON, 1992b). Bien que caractérisées par une lésion cutanée souvent discrète, les tissus sous-jacents peuvent être atteints en profondeur et la contamination bactérienne est souvent importante (WHITE, 1999 ; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003).

2.4. Les avulsions :

Elle résulte de la séparation forcée de la peau et des tissus cutanés de leurs attaches sous-jacentes. Les avulsions sont fréquemment rencontrées suite à des morsures ou des accidents de la voie publique. Il s'agit alors d'estimer la viabilité des lambeaux de peau détachés car un lambeau fortement dévitalisé risque de nécroser et peut engendrer une infection bactérienne secondaire (WHITE, 1999).

2.5. Les lacérations ou déchirures :

Lors de lacération, la peau est déchirée. Ces plaies résultent de l'impact contre un agent contondant moussu plus ou moins régulier et surviennent lors de morsure, griffure, accident de la voie publique... Les tissus mortifiés sont présents en quantité importante et le risque d'infection est élevé, mais les lésions restent cependant localisées au trajet de l'objet vulnérant (JOHNSTON, 1992b).

2.6. Les escarres :

Les escarres sont des affections qui se développent suite à une compression continue en un seul point, entraînant des lésions tissulaires voire une nécrose ischémique. Les lésions observées peuvent aller d'un simple érythème jusqu'à un ulcère profond s'étendant jusqu'à

l'os sous-jacent (SCOTT et MILLIER, 2003 ; BERAUD et al, 2005). Elles sont rencontrées au niveau des saillies osseuses lors de décubitus prolongé, notamment chez les animaux lourds ou cachectiques ou les patients neurologiques. On les retrouve également sous des pansements, plâtres ou résines exerçant une pression trop importante ou si les points de pression n'ont pas été protégés de manière adéquate (BERAUD et al, 2005 ; HANKS, 2005).

2.7. Les brûlures :

La brûlure est une nécrose tissulaire qui peut être liée à des brûlures thermiques, électriques, chimiques. Les brûlures entraînent la coagulation des protéines. Elles présentent des particularités physiopathologiques locales et générales spécifiques par rapport aux autres plaies (SWAIM, 1990; FAYOLLE, 1992b).

La profondeur des lésions permet de classer les brûlures en 4 degrés :

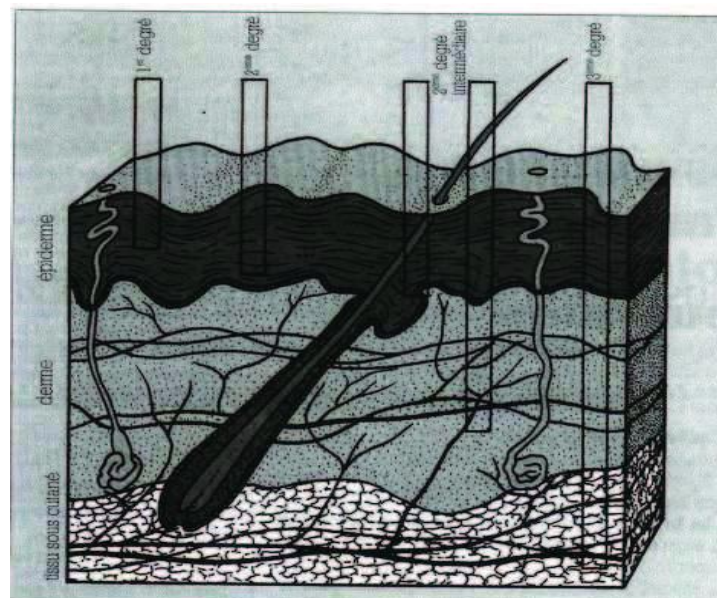


Figure n°7 : Classification des brûlures selon leur profondeur
(FAYOLLE, 1992b)

2.7.1. Brûlure du premier degré :

C'est une atteinte de la couche cornée de l'épiderme. C'est un érythème. La guérison est rapide et spontanée après une desquamation (exemple du coup de soleil superficiel) (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.2. Brûlure du deuxième degré :

2.7.2.1. Brûlure du deuxième degré superficielle :

Cette brûlure entraîne une destruction de l'épiderme mais respecte la couche basale de Malpighi. Il apparaît alors une phlyctène. La guérison est spontanée en une dizaine de jours, la cicatrisation ne laisse pas de séquelle (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.2.2. Brûlure du deuxième degré profonde :

C'est la brûlure intermédiaire (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.2.2.1. Brûlure intermédiaire légère :

C'est la destruction partielle de la couche basale de Malpighi laissant persister des îlots épidermiques. Une cicatrisation centripète et centrifuge est donc possible. La cicatrisation est encore de qualité acceptable (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.2.2.2. Brûlure intermédiaire profonde :

La destruction totale de la couche basale de Malpighi avec respect d'une partie du derme où persistent des formations épidermiques (bulbe du poil, glande sudoripare et sébacée) La cicatrisation est longue et de mauvaise qualité. La nécessité d'une greffe est très fréquente (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.3. Brûlure du troisième degré :

La brûlure du 3^{ème} degré ou profonde intéresse l'épaisseur totale du derme et de l'épiderme. En raison de la destruction des terminaisons nerveuses, la zone brûlée est anesthésiée et indolore. La brûlure du 3^{ème} degré peut toucher les tissus sous-jacents (muscles, os...) et on parle alors de carbonisation (FAYOLLE, 1992b).

La cicatrisation spontanée est impossible. Une greffe est indispensable (CASTELAIN et al, 2000).

2.7.4. Brûlure du quatrième degré :

La brûlure du 4^{ème} degré ou carbonisation atteint les structures sous-cutanées telles que les muscles, les tendons ou encore les os. La peau apparaît alors carbonisée. Cette phase de brûlure est parfois incluse dans les brûlures du 3^{ème} degré (FAYOLLE, 1992b).

Les brûlures sont donc caractérisées par l'étendue des lésions. Elle conditionne le pronostic et la nature du traitement. Chez l'animal, on considère qu'une brûlure du 2nd ou

du 3^{ème} degré, intéressant plus de 30 à 50% de la surface corporelle, est fatale ou d'un pronostic suffisamment sombre pour justifier l'euthanasie (PROBST et al, 1984 ; SWAIM et al, 1989 ; SWAIM, 1990 ; FAYOLLE, 1992b).

2.8. Les gelures :

On les observe chez des animaux soudainement exposé au froid. Elle se traduit par une cyanose, voire une nécrose des bords et de l'extrémité des pavillons auriculaires. Dans les cas les plus graves, la totalité du pavillon de l'oreille est touchée (BOURDEAU, 1997 ; SCARFF ; 2003).

3. En fonction des tissus lésés :

Alors qu'une plaie simple ne concerne que la peau et le tissu conjonctif sous-cutané ; une plaie composée s'étend aux tissus sous-jacents engendrant des lésions musculaires, tendineuses, osseuses, vasculaires, ou encore nerveuses. En fin, les plaies pénétrantes atteignent les cavités naturelles (thorax, abdomen, articulation) (REMY, 1994).

4. En fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques :

Elles sont importantes à prendre en compte pour le traitement. Une plaie peu profonde et franche constituera un milieu aérobie contrairement à une plaie profonde ou anfractueuse (REMY et WITZ, 1992 ; REMY, 1994).

5. En fonction de leur propreté :

C'est une des premières classifications des plaies. Elle distingue 4 catégories de Propreté (PAVLETIC, 1994). Elle permet d'estimer les risques d'infection en fonction des conditions de formation de la plaie et de la contamination initiale.

5.1. Plaies propres :

Les plaies propres sont des plaies non traumatiques, apparues dans des conditions aseptiques. Il s'agit des plaies chirurgicales sans foyer septique, sans ouverture de cavité à risque (tube digestif, appareil génito-urinaire, oropharynx...) et sans faute d'asepsie (MASON, 1993 ; PAVLETIC, 1994). Ces plaies présentent le plus faible taux d'infection : environ 2,5% (VASSEUR et al, 1988).

5.2. Plaies propres contaminées :

Ce sont les plaies opératoires obtenues lors d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle une cavité à risque septique a été ouverte mais sans contamination du site chirurgical. Elles comprennent aussi les plaies présentant une contamination mineure ou les plaies chirurgicales où une faute « mineure » d'asepsie a été commise (PAVLETIC, 1994).

5.3. Plaies contaminées :

Les plaies contaminées représentent toutes les plaies traumatiques ouvertes récentes (de moins de 4 à 6 heures) et les plaies chirurgicales avec faute majeure d'asepsie (incisions rencontrant un site inflammatoire aigu non purulent, incision cutanée dans ou près d'un site inflammatoire). Excepté les conditions parfaites, toute chirurgie intéressant la lumière du côlon appartient à cette catégorie (PAVLETIC, 1994).

Le taux d'infection des plaies contaminées serait de 5,8% (VASSEUR et al, 1988).

5.4. Plaies sales :

Les plaies sales et infectées sont d'anciennes plaies traumatiques (plus de 4 à 6 heures), des plaies accompagnées de corps étrangers et d'une quantité importante de tissus mortifiés ou avec perforation des viscères (MASON, 1993 ; SWAIM et HENDERSON, 1997c). Les plaies chirurgicales en présence d'un processus abcédant sont également classées dans cette catégorie (MASON, 1993). Le risque d'infection de ces plaies est élevé : 18,1% (VASSEUR et al, 1988).

6. En fonction de leurs caractères bactériologiques :

Les plaies peuvent être divisées en trois classes selon leur évolution bactériologique à corréler avec leur durée d'évolution (REMY, 1994 ; SWAIM et HENDERSON, 1997c). Ces durées d'évolution ne constituent que des moyennes, pour évaluer une plaie tous les paramètres (propreté, étendue, conditions de formation ; état de l'individu...) doivent être pris en compte (REMY, 1994 ; HÉ, 2006).

6.1. Plaies contaminées : de 0 à 6 heures post-traumatismes :

Durant les 6 premières heures post-traumatiques, le nombre de bactéries reste limité. Cette phase d'environ 6 heures correspond au temps nécessaire à la germination des spores et à l'augmentation de la vitesse de multiplication des bactéries présentes.

L'environnement de la plaie devient propice à la prolifération bactérienne : en effet, une glycolyse anaérobie liée à l'ischémie se met en place. L'accumulation d'acide lactique qui en résulte entraîne une acidose locale. L'action conjointe de protéases cellulaires libère des acides aminés qui composent un substrat favorable à la multiplication bactérienne (HÉ, 2006).

6.2. Plaies infectées : de 6 à 12 heures post-traumatismes :

Cette phase correspond à une multiplication optimale locale des formes végétatives bactériennes. Le nombre de bactéries est très important. Cliniquement, l'infection n'est en général pas visible mais si la plaie est par exemple suturée sans nettoyage et sans parage suffisant, l'infection risque de s'aggraver et de s'exprimer cliniquement (HÉ, 2006).

6.3. Plaies largement infectées : au-delà des 12 heures post-traumatismes :

Les bactéries sont disséminées et se multiplient dans les tissus voisins de la plaie. Après 12 heures, même si la plaie paraît propre, il peut être suspecté une dissémination importante des bactéries dans les marges et les tissus voisins de la plaie.

Ces intervalles sont des temps moyens. Pour l'évaluation des plaies, tous les paramètres doivent être pris en compte pour pouvoir interpréter ces temps (propreté, type de plaie, étendue, état de l'animal, localisation de la plaie...).

Les différentes caractéristiques de chaque plaie conditionneront le choix du traitement pour une cicatrisation optimale (HÉ, 2006).

7. Evolution histologique :

La plaie peut se trouver dans trois phases différentes qui sont, chronologiquement :

- La phase inflammatoire qui aboutit à une plaie propre ;
- La phase proliférative pendant laquelle se forment les bourgeons charnus constituant le tissu de granulation ;
- La phase de remodelage (REMY, 1994).

Partie III : La cicatrisation cutanée

A. Définition :

La cicatrisation est un phénomène inflammatoire, c'est-à-dire une réponse du tissu conjonctif ou conjonctivo-vasculaire à une agression tissulaire (DELVERDIER, 2002). Elle peut être assimilée à un complexe cascade d'événements cellulaires et biochimiques qui conduisent à la restauration de l'intégrité d'un tissu lésé par la formation d'une cicatrice (GREGORY, 1999).

Le développement d'un tissu néoformé ou cicatriciel constitue une phase supplémentaire par rapport à une réaction inflammatoire classique (DELVERDIER, 2002).

B. Les processus fondamentaux :

La cicatrisation est traditionnellement divisée en quatre phases : les phases vasculaires et de détersion pouvant être réunies au sein du processus inflammatoire, suivies des phases de réparation et de maturation (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993 ; MOISSONIER, 2002).

Ces quatre phases constituent des repères cliniques permettant d'adapter le traitement aux besoins de chacune d'entre elles (MOISSONIER, 2002). Il ne faut cependant pas oublier qu'il s'agit là d'une division arbitraire et qu'il existe de nombreux chevauchements entre les différents événements intervenant au cours de la cicatrisation (JOHNSTON, 1992a).

1. Le processus inflammatoire :

Il peut être divisé en deux phases : la phase vasculaire puis la phase de détersion. L'objectif de ce processus est d'apporter des nutriments à la zone lésée, d'éliminer les bactéries et les débris présents dans la plaie et de fournir les stimuli nécessaires à la phase ultérieure de réparation (JOHNSTON, 1992a).

1.1. La phase vasculaire ou phase de latence :

Elle est courte (environ 6 heures) et porte très mal son nom car malgré une absence d'évolution au niveau macroscopique, une activité vasculaire et biochimique intense est observée au sein de la plaie (ASIMUS, 2001).

Immédiatement après le traumatisme, un saignement, d'intensité variable en fonction du type de plaie, est observé. Il aide à nettoyer la surface de la plaie et fournit des cellules qui jouent un rôle important dans la phase suivante.

Simultanément, une vasoconstriction fugace débute au cours des 5 à 10 minutes suivant le choc vulnérant (LEE et al, 1987 ; SWAIM et HENDERSON, 1997c ; ASIMUS, 2001). La vasoconstriction couplée aux mécanismes de coagulation permet de stopper le saignement des petits vaisseaux. Un caillot comble la perte de substance et unit les lèvres de la plaie. Il évoluera en croûte par rétraction et dessiccation (SWAIM et HENDERSON, 1997c; MOISSONIER, 2002).

La vasoconstriction provoque également une anoxie des tissus voisins dont le pH diminue par production d'acide lactique. Cette baisse de pH entraîne la libération d'amines vasoactives et d'enzymes lysosomiales (ASIMUS, 2001).

Ces substances initient le stade de la réaction vasculaire : au bout de 5 à 10 minutes (SWAIM et HENDERSON, 1997c), une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire sont observés, responsables de dépôts de fibrine et de émarginations leucocytaire (JOHNSTON, 1990). Dans les tissus, ces fluides, issus des vaisseaux et contenant des enzymes, des protéines et des anticorps, diluent les substances toxiques et facilitent les mouvements des cellules dans la zone lésée (SWAIM et HENDERSON, 1997c).

Dans le même temps, immédiatement après le traumatisme, les plaquettes activées vont s'agréger aux marges des lésions vasculaires et activer la voie intrinsèque de la coagulation. La libération de thromboplastine par les cellules endommagées entraîne, elle, l'activation de la voie extrinsèque (FOWLER, 1993).

Le caillot qui se forme alors permet non seulement de combler la perte de substances et d'unir les lèvres de la plaie, mais aussi de limiter l'infection et la perte de fluides (HOSGOOD, 2006 ; HADLUND, 2007). En outre, ce caillot de fibrine fournit une matrice extracellulaire nécessaire à la migration ultérieure des neutrophiles, fibroblastes et cellules endothéliales (GREGORY, 1999).

Les plaquettes activées vont également libérer des cytokines et de nombreux facteurs de croissance : PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor β), IGF-1 (Insuline-like Growth factor 1) et EGF (Epidermal Growth factor) (HOSGOOD, 2006).

Ces facteurs de croissance sont dotés de nombreuses fonctions :

- Chimiotactiques pour les leucocytes, macrophages, fibroblastes et les cellules musculaires lisses.
- Activation des leucocytes, macrophages et fibroblastes.

- Mitogènes pour les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.
- Stimulation de la synthèse de collagène.
- Stimulation de l'angiogenèse, de la contraction et du remodelage de la plaie (HOSGOOD, 2006).

A eux seuls, ces facteurs de croissance sont capables d'induire toute l'activité biologique nécessaire à la formation du tissu de granulation (FOWLER, 1993).

1.2. La phase de détersion :

Cette phase débute aux environs de 6 heures après la constitution de la plaie et dure en moyenne 3 à 5 jours mais sa durée est très variable (HOSGOOD, 1993). En effet, elle ne s'arrête que lorsque tous les débris nécrotiques, et tout le matériel (excès de fibrine, bactéries...) pouvant entraver la cicatrisation sont éliminés.

Cette phase est dominée par des phénomènes cataboliques de phagocytose et de lyse des bactéries, de la fibrine et du matériel nécrotique.

Les premiers leucocytes à arriver au niveau de la plaie sont les granulocytes neutrophiles. Dans le cas de figure ordinaire, la diapédèse des neutrophiles débute environ à partir de la 4^{ème} heure, est maximale au bout de 12 heures puis régresse au bout de 24 heures en l'absence d'infection. Leur nombre est maximal entre 24 et 48 heures post traumatiques, puis il diminue rapidement dans les plaies non infectées (ROSS, 1980 ; FOWLER, 1993). Les neutrophiles sont guidés jusqu'au site de l'inflammation grâce à un gradient de médiateurs chimiotactiques dont font partie la kallicréine, les fibrinopeptides, la fraction C5a du complément activé, le leucotriène B4 produit par les autres neutrophiles activés, des produits de dégradation tissulaire, des fragments de collagène libérés par les lésions tissulaires, des produits de dégradation de la fibrine, des peptides bactériens solubles, des dérivés plaquettaires comme le PDGF et des cytokines produites par les cellules endothéliales lésées (TNF- α « Tumor Necrosis Factor α », IL-1 « Interleukin-1 » et IL-8 « Interleukin-8 ») (TONNESEN et al, 1988 ; FOWLER, 1993).

Dans le site de l'inflammation, les neutrophiles adhèrent aux parois des vaisseaux puis migrent entre les cellules endothéliales vasculaires et traversent la membrane basale grâce à l'émission de pseudopodes et de mouvements cytoplasmiques. L'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales fait intervenir des interactions entre la membrane granulocytaire et des molécules d'adhésion endothéliales (sélectines) dont l'expression est accrue par divers

médiateurs inflammatoires (C5a, LTB₄, cytokines) (TONNESEN et al, 1988 ; DELVERDIER et al, 1993 ; FOWLER, 1993 ; KOCH et al, 1995 ; KUMAR et al, 2004).

Les granulocytes neutrophiles assurent principalement la phagocytose des bactéries, des débris tissulaires et des complexes immuns. En raison d'une durée de vie brève d'environ 2 à 3 jours en condition normale, plus réduite lors d'inflammation, la cellule dégénère rapidement et meurt en libérant des enzymes lytiques des lysosomes et des métabolites à effet phlogogène (radicaux oxydants, LTB₄) qui vont contribuer à la lyse des débris cellulaires nécrotiques (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993).

L'exsudat inflammatoire, associé aux leucocytes qui ont migré et dégénéré, forme avec les tissus nécrosés un exsudat qui a les mêmes caractéristiques que le pus. Si les bactéries ou les débris nécrotiques ne sont pas détruits, la migration des granulocytes neutrophiles continue et le volume d'exsudat augmente. Dans des conditions physiologiques, la quantité d'exsudat augmente pendant environ 72 heures après le traumatisme (PAVLETIC, 1993a).

Il n'y a pas vraiment de différence entre un exsudat inflammatoire normal et du pus ; la distinction entre infection, abcès et évolution physiologique est fonction du volume d'exsudat et des caractéristiques cliniques.

Dans une plaie relativement propre et saine, les granulocytes sont rapidement remplacés par les macrophages en raison de la durée de vie courte des neutrophiles.

Le recrutement des macrophages est réalisé à partir de cellules « locales » du système des phagocytes mononuclées et à partir de monocytes circulants. Les macrophages apparaissent peu après les neutrophiles, leur diapédèse n'est maximale qu'au bout de 24 heures et diminue après 48 heures. Leur nombre maximal se situe environ 1 à 2 jours après le pic des neutrophiles puis diminue progressivement (ROSS, 1980 ; FOWLER, 1993).

La plupart des substances chimiotactiques pour le granulocyte neutrophile le sont aussi pour le monocyte. Certaines substances chimiotactiques sont plus électives pour le monocyte comme les protéines cationiques du granulocyte neutrophile et le TGF- β libéré précocement par les plaquettes sanguines. Le TGF- β est l'un des agents chimiotactiques les plus puissants vis-à-vis des monocytes (LEIBOVICH et WISEMAN, 1988 ; WAHL et al, 1989 ; DELVERDIER et al, 1993 ; HOSGOOD, 1993).

Les macrophages vont amplifier la réaction inflammatoire et mettre en place des mécanismes complexes qui prendront toute leur importance dans les phases suivantes de la cicatrisation. Durant les 3 à 4 jours suivant le début de la plaie, l'activité prédominante des

macrophages est la phagocytose et la collagénolyse. Le matériel phagocyté est digéré par les phagosomes mais à la différence des granulocytes neutrophiles, les étapes de dégradation sont incomplètes et certains déterminants antigéniques peuvent être exprimés à la surface du macrophage qui joue alors le rôle de cellule présentatrice de l'antigène aux lymphocytes (DELVERDIER et al, 1993).

Mais si les macrophages sont indispensables à la cicatrisation d'une plaie, c'est surtout car ils vont sécréter une seconde vague de cytokines et de facteurs de croissance tels que l'IL-1, le PDGF, le TGF- α , le TGF- β , le TNF- α , ou le FGF (Fibroblast Growth Factor) qui vont recruter les cellules mésenchymateuses, initier leur différenciation en fibroblastes, stimuler la synthèse de collagène ou encore l'angiogenèse (FOWLER, 1993 ; HOSGOOD, 2006 ; HADLUND, 2007). L'ensemble de ces médiateurs va donc initier puis coordonner la formation du tissu de granulation.

Les lymphocytes T et B sont également présents dans les sites inflammatoires aigus et chroniques. Ils sont plus lents à apparaître, leur nombre n'atteint un pic qu'aux environs du 6^{ème} jour post-traumatique. Même si leur rôle paraît moins essentiel, il a été démontré l'effet bénéfique de certaines sous-populations de lymphocytes T sur la rapidité et la qualité de la cicatrisation (FOWLER, 1993). Les lymphocytes activés sécrètent des facteurs solubles aussi appelés lymphokines qui sont capables de stimuler la migration des fibroblastes, leur réplication et la synthèse de collagène *in vitro*. Les lymphocytes T peuvent également sécréter des facteurs solubles capables d'inhiber la migration des fibroblastes, leur réplication et la synthèse de collagène *in vitro* (BARBUL, 1988).

A la fin de la phase de détersion, le foyer est propre, les réactions cataboliques se sont stabilisées et l'environnement de la plaie contient de nombreux facteurs qui vont stimuler les acteurs de la phase de réparation.

2. La phase de réparation :

Elle dure pendant 10 à 15 jours, elle commence avant la fin de la phase de détersion. Trois phénomènes se mettent en place successivement (puis évoluent simultanément) (JOHNSTON, 1992a ; BRUMBAUGH, 2005 ; GRAND, 2006).

2.1. Formation du tissu de granulation :

La formation du tissu de granulation résulte de deux mécanismes : la prolifération fibroblastique et la néo-angiogenèse. Le macrophage joue un rôle clé pour le déroulement de

cette phase : non seulement il génère des lactates responsables d'un pH légèrement acide au sein de la plaie et favorables à la synthèse de collagène. Mais il libère également des médiateurs dont le TNF- α et l'IL-1 qui active la néo-angiogenèse et l'activité fibroblastique (HÉ, 2006).

Sous l'effet de molécules chimiotactiques et de facteurs de croissance libérés par les plaquettes et les macrophages, des cellules mésenchymateuses indifférenciées provenant de l'adventice de vaisseaux de petit calibre du tissu conjonctif environnant se différencient en fibroblastes et migrent vers la plaie (FOWLER, 1993 ; SWAIM et al, 2001). Environ 24 à 48 heures après le traumatisme, des fibroblastes dits migrants apparaissent ainsi aux marges de la plaie. Ils progressent ensuite dans la plaie, en général dès le 3^{ème} au 5^{ème} jour, au fur et à mesure que les polynucléaires neutrophiles et les macrophages éliminent les obstacles à la cicatrisation (JOHNSTON, 1992a). Le réseau de fibrine présent dans la plaie sert de trame à la migration de fibroblastes qui commencent par synthétiser les polysaccharides. C'est seulement vers le 4^{ème} au 5^{ème} jour que débute la synthèse et le dépôt de collagène de type I (mature) et de type III (immature) (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993 ; HADLUND, 2007).

Dans le même temps, à partir de la 72^{ème} heure environ, on note la mise en place d'une néo-vascularisation, stimulée elle aussi par des molécules chimiotactiques et des facteurs de croissance, ainsi que par le fort gradient en oxygène au sein de la plaie (la pression partielle en oxygène au centre de la zone lésée est beaucoup plus faible qu'à sa périphérie). Après migration, des cellules endothéliales provenant de vaisseaux sanguins adjacents prolifèrent en partant des extrémités lésées des capillaires, formant des anses qui se ramifient dans la plaie (JOHNSTON, 1992a). Progressant d'abord le long des fibres de fibrines, ces néoformations capillaires se dirigent ensuite vers la surface de la plaie. L'association d'une néoformation capillaire et du tissu conjonctif nouvellement formé qui l'entoure constitue un bourgeon charnu. C'est l'ensemble des bourgeons charnus présents dans la plaie que l'on nomme tissu de granulation.

Ce nouveau réseau capillaire apporte de nombreux nutriments et de l'oxygène nécessaires aux nombreuses synthèses protéiques de cette phase de réparation. Ces néo-capillaires permettent également l'élimination du réseau de fibrine, immédiatement remplacé par du collagène synthétisé par les fibroblastes. En effet, les cellules endothéliales de ces néo-

capillaires contiennent un activateur du plasminogène responsable de la fibrinolyse (JOHNSTON, 1992a).

La synthèse de collagène se poursuit selon un rythme très rapide et la quantité de collagène au sein de la plaie atteint un pic après 2 à 3 semaines avant de diminuer progressivement.

Le collagène est en effet éliminé sous l'effet des collagénase libérées par les cellules épithéliales et par les fibroblastes entrant en contact avec l'épithélium nouvellement formé (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993).

Le tissu de granulation ainsi formé constitue une barrière contre l'infection, un support pour la migration des cellules épithéliales et une source de Myofibroblastes, fibroblastes particuliers contenant de l'actine et de la myosine et qui participent à la contraction de la plaie (HADLUND, 2007).

2.2. Contraction :

La contraction de la plaie se définit comme la diminution de surface d'une plaie par un mouvement centripète de la peau environnante dans toute son épaisseur. Elle est particulièrement importante dans la cicatrisation par 2^{nde} intention où les pertes de substances sont étendues. Elle est quasi inexistante dans la cicatrisation par 1^{ère} intention. Elle est particulièrement efficace dans les zones où la peau est lâche et peu adhérente (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993).

La contraction dépend du tissu de granulation, mais peu de l'épithémisation. La contraction de la plaie débute environ une semaine après le trauma, lorsque le tissu de granulation a comblé toute la plaie. Elle progresse alors à un rythme à peu près constant de 0,6 à 0,7 mm/jour (SKALLI et GABBIANI, 1988 ; FOWLER, 1993). La contraction se produit sous l'épithélium néoformé qui est progressivement effacé au fur et à mesure que les marges cutanées de pleine épaisseur se rapprochent (JOHNSTON, 1992a; FOWLER, 1993 ; ASIMUS, 2001).

La contraction résulterait en fait de plusieurs composantes dont l'importance relative varie en fonction des espèces (SWAIM et al, 2001). Deux modèles de contraction prédominent : Le 1^{er} modèle explique la contraction par l'action des myofibroblastes situés aux marges de la plaie qui exerceraient les forces centripètes responsables du phénomène de contraction. Le 2nd modèle attribue le phénomène aux fibroblastes du tissu de granulation qui comblent toute la surface de la plaie et qui, en se contractant, entraîneraient la contraction

de la plaie. Plusieurs auteurs s'accordent actuellement pour dire que la contraction est une combinaison de ces deux modèles. La part de chaque modèle est variable et dépendrait de l'espèce (JOHNSTON, 1992a ; FOWLER, 1993 ; BOHLING et al, 2004).

Le tissu de granulation peut donc se contracter comme un tissu musculaire lisse grâce aux interactions des myofibroblastes et des composants de la matrice conjonctive (JOHNSTON, 1992a; FOWLER, 1993).

2.3. Épithélialisation :

La phase d'épithélialisation permet la restauration de l'épiderme, qui constitue une barrière contre le dessèchement et les agressions du milieu extérieur, sur toute la surface de la plaie. Elle débute dès lors qu'un tissu de granulation sain a été mis en place. En effet l'épithélialisation requiert la présence d'une surface conjonctive sous-jacente et progresse plus rapidement dans un environnement humide et riche en oxygène (GREGORY, 1999 ; HADLUND, 2007).

Cette phase débute donc environ 24 à 48 heures après le traumatisme avec la migration centripète, sur le tissu de granulation en formation, des cellules basales épidermiques des marges de la plaie (FOWLER, 1993 ; GREGORY, 1999). Cette migration peut également être centrifuge dans le cas où des îlots épidermiques subsistent (HADLUND, 2007).

Les facteurs responsables de ces mobilisations et migrations cellulaires ne sont pas encore bien connus. L'hypothèse actuelle fait intervenir la chalone, une glycoprotéine hydrosoluble que l'on trouve dans un épiderme normal et qui inhibe les mitoses. Sa concentration chute lors de lésions tissulaires, ce qui engendre la division et la migration des cellules aux marges de la plaie (JOHNSTON, 1992a; HADLUND, 2007). Des facteurs de croissance sécrétés par les plaquettes, macrophages et fibroblastes pourraient également intervenir (HADLUND, 2007).

A la fin de cette phase, le tissu conjonctif cicatriciel qui comble la plaie et l'épithélium qui le recouvre constituent la cicatrice. La cicatrisation n'est cependant pas achevée car cette cicatrice va être remaniée lors de la phase finale de maturation.

3. La phase de maturation :

Elle commence environ 17 à 20 jours après le traumatisme et peut durer de 6 mois à plusieurs années. Elle permet à la cicatrice de retrouver des caractéristiques mécaniques proches de celles de la peau saine, alors qu'avant l'initiation de cette phase, la cicatrice

possède une résistance environ égale à 20% de celle de la peau saine (GREGORY, 1999 ; HADLUND, 2007).

Cette phase est caractérisée par une régression des éléments vasculaires et un équilibre entre collagénolyse et collagénogenèse (FOWLER, 1993 ; HADLUND, 2007). En effet, le collagène immature (type III) et le collagène orienté de façon non fonctionnelle est éliminé grâce à des collagénase sécrétées par les macrophages, cellules épithéliales, cellules endothéliales et fibroblastes du tissu conjonctif cicatriciel. Il est remplacé par du collagène mature (type I) orienté selon les lignes de tension de la peau, ce qui permet d'améliorer les propriétés mécaniques de la cicatrice. Les fibres orientées de manière fonctionnelles s'épaississent par l'adjonction de nouvelles fibrilles de collagène et deviennent plus compactes (JOHNSTON, 1992a).

La cicatrice devient plus pâle du fait de la régression de la vascularisation mais également plus souple, plus solide et moins volumineuse. En effet, la production excessive de collagène lors des 3 premières semaines d'évolution de la plaie confèrait à la cicatrice un aspect hypertrophique (JOHNSTON, 1992a).

Lors de cette phase, on note également une reconstitution limitée des follicules pileux et des glandes sébacées associées par invagination du nouvel épithélium ainsi que la kératinisation progressive de ce nouvel épiderme (JOHNSTON, 1992a). Les vaisseaux lymphatiques seront également reconstitués mais beaucoup plus tardivement que les vaisseaux sanguins.

La cicatrisation ne conclut avec cette phase de maturation que lorsqu'elle aura acquis une résistance environ égale à 80% de la peau saine (FOWLER, 1993 ; GREGORY, 1999 ; HADLUND, 2007).

C. Les différents modes de cicatrisation :

1. La cicatrisation par première intention :

C'est le mode de cicatrisation le plus simple et le plus rapide : il consiste à suturer la plaie, éventuellement après un parage (MOISSONIER, 2002).

Une plaie peut être suturée si elle réunit les critères suivant : aseptique, sans aucun caillot, sans aucun corps étranger, sans aucun tissu dévitalisé ou dévascularisé. La suture devra permettre un affrontement bord à bord et, ce, plan par plan. Ce type de plaie concerne les plaies chirurgicales et éventuellement les coupures franches, nettoyées et désinfectées immédiatement, et présentées à moins de 6 heures (ASYMUS, 2001).

La plaie produit un léger exsudat sero-sanguinolant, qui assure un collage physiologique des 2 lèvres de la plaie. Une inflammation peut se produire mais elle est généralement discrète et légère. L'épithélialisation est rapide (AGUERRE, 2004).

Au niveau du site lésionnel, le sang provenant de la brèche créée par l'instrument emplit l'espace, coagule et réunit ainsi les lèvres de la plaie. Les molécules de fibrinogène s'unissent en un réseau de fibrine. Ce réseau en surface s'associe à d'autres protéines sériques, se déshydratent et forment la croûte. Cette dernière joue un rôle majeur dans la protection locale du site contre les contaminations bactériennes et le maintien d'une homéostasie interne. Sous la croûte, ont lieu les migrations cellulaires et le déplacement des lèvres de la plaie (BARREAU, 1992).

La phase inflammatoire est très courte, les deux fronts d'épithélialisation aux bords de la plaie se rejoignent en principe dans les 48 heures.

Du 21^{ème} au 49^{ème} jour, les éléments vasculaires et cellulaires régressent, la jonction entre le collagène préexistant et néoformé devient peu à peu difficile à distinguer (SEVESTRE, 1981).

Lors de l'épithélialisation, les lèvres épidermiques tendent à s'inverser en direction du derme. Le recouvrement du derme au niveau de la plaie par les cellules épithéliales en migration est réalisé dans les 48 heures si le site suturé est propre. Il est facilité par une augmentation des mitoses des cellules basales à proximité des lèvres de l'incision (JOHNSTON, 1992a; PAVLETIC, 1993b).

Ensuite, les cellules superficielles qui ont recouvert l'incision se différencient et se kératinisent. En 5 à 6 jours, la croûte se décolle et est éliminée.

Cette prolifération et migration épithéliale intéressent toutes les plaies y compris celles dues au passage des fils de suture. De ce fait, les fils irritants, de gros calibre et laissés trop longtemps sont évités. Ils peuvent entraîner des réactions inesthétiques (AGUERRE, 2004).

Au fur et à mesure de la cicatrisation, la résistance tissulaire évolue. Durant les 24 premières heures, la résistance aux bords de la plaie est due à la constitution du coagulum de fibrine puis peu après aux adhérences créées par les cellules épithéliales qui recouvrent la plaie, les néo-capillaires et la substance fondamentale nouvellement formée et sécrétée par les fibroblastes (AGUERRE, 2004).

Cette résistance évolue peu jusqu'au 4^{ème} ou 6^{ème} jour. Ensuite, elle augmente de manière significative et atteint un maximum entre le 14 et 21^{ème} jour, période intense de fibrogènes (AGUERRE, 2004).

En pratique, à 8 jours, la résistance de la cicatrice est équivalente à 80%. La solidité est maximale (90%) vers 10-12 jours chez les petites races et vers 12-14 jours pour les grandes races (ASYMUS, 2001).

La cicatrisation par première intention donne une cicatrice fine, recouverte d'un épithélium dépigmenté. La diffusion progressive de quelques cellules pigmentaires, la repousse des poils qui s'estompe en regard et le remodelage du tissu scléreux rendent parfois difficile l'observation de la cicatrice 2 ou 3 mois après l'intervention (SEVESTRE, 1981).

2. La cicatrisation par seconde intention :

Elle concerne les plaies ne réunissant pas absolument toutes les caractéristiques de la cicatrisation par première intention. Ne pouvant être suturées, elles sont laissées ouvertes (JOHNSTON, 1990 ; ASIMUS, 2001).

En pratique, ce sont les plaies caractérisées par un ou plusieurs des éléments suivants (SWAIM et HENDERSON, 1997d):

- Taille importante ;
- Localisation délicate ;
- Dommages tissulaires importants ;
- Contamination ;
- Infection.

Les étapes de la cicatrisation sont les mêmes, mais le catabolisme et l'anabolisme sont plus importants.

Dans ce type de cicatrisation, un nouveau phénomène entre en jeu dans la fermeture de la plaie, c'est la contraction. C'est une composante importante de la réparation des plaies non suturées, le terme de cicatrisation par contraction et épithélialisation est alors préféré (AGUERRE, 2004).

Lors de cicatrisation par seconde intention, le lit de la plaie est rapidement recouvert, dans les 4 à 5 jours, par un tissu de granulation sur lequel migre l'épithélium à partir des marges de la plaie. Au cours de ces phénomènes, le tissu de granulation se contracte grâce à la présence de myofibroblastes en tirant les marges cutanées et en réduisant ainsi la surface à couvrir par le néo-épithélium (AGUERRE, 2004).

La contraction ne referme pas toujours la plaie, surtout sur les membres. Ces plaies demeurent ainsi avec de vastes zones d'épithélium cicatriciel fin, fragile, manquant d'élasticité et faiblement adhérent au tissu cicatriciel sous-jacent (AGUERRE, 2004).

Trois mécanismes sont responsables de l'arrêt de la contraction : la rencontre des bords de la plaie, une tension cutanée atteignant ou excédant la force de contraction, un tissu de granulation de mauvaise qualité, mou, pâle et déficitaire en myofibroblastes contractiles (AGUERRE, 2004).

3. Les autres modes de cicatrisation :

3.1. La cicatrisation sous-crustacée :

La cicatrisation sous-crustacée appartient à la seconde intention ; la plaie est en générale peu profonde, la perte de substance est faible et la contamination limitée. La croûte, adhérente, se forme à partir de fibrine coagulée et d'exsudats desséchés. Elle constitue un pansement biologique. La suppuration peut ne pas être négligeable. Aussi, cela nous permet de classer ce mode de cicatrisation en première ou seconde intention selon l'inflammation et la réaction suppurée (BERTHET, 1983 ; TITEUX, 1992 ; HÉ, 2006).

3.2. La cicatrisation par dessiccation :

La cicatrisation par dessiccation fait partie des cicatrisations par seconde intention, c'est-à-dire avec bourgeonnement, mais on absorbe l'exsudat au fur et à mesure qu'il se forme via un pansement protecteur. La cicatrisation est provoquée et orientée. Dans ce cas, le tissu de granulation est très fin et l'épidémisation est rapide (BERTHET, 1983 ; TITEUX, 1992 ; HÉ, 2006).

3.3. La cicatrisation par première intention retardée :

Dans ce mode de cicatrisation une suture est réalisée sur des plaies datant de 3 à 5 jours, c'est-à-dire après la phase de détersion mais avant la phase de granulation (BELLAH et WILLIAMS, 1999). Ce mode de cicatrisation est utilisé dans le cas de plaies dont on suspecte une forte contamination ou dont on ne peut prédire l'évolution immédiate (viabilité des tissus, formation d'œdème...) (BELLAH et WILLIAMS, 1999).

3.4. La cicatrisation par troisième intention :

La fermeture est réalisée après le 5^{ème} jour post-traumatique. Lorsque la phase de détersion n'a pas été suffisante ou que des zones nécrosées sont apparues, il faut attendre plus longtemps avant la fermeture. La formation du tissu de granulation assure une protection contre l'infection et diminue la taille de la perte de substance pour les plaies

étendues. La fermeture secondaire est programmée après l'apparition du tissu de granulation, en général entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour. Il faut distinguer la cicatrisation par 3^{ème} intention où les tissus de granulation opposés sont directement suturés entre eux et la cicatrisation par 1^{ère} intention obtenue après excision d'une partie plus ou moins grande du tissu de granulation (WALDRON et TREVOR, 1993 ; PAVLETIC, 1994 ; BELLAH et WILLIAMS, 1999 ; ASIMUS, 2001).

Partie IV : Evolution pathologique des plaies et facteurs influençant la cicatrisation

Les possibilités d'évolution pathologique des plaies sont nombreuses, on distingue généralement les complications de nature septique et celles de nature aseptique. Elles peuvent affecter une seule ou plusieurs phases de la cicatrisation et leur coexistence n'est pas rare. Les facteurs influençant la cicatrisation et susceptibles d'entraîner une évolution pathologique sont également nombreux. La connaissance de ces facteurs permet au praticien d'éviter ou d'anticiper l'apparition de complications (TOMCZAK, 2010).

A. Evolution pathologique de la cicatrisation :

1. De nature septique :

1.1. Infection de la plaie :

Si, en se basant sur l'évolution bactériologique des plaies, on considère une plaie de plus de 12 heures comme infectée, il est en fait rare qu'une telle plaie bien gérée présente une infection clinique par la suite (MASON, 1993 ; REMEDIOS, 1999b). Il faut cependant prendre en compte différents facteurs prédisposant à l'infection d'une plaie :

- Le nombre de bactéries : on considère qu'au-dessus de 10^6 bactéries par gramme de tissu, une infection va apparaître (REMEDIOS, 1999b).
- La virulence des bactéries impliquées : la plupart des bactéries associées aux infections de plaies appartiennent à la flore transitoire cutanée (REMEDIOS, 1999b).
- Les facteurs liés au patient : au niveau local, la présence de tissus ischémiques ou nécrotiques, d'hématome, de collections liquidiennes, de corps étrangers (par exemple gravier, poussières mais aussi fil de suture, drain...) ou un faible apport en oxygène au niveau de la plaie sont autant de facteurs favorables à la multiplication bactérienne (REMEDIOS, 1999b; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003). La probabilité d'infection d'une plaie peut donc être exprimée selon l'équation suivante (WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003) :

$$\text{Nombre de micro-organismes} \times \frac{\text{Virulence}}{\text{Résistance de l'hôte}} = \text{Infection}$$

Les bactéries qui se multiplient libèrent des toxines et des protéases, dont des collagénase qui vont intensifier les dégâts tissulaires. L'infection entretient donc un cercle vicieux, les bactéries étant directement responsables de l'extension de la nécrose tissulaire et cette dernière favorisant l'infection (REMEDIOS, 1999b; HÉ, 2006). Les bactéries vont également consommer de l'oxygène et des nutriments au détriment des fibroblastes et produire de l'acide lactique responsable d'une baisse du pH de la plaie qui stimule la libération d'enzymes protéolytiques (MASON, 1993 ; AMALSADVALA et SWAIM, 2006).

L'infection allonge donc significativement la durée de la cicatrisation, il s'agit même de la cause la plus fréquente de retard de cicatrisation (DEODHAR et RANA, 1997). La plaie infectée reste en effet bloquée en phase de détersion tant que l'infection n'a pas été maîtrisée, la formation du tissu de granulation n'étant possible qu'en présence de tissu sain. D'autre part, si une zone adjacente à la zone infectée a déjà été recouverte par du tissu de granulation, l'infection peut dans certains cas se propager dans ce tissu pourtant très résistant à l'infection (HÉ, 2006).

Cliniquement, l'infection se manifeste en général 2 à 3 jours après la formation de la plaie. Localement, on note une inflammation très importante (rougeur, douleur, chaleur, gonflement), accompagnée d'un écoulement purulent, séro-sanguin ou muqueux (REMEDIOS, 1999 b). L'infection peut également se manifester par une absence d'évolution d'une plaie traitée à plat ou une extension des zones de nécrose (MASON, 1993). Des signes généraux peuvent être présents avec l'installation d'un syndrome fébrile : abattement, anorexie, hyperthermie (MASON, 1993).

Si l'infection persiste, en plus de retarder la cicatrisation de la plaie, elle peut entraîner la déhiscence de la plaie, une suppuration chronique, la formation d'abcès ou une fistulisation. Dans les cas les plus graves, l'infection peut même engendrer une septicémie potentiellement mortelle (MASON, 1993).

1.2. Déhiscence de la plaie :

Il s'agit de la désunion des marges d'une plaie suturée qui survient généralement entre 3 et 5 jours après sa fermeture (REMEDIOS, 1999b).

Si l'infection de la plaie est une des causes fréquentes de désunion des sutures, d'autres causes existent, qui peuvent s'additionner : tension trop importante ou nécrose des marges de la plaie. Le plus souvent, la déhiscence d'une plaie est imputable à une erreur

technique ou d'appréciation du chirurgien : fermeture d'une plaie de plus de 12 heures, débridement pas assez important, point de suture trop serrés responsables d'ischémie puis de nécrose, incision non parallèle aux lignes de tension, fermeture d'une plaie trop étendue (REMEDIOS, 1999b; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003 ; HÉ, 2006).

Il faut également prendre en compte le fait que le grattage et le léchage d'une plaie, en plus d'abraser les tissus néoformés, entretient l'inflammation qui peut être à l'origine de la formation d'œdème ou de collection liquidienne entraînant une augmentation de la tension sur les sutures. La plaie doit donc être protégée, que ce soit directement par le port d'une collerette ou via une surveillance permanente (AMALSADVALA et SWAIM, 2006 ; HÉ, 2006).

2. De nature aseptique :

2.1. Altérations de nature vasculaire :

2.1.1. Hémorragies et hématomes :

Bien que le clou de fibrine soit important pour le comblement temporaire de la plaie et l'établissement d'un réseau nécessaire à la migration des phagocytes, fibroblastes et cellules endothéliales, il peut aussi avoir des effets néfastes sur la cicatrisation lorsqu'il est trop important. Un excès de fibrine augmente en effet la quantité de débris cellulaires dévitalisés dans la plaie, les espaces morts et protège les bactéries des cellules phagocytaires. L'excès de sang coagulé au niveau de la plaie représente un milieu favorable aux bactéries. Par ailleurs, un coagulum trop volumineux devient une gêne mécanique aux migrations cellulaires et rallonge la phase de détersion. Les hémorragies et les hématomes postopératoires peuvent ainsi prédisposer à l'infection, augmenter la douleur et retarder la cicatrisation. Une hémorragie importante ou prolongée lors de rupture de gros vaisseaux, peut entraîner un choc hypovolémique et mettre la vie de l'animal en danger (DEODHAR et RANA, 1997 ; GREGORY, 1999 ; REMEDIOS, 1999b).

2.1.2. Ischémie :

Des facteurs locaux tels que l'infection, la présence d'un corps étranger ou des sutures trop serrées peuvent engendrer une ischémie au sein de la plaie. L'hypoxie engendrée est préjudiciable à la prolifération cellulaire, à la production de collagène et à la résistance à l'infection (DEODHAR et RANA, 1997). Si l'ischémie persiste, elle peut entraîner une nécrose tissulaire qui augmente la quantité de tissu dévitalisé au sein de la plaie (HÉ, 2006).

2.1.3. Œdème :

Les œdèmes sont liés à l'exsudation de fluides plasmatiques dans le tissu interstitiel sous-cutané qui devient tuméfié et congestionné. Au cours de la phase inflammatoire, l'obstruction ou la rupture des vaisseaux lymphatiques et des capillaires ainsi que l'augmentation de perméabilité vasculaire sont à l'origine de l'exsudation (PAVLETIC, 1994 ; GREGORY, 1999 ; REMEDIOS, 1999b).

Les plaies chirurgicales, moins inflammatoires, présentent un œdème en général moins important que les plaies traumatiques. L'œdème survient en général entre 24 et 48 heures post-opératoires et se résorbe spontanément en une semaine (JOHNSTON et WALSHAW, 1990 ; DEGNER et al, 1993 ; APPER et al, 1997 ; AGUERRE, 2004). Cependant, les plaies chirurgicales impliquant des dissections sous-cutanées très étendues comme les mammectomies, sont souvent associées à un œdème marqué. L'œdème peut n'apparaître que 3 à 4 jours voire plus après le traumatisme ou la chirurgie (REMEDIOS, 1999b).

L'œdème se manifeste cliniquement par un gonflement de la peau dans la région de la plaie qui présente le signe du godet : après une pression sur la peau, la trace du doigt persiste quelques instants (HÉ, 2006).

Les œdèmes post-opératoires peuvent être traités par des bandages compressifs. La compression ne devra pas être excessive pour ne pas créer d'œdèmes ou d'ischémies autour de la zone de compression (REMEDIOS, 1999b). Lors d'œdèmes importants liés à une compression veineuse et lymphatique, l'application locale de compresses chaudes 3 à 4 fois par jour, des mouvements modérés, surtout au niveau des membres, et des massages des zones œdémateuses ou même une hydrothérapie locale peuvent être préconisés afin d'améliorer le retour veineux et lymphatique et diminuer l'œdème (TREVOR et al, 1992 ; REMEDIOS, 1999a ; AGUERRE, 2004).

2.1.4. Collection liquidienne :

Les collections liquidiennes sont particulièrement délétères pour l'adhérence des greffes et lambeaux cutanés (PAVLETIC, 1993a ; AGUERRE, 2004). La collection liquidienne est la complication la plus courante lors de la réalisation de lambeaux cutanés axiaux (SHIELDS HENNEY et PAVLETIC, 1988). Elle apparaît sous la forme d'une fluctuation non douloureuse aux environ de 5 jours après l'intervention chirurgicale (REMEDIOS et al, 1982 ; AGUERRE, 2004). La collection de sérosités est liée à des

dissections importantes et traumatisantes des tissus mous sous-cutanés et à la création d'espaces morts. Les mouvements au niveau de la zone chirurgicale entretiennent les décollements et la collection liquidienne. Les collections volumineuses empêchent l'adhérence correcte du lambeau axial et diminuent les possibilités de néo-vascularisation. Dans les cas les plus graves, elles peuvent entraîner la nécrose du lambeau (AGUERRE, 2004). La prévention consiste à éviter les décollements tissulaires et la création d'espace mort.

2.2. Altération de la phase de bourgeonnement :

Les désordres associés à cette phase de bourgeonnement mettent en jeu l'équilibre entre collagénolyse et collagénogenèse. La mise en place des bourgeons charnus du tissu de granulation requiert normalement une collagénogenèse supérieure à la collagénolyse (TOMCZAK, 2010).

2.2.1. Plaie atone :

La plaie ne progresse pas, la collagénolyse et la collagénogenèse s'annulent alors que le tissu de granulation n'a pas comblé la perte de substance. La plaie est lisse et rose pâle. Les causes sont multiples, elles comprennent toutes les causes qui augmentent la collagénolyse (infections, inflammation anormale, abrasion mécanique) ou qui diminuent la collagénogenèse (hypoxie, infection, pathologies générales ou traitements locaux inadaptés inhibant le fonctionnement des fibroblastes, traitements cytotoxiques pour les fibroblastes) (ASIMUS, 2001).

La plupart des antiseptiques appliqués directement sur la plaie à des concentrations trop élevées ou de façon répétée ont des effets cytotoxiques sur les fibroblastes (MASON, 1993). Le tissu de granulation peut également être lésé mécaniquement par léchage, frottements (zone de décubitus) ou par l'utilisation d'un pansement inadapté. Par exemple, l'utilisation de pansements adhérents après la phase de détersion retarde la phase de granulation en arrachant les bourgeons charnus lors de leur retrait (LOZIER, 1993). L'utilisation d'une collerette ou d'un carcan et l'utilisation d'une protection adaptée au niveau des zones de frottement permettent de prévenir les lésions mécaniques du tissu de granulation néoformé (ASIMUS, 2001).

Les plaies atones peuvent évoluer vers une ulcération chronique ou vers un élargissement de la plaie lorsque la collagénolyse surpasse la collagénogenèse (HÉ, 2006).

2.2.2. Ulcère :

Il apparaît lorsque la phase de maturation est instable et que la collagénolyse dépasse les capacités de la collagénogenèse. Il est d'aspect circulaire et creusant. L'ulcère se forme à la suite de problèmes vasculaires ou nerveux qui engendrent des troubles trophiques. Les troubles nerveux et vasculaires peuvent être associés (FOCHEUX, 1991 ; MORITZ, 2000).

2.2.3. Granulome inflammatoire :

La collagénogenèse dépasse les capacités de la collagénolyse. La prolifération fibroblastique n'est pas arrêtée par le phénomène d'inhibition de contact. Le granulome est d'aspect tumoral et circulaire à sa base (FOCHEUX, 1991 ; MORITZ, 2000).

Ces granulomes se forment généralement dans les cas de plaies contenant un corps étranger et/ou modérément infectées, ce qui entretient une inflammation chronique. Le traitement consiste en l'exérèse du granulome et au retrait de l'éventuel corps étranger (HÉ, 2006).

2.2.4. Chéloïde :

Rencontrée essentiellement au niveau des plaies des membres chez les chevaux, elle se définit comme une surproduction de tissu cicatriciel localement agressive qui, typiquement, envahit les tissus avoisinant la plaie dans laquelle elle s'est initialement développée (SHIH, 2010 ; ATIYEH, 2005). Cette agressivité différencie les chéloïdes des cicatrices hypertrophiques stricto sensu, non invasives, et explique pourquoi les chéloïdes sont souvent qualifiées de tumeur dermique fibro-proliférative non maligne, leur taux de récurrence après ablation chirurgicale se révélant par ailleurs très élevé (BAYAT, 2003 ; ATIYEH, 2005 ; SHIH, 2010).

Les chéloïdes apparaissent après des traumatismes cutanés d'intensité très variable, de la simple éraflure à la brûlure au second degré en passant par la lésion d'acné (O'SULLIVAN, 1996 ; ENGLISH, 1999).

Pour prévenir ces chéloïdes, il faut privilégier la cicatrisation par 1^{ère} intention voir les greffes de peau lorsque cela est possible et, dans le cas contraire, essayer d'exclure tout facteur pro-infectieux ou pro-inflammatoire et limiter l'utilisation des bandages. Le meilleur traitement consiste en l'exérèse chirurgicale de la chéloïde suivie de l'utilisation de corticostéroïdes, de pansements à base de gel de silicone ou de la réalisation d'une greffe de peau afin de limiter les récurrences (THEORET et WILMIN, 2008).

2.3. Altération de la phase d'épithélialisation :

2.3.1. Retard d'épithélialisation :

Pour progresser de façon optimale, l'épithélialisation requiert un tissu de granulation sain et bien vascularisé (MORITZ, 2000 ; HÉ, 2006). En effet les cellules épithéliales progressent plus rapidement dans un milieu humide et bien oxygéné (GREGORY, 1999 ; HADLUND, 2007). Si le tissu de granulation est trop fibreux et peu vascularisé (situation rencontrée lorsque la plaie est très étendue), infecté ou dans le cas de granulomes inflammatoires et chéloïdes, l'épithélialisation est retardée voir n'a pas lieu (HÉ, 2006).

Les plaies présentant un pH supérieur à 7 manifesteront également un retard d'épithélialisation, un pH basique inhibant cette phase. Des traitements locaux inadaptés tels que des pansements adhérents qui abrasent l'épithélium néoformé à chaque retrait ou l'utilisation de vaseline, paraffine ou d'antiseptiques trop faiblement dilués peuvent également être responsable de ce retard. Enfin, toute abrasion de l'épithélium néoformé, que ce soit par grattage, léchage ou frottement seront également préjudiciables à cette phase (HÉ, 2006).

2.3.2. Entropion de la plaie :

Les berges de la plaie peuvent se décoller et s'enrouler sur elles-mêmes. Elles adhèrent ensuite au bourgeon charnu ce qui bloque la progression de l'épithélialisation. Le traitement est chirurgical par parage de l'entropion et libération des berges (FOCHEUX, 1991 ; MORITZ, 2000).

2.4. Pathologie de la cicatricielle :

2.4.1. Perturbations fonctionnelles et esthétiques liées à la contraction :

La forme de la plaie initiale détermine ou conditionne la vitesse de réparation de la lésion et la technique de suture envisageable.

Les plaies angulaires aboutissent à une cicatrice en étoile après contraction. Les plaies circulaires se contractent de manière imprévisible et en se ridant ; leur vitesse de cicatrisation est de 30% inférieure à celle des autres plaies (STASHAK et BAILEY, 1984).

La forme de la plaie influence le degré de contraction et la vitesse de cicatrisation par seconde intention.

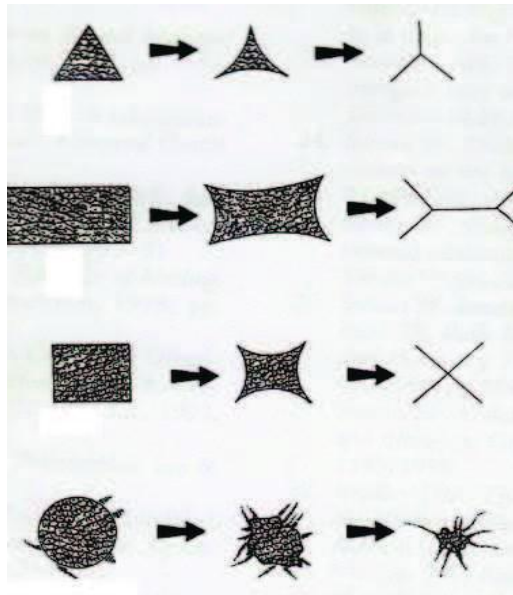


Figure n°8: cicatrisation par 2^{nde} intention de plaies de différentes formes
(SWAIM et al, 2001)

La contraction de la plaie engendre également des perturbations fonctionnelles beaucoup plus problématiques dans le cadre de la pratique vétérinaire. En effet, si la plaie est située au-dessus ou à proximité d'une articulation, la contraction peut entraîner une réduction notable de l'amplitude articulaire. Le terme de contracture est utilisé dans les cas où une contraction pathologique restreint la mobilité de la région concernée par la plaie (SWAIM et al, 2001 ; HÉ, 2006). De même, la contraction d'une plaie située à proximité d'un orifice corporel (anus, bouche, œil...) est susceptible d'entraîner une sténose de ce dernier. Ces deux types de difformité doivent être traités par une chirurgie reconstructrice, par exemple plastie en Z ou lambeau de rotation (DEGNER et al, 1993 ; REMEDIOS, 1999b; SWAIM et al, 2001 ; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003).

2.4.2. Cancérisation de la plaie :

La cicatrice obtenue à la fin du processus de cicatrification est généralement glabre et dépigmentée. Elle n'est donc aucunement protégée des rayons ultra-violets. Ces caractéristiques peuvent conduire à l'apparition de lésions de kératose actinique puis au développement d'un carcinome épidermoïde (MOLAN, 2002 ; HÉ, 2006).

De plus, un animal dont la cicatrice est exposée à des traumatismes répétés (ex : plaie située au niveau d'une zone de plicature ou d'appui) est susceptible de développer à cet endroit une tumeur cutanée (carcinome épidermoïde ou épithélioma baso-cellulaire) (HÉ, 2006).

B. Facteurs influençant la cicatrisation :

La vitesse de cicatrisation d'une plaie sera optimale lorsque les facteurs qui facilitent la cicatrisation sont présents et que ceux qui la contrarient sont absents ou contrôlés. Si on connaît de nombreux facteurs qui s'opposent à la cicatrisation, ceux qui la favorisent ne sont pas encore parfaitement définis (TOMCZAK, 2010).

1. Facteurs physiques et chimiques de l'environnement de la plaie :

1.1. La pression partielle en oxygène :

L'oxygène est indispensable au bon déroulement de la réparation cutanée car il est nécessaire au métabolisme et au fonctionnement des cellules intervenant dans la cicatrisation (DEGNER et al, 1993 ; HOSGOOG, 2003).

1.2. La température :

La cicatrisation progresse plus rapidement dans un environnement à température de 30°C qu'à température de 18-20°C. De plus, si une plaie cicatrise à température de 12°C, la cicatrice obtenue est 20% moins résistante que si cette plaie avait cicatrisé à 20°C (DEGNER et al, 1993 ; HOSGOOG, 2003).

C'est la vasoconstriction locale lors de température ambiante peu élevée qui serait en cause en diminuant l'apport sanguin à la plaie (HOSGOOG, 2003).

L'inverse est vrai pour les températures plus élevées. A une température de 60°C au niveau de la plaie, les cellules subissent une brûlure thermique ce qui induit leur mort (STASHAK, 1991).

1.3. L'humidité :

Winter a été le premier, en 1962, à avancer la théorie de la cicatrisation des plaies en milieu humide. Depuis, de nombreuses études ont montré que les plaies cicatrisant en milieu humide présentaient une accélération des phases inflammatoire et de réparation comparativement à des plaies cicatrisant en milieu sec (BOERLIN et al, 2001 ; HADLUND, 2007 ; DE ROOSTER et al, 2008).

En effet, sous un pansement permettant de retenir l'humidité, les fluides de la plaie fournissent un ratio physiologique de protéases, d'inhibiteurs de protéases, de facteurs de croissance et de cytokines à chaque étape de la cicatrisation (CAMPBELL, 2006).

1.4. Le pH de surface :

Un pH acide à la surface de la plaie semble favoriser la cicatrisation (KAUFMAN et al, 1985).

Le passage d'un pH alcalin à un pH acide est susceptible d'entraîner de nombreux effets dont :

- L'acidification du milieu encourage la cicatrisation par l'augmentation du relargage par l'hémoglobine du dioxygène et par l'inhibition de la prolifération bactérienne (GETHIN et al, 2008 ; MOLAN, 2009).
- Une réduction de la toxicité des produits du métabolisme bactérien (ex : ammoniac) (GETHIN et al, 2008 ; MOLAN, 2009).
- La stimulation de l'angiogenèse (RENDL et al, 2001).
- Une stimulation de l'activité des macrophages et des fibroblastes (LIO et al, 2002).
- Une diminution de l'activité des protéases. Celle-ci est exacerbée en milieu alcalin, ce qui peut entraîner un ralentissement voire un arrêt de la cicatrisation. En effet les protéases s'attaquent aux facteurs de croissance et à des composants de la matrice extracellulaire nécessaires à la migration des fibroblastes et des cellules épithéliales (GREENER et al, 2005 ; SCHULTZ et al, 2005).

Une alcalinisation peut être la conséquence d'une perte de CO₂ par la plaie ou d'une production d'ammoniaque par les uréases d'origine bactérienne dans la plaie ; cet ammoniaque est aussi responsable de nécroses tissulaires et d'hémolyses ; en général cela se traduit cliniquement par de la nécrose tissulaire. A un pH trop acide, les bourgeons charnus deviennent mous, pâles et grisâtres. En cas de pH alcalin, ils sont rouge vif, turgescents (FOCHEUX, 1991 ; TITEUX, 1992 ; ROUX, 1999).

Un bandage peut être bénéfique en augmentant la température de la plaie et en empêchant la perte de CO₂ par cette dernière, ce qui acidifie donc le milieu. Un pansement absorbant a en outre la fonction d'absorber l'ammoniaque des bactéries productrices d'ammoniaque (STASHAK, 1991).

2. Facteurs endogènes :

2.1. Carence protéique :

Des études ont montré qu'un animal avec un taux de protéines de 6g/dl présentera un retard de cicatrisation et que sous le seuil de 5,5 g/dl le risque de déhiscence de la plaie est de

70% (AMALSADVALA et SWAIM, 2006). En effet, lors d'hypo protéinémie, la quantité de fibres déposées diminue et le temps nécessaire à l'acquisition de la résistance de la plaie augmente (DEGNER et al, 1993 ; HOSGOOG, 2003). Seule une carence en certains acides aminés semble affecter la cicatrisation des plaies. Ainsi, lors d'hypo protéinémie, une supplémentation en méthionine et cystine permet d'augmenter la fibrogénèse et de rétablir une cicatrisation normale (DEGNER et al, 1993 ; HOSGOOG, 2003).

2.2. Déficit en glucose :

Le glucose constitue la première source d'énergie pour les leucocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales en migration. S'il n'est pas présent en quantité suffisante au sein de la plaie, la phase de détersion, la fibrogénèse et l'épithélialisation peuvent être affectées.

Ce déficit peut être rencontré lors de malnutrition mais aussi lors d'infection de la plaie car les bactéries consomment le glucose au détriment des cellules participant à la réparation cutanée (AMALSADVALA et SWAIM, 2006). L'absorption de glucose par les kératinocytes compromise en raison du manque ou de l'inefficacité de l'insuline pourrait en partie expliquer la cicatrisation difficile rencontrée chez les individus diabétiques, spécialement en médecine humaine (SPRAVCHIKOV et al, 2001). Ainsi, le taux de glucose dans les fluides des plaies chroniques est bas (SCHULTZ et al, 2003).

2.3. Anémie :

Souvent considérée comme préjudiciable à la cicatrisation, l'importance du déficit en hémoglobine est difficile à apprécier. Une anémie faible ne semble pas être néfaste à l'apport en dioxygène aux tissus et n'apparaît donc pas de manière évidente comme un facteur d'altération à la cicatrisation (JOHNSTON, 1992a).

C'est son étiologie qui fait de l'anémie un facteur négatif de la cicatrisation : si cette anémie est due à une hypovolémie, suite à une perte sanguine massive, elle sera péjorative au processus ; si l'anémie est normovolémique, elle n'a que peu d'effet.

La réduction de la pression partielle en dioxygène au niveau de la plaie inhibe la réplication et la migration des fibroblastes, le développement du collagène. La plaie est aussi plus sensible aux infections par l'altération du mécanisme de phagocytose (STASHAK, 1991).

2.4. Urémie :

Au cours des cinq premiers jours, l'urémie a un effet délétère sur la cicatrisation ; elle est responsable de la diminution de la résistance à la tension de la plaie.

Un changement de la synthèse du collagène, d'une qualité inférieure, et une augmentation de la collagénolyse peuvent expliquer cette action. Cela peut se comprendre par la connaissance de modifications des systèmes enzymatiques, des réactions biochimiques et du métabolisme cellulaire (STASHAK, 1991 ; JOHNSTON, 1992a; MORITZ, 2000).

Ce paramètre peut avoir une grande importance chez les animaux de rente souffrant de pathologie rénale sévère. A noter que la déshydratation, existant chez les animaux en pré-insuffisance rénale, ne risque pas de retarder la cicatrisation à condition que cette déshydratation soit correctement traitée par fluidothérapie intraveineuse (STASHAK, 1991 ; JOHNSTON, 1992a; MORITZ, 2000).

Lorsque l'urémie se développe à partir du neuvième jour, on ne note plus d'influence significative de ce facteur sur le processus cicatriciel.

2.5. Affections hépatiques :

Les affections hépatiques entraînent une diminution de la production des protéines voire des facteurs de coagulation dans les cas sévères. Les animaux souffrant d'affection hépatique présentent donc un risque accru de retard de cicatrisation voire d'hémorragie importante dans les cas les plus sévères (DEGNER et al, 1993 ; HOSGOOG, 2003).

2.6. Maladies endocriniennes :

Trois maladies endocriniennes affectant la cicatrisation : l'hypercorticisme, le diabète sucré et l'hypothyroïdie.

L'hypercorticisme est responsable d'une augmentation du taux de cortisol plasmatique, les effets sur la cicatrisation sont donc les mêmes que dans le cas d'une administration prolongée de corticoïdes (HOSGOOG, 2003).

Si le diabète sucré est responsable de sérieuses complications au cours de la cicatrisation des plaies chez les humains, notamment avec le développement d'ulcères ou de plaies chroniques, il n'affecte que peu la réparation cutanée chez les animaux (HOSGOOG, 2003 ; AMALSADVALA et SWAIM, 2006). Cependant, chez un animal diabétique, l'altération de la fonction leucocytaire favorise les infections.

Enfin, l'hypothyroïdie semble également avoir un effet inhibiteur sur la cicatrisation. En effet certains auteurs rapportent l'association de cette affection avec le développement de plaies chroniques (HOSGOOG, 2003).

3. Facteurs exogènes :

3.1. Vitamines et oligo-éléments :

3.1.1. La vitamine E :

Les effets de la vitamine E sont mal connus. Les études abordant ses effets sur la cicatrisation sont contradictoires. Néanmoins, plusieurs études suggèrent qu'elle a les mêmes effets que les corticostéroïdes et qu'elle retarde la cicatrisation en diminuant la production de collagène (JOHNSTON, 1992a). En application locale, elle aurait des effets néfastes sur la cicatrisation et provoquerait des réactions allergiques (BAUMANN et SPENCER, 1999).

3.1.2. La vitamine A :

La vitamine A permet la différenciation des cellules épidermiques et contribue donc à la ré-épithélialisation. Elle participe également au renouvellement des cellules de la peau et à son élasticité. Elle stimulerait la phase inflammatoire, la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène, l'angiogenèse et l'épithélialisation. Les carences en vitamine A sont associées à un ralentissement de la ré-épithélialisation, à une diminution du dépôt et de la stabilité du collagène et également à une augmentation du risque d'infection. Les mécanismes d'action de la vitamine A sur la cicatrisation restent mal compris (LAYTON, 1993 ; DEODHAR et RANA, 1997).

3.1.3. La vitamine C :

L'acide ascorbique est nécessaire à l'hydroxylation de la lysine et de la proline en constituant du collagène : l'hydroxyproline et l'hydroxylysine. Lors de carences et donc lors de déficits en vitamine C au niveau des fibroblastes, la sécrétion normale ou adéquate de fibres inachevées de collagène est impossible. Cette vitamine est importante pour les primates essentiellement ; la carence est le scorbut. On constate que c'est seulement dans le cas d'une production rapide et intense de collagène qu'une source exogène de vitamine C sera nécessaire (FOCHEUX, 1991 ; JOHNSTON, 1992a; LE MENN ; 2001).

La vitamine C apparaît nécessaire pour le bon déroulement de l'épithélialisation, pour l'acquisition d'une bonne résistance aux forces de tension et pour la formation de vaisseaux sanguins (FOCHEUX, 1991 ; JOHNSTON, 1992a; LE MENN ; 2001).

3.1.4. Le zinc :

Le zinc joue un rôle de cofacteur intervenant dans de nombreux systèmes enzymatiques, en particulier avec les ADN polymérases et les transcriptases réverses (STASHAK, 1991). Sa présence permet l'augmentation de l'auto-débridement ainsi que la migration des kératinocytes pendant la réparation de la plaie. De plus, le zinc confère une résistance à pour les cellules du tissu épithélial en assurant une protection contre l'oxygène activé et les toxines bactériennes. Son rôle antioxydant est très bénéfique pour améliorer le processus de cicatrisation. L'administration de zinc, en local, permet d'accroître les défenses locales et l'activité collagénolytique. L'augmentation de la concentration d'ions zinc au sein de la plaie stimule l'épithélialisation de la plaie. Une carence induirait une diminution de l'auto-débridement, de l'action anti-infectieuse, de l'épithélialisation (LANSDOWN et al, 2007).

Cependant, l'administration de zinc chez un animal non carencé n'accélère pas la cicatrisation et serait même néfaste, par inhibition de la migration macrophagique, et induirait un ralentissement ou un arrêt de la phagocytose. Il ne faut donc supplémenter un animal en zinc que si les résultats de laboratoire révèlent une réelle faiblesse des taux sanguins et tissulaires en zinc (STASHAK, 1991 ; JOHNSTON, 1992a).

L'injection locale de zinc, associée à de l'insuline, accélère la cicatrisation sans avoir d'effet secondaire systémique (ZHANG et al, 2007).

3.2. Les corticoïdes :

Les glucocorticoïdes (ACTH, cortisone et analogues synthétiques) à forte dose ou à utilisation prolongée inhibent non seulement la réaction inflammatoire précoce comme l'œdème, le dépôt de fibrine, la vasodilatation, la migration et l'activité des phagocytes, mais également plus tardivement, l'angiogenèse, la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène, la multiplication des cellules épithéliales, la contraction ainsi que la maturation cicatricielle (LAING, 1989 ; LAING, 1993 ; DEODHAR et RANA, 1997 ; CAMPOS,1998 ; GREGORY, 1999 ; DURMUS et al, 2003).

Une administration prolongée à une dose excessive ou un hypercorticisme spontané peuvent entraîner une atrophie de la peau dont les fibres de collagène, d'élastine et de réticuline deviennent plus fines et dissociées (DEGNER et al, 1993). La peau est donc plus fragile et le risque de désunion de sutures est plus important. De plus, les corticoïdes augmentent le risque de voir une plaie s'infecter ou peuvent exacerber une infection existante (AMALSADVALA et SWAIM, 2006).

3.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

On pourrait penser que les AINS ont une action importante sur la cicatrisation en inhibant la phase inflammatoire. En fait, les AINS, utilisés aux doses thérapeutiques, ont peu ou pas d'influence sur la cicatrisation (JOHNSTON, 1992a; CAMPOS, 1998 ; BLOMME et al, 2003).

3.4. La chimiothérapie :

La cicatrisation des plaies met en jeu un grand nombre de cellules en division (fibroblastes, cellules endothéliales et épithéliales). Ces cellules pourront être la cible des agents anti tumoraux. La chimiothérapie peut affecter la cicatrisation en agissant directement sur les cellules en division au niveau de la plaie ou indirectement en altérant le statut immunitaire et nutritionnel de l'animal (GREENHALGH et GAMELLI, 1988 ; LAING, 1993).

3.5. La radiothérapie :

Après radiothérapie, l'expression des médiateurs de la cicatrisation par les cellules inflammatoires et les fibroblastes est modifiée, les interactions entre les cellules sont ainsi altérées (CHUNG et al, 2004 ; SCHAFFER et al, 2002).

La cicatrisation après radiothérapie et chirurgie sera significativement altérée par la fibrose et la diminution de l'apport vasculaire. Toutes les phases seront affectées et la diminution du nombre de cellules inflammatoires augmentera les risques d'infection. La radiothérapie précède la chirurgie d'environ 3 à 4 semaines en général. Ce délai permet aux tissus normaux de récupérer leur aptitude à cicatriser normalement et de diminuer la fibrose (LAING, 1993 ; MC LEOD et THRALL, 1989).

Partie V : Traitement des plaies cutanées

Il existe de très nombreuses publications concernant les effets sur la cicatrisation de l'utilisation de substances thérapeutiques en application locale. Les antiseptiques, les antibiotiques et les pansements exercent une certaine influence sur le microenvironnement local de la plaie mais ils ne sont pas les seuls. Il n'existe actuellement pas d'agent capable d'augmenter de manière significative la vitesse de cicatrisation ou la résistance de la tension finale d'une plaie cicatrisée. Aussi, la meilleure façon d'obtenir une cicatrisation rapide consiste à éliminer les facteurs inhibiteurs, à interrompre l'administration de substances contrariant cette évolution et en palliant les diverses carences (ROBLIN, 2008).

A. Prise en charge initiale :

Le 1^{er} objectif lors de la prise en charge d'une plaie est de réduire le plus possible la contamination de la plaie sans engendrer de dégât ou de contamination supplémentaires (MASON, 1993 ; PAVLETIC, 1994).

1. Les premiers gestes :

1.1. Protection de la plaie :

Il est essentiel de les réaliser le plus rapidement possible afin de prévenir une nouvelle lésion ou une extension de celle initiale ; cela permet aussi de contrôler une hémorragie éventuelle et de limiter une contamination exogène ; ces soins sont parfois effectués par le propriétaire (ROBLIN, 2008).

Ils ne doivent en aucun cas aggraver les lésions ; on doit stopper l'hémorragie par compression, si hémorragie il y a. On doit éviter d'employer des antiseptiques trop puissants qui sont susceptibles d'augmenter l'étendue des lésions. Il faut aussi partir du principe que toute plaie est infectée (ROBLIN, 2008).

En pratique, cette protection peut être réalisée via l'application d'un gel hydrosoluble stérile ou une pommade antibactérienne hydrosoluble sous une compresse (DERNELL, 2006) ou via l'application de compresses si possibles stériles imbibées de sérum physiologique (WILSON, 2005).

1.2. Examen clinique général et stabilisation :

Pour mettre en place un bon traitement général, il est absolument nécessaire d'effectuer un examen clinique : ceci doit d'ailleurs constituer un réflexe dans toutes les

situations, même si c'est en général la plaie qui attire l'attention. Ceci est primordial quand la plaie résulte d'un accident de la voie publique car d'autres organes peuvent être touchés (WILLIAMS et FOWLER, 1999).

Cet examen doit permettre de mettre rapidement en évidence d'éventuelles lésions pouvant altérer le pronostic vital de l'animal et de déterminer quelles atteintes doivent être soignées prioritairement (REMY et WITZ, 1992 ; WILLIAMS et FOWLER, 1999).

Cet examen doit commencer par une évaluation « ABC » : Airway (voie respiratoires), Breathing (Système respiratoire), Circulation (Système cardio-vasculaire). En cas d'atteinte grave des systèmes cardio-vasculaire ou respiratoire, l'animal doit être stabilisé avant la poursuite de l'examen physique. Si la plaie est hémorragique, un pansement compressif permet de réduire le risque d'apparition d'un choc hypovolémique (DERNELL, 2006).

Une fois l'animal stable, le reste de l'examen physique peut être réalisé, par exemple en suivant le moyen mnémotechnique « A CRASH PLAN » (PLUNKETT, 2000) :

A= Airway : Examen visuel, palpation et auscultation de la cavité orale, du thorax et du cou.

C et **R**= Cardiovasculaire and respiratory : Examen visuel, palpation et auscultation des 2 hémithorax, fréquence respiratoire et courbe respiratoire.

A= Abdomen : Examen visuel, palpation, percussion, et auscultation.

S= Spine : palpation des corps vertébraux de la 1^{ère} vertèbre cervicale à la dernière vertèbre coccygienne.

H= Head : examen de la tête, y compris les yeux, les oreilles, le nez, les nerfs crâniens et la bouche.

P= pelvis : Examen des régions périnéale, péri-anale, rectale et génitale.

L= Limbs : Examen de la peau, des muscles, des tendons, des os et des articulations des membres thoraciques et pelviens.

A= Arteries : prise de pouls brachial et fémoral.

N= Nerves : Evaluation des nerfs périphériques moteurs et sensitifs.

Tableau n°1 : Constantes biologiques du lapin.

(O'MALLEY, 2005 ; FIORELLO et DIVERS 2012 ; VELLA et DONNELLY, 2012).

Fréquence cardiaque (battements / minute)	180 – 250
Fréquence respiratoire (mouvements/ minute)	30 – 60
Température rectale (°C)	38,5 – 40

Cet examen clinique pourra être dans un second temps complété par des examens complémentaires, notamment des radiographies thoraciques, en plus d'éventuelles radiographies des membres ou du bassin (WILLIAMS et FOWLER, 1999).

L'état du patient devra être évalué régulièrement pour pallier à toute dégradation.

1.3. Anamnèse et commémoratifs :

Le recueil des commémoratifs est important car ils donnent une indication sur le degré de contamination et les caractéristiques lésionnelles de la plaie. En effet, lors d'une plaie par morsure par exemple, il faut s'attendre à trouver au cours de l'exploration des lésions profondes et invisibles dans un premier temps. L'origine de la plaie est pour le praticien un premier élément d'orientation pour le choix de la conduite à tenir (LE BRONEC, 2005).

L'anamnèse doit permettre dans la mesure du possible de dater l'apparition de la plaie pour déterminer son statut bactériologique : le traitement sera différent pour une plaie contaminée ou infectée.

Ainsi, l'anamnèse permet d'orienter la conduite du traitement local et le choix d'un antibiotique si nécessaire.

Quoi qu'il en soit, l'objectif du traitement est de transformer une plaie contaminée en une plaie chirurgicalement propre qui peut être suturée. Même si ce but n'est pas toujours atteint, les mesures mises en œuvre par le praticien restent les mêmes (JOHNSTON, 1992b).

2. Préparation de la plaie :

Le but de la phase de préparation de la plaie est d'obtenir un site opératoire propre. Il s'agit donc d'éliminer les poils et les matières organiques présents autour de la plaie et de réduire la population bactérienne cutanée (WILSON, 2005 ; GRAND, 2006).

2.1. Anesthésie, analgésie, antibiothérapie et fluidothérapie :

Une fois l'animal réanimé et ses fonctions vitales stabilisées, il convient d'estimer la douleur éprouvée par celui-ci afin d'essayer de la diminuer au moyen d'anesthésiques locaux, d'AINS ou d'opioïdes (BELLAH et WILLIAMS, 1999 ; WILLIAMS et FOWLER, 1999). Il est parfois nécessaire d'effectuer une anesthésie générale pour certains examens (radiographies) ou certains soins (sutures...). En effet, la douleur est un obstacle à la guérison (BELLAH et WILLIAMS, 1999). Elle peut être objectivée grâce à des fiches d'évaluation et contrôlée par des évaluations régulières qui permettent d'ajuster la thérapeutique analgésique.

Tableau n°2 : Principaux analgésiques utilisés chez le lapin.

Molécules	Posologie, voie d'administration et fréquence	Indications ou commentaires
Anti-inflammatoires (OGLESBEE, 2011 ; MORRISEY et CARPENTER, 2012 ; FIORELLO et DIVERS, 2012 ; MORRISEY, 2012 ; MAYER, 2012)		
Carprofen	1 à 4 mg/kg SC, SID ou BID 1 à 2,2 mg/kg PO, SID ou BID	
Méloxicam	0,2 à 0,5 mg/kg PO ou SC, SID	A ces posologies, la concentration plasmatique obtenue est inférieure à celle permettant un effet analgésique chez l'homme. L'effet analgésique chez le lapin n'est donc pas prouvé et il pourrait être nécessaire d'utiliser des posologies plus élevées (=0,5mg/kg) mais des études d'efficacité et de sécurité doivent être menées (CARPENTER et al, 2009).
Dexaméthasone	0,2 à 0,6 mg/kg SC, IM, IV 1 fois 0,5 à 1 mg/kg PO puis diminuer la dose, BID	Rarement indiqué, utiliser avec précaution et ajouter un protecteur gastrique
Prednisone	0,5 à 2 mg/kg PO, BID	
Opiïdes (OGLESBEE, 2011 ; MORRISEY et CARPENTER, 2012 ; FIORELLO et DIVERS, 2012 ; MORRISEY, 2012 ; MAYER, 2012)		
Buprénorphine	0,01 à 0,05 mg/kg SC, IM ou IV, toutes les 8 à 12heures	

Butorphanol	0,1 à 1 mg/kg SC, IM ou IV, toutes les 4 à 6 Heures	
Fentanyl	30 à 100 µg/kg/min IV	
Morphine	0,5 à 2 mg/kg SC, IM, toutes les 2 à 4 heures 5 à 10 mg/kg SC, IM, toutes les 4 heures	
Anesthésiques locaux (BELLAH et WILLIAMS, 1999)		
Lidocaïne ou Bupivacaïne	Cardiotoxicité Si utilisé avec un vasoconstricteur: diminution des défenses locales et ralentissement de la cicatrisation	Bonne analgésie

La lidocaïne peut être appliquée pendant 1 à 2 minutes par irrigation ou à l'aide d'une compresse imbibée posée sur la plaie (SWAIM et HENDERSON, 1997d). Dans les deux cas, on utilise une solution de lidocaïne à 2% (dilution dans la solution de détersion) et de préférence sans vasoconstricteur qui pourrait causer une nécrose des tissus (SWAIM et HENDERSON, 1997d). Cette solution peut être particulièrement utile chez les « mauvais candidats » à l'anesthésie générale ; il faut néanmoins respecter la concentration et le temps de pose recommandés car les anesthésiques locaux peuvent être cardiotoxiques.

Tableau n°3 : L'anesthésie générale chez le lapin (OGLESBEE, 2011 ; MORRISEY et CARPENTER, 2012 ; FIORELLO et DIVERS, 2012 ; MORRISEY, 2012 ; MAYER, 2012)

Principe actif	Posologie et Voie d'administration	Indications ou commentaires
Acépromazine	0,25 à 1 mg/kg SC, IM	Tranquillisation, sédation ou pré anesthésie
Buprénorphine	0,03 mg/kg SC 1 heure avant l'induction de l'anesthésie	Prémédication
Butorphanol + Midazolam	0,3 à 0,5 mg/kg (B) + 0,1 à 0,5 mg/kg (Mi) IM	Sédation ou prémédication
Diazépam	1 à 5 mg/kg IM ou IV	Tranquillisation ou pré anesthésie ; Gestion des convulsions
Isoflurane	3 à 5% en induction ; 1,5 à 3% en entretien	Anesthésie gazeuse
Kétamine + Acépromazine	25 à 40 mg/kg (K) + 0,25 à 1 mg/kg (A) IM ou IV	Anesthésie
Kétamine + Diazépam	10 à 15 mg/kg (K) + 0,2 à 0,5 mg/kg (D) IM ou IV (de nombreuses combinaisons sont possibles)	Anesthésie, à poursuivre avec de l'isoflurane
Kétamine + Midazolam	15 à 25 mg/kg (K) + 0,5 à 2 mg/kg (Mi) IM	Induction
Kétamine + Métédomidine	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg/kg (K) + 0,25 mg/kg (M) IM • 0,35 mg/kg (M) IM + 5 à 20 mg/kg (K) IV 15 min après 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction • Anesthésie
Métédomidine + Propofol	0,35 mg/kg (M) IM + 3mg/kg (P) IV	Anesthésie
Midazolam	0,5 à 2 mg/kg IM ou IV	Tranquillisation ou pré anesthésie
Tilétamine + zolazépam	5 mg/kg + 10-20 mg/kg I.V. ou I.M.	Bonne anesthésie mais néphrotoxique si doses élevées (FROMENT, 1999 ; PAOLANTONI et REMY, 2003 ; QUINTON, 2003)
Propofol	2 à 6 mg/kg IV (maintenir à environ 1 mg/kg IV toutes les 15 min)	Induction après une prémédication
Sévoflurane	A effet.	Anesthésie gazeuse

Fluidothérapie chez le lapin :

- Débit d'entretien : 100 à 150 ml/kg/j en IV ou divisé en 2 à 4 injections SC.
- Traitement du choc : 60 à 90 ml/kg.
- Les corticoïdes sont à éviter autant que possible car le lapin y est très sensible (OGLESBEE, 2011 ; MORRISEY et CARPENTER, 2012 ; FIORELLO et DIVERS, 2012 ; MORRISEY, 2012 ; MAYER, 2012).

La décision d'utiliser des antibiotiques par voie générale ne doit pas être systématique : leur usage doit être justifié par l'existence d'une plaie à risque (FAYOLLE, 2002 ; DENEUCHE et FAYOLLE, 2002) (plaie ancienne, avec de gros dégâts tissulaires, impossible à parer complètement d'emblée), d'une inflammation, ou de signes d'infection comme la fièvre (JOHNSTON, 1992b).

L'antibiothérapie ne peut en aucun cas remplacer une bonne détersion ni même compléter une détersion incomplète (BELLAH et WILLIAMS, 1999 ; WILLIAMS, 1999a).

Dans la majorité des cas, le risque infectieux est faible et l'administration d'antibiotique ne doit pas durer plus de 24 heures, au risque de perturber l'évolution naturelle de la flore (FAYOLLE, 2002).

Dans les cas où une antibiothérapie prolongée est justifiée, il est nécessaire d'adapter l'antibiotique à la flore de contamination ou d'infection grâce à un calque de la plaie ou à une mise en culture de la flore locale (FAYOLLE, 2002). Un antibiogramme est réalisé et renouvelé régulièrement pour suivre l'évolution de la sensibilité de la flore (FAYOLLE, 2002).

Tableau n°4 : Principaux médicaments utilisés chez le lapin (BOUSSARIE, 1999)

Molécule antibiotique	Posologie	Voie d'administration
Pénicilline G	20 000 à 60 000 UI/kg/24 h	SC, IM
Amikacine	8-15 mg/kg/8 h	SC, IM, IV
Céfalotine	12,5 mg/kg/6 h pendant 6 jours	PO
Ceftiofur	3 mg/kg/24 h	SC, IM
Streptomycine	50 mg/kg/24 h	SC, IM
Gentamicine	4-8 mg/kg/24 h	SC, IM, IV
Néomycine	20-40 mg/kg/12 h	PO
Erythromycine	10 mg/kg/24 h	PO
Spiramycine	50 mg/kg/24 h	PO, SC, IM
Tylosine	10 mg/kg/24 h	PO, SC, IM
Chloramphénicol palmitate	50 mg/kg/12 h	PO
Tétracycline*	50 mg/kg/12 h	PO
Oxytétracycline*	50 mg/kg/12 h ou 15 mg/kg/24 h	PO, SC, IM
Doxycycline	2,5 mg/kg/12 h	PO
Flumiquine**	15-30 mg/kg/12 h	PO, SC, IM
Enrofloxacin**(!)	5-10 mg/kg/12 h	PO, SC, IM
Marbofloxacin**	2-5 mg/kg/24 h	PO
Ciprofloxacin	5-15 mg/kg/12 h	PO
Triméthoprime-sulfadoxine***	30 mg/kg/12 h	PO, SC, IM
Triméthoprime-sulfaméthoxazole***	30 mg/kg/12 h	PO, SC
Sulfadiméthoxine***	25-50 mg/kg/12 h ou 24 h pendant 5 jours	PO
Métronidazole	20 mg/kg/12 h pendant 3-5 jours	PO

* Provoque une coloration jaune des dents chez les nouveau-nés ; risque de néphrotoxicité chez les animaux âgés.

** Les fluoroquinolones ne doivent pas être administrées chez les jeunes en croissance (risques d'érosion des cartilages articulaires).

***Assurer une bonne hydratation pour éviter un effet néphrotoxique.

L'antibiothérapie est arrêtée au bout de 5 jours à compter de la mise au net de la plaie (JOHNSTON, 1992b) ou à l'apparition d'un tissu de granulation sain (FAYOLLE, 2002). Ensuite, la plaie sera colonisée par une flore peu pathogène, tout comme la peau saine, qui empêche par compétition le développement de bactéries pathogènes. Cela explique que l'utilisation abusive d'antibiotique peut être délétère en permettant l'émergence de bactéries comme *Proteus* ou *Pseudomonas* qui, en plus d'être hautement pathogènes, développent rapidement des résistances (JOHNSTON, 1992b).

Tableau n°5: Antibiotiques contre-indiqués chez le lapin (GUITTIN, 1999)

Antibiotiques	Pénicilline (autre que Pénicilline G) Amoxycilline Ampicilline Céphalosporines (autres que céfalotine et ceftiofur) Macrolides (autres que Spiramycine, Erythromycine, Tylosine) Lincomycine Clindamycine Kanamycine
Association d'antibiotiques	Pénicilline + Colistine Oxytétracycline + Chloramphénicol

Remarque : Des précautions doivent être prises avec des anesthésiques locaux associés à certains antibiotiques (exemple : Procaïne souvent associée à de la pénicilline) (GUITTIN, 1999).

2.2. La tonte :

La tonte de la périphérie de la plaie est une étape pratique essentielle qui facilite l'évaluation et le nettoyage de la plaie. La tonte est préférée au rasage qui entraîne des microlésions cutanées supplémentaires (JOHNSTON, 1992b; PAVLETIC, 1993a; WALDRON et TREVOR, 1993). Elle ne doit être réalisée qu'après avoir protégé la plaie et doit être large (15-20 cm) afin de permettre un élargissement de la plaie si nécessaire lors de l'exploration (MASON, 1993 ; GRAND, 2006). La tonte doit être réalisée de façon centrifuge en partant des bords de la plaie, également afin d'éviter la contamination par des débris ou des poils (MASON, 1993).

2.3. Nettoyage et antisepsie de la périphérie :

Après la tonte, le porteur de la plaie est nettoyé à l'aide de solution savon de chlorhexidine à 0,5% ou de povidone iodée à 10%. Durant cette étape, la plaie doit être protégée et les solutions utilisées ne doivent surtout pas pénétrer dans la plaie sous peine d'entraîner des nécroses tissulaires (MASON, 1993 ; GRAND, 2006).

Les nettoyages sont réalisés de façon centrifuge et circulaire autour de la plaie à au moins trois reprises (MASON, 1993 ; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003 ; WILSON, 2005). Entre chaque nettoyage, un rinçage avec de l'alcool à 70% ou une solution saline stérile est réalisé (WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003 ; WILSON, 2005).

Il faut éviter de nettoyer la plaie avec des compresses humides en frottant et éviter encore plus les compresses sèches qui arracheraient le tissu de granulation en formation et qui léseraient la néovascularisation et relanceraient l'hémorragie par perturbation de la mise en place du caillot. Enfin l'antisepsie de la zone est réalisée (ROBLIN, 2008).

L'usage des antiseptiques a pour objectif d'améliorer l'efficacité de l'irrigation en éliminant les bactéries sans causer de dommages aux tissus ni altérer la cicatrisation. Les antiseptiques appliqués directement sur la plaie sont donc utilisés à des concentrations très faibles. Les deux antiseptiques les plus efficaces et les plus utilisés en 1^{ère} intention tant en médecine humaine que vétérinaire sont la chlorhexidine à 0,05% (diacétate ou digluconate) et la povidone iodée à 1% (AMBER et al, 1983 ; YTHIER, 1992 ; LOZIER, 1993 ; LIPTAK, 1997).

Tableau n°6 : Les principaux antiseptiques utilisés en médecine vétérinaire (DEWILDE-BLANC, 2002).

Antiseptique	Spectre d'action	Intolérance locale
Ammonium quaternaires	- bactéries Gram ⁺	- dermite - conjonctivite - retards à l'épithélialisation et à la cicatrisation
Chlorhexidine	- bactéries Gram ⁺ et Gram ⁻ , fongistatique	- faible
Povidone iodée	- bactéries Gram ⁺ et Gram ⁻ - moisissures, champignons - virus - protozoaires	- irritant - sensibilisant - dermite de contact
Alcool	- bactéries Gram ⁺ et Gram ⁻	- irritant Déconseillé sur les muqueuses et les plaies à vif
Eau oxygénée	- Gram ⁻ , surtout anaérobies strictes	- A limiter au nettoyage initial d'une plaie contaminée
Peroxyde de benzoyle	- Gram ⁺ , anaérobies	Ne pas appliquer sur les yeux -attention à l'utilisation chez le chat.

3. Le lavage :

Pour diminuer le risque infectieux, il est nécessaire de retirer les corps étrangers des tissus nécrosés ou dévitalisés. Le meilleur agent pour cette action est l'eau. Appliquée sous forme de douche sur la plaie, elle permet une détersion importante. Ce qui importe surtout, ce

n'est pas l'emploi d'antiseptique, mais l'utilisation d'une quantité importante d'eau. (ROBLIN, 2008).

La pression de lavage ne doit pas être trop élevée car elle altérerait encore plus les dégâts au niveau de la peau mais elle doit être suffisante pour entraîner les petites particules et les bactéries (ROBLIN, 2008).

Le dispositif présenté ci-dessous permet d'obtenir la pression adéquate (figure n°9) ; faute de perfuseur et de robinet trois voies, le liquide d'irrigation peut être directement prélevé dans le flacon à l'aide d'une aiguille (1,2 x 40 mm) et d'une seringue de 20 ml (REMY et WITZ, 1992).

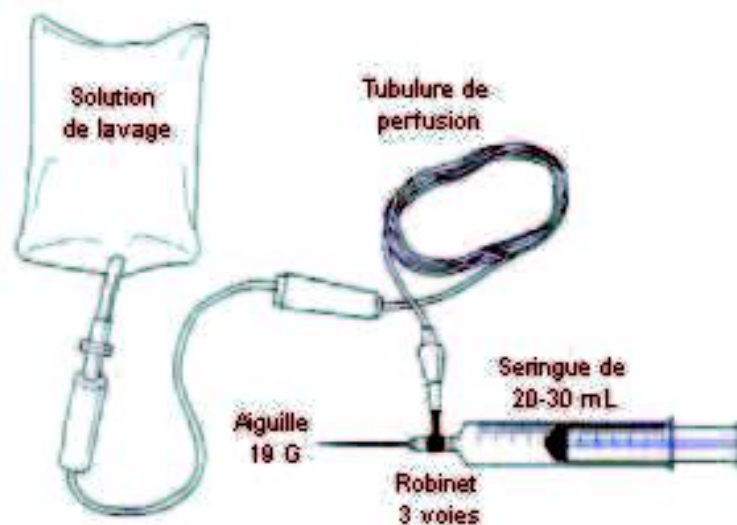


Figure n°9 : Dispositif utilisable pour le lavage des plaies (WILLIAMS, 1999a)

4. Le débridement :

Le débridement permet de réduire le temps de cicatrisation car il écourte la phase naturelle et physiologique de détersion puis crée un environnement favorable à la phase de réparation de la plaie (ROBLIN, 2008).

4.1. Le débridement chirurgical :

Cette procédure doit être considérée comme une intervention chirurgicale et doit donc être réalisée dans des conditions d'asepsie et sous anesthésie (WILLIAMS, 1999a; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003).

4.1.1. Le débridement en bloc :

Le débridement en bloc est rarement utilisé en pratique vétérinaire. Il consiste en l'exérèse complète de la plaie après l'avoir remplie de compresses et partiellement suturée (WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003 ; GRAND, 2006).

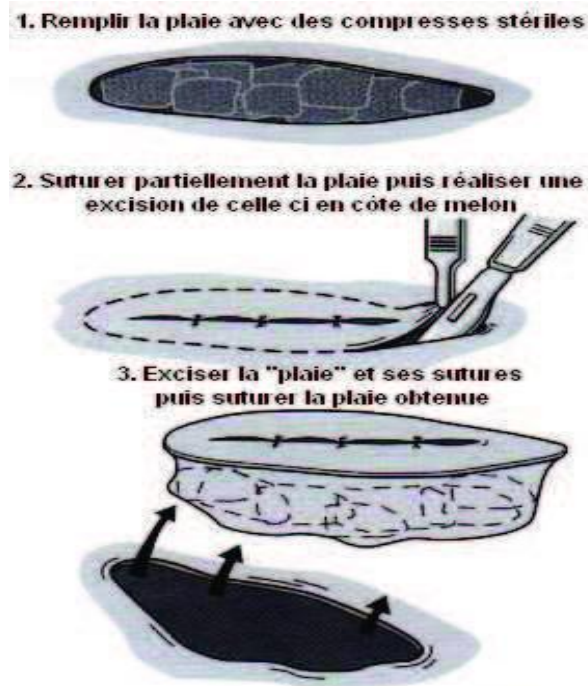


Figure n° 10 : Le débridement en bloc (WILLIAMS, 1999a).

Ce type de débridement n'est possible que quand la taille de la plaie est limitée et qu'une grande quantité de peau est disponible pour la fermeture mais il permet d'économiser le temps et l'argent nécessaires à la cicatrisation qu'une plaie par seconde intention (WILLIAMS, 1999a).

4.1.2. Parage plan par plan :

Cas des plaies récentes (moins de 12 heures)

Le parage est réalisé au scalpel plutôt qu'aux ciseaux en commençant par le plan le plus superficiel puis en progressant en profondeur jusqu'aux tissus sains qui saignent.



Figure n°11: parage plan par plan (WILLIAMS, 1999a)

Tous les tissus dévitalisés doivent être excisés et les corps étrangers extraits de plaie tandis que celle-ci est soigneusement explorée dans son intégralité (MASON, 1993 ; WILLIAMS, 1999a; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003).

Les muscles et le tissu adipeux, privés de vascularisation, doivent être excisés de manière large car ils représentent, eux aussi, un milieu de croissance pour les bactéries. La conservation des structures vasculaires et nerveuses est primordiale. Cependant, la dénervation locale ne modifie pas le temps de cicatrisation mais rend la cicatrice plus fragile du fait des troubles trophiques associés à cette lésion (MOISSONNIER, 2002).

4.2. Le débridement enzymatique :

Le débridement enzymatique, peu utilisé en pratique vétérinaire, fait le plus souvent intervenir des enzymes telles que la trypsine, la chymotrypsine, la fibrinolysine ou la désoxyribonucléase. Ces enzymes possèdent une action assez sélective sur les tissus nécrotiques (WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003). Leur utilisation peut être intéressante dans les cas de plaies assez superficielles où elles permettent d'éviter l'anesthésie souvent nécessaire au débridement chirurgical s'avère trop délicat en raison de la présence de nombreuses structures vasculo-nerveuses. Cependant, leur action est généralement

insuffisante, assez longue et leur coût élevé (JOHNSTON, 1992b; WALDRON et ZIMMERMEN-POPE, 2003 ; WILSON, 2005).

4.3. Le débridement mécanique :

Il consiste en l'application d'un pansement humide, absorbant ou adhérent qui absorbe les débris nécrotiques, exsudats et corps bactériens présents au sein de la plaie. Le pansement doit donc coller à la plaie et ainsi, à chaque renouvellement de pansement, les éléments en voie de détersion sont enlevés en même temps que les compresses. On renouvelle le pansement dès lors qu'il a perdu son pouvoir absorbant (STASHAK, 1991 ; FOCHEUX, 1991 ; ROUX, 1999 ; LE MENN, 2001 ; FAYOLLE, 2002).

Pour éviter la douleur lors de l'arrachage du pansement, on peut utiliser des pansements à base d'hydrocolloïdes. Ces gels sont constitués principalement de carboxyméthylcellulose qui a une capacité absorbante considérable. La phase profonde du pansement se transforme en gel au contact des exsudats (STASHAK, 1991 ; FOCHEUX, 1991 ; ROUX, 1999 ; LE MENN, 2001 ; FAYOLLE, 2002).

4.4. Le débridement hydrodynamique :

Parmi les agents physiques, l'hydrothérapie est la plus simple à réaliser ; la plaie est douchée à l'aide d'un jet d'eau dont la pression se doit d'être modérée afin de ne pas endommager plus les lésions déjà présentes. Ce nettoyage permet d'éliminer un maximum de corps étrangers et de tissus nécrosés. L'eau tiède stimule la granulation de certaines plaies (ROUX, 1999 ; FRANCOZ, 2001).

Il est à noter que l'eau froide engendre une vasoconstriction et une résorption des toxines ; elle calme aussi l'inflammation et réduit l'œdème. Au contraire, l'emploi d'eau chaude est à l'origine d'une vasodilatation et elle stimule la circulation sanguine (ROUX, 1999 ; FRANCOZ, 2001).

5. Choix du mode de fermeture :

L'inspection et l'évaluation de la plaie sont nécessaires à un choix adapté du mode de fermeture de la plaie (tableau n°7). En effet, un mode de fermeture inadapté peut prolonger la cicatrisation ou conduire à un échec de la cicatrisation : déhiscence des sutures, infection après fermeture primaire d'une plaie infectée. Les intervalles de délais (6 et 12 heures post-traumatiques) qui séparent les plaies dites contaminées, infectées ou largement infectées,

prennent en compte l'évolution de la population bactérienne moyenne sans tenir compte du degré de contamination initiale, ni des lésions tissulaires et vasculaires dont dépend également l'évolution bactériologique de la plaie. Ces délais ne sont qu'indicatifs et ne doivent pas être des critères de décision arbitraire. L'évaluation clinique de la plaie est un critère majeur qui va permettre de décider du mode de fermeture de la plaie (WALDRON et TREVOR, 1993 ; MASON, 1993 ; PAVLETIC, 1994 ; BELLAH et WILLIAMS, 1999).

Tableau n°7 : Choix du mode de cicatrisation en fonction du type de plaie
(BELLAH et WILLIAMS, 1999).

Type de Fermeture	Type de plaie	Délai post traumatique (indicatif)	Technique
Fermeture Primaire	Propre	Moins de 6 h	Suture immédiate sans tension (éventuellement greffes ou lambeaux) Cicatrisation par 1 ^{ère} intention
Fermeture primaire retardée	Propre contaminée, Viabilité douteuse des tissus, (Edèmes importants qui rendent l'évaluation de la plaie difficile	De 6 à 12 h ou plus	Lavage et mise au net de la plaie ouverte, Pansements adaptés à la phase de détersion, Fermeture après 2 à 5 jours, avant formation du tissu de granulation Technique de fermeture sans tension (greffes ou lambeaux éventuellement) Puis cicatrisation par 1 ^{ère} intention
Fermeture secondaire	Contaminée ou sale	Plus de 12 h	Lavage et mise au net de la plaie ouverte, Pansements adaptés à la phase de détersion puis à la phase de granulation, Fermeture après 5 à 7 jours sans tension Exérèse ou non du tissu de granulation Puis cicatrisation par 1 ^{ère} intention
Cicatrisation par 2^{nde} Intention	Sale, Fermeture impossible, Anesthésie contre-indiquée, Contamination et dévitalisation étendues	Plus de 12 h	Lavage et mise au net de la plaie ouverte, Pansements adaptés à chaque phase

Plus la fermeture tarde (après 12 heures), plus le parage devra être large. Une exploration minutieuse, un parage large et un lavage abondant, sont des étapes essentielles avant la fermeture des plaies très contaminées comme les morsures. Bien que les propriétaires désirent en général que la plaie soit refermée de suite, il faut prendre en

compte les risques de complication. Une plaie ne devrait être refermée que si le parage a permis d'éliminer avec certitude tous les contaminants, les tissus contaminés, infectés, dévitalisés ou nécrosés et si la peau périphérique permet une suture sans tension excessive (HÉ, 2006).

La fermeture prématurée d'une plaie mal nettoyée et insuffisamment parée prédispose à l'infection et à la déhiscence de la plaie. En cas de doute, la plaie doit être laissée ouverte pour assurer un drainage optimal (SWAIM, 1990; WALDRON et TREVOR, 1993 ; WILLIAMS, 1999a, b). Elle sera éventuellement refermée après un délai variable (fermeture primaire retardée, fermeture secondaire) (JOHNSTON, 1992b; MASON, 1993 ; WALDRON et TREVOR, 1993).

La fermeture secondaire est réalisée après formation du tissu de granulation (WALDRON et TREVOR, 1993 ; BELLAH et WILLIAMS, 1999). Elle permet de diminuer les risques d'infection et de déhiscence de la plaie. Le tissu de granulation sain et bien vascularisé est en effet très résistant à l'infection et n'est en général que faiblement contaminé par une flore non pathogène (JOHNSTON, 1992b; MASON, 1993 ; WALDRON et TREVOR, 1993 ; BELLAH et WILLIAMS, 1999). L'exérèse du tissu de granulation et des marges de la plaie permet d'effectuer une fermeture « primo-secondaire ».

La cicatrisation par 2nde intention est le mode de fermeture le plus long. Elle est inadaptée au niveau des zones soumises à des mouvements et des contraintes répétées comme aux articulations ou sur les zones d'appui. La plaie évolue alors souvent en plaie chronique atone. Les autres modes de fermeture seront donc préférés dans ces zones (JOHNSTON, 1992b; WALDRON et TREVOR, 1993 ; PAVLETIC, 1994).

B. Les pansements :

1. Fonction et propriétés des pansements :

Les pansements remplissent de nombreuses fonctions qui permettent de favoriser la cicatrisation des plaies (LOZIER, 1993 ; ALLEN et MOLAN, 1997 ; WILLIAMS, 1999a; SIMPSON et al, 2001 ; HADLUND, 2007) :

- Protection contre les traumatismes, la dessiccation et la contamination bactérienne
- Absorption et caractérisation (couleur, consistance, quantité, odeur) des exsudats

- Application d'une pression permettant de combler les espaces morts et de réduire les œdèmes et les hémorragies
- Débridement
- Conservation de la plaie au chaud et création d'un environnement acide qui permettent d'augmenter la quantité d'oxygène disponible pour la plaie
- Immobilisation des tissus lésés
- Amélioration du confort de l'animal
- Véhicule de thérapeutiques locales

Le pansement doit absolument rester propre et être le plus confortable possible. En effet, un pansement inconfortable peut entraîner une mutilation de celui-ci voire de la plaie (HADLUND, 2007). D'autre part, le pansement idéal devrait également présenter les propriétés suivantes (ALLEN et MOLAN, 1997 ; SIMPSON et al, 2001) :

- Non irritant et non allergisant
- Absence de toxicité
- Peu couteux
- Stérile
- Facile à poser
- Autorise les échanges gazeux
- Absence d'effets indésirables sur la cicatrisation
- Maintien d'un environnement humide favorable à la cicatrisation

2. Constitution des pansements :

La structure générale d'un pansement se compose de trois couches de base :

2.1. La couche de contact :

La couche primaire ou couche de contact est la couche du pansement au contact de la plaie. Elle peut :

- Permettre le transfert des fluides de la plaie vers les couches supérieures du pansement: pansements absorbants ;
- Retenir les fluides à la surface de la plaie : pansements occlusifs ;
- Interagir avec les fluides de la plaie pour former un gel humide à la surface de la plaie : pansements interactifs (MILLER, 1993 ; SWAIM, 1992 ; WILLIAMS, 1999a).

Cette couche de contact peut être adhérente ou non adhérente, occlusive ou semi-occlusive.

2.1.1. Couche de contact adhérente :

Les pansements adhérents ne sont indiqués qu'en phase de détersion et ne doivent pas être utilisés en phase de réparation. L'utilisation de pansements adhérents après la phase de détersion retarde la cicatrisation en arrachant les tissus nouvellement formés : les bourgeons du tissu de granulation pénètrent entre les mailles de la gaze et sont arrachés lors du retrait du pansement (LOZIER, 1993).

Ces pansements sont généralement utilisés pendant 3 à 4 jours, selon la quantité de tissu nécrotique présent dans la plaie et la quantité d'exsudat produit (SIMPSON et al, 2001).

2.1.1.1. Les pansements secs absorbants :

Les pansements secs absorbants « sec-sec » sont appliqués et retirés secs. Ils sont constitués d'une 1^{ère} couche de contact absorbante (gaze sèche à mailles larges) sur laquelle les exsudats et les tissus nécrosés vont adhérer en se desséchant. Les exsudats sont drainés dans une 2^{ème} couche absorbante. L'absorption peut être excessive et dessécher les tissus en voie de cicatrisation. Le retrait de ces pansements est douloureux et des tissus vivants peuvent être arrachés avec les débris nécrotiques (LOZIER, 1993). Ces pansements ne sont indiqués qu'en phase de détersion des plaies très exsudatives (MILLER, 1993 ; SWAIM, 1992).

2.1.1.2. Les pansements humides absorbants :

Les pansements humides absorbants (« wet-to-dry ») sont appliqués humides et retirés secs. Ils sont indiqués pour les plaies contenant de grandes quantités de débris, tissus nécrosés, et exsudats visqueux à leur surface. La couche du pansement en contact direct avec la plaie (composée d'une gaze à mailles larges humidifiée avec une solution salée isotonique ou de la Chlorhexidine à 0,05%) permet d'humidifier et de ramollir les débris nécrotiques qui se détacheront plus facilement pour adhérer à la gaze. Elle permet également de diluer les exsudats visqueux. Comme pour les pansements secs absorbants, le retrait est réalisé quand la couche de contact est sèche. Le retrait est donc douloureux et peut arracher en même temps des tissus sains et entraîner des saignements (HÉ, 2006).

2.1.1.3. Les pansements humides réhydratants :

Les pansements humides réhydratants sont appliqués humides et maintenus humides jusqu'à leur retrait. Ces pansements sont plus facilement saturés en liquides et peuvent favoriser la macération (SWAIM, 1992 ; LOZIER, 1993 ; MILLER, 1993). Ces pansements sont indiqués pour des plaies qui produisent de grandes quantités d'exsudats visqueux mais qui contiennent peu de débris nécrotiques ou de corps étrangers.

Comme les pansements humides absorbants, ils diluent les exsudats visqueux et ramollissent les débris nécrotiques et empêchent le dessèchement de la plaie. Ils permettent également un échauffement local qui favorise la vasodilatation, la néo-vascularisation et le drainage de la plaie. Cependant, la faible adhérence de ce type de pansement n'assure pas de détersion mécanique. Après le retrait du pansement, les exsudats et débris dilués à la surface de la plaie sont éliminés mécaniquement par irrigation sous pression ou par frottement avec une compresse humide (SWAIM, 1992).

2.1.1.4. Les pansements au soluté salé hypertonique :

Ils sont constitués de la même façon que les pansements humides absorbants, mais dans ce cas la gaze est imprégnée d'un soluté de chlorure de sodium hypertonique à 20%. Des préparations commerciales sont également disponibles (ex : Curasalt®). Ces pansements sont indiqués dans les premiers jours de la phase inflammatoire pour des escarres ou des plaies fortement infectées, nécrotiques et très exsudatives. L'action osmotique de ce pansement entraîne une dessiccation des bactéries et des tissus nécrotiques ainsi qu'une réduction de l'œdème. Cependant le débridement réalisé est non sélectif et l'utilisation de ce type de pansements doit donc être limitée à 1 ou 2 applications, le pansement pouvant être laissé en place au maximum 3 jours (HADLUND, 2007).

2.1.2. Couche de contact non adhérente :

L'utilisation de pansements non-adhérents est indispensable dès l'initiation de la phase de réparation de la plaie avec la formation du tissu de granulation. En effet, la couche de contact ne doit plus adhérer à la surface de la plaie sous peine d'arracher le tissu de granulation ou l'épithélium néoformé lors du retrait du pansement. Il existe deux types de pansements non-adhérents : occlusifs et semi-occlusifs.

Les pansements semi-occlusifs, perméables à l'air et maintenant un environnement humide absorbent l'excès d'exsudats présents à la surface de la plaie (SIMPSON et al, 1999).

Ils sont donc plutôt réservés aux plaies en début de réparation, au sein desquelles l'épithélialisation n'a pas encore débuté et produisent encore quelques sérosités (SWAIN et HENDERSON, 1997b).

2.1.2.1. Les pansements non adhérents classiques :

Il s'agit des pansements gras. Ces pansements semi-occlusifs sont classiquement réalisés avec une gaze à maille large imprégnée de vaseline, de paraffine, de polyéthylène glycol, de Biafine® ou de nitrofurazone. Des présentations commerciales sont également disponibles : Jelonet® et Tulle gras®. Les 2^{ème} et 3^{ème} couches absorbantes permettent de recueillir les sérosités (SWAIM, 1992 ; WILLIAMS, 1999a; GRAND, 2006).

Les pansements vaselinés ne doivent surtout pas être utilisés si la plaie présente des signes d'épithélialisation. En effet, la vaseline entraîne une réduction de la pression partielle en oxygène au sein de la plaie, ce qui ralentit l'épithélialisation (WILLIAMS, 1999a; HADLUND, 2007).

2.1.2.2. Les pansements non adhérents récents :

2.1.2.2.1. Les hydrocolloïdes :

Les hydrocolloïdes forment également un gel au contact de la plaie et favorisent la détersion autolytique, ils ont cependant une capacité d'absorption et de rétention d'eau moins importante (CARVER et LEIGH, 1992 ; HELFMAN et al, 1994 ; CAMPOS, 1998 ; VANWIJCK et al, 1998 ; WILLIAMS, 1999a). Les hydrocolloïdes font partie des premiers pansements occlusifs interactifs. Ils ont été conçus pour maintenir un environnement de la plaie chaud et humide.

Leur couche interne est composée d'agents gélifiants (pectine, gélatine, carboxyméthylcellulose sodique) insérés dans un réseau d'élastomères adhésifs (HELFMAN et al, 1994). La carboxyméthylcellulose (CMC) possède un pouvoir d'absorption d'eau relativement important (11 fois son poids d'eau). Bien qu'en général occlusifs, ils permettent une absorption modérée des exsudats en formant un gel à la surface de la plaie (CARVER et LEIGH, 1992). Leur couche externe donne au pansement hydrocolloïde ses propriétés d'imperméabilité à l'eau et aux bactéries, de perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau et ses propriétés d'élasticité et de malléabilité (LURTON et al, 1992 ; HELFMAN et al, 1994).

Les hydrocolloïdes possèdent néanmoins plusieurs inconvénients : des résidus du pansement peuvent rester dans la plaie après son retrait, imposant un lavage important de la plaie à chaque changement de pansement et l'odeur qui se dégage du pansement peut être désagréable. De plus en cas d'utilisation prolongée, les hydrocolloïdes peuvent entraîner une granulation exubérante (KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006).

2.1.2.2.2. Les hydrogels :

Les hydrogels (Duoderm hydrogel[®], Purilon gel[®], Intrasite-gel[®], Urgo hydrogel[®]...) sont particulièrement indiqués dans la détersion des plaies nécrotiques sèches ou peu exsudatives et les escarres. Très riches en eau (en général plus de 70 % d'eau), ils hydratent les tissus, ramollissent les tissus nécrotiques et apportent l'humidité nécessaire à la détersion autolytique (HELFMAN et al, 1994 ; CAMPOS, 1998 ; VANWIJCK et al, 1998 ; WILLIAMS, 1999a).

Ils ont la capacité de drainer les fluides de la plaie dans le gel mais aussi les débris et les grosses protéines, y compris celles de haut poids moléculaire comme l'albumine, l'hémoglobine ou le fibrinogène, favorisant ainsi la détersion mécanique. Ils piègent également les bactéries dans leur trame et leur structure est défavorable à la croissance bactérienne (VANWIJCK et al, 1998 ; WILLIAMS, 1999a).

Les hydrogels doivent être uniquement appliqués sur la plaie car, apposés sur les tissus sains adjacents, ils peuvent entraîner une macération (KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006). Ils doivent être changés tous les 4 à 7 Jours.

2.1.2.2.3. Les alginates :

L'alginate est un composé polysaccharidique extrait d'algues marines. Les alginates sont constitués de deux monomères : les acides manuronique et glucuronique. Les différents alginates se délitent plus ou moins et forme un gel dont la tenue dépend de la proportion entre ces 2 monomères (AGREN, 1996). L'alginate utilisé dans le traitement des plaies est sous la forme d'un mélange d'alginate de sodium soluble et d'alginate de calcium insoluble. Le remplacement des ions calcium par des ions sodium entraîne l'ouverture de la structure de l'alginate et sa gélification. L'alginate de calcium insoluble appliqué sur la plaie, échange ses ions calcium avec les ions sodium des exsudats de la plaie et forme ainsi le gel d'alginate de sodium soluble (VANWIJCK et al, 1998). Il possède également des propriétés antibactériennes en piégeant les bactéries dans sa trame moléculaire.

Les alginates (Algosteril[®], Kaltostat[®], Seasorb[®], Sorbalgon[®], Melgisorb[®]) sont indiqués dans le traitement des plaies très exsudatives, des plaies hémorragiques, infectées et profondes. L'alginate doit être maintenu suffisamment humide car les fibres sèches d'alginate entraînent un afflux de macrophages et une réaction inflammatoire irritante qui retarde la cicatrisation. Insuffisamment hydraté, le pansement d'alginate peut même adhérer à la plaie. Les pansements contenant de l'alginate ne sont donc pas indiqués dans le traitement des plaies sèches à moins d'être humidifiés (BARNETT et VARLEY, 1987 ; FOCHEUX, 1991).

2.2. La couche intermédiaire :

La couche secondaire est une couche intermédiaire qui absorbe et stocke les fluides venant de la couche primaire. Elle est donc surtout importante pour les pansements absorbants indiqués dans les phases précoces de la cicatrisation (phase inflammatoire de détersion et début de bourgeonnement) (SWAIM, 1992 ; MILLER, 1993 ; WILLIAMS, 1999a).

Cette couche est généralement constituée par une bande à caractère hydrophile (Coton, Softban[®]) qui peut être complétée par une bande de type Velpeau[®] si l'on désire donner plus de stabilité au bandage (GRAND, 2006 ; WILLIAMS, 1999a).

2.3. La couche externe :

Elle assure le maintien et la protection du pansement. Elle peut également assurer une compression plus ou moins importante pour limiter les hémorragies, les œdèmes, les collections liquidiennes et réduire les espaces morts (SWAIM, 1992 ; MILLER, 1993 ; WILLIAMS, 1999a). Les matériaux utilisés pour cette couche peuvent être occlusifs (ex : film synthétique) ou semi-occlusifs (bandes adhésives de type Elastoplast[®] ou bandes auto-cohésives de type Vetrap[®]).

Les pansements occlusifs, empêchant donc une contamination par des fluides exogènes, doivent être utilisés avec de grandes précautions et seulement dans les cas de plaies peu exsudatives afin de maintenir un milieu humide favorable à la cicatrisation. En effet, le risque de macération des tissus et de prolifération bactérienne n'est pas négligeable avec ce type de pansements (SWAIN, 1992 ; WILLIAMS, 1999a; GRAND, 2006).

3. Choix du pansement en fonction des caractéristiques de la plaie :

S'il existe, comme on vient de le voir, une grande variété de pansements, aucun n'est adapté à tous les types de plaies ou à une plaie pour toutes les phases de la cicatrisation. Le choix du pansement doit donc être réfléchi et doit prendre en compte de nombreuses caractéristiques de la plaie (Tableau n° 8) : sa phase de cicatrisation (détersion/granulation, épithélialisation), son âge, la quantité d'exsudats produits, son degré de contamination/d'infection, l'étendue des dommages tissulaires...

Tableau n° 8 : Pansements à envisager en fonction des plaies rencontrées, adapté d'après (HADLUND, 2007)

plaie	Principaux objectifs du pansement	Caractéristiques de la plaie	Pansement à envisager
Plaie récente, contamination et dommages tissulaires minimes	<ul style="list-style-type: none"> -Hémostase -Débridement -réduction de la contamination -Maintien d'un environnement humide 	<ul style="list-style-type: none"> -Hémorragie -Moins de 12 heures 	<ul style="list-style-type: none"> -Alginates -Hydrogels -Hydrocoloïdes -pansements humides absorbants (-pansements humides réhydratants en cas d'exsudats très visqueux)
Plaie récente, contamination et dommages tissulaires modérés à sévères	<ul style="list-style-type: none"> -Débridement -réduction de la contamination -Maintien d'un environnement humide 	<ul style="list-style-type: none"> -Nombreux débris -contusions ou avulsions -ischémie Moins de 12 heures 	<ul style="list-style-type: none"> -Nombreux débris -contusions ou avulsions -ischémie Moins de 12 heures
Muscle, fascia, ou tissu sous-cutané exposés	<ul style="list-style-type: none"> -Maintien d'un environnement humide -Stimulation de la granulation 	<ul style="list-style-type: none"> -plaie propre 	<ul style="list-style-type: none"> -Alginates -Hydrogels

Plaie nécrotique	-Favorise le débridement -Maintien d'un environnement humide -absorption des exsudats	Escarre ou nécrose sèche	-Hydrogels -pansements salés hypertoniques
		Exsudat en quantité importante et surface dévitalisée	-Hydrogels -Alginates
Plaie en phase de granulation	-Maintien d'un environnement humide -Stimulation de la granulation	-Granulation irrégulière ou incomplète -Exsudat en quantité minimales à modérée	-Alginates -Hydrogels -pansements gras
Plaie en cours d'épithélialisation	-Maintien d'un environnement humide -Stimulation de l'épithélialisation -Protection de l'épithélium néoformé	Tissu de granulation sain : rose et lisse	-Hydrogels -Hydrocoloïdes

C. Les adjuvants de la cicatrisation

1. Sucre et miel :

Le sucre est utilisé depuis des centaines d'années et il est encore largement employé aujourd'hui pour traiter les plaies. L'efficacité du sucre en poudre réside dans son haut pouvoir osmotique. Il permet de réduire l'œdème de la plaie, d'accélérer le débridement et le drainage, de favoriser la formation d'une couche protéique protectrice à la surface de la plaie. Le sucre permet donc la formation d'un tissu de granulation sain (KRAHWINKEL et BOOTHE, 2006).

Il peut être associé à des substances antimicrobiennes. Deux « cataplasmes antiseptiques sucrés » sont classiquement utilisés en médecine humaine et vétérinaire :

- Avec du peroxyde d'hydrogène :

400 g de sucre en poudre, 600 g de sucre glace, 480 ml de glycérine et 7,5 ml de peroxyde d'hydrogène à 3% (KRAHWINKEL et BOOTHE, 2006).

- Avec de la povidone iodée, le « Sugardine » :

Le « Sugardine » est constitué de povidone iodée 10% (1/3) mélangée à du sucre en poudre (2/3) jusqu'à obtention d'une pâte consistante (au besoin, faire varier les proportions de sucre pour obtenir la texture désirée). Cette préparation combine plusieurs avantages :

- Facilité préparation et d'application,
- Une consistance pâteuse qui lui permet de persister longtemps sur la plaie,
- Pouvoir osmotique élevé favorisant le drainage des exsudats de la plaie (sucre),
- Pouvoir antiseptique de spectre large (Povidone iodée) (FARSTVEDT et al, 2004 ; NODA et al, 2009).

Le sucre est indiqué pour des plaies contaminée ou infectées en phase inflammatoire et en début de phase de réparation (ARCHER, 1990). Dès qu'un tissu de granulation sain recouvre toute la surface de la plaie et que l'épithélialisation débute, ce traitement doit être stoppé (HADLUND, 2007). En pratique, après lavage et parage de la plaie, du sucre en poudre est déposé sur la plaie sur une épaisseur de 1 cm au minimum et un pansement absorbant est réalisé afin de drainer l'excès de fluide provenant de la plaie. Le pansement doit être changé 2 fois par jour les premiers jours dans les cas des plaies infectées afin de maintenir une osmolarité élevée. Dès l'apparition du tissu de granulation, les pansements peuvent être changés tous les 1 à 2 jours (MATHEWS et BINNINGTON, 2002).

Le miel, grâce à son osmolarité élevée, possède les mêmes effets que le sucre. Mais il possède également des propriétés qui lui sont propres : activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice, antibactérienne et stimulation de la croissance tissulaire (TOMCZAK, 2010 ; OREY, 2011).

Pour garder ses propriétés, il doit être conservé idéalement dans un récipient hermétique, à 14°C, à l'abri de la lumière, dans un endroit sec et aéré. Mieux vaut l'utiliser dans l'année pour bénéficier de ses qualités (WHITE et al, 1964 ; APIMONDIA, 2001).

1.1. Propriétés thérapeutiques du miel :

1.1.1. Action énergétique :

La valeur énergétique du miel est d'environ 350 kcal/100g. Les sucres simples directement assimilables, les vitamines et les minéraux qu'il contient en font un aliment de grande qualité. Chez l'homme, il est associé à la pratique sportive où il assure un meilleur rendement physique, prolonge l'effet d'endurance, permet une plus grande résistance à la

fatigue. Il est également recommandé en cas de carence en tant que complément alimentaire, pour l'assimilation d'autres éléments... (APIMONDIA, 2001). Le saccharose utilisé pour le sucre de cuisine a une valeur calorique de 400 kcal/100g. Son pouvoir sucrant est moins important que celui du miel : pouvoir sucrant de 1,0 contre 1,3 pour le miel (DOMEREGO et al, 2009).

1.1.2. Action nutritionnelles :

Glucides, acides aminés, vitamines et minéraux sont autant de nutriments directement disponibles et utilisables par les cellules des tissus lésés. La présence de glucose favorise également l'hygiène de la plaie. En effet, en absence de glucose, les bactéries présentes sur la plaie consomment les protéines du sérum des tissus nécrotiques et métabolisent leurs acides aminés. Elles rejettent ensuite des composés malodorants (ammoniac, amines, composés soufrés). En présence de glucose, qui est apporté par le miel, les bactéries produisent de l'acide lactique plutôt que ces composés, ce qui joue un rôle dans la désodorisation rapide de la plaie (TOMCZAK, 2010 ; IFTIKHAR et al, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011).

1.1.3. Action osmotique :

L'osmolarité élevée du miel, dû à sa nature hypertonique, draine le plasma et la lymphe des tissus sous-jacents et périphériques (figure n° 12). Les fluides affluent à la surface et participent à la formation d'une couche de miel diluée entre la surface de la plaie et le pansement. Ceci favorise la cicatrisation car (TOMCZAK, 2010 ; IFTIKHAR et al, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011) :

- a)** Le milieu humide favorise la détersion autolytique, la phase inflammatoire et la phase de réparation de la plaie sans augmenter la population bactérienne (grâce aux propriétés antibactériennes).
- b)** Le milieu apporte des nutriments supplémentaires aux tissus lésés.
- c)** Le milieu améliore l'oxygénation tissulaire.
- d)** Le milieu participe au débridement mécanique par les mouvements des fluides.
- e)** Le milieu permet la résorption de l'œdème péri lésionnel.

Si le miel est ajouté en quantité suffisante, le milieu devient assez fluide avec le temps pour ne pas que le pansement adhère à la plaie. Le retrait devient indolore et les lésions des tissus néoformés sont évitées. Il n'y a pas de déshydratation des tissus de la plaie car l'eau

perdue par les cellules superficielles est remplacée grâce aux afflux de fluides provenant des tissus profonds. De plus, il n'y a pas de macération comme cela arrive en milieu humide car même dilué, le miel attire l'humidité cutanée au lieu d'hydrater la peau.

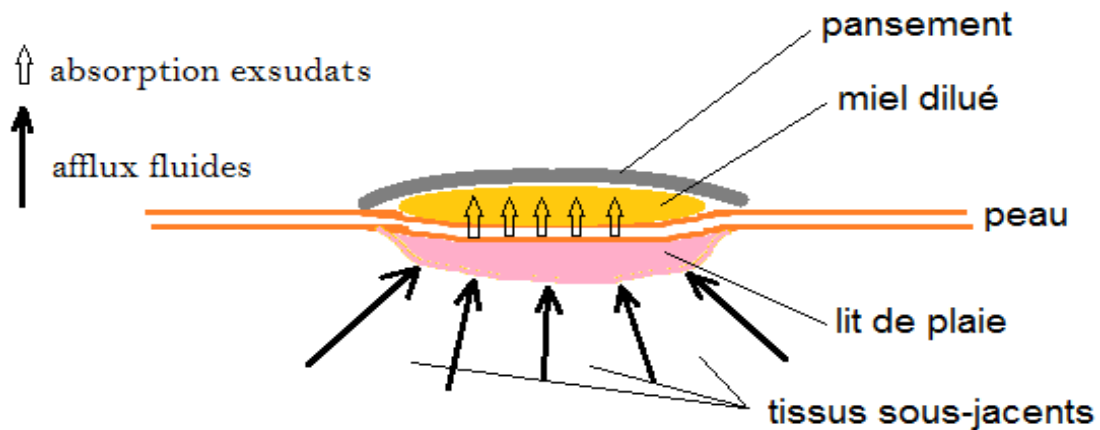


Figure n°12 : Schéma de l'effet osmotique du miel sur une plaie. D'après (TOMCZAK, 2010)

1.1.4. Acidité :

Le miel a un pH de 3,9 en moyenne. Il est considéré comme agent potentiel d'acidification efficace des plaies et ce, malgré sa dilution par les exsudats (TOMCZAK, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011).

1.1.5. Peroxyde d'hydrogène et facteurs « non peroxydes » :

Trop concentré (3-6%), le peroxyde d'hydrogène retarde la cicatrisation, voire aggrave les lésions tissulaires car il donne naissance à des radicaux libres oxygénés responsables de dommages cellulaires et protéiques (ROY et al 2006). Le miel contient un inhibiteur du glucose oxydase et une catalase, capable de dégrader le peroxyde d'hydrogène. Cependant, lorsque le miel est dilué (notamment par les fluides de la plaie), la glucose oxydase est activée et la production de peroxyde d'hydrogène reprend. La concentration en peroxyde d'hydrogène augmente de façon lente et continue pendant les premières 24 heures. Elle devient environ 1000 fois plus faible qu'une solution du commerce à 3% ; suffisamment faible pour ne pas engendrer de dégâts cellulaires mais suffisamment élevée pour aboutir à l'effet antibactérien. Le peroxyde atteint ensuite un seuil, où la catalase joue son rôle et où la

glucose oxydase semble être inhibée. Ce seuil permet de ne pas atteindre une concentration trop élevée, néfaste aux processus de cicatrisation (TOMCZAK, 2010). Les facteurs « non peroxydes » favorisent également l'élimination des germes de la plaie (TOMCZAK, 2010 ; IFTIKHAR et al, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011).

1.1.6. Action antioxydant :

Les enzymes, les acides organiques, les peptides mais surtout les composés phénoliques, les pigments flavonoïdes et caroténoïdes jouent le rôle d'antioxydants. Bien qu'il existe de grandes disparités de composition entre les divers miels, des miels d'origine florale identique (et quel que soit l'origine géographique) auront sensiblement des propriétés antioxydants similaires (AL-MAMARY et al, 2002 ; BLASA et al, 2006 ; VAN DEN BERG et al, 2008 ; HEGAZI et AL-HADY, 2009).

1.1.7. Action anti-inflammatoire :

Les propriétés anti-inflammatoires du miel viennent de ses propriétés antioxydants. Dans le cas où un stimulus inflammatoire persiste, l'activité de phagocytose provoque la libération de radicaux libres, qui stimulent la production de cytokines ce qui amplifie la réponse inflammatoire. En neutralisant les radicaux libres, le miel joue un rôle anti-inflammatoire (SCHRECK et al, 1991 ; VAN DEN BERG et al, 2008 ; MOLAN, 2009 ; LUND-NIELSEN et al, 2011a, b ; OREY, 2011).

1.1.8. Action immunostimulatrice :

Les propriétés immunomodulatrice du miel, associées à son action cicatrisante, participent fortement à la formation de tissu de granulation d'une plaie. L'angiogenèse, la synthèse et la maturation du collagène sont plus rapides. Les fibres de collagène présentent également une meilleure organisation. L'épithélialisation et la contraction des tissus se font plus rapidement. La résistance à la tension est meilleure en fin de cicatrisation par rapport aux pansements à solution salée, au sulfadiazine d'argent et au nitrofurazone (TOMCZAK, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011).

1.1.9. Action antibactérienne :

L'action antibactérienne du miel est déterminée par plusieurs facteurs. L'activité est plus importante quand le miel est administré de façon topique, directement sur les zones

contaminées. Le miel est bactériostatique et bactéricide. Dans ce cas, tous les facteurs antibactériens entrent en jeu (MOLAN 1992 ; WHADAN, 1998 ; APIMONDIA, 2001 ; COOPER, 2007 ; TOMCZAK, 2010 ; COUQUET, 2013):

a) L'effet osmotique :

Le miel est une solution sursaturée de sucres, il est hypertonique. L'hypertonie provoque la lyse des membranes bactériennes et inhibe la croissance des bactéries avant d'induire leur mort.

b) Le pH faible :

Le pH du miel varie de 3,2 à 4,5 en moyenne. Certains miels originaires du Pakistan ont des pH alcalins allant jusqu'à 6,3. Un pH acide est un milieu défavorable au développement de la plupart des germes.

c) Le peroxyde d'hydrogène :

La présence de peroxyde d'hydrogène (aux propriétés antiseptiques) est attribuable au système glucose oxydase/catalase. Le glucose oxydé produit du peroxyde et la catalase scinde le peroxyde en eau et dioxygène.

d) Les facteurs « non peroxyde » :

Les facteurs « non peroxydes » sont nombreux et ne sont pas tous identifiés. On retrouve le méthylglyoxal, la bee-défensin 1, la pinocembrine, l'acide syringique, l'acide 2-hydroxyphényl-propionique, le 1,4-dihydroxybenzène, des flavonoïdes et autres composés polyphénoliques.

Il existe une variabilité de l'activité antimicrobienne, corrélée avec l'origine botanique du miel (teneur en glucose oxydase, composés phénoliques, flavonoïdes, composés « non peroxydes»). La concentration en miel et le traitement préalable (pasteurisation, lumière et chaleur) jouent également un rôle important. Le spectre antibactérien de nombreux miels est large, sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et sur celles sensibles ou résistantes à des antibiotiques (APIMONDIA, 2001 ; AL-WAILI, 2005 ; BOUKRAË et SULAIMAN, 2009 ; KWAKMAN et al, 2010 ; TOMCZAK, 2010 ; KWAKMAN et al, 2011 ; AHMED et al, 2012a, b):

- | | |
|--|---|
| - <i>Actinomyces pyogenes</i> * | - <i>Proteus vulgaris</i> * |
| - <i>Bacillus cereus</i> * | - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *° |
| - <i>Bacillus subtilis</i> * | - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ciprofloxacine* |
| - <i>Clostridium sp.</i> * | - <i>Salmonella typhimurium</i> * |
| - <i>Corynebacterium diphtheriae</i> * | - <i>Staphylococcus aureus</i> * |
| - <i>Enterococcus faecalis</i> * | - <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM)*° |
| - <i>Enterococcus</i> résistant à la vancomycine* | - <i>Staphylococcus epidermidis</i> * |
| - <i>Enterobacter sp.</i> *° | - <i>Staphylococcus hemolyticus</i> ° |
| - <i>Escherichia coli</i> *° | - <i>Streptococcus agalactiae</i> * |
| - <i>Escherichia coli</i> productrice de β -lactamase* | - <i>Streptococcus pyogenes</i> * |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i> *° | - <i>Streptococcus uberis</i> * |
| - <i>Proteus mirabilis</i> * | |

Avec * = *in-vitro* et ° = *in-vivo*

La plupart des germes testés sont aérobies stricts mais le miel agit aussi sur certains anaérobies stricts comme les clostridies ou anaérobies aérotolérantes comme *Actinomyces*.

1.1.10. Action cicatrisante :

Beaucoup étudiée au CHU de Limoge, à Cremona en Italie et à Cuba, l'action cicatrisante du miel a été démontrée à nombreuses reprises. Il a également des propriétés nettoyantes et désinfectantes (APIMONDIA, 2001). Son action énergétique est favorable aux cellules jeunes et favorise leur multiplication. Il peut être utilisé dans le cadre des brûlures et des plaies nécrosées, en applications locales ou par voie orale, et montre de formidables capacités cicatricielles (SUBRAHMANYAM, 1998 ; MOOLENAAR, 2006 ; DESCOTTES, 2009 ; IFTIKHAR et al, 2010).

L'action cicatrisante est due aux :

a) Propriétés nutritionnelles :

- Glucides : 95-99% de la matière sèche. La glycolyse est la voie métabolique majeure des macrophages, fibroblastes et cellules épithéliales (TOMCZAK, 2010 ; AL-WAILI et al, 2011).

- Acides aminés : proline entrant dans la synthèse du collagène, de l'élastine et facteurs intervenant dans l'élasticité de la peau — arginine stimulant la division cellulaire (GABRYS et al, 1986).
- Vitamines et minéraux : Fer, Cuivre et vitamine C stimulant les enzymes qui participent à la maturation des fibres de collagène (SUGUNA, 1992).

b) Propriétés immunomodulatrices :

Le miel a montré la capacité d'induire la production accrue de cytokines nécessaires à la réparation tissulaire :

- Le TNF- α → stimule la mitose des kératinocytes et la libération de facteurs de croissance.
- L'IL-6 → stimule l'angiogénèse et la prolifération des fibroblastes.
- L'IL-1 β → stimule la libération de facteurs de croissance.

Dues à l'action synergique de :

- La présence de LPS.
- Un composé de 5,8 kDa — découvert dans le miel de manuka.
- Glycoprotéines présentes dans la gelée royale : l'apalbumine (MRJP1).
- Un composé de 261 kDa — découvert dans le miel de jungle du Nigéria.

BELOSTOTSKIĬ et al (2009) ont montré que des administrations par voie orale du miel avaient des effets gastro protecteurs sur les estomacs ulcérés de rat (ulcères induits à l'acide acétique à 100%). A 7 jours après ulcération (date d'euthanasie des rats et d'analyse des estomacs), les muqueuses sont en voie de cicatrisation et la sécrétion de sucs gastriques acides diminuée.

1.2. Effets cliniques découlant de ces propriétés :

Les principaux effets cliniques observés lors de l'utilisation de miel dans le traitement des plaies découlant des propriétés décrites précédemment sont exposés dans le tableau suivant :

Tableau n°9 : Principaux effets observés en pratique et propriétés et mode d'action du miel associés (TOMCZAK, 2010)

Effets observés en pratique	Propriétés du miel impliquées et mode d'action
débridement	<p>a) <u>Action osmotique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maintien d'un milieu humide favorable à la détersion autolytique -Mouvements permanents de fluides à la surface de la plaie
Résorption de l'œdème péri-lésionnel	<p>a) <u>Action osmotique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Afflux de fluides en provenance des tissus sous jacents et périphériques <p>b) <u>Propriétés anti-inflammatoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Réduction de l'extravasation de fluides en provenance des vaisseaux sanguins
Réduction de la douleur et de l'exsudation	<p>a) <u>Propriétés anti-inflammatoires</u> :</p> <p>b) <u>Action osmotique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Formation d'une interface de miel dilué entre le lit de la plaie et le pansement retirés → des pansements indolores
Elimination des mauvaises odeurs	<p>a) <u>Propriétés nutritionnelles</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apport de glucose métabolisé par les bactéries à la place des acides aminés (dont la métabolisation engendre la libération de composé malodorants) <p>b) <u>Propriété antibactériennes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la prolifération bactérienne
Accélération de la phase inflammatoire	<p>a) <u>Action osmotique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maintien d'un milieu humide favorable à la détersion <p>b) <u>Acidité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de l'activité des macrophages <p>c) <u>Propriétés immunomodulatrices</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Libération de cytokines modulant l'activité des phagocytes <p>d) <u>Propriétés nutritionnelles</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apport d'énergie pour le métabolisme des cellules de l'inflammation

Accélération de la phase de réparation	<p>a) <u>Propriétés nutritionnelles</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apport d'énergie pour le métabolisme des fibroblastes et kératinocytes - Apport de vitamines, minéraux et acides aminés favorisant la synthèse et la maturation du collagène <p>b) <u>Action osmotique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de l'oxygénation de la plaie et apport de nutriments supplémentaires - Maintien d'un milieu humide favorable à la phase de réparation <p>c) <u>Propriétés immunomodulatrices</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Libération de cytokines favorisant l'activité des fibroblastes et kératinocytes <p>d) <u>pH acide et libération de H₂O₂</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stimulation de l'angiogenèse
Elimination de l'injection	<p>a) <u>Propriété antibactériennes</u></p> <p>b) <u>Propriétés immunomodulatrices</u></p>

De nombreuses propriétés et composés du miel favorisent donc les différents processus intervenant lors de la cicatrisation (détersion, néo-angiogenèse, prolifération fibroblastique, épithélialisation) tandis que ses propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes limitent l'action de facteurs ayant une influence négative sur la cicatrisation. Son utilisation semble donc être adaptée à toutes les phases de la cicatrisation d'une plaie (détersion, granulation, et épithélialisation) (SIMON et al 1997 ; SUBRAHMANYAM, 1998 ; BETTS, 2009 ; KHIATI et al, 2014).

2. Maltodextrine :

La maltodextrine est un polysaccharide de D-glucose disponible sous forme de gel ou de poudre hydrophile qui peut être utilisée pour nettoyer et favoriser la cicatrisation des plaies contaminées ou infectées (SWAIM et GILLETTE, 1998). En effet, l'hydrophilie de la maltodextrine permet d'extraire les fluides des tissus et de maintenir un environnement humide favorable à la cicatrisation. De plus, l'hydrolyse du polysaccharide fournit du glucose qui constitue de l'énergie pour le métabolisme des cellules de cicatrisation (SWAIM et

GILLETTE, 1998 ; KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006). La maltodextrine possède également des propriétés bactéricides, bactériostatiques et chimiotactique pour les macrophages, lymphocytes et neutrophiles. Elle permet une réduction de l'odeur, de l'œdème et de l'infection des plaies et semble accélérer la formation du tissu de granulation et l'épithélialisation (HADLUND, 2007 ; SWAIM et GILLETTE, 1998).

3. Aloevera et acemannan :

3.1. Aloevera :

L'Aloe Vera (*Aloebarbadensis* Miller) est une plante grasse utilisée en médecine traditionnelle en application sur les brûlures (CERA et al, 1980 ; LOZIER, 1993). Elle est très étudiée pour ses propriétés apaisantes, antiviellissement et cicatrisantes (CHITHRA et al, 1998a, b, c). Ses feuilles sont pourvues d'un gel mucilagineux contenant une glycoprotéine cicatrisante, des acides aminés, des minéraux et des vitamines. La phase inflammatoire, la fibroplasie et la contraction de la plaie sont favorisés. L'angiogenèse locale est augmentée. Son utilisation en topique induit à la fois une collagénogenèse et collagénolyse. Le taux de renouvellement du collagène et sa vitesse de maturation sont augmentés (CHITHRA et al, 1998a, c).

3.2. Acemannan :

L'acemannan (β -(1-4) acetylatedmannan), dérivé du gel d'aloevera, est un polysaccharide complexe qui stimule les cellules immunitaires et les fibroblastes (HEGGERS et al, 1997 ; ZHANG et TIZARD, 1996). Il stimule la production d'IL-1 et de TNF- α par les macrophages et augmente ainsi l'angiogénèse et la prolifération des fibroblastes. Une étude menée sur des plaies des coussinets de chiens a montré qu'appliqué localement en gel ou en injection, il favorisait la cicatrisation en stimulant la contraction et l'épithélialisation (SWAIM et al, 1996 ; SWAIM et al, 2001). En outre, il semble que l'acemannan se fixe directement sur les facteurs de croissance, favorisant ainsi leur stabilité et prolongeant leurs effet de stimulation sur la formation du tissu de granulation. (HADLUND, 2007 ; KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006 ; SWAIM et GILLETTE, 1998).

4. Chitosan :

Le chitosan est un polysaccharide dérivé de la chitine que l'on peut trouver dans l'exosquelette de crustacés comme le crabe, le homard ou la crevette ainsi que dans

le cartilage de requin. Le chitosan possède des activités bactéricides et hémostatiques et accélère la cicatrisation des plaies en améliorant la fonction des cellules inflammatoire, des fibroblastes et de nombreux facteurs de croissance (KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006 ; ROY et al, 2006).

Cette molécule accélère donc toutes les étapes de la cicatrisation et favorise de façon certaine la réparation : fibrogénèse, granulation et angiogenèse. Le lyophilisat ou les éponges de chitosane sont des éléments très prometteurs dans le traitement des plaies cutanées simples (KOJIMA, 2004 ; UENO et al, 1999).

5. Acides organiques :

Des préparations associant les acides malique, benzoïque et salicylique (ex : Dermaflon[®]) sont aujourd'hui largement utilisées en tant qu'agent de nettoyage et de débridement des plaies. Le pH acide de ces préparations (2,8 pour le Dermaflon[®]) favorise l'absorption des liquides par les tissus mortifiés, rendant leur retrait plus aisé (SWAIN, 1992 ; HADLUND, 2007).

6. Complexe polypeptide-cuivre :

Les complexes tripeptide-cuivre et quadripeptide-cuivre, disponible sous forme d'hydrogels stimulent de nombreux mécanismes indispensables à la cicatrisation des plaies et permettent donc d'obtenir une cicatrisation plus rapide. En effet, ils possèdent des propriétés chimiotactiques pour les macrophages, les monocytes et les mastocytes qui vont ensuite stimuler la détersion, l'angiogenèse, la synthèse de collagène et l'épithélialisation (KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006).

Ces complexes sont indiqués pour des plaies en fin de phase inflammatoire et en phase de réparation et peuvent être utilisés pour relancer la cicatrisation de plaies chroniques ou ischémiques (SWAIM et GILLETTE, 1998 ; FARSTVEDT et STASHAK, 2008).

7. Exemples de produits pharmaceutiques favorisant la cicatrisation :

De nombreux produits sont commercialisés comme cicatrisants en médecine vétérinaire tout comme en humaine. Ils se composent d'acides faibles qui modifient le pH de la lésion en le diminuant, ce qui confère au produit ses propriétés antiseptiques et stimulatrices de la granulation.

Tableau n°10 : Tableau non exhaustif de « cicatrisants » commercialisés en médecine vétérinaire (FAYOLLE, 2002 ; DESIROTTE, 2007 ; PETIT, 2007).

Produits (Noms déposés)	Principes actifs	Mode d'action proposé par le fabricant (outre« cicatrisant »)
Aluspray [®] (Vétoquinol), Alumisol [®] (Sanofi), Aluminium poudre [®] (Céva)	Aluminium	Favorise le bourgeonnement, barrière contre les germes
Cothivet [®] (Vétoquinol)	Extraits végétaux : teinture d'hydrocotyle, de marron d'Inde, de luzerne, de carline; huiles de romarin, de cyprès, de thym, de lavande;	Antiseptique, anti-inflammatoire, vasoconstricteur local, anti-œdémateux
Lotagen [®] gel (Schering-Plough)	Acide dihydroxy-diméthyl-diphényl-méthane-disulfonique	Antiseptique, désinfectant, antibactérien, antifongique
Dermaflon [®] crème (Pfizer)	Acides maliques, benzoïque, acidifiant de milieu	Acidification du milieu, antiseptique, favorise le débridement
Dermaftox [®] (Sanofi)	Acides salicyliques, trichloracétique, butoforme	Acidification du milieu, anesthésie locale, kératoplasie
Dermofast [®] (Schering-Plough)	Extraits purs fluides et d'huiles essentielles : Centella asiatica, Lavandula, Rosmarinus, Calendula, Thymus, Cupressus, Haemamelis	Antiseptique, astringent, anti-prurit
Holospray [®] (Noé-Socopharm), Cicajet [®] 18 (Virbac)	Violet de gentiane (=violet cristallisé), extrait de soucis	Antiseptique
Sulmidol [®] (Intervet)	sulfapyridine et baume du Pérou	Antiseptique, calmant, décongestionnant
Acide Trichloracétique (CEVA Santé Animale)	Acide Trichloracétique	Antiseptique, caustique, coagulation protéines, hémostase

8. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont des inhibiteurs de nombreux mécanismes de la cicatrisation. Leur utilisation dans le traitement classique des plaies doit donc être proscrite. La seule indication des corticoïdes dans le traitement des plaies est le développement d'un tissu de granulation exubérant (WILMINK et VAN WEEREN, 2005). En effet, les corticoïdes diminuent la réponse inflammatoire chronique ainsi que le taux de médiateurs responsables de la fibrose et peuvent s'avérer efficaces s'ils sont utilisés dès les premiers signes de granulation exubérante. Dans ce cas, il est conseillé de ne réaliser qu'1 à 2 application de corticoïdes sur la plaie car une administration prolongée pourrait avoir des effets négatifs sur l'angiogenèse, la contraction et l'épithélialisation de la plaie (AMALSADVALA et SWAIN, 2006 ; HOSGOOG, 2003 ; JOHNSTON, 1992a; WILMINK et VAN WEEREN, 2005).

D. Place de l'antibiothérapie dans le traitement des plaies :

1. Antibiothérapie locale :

L'objectif de ces topiques antibiotiques est de réduire la charge bactérienne des plaies. Contrairement aux antibiotiques systémiques, ils peuvent délivrer des concentrations importantes d'antibiotiques dans la plaie, même dans le cas de dommages vasculaires sévères. Ils ne sont toutefois pas dénués d'effets secondaires et peuvent inhiber la contraction, la granulation et l'épithélialisation (SWAIN, 1992 ; KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006 ; FAHIE et SHETTKO, 2007).

Différentes préparations sont généralement utilisées en pratique vétérinaire :

La bacitracine, la néomycine et la polymyxine sont trois antibiotiques fréquemment associés au sein de pommades ; leur application ne semble pas avoir d'effet néfaste sur la cicatrisation et aucune toxicité systémique n'est notée (JOHNSTON, 1990).

La sulfadiazine argentine, la nitrofurazone et la gentamicine peuvent également entrer dans la composition de ces produits.

Certaines études ont montré que la nitrofurazone ralentissait la cicatrisation, mais il semble délicat de déterminer si cet effet est lié à l'antibiotique ou à son excipient (SANCHEZ et al, 1998).

Quant à la gentamicine, elle est efficace pour contrôler les infections, spécialement à bactéries Gram négatif, surtout lors d'échec de l'association bacitracine-néomycine-polymixine et en présence de *Pseudomonas*. Néanmoins, il semblerait qu'en suspension, elle ralentisse la contraction de la plaie (SANCHEZ et al, 1998).

Pour certains, l'utilisation d'antibiotiques localement n'est pas conseillée. L'antiseptique local est mieux adapté ; il limite le développement de résistance. Lorsqu'une plaie est comblée par un fluide riche en protéines, le coagulum formé protège la plaie des bactéries mais il empêche aussi une bonne pénétration des antibiotiques usités en topique (DEWILDE-BLANC, 2002).

2. Antibiothérapie systémique :

Les antibiotiques systémiques peuvent être utilisés en prévention ou en traitement des infections clinique. L'antibioprévention est très controversée. L'utilisation des antibiotiques doit être raisonnée car ils ne sont pas dénués d'effets néfastes et les souches de bactéries résistantes se développent de plus en plus (ROSIN et al, 1993).

Cette antibiothérapie ne doit cependant pas se substituer à un lavage et un parage agressifs de la plaie. Il s'agit seulement d'une mesure complémentaire (BELLAH et WILLIAMS, 1999 ; BRUMBAUGH, 2005).

Elle est en général réservée à des plaies purulentes, à la prévention des complications éventuelles de septicémies ou de gangrènes dues à des clostridies. Cela concerne surtout les plaies pénétrantes où les germes peuvent se multiplier en anaérobie (FOCHEUX, 1991).

Cependant dans l'idéal, la sélection de la molécule anti-infectieuse devrait reposer sur une culture bactérienne et un antibiogramme, d'autant plus si l'infection est avérée et qu'elle évolue de façon chronique. Si une culture et un antibiogramme ne peuvent pas être mis en œuvre, un examen cytologique et une coloration de Gram peuvent améliorer les chances de sélectionner un antibiotique approprié (BELLAH et WILLIAMS, 1999 ; DUNNING, 2003 ; KRAHWINKEL et BOUTHE, 2006).

Dans tous les cas, si après 3 à 5 jours de traitement aucune amélioration n'est notée, l'antibiotique sélectionné et/ou sa posologie doivent être remis en question. Un échec de l'antibiothérapie peut découler de différents facteurs (BRUMBAUGH, 2005 ; DUNNING, 2003) :

- Sélection de mauvais antibiotique
- Mauvaise observance du traitement
- Sélection d'une posologie ou d'une voie d'administration inappropriée
- Présence d'un abcès au sein de la plaie ou d'un foyer infectieux à distance
- Antibiorésistance

L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à l'apparition d'un tissu de granulation sain à la surface de la plaie. A partir de ce moment, l'arrêt des antibiotiques permet au tissu de granulation de développer sa propre flore, relativement non pathogène, comme le fait la peau normale et le risque d'infection devient très faible (JOHNSTON, 1992b; BELLAH et WILLIAMS 1999).

3. Résistances aux antibiotiques :

Le problème des Antibiorésistance acquises a émergé en médecine humaine vers la fin des années 1970 et s'est développé depuis une dizaine d'années en médecine vétérinaire (JOHNSTON, 1992b; GUARDABASSI et al, 2004 ; LEONARD et MARKEY, 2008). Si ce problème est particulièrement préoccupant chez les animaux de production, son importance ne doit cependant pas être négligée chez les carnivores domestiques et dans l'espèce équine (GUARDABASSI et al, 2004 ; LEONARD et MARKEY, 2008).

Les résistances bactériennes sont de plus en plus fréquentes. Des souches de staphylocoques deviennent résistantes à de nombreux antibiotiques utilisés habituellement (pénicillines, céphalosporines, aminosides...). Bien que *Pseudomonas aeruginosa* soit une bactérie pathogène moins fréquente que *Staphylococcus intermedius*, elle pose des problèmes importants car les souches multi-résistantes sont de plus en plus fréquentes. On retrouve ainsi au niveau de la peau, des oreilles et des plaies, des souches résistantes à la fois au triméthoprim-sulfamide, aux tétracyclines, aux pénicillines, à l'enrofloxacin et aux céphalosporines, y compris celles de 2^{ème} génération en raison de l'imperméabilité de leur paroi bactérienne aux β -lactamines (PETERSEN et al, 2002 ; ROSIN et al, 1993).

Il s'agit d'un problème de santé publique car la résistance de ces micro-organismes possède un caractère zoonotique. Ainsi, de nombreux auteurs rapportent la transmission des souches de staphylococcus aureus résistantes à la méthicilline (SARM) entre le chien et l'homme et le cheval et l'homme (WEESE, 2005 ; O'MAHONY et al, 2005 ;

STROMMENDER et al, 2006 ; LEONARD et MARKEY, 2008). La majorité de ces infections à SARM chez les carnivores domestiques sont associées à des infections postopératoires et à des plaies ouvertes.

L'effet bénéfique sur la cicatrisation de la lutte contre l'infection est incontestable mais il doit être opposé aux risques de résistances. Ces risques peuvent être considérablement diminués par un schéma thérapeutique adapté (SAKHAVAR et KHADEM, 2008).

MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du service de chirurgie de l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'université Ibn Khaldoun de Tiaret, elle s'est étalée de février à avril 2014.

Objectif du travail :

Cette étude a eu pour but d'évaluer les effets cliniques de la crème sulfadiazine argentique et du miel d'euphorbe sur la cicatrisation des lésions cutanées induites chirurgicalement chez le lapin. Aussi et dans le but de vérifier l'efficacité rapportée de l'utilisation du miel en médecine traditionnelle dans le traitement des plaies infectées, nous avons étudié l'activité antibactérienne des miels d'euphorbe cru et chauffé.

I. Matériel expérimental :

1. Les patients :

Notre expérimentation a été réalisée sur 8 lapins de 4 mois d'âge dont 4 lapins de race angora (2 mâles et 2 femelles) de couleur blanche et 4 lapins de race caniche (2 mâles et 2 femelles) de couleur noire, leurs poids variant entre 1400g et 1800g, Avant le traitement, les animaux ont été divisés en 2 groupes selon leurs races et ont été placés dans deux cages avec libre accès à la nourriture et à l'eau pendant une période d'un mois (du 5 février jusqu'au 5 mars 2014) « période de mise en observation ou période d'adaptation » .

Remarque : Au départ, nous avons acheté 12 lapins, durant la période d'adaptation, nous en avons perdu 3 et notre travail a porté sur 8 lapins seulement.



Figure n°13 : Les lapins pendant la phase de mise en observation.

2. Matériels chirurgicales

- Autoclave
- Ciseau
- Pince de préhension
- lame à bistouri
- Un tranquillisant « acépromazine »
- Anesthésie général « kétamine »
- Les tampons
- Les compresses stériles
- Povidone iodé 10%

3. Autre matériels

- Thermomètre
- Stéthoscope
- Une balance
- Cuti mètre
- Marqueur
- Les cages
- Appareil photos

4. Matériels de laboratoire

- Gélose nutritive
- Bouillon nutritif
- Boîtes de pétri de 90 mm
- Ecouvillons
- Eprouvette
- Spectrophotomètre

5. Traitements utilisés :

- Sérum salé NaCl 0,9%
- Une crème de sulfadiazine argentique sulfazine[®] : présentée sous forme d'une crème à usage topique.

Tube de 15g de SULFAZINE contenant 0,15g de sulfadiazine argentique.

Excipients : acide stéarique, carbonate de potassium, méthylparaben, propylparaben, glycérine, eau purifiée.

Propriétés :

La sulfazine a pour principe actif la sulfadiazine argentique, un antibactérien classé comme sulfamide local.

Le principe actif libère peu à peu l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe au pouvoir bactériostatique du sulfamide libéré.

Efficacité prouvée sur les germes gram négatif tels que les *pseudomonas aeruginosa* et les *staphylococcus aureus*.

Son application n'est pas douloureuse.

Indication :

- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

▪ Le miel

Pour la suite de notre travail, nous avons choisi d'étudier le miel d'euphorbe. D'une part ce miel possède un effet cicatrisant intéressant. De plus, ce miel semble avoir une bonne activité antibactérienne.

Préparation des solutions de miel

Deux fractions de miel d'euphorbe ont été préparées :

- ❖ Fraction chauffé (FCH) à 100 C° pendant 30 min
- ❖ Fraction cru (FC)

La conservation du miel utilisé a été effectuée dans l'obscurité parce que le peroxyde d'hydrogène et l'oxydase de glucose sont sensibles à la lumière (WHITE et al, 1964).

Sulfazine® LAD Pharma, Z.I. N°02 Ouled Yaich Blida – Algérie

Siège social : Lot n°40, Petite Provence Hydra – Alger –

II. Méthode :

Les animaux de notre étude ont été répartis en 4 lots de 2 lapins chacun. Ces animaux ont subi des examens préopératoires afin d'éliminer les individus malades.

Notre travail a été réparti en deux parties :

A. Première partie de l'étude :

1. Etude de l'activité cicatrisante :

Pour pouvoir maîtriser la réparation des plaies cutanées, nous avons fait subir à tous nos animaux le protocole suivant :

1.1. Préparation du matériel chirurgical :

L'opération a débuté par la préparation du matériel chirurgical et sa stérilisation à une température de 120°C pendant 20 minutes.

1.2. Protocole anesthésique :

Ce protocole comporte une injection intramusculaire à chaque animal d'Acépromazine et de Kétamine à raison de 0,25 à 1 mg/kg Acépromazine et 25 à 40 mg/kg Kétamine selon (OGLESBEE, 2011 ; MORRISEY et CARPENTER, 2012 ; FIORELLO et DIVERS, 2012 ; MORRISEY, 2012 ; MAYER, 2012) respectivement.

L'injection d'acépromazine et de Kétamine permet d'obtenir un temps opératoire de 20 à 30 minutes, cette anesthésie générale suffit largement pour la réalisation d'une dissection cutanée superficielle. L'application de l'anesthésie est basée sur la surveillance des réflexes de l'animal et, si nécessaire, un supplément d'anesthésie est administré à l'animal.

1.3. Préparation de l'animal :

Une fois l'animal anesthésié, nous l'avons mis en décubitus ventral puis préparé le site opératoire en rasant et désinfectant la région par la povidone iodée à 10 %.

1.4. Technique chirurgicale :

Nous avons sélectionné une zone de 3 cm de diamètre sur la peau du dos de chaque animal par le cutimètre, puis nous avons fait une incision en utilisant une lame à bistouri. L'étape suivante et après avoir soulevé la peau avec une pince de préhension, nous avons fait

une dissection cutanée superficielle de la totalité de la zone sélectionnée, puis, nous avons tamponné les petits vaisseaux pour arrêter l'hémorragie.

1.5. Les soins post-opératoires :

Après opération, nous avons placé les animaux dans des endroits chauds et isolés.

Les lapins ont été placés dans des cages individuelles pour éviter le contact entre eux.

Les plaies à l'air libre.

Après le réveil, nous avons donné l'aliment et l'eau aux lapins immédiatement.



Figure n°14 : Les lapins pendant la phase du traitement



Figure n°15 : Sélection d'une zone de 3 cm de diamètre



Figure n°16 : Incision de la peau

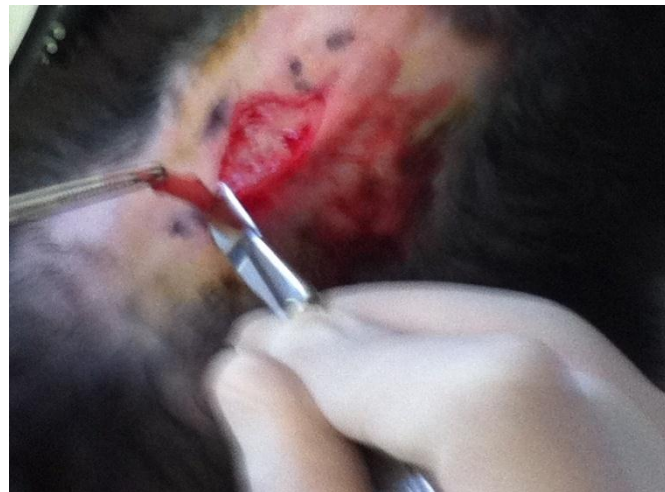


Figure n°17 : Dissection cutanée superficielle



Figure n°18 : Fin de l'opération

1.6. Traitements des plaies :

Après intervention, nous avons laissé les plaies sans aucun traitement pendant 24 heures, ces plaies se cicatrisent normalement par la suite par le mode de cicatrisation par seconde intention.

Après 24 heures de la réalisation des plaies, les animaux ont été traités comme suit :

Lot n°1: désigné comme lot témoin négatif.

- ❖ Application du sérum salé 0,9% sur les plaies 1 et 2 du premier lot. Ce lot est considéré comme contrôle négatif.

Lot n° 2: désigné comme lot témoin positif.

- ❖ Les plaies 3 et 4 du deuxième lot ont été traitées par la crème sulfadiazine argentique. Ce lot est considéré comme contrôle positif.

Lot n°3 : désigné comme l'un des lots traités.

- ❖ Les plaies 5 et 6 du troisième lot ont été traitées par le remède à base de miel cru.

Lot n°4 : désigné comme l'un des lots traités.

- ❖ Les plaies 7 et 8 du quatrième lot ont été traitées par le remède à base de miel chauffé.

Les traitements ont été appliqués quotidiennement au matin jusqu'à ce que la cicatrisation soit complète dans toutes les plaies. Toutes les règles d'asepsie ont été respectées. L'application des différents traitements a été réalisée à l'aide de compresses stériles renouvelées à chaque application et pour chaque lapin. L'observation macroscopique et la prise des photos des différentes plaies sont réalisées avant chaque nouvelle application jusqu'à l'épidermisation complète des plaies. Toutes les plaies ont été laissées à l'air libre.

Nous n'avons utilisé aucun antibiotique par voie générale pendant toute la durée du traitement des plaies.

Au cours de l'application du traitement, nous n'avons utilisé ni anesthésie générale, ni tranquillisant, ni anesthésie locale.



Figure n°19 : Traitement par le miel cru (plaie n°5)



Figure n°20 : Traitement par le miel chauffé (plaie n°8)

Durant toute la période de notre étude, nous avons contrôlé certains paramètres :

- ❖ Poids
- ❖ Température
- ❖ Comportement des lapins
- ❖ L'aspect des plaies et le stade de cicatrisation
- ❖ Apparition, disparition des croûtes
- ❖ Surfaces des plaies : l'évolution de la cicatrisation a été appréciée en mesurant le pourcentage de réduction de la surface des plaies jusqu'à la guérison totale.

Les mesures de surface des plaies ont été réalisées quotidiennement, tout au long de l'étude par un cutimètre.

Les résultats obtenus ont été traités statistiquement par moyen d'un logiciel appelé Minitab 17.

B. Deuxième partie de l'étude :

1. Etude bactériologique :

En plus de l'étude de l'effet du miel sur la cicatrisation des plaies, nous avons évalué *in vitro* l'activité inhibitrice du miel cru et du miel chauffé sur la multiplication des germes : Les prélèvements (isolats : *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) effectués pour analyse ont été réalisés 24 heures post-opération et juste avant le début des traitements.

1.1. Techniques utilisées :

1.1.1. Technique de diffusion en milieu solide (méthode des puits) :

Cette méthode a été réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie, Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Tiaret.

Principe :

Une gélose nutritive (20 ml) coulée en boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre sur une épaisseur de 4mm, estensemencée par écouvillonnage de la surface par la suspension bactérienne avec une densité de 10^6 UFC/ml. Les boîtes sont ensuite mises à sécher pendant 15 minutes à température ambiante. Des cavités (puits) de 5 mm de diamètre sont aménagées à l'aide d'une pipette dans la gélose, les puits sont espacés de 24mm, centre à centre. Puis les puits sont remplis avec les deux miels (0,1 ml) à 37°C pendant 24 heures. L'action du miel se manifeste par la formation d'une auréole d'inhibition autour des puits. L'activité antibactérienne du miel est calculée en mesurant, à l'aide d'une règle transparente, le diamètre de la zone d'inhibition déterminée par les deux miels (AHMED et al, 2012a).

Les résultats sont exprimés selon trois niveaux d'activité : résistant ($D < 5$ mm), intermédiaire ($11\text{mm} \geq D \geq 6$ mm) et sensible ($D > 12$ mm) (COUQUET et al, 2013).

Les témoins négatifs sont préparés dans des puits isolés contenant le milieu de culture et les isolats testés, mais sans addition de miel.

1.1.2. Technique du spectrophotomètre (Pourcentage d'inhibition) :

Cette méthode a été réalisée au niveau du laboratoire de pharmacognosie et Api-phytothérapie. Université de Mostaganem.

Principe :

0.2 ml de la suspension bactérienne a été inoculé dans 4 ml de volume de concentration en miel dans une éprouvette.

4 ml de volume de bouillon nutritif avec 0.2 ml de la suspension bactérienne ont été utilisés comme témoin négatif.

La densité optique a été déterminée dans un spectrophotomètre à 620 nanomètre avant l'incubation (t_0) et a été enregistrée. Les cultures ont été incubées pendant 24 heures dans l'obscurité à 37°C. Après 24 heures d'incubation, les densités optiques étaient de nouveau (t_{24}) déterminées et enregistrées.

L'inhibition de la croissance pour chaque dilution a été déterminée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage inhibition (\%)} = 1 - (\text{DO}_{\text{test}} / \text{DO}_{\text{control}}) \times 100$$

$$\text{Pourcentage d'inhibition (\%)} = (\text{DO}_{\text{test}} / \text{DO}_{\text{control}}) \times 100$$

DO : Densité Optique

DO_{test} : Densité optique ($t_{24}-t_0$) (FCH ; FC)

DO_{contrôle} : Densité optique ($t_{24}-t_0$) (bouillon nutritive)

Les témoins négatifs ont été préparés par ajout des isolats testés aux milieux adéquats sans inhibiteur.

RESULTATS

Résultats

1. Etude de l'activité cicatrisante :

Durant cette première partie de l'étude, nous avons enregistré les pourcentages de réduction de la surface des plaies, ainsi que d'autres observations macroscopiques. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

Nous n'avons observé aucun changement, ni dans le poids des lapins, ni dans leur comportement, ces animaux ne semblent pas avoir été affectés profondément par la présence des plaies sur leur dos et n'ont manifesté aucun signe de fièvre ou d'agressivité au cours de toutes les étapes du traitement.

Il est à signaler qu'une lapine du troisième lot est morte le 9^{ème} jour après opération et cela pour cause de diarrhée.

1.1. Résultats de la première semaine post-opération :

Les pourcentages de réduction de la surface des plaies durant la première semaine post-opération sont résumés dans le tableau n° 11 :

Tableau n°11 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la première semaine post-opération

N° Lot		Première semaine (%)						
		1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour
Lot n°1	SS	0	0,735	1,48	4,495	3,88	6,455	6,45
Lot n°2	SDA	0	5,73	2,995	0,71	3,62	6,51	6,64
Lot n°3	MC	0	2,68	4,665	6,695	4,24	0	4,485
Lot n°4	MCH	0	0	4	2,08	3,215	3,335	1,16

SS : lot traité au sérum salé

MC : lot traité au miel cru

SDA : lot traité à la sulfadiazine argentique

MCH : lot traité au miel chauffé

D'après nos résultats, la cicatrisation des différentes plaies cutanées provoquées a évolué durant la première semaine de la façon suivante :

A **J₁**, le pourcentage de réduction de la surface des plaies a été nul c'est-à-dire qu'il n'y a eu aucune contraction des marges dans tous les lots traités par la suite.

A **J₂**, nous avons assisté au début de la réduction des surfaces des plaies des lots n°1, 2, 3, le pourcentage de réduction a été élevé dans le lot n°2 (témoin positif) avec 5,73% par rapport aux autres lots avec respectivement 2,68 et 0,735% pour les lots traités au sérum salé et au miel cru. Nous avons remarqué aussi que seules les plaies du lot n°4 traité au miel chauffé n'ont subi aucune réduction.

A **J₃**, il y a eu une réduction de la surface dans toutes les plaies, toutefois le pourcentage de cette réduction est plus important dans les plaies traités au miel cru avec 4,665% et au miel chauffé avec 4% par rapport aux autres lots.

A **J₄**, cette réduction se maintient à un taux important dans le lot n°3 traité au miel cru par rapport aux autres lots avec 6,695% ; nous assistons aussi à une augmentation de ce taux par rapport aux premiers jours dans le lot n°1 (témoin négatif) avec 4,495%.

A **J₅**, l'évolution est presque identique dans tous les lots avec une légère supériorité dans le lot n°3 traité au miel cru avec 4,24%.

A **J₆**, nous assistons à un arrêt total du taux de réduction dans le lot n°3 traité au miel cru, ce dernier s'est amélioré nettement dans les lots 1 et 2 avec respectivement 6,455 et 6,51% et se maintient au même niveau dans le lot 4 traité au miel chauffé avec 3,335%.

A **J₇**, ce taux passe de 0 à 4,485% dans le lot n°3 traité au miel cru, il se maintient à des taux équivalents au 6^{ème} jour dans les lots 1 et 2 avec respectivement 6,45 et 6,64% et diminue nettement dans le lot n°4 traité au miel chauffé avec 1,16% seulement.

La figure n°21 montre clairement l'évolution des plaies des quatre lots traités durant la première semaine post-opération :

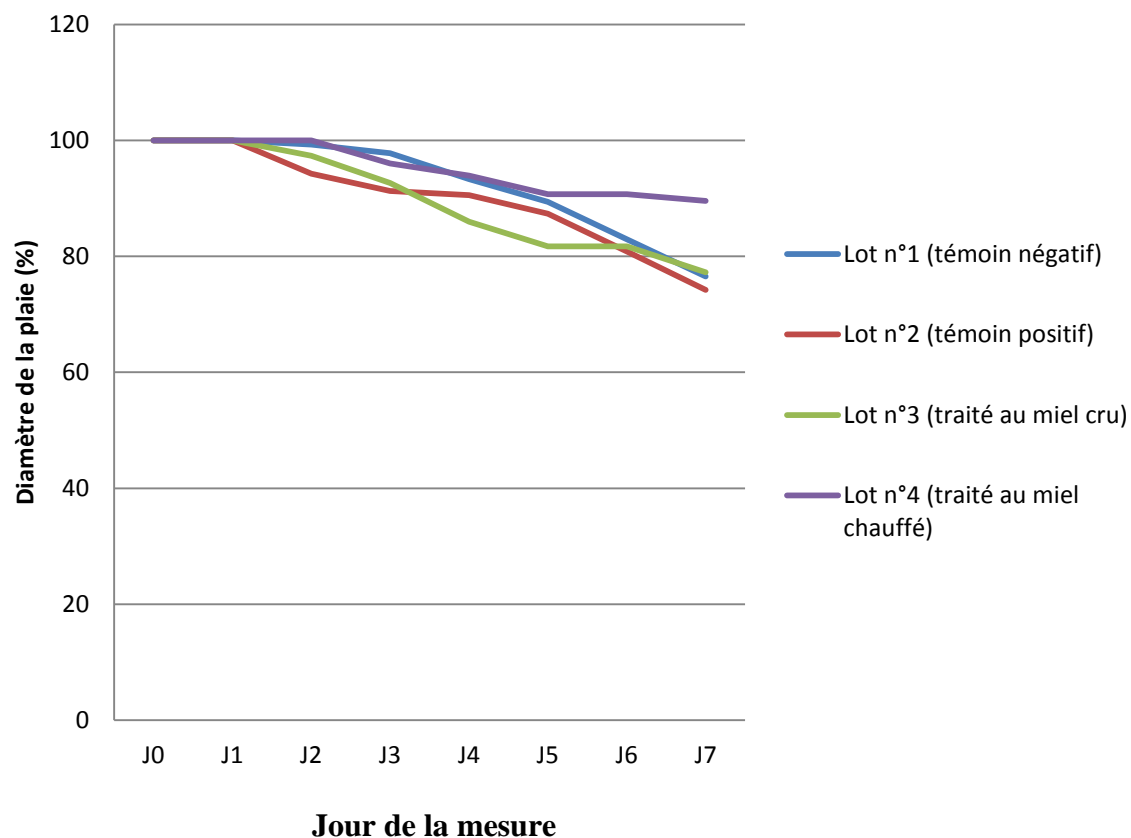


Figure n°21 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la première semaine post-opération

D'après nos résultats, durant la première semaine post-opération, la cicatrisation des plaies a été plus prononcée chez les lapins traités au sérum salé et à la sulfadiazine argentine, elle a été légèrement moins importante chez les lapins traités au miel cru par contre elle a été beaucoup plus faible chez ceux traités au miel chauffé.

1.2. Résultats de la deuxième semaine post-opération :

Les pourcentages de réduction de la surface des plaies durant la deuxième semaine post-opération sont résumés dans le tableau n° 12 :

Tableau n°12 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la deuxième semaine post-opération

N° Lot		Deuxième semaine (%)						
		8 ^{ème}	9 ^{ème}	10 ^{ème}	11 ^{ème}	12 ^{ème}	13 ^{ème}	14 ^{ème}
		jour	jour	jour	jour	jour	jour	jour
Lot n°1	SS	2,725	5,515	18,345	16,675	5,715	7,44	34,245
Lot n°2	SDA	2,775	14,05	5,505	9,025	18,11	14,695	19,985
Lot n°3	MC	22,27	21,74	16,66	20	16,66	20	25
Lot n°4	MCH	9,21	13,545	7,575	11,305	8,71	21,965	6,25

SS : lot traité au sérum salé

MC : lot traité au miel cru

SDA : lot traité à la sulfadiazine argentique

MCH : lot traité au miel chauffé

D'après nos résultats, la cicatrisation des différentes plaies cutanées provoquées a évolué durant la deuxième semaine de la façon suivante :

A **J₈**, nous avons assisté à une évolution dans les quatre lots mais d'une façon plus marquée dans les lots n°3 et 4 traités au miel cru et au miel chauffé avec des taux de réduction respectifs de 22,27 et 9,21%.

A **J₉**, l'évolution continue dans le même sens mais avec une accélération dans le lot n°2 avec un taux de réduction de 14,05%, toutefois la valeur la plus marquée a été observée dans le lot n°3 traité au miel cru avec un taux de 21,74%.

A **J₁₀**, nous assistons à une amélioration de cette évolution dans le lot n°1 avec un taux de 18,345%, ce dernier reste important dans le lot n°3 avec 16,66%.

A **J₁₁**, cette évolution maintient la même tendance à l'exception du 4^{ème} lot traité au miel chauffé qui a enregistré un taux nettement plus important avec 11,305%.

A **J₁₂**, cette évolution est plus prononcée dans les lots n°2 et 3 avec des taux respectifs de 18,11 et 16,66% par contre elle se réduit dans les lots n° 1 et 4 avec des taux respectifs de 5,715 et 8,71%.

A **J₁₃**, seul le lot n°4 a subi une nette amélioration avec un taux qui est passé de 8,71% à 21,965% dans 24 heures.

A **J₁₄**, la tendance se maintient pour les trois premiers lots par contre le lot n°4 est revenu à un taux d'évolution plus faible avec 6,25% seulement.

La figure n°22 montre clairement l'évolution des plaies des quatre lots traités durant la deuxième semaine post-opération :

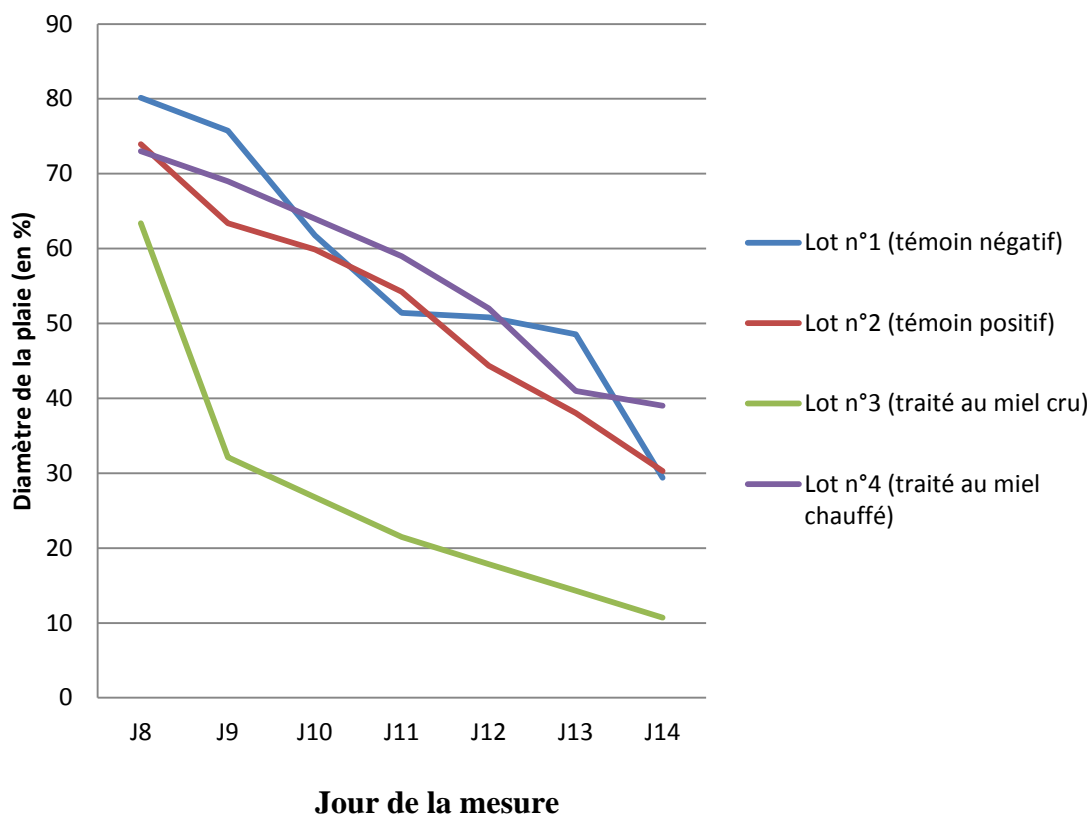


Figure n°22 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la deuxième semaine post-opération

D'après nos résultats, durant la deuxième semaine post-opération, la cicatrisation des plaies s'est accélérée d'une façon considérable chez les lapins du lot n°3 traité au miel cru, cette tendance a été moins importante dans les autres lots n°1, 2 et 4.

1.3. Résultats de la troisième semaine post-opération :

Les pourcentages de réduction de la surface des plaies durant la troisième semaine post-opération sont résumés dans le tableau n°13 :

Tableau n°13 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies durant la troisième semaine post-opération

N° Lot		Troisième semaine (%)						
		15 ^{ème} jour	16 ^{ème} jour	17 ^{ème} jour	18 ^{ème} jour	19 ^{ème} jour	20 ^{ème} jour	21 ^{ème} jour
Lot n°1	SS	8,695	5,57	20,385	7,69	7,14	12,875	40
Lot n°2	SDA	20,905	2,63	7,14	4,165	7,14	13,255	72,22
Lot n°3	MC	16,66	20	100	-	-	-	-
Lot n°4	MCH	12,915	20,145	0	5,26	22,22	0	22,94

SS : lot traité au sérum salé

MC : lot traité au miel cru

SDA : lot traité à la sulfadiazine argentine

MCH : lot traité au miel chauffé

D'après nos résultats, la cicatrisation des différentes plaies cutanées provoquées a évolué durant la troisième semaine de la façon suivante :

A **J₁₅**, nous avons assisté à une évolution dans les quatre lots mais d'une façon plus marquée dans les lots n°2 et 3 traités à la sulfadiazine et au miel cru avec des taux de réduction respectifs de 20,905 et 16,66%. Cette évolution a été moins importante dans les lots n°4 et 1 avec des taux de réduction respectifs de 12,915 et 8,695%.

A **J₁₆**, l'évolution continue mais d'une façon plus importante dans les lots n°3 et 4 avec des taux respectifs de 20 et 20,145%.

A **J₁₇**, on assiste à un rétablissement total de la plaie n°3 traité au miel cru et un arrêt de réduction des plaies du lot n°4 traité au miel chauffé.

A **J₁₈**, la cicatrisation des plaies des trois lots restant évoluent de la même manière mais d'une façon plus lente.

A **J₁₉**, cette évolution est plus prononcée dans le lot n°4 avec un taux de réduction de 22,22%.

A **J₂₀**, les lots n°1 et 2 ont subi une amélioration avec des taux respectifs de 12,875 et 13,255%, en contrepartie, nous avons observé un arrêt de la progression de ce taux dans le lot n°4.

A **J₂₁**, la régression des plaies du lot traité au miel chauffé a repris avec un taux de réduction de 22,94%.

La figure n°23 montre clairement l'évolution des plaies des quatre lots traités durant la troisième semaine post-opération :

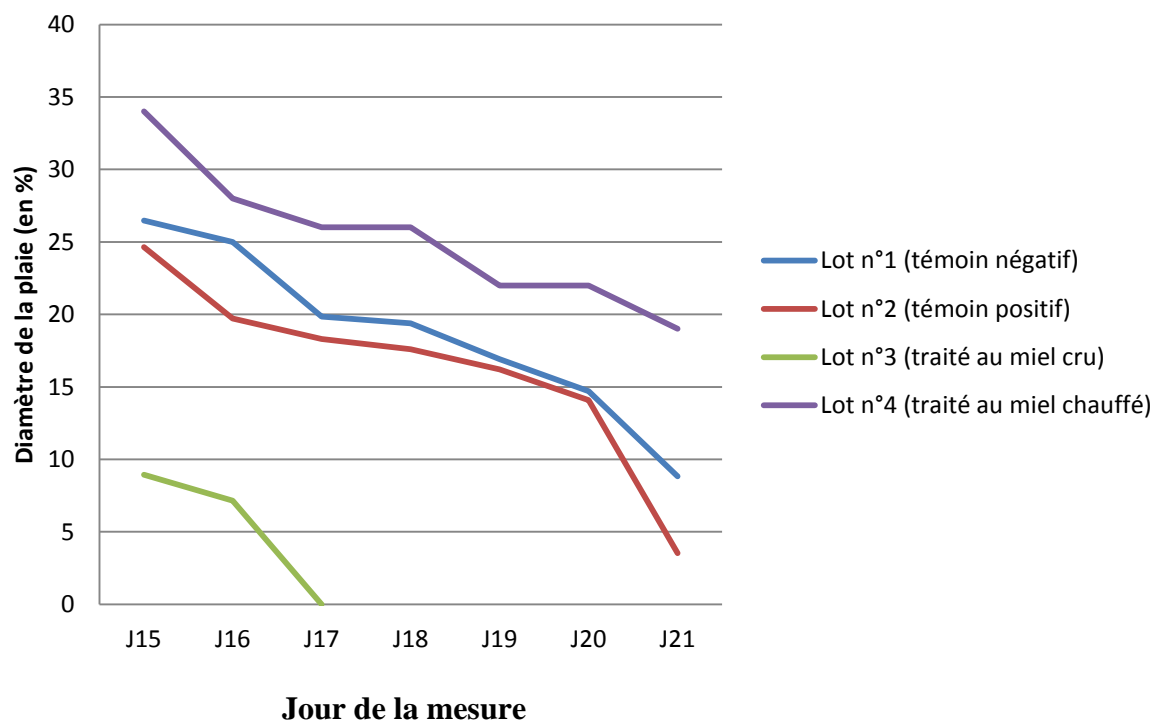


Figure n°23 : Evolution des plaies des quatre lots traités durant la troisième semaine post-opération

D'après nos résultats, durant la troisième semaine post-opération, la cicatrisation des plaies du lot n°3 traité au miel cru s'est achevée au 17^{ème} jour du traitement, le 1^{er} et le 2^{ème} lot ont évolué de la même manière et se rapprochent de la guérison totale et seul le lot traité au miel chauffé qui reste loin derrière les autres.

1.4. Résultats au-delà de la troisième semaine post-opération :

Les pourcentages de réduction de la surface des plaies au-delà de la troisième semaine post-opération sont résumés dans le tableau n°14 :

Tableau n°14 : Le taux moyen de réduction de la surface des plaies au-delà de la troisième semaine post-opération

N° Lot		Au-delà de la troisième semaine (%)										
		22 ^{ème} jour	23 ^{ème} jour	24 ^{ème} jour	25 ^{ème} jour	26 ^{ème} jour	27 ^{ème} jour	28 ^{ème} jour	29 ^{ème} jour	30 ^{ème} jour	31 ^{ème} jour	32 ^{ème} jour
Lot n°1	SS	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lot n°2	SDA	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lot n°3	MC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lot n°4	MCH	53,125	10	0	35,71	0	7,14	0	0	0	16,665	100

SS : lot traité au sérum salé

MC : lot traité au miel cru

SDA : lot traité à la sulfadiazine argentine

MCH : lot traité au miel chauffé

D'après nos résultats, la cicatrisation des différentes plaies cutanées provoquées a évolué au-delà de la troisième semaine de la façon suivante :

A **J₂₂**, la cicatrisation des plaies dans les lots 1 et 2 s'est achevée avec des taux de réduction de 100%, nous avons enregistré aussi un retard dans le lot n°4 qui a continué à évoluer d'une façon aléatoire jusqu'au 32^{ème} jour où il a terminé son évolution.

La figure n°24 montre clairement l'évolution des plaies des quatre lots traités du premier jour post-opération jusqu'à leur cicatrisation finale :

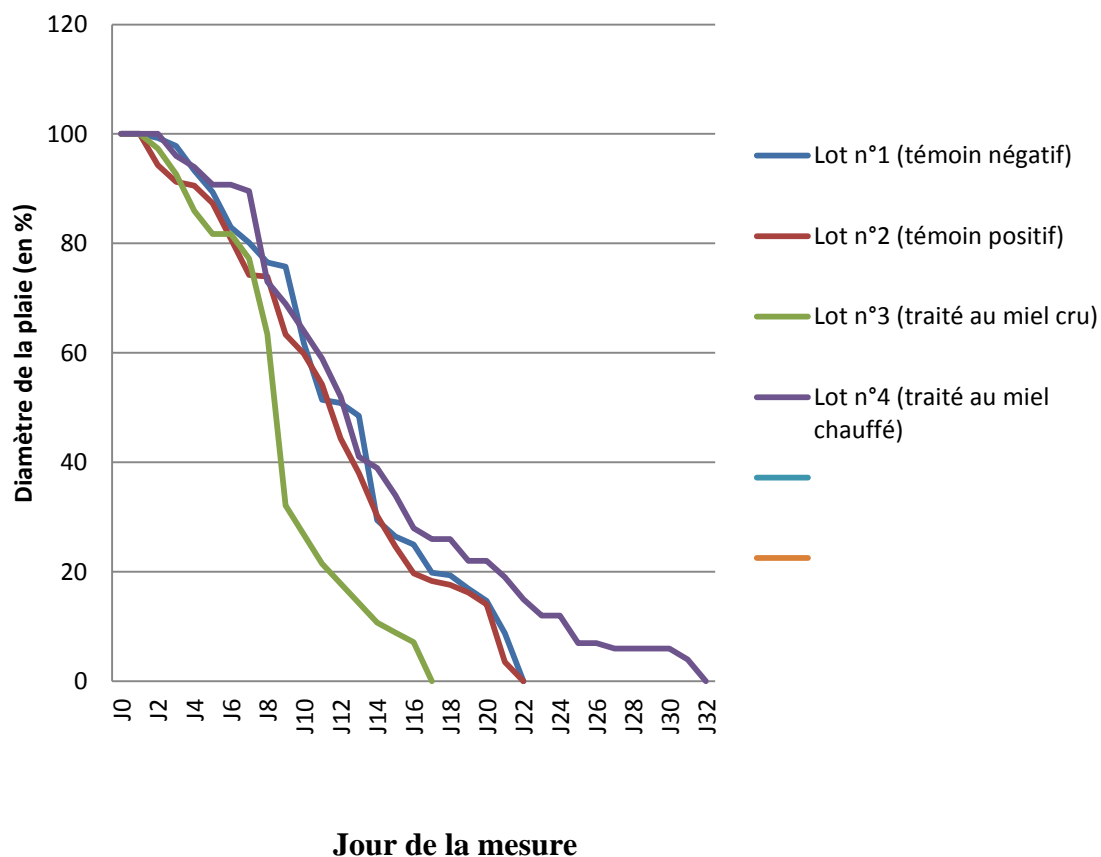


Figure n°24 : Evolution des plaies des quatre lots traités du premier jour post-opération jusqu'à leur cicatrisation finale

D'après les résultats obtenus durant les 32 jours post-opération, la cicatrisation des plaies du lot n°3 traité au miel cru a montré la durée la plus courte comparée aux autres lots avec 17 jours seulement, viennent en deuxième lieu les lots n°1 et 2. Le lot n°4 a montré le plus mauvais résultat avec une cicatrisation achevée au 32^{ème} jour post-opération.

1.5. Analyse statistique des résultats de cicatrisation des plaies :

Pour voir si les différents traitements ont eu un effet sur l'évolution du diamètre des plaies, nous avons eu recours à l'analyse de la variance à un facteur, nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau n°15 : Tableau de l'analyse de la variance ($\alpha = 0.05$)

Variable	Effet SC	Effet Dl	Effet MC	Erreur SC	Erreur dl	Erreur MC	F	P
Diamètre de la plaie	36369,7	18	381,9	35514,8	3	93	0,75	0.037

Ces résultats montrent clairement que l'effet traitement a été significatif, car P est inférieure à 0.05 ($P = 0.037$).

Pour montrer quelles sont les traitements qui ont eu réellement un effet significatif sur la cicatrisation des plaies, nous avons eu recours au test de comparaison des moyennes ou test de la différence significative HSD de Tukey :

D'après ce test, le lot n°3 traité au miel cru a été différent significativement des lots n°1,2 et 4 ; De même les lots témoins n°1 et 2 ont été différents du lot n°4 traité au miel chauffé.

1.6. L'aspect macroscopique des plaies :

Le suivi de l'évolution de l'aspect macroscopique des plaies a montré une claire différence entre le mode de cicatrisation des plaies entre les lots traités et les deux lots témoins.

Le lot traité par le miel cru a subi une cicatrisation par la formation d'un bourgeon charnu qui a évolué vers une guérison plus rapide avec absence de croûtes. Concernant le lot traité au miel chauffé, nous avons observé une évolution similaire mais avec une évolution plus lente et plus étalée sur le temps.

Les deux lots témoins ont subi une cicatrisation par prolifération du bourgeon charnu qui a abouti à une cicatrisation par seconde intention dite : cicatrisation sous-crustacée.

Les figures suivantes représentent l'évolution macroscopique des plaies des lots témoins et traitées :



Lapin juste avant opération



Plaie 1 J₁



Plaie 2 J₁₀



Plaie 3 J₉



Plaie 2 J₁₃



Plaie 4 J₁₅



Plaie 2 J₂₂



Plaie 4 J₂₂

Figure n°25 : Lots traités au sérum salé et à la sulfadiazine argentine, évolution vers une cicatrisation par seconde intention dite : cicatrisation sous-crustacée (à J₂₂)



Lapin juste avant opération



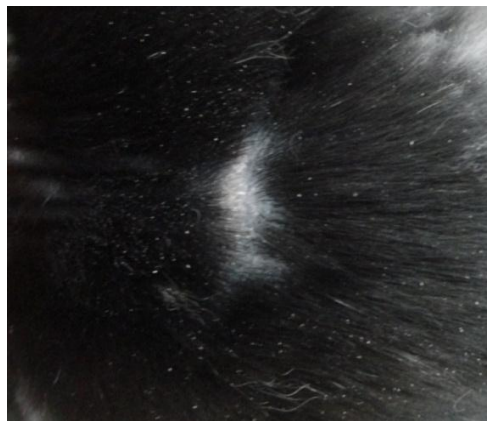
Plaie 5 J₁



Plaie 5 J₁₁



Plaie 5 J₁₇



Plaie 5 J₂₀



Plaie 5 J₂₂

Figure n°26 : Lot traité au miel cru, cicatrisation totale (à J₁₇)



Lapin juste avant opération



Plaie 7 J₁



Plaie 7 J₁₃



Plaie 8 J₂₂



Plaie 8 J₂₅



Plaie 7 J₃₂

Figure n°27 : Lot traité au miel chauffé, cicatrisation totale (à J₃₂)

2. Résultats de l'étude bactériologique :

Les résultats enregistrés sur l'activité inhibitrice du miel sur le développement des germes (*P. aeruginosa* et *S. aureus*) sont résumés dans le tableau n°16 :

Tableau n°16 : Résultat de l'activité inhibitrice du miel sur le développement des germes

Miel utilisé	Diamètre d'inhibition (mm)		Pourcentage d'inhibition (%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
Miel cru	16	40	97	64
Miel chauffé	10	15	73	50

D'après nos résultats, la fraction de miel chauffé (FCH) a été faiblement active sur les *P. aeruginosa* et les *S. aureus* avec des diamètres d'inhibition respectifs de 10 et 15 mm par contre la fraction de miel cru (FC) a été plus active sur ces bactéries. Ces diamètres d'inhibition ont été de 16 mm pour *P. aeruginosa* et 40 mm pour *S. aureus*.

Aussi, les résultats des tests d'inhibition des deux isolats de *P. aeruginosa* et *S. aureus* sont montrés que la fraction de miel cru (FC) est douée d'une forte activité antibactérienne avec des taux d'inhibition de 97 % pour les *P. aeruginosa* et de 64 % pour les *S. aureus* respectivement.

DISCUSSION

Discussion

1. Etude de l'activité cicatrisante :

D'après nos résultats, durant les 32 jours post-opération, la cicatrisation des plaies du lot n°3 traité au miel cru a montré la durée la plus courte comparée aux autres lots avec 17 jours seulement, viennent en deuxième lieu les lots n°1 et 2. Le lot n°4 a montré le plus mauvais résultat avec une cicatrisation achevée au 32^{ème} jour post-opération.

L'analyse statistique des résultats des quatre lots étudié a montré clairement que les traitements effectués ont eu un effet significatif sur la cicatrisation des plaies : P est inférieure à 0.05 (P = 0.037).

Le traitement au miel cru a montré les meilleurs résultats avec une différence significative comparée aux autres lots 1, 2 et 4 ; De même les lots témoins 1 et 2 ont été différents du lot n°4 traité au miel chauffé.

L'efficacité du miel dans le traitement antimicrobien n'est plus à démontrer. Ce fait a été étayé par un grand nombre d'études scientifiques et d'essais cliniques. Dans les trente dernières années, bon nombre d'études explorant l'activité antimicrobiennes *in vitro* du miel sur plus de 100 espèces ont été publiées. Le miel est un produit naturel. Il en existe un grand nombre de variétés. Quelle que soit son origine florale, le miel est connu depuis des siècles, pour ne pas dire des millénaires, comme étant non seulement un produit nutritif, mais aussi un produit favorisant la cicatrisation (DESCOTTES, 2009).

De nombreuses publications scientifiques font état de l'intérêt du miel dans la prise en charge de la cicatrisation des plaies mais aussi des brûlures, des nécroses et des lésions cutanées (MOOLENAAR, 2006).

Selon MOLAN (1992), la sensibilité des espèces bactériennes ne saurait être comparée en se basant sur les résultats des différentes études, car les miels utilisés pourraient avoir de larges différences dans leurs activités antibactériennes.

L'activité antibactérienne du miel a été attribuées à différents facteurs comprenant :

- La pression osmotique qui est la conséquence de la forte teneur en sucre. En effet, il est connu qu'une osmolarité importante, induite par une forte teneur en sucre, présente un effet bactéricide et favorise la cicatrisation (ARCHER et al, 1990).
- Le pH bas situé entre 3,5 et 6 semble être efficace pour ralentir la croissance de certaines espèces de bactéries pathogènes.
- La présence d'inhibines consistant en peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde d'hydrogène apparaît comme un véritable stimulus de la multiplication cellulaire ainsi que de la réponse à l'évolution de l'inflammation normale de la cicatrisation. Il stimule la croissance des fibroblastes et des cellules épithéliales qui vont participer à la réparation tissulaire. Dans le même temps, il stimule également le développement d'une néo vascularisation dans le tissu cicatriciel. Dans les plaies exsudatives, il y aura une possible dilution à différents degrés de ce peroxyde d'hydrogène, cela explique que pour obtenir une assez bonne qualité de cicatrisation, Roy et al (2006) ont étudié l'effet du peroxyde d'hydrogène sur la cicatrisation chez les souris ; Ils ont ainsi montré, que si des concentrations élevées de peroxyde d'hydrogène entraînaient des retards de cicatrisation, celui libéré dans le miel dilué à des concentrations faibles, à un taux constant et de façon prolongée pourrait accélérer la cicatrisation.

Plusieurs études ont été réalisées *in vivo* pour mettre en évidence les propriétés cicatrisantes du miel.

Le miel a été utilisé pour la première fois chez une jeune fille de 20 ans qui avait subi une résection importante de l'intestin grêle. Suite au drainage d'un abcès de paroi important, la patiente présentait une perte de substance au niveau de la partie centrale de sa plaie abdominale. Une application de miel au niveau de cette cavité a conduit en huit jours à une cicatrisation pratiquement complète (DESCOTTES, 2009). Des modèles animaux ont démontré que le miel accélérerait la cicatrisation en agissant sur la granulation et l'épithélialisation.

Des vétérinaires SIMON et al (1997) ont traité avec du miel et du sucre une génisse Prim'Holstein âgée d'un an qui présentait trois plaies infectées suintantes et malodorantes. Au bout d'une semaine, la mauvaise odeur et les suppurations ont disparu. En un mois, le bourgeonnement conjonctif comblait complètement les plaies. Au bout de deux mois, la cicatrisation était totale.

KHIATI et al (2014) ont rapporté, qu'après 30 jours de traitement avec du miel cru d'une jument, une amélioration a pu être observée et au bout de 10 jours, les plaies étaient fermées et stériles.

Dans une étude clinique comparant également les effets pansements du miel et de la sulfadiazine d'argentique sur 50 individus brûlés au deuxième degré, SUBRAHMANYAM (1998) a constaté une réduction plus rapide de l'inflammation et une cicatrisation accélérée pour le groupe traité au miel alors que dans le groupe traité à la sulfadiazine d'argentique (n=25), quatre brûlures ne se sont pas transformées en brûlure du 2^{ème} degré intermédiaire et ont nécessité une greffe de peau, par contre, dans le groupe traité au miel (n=25) toutes les brûlures ont cicatrisé spontanément.

SUGUNA et al (1992) ont montré que, chez les animaux traités avec du miel cru de façon topique ou systémique, la maturation du collagène du tissu de granulation était plus rapide que chez les animaux non traités par le miel.

A côté de ces propriétés, il faut également intégrer les propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes du miel. Plusieurs études *in vivo* ont été focalisées sur l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires du miel. Plusieurs auteurs rapportent ainsi que le traitement des plaies avec du miel a permis d'obtenir rapidement une atténuation voire disparition des signes cliniques de l'inflammation (LUND-NIELSEN et al, 2011a, b ; OREY, 2011).

2. Etude bactériologique :

D'après nos résultats, la fraction de miel chauffé (FCH) a été faiblement active sur les *P. aeruginosa* et les *S. aureus* avec des diamètres d'inhibition respectifs de 10 et 15 mm par contre la fraction de miel cru (FC) a été plus active sur ces bactéries. Ces diamètres d'inhibition ont été de 16 mm pour *P. aeruginosa* et 40 mm pour *S. aureus*. Aussi, les

résultats des tests d'inhibition des deux isolats de *P. aeruginosa* et *S. aureus* ont montré que la fraction de miel cru (FC) est douée d'une forte activité antibactérienne avec des taux d'inhibition de 97 % pour les *P. aeruginosa* et de 64% pour les *S. aureus* respectivement.

Dans notre expérience, le miel cru s'est avéré le mieux adapté, grâce à son pouvoir cicatrisant et à son activité antibactérienne très marquée sur le *S. aureus* et sur *P. aeruginosa* germes contaminant le plus souvent les plaies chirurgicales que nous avons été amenés à traiter.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par AHMED et al (2012a, b) qui ont rapportés un effet positif du miel cru sur les *S. aureus* et les *P. aeruginosa*.

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par KHIATI et al (2014) dans leur étude réalisée sur une jument blessée qui après traitement au miel cru, les plaies étaient fermées et stériles au bout de 10 jours.

Aussi, le miel représente un traitement simple, peu coûteux, sans risque, et dont l'éventuelle efficacité peut être rapidement évaluée sans péjorer d'aucune façon l'évolution de la cicatrisation.

CONCLUSION

Conclusion

Par ce modeste travail, nous avons voulu évaluer les effets cliniques de la crème sulfadiazine argentique et du miel d'euphorbe sur la cicatrisation des lésions cutanées induites chirurgicalement chez le lapin. Aussi et dans le but de vérifier l'efficacité rapportée de l'utilisation du miel en médecine traditionnelle dans le traitement des plaies infectées, nous avons étudié l'activité antibactérienne des miels d'euphorbe cru et chauffé. Nous avons obtenu les résultats suivants :

- Concernant l'évolution de la cicatrisation des plaies dans les 4 lots étudiés, les traitements utilisés ont eu un effet significatif sur le taux moyen de réduction de leur diamètre avec $P=0,037$:

Le traitement à base de miel cru administré aux lapins du lot n°3 a donné le meilleur résultat et a été significativement plus efficace que les autres, nous avons enregistré une réduction du diamètre des plaies peu marquée la 1^{ère} semaine post-opération, cette dernière s'est accentuée après, pour atteindre une cicatrisation complète au 17^{ème} jour.

Les traitements à base de sérum salé et de sulfadiazine argentique, administrés respectivement aux lapins des lots 1 et 2, ont donnés des résultats similaires avec une réduction importante du diamètre des plaies lors de la 1^{ère} semaine suivi d'une évolution moins importante après, jusqu'à la cicatrisation complète au 22^{ème} jour post-opération.

Le traitement à base de miel chauffé administré aux lapins du lot n°4 a été significativement le moins efficace des trois autres traitements et la cicatrisation des plaies ne s'est achevée qu'au 32^{ème} jour post-opération.

- Concernant l'étude de l'activité antibactérienne du miel, nous avons enregistré les résultats suivants :

La fraction de miel chauffé (FCH) a été faiblement active sur les *P. aeruginosa* et les *S. aureus* avec des diamètres d'inhibition respectifs de 10 et 15 mm par contre la fraction de miel cru (FC) a été plus active sur ces bactéries. Ces diamètres d'inhibition

ont été de 16 mm pour *P. aeruginosa* et 40 mm pour *S. aureus*. Aussi, les résultats des tests d'inhibition des deux isolats de *P. aeruginosa* et *S. aureus* ont montré que la fraction de miel cru (FC) est douée d'une forte activité antibactérienne avec des taux d'inhibition de 97 % pour les *P. aeruginosa* et de 64% pour les *S. aureus* respectivement.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- ✍ AGREN M.S. 1996. Four alginate dressings in the treatment of partial thickness wounds: a comparative experimental study. *Br J Plast Surg.* 49 (2), 129-134.
- ✍ AGUERRE H. 2004. Les lambeaux cutanés axiaux chez le chien et le chat : étude bibliographique et clinique rétrospective. Th. : Med. Vet: Toulouse: -TOU 3, 4048, 158p.
- ✍ AHMED M, DJEBLI N, MESLEM A, AISSAT S. 2012a. Antibacterial activity of various honey types of Algeria against Pathogenic Gram-Negative Bacilli: *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Asian Pac J Trop Disease.* 211-214 dx. doi. org/10.1016/S2222-1808 (12) 60048-6.
- ✍ AHMED M, DJEBLI N, MESLEM A, AISSAT S. 2012b. Antibacterial activity of various honey types of Algeria against Pathogenic Gram-Positive cocci: *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Asian Pac J TroMed.* 773-776. doi. org/10.1016/S1995-7645 (12) 60141-2.
- ✍ ALHAIDARI Z, VON TSCHARNER C. 1997. Anatomie et physiologie du follicule pileux chez les carnivores domestiques. *Prat Med Chir Anim Cie*, 32, 181-194.
- ✍ ALLEN K.L, MOLAN P.C. 1997. The sensitivity of mastitis-causing bacteria to the antibacterial activity of honey. *New Zeal Agr Res.* 40 : 537-540.
- ✍ ALLEN S.W, MILLER M.A, HAAS K.M. 1997. Repair of a facial defect with an interpolation skin flap in a cat. *Journal of American Veterinary Medicine Association.* 210, 1319-1321.
- ✍ AL-MAMARY M, AL-MEERY A, AL-HABORY M. 2002. Antioxydant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutr Res.* 22: 1041-1047.
- ✍ AL-WAILI N.S. 2005. Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* *Arch. Med. Res.* 36(1):10-13.
- ✍ AL-WAILI N.S, SALOM K, AL-GHAMBI A.A. 2011. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice the scientific World journal 11:766-787.
- ✍ AMALSADVALA T, SWAIM S.F. 2006. Management of hard-to-heal wounds. *Vet Clin Small Anim.* 36 (4) :693-711.
- ✍ AMBER E.I, HENDERSON R. A, SWAIM S.F, GRAY B.W. 1983. A comparison of antimicrobial efficacy and tissue reaction of four antiseptics on canine wounds. *Vet Surg.*, 12 (1), 63-68.
- ✍ APIMONDIA - standing commission of apitherapy 2001. *Traité d'Apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom] v.1.01 PC-Mac* Produit par Api-Ar International SA R Brussels. 2001 ISBN : 29600270-0-0
- ✍ APPER S.W, MILLER M.A, HAAS K.M. 1997. Repair of a facial defect with an interpolation skin flap in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 210, 1319-1321.

- ✍ ARCHER HG, BARNETT S, IRVING S et al. 1990. A controlled model of moist wound healing: comparison between semipermeable film, antiseptics and sugar paste. *J Exp Pathol. (Oxford)*;71:155-170.
- ✍ ARVY L, MORE J. 1975. Atlas d'histologie du lapin – Histological atlas of the rabbit. Paris, Maloine, 308 pp, 13-23.
- ✍ ASIMUS E. 2001. Les plaies : étude clinique, évolution histologique et traitement. Dans Cours de chirurgie, deuxième année du deuxième cycle. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- ✍ ATIYEH B.S, COSTAGLIOLA M, HAYEK S.N. 2005. Keloid or hypertrophic scar. The controversy: review of the literature. *Ann Plast Surg*; 54: 676 – 680.
- ✍ BARBUL A. 1988. Role of the T cell-dependent immune system in wound healing. In BARBUL, A. PINES, E. CALDWELL, M. HUNT, T.K. (Eds): *Growth Factors and Other Aspects of Wound Healing: Biological and Clinical Implications*. New York, Liss, 161-171.
- ✍ BARNETT S.E, VARLEY S.J. 1987. The effects of calcium alginate on wound healing.
- ✍ BARREAU P. 1992. Matériel et techniques de base des sutures cutanées. *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial, 24, 37-45.
- ✍ BAUMANN L.S. SPENCER J. 1999. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg.*, 25 (4), 311-315.
- ✍ BAYAT A.B, BOCK O, MROWIETZ U, OLLIER W.E, FERGUSON M.W. 2003. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta 1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast Reconstr Surg*; 111: 535 – 543.
- ✍ BELLAH J.R, WILLIAMS J.M. 1999. Wound closure options and decision making. In FOWLER D. WILLIAMS J.M: *BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction*. 1st Ed, Cheltenham, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association): p. 25-36.
- ✍ BELOSTOTSKIÏ N.I, KAS'IANENKO V.I, DUBTSOVA E.A, LAZEBNIK L.B. 2009. Influence of honey, royal jelly and propolis on accelerating acetate healing of experimental gastric ulcers in rats *Eksp Klin Gastroenterol.* (6):46-50.
- ✍ BERAUD R, BRAUD S, GOY-THOLLOT I. 2005. Les escarres chez le chien et chez le chat. *Point Vet.* 36 (253) : 30-34.
- ✍ BERTHET. 1983. Contribution à l'étude du traitement des plaies à l'aide d'un hydrogel d'amidon. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 72 pages.
- ✍ BETTS J. 2009. Guidelines for the clinical use of honey in wound care. In COOPER R, MOLAN P, WHITE R. *Honey in modern wound management*. Wounds UK (Ed.) : 80-90.

- ✍ BLASA M, CANDIRACCI M, ACCORCI A, PIACENTINI M.P, ALBERTINI M.C, PIATTI E. 2006. Raw mille fiori honey is packed full of antioxidants. Food Chem. 97 (2): 217-222.
- ✍ BLOMME E.A, CHINN K.S, HARDY M.M. 2003. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice. Br Dermatol., 148 (2), 211-223.
- ✍ BOERLIN P, EUGSTER S, GASCHEN F, STRAUB R, SCHAWALDER P.2001. Transmission of opportunistic pathogens in a veterinary teaching hospital. Vet Microbiol. 82 (4) : 347-359.
- ✍ BOHLING M.W, HENDERSON R.A, SWAIM S.F. et al. 2004. Cutaneous wound healing in the cat: A macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. Vet Surg., 33, 579-587.
- ✍ BOUKRAÂ L, SULAIMAN S.A. 2009. Rediscovering the antibiotics of the hive Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 4(3):206-13.
- ✍ BOURDEAU P. 1997. Dermatologie des rongeurs et du lapin In: Encyclopédie vétérinaire, Volume 2. Dermatologie. Elsevier, Paris, 1-23.
- ✍ BOURGES-ABELLA N. 2000. La peau des mammifères. Dans Cours d'histologie de première année du deuxième cycle. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- ✍ BOURGES-ABELLA N. 2001. La peau des mammifères. Cours d'histologie spéciale. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- ✍ BOUSSARIE D. 1999. Utilisation des médicaments chez les rongeurs et lagomorphes de compagnie. Le Point Vétérinaire, 30, 91-95(611-615).
- ✍ BRUMBAUGH G.W. 2005. Use of antimicrobials in wound management. Vet Clin Equine. 21 (1) : 63-75.
- ✍ CADIERGUES M.C. 2002. Les états kérato-séborrhéiques. Dans Cours de dermatologie de deuxième année du deuxième cycle. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- ✍ CAMPBELL B.G. 2006. Dressings, bandages, and splints for wound management in dogs and cats. Vet Clin Small Anim. 36 (4) : 759-791.
- ✍ CAMPOS D. 1998. Utilisation des nouveaux pansements occlusifs dans le traitement des plaies. Th. : Med. Vet. : Toulouse : TOU 3, 4068.
- ✍ CARPENTER J.W. ET AL. 2009. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of Zoo and Wildlife Medicine, Vol.40, N°4, p.601– 606.
- ✍ CARVER N, LEIGH I. 1992. Synthetic dressings. Int Journ Dermatol. 31, 10-18.

- ✍ CASTELAIN C, CHRISTOFILIS M, JAYANKURA M, SAMAHA C, ZOUAOUY S. 2000. Orthopédie. Questions d'internat. Université Pierre et Marie Curie.
- ✍ CERA L.M, HEGGERS J.P, ROBSON M.C. et al. 1980. The therapeutic efficacy of aloe Vera cream (Dermaide Aloe) in thermal injuries : Two case reports. J Am Anim Hosp Assoc. 16, 768-772.
- ✍ CHITHRA P, SAJITHLAL G.B, CHANDRAKASAU G. 1998a. Influence of Aloe Vera on collagen turnover in healing of dermal wounds in rats Indian journal of experimental biology. 36 (9), 896-901.
- ✍ CHITHRA P, SAJITHLAL G.B, CHANDRAKASAN G. 1998b. Influence of Aloe Vera on the glycosamino glycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. J Ethnopharmacology. 59 (3), 179-186.
- ✍ CHITHRA P, SAJITHLAL G.B, CHANDRAKASAU G. 1998c. Influence of aloe Vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats Journal of ethno pharmacology, 59 (3), 195-201.
- ✍ CHUNG Y.L, WANG A.J, YAO L.F. 2004. Antitumor histone deacetylase inhibitors suppress cutaneous radiation syndrome: Implications for increasing therapeutic gain in cancer radiotherapy. Mol Cancer Ther. 3 (3), 317-325.
- ✍ COOPER R.A. 2007. Honey in wound care: antibacterial properties. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2(2):Doc 51.
- ✍ COUQUET Y. 2013. Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. Actualités pharmaceutiques. Dossier n° 531 <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.005>.
- ✍ CRICKX B. 2005. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol; 132: 8S5 – 48
- ✍ CUTTING K.F. 2007. Honey and contemporary wound care: an overview. Ostomy Wound Manage. 53 (11) : 49-54.
- ✍ DEGNER D.A, BAUER M.S, COZENS M. 1993. Reverse saphaneous conduit flap: a case report in a cat. Vet Comp Orthop Traum. 6, 175-177.
- ✍ DEGORGE F, DUPRE G. 1998. Eléments anatomiques fondamentaux en chirurgie cutanée plastique et reconstructrice chez les carnivores domestiques. Le point vétérinaire, 24 : 5-19.
- ✍ DELAGOUTTE C. 1977. Maladies et affections de la peau chez le lapin domestique. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 64 p.
- ✍ DELOBRE F. N. 2004. Les affections cutanées du lapin : données actualisées. Thèse de doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.

- ✍ DELVERDIER M. 2002. Aspects morphologiques et chronologiques de la réaction inflammatoire. Dans Cours d'anatomie pathologique de deuxième année du deuxième cycle, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- ✍ DELVERDIER M, BRET L, RAYMOND I, MAGNOL J.P. 1993. La réaction inflammatoire : II. Dynamique et signification biologique. Prat Méd Chir Anim Comp. 28, 589-603.
- ✍ DENEUCHE A, FAYOLLE P. 2002. Pansement des plaies cutanées en phase de réparation. Point vétérinaire. 33 (222) : p. 12-13.
- ✍ DEODHAR A.K, RANA R.E. 1997. Surgical physiology of wound healing: a review. J Post grad Med. 43, 52-56.
- ✍ DERNELL W.S. 2006. Initial wound management. Vet Clin Small Anim. 36 (4): 713-738.
- ✍ DESCOTTES B. 2009. Cicatrisation par le miel l'expérience de 25 années. Phytothérapie 7:112-116.
- ✍ DESIROTTE D. 2007. Quels antiseptiques choisir en traumatologie cutanée ? Nouveau praticien équine, 12, 39-41.
- ✍ DEWILDE-BLANC N.I.J. 2002. Les antiseptiques: substituts aux antibiotiques en médecine vétérinaire Thèse de Doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, 110 pages.
- ✍ DOMEREGO R, IMBERT G, BLANCHARD C. 2009. Les remèdes de la ruche Editions Alpens, Monaco, 95 p.
- ✍ DONNELLY T.M. 2004. Basic anatomy, physiology and husbandry. *In*: QUESENBERY KE, CARPENTER J, editors. Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. 2nd ed. Saint Louis: Saunders, 136-146.
- ✍ DUNNING D. 2003. Surgical wound infection and the use of antimicrobials. In SLATTER D. Textbook of small animal surgery, third edition. WB Saunders (Ed.) : 113-122.
- ✍ DURAND C. 1993. Greffes cutanées chez les carnivores domestiques et chez le cheval. Donnée bibliographique actuelles. Th. Doct. Vet, Alfort 251 P.
- ✍ DURMUS M, KARAASLAN E, OZTURK E. et al. 2003. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. Anesth Analg., 97 (5), 1377-1380.
- ✍ ENGLISH R. S, SHENEFELT P. D. 1999. Keloids and hypertrophic scars Dermatol Surg; 25: 631 – 638.

- ✍ FAHIE M.A, SHETTKO D.S. 2007. Evidence-based wound management: a systematic review of therapeutic agents who enhance granulation and epithelialization. *Vet Clin Small Anim.* 37(3) 559-577.
- ✍ FARSTVEDT E, STASHAK T.S. 2008. Topical wound treatments and wound care products. In STASHAK T.S, THEORET C.L. *Equine wound management*. Wiley-Blackwell (Ed.) : 137-159.
- ✍ FARSTVEDT E, STASHAK T, OTHIC A. 2004. Update on Topical Wound. Medications. *Clinical Technique in Equine Practice*, 3, (2) pages 164-172.
- ✍ FAYOLLE P. 1992a. Les plaies par morsure. *Point vétérinaire*. 24 (numéro spécial "chirurgie plastique et reconstructrice") : p.87-90, 475-478.
- ✍ FAYOLLE P. 1992b. Plaies par brûlures : particularités physiopathologiques et thérapeutiques. *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial, 24, 79-86.
- ✍ FAYOLLE P. 2002. Traitement, suture et parage des plaies, In : *Action Vétérinaire*, (édition spéciale du 10 Mai 2002), p. 1-12.
- ✍ FIORELLO C.V, DIVERS S.J. 2012. Rabbits. In CARPENTER J.W., *Exotic Animal Formulary* (Fourth edition, pp. 517 – 559). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- ✍ FOCHEUX C. 1991. Intérêt de l'utilisation de l'alginate de calcium dans la cicatrisation des plaies: étude bibliographique, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Paul Sabatier de Toulouse, 85 pages.
- ✍ FOLLET S. 2003. Dermatologie du lapin de compagnie. Thèse de doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'alfort.
- ✍ FOWLER D. 1993. Principles of wound healing. In HARARI, J: *Surgical complications and wound healing in the small animal practice*. Philadelphia, Saunders, W.B., 1-31.
- ✍ FOX J. et al 2002. *Laboratory animal medicine*, 2nd edition Academic press, 1325 p, 333-334.
- ✍ FRANCOZ D. 2001. L'Hydrothérapie contre l'inflammation chez les bovins. *Point Vétérinaire*, 221 (32), 14-15.
- ✍ FROMENT A. 1999. Le lapin nain : biologie et pathologie. Thèse Méd. Vét., Lyon, 162p.
- ✍ GABRYS J, KONECKI J, KROL W, SCHELLER S, SHANI J. 1986. Free amino acids in bee hive product (Propolis) as identified and quantified gas-liquid chromatography *Pharmacol. Res. Commun.* 18(6): 513-518.
- ✍ GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T, DELAMARE J. 1999. Le Garnier Delamare, Dictionnaire des termes de médecine, 25^{ième} édition, Maloine, 973 pages.

- ✍ GENTZ E.J, HARRENSTIEN L, CARPENTER J.W. 1995. Dealing with gastrointestinal, genitourinary and musculoskeletal problems in rabbits, Symposium on rabbit medicine, *Vet. Med.*, 90(4), 365-372.
- ✍ GETHIN G, COWMAN S, CONROY R.M. 2008. The impact of manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *Int Wounds J.* 5 (2) : 185-194.
- ✍ GRAND J.G. 2006. Traumatologie du chien et du chat : conduite à tenir face à des plaies. *Point Vet.* (267) : 38-44.
- ✍ GREENHALGH D.G. GAMELLI R.L. 1988. Do nutritional alterations contribute to Adriamycin-induced impaired wound healing? *J Surg Res.*, 45, 261-265.
- ✍ GREENER B, HUGHES A.A, BANNISTE N.P, DOUGLASS J. 2005. Proteases and pH in chronic wounds. *J Wound Care.* 14 (2) : 59-61.
- ✍ GREGORY. C.R. 1999. Wound healing and influencing factors. In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M: BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction. 1st Ed, Cheltenham, British Small Animal Veterinary Association : 13-23.
- ✍ GUARDABASSI L, SCHWARZ S, LLOYD D.H. 2004. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 54 (2) : 321-332.
- ✍ GUITTIN P. 1999. Voies d'administration des médicaments chez les petits mammifères, *Point vet.* (n° spécial), 30, 89-90.
- ✍ HADLUND C.S. 2007. Surgery of the integumentary system. In FOSSUM T.W ET AL. Small animal surgery, third edition. Mosby Elsevier (Ed.) : 159-192.
- ✍ HANKS J, SPODNICK G. 2005. Wound healing in veterinary rehabilitation patient. *Vet Clin Small Anim.* 35 (6): 1453-1471.
- ✍ HARKNESS J. E et al. 2010. Biology and husbandry – the rabbit. In *Biology and medicine of rabbits and rodents* (Fifth edition, pp. 23 – 45). Wiley-Blackwell.
- ✍ HÉ D. 2006. Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat. Thèse de médecine vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 230 pages.
- ✍ HEGAZI A.G, AL-HADY F.K.A. 2009. Influence of honey on the suppression of human low density lipoprotein (LDL) peroxidation (in vitro). *Evid Based Complement Altern Med.* 6 (1) : 113-121.
- ✍ HEGGERS J.P, ELZAIM H, GARFIELD R, et al. 1997. Effect of the combination of Aloe vera, nitroglycerin, and L-NAME (NO inhibitor) on wound healing in the rat excisional model. *J Altern Complement Med.*, 3 (2), 149-153.
- ✍ HELFMAN T, OVINGTON L, FALANGA V. 1994. Occlusive dressings and wound healing. *Clin Dermatol.* 12, 121-127.

- ✍ HILLYER E.V, QUESENBERRY K.E. 1997. Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical medicine and surgery, Philadelphia, W.B Saunders Company, 432 p.
- ✍ HOSGOOD G. 1993. Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Vet Surg.* 22 (6), 490-495.
- ✍ HOSGOOG G. 2003. Wound repair and specific tissue response to injury. In SLATTER D. Textbook of small animal surgery, third edition. Saunders (Ed.) ; 66-86.
- ✍ HOSGOOD G. 2006. Stage of wound healing and their clinical relevance. *Vet Clin Small Anim.* 36 (4) : 667-685.
- ✍ HUGHES K.S, DRANSFIELD J.W. 1959. The blood supply to the dog. *British veterinary journal*, (15) : p. 299-310.
- ✍ IFTIKHAR F, ARSHAD M, RASHEED F, AMRAIZ D, ANWAR P. GULFRAZ M. 2010. Effects of acacia honey on wound healing in various rat models *Phytother. Res.* 24(4): 583-586.
- ✍ JOHNSTON D. E. 1990. Wound healing in skin. *Veterinary clinics of North America: small animal practice*, 20 (1): p. 1-25.
- ✍ JOHNSTON D.E. 1992a. Cicatrisation des plaies cutanées. *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial, 24, 21-34.
- ✍ JOHNSTON D.E. 1992b. Traitement des traumatismes tissulaires. *Point Vet.* 24(numéro spécial « chirurgie plastique et reconstructrice » : 63-75.
- ✍ JOHNSTON S.A, WALSHAW R.A. 1990. Extended use of the caudal superficial epigastric arterial pedicle graft in dog. *Vet Compar Orthop Traumatol.* 1, 27-30.
- ✍ KAUFMAN T, EICHENLAUB E.H, ANGEL M.F, LEVIN M, FUTRELL J.W.1985. Topical acidification promotes healing of experimental deep partial thickness skin burns: a randomized double-blind preliminary study. *Burns Incl Therm Inj.* 12 (2) : 84-90.
- ✍ KHIATI B, BACHA S, AISSAT S, AHMED M. 2014. The use of Algerian honey on cutaneous wound healing: a case report and review of the literature. *Asian Pac J Trop Dis.* Volume 4, Supplément 2, Pages S867–S869. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60748-9.
- ✍ KOCH A.E, HALLORAN M.M, HASKELL C.J. et al. 1995. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature.* 376, 517-519.
- ✍ KOJIMA K, OKAMOTO Y, KOJIMA K, et al. 2004. Effects of chitin and chitosan on collagen synthesis in wound healing. *J Vet Med Sci.* 66 (12), 1595-1598.
- ✍ KRAHWINKEL D.J, BOUTHE H.W. 2006. Topical and Systemic medications for wounds. *Vet Clin Small Anim.* 36 (4) : 739-757.

- ✍ KUMAR S, LEAPER D.J, WONG P.F. 2004. Perspectives in medical science. What is new in wound healing? Turk J Med Sci., 34, 147-160.
- ✍ KWAKMAN P.H.S, TE VELDE A.A, DE BOER L, SPEIJER D, VANDENBROUCKE-GRAULS C.M.J.E, ZAAT S.A.J. 2010. How honey kills bacteria FASEB J. 24(7): 76-82.
- ✍ KWAKMAN P.H.S, TE VELDE A.A, DE BOER L, VANDENBROUCKE-GRAULS C.M.J.E, ZAAT S.A.J. 2011. Two major medicinal honeys have different mechanisms of bacterial activity PLoS One. 6(3):e17709
- ✍ LAING E.J. 1989. The effect of antineoplastic agents on wound healing: Guidelines for the combined use of surgery and chemotherapy. Compend Contin Educ Pract Vet. 11, 136-143.
- ✍ LAING E.J. 1993. The effects of chemotherapy and radiation on wound healing. In HARARI, J: Surgical complications and wound healing in the small animal practice. Philadelphia, Saunders, W.B., 125-141.
- ✍ LANSDOWN A.B, MIRASTSCHIKSKI U, STUBBS N, SCANLON E, AGREN M.S. 2007. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects, Wound repair and regeneration, 15(1), 2-16.
- ✍ LAYTON C.E. 1993. Nutritional support of the surgical patient. In HARARI, J: Surgical complications and wound healing in the small animal practice. Philadelphia, Saunders, W.B., 89-124.
- ✍ LE BRONEC M. 2005. Influence du pansement urgoutul dans la cicatrisation des plaies par seconde intention chez le chien et le chat : étude clinique. Thèse de médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE.
- ✍ LEE A.H, SWAIM S.F, McGUIRE J.A, HUGHES K.S. 1987. Effects of non-adherent dressing materials on the healing of open wounds in dogs. Journal of american veterinary medecine association,. 190 (4) : p. 416-422.
- ✍ LEIBOVICH S.J, WISEMAN D.M. 1988. Macrophages, wound repair and angiogenesis. In BARBUL, A. PINES, E. CALDWELL, M. HUNT, T.K. (Eds): Growth Factors and Other Aspects of Wound Healing: Biological and Clinical Implications. New York, Liss, 131-145.
- ✍ LE MENN C. 2001. Traumatismes pénétrants chez le cheval, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 185 pages.
- ✍ LEONARD F.C, MARKEY B.K. 2008. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in animals: a review. Vet J. 175 (1); 27-36.
- ✍ LIPTAK J.M. 1997. An overview of the topical management of wounds. Aust Vet J. 75 (6), 408-413.

- ✍ LOZIER S.M. 1993. Topical wound therapy. In HARARI, J: Surgical complications and wound healing in the small animal practice. Philadelphia, Saunders, W.B., 63-88.
- ✍ LUND-NIELSEN B, ADAMSEN L, GOTTRUP F, et al. 2011a. Qualitative bacteriology in malignant wounds—a prospective randomized clinical study to compare the effect of honey and silver dressings. *Ostomy Wound Manag*; 57:28–36.
- ✍ LUND-NIELSEN B, ADAMSEN L, KOLMOS HJ, et al. 2011b. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds—a randomized study. *Wound Repair Regen*; 19:664–670.
- ✍ LURTON Y, BASLE B, LEBERT C, GUESNIER, L.R. 1992. Etude comparative des caractéristiques physiques de sept pansements hydro colloïdaux. *J Pharm Clin*. 11, 278-284.
- ✍ MALNOUX B. 1991. Troubles endocriniens et hyperpigmentation de la peau chez le chien (étude de 478 cas cliniques). Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes, 94 p.
- ✍ MASON L.K. 1993. Treatment of contaminated wounds, including wounds of the abdomen and thorax. In HARARI, J: Surgical complications and wound healing in the small animal practice Philadelphia, Saunders, W.B., 33-62.
- ✍ MATHEWS K. A, BINNINGTON A. G. 2002. Wound management using sugar. *Compend Contin Educ Small Anim Pract*. 24 (1) : 41-50.
- ✍ MAYER J. 2012. Rodents. In CARPENTER J.W., *Exotic Animal Formulary* (Fourth edition, pp. 476 – 516). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- ✍ McEWAN JENKINSON D. 1970. The distribution of nerves, monoamine-oxydase and cholinesterase in the skin of the guinea pig, hamster, mouse, rabbit and rat. *Res Vet Sc* II, 60-70.
- ✍ MC LEOD D.A, THRALL D.E. 1989. The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer: A review. *Vet Surg*. 18, 1-6.
- ✍ MIALOT M.K. 1993. Histologie de la peau normale. *Encyclopédie Vétérinaire*, Paris., Dermatologie 0100, 8p.
- ✍ MILLER C.W. 1993. Bandages and drains. In Slatter D (Ed): Text-book of small animal surgery. 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 225-230.
- ✍ MOISSONNIER P. 2002. Physiopathologie: La cicatrisation des plaies, *Action Vétérinaire*, (édition spéciale du 10 Mai 2002), 3-6.
- ✍ MOLAN P.C. 1992. The antibacterial activity of honey. *Bee World*, 73, 5-28.

- ✍ MOLAN P.C. 2002. Not all honeys are the same for wound healing. *Eur Tissue Repair Soc Bulletin*. 9 (1) : 5-6.
- ✍ MOLAN P.C. 2009. Why honey works. In COOPER R, MOLAN P, WHITE R. Honey in modern wound management. *Wounds UK* (Ed.) : 7-20.
- ✍ MONTEIRO-RIVIERE N, STINSON A, LOIS CALHOUN H. 1993. Textbook of veterinary histology, 4th edition, USA, Lea and Febiger.
- ✍ MOOLENAAR M, POORTER R.L, VAN DER TOORN P.P, LENDERINK A.W, POORTMANS P, EGBERTS A.C. 2006. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *ActaOncol*;45(5):623–624.
- ✍ MORITZ S. 2000. Contribution à l'étude du traitement des plaies et étude expérimentale d'un nouveau biomatériau cicatrisant issu de la chitine, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard-Lyon 1, 85 pages.
- ✍ MORRISEY J.K. 2012. Ferrets. In CARPENTER J.W., *Exotic Animal Formulary* (Fourth edition, pp. 560–594). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- ✍ MORRISEY J.K, CARPENTER J.W. 2012. Formulary. In QUESENBERRY K.E. & CARPENTER J.W., *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery* (Third edition, pp. 556 – 575). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- ✍ MUGUET A. 2002 .Contribution à l'étude de la cicatrisation cutanée, développement d'un modèle expérimental de cicatrisation retardée par ischémie chez le lapin. Th. Med. vet. Lyon, Université Claude Bernard : 120. 130p.
- ✍ MULLER G.H, KIRKR.W, SCOTT D.W. 1989. Structure and function of the skin. In *Small animal dermatology*. 4th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1-48.
- ✍ MULLER G.H, KIRK R.W, SCOTT D.W 2001. Structure and fonction OF the skin. In MULLER G.H, KIRK R.W, SCOTT D.W. *small animal dermatology*. Saunders (Ed.) : 1-70.
- ✍ NODA Y, FUJII K, FUJII S. 2009. Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment. *International Journal of Pharmaceutics*, 372, pages 85-90.
- ✍ NOLI C. 1999. Structure et fonctions de la peau et du pelage, in *Guide pratique de dermatologie féline*, Paris, Merial.
- ✍ NOLI C. 2006. Structure et physiologie de la peau et du pelage. In GUAGERE .E, PRELAUD P. *Guide pratique de dermatologie canine*. Merial Kalianxis (Ed.) : 17-30.
- ✍ OGLESBEE B.L. 2011. Appendices. In *Blackwell's five-minute veterinary consult: small mammals*. (Second edition, pp. 624 – 650). Wiley-Blackwell.

- ✍ OLIVRY T, MULLER R.S, WALDERE.J, ATLEE B.A. 1993. Anatomie et physiologie microscopiques de la peau. Encyclopédie Vétérinaire, Paris. Dermatologie 0200, 13p.
- ✍ O'MAHONY R, ABBOTT Y, LYONARD F.C. MARKEY B.K, QUINN P.J et al. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Vet Microbiol.* 109 (3-4) : 285-296.
- ✍ O'MALLEY B. 2005. Rabbits. *In: Clinical anatomy and physiology of exotic species. Structures and function of mammals, birds, reptiles, and amphibians.* Elsevier Saunders: Edinburgh, 173-195.
- ✍ OREY C. 2011. *The Healing Powers of Honey.* New York, NY: Kensington Publishing Corporation.
- ✍ O'Sullivan S.T, O'Shaughnessy M, O'Connor T.P. 1996. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. *Ann R Coll Surg Engl*; 78 (Part1): 168 – 175
- ✍ PALAZZI X. 2002. Sémiologie macroscopique et microscopique de la peau (CD-Rom). Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 76 p.
- ✍ PAOLANTONI A.A, REMY C.M.C. 2003. *Carnet de clinique des rongeurs et du lapin de compagnie.* Thèse Méd. Vét., Alfort, 385p.
- ✍ PAVLETIC M.M. 1980. The vascular supply to the skin of the dog: a review. *Veterinary surgery*, 9 : p. 77-80.
- ✍ PAVLETIC M.M. 1985. Pedicle grafts. Dans *Textbook of small animal surgery*, W.B. Saunders company edition. p. 458-461.
- ✍ PAVLETIC M.M. 1993a. *Atlas of small animal reconstructive surgery.* Philadelphia: Lippincot, 340p.
- ✍ PAVLETIC M.M. 1993b. the integument. In Slatter D (Ed): *Text-book of small animal surgery.* 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 260-268.
- ✍ PAVLETIC M.M. 1994. Surgery of the skin and management of wounds. In Sherding RG (Ed): *The Cat: Diseases and Clinical Management.* 2nd Ed, Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1969-1997.
- ✍ PETERSEN A.D, WALKER R.D, BOWMAN M.M et al. 2002. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus intermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from canine skin and ear samples over a 6-year period (1992-1997). *J Am Anim Hosp Assoc.* 38, 407-413.
- ✍ PETIT S. 2007. *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de Santé Animale commercialisés en France*, 14^{ième} édition, Editions du Point Vétérinaire, Paris, 1807 pages.

- ✍ PLUNKETT S. 2000. Dermatologic emergencies. In PLUNKETT S. Emergency procedures for the small animal veterinarian. Elsevier (Ed.) : 80-100.
- ✍ PROBST C.W. 1993. Wound healing and specific tissue regeneration. In: Slatter D (Ed): Text-book of small animal surgery. 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 53-63.
- ✍ PROBST C.W. et al. 1984. The surgical management of a large thermal burn in a dog. J Am Anim Hosp Assoc., 20, 45-49.
- ✍ QUINTON J.F. 2003. Lagomorphes : lapin. In: Nouveaux animaux de compagnie: petits mammifères. Issy-les Moulineaux : Masson, 57-136.
- ✍ REMEDIOS A. 1999a. Axial pattern flaps. In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M: BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction. 1st Ed, Cheltenham, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), 69-81.
- ✍ REMEDIOS A. 1999b. Complications of wound healing. In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M: BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction. 1st Ed, Cheltenham, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), 137-143.
- ✍ REMEDIOS A, BAUER M.S, BOWEN C.V. 1982. Thoracodorsal and caudal superficial epigastric axial pattern skin flaps in cats. Vet Surg., 18, 380-385.
- ✍ REMY D. 1994. Classification et traitement des plaies. Encyclopédie vétérinaire, chirurgie tissus mous 0800, Paris 6 p.
- ✍ REMY D, WITZ M. 1992. Conduite à tenir devant une plaie. Point vétérinaire, 24 (numéro spécial "chirurgie plastique et reconstructrice") : p. 573-581.
- ✍ RENDL M, MAYER C, WENINGER W, TSCHACHLER E. 2001. Topically applied lactic acid increases spontaneous secretion of vascular endothelial growth factor by human reconstructed epidermis. Br J Derm. 145 (1) : 3-6.
- ✍ ROBERT. 1982. Identification des poils des mammifères domestiques. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 67 p.
- ✍ ROBLIN VINCENT, THIBAUT, JACQUES. 2008. La cicatrisation des plaies cutanées. Contribution à l'étude des plaies du creux antéro-mammaire chez la vache laitière. Thèse de Doctorat Vétérinaire, UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON
- ✍ ROSIN E, DOW S.W, DALY W.R. et al. 1993. Surgical wound infection and use of antibiotics. In Slatter D (ed): Text-book of small animal surgery. 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 84-95.
- ✍ ROSS R. 1980. Inflammation, cell proliferation and connective tissue formation in wound repair. In Hunt, T.K. (Ed): Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice. New York, Appleton - Century – Crofts, 1-8.

- ✍ ROUX C. 1999. Contribution à l'étude de la cicatrisation cutanée chez le cheval, présentation d'un nouveau biomatériau, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard-Lyon 1, 213 pages.
- ✍ ROY S, KHANNA S, NALLU K, HUNT T.K, SEN C.K. 2006. Dermal wound healing is subject to redox control. *Mol Ther.* 13 (1) : 211-220.
- ✍ SAKHAVAR N, KHADEM N. 2008. Comparative study of therapeutic effects of honey and povidone iodine in surgical wound healing in rabbit. *Shiraz E Med J.* 9 (4) : 182-187.
- ✍ SANCHEZ I.R, SWAIM S.F, NUSBAUM K.E, HALE A.S, HENDERSON R.A, MCGUIRE J.A. 1998. Effects of chlorhexidine diacetate and povidone-iodine on wound healing in dogs. *Veterinary surgery*, 17 (6) : p. 291-295.
- ✍ SCARFF D.H. 2003. Rabbit's and rodents In: *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*, 2nd edition Edited by Aiden Foster and Carol Foil, 300 p, 242-252.
- ✍ SCHAFFER M, WEIMER W, WIDER S, et al. 2002. Differential expression of inflammatory mediators in radiation-impaired wound healing *J Surg Res.*, 107, 93-100.
- ✍ SCHRECK R, RIEBER P, BAEUERLE P.A. 1991. Reactive oxygene species as apparently widely used messengers in the activation of the Nf-KB transcription factor and HIV-1. *EMBO J.* 10 (8) ; 2247-2258.
- ✍ SCHULTZ G.S, LADWIG G, WYSOCKI A. 2005. Extracellular matrix: review of its role in acute and chronic wounds. *World Wide Wounds* [En ligne]. <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>.
- ✍ SCHULTZ G.S, SIBBALD R.G, FALANGA V, AYELLO E.A, DOWSETT C, HARDING K, et al. 2003. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Regen.* 11 (Suppl 1) : S1-S28.
- ✍ SCOTT D.W. 1988. *Large Animal Dermatology*, WB Saunders compagny, Philadelphia, 487 pages.
- ✍ SCOTT D.W, MILLIER W. H.2003. Environmental skin deseases. In *Equine dermatology*. Saunders (Ed.): 600-627.
- ✍ SCOTT D.W, MILLER W.H, GRIFFIN C. 1995. *Muller'and Kirk's small animal dermatology*, 5th edition, Philadelphia, WB Saunders.
- ✍ SCOTT D. MILLER W. GRIFFIN C. 2000. *Small animal dermatology*, 6 th edition. Philadelphia, Muller and Kirk's, 1552p.
- ✍ SEGALT P. 1991. Autoplasties cutanées chez les carnivores domestiques. *Synthèse bibliographique. Th. Doct. Vet*, Toulouse 110 p.

- ✍ SEVESTRE J. 1981. Eléments de chirurgie animale. Chirurgie esthétique et plastique. Le Point Vétérinaire. Tome 3.
- ✍ SHIELDS HENNEY L.H, PAVLETIC M.M. 1988. Axial pattern flap based on the superficial brachial artery in the dog. Vet Surg., 17, 311-317.
- ✍ SHIH B, GARSIDE E, MCGROUTHER D.A, BAYAT A. 2010. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. Wound Repair Regen; 18: 139 – 153.
- ✍ SIMON A., LE GOIC D., DROUART A. 1997. Utilisation du sucre et du miel dans le traitement des plaies : à propos d'un cas clinique. Bulletin des GTV, Septembre, 3, 73-77.
- ✍ SIMON A, TRAYNOR K, SANTOS K, BLASER G, BODE U, MOLAN P. 2009. Medical honey for wound care--still the 'latest resort'? Evid. Based Complement. Alternat Med. 6(2):165-173.
- ✍ SIMPSON A.M, BEALE B.S. RADLINSKY M. 2001. Bandaging in dogs in cats : basics principles. Compend Contin Educ Small Anim Pract. 23 (1) : 12-16.
- ✍ SKALLI O, GABBIANI G. 1988. The biology of myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive diseases. In Clark RAF, Henson PM (Eds): The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York, Plenum Press, 373-404.
- ✍ SPRAVCHIKOV N, SIZYAKOV G, GARTSBEIN M, ACCILI D, TENNENBAUM T, WERTHEIMER E. 2001. Glucose effets on skin kératinocytes ; implications for diabetes skin complications. Diabetes. 50 (7) : 1627-1635.
- ✍ STASHAK T.S. 1991. Selected factors that affect wound healing, Equine Wound Management, Lea and Febiger, Philadelphia, 19-35.
- ✍ STROMMINGER B, KEHRENBURG C, KETTLITZ C, CUNY C, VERSPOHL J, WITTE W et al. 2006. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains from pet animals and their relationship to humain isolates. J Antimicrob Chemother. 57 (3) :461-465.
- ✍ SUBRAHMANYAM M. 1998. A prospective randomized clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulphadiazine. Burns, 24: 157-161.
- ✍ SUGUNA L, CHANDRAKASAN G, THOMAS JOSEPH K. 1992. Influence of honey on collagen metabolism during wound healing in rats. J Clin Biochem Nutr; 13:7-12.
- ✍ SWAIM S.F. 1990. Small animal wound management. Malvern : Lea & Febiger, 250p.
- ✍ SWAIM S.F. 1992. Pansements et agents topiques. Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 24, 53-62.

- ✍ SWAIM S.F, GILLETTE R.L. 1998. An update on wound medications and dressings. *Compend Contin Educ Small Anim Pract.* 20 (10) : 1133-1144.
- ✍ SWAIM S.F, HENDERSON R.A. 1997a. Management of skin tension. In *Small animal wound management*, Williams and Wilkins Company. p. 87.
- ✍ SWAIN S.F, HENDERSON R.A. 1997b. Wound dressing materials and topical medications. In SWAIN S.F. *Small animal wound management*. Williams and Wilkins Company (Ed.): 34-51.
- ✍ SWAIM S.F, HENDERSON R.A. 1997c. Wound healing. In SWAIM S.F. *Small animal wound management*. William and Wilkins company (Ed.) : p. 1-33.
- ✍ SWAIM S.F, HENDERSON R.A. 1997d. Wound management. In *Small animal wound management*, Williams and Wilkins Company: p. 9-33.
- ✍ SWAIM S.F, HINKLE S.H, BRADLEY D.M. 2001. Wound contraction: basic and clinical factors. *Comp Cont Educ Pract Vet.*, 23 (1), 20-33.
- ✍ SWAIM S.F, LEE A.H, HUGHES K.S. 1989. Heating pads and thermal burns in small animals. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 25, 156-162.
- ✍ SWAIM S.F, VAUGHND M, KINCAIDS A, et al. 1996. Effects of locally injected medications on healing of pad wounds in dogs. *Am J Vet Res.* 57, 394-399.
- ✍ TASHAK T.S, BAILEY D.E. 1984. Plastic and Reconstructive surgery, In: JENNINGS PB (eds), *The Practice of Large Animal Surgery* volume 1, WB Saunders compagny, Philadelphia, 277-325.
- ✍ THEORET C.L, WILMINK. J.M. 2008. Treatment of exuberant granulation tissue. In TASHAK T.S, THEORET C.L. *Equine wound management*, second edition. Wiley-Blackwell (Ed.) : 445-462.
- ✍ TITEUX E. 1992. Contribution à l'étude de la cicatrisation des plaies cutanées: le Dermaflon (N.D.) Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, 73 pages.
- ✍ TOMCZAK C. 2010. Utilisation du miel dans le traitement des plaies. *Revue bibliographique*. Thèse de médecine vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon.187 pages.
- ✍ TONNESEN M.G, WORTHEN G.S, JOHNSTON R.B. 1988. Neutrophile migration, activation and tissue damage. In Clark RAF, Henson PM (Eds): *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, Plenum Press, 149-183.
- ✍ TREVOR P.B, SMITH M.M, WALDRON D.R, et al. 1992. Clinical evaluation of axial pattern skin flaps in dogs and cats: 19 cases (1981-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 201, 608-612.

- ✍ UENO H, YAMADA H, TANAKA I, Et al. 1999. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials*. 20, 1407-1414.
- ✍ VAN DEN BERG A.J, VAN DEN WORM E, VAN UFFORD H.C, HALKES S.B, HOEKSTRA M.J, BEUKELMAN C.J. 2008. An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey J. *Wound Care*. 17(4):172-174.
- ✍ VANWIJCK R, WOUTERS D, MULIE T.M. 1998. Pansements interactifs. *Guide pratique*. Louvain Med. 117, S385-S400.
- ✍ VASSEUR P.B, LEVY J, DOWD E, et al. 1988. Surgical wound infection rates in dogs and cats. Data from a teaching hospital. *Vet Surg.*, 17 (2), 60-64.
- ✍ VELLA D, DONNELLY T.M. 2012. Basic anatomy, physiology, and husbandry – Section II: Rabbits. In QUESENBERRY K.E. & CARPENTER J.W., *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery* (Third edition, pp. 157 – 173). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- ✍ VIGUIER E, DEGORCE F. 1992. Eléments anatomiques fondamentaux en chirurgie cutanée plastique et reconstructrice chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*, 24 : p. 5-19, 393-407.
- ✍ WAHL S.M, Mc CARTNEY-FRANCIS N, MERGENHAGEN S.E. 1989. Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF β . *Immunol Today.*, 10, 258-261.
- ✍ WALDRON D. R, TREVOR P. 1993. Management of superficial skin wounds. In Slatter D (Ed): *Text-book of small animal surgery*. 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 269-280.
- ✍ WALDRON D.R, ZIMMERMEN-POPE N 2003. Superficial skin wounds. In SLATTER D. *Textbook of small animal surgery*, third edition. WB Saunders (Ed.) : 259-273.
- ✍ WEESE J.S. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen in small animals. *J Am Anim Hosp Assoc*. 41(3) : 150-157.
- ✍ WHADAN H.A.L. 1998. Causes of antimicrobial activity of honey *Infection* 26(1):26-31.
- ✍ WHITE J, KUSHMR I, SUBERS M. 1964. Effect of storage and processing temperatures on honey quality- food technology, 18(4):153-156.
- ✍ WHITE R. 1999. The aetiology and classification of wound and skin feficits. In *Manual of canine and feline wound management and reconstruction*, British Small Animal Veterinary Association: p. 5-12.
- ✍ WILLIAMS J.M .1999a. Open wound management. In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M: *BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction*. 1 st Ed, Cheltenham, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association) : 37-46.

- ✍ WILLIAMS J.M. 1999b. Special considerations in wound management. In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M: BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction. 1st Ed, Cheltenham, BSAVA (British Small Animal Veterinary Association) : 123-136.
- ✍ WILLIAMS J.M, FOWLER D.1999. Wound management and reconstruction. Dans Manual of canine and feline wound management and reconstruction, British Small Animal Veterinary Association: p. 1-4.
- ✍ WILMINK J.M, VAN WEEREN P.R. 2005. Second-intention repair in the horse and pony and management of exuberant granulation tissue. Vet Clin Equine. 21 (1) : 15-32.
- ✍ WILSON D.A. 2005. Principles of early wound management. Vet Clin Equine. 21 (1) : 45-62.
- ✍ YTHIER D. 1992. Antisepsie et chirurgie cutanée. Point vétérinaire, 24 (numéro spécial "chirurgie plastique et reconstructrice") : p. 47-51, 439.
- ✍ ZHANG L, TIZARD I.R. 1996. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe Vera gel. Immunopharmacology. 35 (2), 119-128.
- ✍ ZHANG X.J, WU X, WOLF S.E, HAWKINS H.K, CHONKES D.L, WOLFE R.R. 2007. Local insulin-zinc injection accelerates skin donor site wound healing, Journal of surgical research, 142(1), 90-96.