

BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CICATRISATION DES PLAIES CUTANÉES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

David HÉ

Né, le 6 décembre 1980 à LORMONT (Gironde)

Directeur de thèse : Mme le Docteur Patricia MEYNAUD

PRESIDENT :

M. Paul BONNEVIALLE

ASSESEUR :

Mme Patricia MEYNAUD

M. André AUTEFAGE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Toulouse 2005

NOM : HE

PRENOM : David

BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CICATRISATION DES PLAIES CUTANÉES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT.

-
RESUME :

Les plaies cutanées constituent un motif de consultation majeur en clientèle canine. L'auteur présente d'abord les principales caractéristiques de la peau des chiens et chats et s'attarde sur les particularités ayant des conséquences sur les plaies. Les plaies sont ensuite abordées dans leur grande diversité clinique et étiologique puis leur évolution physiologique est décrite. Les aspects de la cicatrisation sont à la fois étudiés sur un plan microscopique et macroscopique. Après avoir décrit les complications, l'auteur présente les principaux facteurs pouvant altérer la cicatrisation, comme les affections pathologiques ou les traitements associés.

L'auteur aborde enfin le traitement des plaies. Les traitements « classiques » sont décrits de la réception de l'animal à la cicatrisation complète. Les traitements plus récents ou alternatifs sont aussi présentés. Les connaissances sur la cicatrisation continuent d'évoluer, l'auteur a tenté d'en réaliser un bilan complet et actuel.

MOTS-CLES : cicatrisation, plaies cutanées, chien, chat, traitements, bilan.

A REVIEW OF THE PRESENT KNOWLEDGE ABOUT THE CUTANEOUS WOUND HEALING IN DOGS AND CATS.

ABSTRACT :

Wounds are a prevailing cause of consultation in veterinary medicine. At first, the author presents the main skin features of dogs and cats. Distinctive features with consequences on wounds are the object of a more specific focus. Wounds are then approached in their great clinical and etiologic diversity and their physiological evolution is described. Microscopic and macroscopic evolution of healing process are studied. Following the description of complications, the author presents the main factors that may alter healing like concomitant pathology or treatments.

In a last part, the author addresses wound treatments. Traditional treatments are described from the reception of the animal to the completion of healing. Recent or alternative treatments are also presented. Knowledge about wound healing is continuously evolving and the author has tried to make a complete and present review of it.

KEYWORDS : wound healing, skin wound, dogs, cats, treatments, review.

REMERCIEMENTS

A notre jury de thèse,

A Monsieur le professeur Bonnevialle Paul,

Professeur des Universités,

Praticien hospitalier,

Chirurgie orthopédique et traumatologique.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Madame le docteur Collard-Meynaud Patricia,

Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie chirurgicale.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de notre thèse.

Mes remerciements les plus sincères pour son aide précieuse.

A Monsieur le Professeur Autefage André,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie chirurgicale.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A mes professeurs pour leurs enseignements.

A mes chers parents et à ma sœur Stéphanie pour leur soutien tout au long de ma scolarité et de ma vie et sans qui je ne serais probablement pas là actuellement.

A mes amis Virginie, Michel, Sydney, Fanny, Valérie, Géraldine, Marina, Nicolas, Manu, Alex, Marie-Laure, Flunchy, mon Emilie que j'aime et tous les autres de m'avoir supporté jusqu'à présent.

..I.1.	1
..I.1. Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE	1
FIGURES	6
TABLEAUX	7
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE 1 : LA PEAU DES CARNIVORES DOMESTIQUES : GENERALITES	10
. I Les différentes couches de la peau	10
..I.1. L'épiderme	10
..I.1.1. La couche basale, stratum basale ou stratum germinativum	11
..I.1.2. La couche épineuse, corps muqueux de Malpighi ou stratum spinosum	12
..I.1.3. La couche granuleuse ou stratum granulosum	12
..I.1.4. La couche claire ou stratum lucidum	12
..I.1.5. La couche cornée ou stratum corneum	13
..I.2. La jonction dermo-épidermique	13
..I.3. Le derme	13
..I.3.1. Composition du derme	13
. a La matrice dermique fibreuse	13
..a.1. Les fibres de collagène	13
..a.2. Les fibres élastiques	15
. b La matrice non fibreuse : la substance fondamentale	15
. c Les composants cellulaires	15
..I.3.2. Organisation du derme	16
..I.3.3. Propriétés du derme	16
..I.4. L'hypoderme ou tissu sous-cutané	18
..I.4.1. Composition de l'hypoderme	18
..I.4.2. Propriétés de l'hypoderme	19
. II Les annexes cutanées	20
..II.1. Les follicules pileux	20
..II.2. Les glandes annexes	22
..II.2.1. Les glandes sébacées	22
..II.2.2. Les glandes sudoripares	23
..II.2.3. Les autres glandes spécialisées	23
..II.3. Les griffes	23
. III Innervation, vascularisation sanguine et réseau lymphatique cutanés	23
..III.1. Innervation cutanée	23
..III.2. Vascularisation de la peau	25
..III.2.1. Vascularisation cutanée	25
. a Le plexus profond, sous-dermique ou sous-cutané	25
. b Le plexus moyen ou plexus cutané	26
. c Le plexus superficiel ou plexus sous-papillaire	26
..III.2.2. La vascularisation perforante	26
..III.2.3. Principales artères cutanées directes décrites chez les carnivores domestiques	28
..III.3. Le réseau lymphatique cutané	29
. IV Conclusion	30

PARTIE 2 : LES PLAIES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES..... 31

I. Nature lésionnelle des plaies.....	31
..I.1. La coupure.....	31
..I.2. L'abrasion.....	31
..I.3. La piqûre.....	32
..I.4. Les lacérations et les avulsions.....	32
..I.5. Les plaies contuses et les escarres.....	33
..I.6. Les brûlures.....	33
. II Les différentes causes et leur incidence.....	34
..II.1. Répartition des différentes causes.....	35
..II.2. Principales caractéristiques des plaies en fonction de leurs causes.....	37
...II.2.1. Les accidents de la route ou de la voie publique (AVP).....	37
...II.2.2. Les morsures157.....	37
...II.2.3. Les blessures par armes à feu.....	38
...II.2.4. Les brûlures158.....	38
...II.2.5. Les plaies empoisonnées.....	39
...II.2.6. Les plaies envenimées136, 491.....	39
. III Localisations des plaies296.....	40
..III.1. Plaies de la tête.....	40
..III.2. Plaies des membres.....	40
..III.3. Plaies du thorax et de l'abdomen.....	41
. IV Classement des plaies selon leur propreté.....	41
..IV.1. Plaies propres.....	41
..IV.2. Plaies propres – contaminées.....	41
..IV.3. Plaies contaminées.....	42
..IV.4. Plaies sales.....	42
. V Classement des plaies selon leur évolution bactériologique.....	42
..V.1. Plaies contaminées : de 0 à 6 heures post-traumatiques.....	42
..V.2. Plaies infectées : de 6 à 12 heures post-traumatiques.....	42
..V.3. Plaies largement infectées : au-delà des 12 heures post-traumatiques.....	43

PARTIE 3 : EVOLUTION ET CICATRISATION PHYSIOLOGIQUE DES PLAIES CUTANÉES..... 44

. I Description des processus fondamentaux de la cicatrisation.....	44
..I.1. Le processus inflammatoire117, 119, 120.....	44
...I.1.1. La phase silencieuse.....	45
...I.1.2. Phase inflammatoire vasculo-exsudative.....	50
...I.1.3. La phase de détersion cellulaire.....	53
..I.2. Le processus de réparation.....	59
...I.2.1. La formation du tissu de granulation.....	60
a Migration et prolifération fibroblastiques.....	60
b La néo-angiogénèse.....	64
c Synthèses fibroblastiques.....	67
...I.2.2. La contraction de la plaie.....	71
...I.2.3. L'épithélialisation ou épidermisation.....	72
..I.3. Le processus de maturation.....	76
...I.3.1. Remodelage du tissu conjonctif cicatriciel.....	76
...I.3.2. Remaniements épidermiques.....	78
...I.3.3. Restauration de l'innervation.....	79
...I.3.4. Restauration de la vascularisation sanguine et lymphatique.....	79

..II Les différentes modalités de cicatrisation.....	80
..II.1. La cicatrisation ou suture par première intention.....	81
..II.2. La cicatrisation par seconde intention.....	82
..II.2.1. La cicatrisation par régénération épidermique des plaies superficielles.....	82
..II.2.2. La cicatrisation par seconde intention.....	82
..II.2.3. La cicatrisation sous-crustacée.....	86
..II.3. La cicatrisation par fermeture retardée.....	86
..II.3.1. Fermeture par 1ère intention retardée.....	86
..II.3.2. Fermeture secondaire ou cicatrisation par 3ème intention.....	87
PARTIE 4 : FACTEURS INFLUENCANT LA CICATRISATION	88
..I Evolution pathologique des plaies.....	88
..I.1. Evolutions pathologiques de nature septique.....	88
..I.1.1. Infections des plaies, définitions et généralités.....	88
..a Flore bactérienne cutanée normale, transitoire et infection.....	89
..b Mécanismes et facteurs locaux favorisant l'infection.....	91
..I.1.2. Déhiscence des plaies, désunion des sutures.....	93
..I.1.3. Suppurations persistantes, abcès chauds et fistules.....	94
..a Les principales bactéries pyogènes et leur pathogénicité.....	94
..b Mécanisme généraux de la suppuration.....	96
..c Evolution des abcès et fistules.....	98
..I.2. Evolutions pathologiques de nature aseptique.....	99
..I.2.1. Altérations vasculaires.....	99
..a Hémorragies et hématomes.....	99
..b Ischémie et nécrose tissulaires.....	99
..c Œdèmes.....	100
..d Séromas, collections liquidiennes.....	101
..I.2.2. Altérations de la phase de bourgeonnement.....	102
..a Plaie atone.....	102
..b Ulcères et élargissement de la plaie.....	103
..c Granulomes inflammatoires et chéloïdes.....	103
..d Panniculites.....	104
..I.2.3. Altération de la phase d'épidermisation.....	105
..a Retard d'épidermisation.....	105
..b Entropion de la plaie.....	105
..c Cancérisation au sens strict.....	106
..I.2.4. Cicatrisations pathologiques.....	106
..a Pertes fonctionnelles liées à la contraction.....	106
..b Autres pertes fonctionnelles et défauts d'esthétisme de la cicatrice.....	107
..II Principaux états pathologiques et traitements pouvant altérer la cicatrisation.....	108
..II.1. Influences de la nutrition sur la cicatrisation.....	108
..II.1.1. Influence de déficits énergétique et protéique.....	108
..a Déficit énergétique.....	108
..b Déficit protéique.....	109
..c Influence de différents acides aminés.....	110
..II.1.2. Déficiences en vitamines et oligo-éléments.....	112
..a Les vitamines.....	112
..b Les oligo-éléments.....	113
..II.1.3. Déficiences en lipides et en acides gras essentiels.....	114
..II.1.4. Evaluation de la dénutrition et des risques de déficits préjudiciables.....	115
..II.2. Les maladies cutanées.....	116
..II.2.1. Affections pathologiques cutanées modifiant la flore et la résistance à l'infection de la peau.....	116
..II.2.2. Maladies cutanées héréditaires.....	117
..II.3. Maladies systémiques et influences des hormones sur la cicatrisation.....	117

..II.3.1. Maladies chroniques.....	118
..II.3.2. Diabète sucré et cicatrisation des plaies.....	118
..II.3.3. Hypercorticisme et cicatrisation des plaies.....	119
..II.3.4. Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cicatrisation des plaies.....	120
..II.4. Influence des anti-inflammatoires sur la cicatrisation.....	121
. a Influence des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	121
. b Influence des corticoïdes.....	121
..II.5. Influence des tumeurs et des traitements tumoraux sur la cicatrisation 257, 258.....	123
..II.5.1. Complications générales liées aux tumeurs.....	123
..II.5.2. Complications spécifiques de certaines tumeurs.....	123
..II.5.3. Récidives tumorales et métastases.....	123
..II.5.4. Effets de la chimiothérapie sur la cicatrisation.....	124
. a Effets indirects de la chimiothérapie sur la cicatrisation.....	124
. b Effets directs de la chimiothérapie sur la cicatrisation.....	124
..II.5.5. Effets des radiations sur la cicatrisation.....	126
..III Influence des différents traitements sur la cicatrisation des plaies.....	128
..III.1. Influence de la prise en charge des plaies.....	128
...III.1.1. Conséquences de la préparation de la plaie sur la cicatrisation.....	128
. a Effets de l'anesthésie locale et de l'analgésie sur la cicatrisation.....	129
. b Préparation de la plaie : protection contre des contaminations supplémentaires.....	129
...III.1.2. « Nettoyage » de la plaie : diminution des risques d'infection.....	130
. a Importance de l'irrigation sous pression et de l'élimination mécanique des débris.....	130
. b Effets des antiseptiques dilués sur la cicatrisation.....	131
..b.1. Influence de la chlorhexidine sur la cicatrisation.....	131
..b.2. Influence de la povidone iodée sur la cicatrisation.....	133
..b.3. Autres dérivés iodés.....	134
..b.4. Autres antiseptiques.....	134
...III.1.3. Importance du choix du mode de fermeture.....	135
..III.2. Influence des techniques de reconstruction chirurgicale cutanée sur la cicatrisation.....	137
...III.2.1. Influence du matériel.....	138
. a Influence du matériel d'incision sur la cicatrisation.....	138
. b Influence du matériel de suture sur la cicatrisation.....	138
..b.1. Choix du fil de suture.....	138
..b.2. Les agrafes.....	139
..b.3. Les colles chirurgicales et rubans adhésifs.....	139
..b.4. Evolution de la cicatrisation et retrait du matériel de suture.....	140
...III.2.2. Influence de la technique de reconstruction.....	141
. a Fermeture des plaies modérément étendues.....	141
. b Fermeture des plaies très étendues.....	141
...III.2.3. Influence des drains sur la cicatrisation des plaies.....	143
. a Rôles des drains dans la cicatrisation.....	143
. b Les différents drains utilisés.....	144
. c Complications associées à l'utilisation des drains.....	145
...III.2.4. Influence des pansements.....	145
..III.3. Influence des traitements lors de la phase de détersion.....	147
...III.3.1. Influence du parage chirurgical sur la cicatrisation.....	148
...III.3.2. Effets de la détersion « mécanique » sur la cicatrisation.....	149
. a Les pansements secs absorbants, humides absorbants et humides réhydratants.....	149
. b Influences des dextranomères.....	150
...III.3.3. Effets de la détersion autolytique sur la cicatrisation.....	151
. a Détersion autolytique par occlusion simple.....	152
. b Détersion autolytique par interaction avec les fluides de la plaie.....	153
. c Détersion autolytique par le miel.....	155
...III.3.4. Effets de la détersion enzymatique sur la cicatrisation.....	156
. a Mécanisme d'action.....	156
. b Les principales enzymes utilisables et leurs effets sur la cicatrisation.....	157
. c Avantages et inconvénients.....	158

...III.3.5. La luciliathérapie ou asticothérapie.....	159
a Principes et différents rôles dans la cicatrisation.....	159
b Indications, avantages et inconvénients.....	160
..III.4. Influence des traitements au cours de la phase de granulation.....	161
...III.4.1. Influence des pansements en phase de granulation.....	161
a Influence des pansements en début de granulation.....	162
b Influence des pansements en phase de granulation avancée.....	163
...III.4.2. Influence des adjuvants «d'origine naturelle » sur la phase de granulation.....	165
a Influence du miel.....	165
b Influence de la chitine et du chitosan.....	166
c Influence de l'Aloe vera.....	166
d Influence des extraits cellulaires de levure de bière.....	167
...III.4.3. Influence des « adjuvants de la cicatrisation » sur la phase de granulation.....	167
a Influence des facteurs de croissance et cytokines.....	167
b Les pansements à l'acide hyaluronique et au collagène.....	171
c Diverses molécules pouvant jouer un rôle dans la cicatrisation.....	171
..c.1. Les complexes polypeptide-cuivre.....	171
..c.2. La phénytoïne.....	172
..c.3. Dérivés de l'angiotensine.....	172
...III.4.4. Stimulation de la phase de granulation par les lasers de basse énergie.....	172
..III.5. Influence des traitements au cours de la phase d'épithélialisation.....	174
...III.5.1. Influence des pansements en phase d'épithélialisation.....	174
...III.5.2. Influence des facteurs de croissance sur l'épithélialisation.....	175
..III.6. Influence des antibiotiques sur la cicatrisation : prévention et traitement des infections des plaies.....	176
...III.6.1. Influence des antibiotiques locaux sur la cicatrisation.....	176
a Indications des antibiotiques locaux.....	176
b Influences des principaux antibiotiques locaux utilisables.....	177
...III.6.2. Influences des antibiotiques par voie systémique sur la cicatrisation.....	179
a Effets de l'antibioprévention sur la cicatrisation.....	179
b Effets de l'antibiothérapie sur la cicatrisation.....	181
c Résistances aux antibiotiques.....	182

CONCLUSION.....	184
------------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE.....	185
---------------------------	------------

FIGURES

TABLEAUX

ABREVIATIONS

Aa. : Artères
A. : Artère
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AVP : Accident de la voie publique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
aFGF : acidic fibroblast growth factor (endothelial growth factor)
bFGF : basic fibroblast growth factor (FGF-2)
CMC : Carboxyméthylcellulose
COX : Cyclo-oxygénase
CSF : Colony Stimulating Factor
EGF : Epidermal growth factor
ENVT. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
FGF : Fibroblast growth factor
FGF-2 : Fibroblast growth factor 2 ou bFGF
FGF-7 : Fibroblast growth factor 7 ou KGF-1
FGF-10 : Fibroblast growth factor 7 ou KGF-2
HDAC : Histone désacétylase
IGF : Insulin-like growth factor
IL-1 : Interleukine 1
IL-6 : Interleukine 6
IL-8 : Interleukine 8
IFN : Interféron
IFN β : interféron β
iNOS : inducible Nitric Oxide Synthase
KGF : Keratinocytes growth factor (FGF-7)
LPS : Lipopolysaccharide
MDGF : Macrophage Derivated Growth Factor
MMP : Matrix Metalloproteinases
NO : Monoxyde d'azote, oxyde nitrique ou Nitric Oxide
NOS : Nitric Oxide Synthase
PAF : Platelet Activating Factor
PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
PDS : polydioxanone
Pg : Prostaglandines
Ref. : Références bibliographiques
TGF α : Transforming growth factor α
TGF β : Transforming growth factor β
TNF : Tumor necrosis factor
VCAM-1 soluble : vascular cell adhesion molecule-1
VEGF : Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

Les plaies cutanées sont des lésions caractérisées par une solution de continuité de la peau. La cicatrisation est le phénomène physiologique qui va permettre de rétablir la continuité de la peau ainsi que ses fonctions. La cicatrisation est un phénomène complexe dont la connaissance a beaucoup évolué depuis le développement des techniques de biologie moléculaire. Parallèlement, les traitements sont en constante évolution et représentent un domaine très vaste et varié.

Les plaies cutanées représentent un des premiers motifs de consultation en médecine vétérinaire des carnivores domestiques (chiens et chats). Dans la nature, les plaies des animaux sauvages sont laissées ouvertes et cicatrisent dans la plupart des cas. En médecine vétérinaire, le traitement des plaies a pour objectif d'éviter les complications et d'obtenir une cicatrisation de qualité la plus rapide possible. Pour réaliser un traitement adapté des plaies et obtenir une cicatrice finale fonctionnelle et esthétique, il est important de connaître l'évolution physiologique de la cicatrisation, les complications possibles et les facteurs qui les favorisent.

L'étude des caractéristiques de la peau des carnivores domestiques est importante pour comprendre la physiopathologie des plaies et le mécanisme de cicatrisation. Les points communs et les différences entre la peau des carnivores domestiques et celle de l'homme permettent d'expliquer certaines similitudes et différences durant l'évolution de la cicatrisation. Les plaies diffèrent par leur étiologie, leur localisation, leur ancienneté, leur forme, et par de nombreux autres critères. Elles évoluent toutes différemment et les traitements devront être adaptés à chaque type de plaie.

Nous étudierons donc les caractéristiques générales de la peau et des plaies des carnivores domestiques. Nous aborderons ensuite l'évolution physiologique puis pathologique de la cicatrisation. Enfin, nous essaierons de passer en revue les divers traitements des plaies.

PARTIE 1 : LA PEAU DES CARNIVORES DOMESTIQUES : GENERALITES

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 assurées³¹³.

Elle joue un rôle indispensable en tant qu'interface avec le milieu extérieur. Elle assure une fonction de protection contre les agressions externes : rayons ultra violets, déshydratation, variations de température, micro-organismes 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. Enfin, la peau et ses diverses glandes annexes produisent de nombreuses sécrétions (phéromones, lait, sébum, sueur) qui remplissent des rôles importants et variés^{5, 515}.

Nous étudierons dans ce chapitre les différentes couches et la structure de la peau ainsi que l'organisation de l'innervation et de la vascularisation cutanée tout en soulignant les implications de ces caractéristiques anatomiques et physiologiques dans le domaine des plaies cutanées (cicatrisation, traitements...).

. I Les différentes couches de la peau

La peau est constituée de trois étages (figure 1) : l'épiderme, le derme et selon les auteurs, l'hypoderme.

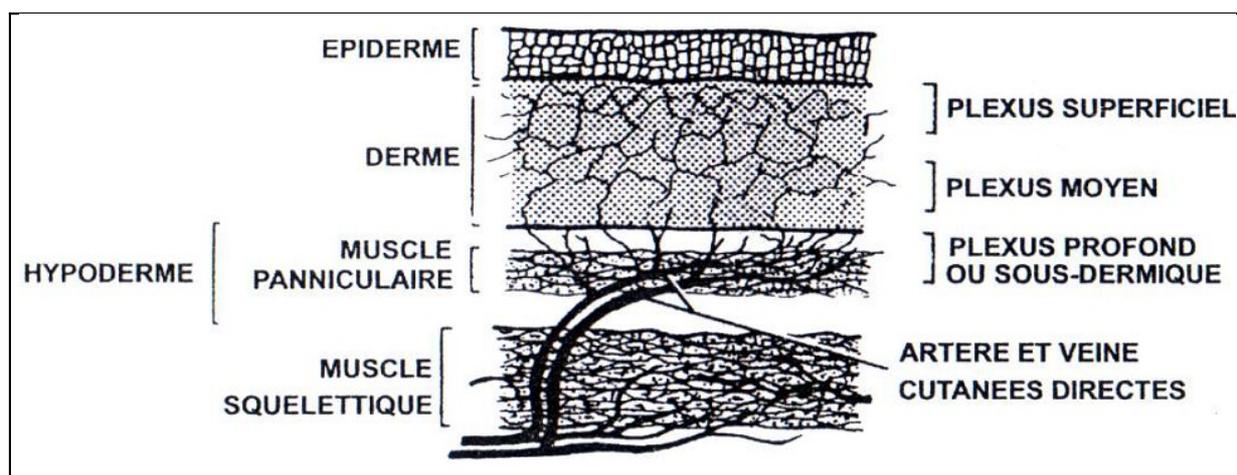


Figure 1 : Les différentes couches de la peau^{5, 363}.

..I.1. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium squameux, stratifié, kératinisé et avasculaire. Son épaisseur varie selon les régions du corps, de 0,1 à 0,5 mm chez le chien et le chat^{336, 352}. Cette épaisseur peut atteindre 1,5 mm au niveau des coussinets et de la truffe. Son renouvellement est continu : l'équilibre entre la multiplication

rapide des cellules basales et la desquamation permanente des cellules de la couche cornée permet de maintenir une épaisseur constante de l'épiderme en un point donné.

L'épiderme est constitué de 5 couches cellulaires distinctes : la couche basale (*stratum basale*), la couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*), la couche claire (*stratum lucidum*) et la couche cornée (*stratum corneum*)⁵. La couche granuleuse et la couche claire sont inconstantes³¹³.

...I.1.1. La couche basale, *stratum basale* ou *stratum germinativum*

C'est une couche unicellulaire majoritairement composée de kératinocytes en phase de multiplication. Ces kératinocytes donnent naissance aux cellules épidermiques différenciées des assises supérieures. Le processus de maturation cellulaire des kératinocytes dure de 21 à 24 jours chez le chien.

L'activité mitotique est variable selon les kératinocytes. Certains kératinocytes basaux se divisent peu et présentent des filaments de kératine proéminents : ils sont spécialisés dans l'ancrage avec la membrane basale³⁵².

De nombreux facteurs influencent la prolifération des kératinocytes, ils sont d'origine exogène (nuit, rayons ultra violets) ou endogènes. Les substances activatrices endogènes les plus connues sont :

- les hormones (œstrogène, progestérone, adrénaline...);
- les cytokines (Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor α ...);
- les médiateurs inflammatoires (PGE2, acide hydroxyeicosatétraoïque);
- les nucléotides cycliques (AMPc).

Les facteurs d'inhibition de la multiplication sont plus rares et moins bien connus. Il s'agit principalement du Transforming Growth Factor β et d'une glycoprotéine, la chalone épidermique³⁵². Ces différents facteurs seront étudiés ultérieurement dans les parties 3 et 4.

La couche basale joue un rôle important dans la cicatrisation cutanée en assurant la phase d'épithélialisation.

La couche basale contient également des cellules dites « migrantes », il s'agit des mélanocytes, des cellules de Langerhans ou encore des cellules de Merkel.

Les mélanocytes sont les cellules pigmentaires qui produisent les mélanosomes contenant la mélanine. Ces mélanosomes sont présents dans les dendrites mélanocytaires et sont phagocytés par les kératinocytes qui les incorporent au sein de vacuoles cytoplasmiques^{198, 352}. Chez le chien, on compte environ un mélanocyte pour 20 à 30 cellules basales³¹³, alors que chez le chat, l'épiderme ne comporte que très peu de mélanocytes et peut même paraître en être dépourvu.

Chez le chat, les mélanocytes et les pigments mélaniques sont surtout présents sur la truffe, les lèvres, les oreilles, les paupières, les coussinets, le scrotum, la face dorsale de la queue et le territoire périanal. Ce sont les follicules pileux qui présentent d'assez nombreux mélanocytes au niveau des bulbes et des gaines épithéliales externes.

La différence de pigmentation de la peau dans les différentes races ne résulte pas majoritairement du nombre de mélanocytes dans la couche basale mais de la variation de production de mélanine par les mélanocytes, du type de mélanine et de sa distribution aux kératinocytes^{313, 352}.

Lors de plaies, si la couche basale a été touchée, la cicatrice est en général décolorée. Si la plaie se développe au niveau de zones glabres ou peu velues (truffe, oreilles), le rôle de protection contre les rayons UV n'est plus assuré. C'est un risque qu'il faut prendre en compte, notamment chez le chat. Les mélanocytes ont la capacité de migrer, ainsi, de façon tardive au cours de la maturation cicatricielle, la peau pourra parfois se recolorer, mais souvent de manière incomplète.

Les cellules de Langerhans encore appelées cellules dendritiques sont aussi présentes au niveau de la couche épineuse. Elles ont avant tout un rôle immunologique d'épithélio-surveillance et d'initiation de la réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes particuliers (mycobactéries, protozoaires...). Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène³⁵².

Les cellules de Merkel ne sont présentes dans l'épiderme qu'au niveau de structures particulières, les coussinets tylotriches. Ce sont des mécanorécepteurs de type I d'adaptation lente recevant les stimuli provenant de la déformation des cellules épidermiques^{198, 352}.

...I.1.2. La couche épineuse, corps muqueux de Malpighi ou *stratum spinosum*

La couche épineuse est composée d'une à trois couches de kératinocytes excepté au niveau de la truffe et des coussinets³¹³ qui peuvent en présenter plus de 20. Dans les autres territoires, son épaisseur moyenne est d'environ 10 µm. Cette couche est appelée épineuse à cause de la rétraction des nombreux desmosomes lors de la préparation histologique, ils sont alors proéminents et bien visibles à l'examen microscopique³⁵². Les kératinocytes de la couche épineuse dérivent de la couche basale et commencent leur maturation en s'aplatissant et en accumulant de la kératine.

...I.1.3. La couche granuleuse ou *stratum granulosum*

Cette couche est très fine et discontinue chez les carnivores domestiques. C'est un stade de maturation des kératinocytes dont les cytoplasmes, renfermant des grains de kératohyaline, s'aplatissent parallèlement à la surface de la peau. Leurs noyaux se rétractent et commencent à disparaître.

Chez le chien et le chat, la couche granuleuse présente une à deux assises cellulaires sauf au niveau des zones glabres. Elle est la plus développée au niveau des coussinets plantaires (4 à 8 couches cellulaires chez le chat et jusqu'à 15 chez le chien) et au niveau de la truffe. Elle est en général absente en région mandibulaire, maxillaire temporale, crâniale et sur la face externe des pavillons auriculaires³¹³.

...I.1.4. La couche claire ou *stratum lucidum*

Cette fine couche est présente uniquement au niveau des coussinets plantaires et de la truffe. Elle se compose d'une assise de kératinocytes morts, anucléés, hyalinisés et complètement kératinisés^{5, 313}.

...I.1.5. La couche cornée ou *stratum corneum*

Le *stratum corneum* est la couche la plus externe. Il contient le plus grand nombre de couches cellulaires. Son épaisseur varie de 3 à 35 μm chez le chat et de 5 à 1500 μm chez le chien. La couche cornée est plus épaisse dans les zones glabres (coussinets, truffe).

Ses cellules, aussi appelées cornéocytes, ne contiennent plus que des filaments de kératine et sont éliminés passivement par desquamation. L'équilibre entre la desquamation et la prolifération cellulaire de la couche basale assure une épaisseur épidermique constante en un point donné ainsi qu'un renouvellement constant des cellules. La perte brutale de cellules épidermiques lors des plaies cutanées devra être compensée par une augmentation du rythme de multiplication des cellules épidermiques³⁵².

. . I . 2 . La jonction dermo-épidermique

L'épiderme est relié au derme au niveau d'une membrane basale complexe : la jonction dermo-épidermique. Elle se compose dans sa partie superficielle, de la membrane cytoplasmique basale des kératinocytes du *stratum basale*, ancrée à la *lamina lucida* par des tonofibrilles et des hémidesmosomes. La *lamina lucida* ou lame claire, composée de fibronectine, est traversée par des filaments de kalinine et de laminine qui vont s'ancrer dans la *lamina densa*.

La *lamina densa* est composée, entre autre, d'héparans sulfate, de chondroïtine-6-sulfate et de collagène de type IV. Au niveau de la *sublamina densa*, un système de fibrilles et de plaques d'ancrage de collagène permet la cohésion au derme³⁵².

Le réseau fibrillaire de collagène et de glycoprotéines présent au niveau de cette jonction joue aussi un rôle de barrière, de filtre physico-chimique entre le derme et l'épiderme^{5, 352}.

De nombreux antigènes sont présents au niveau de cette jonction comme les antigènes pemphigoïde bulleuse des desmosomes. Lors de maladie auto-immune, ces antigènes sont la cible du système immunitaire. Leur rôle dans la cohésion du derme et de l'épiderme n'est plus assuré, expliquant l'aspect particulier des plaies au cours de ces maladies (décollement de l'épiderme)³⁵².

. . I . 3 . Le derme

Appelé aussi communément tissu conjonctif lâche, le derme est composé de cellules (fibroblastes, macrophages et mastocytes), de diverses fibres (collagène, fibres élastiques) et d'une matrice extracellulaire (substance fondamentale)^{5, 352}. C'est un tissu vascularisé et innervé qui contient la plupart des annexes épidermiques.

...I.3.1. Composition du derme

. α La matrice dermique fibreuse

Fibrilles de collagène

Les différents types de collagène forment une famille de protéines similaires qui constitue la majorité du composant fibrillaire dermique (90% des fibres dermiques)^{72, 352}. Ils sont

constitués de 4 molécules ou fibrilles, elles-mêmes formées de 3 chaînes α polypeptidiques unies par des ponts disulfures. L'arrangement en triple hélice des chaînes α est responsable de la rigidité de la fibre de collagène (figure 2).

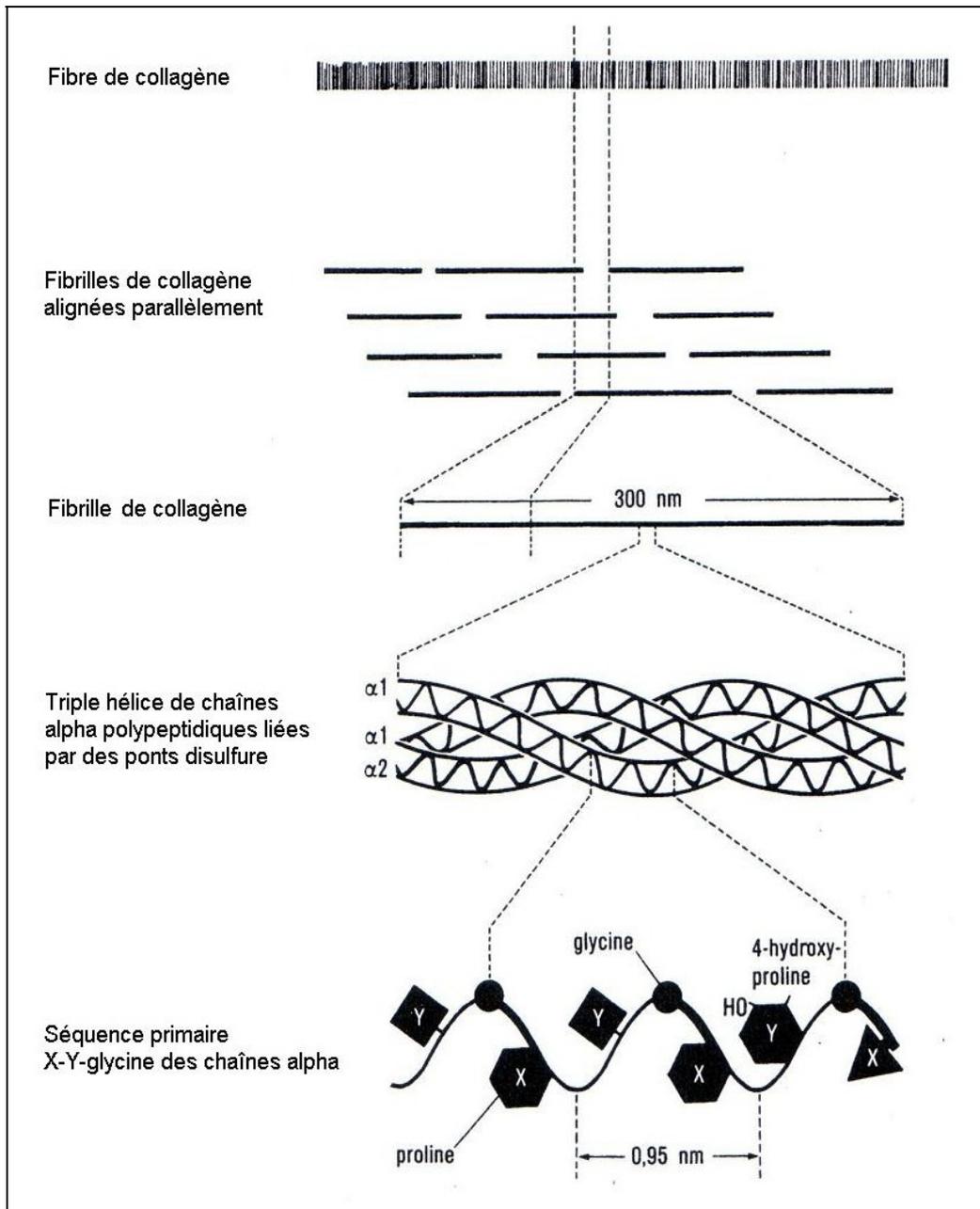


Figure 2 : Structure du collagène³⁵²

Les divers types de collagène diffèrent en fonction de l'assemblage des différentes chaînes polypeptidiques^{5, 72, 352}. Le collagène de type I est le principal composant structural de la peau. Le collagène de type III est aussi présent dans le derme et celui de type IV est un composant essentiel des membranes basales. Le collagène de type IV est un collagène de structure réticulaire^{72, 160}.

Au niveau cutané, le collagène est synthétisé par les fibroblastes sous la forme de larges molécules solubles : les procollagènes. Des triples hélices de procollagène sont sécrétées hors des fibroblastes puis s'assemblent pour former des fibres de collagène dont les liaisons

intracaténaïres sont assurées par l'hydroxylysine. Cette dernière est issue de la transformation de la lysine par la lysyl-hydroxylase^{72, 352}.

Le collagène est très résistant à la plupart des protéases. Les collagénases réduisent la triple hélice en trois chaînes α distinctes. Isolées, ces chaînes deviennent solubles et instables, elles se dégradent alors spontanément. Le contrôle de l'activité des collagénases et de la dégradation du collagène est assuré par une protéine sérique : l' α_2 -macroglobuline³⁵².

res élastiques

Elles composent le second grand groupe de fibres dermiques. Elles sont responsables de la souplesse et de l'élasticité de la peau. Leur quantité diminue au niveau des cicatrices cutanées. Elles sont formées de deux protéines dont la principale est l'élastine, un polypeptide linéaire³⁵².

Diverses protéases sériques, les élastases, dégradent l'élastine à pH neutre ou légèrement alcalin. Ces élastases sont présentes dans les granulocytes neutrophiles et sont inhibées par diverses protéines dont l' α_1 -antitrypsine et l' α_2 -macroglobuline³⁵².

. β La matrice non fibreuse : la substance fondamentale

Elle est riche en glycosaminoglycanes et en protéoglycanes, molécules très hygroscopiques qui contribuent à l'équilibre hydroélectrique. Ces molécules très visqueuses jouent aussi le rôle de support pour les autres composants du derme. Elles permettent également la migration, la croissance et la différenciation de certaines cellules dermiques^{5, 313, 352}.

. χ Les composants cellulaires

Les cellules majoritaires du derme sont les fibroblastes. Ce sont des cellules d'origine mésenchymateuse responsables de la synthèse et de la dégradation des protéines matricielles fibreuses ou non fibreuses du tissu conjonctif. Les fibroblastes sont capables de synthétiser simultanément plusieurs types de collagène ainsi que de l'élastine et diverses glycosaminoglycanes. Ils synthétisent des collagénases responsables de la dégradation des fibres de collagène. Ils sont également capables de produire de l'interféron β (IFN β) en réponse aux infections virales et peuvent induire une réaction inflammatoire par la stimulation de la production des cytokines de la famille de l'IL-8³⁵².

Les fibroblastes jouent un rôle prépondérant au cours de plusieurs phases de la cicatrisation, rôle qui sera abordé ultérieurement.

Les cellules inflammatoires telles que les mastocytes, les macrophages et les plasmocytes sont en quantité variable dans le derme.

Les mastocytes sont originaires de la moelle osseuse. Ils contiennent des granules riches en héparine et en histamine et peuvent sécréter des cytokines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 et TNF α) ainsi que diverses enzymes et facteurs chimiotactiques. Ils interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate de type I et jouent un rôle de reconnaissance des

antigènes par le biais des Ig E ainsi qu'un rôle de défense contre des substances étrangères par l'élaboration d'enzymes protéolytiques (tryptase, chymotryptase). Ils permettent également le recrutement des cellules inflammatoires sous l'action des diverses cytokines et des facteurs chimiotactiques (« Neutrophil Chemotactic Factor », « Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis ») et par l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires. C'est l'une des premières cellules inflammatoires à intervenir au cours de la constitution d'une plaie cutanée³⁵².

Les macrophages du derme sont aussi appelés histiocytes. Leur rôle ne se limite pas qu'à la phagocytose, bien que ce soit un de leurs rôles majeurs. Ils interviennent aussi dans l'induction d'une réponse inflammatoire non spécifique (phase aiguë), dans la stimulation de nombreuses autres classes de cellules (fibroblastes...) et dans l'activation de mécanismes de défense immunologique en tant que cellules présentatrices d'antigènes. Ils sécrètent de nombreuses cytokines (INF α , TNF α , IL-1, IL-6, IL-8...) qui vont permettre la mise en place de mécanismes indispensables à la cicatrisation des plaies³⁵².

...I.3.2. Organisation du derme³¹³

Chez les carnivores domestiques, il n'existe pas comme chez l'homme de distinction entre le derme papillaire et le derme réticulaire. En effet, dans presque tout le tégument, il n'existe ni papilles dermiques ni crêtes épidermiques imbriquées, telles qu'elles sont observées chez l'homme. La cohésion dermo-épidermique est assurée par les nombreux follicules pileux qui s'enfoncent dans le derme. Cette association de crêtes et de papilles n'est retrouvée qu'à la jonction dermo-épidermique des zones glabres (truffe et coussinets plantaires).

Ainsi, chez les carnivores domestiques, sont définis un derme superficiel (derme papillaire) et un derme profond (derme réticulaire). La structure histologique de ces deux étages est analogue à celle des autres espèces.

Chez les carnivores, le derme superficiel est caractérisé par des fibres de collagène beaucoup plus fines que celles du derme profond. La substance fondamentale y est plus abondante, de même que les fibroblastes et les vaisseaux. Le derme profond comporte, à l'inverse, d'épais faisceaux de fibres de collagène.

Dans les zones de peau souple (région axillaire, flancs, face dorsale du cou), les fibres de collagène sont plus fines et agencées de manière plus lâche. Dans les parties du corps où la peau est très peu mobile (oreilles, queue, extrémités des membres), les fibres de collagène sont plus épaisses et plus denses et les fibres élastiques sont beaucoup plus rares³¹³.

Les fibres élastiques sont assez régulièrement réparties dans l'ensemble du derme superficiel et profond. Elles sont plus denses en périphérie des follicules pileux. Le nombre de fibres élastiques est plus important dans le derme superficiel³¹³.

...I.3.3. Propriétés du derme

Le derme est responsable de la texture, de l'élasticité, de la solidité et de la cicatrisation de la peau. Son rôle est majeur lors de cicatrisation par seconde intention où la contraction fait intervenir ses propriétés élastiques.

C'est le derme qui contribue majoritairement à donner à la peau son épaisseur (hors hypoderme et tissu adipeux). L'épaisseur du derme varie chez le chien de 0,55 à 1,25 mm. Cette épaisseur varie selon la région du corps, le sexe, la race et l'espèce. Chez le chien et le chat, la peau est plus épaisse sur le front, la partie supérieure du cou, le dos, la croupe et à la base de la queue. Elle est plus fine au niveau des oreilles, des creux axillaires et inguinaux, du scrotum et à la périphérie de l'anus^{5, 313, 336}.

La peau forme des plis plus marqués dans les régions où elle est fine et peu velue comme l'abdomen et le creux inguinal. Sur le tronc, l'épaisseur de peau est en général maximale sur le dos et diminue sur les zones ventrales. Sur les membres, l'épaisseur diminue de la région proximale à la partie distale⁵.

Les propriétés visco-élastiques de la peau sont liées à l'enchevêtrement des fibres de collagène et des fibres élastiques au sein de la matrice muco-polysaccharidique. Lorsqu'une charge est appliquée sur le derme, les fibres de collagène se réorganisent et s'alignent parallèlement à la direction de la force appliquée. La substance muco-polysaccharidique et le liquide interstitiel sont alors progressivement déplacés par l'alignement progressif des fibres. Ainsi, la capacité de la peau à se distendre lorsqu'une force est appliquée est liée à deux phénomènes :

- l'extension progressive qui se produit lorsqu'un matériel est étiré par une charge constante. Elle est liée au désenroulement complexe des fibres dermiques ;
- la diminution progressive de la force nécessaire pour garder un matériel à une longueur donnée. Elle est permise par le remaniement des fluides autour des fibres^{5, 370}.

L'élasticité de la peau dépend mécaniquement d'une tension statique. Elle est plus importante sur les peaux adhérentes (dogue argentin, boxer...) que sur les peaux peu adhérentes (beagle, Sharpei, chiots...). Une peau avec un tissu conjonctif épais présente une grande mobilité mais une élasticité limitée alors qu'une peau avec un tissu conjonctif peu épais est très élastique mais peu mobile. La tension statique définit les lignes de tension (figure 3). Ces lignes sont en général parallèles aux plis cutanés visibles chez les chiots⁵¹⁵. Toute plaie ou incision traversant perpendiculairement ces lignes de tensions entraînera la béance de la plaie ou l'augmentation des tensions sur la suture éventuelle. Ainsi, il est recommandé d'inciser la peau parallèlement aux lignes de tension ou au moins selon une orientation curviligne³⁶³.

La technique visant à pré-suturer le site chirurgical utilise ces propriétés visco-élastiques de la peau et peut être indiquée pour aider le comblement total de certaines plaies. Il est décrit que des sutures de tension placées 12 heures avant la fermeture d'une plaie peuvent réduire les forces de tensions de 40 % lors de la fermeture^{5, 370}.

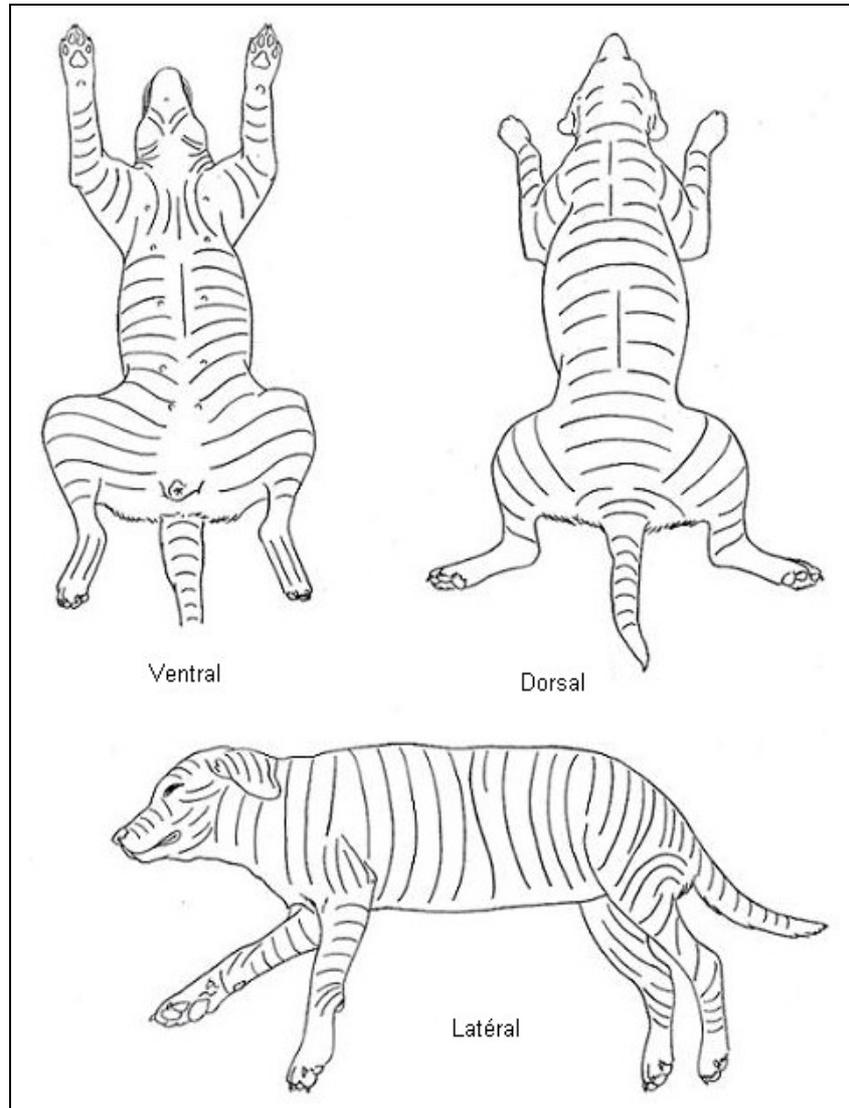


Figure 3 : Lignes de tensions physiologiques chez le chien³⁶³

. . I . 4 . L'hypoderme ou tissu sous-cutané

Certains auteurs considèrent que l'hypoderme ne fait pas partie intégrante de la peau bien qu'il lui soit intimement lié sur le plan fonctionnel. L'hypoderme est le tissu le plus profond et le plus épais de la peau.

...I.4.1. Composition de l'hypoderme

L'hypoderme possède une structure mixte consistant en des lobules d'adipocytes dispersés au sein de septa conjonctifs vascularisés (fibres de collagène très lâches et fibres élastiques)^{336, 352}.

La limite entre le derme profond et l'hypoderme peut apparaître mal définie, notamment dans les territoires où ces deux plans contiennent une très grande quantité de tissu adipeux. Cependant, il existe entre le derme profond et l'hypoderme une couche de fibres musculaires striées, discontinues : le muscle panniculaire ou *Panniculus carnosus*, bien développé dans certaines zones comme le dos³¹³.

Chez le chien, les principaux muscles panniculaires sont pour la région du cou : le muscle sphincter superficiel du cou, le muscle platysma et le muscle sphincter profond du cou. Pour la région du tronc, il s'agit des muscles supramammaires chez la femelle et des muscles du prépuce chez le mâle qui dépendent tous deux du muscle peaucier du tronc ou muscle cutané du tronc. Le muscle peaucier du tronc est le plus grand muscle cutané, il se situe sur la face latérale du thorax et de l'abdomen. Il s'étend loin sur les régions dorsales du tronc et reste charnu jusqu'à la croupe et la partie proximale de la cuisse. Ses parties droite et gauche se rejoignent ventralement sous la région sternale et restent séparées au niveau de l'abdomen. Ce muscle très étendu enveloppe donc la quasi-totalité du thorax et de l'abdomen en s'étendant également sur la région fessière et les parties proximales des membres. Il est absent sur les régions moyennes et distales des membres^{5, 40}.

Chez le chat, la distribution de ces muscles est très proche. Le muscle cutané du tronc est plus étendu : il couvre une plus grande partie de la cuisse et envoie quelques faisceaux dissociés jusqu'à la base de la queue^{5, 40, 370}.

...I.4.2. Propriétés de l'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche reliant le derme au fascia conjonctif profond, au périoste ou au périchondre.

La mobilité et l'élasticité de la peau dépendent en grande partie de l'état de l'hypoderme. Lorsque l'hypoderme est très épais, une très faible adhérence est observée entre le derme et les aponévroses des muscles sous-jacents, ce qui facilite le décollement sous-cutané et permet une plus grande mobilité et disponibilité de la peau. En revanche, la peau est alors très peu élastique.

Lorsque l'hypoderme est très fin, la peau est très adhérente donc peu mobilisable mais très extensible et élastique. C'est le cas des paupières, du scrotum et des oreilles^{5, 371}.

Les muscles peauciers sont responsables des mouvements réflexes de la peau lors de stimulations nociceptives. Les fibres striées permettent également les mouvements volontaires de la peau. Le muscle platysma permet l'expression de la face et le mouvement des vibrisses. Lorsque l'animal a froid, les contractions courtes et répétées des fibres du muscle cutané du tronc assurent une production de chaleur⁵.

L'épaisseur de l'hypoderme varie en fonction des territoires cutanés mais aussi en fonction de l'état d'engraissement de l'animal. Les rôles de l'hypoderme sont principalement d'assurer une réserve énergétique adipeuse, une isolation thermique, une protection mécanique (amortissement des chocs) et un maintien des formes de la surface corporelle. Il possède également un rôle de réservoir et de synthèse d'hormones stéroïdes telles que les œstrogènes^{336, 352}.

Chez le chien et le chat, les artères directes traversent les muscles panniculaires avant d'irriguer la peau. Ces muscles sont donc intimement associés à la vascularisation cutanée et doivent être manipulés avec précaution lors de dissection et de décollement cutané afin de préserver la circulation cutanée^{372, 515}.

. II Les annexes cutanées^{5, 515}

Ce sont toutes des annexes épidermiques. Elles comprennent les follicules pileux à l'origine du poil, les glandes annexes et la matrice des griffes. Il est important de noter que les cellules de ces annexes sont d'origine ectodermique. Ainsi, lors de lésion cutanée superficielle où seul l'épiderme est touché et où le derme est intact, ces glandes, enfouies dans le derme sont épargnées. Leurs cellules épithéliales pourront alors servir à la réépithélialisation. Au contraire, lors de plaie plus profonde, ces glandes sont lésées et la réépithélialisation ne pourra se faire qu'à partir des cellules épithéliales des bords viables de la plaie³⁷¹.

. . II.1. Les follicules pileux

Le follicule pileux est une annexe épidermique invaginée dans le derme (figure 4). Les follicules pileux sont très irrégulièrement répartis dans le tégument du chien et du chat. Ils sont regroupés par groupes de 2 à 5 unités pilaires. Chaque unité pilaire associe un follicule pileux primaire et de 3 à 20 follicules pileux secondaires. Les follicules primaires sont associés à des glandes sébacées et sudoripares ainsi qu'à un muscle arrecteur du poil. Ils émergent par un pore cutané qui leur est propre. Les follicules secondaires peuvent de façon inconstante être associés à des glandes sébacées et émergent par un pore commun à la surface du tégument^{4313, 433}.

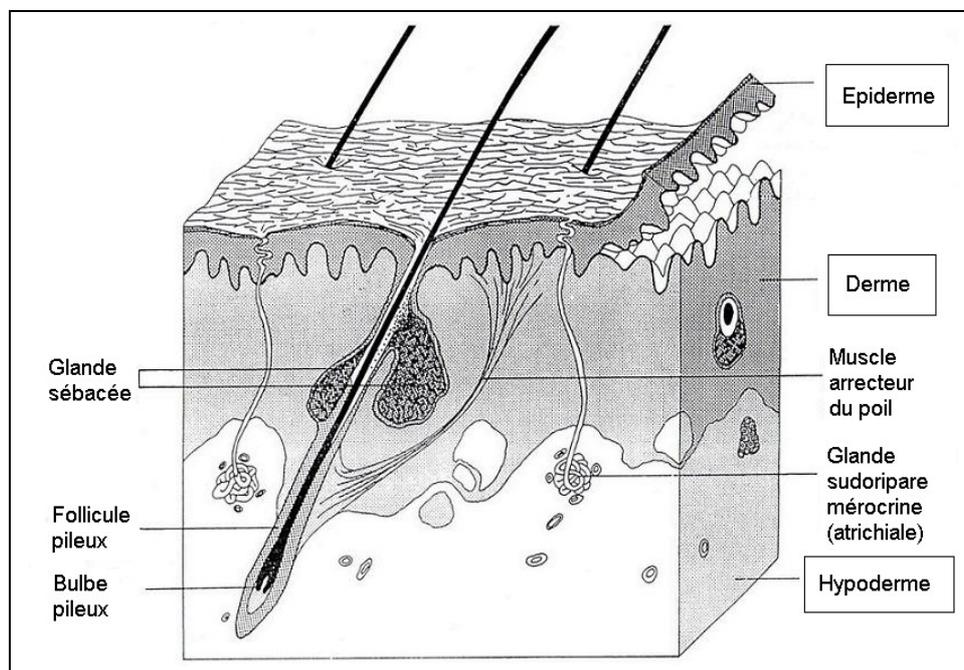


Figure 4 : Follicule pileux en coupe transversale et topographie cutanée⁶⁷

Le nombre de follicules secondaires associés à chaque follicule primaire varie chez le chien selon la race. Dans un pelage typique (berger allemand), les poils primaires sont associés à de nombreux poils secondaires, fins, qui forment le sous-poil. Chez les races à poil court et souple, il y a moins de poils secondaires. En revanche, chez les races à poil ras

(type boxer), les poils primaires ont une taille réduite et les poils secondaires sont nombreux. Dans les races à poils longs, il y a 80 % de poils secondaires fins et laineux^{313, 336}.

Chez le chat, le nombre de follicules secondaires est toujours très élevé par rapport à celui des follicules primaires. Il varie avec la localisation, le rapport allant de 1 pour 10 sur le dos à 1 pour 24 en région ombilicale³¹³. Ce sont les poils secondaires fins et laineux qui assurent la meilleure protection contre le froid.

Le follicule pileux présente 5 couches en coupe transversale. Les 3 premières forment le poil. La plus centrale est la médulla, elle n'est présente que si le poil est épais (figure 5). Elle est entourée par le cortex, couche de kératine très dure. La couche la plus externe est la cuticule, c'est une fine couche imperméable.

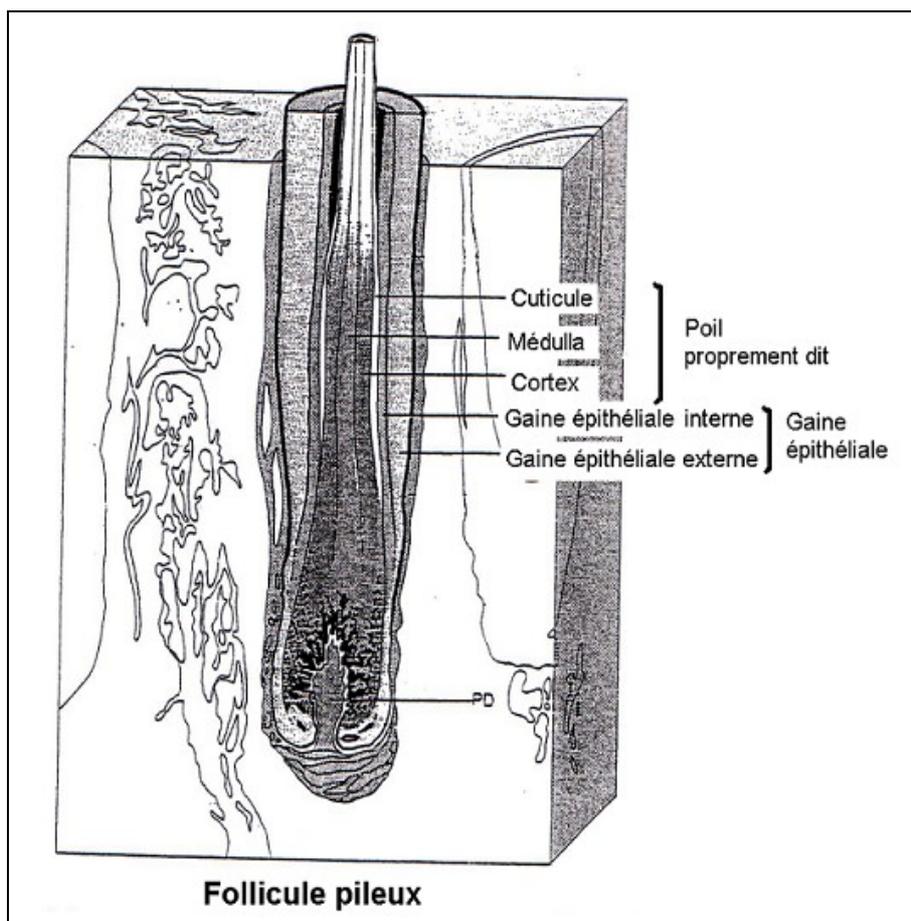


Figure 5 : Follicule pileux en coupe longitudinale⁶⁷

La gaine du poil se divise en 2 couches. La gaine épithéliale interne ne se trouve que dans la base du follicule et disparaît quand la glande sébacée s'annexe au follicule pileux. C'est elle qui assure la fixation du poil. La gaine épithéliale externe correspond à l'invagination de l'épithélium de surface. A la base du follicule pileux en phase de croissance, se trouve une excroissance arrondie, le bulbe pileux qui renferme la papille dermique ou racine du poil. Elle se situe dans le derme profond voire l'hypoderme. Elle est bien vascularisée et entourée par une matrice pileuse. Lorsque le poil est au repos, la papille dermique n'est pas visible.

Longitudinalement, le poil est composé d'une pointe effilée, d'une tige et d'une racine. Il est défini trois régions : l'infundibulum, allant de la pointe jusqu'à l'abouchement de la glande sébacée ; l'isthme, qui s'arrête à l'insertion du muscle arrecteur et la racine³¹³.

Les muscles arrecteurs sont des muscles lisses qui débutent dans le derme superficiel et viennent s'insérer sur le follicule pileux. C'est sur le dos qu'ils sont le plus développés, ils permettent le hérissément des poils lors d'agressions^{5, 362}.

La pousse du poil est cyclique mais l'activité des follicules est indépendante pour chaque follicule. La croissance pileuse est divisée en 3 phases³¹³ :

- la phase anagène ou phase de croissance active ;
- la phase catagène ou phase transitoire de ralentissement de la croissance ;
- la phase télogène ou phase de repos.

La durée du cycle varie en fonction des races : elle est d'environ 130 jours pour les races à poil court et d'environ 18 mois pour les races à poil long telles que le Lévrier afghan. Avant de tondre un animal, il est judicieux de prévenir les propriétaires sur le délai de repousse des poils³⁷¹. La croissance des poils est plus rapide en hiver, en effet, ils jouent un rôle important de protection thermique⁶. Le renouvellement pileux a lieu toute l'année mais atteint un maximum au printemps et à l'automne correspondant à 2 périodes de mue⁵. Il faut aussi noter que certains chats comme les Siamois ou les Sacrés de Birmanie, ont une couleur du pelage dépendante de la température extérieure. Ils possèdent en effet une enzyme qui convertit les précurseurs de la mélanine en mélanine à des températures plus basses. Ainsi, après la tonte, la peau nue étant plus froide, le poil repousse plus sombre. La couleur redevient normale au cycle pileux suivant^{331, 371}. Cette remarque a surtout un intérêt pour les animaux de concours.

Il existe aussi des poils spécialisés, les vibrisses, poils tactiles présents chez le chien et particulièrement développés chez le chat au niveau de la face et du carpe.

. . II . 2 . Les glandes annexes

...II.2.1. Les glandes sébacées

Elles sont dispersées sur toute la surface du corps, sauf sur la truffe. La plupart des glandes sont associées aux follicules pileux (unités pilo-sébacées), excepté un petit nombre qui s'ouvrent directement à la surface de la peau, dans les zones glabres (lèvres, paupières, conduit auditif externe, anus, coussinets plantaires). Elles sont plus développées au niveau du dos, de la queue, des lèvres, des membres, des espaces interdigités et aux jonctions cutanéomuqueuses³¹³. Ce sont des glandes bien innervées et bien irriguées.

La sécrétion du sébum est dite holocrine car elle nécessite la destruction des cellules qui tapissent ces glandes. Le sébum est sécrété le long des poils et sur la peau. Il est important pour la protection contre les invasions microbiennes, la limitation de la perte d'eau transépidermique et pour la sécrétion des phéromones. Il forme une émulsion avec la sueur au sein de la couche cornée, contribuant ainsi à l'hydratation et à la souplesse de la peau. Le sébum est principalement constitué d'acide gras, d'esters de cires et de squalène. Sa sécrétion est sous contrôle hormonal :

- les androgènes provoquent l'hypertrophie et l'hyperplasie des glandes sébacées ;
- les œstrogènes et les glucocorticoïdes provoquent leur involution³⁵².

Le chat présente un développement particulier de ces glandes sur la face dorsale de la queue qui constitue l'organe supracaudal. Il en est de même sous les lèvres où elles constituent l'organe sous-mentonnier. Ces organes jouent un rôle important dans la

sécrétion de phéromones. Il existe d'autres glandes sébacées spécialisées : les glandes hépatoïdes circumanales, les glandes de Meibomius et les glandes de Zeis en région palpébrale³⁵².

...II.2.2. Les glandes sudoripares

Il existe 2 types de glandes sudoripares : les glandes apocrines et les glandes eccrines. Les glandes apocrines sont appelées glandes épitrichiales car elles sont en général associées aux follicules pileux. Leur canal s'abouche entre la surface cutanée et le canal pilo-sébacé. Leur sécrétion est obtenue par l'élimination du sommet des cellules épithéliales de la glande. Elles libèrent les phéromones qui interviennent dans le marquage du territoire et les interactions avec les autres animaux⁵.

Les glandes eccrines ou glandes atrichiales s'ouvrent directement à la surface cutanée. Elles se situent dans le derme profond et l'hypoderme. Leur distribution se limite quasi uniquement aux coussinets plantaires. Elles produisent la sueur et contrairement à l'espèce humaine, elles sont très peu nombreuses chez les carnivores domestiques. La sueur participe à la thermorégulation mais de façon beaucoup moins importante que chez l'homme^{5, 313}. La diminution de température chez les carnivores se fait majoritairement par l'augmentation de l'évaporation d'eau par la respiration (halètement) et aussi par l'humidification du pelage par léchage chez le chat.

Chez le chien et le chat, les glandes sudoripares ont surtout un rôle dans la sécrétion des phéromones. Elles permettent également la protection de la peau par la formation d'une émulsion avec le sébum.

...II.2.3. Les autres glandes spécialisées

Elles sont nombreuses et jouent des rôles tout aussi importants. Il s'agit des glandes mammaires, cérumineuses...

..II.3. Les griffes

Les griffes sont des structures spécialisées, kératinisées et très dures. Elles sont en continuité directe avec le derme et l'épiderme. Les griffes sont fréquemment arrachées chez le chat lors d'accident de la route car ils sortent leurs griffes de façon réflexe. Lors de lésion des griffes, l'os peut être exposé à des risques d'ostéomyélite.

. III Innervation, vascularisation sanguine et réseau lymphatique cutanés

..III.1. Innervation cutanée

Le réseau nerveux cutané (figure 6) est constitué de fibres sensibles somatiques et de fibres autonomes sympathiques.

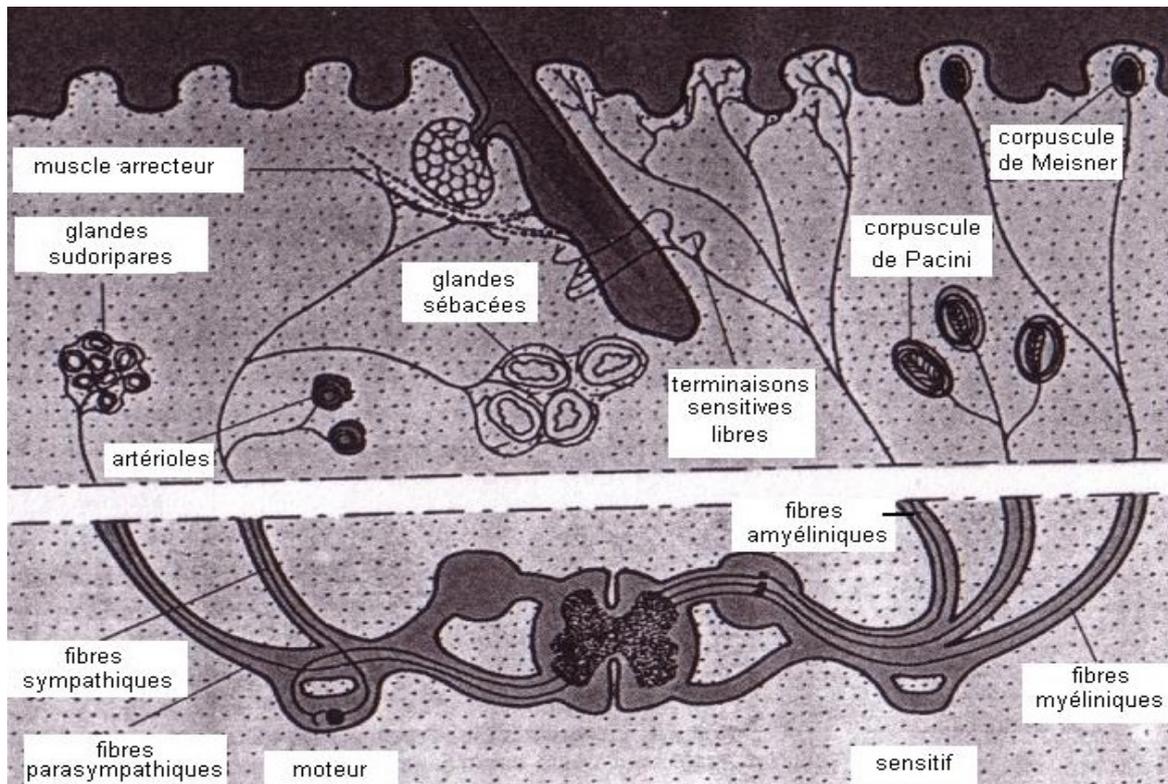


Figure 6 : Innervation cutanée chez les carnivores domestiques⁵¹⁵

Les fibres nerveuses motrices des systèmes sympathique et parasympathique ont un rôle :

- vasomoteur sur les vaisseaux sanguins ;
- excito-sécrétoire sur les glandes ;
- moteur sur les muscles arrecteurs des poils.

Les fibres sensibles peuvent être des terminaisons nerveuses libres ou des structures corpusculaires spécialisées.

Les terminaisons nerveuses libres constituent les récepteurs sensoriels les plus importants du corps. Elles proviennent du plexus nerveux superficiel et sont situées le plus souvent sous la jonction dermo-épidermique. Elles sont associées aux cellules de Merkel. Il existe 2 types de fibres. Les fibres papillaires sont situées près de l'orifice des follicules pileux et auraient en particulier un rôle dans la sensibilité au froid. Les fibres pénicillées non myélinisées jouent le rôle de récepteurs d'adaptation rapide intervenant dans la perception du toucher, de la température, du prurit et de la douleur³⁵².

Les récepteurs corpusculaires (corpuscules de Pacini) sont des mécanorécepteurs présents principalement dans le derme profond et le tissu conjonctif sous-cutané recouvrant les surfaces supportant le poids du corps (coussinets). Ils servent de mécanorécepteurs d'adaptation rapide répondant aux stimuli vibratoires³⁵².

La plupart des fibres innervant le derme sont des fibres afférentes d'origine somatique : l'ensemble des fibres d'une zone cutanée dérive de nerfs spinaux qui délimitent des dermatomes. Ils innervent aussi les muscles peauciers responsables de l'expression de la face ou des mouvements de la peau⁵¹⁵.

Il est important de souligner que la peau est un organe bien innervé et particulièrement sensible à la douleur.

. . III . 2 . Vascularisation de la peau

Seuls le derme et l'hypoderme sont vascularisés. La vascularisation assure la nutrition de la peau, elle permet aussi d'apporter des cellules inflammatoires dès les premières phases inflammatoires de la cicatrisation. Bien que les effets soient bien inférieurs à ceux observés chez l'homme, la vasoconstriction participe à la diminution des pertes thermiques cutanées. La vascularisation intervient aussi de façon non négligeable dans le contrôle de la pression artérielle par vasodilatation ou vasoconstriction des vaisseaux cutanés.

...III.2.1. Vascularisation cutanée

La vascularisation cutanée est organisée en plexus profond, moyen et superficiel qui communiquent entre eux (figure 7). Cette vascularisation cutanée est elle-même alimentée par une vascularisation dite perforante provenant de la vascularisation segmentaire.

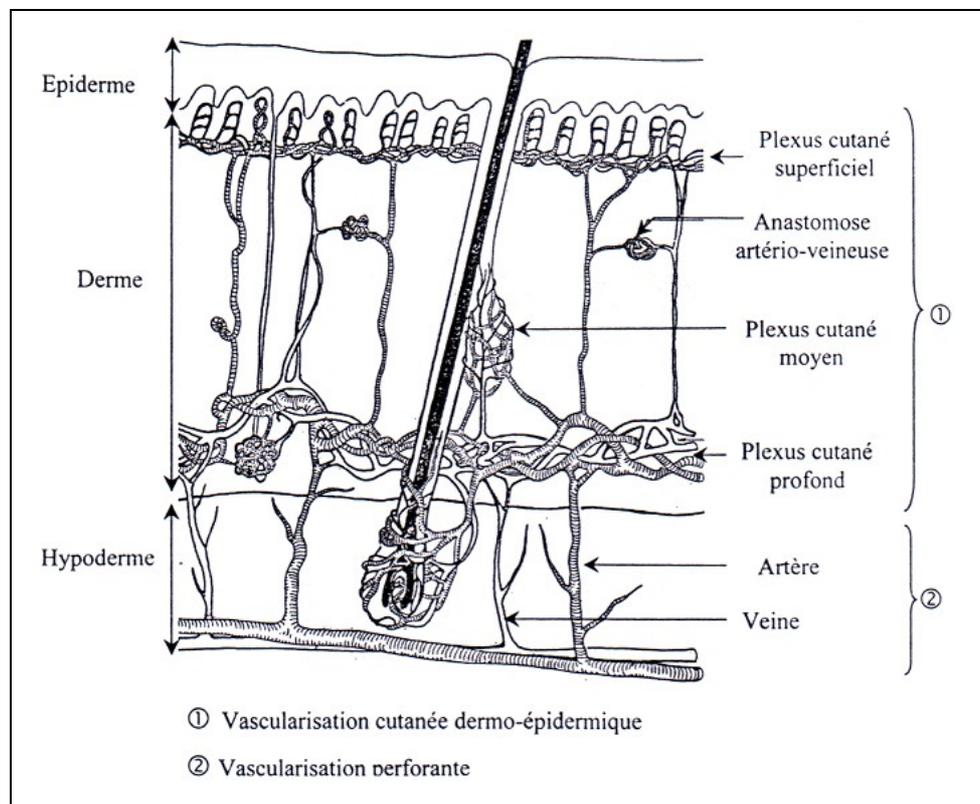


Figure 7 : Vascularisation de la peau des carnivores⁶⁷

. α Le plexus profond, sous-dermique ou sous-cutané

C'est le principal réseau vasculaire de la peau. Il se situe à la jonction du derme et de l'hypoderme. Il possède des branches qui irriguent la base des follicules pileux (papille dermique vasculaire) et des glandes sudoripares épitrichiales^{5, 352}.

Ses vaisseaux traversent le tissu conjonctif sous-cutané, adipeux et aréolaire de la face profonde du derme dans les régions dépourvues de muscle peaucier telles que les parties moyennes et distales des membres. Dans les régions présentant un muscle panniculaire, le plexus profond chemine contre ses faces profonde et superficielle⁵¹⁵. Lors de chirurgie cutanée, une séparation du muscle panniculaire et de la peau ou une manipulation

traumatique agressive mettent en péril l'intégrité du plexus profond et augmente les risques de nécrose cutanée³⁷¹.

. β Le plexus moyen ou plexus cutané

Situé dans l'épaisseur du derme, il irrigue les follicules pileux et les bulbes pileux, les glandes sudoripares et les parties profondes des muscles arrecteurs des poils. L'organisation du plexus moyen varie selon la répartition des poils sur le corps. Ses ramifications se distribuent dans le plexus superficiel⁵¹⁵.

. γ Le plexus superficiel ou plexus sous-papillaire

Ce plexus s'étend dans les couches les plus externes du derme, envoyant des arcades papillaires dans les papilles dermiques, situées au niveau de la truffe et des coussinets plantaires. Ce plexus superficiel est donc peu développé chez les carnivores, ce qui explique qu'il y ait peu de saignements lors de plaies superficielles. Cela explique aussi pourquoi les carnivores ne développent que très peu de phlyctènes lors de brûlures superficielles, contrairement à l'homme^{362, 372, 515}.

...III.2.2. La vascularisation perforante

Au cours du développement embryonnaire, l'aorte donne une vascularisation segmentaire qui chemine profondément sous les masses musculaires de façon métamérique. Ces vaisseaux perforants cheminent dans ou entre les muscles squelettiques pour se terminer dans le plexus sous-dermique et donner naissance à la vascularisation cutanée^{6, 372, 515}.

Deux grands types d'artères cutanées sont décrits chez les carnivores : les artères cutanées mixtes et simples. Les artères cutanées mixtes (figure 8) traversent les masses musculaires où elles envoient d'assez gros rameaux artériels avant d'aller irriguer la peau.

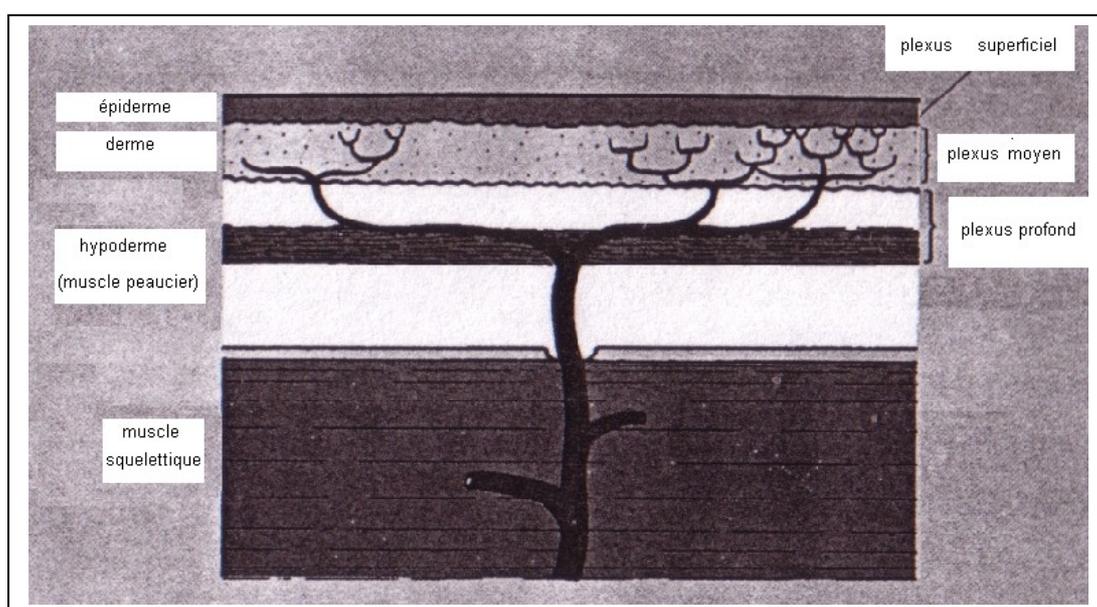


Figure 8 : Artères cutanées mixtes chez les carnivores domestiques⁵¹⁵

Les artères cutanées simples ou directes (figure 9) ne traversent pas les muscles mais cheminent entre les aponévroses. Elles ne distribuent que quelques petits rameaux dans les muscles avant d'irriguer la peau. La fonction principale de ces artères est d'irriguer un territoire cutané précis et de grande taille^{5, 515}.

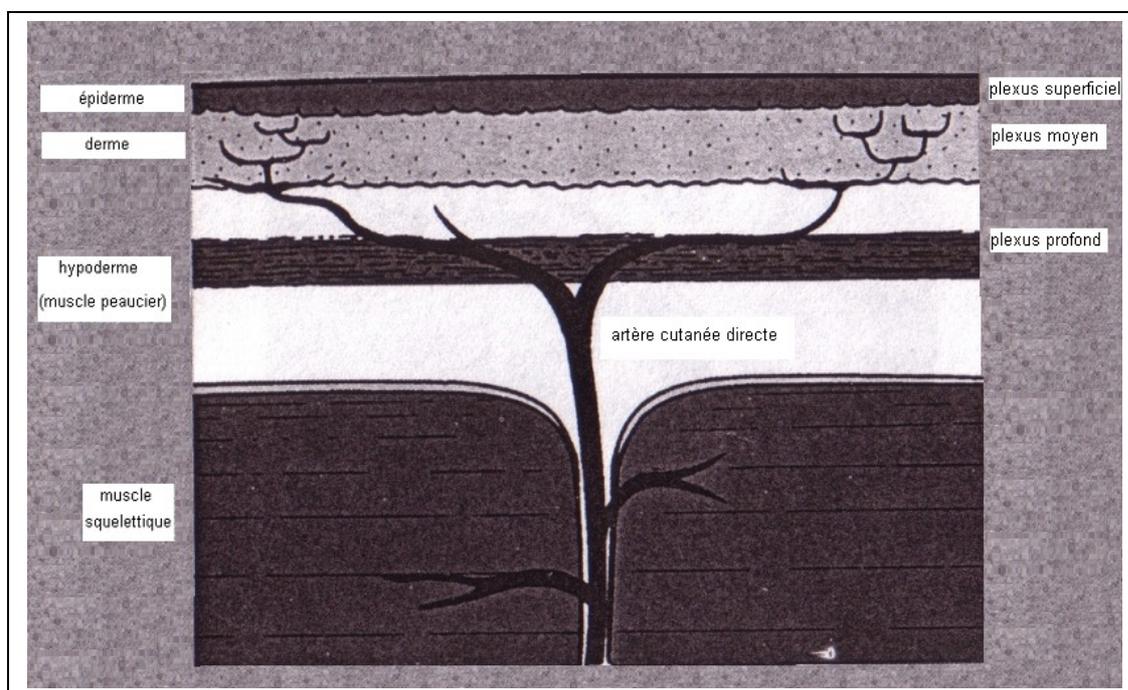


Figure 9 : Artères cutanées directes chez les carnivores domestiques⁵¹⁵

Une particularité importante de ces artères est leur parcours sous-cutané plus ou moins long et parallèle à la surface cutanée avant d'atteindre les plexus. Ces artères directes sont très élastiques, notamment dans les zones de peau lâche telles que le cou et le tronc. Ces deux caractéristiques confèrent à la peau des carnivores domestiques une grande tolérance aux étirements et mobilisations^{5, 370, 373}.

Les artères cutanées mixtes et simples traversent les muscles panniculaires avant d'irriguer la peau. Les muscles panniculaires sont fortement liés à la vascularisation cutanée chez les carnivores domestiques^{5, 362}. Cette vascularisation cutanée assure l'irrigation de grands territoires cutanés grâce à un seul pédicule vasculaire centré sur une artère cutanée directe. Ainsi, la plupart des lambeaux utilisés chez les carnivores seront strictement cutanés et la peau pourra être dissociée des muscles squelettiques tant que le pédicule vasculaire est respecté³⁶². Cette dissociation sera d'autant plus aisée que la présence d'artères musculo-cutanées est rare chez le chien et le chat. Lors de la réalisation de lambeaux cutanés, il faudra non seulement respecter le pédicule vasculaire du territoire cutané utilisé, mais aussi le muscle panniculaire ou le tissu conjonctif sous-cutané lorsqu'il n'y a pas de muscle panniculaire. Il ne faudra pas dissocier ces structures car leur préservation assure l'intégrité du plexus profond ou sous-dermique³⁷¹.

Chez l'homme, les artères cutanées principales sont au contraire des artères cutanées indirectes. Elles engendrent des artères intramusculaires qui perforent l'aponévrose du muscle squelettique avant d'irriguer la peau. Les artères cutanées indirectes diffèrent des artères musculo-cutanées qui sont des vaisseaux se divisant en artères cutanées à long parcours et en artères musculaires (figure 10). Ces deux types d'artères prépondérantes

chez l'homme, arrivent perpendiculaires à la peau et irriguent de petites zones cutanées. Les segments cutanés sont donc peu mobiles par rapport au muscle squelettique sous-jacent^{5, 220}. Il existe cependant quelques rares artères cutanées directes chez l'homme, il s'agit de l'artère iliaque circonflexe superficielle ou de l'artère inguinale⁵¹⁵.

La vascularisation cutanée de l'homme est donc intimement liée au plan musculaire squelettique sous-jacent et ces deux structures sont difficilement dissociables sans créer de lésions vasculaires. Ceci explique la prépondérance des lambeaux musculo-cutanés chez l'homme. En effet, l'association peau-muscle squelettique permet de disposer de territoires tissulaires relativement épais et de grande taille⁵.

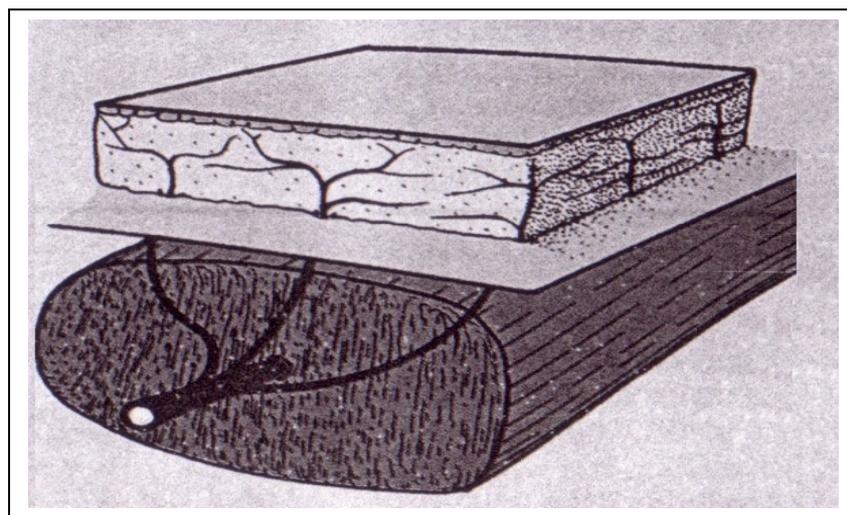


Figure 10 : Artères cutanées indirectes chez l'homme⁵¹⁵

...III.2.3. Principales artères cutanées directes décrites chez les carnivores domestiques⁵

Chaque artère cutanée directe est associée à une veine directe pour former un pédicule vasculaire. La topographie des veines étant très proche de celle des artères, seule celle des artères est décrite.

Il existe 18 artères décrites sur le tronc et 4 sur les membres et la tête. Seulement 12 artères cutanées sont couramment utilisées en médecine vétérinaire (tableau 1). La connaissance de la topographie de ces artères est essentielle pour l'utilisation des lambeaux cutanés. En effet, lors de leur déplacement, il faudra à tout prix préserver les pédicules vasculaires pour diminuer le risque de nécrose⁵. Les topographies présentées ont été visualisées grâce à l'injection de latex liquide coloré dans les artères de cadavres. Ces territoires anatomiques sont proches mais peuvent partiellement différer des territoires physiologiques. En effet, les anastomoses et le jeu des pressions influent fortement sur la distribution sanguine⁵¹⁵. Ainsi, si la préservation du pédicule vasculaire est indispensable, elle n'écarte pas complètement les risques de nécrose des lambeaux cutanés. Les risques de nécrose seront augmentés sur des lambeaux de trop grande taille par insuffisance d'irrigation périphérique^{180, 375, 515}.

La peau en face ventrale du thorax est intimement associée au muscle pectoral superficiel. La peau recouvrant la face caudo-latérale du biceps fémoral et le chanfrein est

très adhérente aux structures sous-jacentes. Les vaisseaux cutanés directs dans ces zones sont comparativement de plus petit diamètre.

Artères cutanées directes	Origine	Zones cutanées irriguées	Réf.
Artère temporale superficielle	Base du cartilage auriculaire	Région temporale et frontale	5, 41, 152, 153, 154
Artère auriculaire caudale	Base caudale de l'oreille	Arrière de l'oreille Platysma	5, 41, 456, 458
Branche cervicale superficielle de l'artère omocervicale	Entre le muscle omotransverse et le bord crânial du muscle trapèze, au niveau du nœud lymphatique pré-scapulaire	Base du cou Crâniale à la scapula	5, 41, 367
Artère thoracodorsale	Caudalement à la pointe de l'acromion Entre le muscle deltoïde, le muscle grand dorsal et le muscle triceps	Zone dorsale en arrière de la scapula Garrot	36, 40, 365, 375, 407, 408, 515
Artère brachiale superficielle	Bord crânial de l'artère brachiale Tiers distal du bras	Partie crânio-médiale de l'avant-bras	5, 41, 440
Artère circonflexe iliaque profonde, rameau dorsal	Crânio-ventralement à l'aile de l'ilium	Région lombaire et fessière	5, 41, 365, 408, 515
Artère circonflexe iliaque profonde, rameau ventral	Crânio-ventralement à l'aile de l'ilium	Moitié caudale du flanc Partie crâniale de la cuisse	
Artère épigastrique crâniale superficielle	Deviens sous-cutanée en région xiphoïdienne	Dernière mamelle thoracique Première et seconde mamelle abdominale	5, 41, 116, 428
Artère épigastrique caudale superficielle	Anneau inguinal	Mamelle inguinale Mamelles abdominales Base du prépuce chez le mâle	5, 41, 116, 515
Artères géniculaires	Artère saphène médiale	Région médiale et crânio-médiale du grasset Surface crânio-latérale de la cuisse	
Branches cutanées de l'artère saphène médiale	Artère saphène médiale	Région médiale de la jambe	
Artères latérales coccygiennes	Artères glutéales caudales	Queue	

Tableau 1 : Principales artères cutanées directes du chien^{5, 41, 367, 368}.

...III.3. Le réseau lymphatique cutané

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 lymphatiques³⁵².

Les lymphatiques cutanés prennent naissance dans le réseau capillaire qui court en partie superficielle du derme, entourant les follicules pileux et les glandes. Ils drainent le transsudat provenant des capillaires^{6, 336, 371, 515}.

Lors de la réalisation de lambeaux axiaux péniinsulaires ou libres, la circulation lymphatique est interrompue jusqu'à cicatrisation du derme et formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques. Cette interruption est à l'origine d'un œdème plus ou moins important au cours de la première semaine post-opératoire⁵¹⁵.

. **IV Conclusion**

La peau des carnivores domestiques est donc un organe à part entière qui remplit de nombreuses fonctions essentielles à la vie de l'animal. L'atteinte des différentes structures caractérisera la plaie et sa gravité (profondeur, étendue...). La réparation des structures cutanées constitue le phénomène de cicatrisation. Néanmoins, toutes les structures lésées ne pourront pas être réparées. La peau ne pourra retrouver parfaitement son aspect antérieur à la plaie. Cependant, grâce à la cicatrisation, la peau pourra de nouveau assurer la majeure partie de ses fonctions.

PARTIE 2 : LES PLAIES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

Les plaies cutanées sont des lésions d'origine mécanique qui se caractérisent par une solution de continuité de la peau²⁴. Par extension, les plaies comprennent également les lésions d'origine non mécanique. Il s'agit des plaies par brûlures, caractérisées par une perte de substance cutanée plus ou moins importante. Les plaies revêtent des aspects très variés et il en existe plusieurs classifications. Ces classifications ont pour but d'évaluer la plaie afin de prévoir son évolution, les risques de complications et de choisir le traitement approprié. Les plaies pourront aussi être classées en fonction de leur nature lésionnelle, de leur étiologie, des tissus altérés, de leurs caractères bactériologiques et de bien d'autres caractéristiques.

I. Nature lésionnelle des plaies

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^{5, 24}. 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.

..I.1. La coupure

Une coupure est une division franche et linéaire des tissus causée par un objet tranchant. Elle se caractérise par une perte de substance minimale⁵¹⁸, des marges régulières, nettes et franches. Plus l'objet est affûté (bistouri), plus les marges de la plaie sont régulières²¹⁷. Elles peuvent concerner les différents étages de la peau ainsi que des tissus sous-jacents plus ou moins profondément. Chez les carnivores, les coupures sont souvent hémorragiques lorsqu'elles atteignent le derme⁴¹⁰. Lorsqu'elles se limitent à l'épiderme ou à la jonction dermo-épidermique, elles sont peu hémorragiques excepté au niveau des zones glabres comme les coussinets et la truffe qui sont les seules zones à présenter des papilles dermiques.

La plaie s'ouvre d'autant plus que la plaie est perpendiculaire aux lignes de tension en raison de l'élasticité de la peau⁵²³.

Les plaies par coupure sont en général assez propres et présentent une faible contamination en fonction de l'objet tranchant. En outre, les saignements abondants diminuent partiellement la contamination par action mécanique. Parmi les plaies, les coupures sont les moins susceptibles à l'infection si elles sont correctement traitées.

..I.2. L'abrasion

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 peuvent être observés. 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^{410, 518, 523}.

En pratique, ce terme est aussi utilisé pour les plaies par frottement touchant des tissus plus profonds que le derme. Chez les carnivores domestiques, la cause la plus fréquente est l'accident de la voie publique (AVP) où l'animal est projeté ou traîné sur la route et l'abrasion de la peau se fait par frottement avec le bitume. Les faces latérales des membres sont donc le plus souvent concernées.

Les abrasions sont en général sujettes à une importante contamination par les débris et les micro-organismes de la surface abrasive (le sol par exemple). Lors de choc violent, les contaminants sont encastrés profondément dans l'épaisseur du derme ou dans des tissus plus profonds⁵²³.

..I.3. La piqûre

C'est une effraction tégumentaire punctiforme par un corps vulnérant pointu. Ce sont des plaies étroites, susceptibles d'inoculation ou de blessures plus profondes⁴¹⁰. Ces plaies peuvent être pénétrantes lorsqu'il n'y a qu'un point d'entrée ou perforantes lorsqu'il existe aussi un point de sortie soit à l'extérieur soit dans une cavité anatomique. Ces plaies présentent un déficit superficiel minime, parfois invisible qui peut cacher des dégâts très importants. La pénétration peut être particulièrement profonde (plaies par balle) et d'autres types de lésions peuvent être associés à la piqûre (écrasement, avulsion...).

Lors de blessures pénétrantes, de nombreux corps étrangers se retrouvent à l'intérieur de la plaie. L'objet vulnérant (balle, plomb, morceau de bois), ses fragments, les poils et autres débris entraînés avec lui représentent non seulement des corps étrangers très irritants mais aussi un apport et un support de germes importants. Il n'est pas rare que la plaie d'entrée, réduite, passe inaperçue ou se referme même. L'inflammation est alors entretenue par la présence des corps étrangers et des fistules peuvent apparaître. La prolifération des germes anaérobies pathogènes (*Clostridium spp.* ou *Bacteroides* par exemple) est favorisée par la présence des corps étrangers et les tissus nécrosés le long du trajet de l'objet pénétrant.

Ces plaies sont souvent remarquées tardivement alors que les dégâts ont déjà pris une ampleur importante^{217, 523}.

..I.4. Les lacérations et les avulsions

Lors de lacération, la peau est déchirée, les marges de la plaie sont irrégulières, les lésions des tissus sous-jacents peuvent être importantes mais restent localisées au trajet de l'agent vulnérant^{217, 518}. Les lacérations sont liées à l'action d'objets mousses légèrement coupants (griffes, lame émoussée). Les marges de la plaie sont irrégulières et associées à une contamination importante ainsi qu'à des dévitalisations cutanées.

Les avulsions sont des plaies caractérisées par un arrachement tissulaire. La peau et les tissus sous-cutanés sont partiellement ou totalement détachés des tissus sous-jacents. L'estimation de la viabilité des lambeaux de peau détachés est essentielle. En effet, cette viabilité est importante si l'objectif est de remettre en place et suturer ce lambeau. Si le lambeau est déjà complètement dévitalisé, il risque de nécroser et une infection pourrait survenir. Cette estimation peut être aisée pour des lambeaux extrêmement abîmés dont la dévitalisation est certaine mais elle est le plus souvent difficile à objectiver. En effet, il est fréquent que le bord libre du lambeau ne saigne pas, vraisemblablement grâce à un phénomène de vasoconstriction locale, ce qui ne signe pas obligatoirement l'absence de vascularisation. En outre, lors d'arrachement, les vaisseaux sont étirés, ce qui favorise l'hémostase contrairement à la coupure où les saignements sont en général plus abondants. Des nerfs peuvent aussi être étirés ce qui entraîne une douleur importante. Les nerfs étirés peuvent ne plus être fonctionnels, une nécrose secondaire peut alors apparaître. Des lambeaux partiellement dévitalisés pourront toutefois être utilisés mais les foyers de nécrose ultérieurs devront être éliminés par différents moyens²¹⁷. Au niveau des membres, la peau peut être arrachée sous forme de vastes scalps et laisser l'os à nu⁵¹⁸. Le manque de peau libre au niveau des extrémités rend les reconstructions difficiles à ce niveau et souligne l'importance de la sauvegarde de ces lambeaux.

..I.5. Les plaies contuses et les escarres

Les plaies contuses associent l'ouverture tégumentaire à l'attrition de la peau et des tissus sous-jacents. La peau et les tissus sous-jacents sont écrasés, étirés, arrachés ou déchirés ce qui conduit à une dévitalisation et une nécrose plus ou moins importantes. Les écrasements peuvent provoquer des nécroses secondaires à des lésions vasculaires ou à la désagrégation des fibres musculaires. Ces écrasements sont en général liés à des chocs violents mais il peut aussi s'agir de compressions continues.

Si les compressions continues sont localisées en un seul point, elles conduisent à la formation d'une nécrose en masse : l'escarre. En général, ces lésions se situent en regard de saillies osseuses au niveau de zones d'appui (escarre de décubitus chez les animaux débilisés au niveau du grand trochanter ou des malléoles latérales). Si ces compressions continues se font suivant une zone de striction circulaire (pansement trop serré autour d'un membre, pansement en beignet inadapté), un œdème de stase puis une nécrose ischémique se forme et des segments entiers de peau et d'autres tissus non irrigués nécrosent et tombent. Les conséquences peuvent être catastrophiques (amputation).

..I.6. 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.

La profondeur des lésions permet de classer les brûlures en 4 degrés. La brûlure du 1^{er} degré est la plus superficielle, elle ne touche que la couche épithéliale. Elle se traduit

cliniquement par un érythème généralement moins marqué chez l'animal que chez l'homme car il y a peu de plexus superficiels chez les carnivores^{158, 476}.

La brûlure du 2nd degré, plus profonde, respecte la couche basale de l'épiderme. Chez l'homme et le porc, les phlyctènes sont fréquentes alors qu'elles sont rares chez les carnivores qui ne présentent des plexus sous-papillaires qu'au niveau de la truffe et des coussinets plantaires¹⁵⁸.

Les brûlures du 1^{er} et du 2nd sont dites superficielles. Les brûlures du 2nd degré intermédiaire touchant la couche basale sont qualifiées de partielles. 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 carbonisation¹⁵⁸.

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^{158, 398, 476, 485}.

Lors de brûlure récente, la profondeur et la gravité des lésions sont souvent difficiles à estimer. En effet, l'aspect des différents degrés n'est pas caractéristique et plusieurs degrés peuvent coexister sur un même animal. D'autre part, la brûlure est une plaie qui évolue très rapidement : sans traitement approprié, il n'est pas rare de voir des brûlures partielles se transformer en brûlures profondes. Les foyers de nécrose peuvent rapidement s'étendre. Dans un foyer de brûlure, la zone centrale où les tissus sont nécrosés est appelée « zone de coagulation ». Elle est entourée d'une « zone de stase capillaire » intermédiaire qui peut guérir ou nécroser. La zone la plus périphérique est une « zone d'hyperhémie » qui guérit en général¹⁵⁸.

La plupart des brûlures entraînent une exsudation importante et développent fréquemment des infections.

. II Les différentes causes et leur incidence

Les plaies peuvent être classées selon leur étiologie. En effet, à chaque étiologie, sont associées des caractéristiques : sévérité des lésions, organes ou tissus préférentiellement atteints, degré de contamination bactérienne et type de flore...⁵²³ qui conditionneront la gestion de la plaie.

Tout phénomène pouvant entraîner de manière immédiate ou secondaire une nécrose cellulaire, une perturbation de la nutrition des tissus et une rupture de l'architecture tissulaire normale, peut causer une plaie cutanée. Dans toute plaie cutanée, il existe une zone plus ou moins grande où des cellules sont mortes et où la perfusion capillaire a disparu²¹⁷.

..II.1. Répartition des différentes causes

Chez les carnivores domestiques, les causes traumatiques à l'origine des plaies sont extrêmement nombreuses. Elles peuvent être d'origine chirurgicale (incision chirurgicale, ponction, biopsie...) ou accidentelles. Les plaies accidentelles résultent de l'action d'un agent physique animé ou inanimé du milieu extérieur. Il existe une infinité de causes accidentelles (accident de rue, chute, écrasement, empalement, embarrure, piège, lacet, fil métallique, morsure, griffure, brûlure, gelure, arme à feu...) ⁴¹⁰. Elles peuvent être classées en catégories, certaines causes étant beaucoup plus fréquentes que d'autres chez les carnivores domestiques.

Certaines plaies s'individualisent par l'adjonction de caractères spécifiques. Ce sont des « plaies compliquées ». Elles sont le plus souvent liées à l'intervention d'un corps chimique ou biologique. Il s'agit des plaies empoisonnées, envenimées, parasitaires... ⁴¹⁰

KOLATA ^{242, 243} classe les traumatismes chez les carnivores domestiques en 8 catégories (tableau 2) :

- les accidents de la route liés à des véhicules motorisés (accidents de la voie publique ou AVP) ;
- les bagarres entre animaux (morsures) ;
- les blessures par objets coupants ou pointus (bris de verre, barbelé, épines, échardes...);
- les chutes en hauteur (balcon) ;
- les écrasement ;
- les blessures par armes à feu ;
- les brûlures et autres causes inconnues.

	Urbains		Suburbains	
	Chiens (%)	Chats (%)	Chiens (%)	Chats (%)
Accidents de la route	53,2	17,9	53,5	28,6
Cause inconnue	12,2	36,5	17,0	25,7
Interactions entre animaux	11,1	16,0	13,9	22,8
Objets coupants ou pointus	11,2	3,2	5,3	11,4
Chutes de hauteurs	6,3	13,5	3,8	2,8
Ecrasement	2,6	10,9	0,8	2,8
Armes	2,2	0	5,3	5,7
Brûlures	1,4	1,9	0	0

Tableau 2 : Etiologies des traumatismes parmi les chiens et chats urbains et suburbains hospitalisés ²⁴³. L'effectif complet s'élevait à 970 chiens et 156 chats urbains, 129 chiens et 35 chats suburbains.

Deux études ont été menées dans 2 hôpitaux américains : les cas de traumatismes ont été dénombrés et les animaux ont été rassemblés par espèce et par lieu de vie (urbain ou suburbain) (tableau 2) ^{33, 242, 243, 244, 245, 438}. Les AVP et les bagarres viennent en tête, toutes espèces confondues et quel que soit le lieu de vie, urbain ou suburbain. Les différences d'incidence sont fortement liées aux différences d'environnement et de mode de vie. Les

chats sont les plus touchés par les bagarres en raison de leur comportement territorial et non social contrairement aux chiens.

L'incidence des différentes causes dépend de l'espèce, du sexe, de l'âge, de son environnement et de son mode de vie^{33, 242, 243, 244, 245, 438}. Le tableau 3 reprend, pour chacune des étiologies, les données épidémiologiques, les caractéristiques des plaies ainsi que les complications rencontrées.

Cause	Données épidémiologiques	Caractéristiques de la plaie et complications	Ref.
Accident de la route		Animal polytraumatisé Lésions des membres, de la tête, du bassin, de l'abdomen et du thorax fréquentes Les lésions d'organes vitaux (respiratoire, cardiaque, urinaire) aggravent le pronostic Plaies contuses et écrasements Abrasion, lacération, avulsion, scalps	305, 490, 523
Interactions entre animaux	Bagarres entre chats males entiers fréquentes au printemps et à la fin de l'été Chiens de chasse : plaies infligées par des animaux sauvages (sangliers...)	Infection fréquente par des germes pathogènes (staphylocoques, germes anaérobies) Lésions profondes souvent discrètes (punctiformes)	26, 105, 149, 157, 182, 457, 509, 518, 523, 296
Objets coupants	Chiens de chasse : corps étrangers végétaux (écharde, épillets) fréquents	Pertes de substance minimales Saignements souvent importants	
Objets pointus		Corps étrangers migrants Infection fréquente	
Chutes	Animaux d'appartement principalement touchés	Animal polytraumatisé	
Ecrasements		Plaie cutanée minimale mais dégâts vasculaires importants	
Armes à feu	Chiens de chasse	Gravité fonction de la vitesse et du trajet du projectile Plaies pénétrantes, perforantes en général profondes Lésions à distance Plaie de sortie plus grande que la plaie d'entrée pour les projectiles de grande vitesse Fragments d'os, de projectile	150, 219, 523
Brûlures	Rares Principalement par le chaud : pot d'échappement, radiateur... Gelures en hiver Electrocution : jeunes Iatrogènes : lampes et couvertures chauffantes, sèche cheveux...	Très évolutives (nécroses) Infections fréquentes (<i>Pseudomonas</i>) Exsudation importante Choc majeur, déshydratation Troubles électrolytiques Fuite protéique Hypothermie	24, 158, 398, 485, 523
Plaies empoisonnées	Iatrogène (extravasation de doxorubicine)	Nécroses étendues retardées	518
Plaies envenimées	Araignées, hyménoptères... Serpents	Plaies punctiformes discrètes Inflammation locale et douleur importantes Nécroses, infections Choc, hypotension	136, 491

Tableau 3 : Différentes causes des plaies, épidémiologie et particularités^{33, 242, 243, 244, 245, 438}.

..II.2. Principales caractéristiques des plaies en fonction de leurs causes

La connaissance des principales caractéristiques des plaies en fonction de leur cause (tableau 3) permet de prévoir et de gérer les complications locales ou générales associées

...II.2.1. Les accidents de la route ou de la voie publique (AVP)

Les accidents de la route se caractérisent par un transfert d'énergie très important. Les plaies cutanées sont parfois les seules lésions apparentes mais elles sont en général associées à de graves traumatismes à distance^{242, 305}. Environ 60% des animaux présentant des fractures des membres présentent aussi des lésions thoraciques notamment pulmonaires et cardiaques⁴⁹⁰. Les animaux ayant subi un AVP sont polytraumatisés et choqués. Les lésions des organes vitaux (poumons, cœur, foie, système nerveux central, appareil urinaire...) sont à dépister et à gérer en priorité²⁴².

Les 2 composantes majeures lors d'accident de la route sont un choc direct lors de l'impact et un frottement brutal lorsque l'animal est projeté ou traîné sur le sol. Les plaies cutanées sont en général multiples et complexes. L'impact direct et brutal entraîne un écrasement tissulaire volumineux : la plaie est contuse. Les propriétés élastiques de la peau lui permettent une plus grande tolérance au choc direct que les tissus sous-jacents, muscles et os. Les lésions par frottements entraînent des abrasions, des lacérations, des déchirements et des avulsions de la peau. Les lésions vasculaires par étirement ou déchirement entraînent une dévitalisation à l'origine de nécroses importantes. Les os sont souvent mis à nu lors de plaies des membres car la masse de tissus mous entre la peau et l'os est minimale. Les risques d'infection sont alors très élevés⁵²³.

...II.2.2. Les morsures¹⁵⁷

Mécaniquement, les plaies par morsure sont une combinaison de pincement, d'écrasement, de coupure, de lacération, de perforation, de déchirement, de décollement et d'avulsion des tissus par les dents. Toutes ces lésions peuvent être présentes sur un même animal car elles représentent l'action des différentes dents^{105, 157} : les incisives coupantes, les canines perforantes et les molaires qui écrasent et broient les tissus avec une force pouvant atteindre 40 kg/cm². L'intensité de force de fermeture de la mâchoire mais aussi les mouvements latéraux de la tête et les mouvements de la victime pour s'échapper conditionnent l'ampleur des dégâts pouvant aller de la simple perforation cutanée à de graves décollements et déchirements tissulaires.

Les plaies par morsures ont souvent un aspect trompeur. En raison de la grande élasticité de la peau, notamment au niveau du cou et de l'abdomen, l'apparence superficielle de la plaie peut se limiter à des lésions punctiformes alors que les tissus sous-jacents peuvent être sévèrement atteints (fractures, lésions pulmonaires, intestinales...) ²⁴². Des études ont montré que les régions du corps les plus touchées lors de morsures étaient la tête et le thorax puis le cou, les pattes et l'abdomen^{33, 182, 245}. Lors de morsures, des organes vitaux peuvent être atteints comme les poumons lors de morsures thoraciques^{242, 457}. Les complications les plus fréquemment rencontrées lors de plaies thoraciques sont des pyothorax, des hémithorax, des pneumothorax ou des fractures de côtes.

La caractéristique principale des plaies par morsures est le risque majeur de complication infectieuse²⁴². Les dents inoculent en profondeur des germes de la flore buccale aérobie et anaérobie du mordeur. La flore buccale est très riche (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pasteurella*, *Escherichia*, *Pseudomonas* et *Proteus*). Elle renferme des bactéries très pathogènes^{26, 157, 242, 509} et en particulier les bactéries anaérobies (*Bacteroides sp.* et *Fusobacterium sp.*)^{26, 149, 157}. L'examen bactériologique des plaies de morsures révèle une contamination importante et souvent polybactérienne^{157, 464}. Les *Pasteurella* seraient présentes dans près de 22% des plaies, elles sont les plus fréquentes chez le chat^{149, 157, 296, 523}. Dans les plaies par morsure, les infections sont en général mixtes à germes aérobies et anaérobies (66 % des cas)^{26, 157}. Les infections à germes anaérobies seuls ne représentent que 10% des cas.

Les complications infectieuses lors de morsures sont particulièrement fréquentes car toutes les conditions sont réunies pour favoriser l'infection (espaces morts, hématomes et zones étendues de tissus écrasés et nécrosés). De plus, lorsque la plaie passe inaperçue (plaie punctiforme ou animal ayant fugué), l'animal est souvent présenté tardivement chez le vétérinaire. Des abcès ou des fistules sont alors fréquentes.

Les plaies par morsures sont donc des plaies complexes dont l'apparence parfois minime cache souvent l'importance des dégâts et les risques majeurs de complications.

...II.2.3. Les blessures par armes à feu

Une plaie par balle est liée à un projectile pénétrant avec une énergie cinétique particulièrement grande. Une onde de choc se propage à partir du point d'impact et tout le long du trajet du projectile. Le projectile peut se fragmenter et causer des lésions supplémentaires. Les fragments de projectiles ou des tissus durs comme l'os causent également des dommages aux tissus mous avoisinants^{150, 242}. L'énergie transmise aux tissus dépend surtout de la vitesse de l'agent vulnérant⁵²³.

Les lésions tissulaires causées par des projectiles à faible vitesse (flèches, plombs) se limitent au trajet de l'agent vulnérant. La plaie d'entrée est le plus souvent de taille réduite mais la profondeur du trajet est variable. Le diamètre reste constant le long du trajet. Les projectiles de vitesse importante provoquent des lésions tissulaires sous tégumentaires importantes. Avec les projectiles à grande vitesse, un phénomène de cavitation a lieu le long du trajet de l'objet pénétrant. Le diamètre s'agrandit, le trajet prend souvent une forme conique et la plaie de sortie est en général plus grande que la plaie d'entrée. Les dégâts à distances par commotion sont plus importants et les fragmentations de projectile sont plus fréquentes^{219, 523}.

Les plaies par balle ont des caractéristiques de plaies pénétrantes assez comparables aux morsures, elles ne font cependant pas intervenir la flore buccale. Le trajet du corps pénétrant est en général plus profond et la plaie d'entrée plus petite.

...II.2.4. Les brûlures¹⁵⁸

Les brûlures étendues s'accompagnent de perturbations organiques générales majeures¹⁵⁸.

Le grand brûlé (dès 15 à 20% de la surface corporelle) est avant tout un animal choqué. Il présente des troubles électrolytiques et protéiques majeurs. L'organisme subit des pertes en eau, sodium et protéines importantes et le risque majeur est le choc hypovolémique. L'animal présente en effet une grande perte de surface cutanée protectrice contre les pertes en eau. Une augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une exsudation du secteur vasculaire avec une fuite protéique majeure¹⁵⁸.

Les pertes liquidiennes les plus importantes se produisent dans les 12 premières heures puis perdurent lentement encore durant 6 à 12 heures. Les troubles hémodynamiques apparaissent précocement et brutalement dans les 2 heures. Les troubles hémodynamiques et le choc hypovolémique entraînent rapidement de graves défaillances organiques (rénales, hépatiques...)¹⁵⁸.

Une immunodépression et une dénutrition apparaissent plus tardivement. Les besoins énergétiques sont très augmentés lors de brûlure.

L'infection est quasiment toujours présente chez les brûlés à des degrés différents¹⁵⁸. Les germes présents initialement sont le plus souvent des cocci Gram positif. Puis les germes principalement rencontrés deviennent des germes Gram négatif : flore fécale, coliformes et *Pseudomonas*¹⁵⁸. Les complications septiques sont rares pour des brûlures de moins de 30% de la surface corporelle, mais la probabilité augmente avec l'étendue des lésions. Contrairement aux brûlures chez l'homme, les septicémies sont moins fréquentes chez les carnivores domestiques⁵²³.

Les plaies de brûlures ont un caractère très évolutif dans le temps. En quelques heures, une ligne de démarcation entre les tissus sains et les tissus atteints se met en place. Les foyers de nécrose peuvent rapidement s'étendre, notamment lors d'infection¹⁵⁸.

Les animaux brûlés nécessitent une réanimation d'urgence puis un traitement approprié des plaies qui prend en compte les risques infectieux et le caractère très évolutif des brûlures.

...II.2.5. Les plaies empoisonnées

Les principales plaies empoisonnées sont des plaies iatrogènes. Elles résultent de l'injection accidentelle périvasculaire de produits irritants : barbituriques, vincristine, vinblastine, doxorubicine... lors d'anesthésie ou de chimiothérapie. Elles se caractérisent par des nécroses étendues retardées qui surviennent en 24 à 48 heures. Pour les anticancéreux, et notamment la doxorubicine, une contamination de proche en proche, de cellule à cellule pendant 7 jours peut avoir lieu. Cette extension peut être évitée par un parage précoce mais l'évaluation des zones atteintes est difficile au début. D'autre part, ces lésions se situent au niveau des membres (médicaments administrés par voie veineuse), ce qui pose souvent des problèmes de reconstruction par manque de peau disponible directement⁵¹⁸.

...II.2.6. Les plaies envenimées^{136, 491}

Il s'agit des morsures de serpents, d'araignées et des piqûres d'hyménoptères et de scorpions. Ce sont des plaies pénétrantes dont le point d'entrée peut passer inaperçu. Elles entraînent une inflammation locale importante et précoce accompagnée d'une vive douleur.

Les protéases inoculées telles que les hyaluronidases entraînent des nécroses étendues. Ces nécroses favorisent la multiplication des bactéries inoculées. La flore buccale des serpents est principalement composée de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.* et *Staphylococcus*.

Lorsqu'un venin toxique (vipères) est inoculé, un choc hypovolémique se met rapidement en place. Des complications vasculaires peuvent avoir lieu comme une hémolyse ou une coagulation intra-vasculaire disséminée qui mettent en péril immédiat la vie de l'animal.

. III Localisations des plaies²⁹⁶

..III.1. Plaies de la tête

Les plaies concernant la tête peuvent être associées à des traumatismes crâniens qui augmentent les risques anesthésiques en cas de chirurgie reconstructrice éventuelle. Lors de fracture de la mâchoire, il faut s'assurer que la prise alimentaire est suffisante. Ces plaies représentent un problème esthétique potentiel. La tête présente peu de peau libre disponible directement. C'est en revanche une région bien irriguée et la cicatrisation se fait donc en général dans de bonnes conditions. Elles sont le plus souvent liées à des morsures ou des AVP.

..III.2. Plaies des membres

Lors de plaies sur les membres (figure 11), il y a très peu de peau libre disponible autour de la plaie. Cela posera des problèmes pour la reconstruction. Des strictions ou des pertes de fonctionnalité pourront toucher les articulations lors de cicatrisation par contraction. Les plaies des membres sont souvent associées à des lésions orthopédiques.



Figure 11 : Plaie ouverte étendue sur un membre de chien et mise en place d'un drain actif. ENVT, Unité Pédagogique de chirurgie.

La vascularisation des extrémités des membres est constituée de petits vaisseaux ou capillaires peu nombreux. L'irrigation étant moindre, la cicatrisation sera plus délicate.

Les coupures et lacérations des coussinets sont fréquentes chez les chiens (morceaux de verre), les saignements sont parfois impressionnants. Tout le poids de l'animal reposant sur ces zones d'appui, les pressions répétées ouvrent les plaies des coussinets et empêchent la coagulation. Si les coussinets sont touchés, il faudra les préserver à tout prix car la peau normale fine ne pourra pas les remplacer. Trop fragile, elle sera toujours sujette à des plaies chroniques. Elle ne pourra être utilisée que chez des chats légers confinés en appartement avec moquette.

..III.3. Plaies du thorax et de l'abdomen

Les plaies au niveau du thorax peuvent être associées à des contusions et des commotions touchant des organes vitaux comme les poumons ou le cœur. Par ailleurs, les plaies du thorax sont souvent des plaies pénétrantes (morsures) et il faudra prêter attention aux risques de pneumothorax, hémithorax ou pyothorax. La connaissance de ces risques est particulièrement importante pour la gestion anesthésique si une intervention chirurgicale est prévue.

Au niveau de l'abdomen, les plaies liées à des chocs brutaux (AVP, chute) peuvent entraîner des ruptures d'organes (rate, foie, vessie). Les plaies pénétrantes au niveau de l'abdomen peuvent s'accompagner d'un sepsis (perforation de viscère, contamination intra péritonéale...).

. IV Classement des plaies selon leur propreté

C'est une des premières classifications des plaies. Elle distingue 4 catégories de propreté³⁷⁰. Elle permet d'estimer les risques d'infection en fonction des conditions de formation de la plaie et de la contamination initiale.

..IV.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^{296, 370}. Ces plaies présentent le plus faible taux d'infection : environ 2,5%⁵¹³.

..IV.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 commise³⁷⁰.

..IV.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). Exceptées les conditions parfaites, toute chirurgie intéressant la lumière du côlon appartient à cette catégorie³⁷⁰. Selon une étude, le taux d'infection des plaies contaminées serait de 5,8%⁵¹³.

..IV.4. Plaies sales

Les plaies sales et infectées sont d'anciennes plaies traumatiques (plus de 4 à 6 heures) et des plaies accompagnées d'infection clinique ou de perforation de viscères. Les organismes causant l'infection post-opératoire étaient alors présents dans le champ opératoire avant l'intervention chirurgicale. Ces plaies présentent le plus fort taux d'infection : 18,1%⁵¹³.

De cette ancienne classification, dérive une classification plus récente fondée sur l'évolution bactériologique de la plaie et qui divise les plaies traumatiques selon des intervalles de temps.

. V Classement des plaies selon leur évolution bactériologique

Cette classification s'applique à toutes les plaies traumatiques non aseptiques.

..V.1. Plaies contaminées : de 0 à 6 heures post-traumatiques

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.

..V.2. Plaies infectées : de 6 à 12 heures post-traumatiques

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.

..V.3. Plaies largement infectées : au-delà des 12 heures post-traumatiques

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...)

La différence entre la plaie visible et les lésions sous-jacentes peut être particulièrement impressionnante. La stabilisation de l'état de l'animal doit précéder le traitement de la plaie. Les différentes caractéristiques de chaque plaie conditionneront le choix du traitement pour une cicatrisation optimale.

PARTIE 3 : EVOLUTION ET CICATRISATION PHYSIOLOGIQUE DES PLAIES CUTANÉES

La cicatrisation est un phénomène biologique naturel qui permet d'aboutir au comblement des pertes de substance et à la réunion des berges de la plaie. Les modalités de la cicatrisation dépendent des tissus et de l'espèce concernés. Il existe deux processus de cicatrisation : la régénération et la réparation. La régénération permet de remplacer des cellules ou tissus perdus par des cellules et tissus fonctionnels quasi identiques. Seuls les tissus conservant une population cellulaire capable de se multiplier par mitose sont aptes à se régénérer. L'os peut par exemple cicatriser par régénération. Les tissus épithéliaux et endothéliaux sont aussi capables de se régénérer. La régénération est le principal mode de cicatrisation chez les amphibiens. Les plaies cutanées chez le fœtus ont aussi la particularité de se régénérer sans formation de cicatrice. Les cellules fœtales ne sont pas encore différenciées et gardent donc la capacité de se multiplier par mitose. Malgré le potentiel de régénération de certains tissus comme l'épiderme, la plupart des plaies chez les carnivores domestiques cicatrisent suivant un mode de réparation avec la formation d'une cicatrice plus ou moins avasculaire et fibreuse qui réunit les bords de la plaie¹⁶⁰.

Le résultat final est une cicatrice qui assure la restauration de la continuité de la peau ainsi que la majeure partie des fonctions qu'elle assurait avant le traumatisme. Avant que la cicatrisation ne soit complète, de nombreux phénomènes complexes se succèdent sur le plan clinique, cellulaire et moléculaire. La compréhension des mécanismes de la cicatrisation a commencé avec la description de la phase initiale de réaction cellulaire à la lésion par Metchnikoff au début du XX^{ème} siècle¹⁶⁰. L'étude des rôles spécifiques des différentes cellules lors de la cicatrisation a commencé en 1950 et continue encore aujourd'hui. Les avancées technologiques, notamment en matière de biologie moléculaire, ont permis une importante progression des connaissances au niveau moléculaire et cellulaire dans les 20 dernières années¹⁶⁰.

.I Description des processus fondamentaux de la cicatrisation

La cicatrisation est un phénomène continu ; trois phases sont classiquement décrites : la phase inflammatoire, la phase proliférative ou de réparation et la phase de remodelage ou de maturation. Toutes les étapes de la cicatrisation sont interdépendantes, elles ne sont pas strictement séparées dans le temps mais se chevauchent. Ainsi, plusieurs phases peuvent coexister simultanément au sein d'une même plaie.

..I.1. Le processus inflammatoire^{117, 119, 120}

Dès l'Egypte ancienne, l'inflammation était évoquée comme l'un des processus de réparation des plaies. La description de Celse, médecin romain : « *rubor et tumor cum calor et dolore* », rougeur, tuméfaction avec chaleur et douleur résume assez bien les caractéristiques macroscopiques cliniques de l'inflammation aiguë qui s'appliquent à la description d'une plaie récente. De nos jours, les progrès permis par les techniques de la biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et

moléculaires de la réaction inflammatoire (sous-populations cellulaires, cytokines, rôle de modulation de l'apoptose des cellules inflammatoires...) ^{117, 119}.

Le processus inflammatoire peut se décomposer en trois phases, une phase silencieuse fugace, une phase de réactions vasculo-exsudatives et une phase de déterision cellulaire. Les deux 1^{ères} phases de l'inflammation correspondent à l'inflammation aiguë qui était aussi appelée phase de latence en raison de l'absence de signes cliniques perceptibles par le clinicien. Cette phase dite de latence porte mal son nom car c'est en fait une phase particulièrement active où des cascades d'activations sont mises en place pour permettre la réalisation des évènements suivants ¹¹⁹.

...I.1.1. La phase silencieuse

C'est une phase d'initiation très brève qui dure de 5 à 10 minutes. Le déclenchement de la réaction inflammatoire est lié à une rupture d'équilibres physiologiques moléculaires et/ou cellulaires dans le tissu conjonctivo-vasculaire. Cette rupture est la conséquence immédiate de la plaie.

La phase silencieuse débute par une vasoconstriction locale qui, associée à l'agrégation plaquettaire, permet le comblement des brèches vasculaires et l'hémostase primaire. Les premières cellules à intervenir lors de brèche vasculaire sont les plaquettes sanguines. Elles adhèrent aux parois endothéliales et s'agrègent suite à leur exposition au collagène sous-endothélial des parois lésées et forment alors le clou plaquettaire primaire temporaire ou clou hémostatique de Hayem. Elles assurent ainsi l'hémostase primaire et initient la coagulation plasmatique ¹⁶⁰.

Les plaquettes libèrent également des facteurs prothrombotiques et en particulier la sérotonine. La sérotonine provoque une vasoconstriction capillaire par constriction veinulaire et engendre des sensations douloureuses ^{117, 119, 120}. Lors de leur agrégation, les plaquettes vont aussi libérer de l'acide arachidonique contenu dans leur membrane. Cet acide arachidonique sera métabolisé sous l'effet d'une cyclo-oxygénase, en thromboxane A₂ à effet vasoconstricteur et agrégant plaquettaire ^{128, 160}. Elles libèrent également 4 glycoprotéines adhésives contenues dans des granules α : le fibrinogène, la fibronectine, le facteur Von Willebrand et la thrombospondine qui permettent l'agrégation plaquettaire et le comblement de la brèche vasculaire par leur aptitude à se lier avec les protéines membranaires des plaquettes, les protéines de la paroi des vaisseaux et avec les autres glycoprotéines ¹⁶⁰. Les premières plaquettes qui s'agrègent vont ainsi induire l'adhésion des plaquettes suivantes et amplifier alors l'hémostase primaire et la vasoconstriction. Cette vasoconstriction locale très brève conduit à une anoxie tissulaire locale qui diminue le pH du fait de la glycolyse anaérobie. Les cellules endommagées libèrent aussi de la thromboplastine qui active la coagulation. La cascade de la coagulation conduit alors à la formation de thrombine qui clive le fibrinogène en fibrine monomérique. La fibrine se polymérise alors pour former un réseau de fibrine emprisonnant les plaquettes et constituant ainsi le clou hémostatique secondaire ¹⁶⁰.

Les plaquettes libèrent de nombreux autres médiateurs peptidiques intervenant dans l'inflammation et les autres processus de la cicatrisation ^{160, 238, 385}. Les propriétés de ces molécules sont résumées dans le tableau 4. Les granules plaquettaires contiennent 4 facteurs essentiels à la cicatrisation. Il s'agit du PDGF (Platelet Derived Growth Factor), du

TGF β (Transforming Growth Factor β), de la famille des TGF α (Transforming Growth Factor α) qui inclut l'EGF (Epidermal Growth Factor) et du Platelet Factor 4^{160, 492}. La libération des facteurs de croissance par les plaquettes activées est reconnue pour être l'élément initiateur du processus de réparation dans toutes les plaies. Les facteurs de croissance d'origine plaquettaire induisent le déplacement, la division des cellules mésenchymateuses et épithéliales locales et l'augmentation des synthèses de collagène et de glycosaminoglycanes. Ces facteurs de croissance sont capables d'induire la plupart des activités biologiques requises pour la formation du tissu de granulation²⁰⁰.

CLASSE	MEDIATEURS	EFFETS
Cyclo-oxygénase dépendants	Thromboxane A2 et B2	- vasoconstricteur - agrégant plaquettaire - adhésion des neutrophiles
	Prostaglandines D ₂ , E ₂ , F ₂	- vasoactives - augmentation de la perméabilité capillaire - chimiotactiques - modulation de l'hémostase - modulation de l'activité leucocytaire
Lipo-oxygénase dépendants	Leucotriènes, LT B ₄	- chimiotactique - active l'adhésion et la dégranulation des neutrophiles - augmentation de la perméabilité vasculaire
Contenu préformé	Sérotinine	- vasoconstriction - augmentation de la perméabilité vasculaire
Contenu des granules plaquettaires	Thrombospondine	- inhibe la fibrinolyse - se lie aux constituants de la matrice
	Facteurs de croissance Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	- chimiotactique - active la prolifération et la synthèse fibroblastiques
	Platelet Factor 4	- agrégant plaquettaire - chimiotactique - induit la libération d'histamine par les basophiles
	Elastase Collagénase Cathepsines	- inhibition de protéases
	α 1-antitrypsine, α 2-antitrypsine	- activité protéolytique
	α 2-antiplasmine	- inhibition de protéases - contrôle de la fibrinolyse

Tableau 4 : Principaux dérivés plaquettaires médiateurs de l'inflammation⁴⁹²

Les secondes cellules à réagir après la constitution d'une plaie sont les mastocytes. Ils contiennent des médiateurs préformés comme l'histamine ou la sérotonine (5-hydroxytryptamine), susceptibles d'être libérés brutalement sous l'action de stimuli variés (agressions mécaniques, thermiques, rayonnements, toxines, hypoxie, fragment C5a du complément, collagène altéré lors de lésion cutanée...). Les mastocytes constituent la principale source d'histamine et de sérotonine. Les plaquettes contiennent aussi de l'histamine.

L'histamine a 2 effets principaux¹²⁰. Elle a une action sur les fibres nerveuses sensibles qui, par voie réflexe conduit à la libération de substance P, qui à son tour amplifie la dégranulation mastocytaire. L'histamine entraîne ensuite une vasodilatation des capillaires sanguins induite par une vasodilatation artériolaire en amont du lit capillaire par fixation de l'histamine sur des récepteurs H₂ et d'une vasoconstriction en aval par fixation sur des récepteurs H₁. Elle est aussi à l'origine de prurit par son action directe sur les terminaisons nerveuses. Son action est brève, quelques minutes à une demi-heure. Elle est en effet dégradée par désamination oxydative en particulier en présence de granulocytes éosinophiles (sur lesquels elle exerce un fort chimiotactisme) et des macrophages.

Au niveau moléculaire, le déclenchement de la réaction inflammatoire non immune résulte de l'activation de médiateurs en cascade : celles du facteur XII, des kinines et du complément. Leurs effets s'amplifient mutuellement.

L'activation du facteur XII de la coagulation sanguine (facteur Hageman) intervient lors de toute lésion tissulaire quelle qu'en soit la nature. Le facteur XII est activé par contact avec les surfaces électronégatives telles que les basales vasculaires en cas de lésions endothéliales ou les endotoxines bactériennes. Il est également activé par des enzymes protéolytiques comme la trypsine, la plasmine ou la kallikréine. L'activation du facteur XII initie la coagulation sanguine. Les fibrinopeptides A et B libérés à la faveur de la transformation du fibrinogène en fibrine ont des propriétés vaso-actives et chimiotactiques pour les granulocytes neutrophiles. Elle initie également la fibrinolyse par activation du plasminogène plasmatique et donc la libération de produits de dégradation de la fibrine (PDF) à propriétés vasoactives et chimiotactiques. Elle conduit surtout au déclenchement d'une autre cascade que celle de la coagulation : celle des kinines¹²⁰.

L'activation du système des kinines est très rapide et « explosive », en 20 à 30 secondes, la prékallikréine plasmatique est activée en kallikréine qui peut cliver le kininogène en petits peptides : les kinines. Ce système peut aussi être activé par la libération de kallikréines lysosomales cellulaires lors de nécroses tissulaires. Les kinines sont les agents vasoactifs les plus puissants connus actuellement (15 fois plus puissants que l'histamine en équivalents molaires). Elles sont aussi responsables des sensations douloureuses par action directe sur les terminaisons nerveuses locales. Leur action, très brève, ne dure que 20 à 30 secondes car elles sont rapidement inactivées par des carboxypeptidases tissulaires et plasmatiques.

L'activation du complément par la voie alterne peut se faire par de nombreux facteurs dont les endotoxines bactériennes, de nombreux venins d'animaux et le système des kinines. Cette activation entraîne la libération de nombreux facteurs à effet pro-inflammatoire. Parmi ces facteurs, le C4a et le C2b ont des propriétés analogues aux

kinines, le C3a et le C5a sont des « anaphylatoxines » car ils provoquent la dégranulation des mastocytes et des basophiles, mimant les effets de l'anaphylaxie. Ils sont aussi vasodilatateurs et chimiotactiques pour les leucocytes, en particulier pour les granulocytes neutrophiles. Le C3b favorise la phagocytose grâce à l'opsonisation. Le C5b67 est chimiotactique pour les leucocytes¹²⁰.

Cette phase silencieuse se termine au bout d'une dizaine de minute. Les molécules libérées successivement au cours de cette phase ont des effets qui se succèdent et permettent le passage à la phase vasculo-exsudative. A la fin de la phase silencieuse, les effets des substances vasodilatatrices, chimiotactiques et autres molécules pro-inflammatoires se mettent en place. Ainsi, une vasodilatation capillaire locale prend le relais de la vasoconstriction, induite par l'histamine, les kinines, des fragments de complément et de divers médiateurs vasoactifs (figure 12).

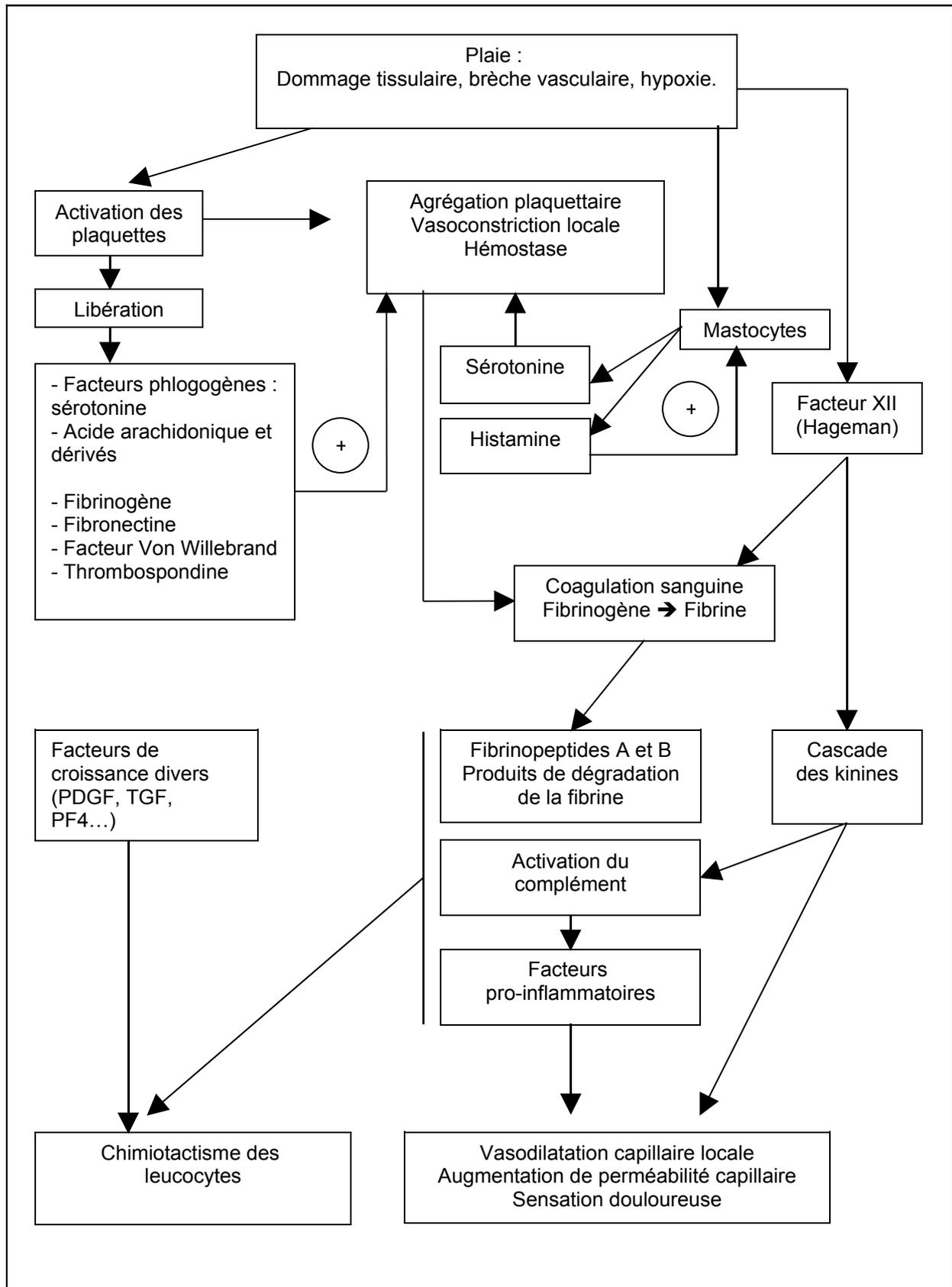


Figure 12 : La phase silencieuse de la cicatrisation.

...I.1.2. Phase inflammatoire vasculo-exsudative

Contrairement à la phase précédente, cette phase s'exprime cliniquement. Elle dure de 10 minutes à 2-3 jours après le traumatisme. En quelques heures, la plaie présente une tuméfaction, une infiltration œdémateuse et une rougeur liées à la congestion des vaisseaux et à l'obstruction des vaisseaux lymphatiques par la fibrine. La congestion active est associée à une augmentation de perméabilité capillaire. Il en résulte une exsudation au niveau de la plaie. Le 2nd phénomène prépondérant de cette phase est l'arrivée des différentes cellules leucocytaires^{117, 119, 120}. La douleur est liée à la pression, aux stimulations par des médiateurs et aux lésions nerveuses³⁷⁰.

Sur une période d'environ 24 heures, une phase d'amplification conduit à une exacerbation des premières manifestations de la réaction inflammatoire. L'exacerbation des phénomènes vasomoteurs est responsable de la stase sanguine et de l'exsudation plasmatique. Le recrutement et la diapédèse des leucocytes constituent l'un des facteurs décisifs de cette phase. Les 1^{ers} médiateurs déjà présents dans le foyer inflammatoire exercent les uns sur les autres un effet de synergie. L'afflux de phagocytes par chimiotactisme contribue à majorer l'intensité des phénomènes vasomoteurs. La production des médiateurs de la phase d'initiation augmente en s'activant les uns les autres. La kallibréine et le facteur XI de la coagulation sont activés par le facteur XII et se comportent eux-mêmes comme de puissants activateurs du facteur XII. De nouveaux médiateurs appelés lipides bioactifs sont produits par les cellules présentes dans le foyer inflammatoire : diverses cellules lésées, plaquettes, mastocytes puis phagocytes. L'activation de ces cellules est associée à une activation de la phospholipase A2 membranaire. Cette dernière est à l'origine de la synthèse de 3 groupes de médiateurs : les prostaglandines (Pg), les leucotriènes (LT) et le PAF pour Platelet Activating Factor. Leur synthèse est sous dépendance enzymatique (figure 13).

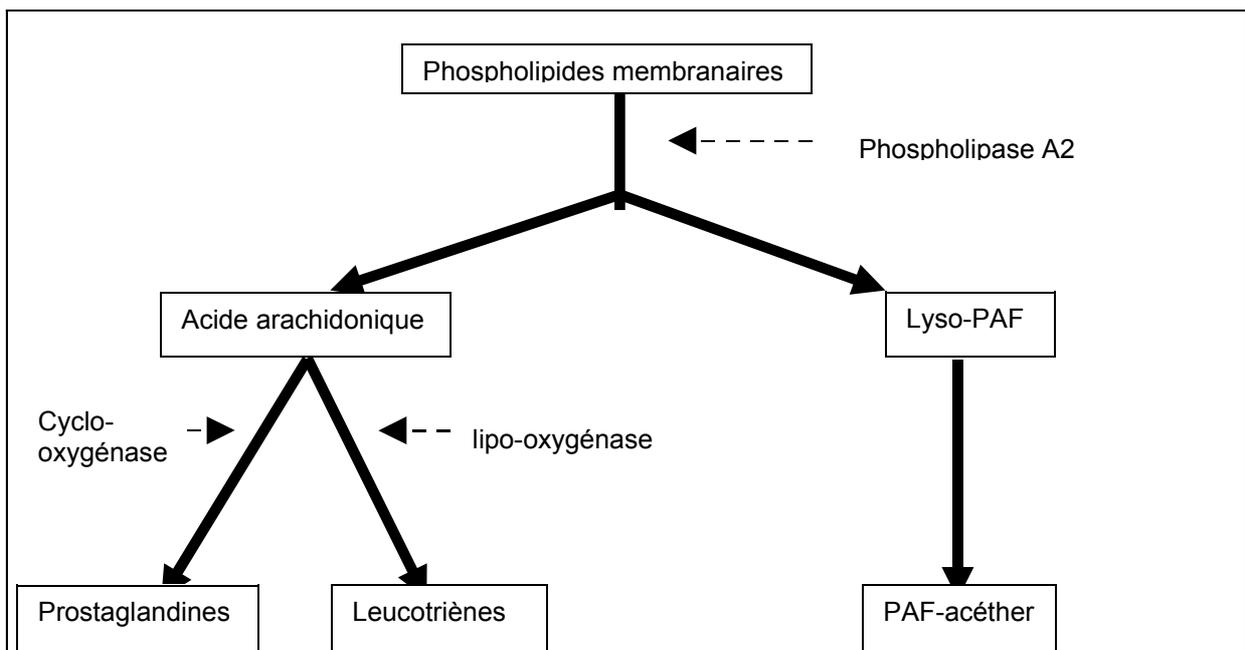


Figure 13 : L'activation de la phospholipase A2 et ses conséquences¹²⁰

Les prostaglandines forment une famille complexe de substances^{120, 446} dont les effets sont parfois antagonistes. Par exemple, le thromboxane A2 est un vasoconstricteur et un puissant agrégant plaquettaire très instable, la prostacycline ou Pgl2 également instable est un antiagrégant et un vasodilatateur. Les prostaglandines E1 et E2 augmentent la perméabilité capillaire et sont chimiotactiques pour les granulocytes neutrophiles et provoquent des sensations douloureuses²⁰⁰.

Les leucotriènes sont des dérivés oxydés linéaires très hétérogènes de l'acide arachidonique. On sait actuellement, au moins pour les mastocytes et les granulocytes neutrophiles, que les leucotriènes sont libérés en quantité beaucoup plus importante que les prostaglandines^{120, 230}. Ils exercent plusieurs actions. Les leucotriènes sont responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que de sensations douloureuses. Le leucotriène B4 (LTB4) est fortement chimiotactique pour les granulocytes neutrophiles et il active leur adhésion et leur dégranulation^{120, 446}.

Le Platelet Activating Factor (PAF) est un phospholipide. Il active la libération par les plaquettes de sérotonine, de prostaglandines et aussi de PAF qui recrute de nouvelles plaquettes. Il active également les phagocytes²⁰⁰.

La plupart des médiateurs libérés jusqu'à présent (histamine, sérotonine, kinines, leucotriènes, substance P et fibrinopeptides dérivés de la fibrine) modifient la volémie dans le lit capillaire en agissant sur la tonicité des fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins afférents et efférents^{160, 528}. Ils se lient spécifiquement à des récepteurs de surface membranaire des cellules endothéliales des veinules post-capillaires. Ils provoquent une contraction de ces cellules avec accroissement des espaces intercellulaires et une dépolymérisation de la substance fondamentale périvasculaire. Cette dernière aboutit à la destruction de la membrane basale. La vasodilatation locale, l'augmentation locale du volume sanguin et l'augmentation de la perméabilité vasculaire vont alors favoriser la sortie de constituants plasmatiques hors du secteur vasculaire¹⁶⁰. Le plasma et ses constituants macromoléculaires dont le fibrinogène de faible poids moléculaire, peuvent alors traverser la paroi vasculaire et former ainsi l'exsudat typique lors d'inflammation aiguë. Cet exsudat proche du plasma, contient des enzymes, des anticorps, des molécules du complément et de nombreux nutriments nécessaires à la suite du processus de cicatrisation²¹⁷.

Une fois stimulées par les nombreux médiateurs de l'inflammation, les cellules endothéliales augmentent l'expression de leurs récepteurs de surface pour les leucocytes, ce qui amplifie la margination des leucocytes et leur migration au niveau de la plaie^{160, 240, 253}. Les cellules endothéliales activées produisent et sécrètent des enzymes comme l'activateur du plasminogène, la plasmine ou des collagénases capables de désagréger les membranes basales et les structures environnantes, facilitant ainsi les mouvements cellulaires^{160, 183, 223}. De nombreuses molécules à propriétés chimiotactiques attirent les leucocytes sur le site de la plaie. Ensuite, grâce aux molécules d'adhésion, les premiers leucocytes viennent adhérer en 30 à 60 minutes à l'endothélium vasculaire notamment des veinules puis sortent des vaisseaux par diapédèse (figure 14)^{200, 217}.

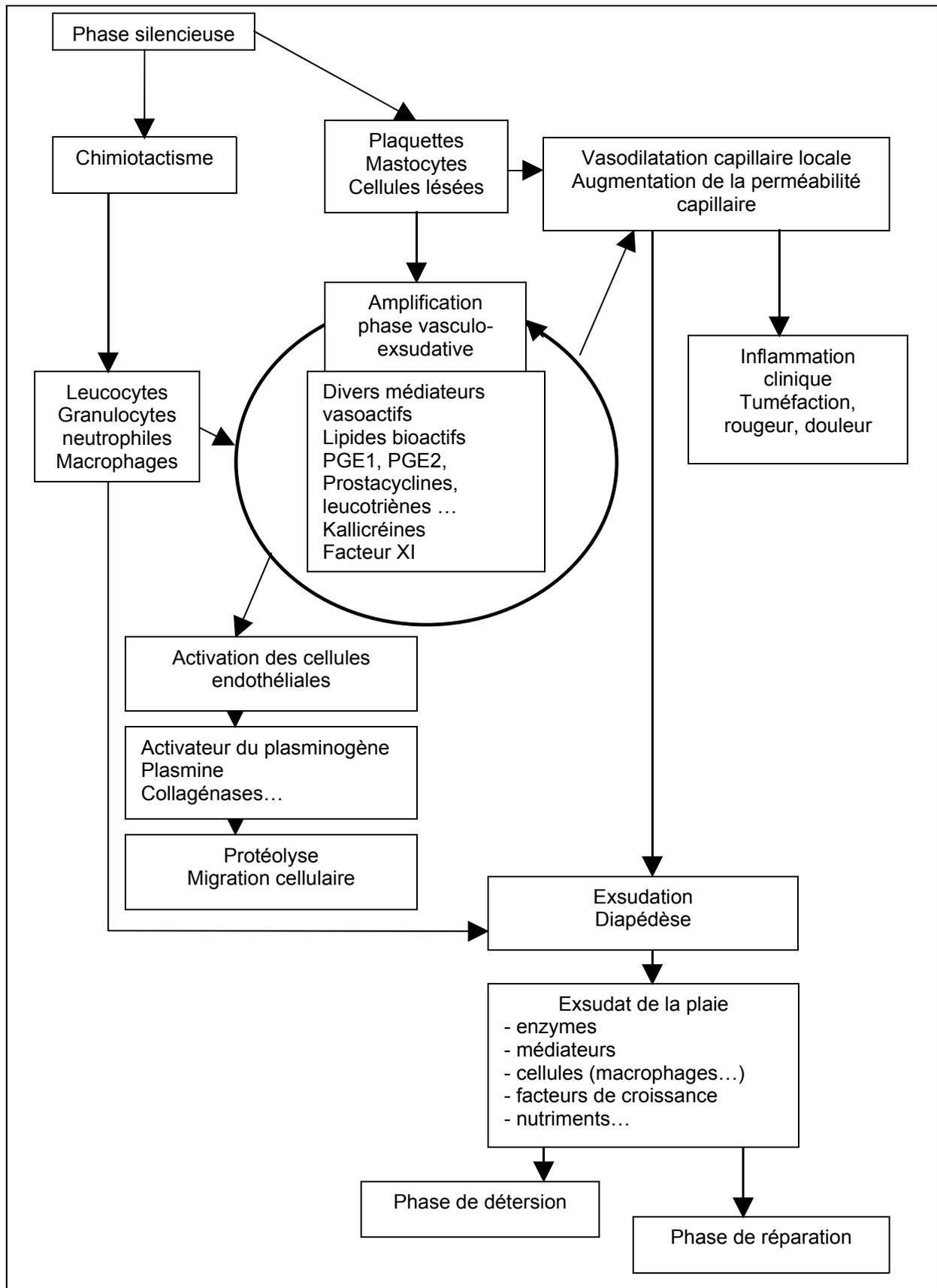


Figure 14 : Principales étapes de la phase vasculo-exsudative.

A la fin de cette phase vasculo-exsudative (figure 14), l'exsudation apporte des nutriments et des médiateurs au niveau de la plaie. Les médiateurs permettent le recrutement et l'afflux des leucocytes qui vont pouvoir pénétrer dans le site inflammatoire grâce aux modifications vasculaires. De nombreux médiateurs vont aussi activer les

leucocytes qui arrivent, comme par exemple, le PDGF et le TNF α qui vont induire la maturation des monocytes en macrophages. Toutes les conditions et tous les acteurs sont alors réunis pour que la phase de déterction puisse débuter.

...I.1.3. La phase de déterction cellulaire

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 variable²⁰⁰. 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. Lors d'infection, d'extension des foyers de nécrose ou de persistance de corps étrangers, cette phase peut se prolonger indéfiniment (figure 15). Cette phase est dominée par des phénomènes cataboliques de phagocytose et de lyse des bactéries, de la fibrine et du matériel nécrotique. La perte de substance occasionnée par la plaie peut augmenter au cours de cette phase.

	Durée	Chronologie	Evènements
Phase silencieuse	2 à 4 minutes	J0 Premières minutes	<ul style="list-style-type: none"> - lésion initiale - libération et activation de médiateurs vasoactifs
Phase vasculaire	Environ 24 heures	Le 1 ^{er} jour	<ul style="list-style-type: none"> - vasodilatation, stase - œdème - diapédèse des neutrophiles
Phase cellulaire de déterction	Environ 24 heures	J1 Le 2 ^{ème} jour J2	<ul style="list-style-type: none"> - activation des macrophages - diapédèse des monocytes - intervention éventuelle des lymphocytes - activation des fibroblastes
Evolutions possibles (exemples). Dépendent de l'étiologie de la plaie, de la réactivité du patient et des traitements réalisés.	Très variables	2 ^{ème} jour après quelques jours de quelques jours à quelques semaines de quelques semaines à quelques mois 	<ul style="list-style-type: none"> - résolution - abcédation - cicatrisation - chronicité (granulomes, infiltrats, ulcères, ...)

Figure 15 : Schéma général de la réponse inflammatoire : les différentes phases au plan lésionnel et quelques évolutions possibles¹¹⁷

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^{160, 420}. Les neutrophiles sont guidés jusqu'au site de l'inflammation grâce à un gradient de médiateurs chimiotactiques dont font partie la kallikréine, 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 , IL-1 et IL-8)^{160, 498}.

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 des intégrines de la membrane granulocytaire et des molécules d'adhésion endothéliales (sélectines) dont l'expression est accrue par divers médiateurs inflammatoires (C5a, LTB4, cytokines)^{120, 160, 240, 253, 498}.

Les plaies non contaminées, associées à une neutropénie induite expérimentalement chez des animaux, subissent des séquences de réparation cellulaire normales et cicatrisent à une vitesse normale¹⁶⁰. Cependant, en présence de contamination, les plaies chez des animaux neutropéniques développent une infection avec éventuellement une septicémie. Ces observations montrent que les neutrophiles ont avant tout un rôle dans la maîtrise de l'infection et dans la création d'un environnement optimal pour la cicatrisation. En l'absence de contamination bactérienne, les neutrophiles n'ont pas un rôle essentiel dans la cicatrisation¹⁶⁰. 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^{160, 217}.

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 traumatisme³⁶³. 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 mononucléés 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^{160, 420}. 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 TGFβ (Transforming Growth Factor β) libéré précocement par les plaquettes sanguines. Le TGFβ est l'un des agents chimiotactiques les plus puissants vis-à-vis des monocytes^{120, 200, 275, 394, 517}.

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 lymphocytes¹²⁰.

Le macrophage remplit de nombreux autres rôles. En plus de phagocyter, libérer des enzymes et des radicaux oxydants, il libère de nombreux médiateurs : des lipides bioactifs dérivés de l'acide arachidonique, des cytokines encore appelées monokines et des facteurs de croissance.

Même si les kératinocytes de l'épiderme peuvent la synthétiser, l'IL-1 est particulièrement spécifique des macrophages. Elle illustre bien les rôles multiples du macrophage et certains auteurs la qualifient même d'hormone de l'inflammation¹²⁵. Elle augmente l'expression des molécules d'adhésion de l'endothélium vasculaire favorisant ainsi la diapédèse de nouveaux leucocytes. Contrairement aux autres médiateurs, elle peut agir à grande distance^{125, 293}. Elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, mais elle induit dans les capillaires cérébraux une production de prostaglandines : PgE1 et PgE2 qui agissent sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus et seraient à l'origine d'une hyperthermie modérée en l'absence d'infection^{160, 358}. Cette hyperthermie est aussi liée à la libération par les tissus lésés de pyrèthines endogènes. Elle se limite à environ 39°C pendant 12 à 24 heures.

L'IL-1 agit aussi sur la moelle osseuse, c'est un facteur de croissance hématopoïétique par l'intermédiaire du CSF (Colony Stimulating Factor) qui entraîne une hyperleucocytose. Elle augmente également la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation nécessaires à la stabilisation de la réaction inflammatoire. Enfin, au niveau du foyer inflammatoire, l'IL-1 stimule la prolifération des fibroblastes, préparant ainsi les phénomènes de réparation conjonctive. Tous ces effets n'ont pas lieu en même temps, ils se succèdent selon le temps de réaction des cellules cibles. Lorsque les mécanismes de défense locaux sont dépassés, le macrophage peut activer d'autres mécanismes qui viennent amplifier davantage la réponse inflammatoire à l'échelle locale et systémique (fièvre, hyperleucocytose, synthèse hépatique des protéines de l'inflammation).

Ainsi, les macrophages agissent avec les neutrophiles au cours de la détersion de la plaie afin d'obtenir une plaie saine et un environnement optimal favorable à la phase suivante : la phase proliférative. Outre leur rôle dans la détersion de la plaie, les macrophages mettent en place des éléments initiateurs de la phase proliférative. Ils sont donc complètement impliqués à la fois dans les phénomènes cataboliques et anaboliques de

la cicatrisation (figure 16). Des études ont montré qu'une diminution importante de la population macrophagique par rapport à une plaie normale se traduisait par un retard dans la mise en place du tissu de granulation^{160, 274}. Par ailleurs, les corticostéroïdes administrés au moment du traumatisme interfèrent avec la migration des macrophages dans la plaie et conduisent à un retard de la cicatrisation. Ces effets négatifs des corticoïdes sont nettement diminués si leur administration est reportée après l'apparition des macrophages dans la plaie (après 2 jours).

Les macrophages produisent de nombreux médiateurs essentiels au recrutement et à la régulation des éléments cellulaires intervenant dans le processus de réparation^{160, 275, 387}. Les facteurs de croissance produits par les macrophages sont aussi appelés MDGF pour Macrophage Derived Growth Factor⁴¹¹. Parmi ces médiateurs identifiés, se trouvent le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le FGF (Fibroblast Growth Factor), le TGFβ (Transforming Growth Factor β), l'IL-1 (interleukine 1), l'IL-6 et les métabolites de l'acide arachidonique aussi appelés lipides bioactifs. La production et la libération de ces médiateurs nécessitent au préalable une activation des macrophages. Des macrophages non stimulés sont incapables d'induire par exemple l'activité fibroblastique ou la néo-angiogénèse. Des études expérimentales ont montré que des macrophages inactifs provenant de sites non lésés et injectés dans des zones lésées n'entraînaient pas d'induction d'activité fibroblastique. A l'inverse, l'injection de macrophages activés provenant d'un site inflammatoire, induisait la migration et la multiplication des fibroblastes, la néo-angiogénèse ainsi que la synthèse de collagène^{160, 387}.

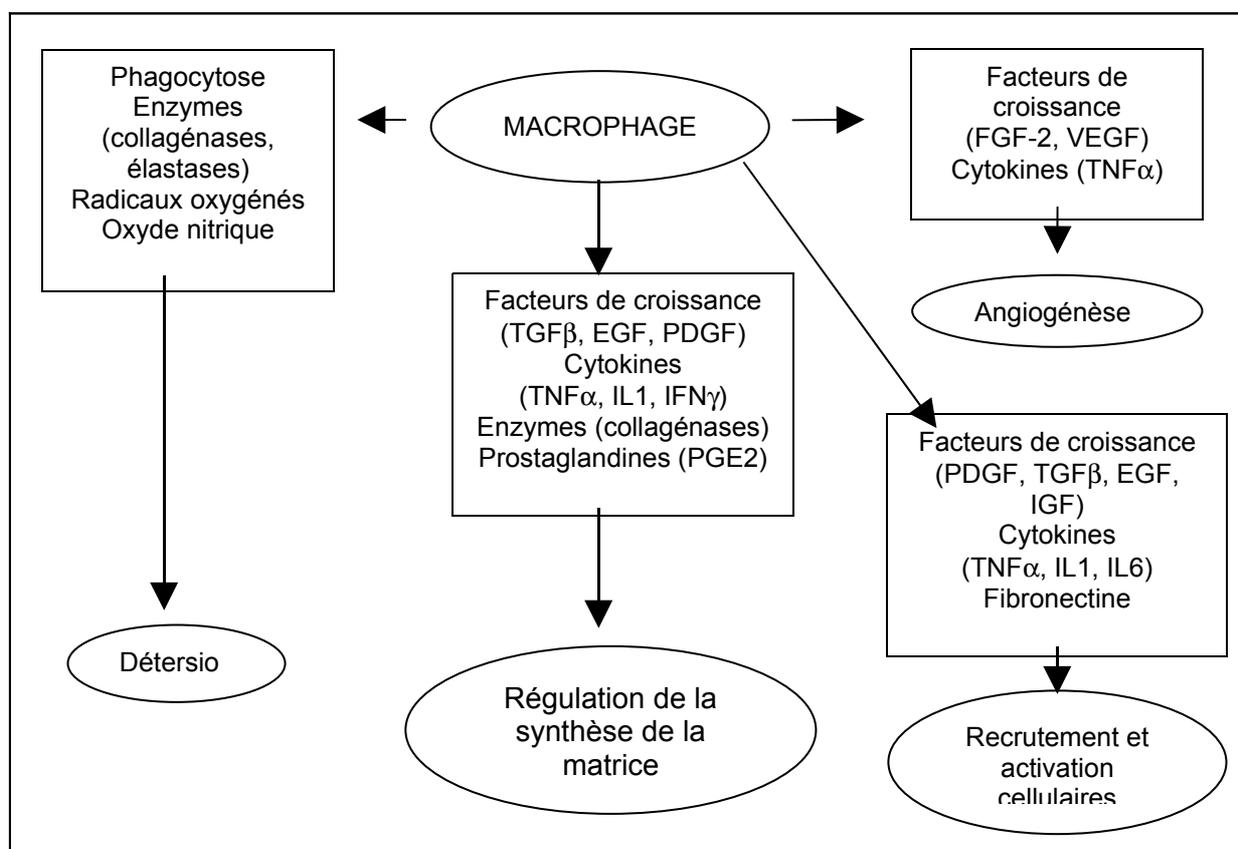


Figure 16 : Le rôle central du macrophage dans la cicatrisation⁵³³

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 cicatrisation¹⁶⁰. Le rôle des lymphocytes dans la réparation des tissus n'a été étudié que récemment (une quinzaine d'années). 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*³⁴. Les interférons (IFN γ), sécrétés par les macrophages, les granulocytes et les lymphocytes, inhibent aussi la synthèse de collagène²¹⁵.

Il existe des sous-populations de lymphocytes qui agissent différemment sur la cicatrisation. Une étude expérimentale utilisant des anticorps contre tous les lymphocytes T a montré un retard et une altération de la cicatrisation liés à une diminution de la synthèse de collagène et à une diminution de la résistance mécanique¹⁴⁶. En revanche, l'utilisation d'anticorps spécifiques des lymphocytes T helpers n'a eu aucun effet sur la cicatrisation alors que l'utilisation d'anticorps anti-lymphocytes T suppresseurs et cytotoxiques a conduit à une amélioration de la cicatrisation (résistance mécanique, durée de cicatrisation). Ces résultats suggèrent un effet néfaste de cette sous-population^{35, 146}. Ces études ont suggéré l'existence d'une sous-population autre que les lymphocytes T helpers ou suppresseurs et cytotoxiques, qui aurait un rôle actif dans la cicatrisation. Son absence au niveau de la plaie aurait un effet néfaste sur la cicatrisation.

Ainsi, les lymphocytes T participent à la cicatrisation, probablement par l'action de médiateurs solubles qui, selon les études *in vitro*, activeraient la migration, la multiplication et les synthèses des fibroblastes. Cependant, toutes les sous-populations n'ont pas le même rôle puisque les lymphocytes T suppresseurs auraient un effet néfaste sur la cicatrisation. Les rôles des lymphocytes au cours de la cicatrisation restent néanmoins mal connus. Ils seraient surtout importants lors d'agressions bactériennes ou autres stimulations immunologiques³⁹⁷.

La phase de détersion est d'abord une phase catabolique. Grâce aux neutrophiles, aux macrophages et aux lymphocytes, tous les débris néfastes à la phase de réparation sont éliminés, les bactéries qui pourraient provoquer une infection sont tuées. Cette phase ne se termine que lorsque la plaie est saine. La persistance des macrophages signe la présence de matériel étranger que les granulocytes n'ont pu éliminer. Si l'agent persiste, les monocytes continuent d'affluer et l'inflammation devient chronique. La détersion et l'inflammation doivent s'arrêter lorsque tous les débris et micro-organismes pouvant gêner les phases suivantes de réparation ont bien été éliminés. Sans stabilisation de la réaction inflammatoire, les protéases s'attaqueraient aussi aux tissus sains et la réaction inflammatoire, excessive, deviendrait délétère. La régulation et l'arrêt de la réaction inflammatoire surviennent grâce à la neutralisation des médiateurs de l'inflammation¹²⁰.

Le macrophage, par le biais de l'IL-1, accroît la synthèse hépatique des « protéines de l'inflammation ». Ces protéines, α et β globulines, représentent des marqueurs biologiques de l'inflammation ; le rapport de ces globulines sur l'albumine augmente lors d'inflammation. Ces protéines comprennent l' α 1-antitrypsine, l' α 2-macroglobuline ou encore la protéine C

réactive qui inhibent efficacement les systèmes enzymatiques responsables de l'activation de nombreux médiateurs inflammatoires¹²⁰.

La formation de fibrine est contrôlée par la fibrinolyse et l'action de l'antithrombine III ou de la protéine C élaborée par le foie. La fibrinolyse est elle-même contrôlée par l'action de l' α 2-antiplasmine et de l' α 2-macroglobuline¹²⁰. La céruléo-plasmine a une action anti-oxydante qui s'oppose aux effets des radicaux oxygénés libérés par les phagocytes activés¹²⁰.

L' α 1-glycoprotéine acide participe à la désactivation des phagocytes. Le macrophage élabore à l'état normal et plus encore sous l'influence des glucocorticoïdes une molécule, la lipomoduline ou macrocortine, qui inhibe la phospholipase A2 et inhibe donc la formation des prostaglandines et des leucotriènes¹²⁰. Après avoir amplifié la réaction inflammatoire, le macrophage participe à sa stabilisation. Les macrophages jouent donc un rôle clé dans la transition entre la phase inflammatoire et la phase fibroblastique. A l'échelle de l'organisme, notons l'effet du cortisol libéré par le cortex surrénalien qui, à des doses physiologiques, stimule la synthèse de lipomoduline par les macrophages¹²⁰. Il a aussi un effet immunosuppresseur en inhibant la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires¹²⁰.

A la fin de la phase de détersion (figure 17), 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.

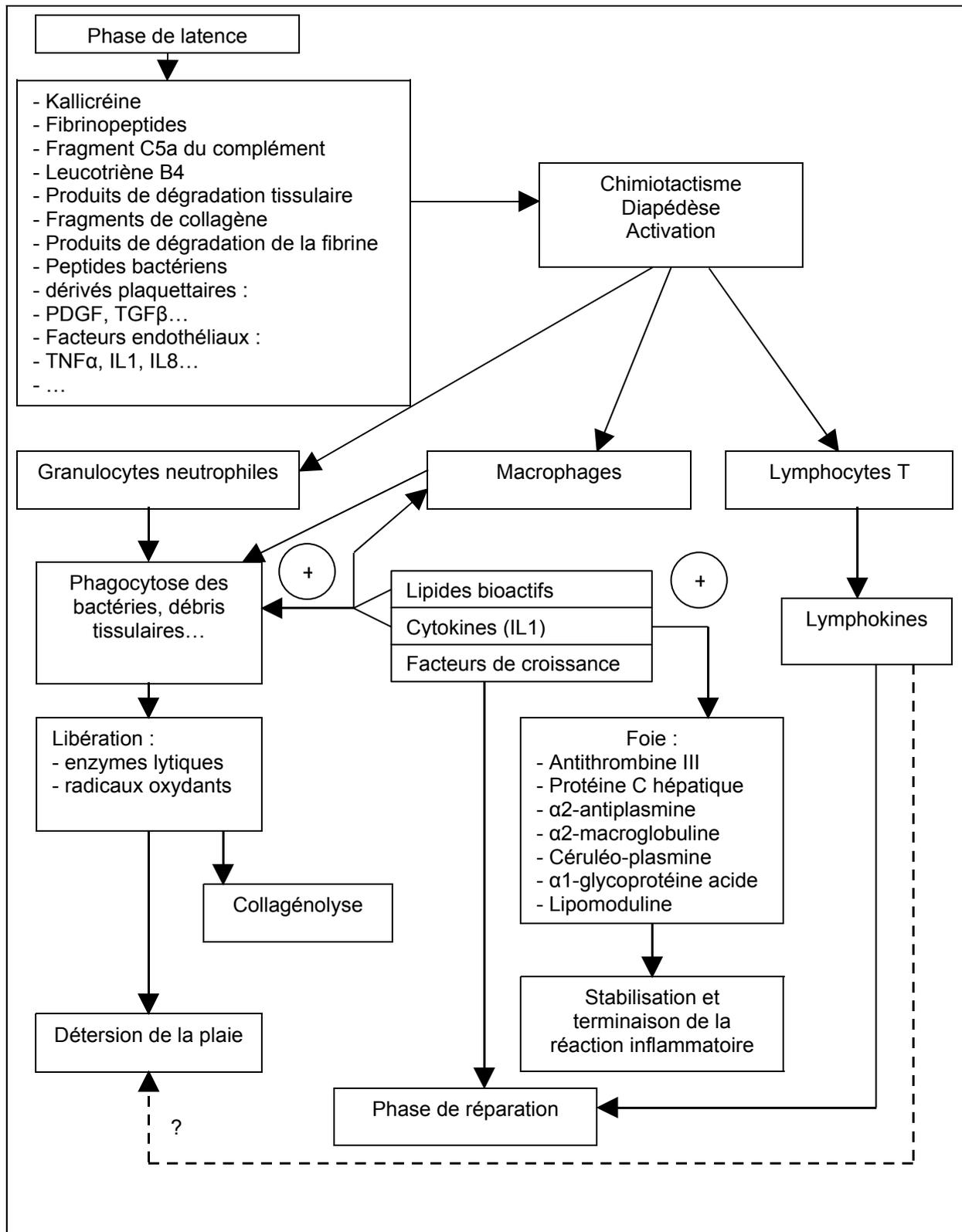


Figure 17 : La phase de détersion cellulaire.

..I.2. Le processus de réparation

Ce processus regroupe deux grands phénomènes anaboliques : la formation du tissu de granulation et l'épidermisation qui recouvre ce tissu de granulation. En raison de la forte importance des proliférations cellulaires, cette phase est également baptisée phase proliférative.

...I.2.1. La formation du tissu de granulation

Cette phase se compose de la migration et de la multiplication des fibroblastes, de la synthèse fibroblastique et de la néo-angiogénèse. Elle débute dans les zones de la plaie correctement préparées lors de la phase de détersion. Ainsi, sur une même plaie, le tissu de granulation peut progresser alors que d'autres zones sont encore en phase de détersion. Les fibroblastes, le nouveau tissu conjonctif et la néo-vascularisation forment le tissu de granulation. La fibrogénèse et la néo-angiogénèse sont dépendantes l'une de l'autre et progressent donc simultanément. Elles comprennent les phénomènes de migration, prolifération des cellules endothéliales et fibroblastiques ainsi que la synthèse de la nouvelle substance fondamentale et de la nouvelle matrice par les fibroblastes.

a Migration et prolifération fibroblastiques

La migration des fibroblastes se décompose en plusieurs étapes : recrutement, chimiotactisme, adhésion cellulaire puis détachement et nouvelle adhésion au substrat.

Les fibroblastes en migration apparaissent aux marges de la plaie dans les 24 à 48 heures suivant la constitution de la plaie. Ils sont recrutés à partir des cellules mésenchymateuses non différenciées du tissu conjonctif périphérique à la plaie. Ces cellules au repos et ces fibrocytes sont primitivement associés à l'adventice des petits vaisseaux sanguins^{160, 217, 421, 476}. Leur recrutement dépend du chimiotactisme exercé par les médiateurs tels que le FGF^{81, 160, 164}, le PDGF, les dérivés du C5a, le LTB₄, le TGFβ et l'IL1^{160, 253}, issus principalement des plaquettes, des macrophages et de certains lymphocytes. D'autre part, les substances les plus précoces (PDGF, dérivés du C5a) agissent aussi sur les fibroblastes en augmentant l'expression de leurs récepteurs membranaires aux différents facteurs de croissance⁴⁴³.

Parmi les molécules attirant les fibroblastes, certains auteurs distinguent les molécules issues du substrat, responsables du phénomène d'«*haptotactisme*» (« contact guidance »). C'est un mouvement cellulaire orienté par des molécules d'adhésion immobilisées sur un support^{160, 298, 436}. Les extensions cytoplasmiques du fibroblaste s'étendent d'abord au hasard puis tendent à se stabiliser dans la direction du gradient de ces molécules au niveau du substrat. De nombreux constituants de la matrice extracellulaire sont apparemment capables d'induire cette migration par interaction avec les récepteurs membranaires des fibroblastes. Lors de la constitution de la plaie, la rupture des différents tissus cutanés libère rapidement ces substances. Il s'agit des collagènes de type I, II et III, des peptides contenant de l'hydroxyproline, des héparans sulfates, de l'acide hyaluronique, des laminines et de la fibronectine^{160, 298}.

La fibrine et le collagène recouverts de fibronectine sont particulièrement importants dans l'orientation de la migration des fibroblastes : le réseau de fibrine sert de trame à la migration des fibroblastes²¹⁷.

Les fibronectines apparaissent initialement au niveau de la plaie au cours de l'hémostase. Elles sont sécrétées par les macrophages, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules épithéliales. Les fibronectines sont des glycoprotéines qui existent sous forme soluble dans le plasma ou insoluble dans la matrice du tissu conjonctif. Elles jouent un rôle crucial dans la cicatrisation par leur aptitude à stimuler la migration et l'attachement cellulaire

par interaction avec la matrice conjonctive sous-jacente^{160, 436, 540}. La fibronectine est en effet une large molécule présentant de multiples sites de fixation qui lui permettent de se lier à des composants des parois bactériennes, aux collagènes, à l'actine, à la thrombospondine, à l'héparan sulfate, à l'acide hyaluronique, à la fibrine, à des récepteurs de surface cellulaires ainsi qu'aux autres molécules de fibronectine^{160, 300}.

Elle favorise ainsi les interactions entre les cellules et les composants matriciels au cours de la cicatrisation. Les récepteurs cellulaires de surface qui se lient à la fibronectine sont étroitement associés au cytosquelette intracellulaire par un complexe appelé fibronexus et interviennent dans le déplacement des cellules en migration^{90, 91, 160, 436}.

Alors que les interactions entre l'héparan sulfate et la fibronectine tendent à stabiliser l'adhésion des cellules à la matrice, la chondroïtine sulfate déstabilise cette adhésion. Ce phénomène serait important pour permettre la migration cellulaire. Les fibroblastes en migration produisent des chondroïtines sulfates qui se lient aux fibronectines de la matrice mais pas au cytosquelette cellulaire, empêchant ainsi la formation d'adhésions stables entre les héparans sulfates et les fibronectines. Les cellules peuvent alors se déplacer^{160, 542}.

L'acide hyaluronique est présent en grande quantité dans les zones de migration cellulaire. Il est produit par les cellules en prolifération. Ses propriétés hydrophiles lui permettent de maintenir un milieu hydraté ainsi que de réduire la résistance de la matrice à la migration cellulaire. L'acide hyaluronique maintient également les cellules dans un état phénotypique relativement dédifférencié qui autorise la migration cellulaire. Les mécanismes d'action de l'acide hyaluronique restent actuellement mal connus¹⁶⁰.

En quantité physiologique, la fibrine constitue un support à la réparation fibroblastique. Mais une trop grande quantité de fibrine peut inhiber les fibroblastes et la migration épithéliale par insuffisance d'activité fibrinolytique. Au fur et à mesure que les fibroblastes avancent, la fibrine doit être lysée pour être remplacée par du collagène. Ce sont les cellules endothéliales des néocapillaires qui assurent la fibrinolyse^{217, 370}. Les cellules endothéliales activées produisent et sécrètent des enzymes comme l'activateur du plasminogène, la plasmine ou des collagénases capables de désagréger les membranes basales, le réseau de fibrine et les structures environnantes. Les caillots qui gênent la migration des fibroblastes sont ainsi lysés pour être remplacés par le tissu de granulation^{160, 183, 223, 476}.

Comme il a été mentionné un peu plus haut, la capacité des cellules à migrer et à coloniser la matrice extracellulaire dépend de leur activité protéolytique.

La matrice extracellulaire est constituée de collagène, d'élastine, de fibronectine et d'autres protéines. Les enzymes qui permettent la dégradation de la matrice sont plus ou moins spécifiques, ce sont les collagénases, hyaluronidases, élastases et plasmine. L'activation des collagénases et autres protéases nécessite la production préalable de plasmine et de ses activateurs. La colonisation du réseau de fibrine par les cellules conjonctives dépend donc de la production de plasmine. L'activation du plasminogène est l'élément central du phénomène de « protéolyse limitée » qui permet aux cellules de se déplacer.

Les principales enzymes à dégrader le collagène sont les collagénases. La majorité de ces enzymes sont des métallo-protéases (MMPs ou matrix metalloproteinases) qui possèdent un ion métallique dans leur centre actif. Elles sont produites en même temps que leurs inhibiteurs spécifiques : les TIMP, Tissue Inhibitor of Metallo-Proteases. Ces inhibiteurs forment des complexes stables avec les métallo-protéases et les inactivent. Les

collagénases sont produites sous la forme de pro-collagénases activées par la plasmine en collagénases. La protéolyse limitée met en jeu un équilibre entre activation, production et inhibition locale des métallo-protéases. Ainsi, la production locale d'activateurs du plasminogène entraîne l'activation de la protéolyse limitée. Les enzymes non liées à leur substrat sont rapidement inactives car instables en solution ou inactivées par les TIMP solubles. La cellule en migration est capable de concentrer en des zones particulières de sa membrane, des récepteurs membranaires qui vont stabiliser les protéases et activer localement la protéolyse limitée.

Cette protéolyse limitée est activée par plusieurs facteurs de croissance dont le PDGF, le FGF et l'EGF. Le FGF est un puissant inducteur de la production d'activateur tissulaire du plasminogène par les cellules endothéliales. En revanche, le TGF β s'oppose à l'activité protéolytique et à la dégradation complète de la matrice extracellulaire en augmentant la production de TIMP et en diminuant la production des métallo-protéases (figure 18)²⁵⁶. Le TGF β est un régulateur important de la multiplication et de la migration cellulaire : il signale l'arrêt des migrations et stabilise les colonies cellulaires⁴³⁶.

La migration des cellules fait intervenir un détachement des cellules assuré par la protéolyse limitée et un attachement des cellules à leur nouveau substrat. Ce dernier fait intervenir divers systèmes d'adhésion. Le système d'adhésion le plus important au cours de la migration cellulaire est le système des SAM (Substrate Adhesion Molecules) ou intégrines qui vont permettre l'attachement des cellules au collagène, à la fibronectine et à la laminine. Le TGF β induit l'expression de ces intégrines de façon coordonnée avec la production des molécules d'adhésion de la matrice extracellulaire. Le TGF β stabilise ainsi les cellules et signale la fin de la migration. Il contribue donc à la reconstitution de la zone basale des épithéliums et des endothéliums. Finalement, le TGF β assure la stabilisation topographique cellulaire, rétablit la polarité fonctionnelle des cellules en activant la production des molécules d'adhésion et des récepteurs d'adhésion ainsi qu'en permettant aux cellules de reconstituer des jonctions intracellulaires (desmosomes, « gap-junction ») qui avaient disparu au début de la cicatrisation^{207, 436}.

La migration des fibroblastes dépend également de facteurs environnementaux comme la pression partielle en oxygène. Le gradient de pression partielle en oxygène induit un stimulus nécessaire à la migration des fibroblastes¹⁶⁰. En effet, au centre de la plaie, il y a peu de capillaires et la pression partielle en oxygène est donc la plus faible alors qu'à la périphérie, les capillaires sont plus nombreux et la pression partielle en oxygène y est donc plus élevée. La migration des fibroblastes se fait alors des zones les mieux oxygénées vers les zones les plus pauvres en oxygène.

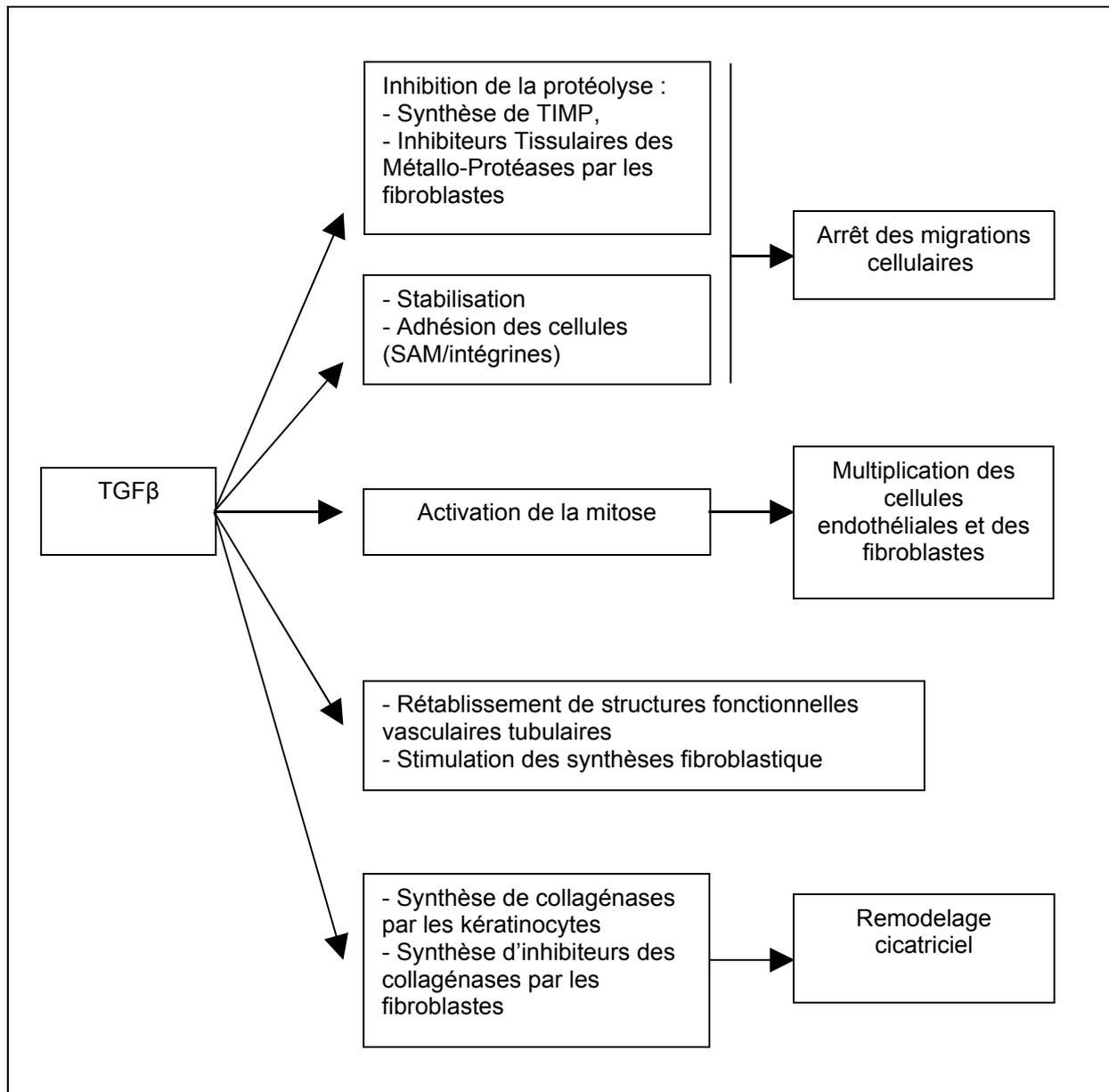


Figure 18 : Principaux rôles présumés du TGFβ.

Après avoir migré au niveau de la plaie, les fibroblastes se multiplient et commencent leurs synthèses afin de combler la perte de substance. Le composant sérique spécifique nécessaire à la multiplication des fibroblastes *in vitro* a été isolé. Il s'agit du PDGF ou Platelet Derived Growth Factor sécrété par les plaquettes¹⁶⁰. Le PDGF, à la fois chemo-attracteur et mitogénique pour les fibroblastes^{124, 160, 504}, est le plus puissant activateur de la mitose des fibroblastes. Il n'est mitogène que pour les cellules mésenchymateuses. Il agit en se fixant sur des récepteurs membranaires de surface des fibroblastes^{124, 160}. Après la phase de déterision, des facteurs « PDGF-like » sont sécrétés par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. Avec le PDGF d'origine plaquettaire, ils induisent le recrutement, la migration et la prolifération des fibroblastes dans la plaie. Le PDGF n'est pas la seule molécule capable d'agir sur la prolifération des fibroblastes. L'IL-1 produite principalement par les macrophages et les kératinocytes de l'épiderme lésé, stimule également la prolifération des fibroblastes^{120, 125, 160, 273, 387}. Les autres facteurs de croissance mitogéniques des fibroblastes sont le TGFβ²⁵³, l'EGF (Epidermal growth factor), le TGFα et le FGF (Fibroblast growth factor)^{25, 31, 160, 164, 338, 397, 460}.

Le TGF β est stocké dans des granules plaquettaires, il est libéré lorsque les plaquettes sont activées par la thrombine. Les lymphocytes activés libèrent également du TGF β au niveau de la plaie²³¹. Ses effets sont amplifiés en présence d'EGF et de PDGF^{160, 264}.

Le TGF α est un autre facteur de croissance apparenté à l'EGF. Il se lie aux mêmes récepteurs que l'EGF et produit des effets similaires. Les récepteurs à l'EGF ont été décrits sur presque tous les types cellulaires mais ils sont le plus abondants sur les cellules épithéliales, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Après s'être fixé sur la cellule cible, l'EGF induit une dédifférenciation phénotypique permettant à la cellule de rentrer dans une phase de mitose^{31, 160}.

Les molécules de la famille du FGF ont une activité augmentée lorsqu'elles sont liées à l'héparine. Cependant, l'héparine n'est pas majoritaire au niveau de la plaie⁵⁰². L'héparan sulfate et surtout le dermatan sulfate (ou chondroïtine sulfate B) sont les glycosaminoglycanes majoritairement présents au niveau de la plaie. Le dermatan sulfate est libéré à de fortes concentrations au cours de la cicatrisation et augmente l'activité du FGF³⁷⁷. Les glycosaminoglycanes et principalement le dermatan sulfate agissent comme des cofacteurs qui stabilisent les interactions entre le FGF et les récepteurs des cellules cibles.

b La néo-angiogénèse

Pour être optimales, l'activité des fibroblastes et la production de collagène nécessitent un apport adéquat d'oxygène, vitamines (ascorbate), glucose, acides aminés et autres facteurs. Ces substrats sont apportés par les néo-capillaires. La néo-angiogénèse progresse donc simultanément avec les fibroblastes. La séquence des migrations cellulaires est bien décrite : les macrophages précèdent les fibroblastes qui sont eux-mêmes suivis par les bourgeons vasculaires (endothéliums vasculaires) formés à partir des vaisseaux périphériques à la plaie^{160, 370}. Le macrophage est capable de survivre dans un environnement peu perfusé tout en phagocytant des bactéries, digérant des macromolécules et sécrétant des produits de digestion qui activent les fibroblastes. Il libère du lactate qui stimule la production de collagène et libère des médiateurs dont l'IL-1 et le TNF α qui activent l'angiogénèse et l'activité fibroblastique³⁷⁰. Le macrophage est un élément clé dans l'induction de la néo-angiogénèse. L'introduction expérimentale de macrophages dans la plaie avant le moment de leur apparition normale induit une néo-vascularisation plus précoce^{160, 494}. Une réduction de la pression partielle en oxygène au niveau de la plaie active la libération des facteurs activateurs de l'angiogénèse par les macrophages^{160, 411}.

Comme les fibroblastes, les cellules endothéliales des vaisseaux adjacents à la plaie doivent subir une stimulation, une migration et une prolifération pour pouvoir former de nouveaux vaisseaux¹⁶⁰ (figure 19).

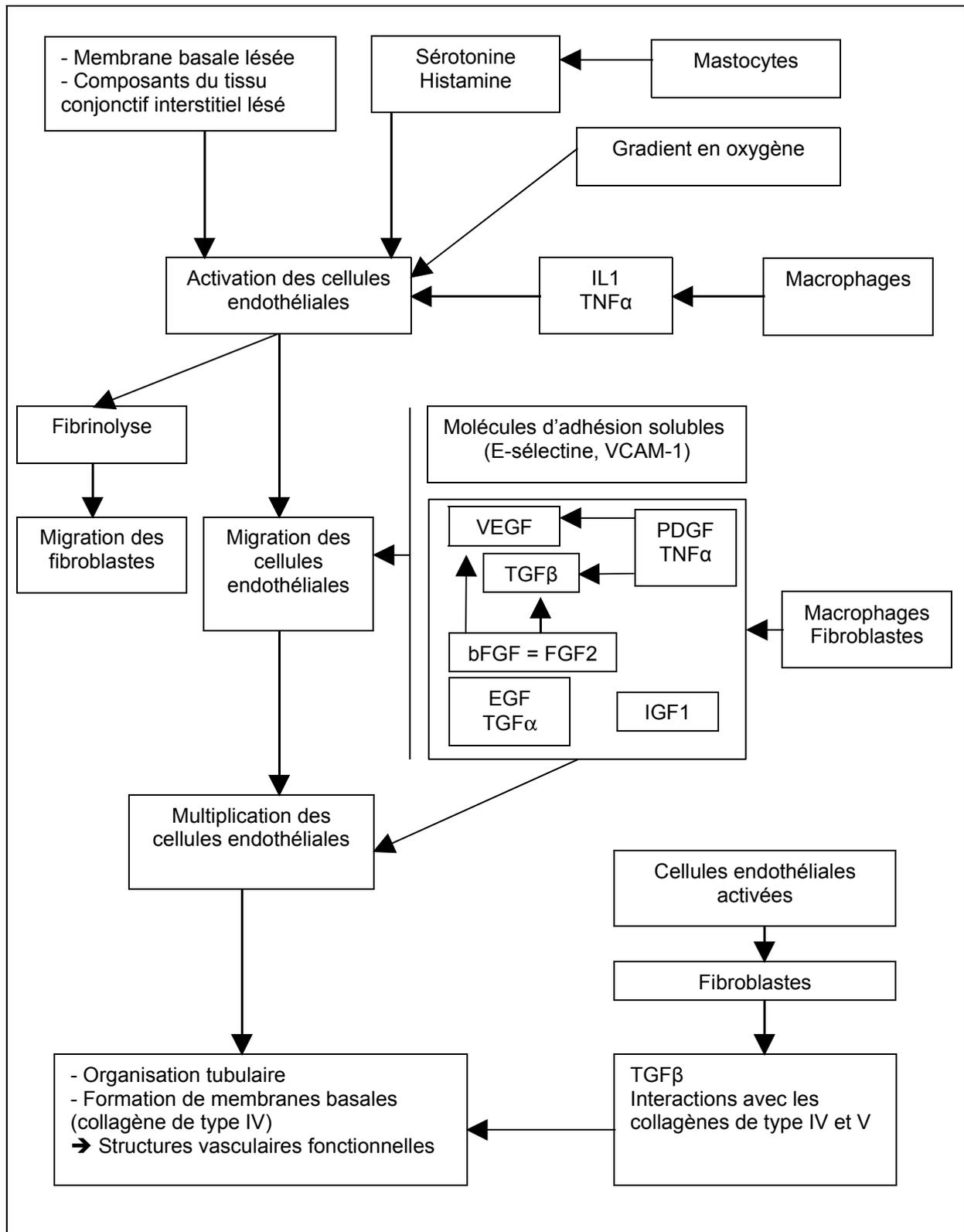


Figure 19 : Etapes cellulaires de la néo-angiogénèse.

L'action des cellules endothéliales a déjà débuté au cours de la phase inflammatoire. Elles sont d'abord stimulées par la sérotonine et l'histamine sécrétées par les mastocytes. Ces composés se lient spécifiquement à des récepteurs de surface membranaire des cellules endothéliales des veinules post-capillaires ; ils entraînent l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la fuite de fluides plasmatiques caractéristiques de la phase d'inflammation. Les cellules endothéliales alors activées produisent et sécrètent des enzymes comme l'activateur

du plasminogène, la plasmine ou des collagénases capables de désagréger les membranes basales et les structures environnantes^{160, 183, 223}. Cette activité enzymatique est non seulement nécessaire à la migration des fibroblastes mais aussi aux cellules endothéliales. La migration et la prolifération des cellules endothéliales nécessitent une autre stimulation. En présence d'une membrane basale intacte, les cellules endothéliales sont métaboliquement actives, mais ne se multiplient pas et ne migrent pas. En l'absence de membrane basale ou en présence de composants du tissu conjonctif interstitiel, elles entrent en mitose et commencent leur migration^{160, 290, 291}. Les facteurs chimiotactiques produits par les leucocytes, notamment l'IL-1 des macrophages et les composants de la matrice sont responsables de l'activation de cette migration¹⁶⁰. Le gradient en oxygène au niveau de la plaie participe également à la stimulation de la néo-angiogénèse²¹⁷. En effet, l'élimination de ce gradient en oxygène inhibe la néo-angiogénèse^{160, 239, 411}.

Les cellules endothéliales les plus proches des bords de la plaie ne sont pas en phase de mitose active car la migration précède la multiplication d'environ 24 heures. Les cellules en phase de prolifération se trouvent donc en retrait, juste derrière le front de migration des cellules endothéliales¹⁶⁰. Les stimuli induisant la prolifération sont vraisemblablement les mêmes que ceux qui induisent la migration, incluant les facteurs mitogéniques et les composants de la matrice. Le PDGF et le TNF α potentialisent la production de VEGF (Vascular endothelial growth factor)²⁵³. Le VEGF est un médiateur clé dans la néo-angiogénèse et la formation du tissu de granulation. Précocement, il augmente la perméabilité vasculaire puis agit comme puissant facteur angiogénique. Il est aussi associé à l'angiogénèse lors de phénomènes pathologiques tumoraux²⁰¹. Le VEGF serait particulièrement important lors de plaies ischémiques : son expression est particulièrement augmentée et l'administration de VEGF améliore alors la formation du tissu de granulation¹⁰². La thrombine déclenche aussi la prolifération des cellules endothéliales¹⁶⁰.

Les autres facteurs de croissance responsables de la stimulation de la néo-angiogénèse sont le FGF (et plus particulièrement le bFGF ou basic fibroblast growth factor encore appelé FGF-2), l'EGF (Epidermal growth factor), le TGF α et le TGF β ^{31, 74, 77, 78, 81, 102, 160, 164, 188, 201, 202, 353, 377, 378, 379, 502}. Ils sont produits par les macrophages, les fibroblastes et également les kératinocytes^{160, 188}.

Le FGF est ainsi nommé en raison de ses propriétés mitogéniques sur les fibroblastes mais aussi sur les cellules endothéliales. Il peut se lier fortement à l'héparine, à l'héparan sulfate et au dermatan sulfate, ce qui augmente son effet sur l'activation de la néo-angiogénèse^{377, 502}. Dans la famille des FGF, le FGF-2 ou bFGF est le facteur dont l'activité angiogénique puissante a été la première directement évaluée *in vivo*⁷⁴. Le bFGF agirait comme un promoteur et un initiateur de la prolifération des fibroblastes et de la sécrétion d'autres facteurs de croissance comme le VEGF ou le TGF β . Il augmenterait ainsi indirectement la néo-vascularisation et la réorganisation des fibres³⁵³. Il module aussi la synthèse de fibronectine et de collagène par les cellules endothéliales vasculaires^{81, 160, 164}.

L'EGF et le TGF α se fixent sur les cellules épithéliales, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses et induisent une dédifférenciation phénotypique permettant à la cellule de rentrer dans une phase de mitose. Son action activatrice sur la prolifération cellulaire nécessite l'action conjointe d'autres médiateurs^{31, 160}.

Le rôle du TGF β dans l'angiogénèse reste mal compris mais des études *in vitro* ont montré qu'il pouvait induire la formation de structures endothéliales tubulaires (figure 18). Il semble jouer également un rôle indirect dans l'angiogénèse en stimulant la production de VEGF par augmentation de l'expression de son ARNm^{79, 202, 378, 379}.

Des molécules d'adhésion peuvent aussi exercer un effet angiogénique. Elles sont libérées par les cellules endothéliales sous l'action des cytokines sécrétées par les leucocytes activés. Ces molécules d'adhésion solubles telles que l'E-selectine soluble ou la VCAM-1 soluble (vascular cell adhesion molecule-1) diffusent vers les cellules endothéliales adjacentes et exercent un effet angiogénique^{240, 253}.

La migration puis la prolifération des cellules endothéliales permet la formation de bourgeons capillaires. Les cellules endothéliales commencent à former une structure tridimensionnelle avec une lumière. La nature de la matrice extracellulaire locale est importante pour cette étape. En effet, les cellules endothéliales cultivées *in vitro* sur du collagène de type I et II forment des monocouches alors que celles, cultivées sur du collagène de type IV ou V, typiques des membranes basales, forment des structures tubulaires^{160, 290, 291}. Comme on l'a vu précédemment, les cellules endothéliales modifient leur environnement par la synthèse de composants spécifiques. La synthèse des collagènes de type IV et V est ainsi favorisée par les cellules endothéliales en migration¹⁶⁰. Ces bourgeons capillaires sont fragiles, leur membrane basale est incomplète et les cellules endothéliales sont faiblement attachées entre elles. Le TGF β induit leur stabilisation^{206, 207, 436}.

Les premiers fibroblastes produisent un gel de collagène primaire qui sert de support pour ces néovaisseaux. Une fois que les vaisseaux sont bien mis en place, les conditions sont réunies pour une production optimale des fibroblastes. Ainsi, les fibroblastes avancent devant et en même temps que les néocapillaires³⁷⁰.

c Synthèses fibroblastiques

La production de substance fondamentale et de fibres de collagène par les fibroblastes constitue l'événement essentiel du processus de fibrogénèse (figure 20). Les fibroblastes ont besoin d'une pression partielle en oxygène minimale de 20 mmHg pour produire du collagène^{160, 345}. Les cellules dans les zones pauvres en oxygène (les plus éloignées des vaisseaux sanguins) produisent d'abord des enzymes de dégradation alors que les cellules présentes dans des zones plus riches en oxygène produisent le collagène et les protéines de la matrice conjonctive^{160, 304}.

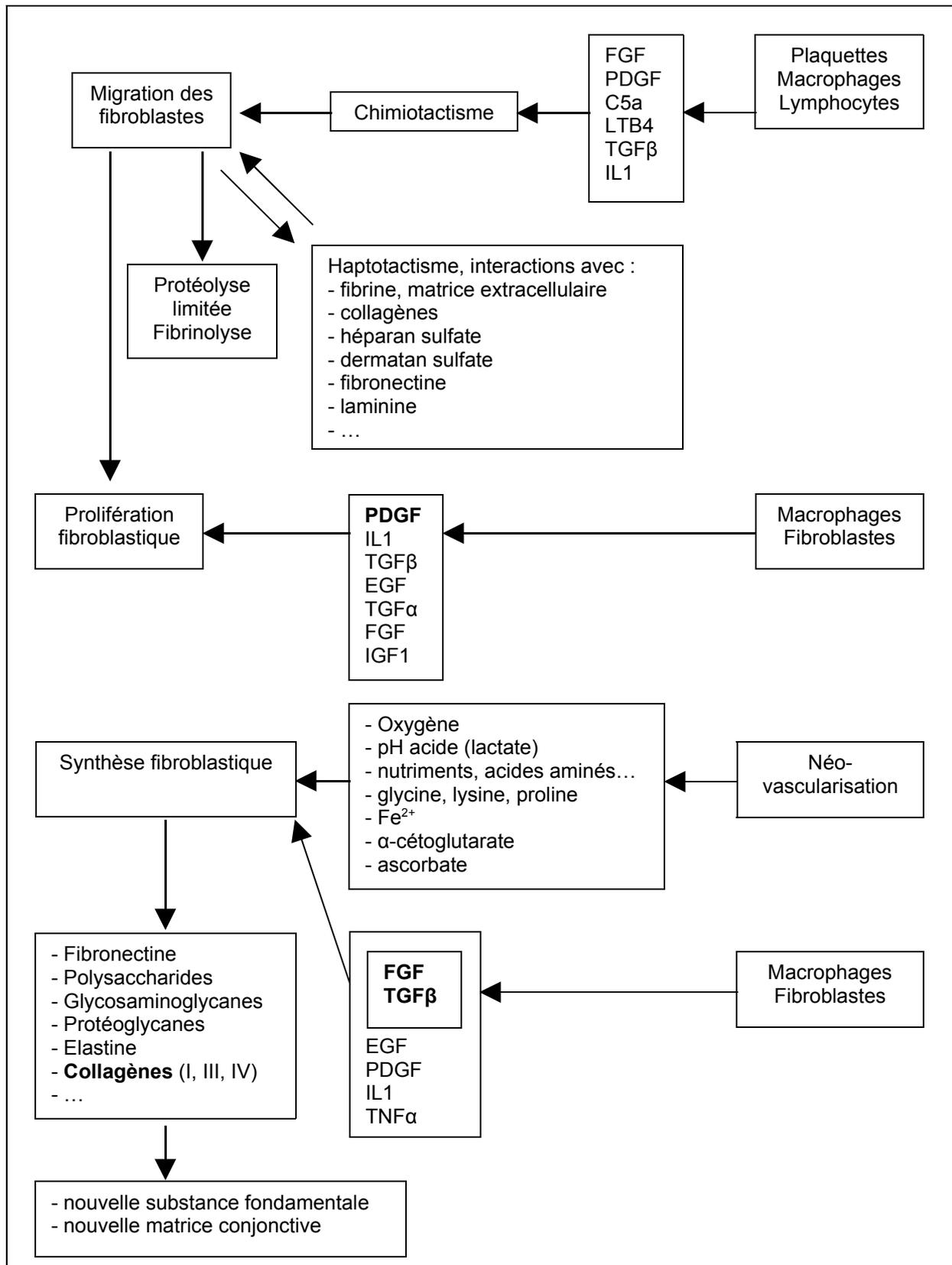


Figure 20 : Intervention des fibroblastes dans les différentes étapes de la formation du tissu de granulation.

En gras : composés jouant les rôles les plus importants.

Les fibroblastes commencent par produire des polysaccharides, des protéoglycans et diverses glycoprotéines dont la fibronectine qui vont former la nouvelle substance fondamentale^{217, 476}. Sa composition est optimale au bout de 3 à 5 jours après la constitution

de la plaie. Elle est alors favorable à la production de collagène. Les mucopolysaccharides de cette substance entourent les fibroblastes et influencent l'agrégation et l'orientation du collagène. A la fin de la phase inflammatoire, les fibroblastes ont subi des altérations phénotypiques orientées vers la production en grande quantité de collagène de type I et III (principaux types de collagènes constituant du derme)¹⁶⁰.

En plus de permettre la formation précoce d'une matrice conjonctive et de faciliter les migrations cellulaires, la fibronectine stimule et module la synthèse et le dépôt de collagène. *In vitro*, l'inhibition de la matrice de fibronectine inhibe le dépôt de collagène de type I et III dans des cultures de fibroblastes pulmonaires^{90, 91, 160}. La matrice de fibronectine sert également de support à la formation de la matrice de collagène grâce à ses sites de liaison au collagène.

La synthèse de collagène est activée par des médiateurs libérés principalement par les macrophages et les cellules endothéliales. Il s'agit majoritairement du FGF et du TGF β , mais aussi de l'EGF et du PDGF^{25, 31, 160, 164, 253, 338, 397, 460}. Expérimentalement, l'application de FGF exogène augmente la synthèse de protéines et de collagène^{81, 160}. De même, *in vitro*, le TGF β stimule la production de collagène et de fibronectine par les fibroblastes^{160, 206}. Le premier rôle du TGF β est de moduler la production de matrice conjonctive, ses effets sont augmentés en présence d'EGF et de PDGF^{160, 264}.

La mise en place de la néo-vascularisation et la stimulation des fibroblastes correspondent à une phase de latence d'environ 2 jours entre l'apparition des fibroblastes et la production de quantités significatives de collagène. Les fibroblastes synthétisent donc les fibres de collagène et d'élastine à partir du 4 ou 5^{ème} jour^{160, 217, 476}. Le collagène est déposé au fur et à mesure que la fibrine est dégradée. Il la remplace alors et forme un tissu plus résistant que le réseau de fibrine. Au cours des premières phases de réparation, les néocapillaires fournissent une grande quantité d'oxygène et de nutriments aux fibroblastes indispensables aux nombreuses synthèses protéiques²¹⁷. Un environnement légèrement acide grâce à la libération de lactate par les macrophages et une pression partielle en oxygène proche de 20 mmHg constituent des conditions optimales à la synthèse du collagène. D'autres nutriments sont également indispensables aux synthèses fibroblastiques¹⁶⁰.

Les collagènes sont de grandes glycoprotéines qui participent à la structure de nombreux tissus. Il en existe au moins 11 types différents. Ceux qui jouent un rôle important dans la cicatrisation sont les collagènes de type I, III et IV. Le collagène de type I est le principal composant structural de la peau. Celui de type III est également présent dans le derme ; le type IV est un composant essentiel des membranes basales^{72, 160}.

Tous les collagènes ont des caractéristiques communes, ils se composent de 33% de glycine, de 33% de proline et hydroxyproline et de 33% d'acides aminés divers^{72, 370}. Ils s'organisent selon 3 chaînes peptidiques linéaires (chaînes α) de même longueur et organisées en hélice. La glycine est présente en 3^{ème} position de chaque chaîne ; les collagènes contiennent tous 2 acides aminés particuliers : l'hydroxylysine et l'hydroxyproline. La proline et la lysine doivent en effet être hydroxylées avant d'être incorporées au collagène sous l'influence des enzymes, prolyl hydroxylase et lysyl hydroxylase³⁷⁰. Les différences de types résident dans la composition des chaînes α . La synthèse du collagène est complexe, elle commence par la production de pro-chaînes α qui subissent ensuite une hydroxylation et

une glycosylation. Ces étapes dépendent de la présence d'ion ferreux Fe^{2+} , d' α -cétoglutarate, d'oxygène, et d'ascorbate comme cofacteurs enzymatiques. Si l'hydroxylation n'est pas complète, le collagène ne peut pas être libéré du fibroblaste^{160, 370}. Après hydroxylation, une molécule de galactose est reliée à la molécule de collagène intracellulaire³⁷⁰ et des ponts disulfure sont ensuite formés entre les chaînes α pour donner une triple hélice représentant le procollagène sécrété par les cellules. Dans le milieu extracellulaire, les peptides terminaux sont clivés par la procollagène peptidase, formant ainsi les fibres de tropocollagène qui s'assemblent à leur tour pour former des filaments de collagène par liaisons entre les acides aminés de lysine. Ces liaisons sont en grande partie responsables de la résistance des fibres de collagène. Ces filaments se regroupent en fibrilles elles-mêmes regroupées en fibre primaire. Les fibres primaires s'assemblent en fibre ou en faisceau de collagène mature^{160, 370}. Certaines maladies ou médicaments pourront altérer cette synthèse et entraîner des complications fonctionnelles (cf. partie 4. II.).

La synthèse de collagène continue à un rythme élevé pendant 10 à 12 jours dans la plupart des plaies puis diminue. La résistance mécanique de la cicatrice est alors directement proportionnelle à la synthèse de collagène. Cependant, la peau n'a retrouvé qu'un faible pourcentage de sa résistance mécanique à la fin de la phase fibroblastique. Le remodelage de la matrice conjonctive permettra d'augmenter cette résistance¹⁶⁰.

Après une phase de croissance rapide, le tissu de granulation s'arrête de croître au niveau de la surface épidermique pour constituer une surface conjonctive vascularisée et protégée de l'infection par l'exsudat, les granulocytes et les macrophages présents à sa surface (figure 21)³⁷⁰. Ce tissu de granulation constitue le support sur lequel l'épiderme va pouvoir se reconstituer. La réparation épithéliale ne pourra en effet se faire que sur un support adapté constitué soit par la membrane basale et le derme lors de plaies superficielles, soit par un tissu de granulation sain et bien vascularisé.



Figure 21 : Tissu de granulation sain chez un chien.
ENVT, Unité pédagogique de chirurgie.

...I.2.2. La contraction de la plaie

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 2nde intention ou 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^{160, 217}. La contraction dépend du tissu de granulation^{160, 452}, mais peu de l'épidermisation. Elle peut avoir lieu en même temps que l'épidermisation. 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. 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^{24, 160, 217}. La contraction cesse lorsque les marges de la plaie se rencontrent : l'inhibition de contact arrête la contraction. Elle peut également s'arrêter précocement (cf. partie 4).

Il existe plusieurs théories expliquant le phénomène de contraction. Autrefois, on pensait que la contraction était liée au collagène du tissu de granulation. Des recherches plus récentes ont montré que la contraction avait lieu même sans synthèse de collagène : des cobayes carencés en vitamine C ne pouvant synthétiser de collagène présentent un processus de contraction normal¹⁶⁰. L'étude de l'ultrastructure et de la biochimie des fibroblastes du tissu de granulation a révélé que certains fibroblastes possédaient des caractéristiques intermédiaires entre les fibroblastes normaux et les cellules musculaires lisses. Ces cellules possèdent un important matériel fibrillaire qui leur donne des propriétés identiques à celles des cellules musculaires lisses, d'où leur appellation de « myofibroblastes »^{160, 217, 452}. Leur cytoplasme peut en effet être marqué par immunofluorescence avec un sérum anti-fibres musculaires lisses²¹⁷. Par ailleurs, des études utilisant des méthodes d'immunofluorescence indirecte ont montré que ces fibres contenaient des protéines associées à l'actine telles que la myosine ou la tropomyosine. La concentration en actine est significativement supérieure dans les myofibroblastes provenant du tissu de granulation que dans les fibroblastes normaux du derme^{160, 511}. Ces myofibroblastes ont la capacité de se contracter ou de se relâcher sous l'effet d'agents pharmacologiques tels que la sérotonine, l'angiotensine et la papavérine, de façon tout à fait comparable aux muscles lisses¹⁶⁰. Les myofibroblastes seraient donc responsables de la contraction du tissu de granulation¹⁶⁰. Des jonctions canalaire ont été identifiées entre les myofibroblastes ainsi que des interconnexions entre les myofibroblastes et la matrice extracellulaire appelées « fibronexus »^{160, 370, 451}. Il apparaît que les myofibroblastes ont à la fois une activité de synthèse et des propriétés de contraction qui peuvent générer les forces responsables de la contraction. Les fibronexus serviraient de lien entre le matériel fibrillaire intracellulaire des myofibroblastes et le collagène par l'intermédiaire de la fibronectine. D'autre part, les jonctions canalaire permettraient la synchronisation et la coordination de l'activité myofibroblastique. Le nombre de myofibroblastes atteint un maximum au cours de

la contraction et diminue lorsque la contraction n'est plus nécessaire. Si l'on comptabilise le nombre de fibroblastes et de myofibroblastes à différentes étapes de la cicatrisation, il semblerait que la transformation des fibroblastes en myofibroblastes soit réversible. Les facteurs qui induisent cette transformation ou sa réversion sont encore inconnus¹⁶⁰.

La contraction résulterait en fait de plusieurs composantes dont l'importance relative varie en fonction des espèces⁴⁸³. 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. Chez le chien, le 2^{ème} modèle semble avoir une part plus importante car il développe de façon précoce un tissu de granulation abondant et couvrant toute la surface de la plaie^{65, 160, 217}.

La cicatrisation par seconde intention, où la contraction joue un rôle majeur, est plus lente chez le chat que chez le chien. La formation du tissu de granulation est beaucoup plus rapide chez le chien. D'autre part, chez le chien, le tissu de granulation apparaît directement sur toute la surface de la plaie qu'il recouvre rapidement en environ 7 jours. Chez le chat, le tissu de granulation commence par apparaître aux marges de la plaie puis se développe vers le centre. Ces différences dans le développement du tissu de granulation expliquent la différence dans l'évolution de la contraction entre les deux espèces. La contraction des chats est plus lente à se mettre en place : elle débute plus lentement puis accélère ensuite.

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^{160, 217}. Un autre phénomène facilite la contraction. En effet, la peau à la périphérie de la plaie subit des modifications : elle est étirée, amincie et mise sous tension. Cependant, cet état ne persiste pas : du néo-collagène se dépose progressivement dans le derme périphérique qui retrouve son épaisseur originale. Il y a aussi une augmentation de la multiplication épithéliale dans les zones sous tension. Ce mécanisme compensateur est appelé « croissance intussusceptive »²¹⁷.

Il existe des complications associées à la contraction : la contraction peut être insuffisante ou excessive et entraîner des pertes fonctionnelles. Ces complications sont abordées ultérieurement dans la partie 4.

...I.2.3. L'épithélialisation ou épidermisation

La ré-épithélialisation est la dernière étape avant que la continuité de la peau soit rétablie. La réparation de cette dernière couche cutanée est indispensable à la récupération fonctionnelle de la peau. Après la ré-épithélialisation, la protection contre le dessèchement et les autres agressions du milieu extérieur sera opérationnelle. La phase d'épithélialisation débute aux marges de la plaie environ 48 heures après le traumatisme^{24, 160, 217, 476}. Elle commence par la libération des cellules basales épidermiques de leurs attaches dermiques aux marges de la plaie. Ces cellules migrent ensuite vers les zones déficitaires de façon centripète et parfois centrifuge lorsque des îlots épidermiques intacts sont présents. Ces cellules prolifèrent ensuite par mitose (figure 22)^{217, 476}.

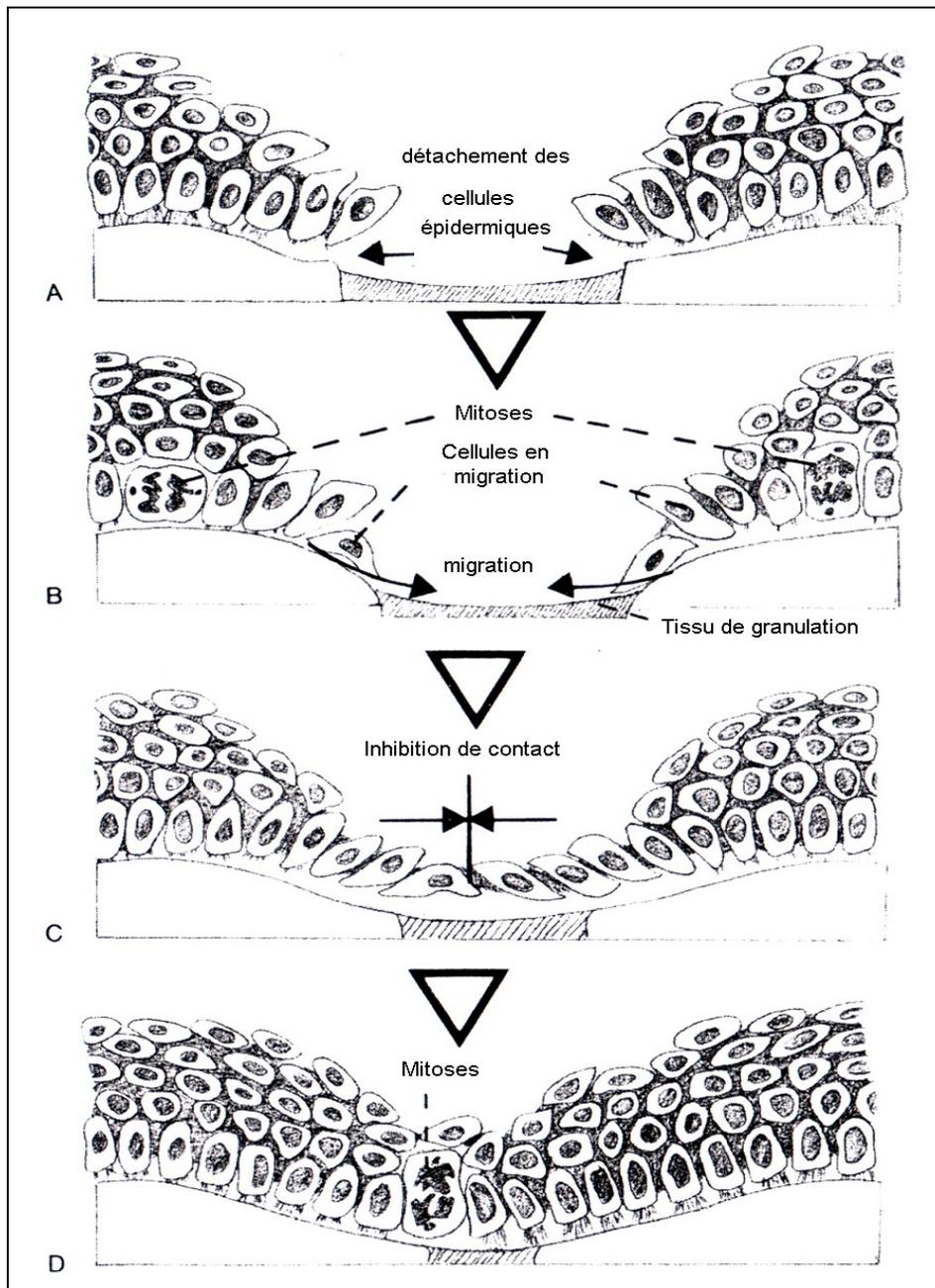


Figure 22 : Epithélialisation d'une plaie ouverte⁴⁷⁶

A : les cellules épidermiques basales sur le front de migration perdent leurs attaches au derme. B : Les cellules du front d'avancement de l'épiderme se déforment et migrent alors que les cellules épithéliales plus éloignées des marges de la plaie se multiplient. C : La migration s'arrête par inhibition de contact. D : Les cellules épidermiques s'arrêtent de migrer et se multiplient au centre de la plaie pour reconstituer un épiderme pluristratifié.

La migration et l'activité mitotique des cellules épithéliales sont indépendantes l'une de l'autre. Les cellules épithéliales migrent à partir de la périphérie de la plaie et leur motilité existe même en présence de facteurs antimitotiques¹⁶⁰.

La migration des cellules épithéliales est d'abord induite par la rupture de la membrane basale et la libération de collagène de type IV. Dans les 12 heures qui suivent la formation de la plaie, les cellules épithéliales du *stratum basale* ou du *stratum spinosum* des marges de la plaie subissent des modifications phénotypiques en préparation à la migration qui aura lieu dans les 24 heures si les conditions sont adéquates¹⁶⁰. Ces cellules s'aplatissent parallèlement à la perte de substance et développent des extensions cytoplasmiques

ressemblant à des pseudopodes comme au cours de la migration des fibroblastes¹⁶⁰. Le nombre de desmosomes entre les cellules diminue et la membrane basale est moins nette. Des faisceaux de microfilaments apparaissent en périphérie et le cytoplasme des cellules en migration accumule des molécules d'anti-myosine et d'anti-actine. Parallèlement à la diminution du nombre de desmosomes, le nombre de jonctions canalaire augmente entre les cellules permettant la coordination de la migration épithéliale^{160, 167}.

La migration cellulaire épithéliale est contrôlée par l'orientation des fibres de collagène du substrat, ce phénomène est appelé haptotactisme ou « contact guidance »²¹⁷. Au cours de la migration, les interactions entre les cellules et le substrat jouent un rôle essentiel. Les cellules épithéliales sont capables de sécréter la fibronectine qui favorise les interactions. Cette glycoprotéine se lie au collagène et joue un rôle crucial dans la cicatrisation par son aptitude à stimuler la migration et l'attachement cellulaire^{160, 540}.

Le mécanisme de base de la migration des cellules épithéliales est proche de celui des fibroblastes. Il fait intervenir la fibronectine qui participe aux interactions entre les cellules et les composants matriciels^{90, 160, 539}. Les récepteurs de surface cellulaire qui se lient à la fibronectine sont aussi étroitement associés au cytosquelette intracellulaire permettant ainsi le déplacement des cellules en migration^{90, 91, 160, 542}. Les cellules épithéliales en migration sécrètent également des métallo-protéases qui permettent leur détachement^{4, 436}. Par ailleurs, l'adhésion intercellulaire et l'adhésion entre les cellules et la matrice extracellulaire sont permises par de nombreuses molécules d'adhésion qui sont des protéines transmembranaires servant de lien de communication entre les cellules et le milieu extracellulaire. La migration des cellules épithéliales nécessite l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion appelées intégrines. Ces intégrines, exprimées par les cellules épithéliales en migration, se lient à des molécules telles que la fibronectine ou la vitronectine présentes dans le clou plaquettaire ou la matrice extracellulaire du nouveau tissu de granulation. Elles permettent ainsi aux cellules épithéliales de prendre appui sur leur support pour avancer^{253, 436}. Le jeu des adhésions et des déstabilisations entre les cellules et le substrat va permettre la migration cellulaire⁴.

Deux modèles de déplacement ont été décrits chez les mammifères. Le premier est le modèle du glissement, prépondérant chez les amphibiens. Il implique une force de traction exercée par les cellules du front de migration¹⁶⁰. Chez les mammifères, la migration est plus complexe puisque les nappes de migration sont constituées de plusieurs couches. Un 2nd modèle existe donc chez les mammifères, il s'agit d'un modèle dit de « saute-mouton » où les cellules épithéliales migrent en passant les unes sur les autres. Les cellules suprabasales se déplacent au-dessus des cellules basales devant elles puis viennent au contact de la lame basale avec laquelle elles s'attachent via des hémi-desmosomes ; elles deviennent alors de nouvelles cellules basales. Ensuite, les cellules suprabasales suivantes passent à leur tour par-dessus les nouvelles cellules basales et ainsi de suite¹⁶⁰. Les cellules migrent donc en « nappes » à travers la plaie tout en restant en contact avec les cellules épithéliales voisines. Ceci a une importance fonctionnelle en maintenant une certaine barrière durant la ré-épithélialisation¹⁶⁰. La migration épithéliale s'arrête lorsque les cellules entrent en contact avec les cellules épithéliales du bord opposé. Ce phénomène s'appelle l'inhibition de contact et implique la polarisation des cellules : les cellules présentent des protéines membranaires différentes entre la membrane libre du front d'avancement et la

membrane en contact avec les cellules voisines et suivantes. Ces protéines provoqueront le signal d'arrêt de la migration aux cellules venant du bord opposé¹⁶⁰.

Quand la perte de substance est étendue, la migration cellulaire seule n'est pas suffisante pour la recouvrir en totalité. La réparation épithéliale nécessite alors une intensification de l'activité mitotique des cellules épithéliales. Cette activité concerne avant tout les cellules épithéliales périphériques éloignées des marges de la plaie¹⁶⁰. L'induction de la prolifération des cellules épithéliales fait intervenir une molécule produite par les kératinocytes. Cette molécule appelée « chalone épidermique » contrôle la mitose dans un tissu sain. Quand elle n'est plus produite, lors de lésion de l'épiderme par exemple, l'activité mitotique n'est plus inhibée et peut augmenter sous l'effet des facteurs de croissance. Sa concentration ne chute qu'au niveau de la plaie ou à proximité immédiate, ce qui explique que l'activité mitotique n'augmente qu'à la périphérie de la plaie (1 à 2 mm des bords de la plaie)^{147, 326, 397}. Les facteurs de croissance qui stimulent l'activité mitotique des cellules épithéliales (figure 23) sont le FGF (Fibroblast growth factor), l'EGF (Epidermal growth factor) et le TGF α (Transforming growth factor α). Le FGF, et plus particulièrement le FGF-7 aussi appelé KGF pour Keratinocyte growth factor, active la prolifération des kératinocytes. Son action est amplifiée lorsqu'il se lie à des glycosaminoglycanes telles que le dermatan sulfate ou l'héparan sulfate^{377, 502}. L'EGF et le TGF α induisent une dédifférenciation phénotypique qui permet à la cellule de rentrer dans une phase de mitose. Cette action activatrice sur la prolifération cellulaire nécessite l'action conjointe d'autres médiateurs^{31, 160}.

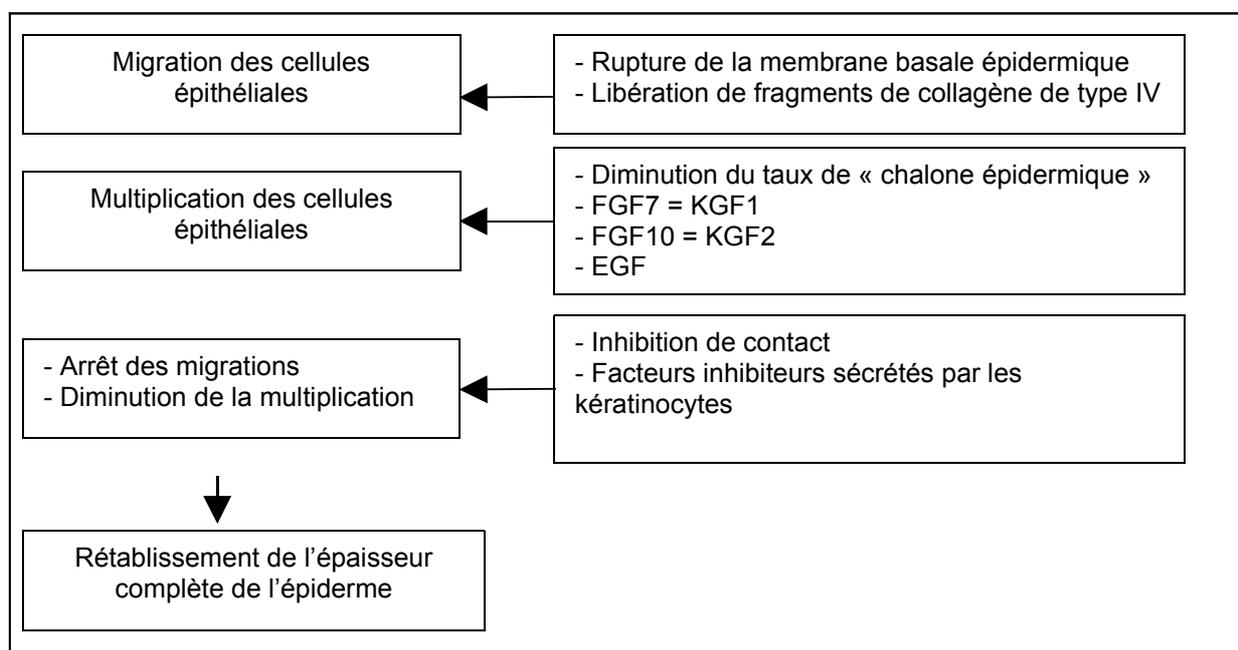


Figure 23 : Les étapes cellulaires de l'épithélialisation.

Les cellules de l'épiderme adjacent à la plaie ont la plus forte activité mitotique. L'augmentation de l'activité mitotique des cellules épithéliales qui ont migré ne s'observe en général qu'un à deux jours après que la continuité épidermique ne soit établie, c'est-à-dire quand les cellules ont atteint leur position finale³⁹⁷. Ainsi, l'épiderme adjacent à la plaie est plus épais, les cellules des couches profondes se multiplient intensément. Au centre de la plaie, l'épiderme est d'abord réduit à une seule couche de cellules très aplaties. Après

l'inhibition de contact, les cellules épidermiques continuent de se multiplier à un rythme 3 à 4 fois plus élevé que pour des cellules épidermiques normales au repos. Ce phénomène permet d'augmenter le nombre de couches cellulaires et donc l'épaisseur du nouvel épiderme^{24, 160, 476}.

En présence d'une croûte ou d'un caillot, les cellules épithéliales migrent sous la croûte puis sécrètent diverses protéases et collagénases qui permettent de dissoudre la base de la croûte. Cette dernière tombe lorsque les cellules épithéliales ont recouvert toute la perte de substance^{370, 476}.

A la fin de cette phase d'épidermisation, toutes les couches de la peau sont reconstituées. La membrane basale est reformée alors que les cellules épithéliales retrouvent un phénotype différencié¹⁶⁰. Cependant, le recouvrement épithélial reste toujours incomplet et dépigmenté. En effet, la migration des cellules épithéliales des glandes annexes de la peau (sébacées ou sudoripares) ne s'accompagne pas d'une multiplication de leur nombre. De même, les cellules pigmentaires n'accompagnent pas les cellules épithéliales dans leur migration⁵.

Même si tous les étages de la peau sont réparés, elle reste fragile. La cicatrice continue d'être remodelée pour augmenter sa résistance et ses qualités au cours de la phase de maturation.

..I.3. Le processus de maturation

Le processus de maturation cicatricielle est dominé par le remodelage du tissu conjonctif néoformé. Cependant, il comprend aussi des modifications tardives de l'épithélium, des annexes épidermiques, de la vascularisation et de l'innervation.

...I.3.1. Remodelage du tissu conjonctif cicatriciel

La phase fibroblastique dure de 2 à 4 semaines selon le type de plaie. Au fur et à mesure que la quantité de collagène augmente, les glycoprotéines, les mucopolysaccharides et le nombre de fibroblastes régressent. Après 3 semaines d'accumulation rapide du collagène, la quantité de collagène se stabilise. La synthèse fibroblastique s'équilibre avec la collagénolyse (figure 24), la néo-vascularisation régresse à la fin de cette phase. Le tissu de granulation évolue d'un tissu jeune très vascularisé et très cellulaire vers un tissu de granulation mature peu vascularisé, fibreux, plus résistant. Le tissu de granulation est appelé ainsi à cause de la grande richesse en noyaux qui le fait apparaître ponctué de granulations basophiles au faible grossissement microscopique. Au cours de la maturation, sa cellularité diminue, il ressemble de plus en plus à du tissu conjonctif physiologique^{117, 217, 476, 497}.

Au cours de la phase fibroblastique, les fibres de collagène sont d'abord déposées de façon désordonnée et ne permettent pas une résistance optimale. La collagénolyse des fibres orientées inefficacement, associée au dépôt de nouvelles fibres agencées de façon optimale, permet de remodeler la matrice fibreuse et améliorer ainsi ses propriétés mécaniques. Les fibres de collagène orientées de manière fonctionnelle s'épaississent par l'adjonction de nouvelles fibrilles de collagène et deviennent plus compactes. Elles s'assemblent en faisceaux et le réseau collagénique se densifie. Les fibres de collagène se réorganisent parallèlement aux lignes de tensions physiologiques pour former un réseau plus

stable et plus résistant^{160, 370}. L'organisation mais aussi la composition du tissu cicatriciel évolue. Il y a par exemple une diminution progressive de la quantité de collagène de type III au profit du collagène de type I, composant majoritaire dans une peau saine^{28, 160}.

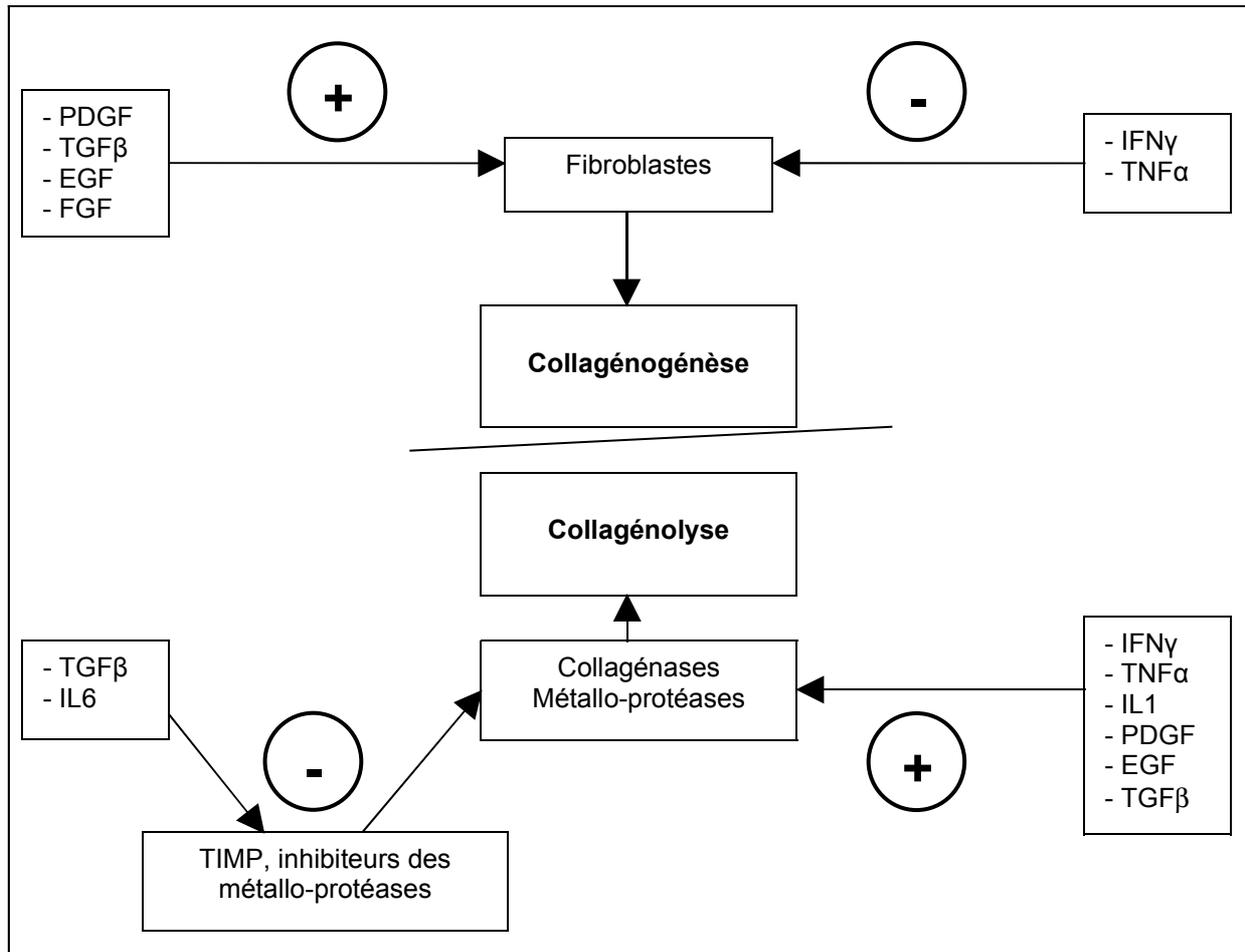


Figure 24 : Remodelage cicatriciel et intervention des facteurs de croissance.

La régulation très complexe de l'équilibre entre collagénolyse et fibrogénèse reste mal connue. La réalisation de l'importance de l'équilibre entre ces protéases et leurs inhibiteurs a ouvert de nouvelles voies dans le but d'améliorer le traitement des plaies²⁵³.

Le remodelage cicatriciel fait intervenir de nombreuses protéases appelées métallo-protéases (MMPs ou matrix metalloproteinases). L'équilibre entre la collagénolyse et la synthèse fibroblastique nécessite une régulation complexe qui met en jeu des facteurs de croissance, des cytokines et des inhibiteurs de protéases.

Les MMPs représentent une grande famille d'environ 24 endopeptidases qui jouent un rôle crucial dans la cicatrisation des plaies. Elles regroupent 4 collagénases et d'autres protéases agissant sur les diverses protéines de la matrice extracellulaire dermique. Le remodelage de cette matrice est un processus important non seulement dans la maturation cicatricielle mais aussi dans de nombreuses autres étapes comme les migrations cellulaires, l'angiogénèse ou la contraction de la plaie.

Les MMPs modulent également la composition de l'environnement de la plaie en agissant sur la dégradation des facteurs de croissance, des cytokines et de leurs récepteurs sur les cellules cibles. Elles contrôlent ainsi la fin de la prolifération fibroblastique et de la néo-

angiogénèse^{253, 516}. L'absence de stimuli par les facteurs de croissance entraînerait la régression de la vascularisation du tissu de granulation.

L'activité des MMPs est régulée par des inhibiteurs tissulaires qui se lient aux MMPs et les inactivent : les TIMP ou Tissu inhibitor of MMPs. Les TIMP sont produits en même temps que les MMPs^{173, 253}. De façon indépendante, les TIMP peuvent aussi stimuler ou inhiber la prolifération cellulaire et inhiber l'angiogénèse^{173, 253, 402}.

Le PDGF et l'IL1 sécrétés précocement par les plaquettes et les macrophages mais aussi par les kératinocytes, stimulent tardivement la production de collagénases par les fibroblastes¹⁶⁰. L'EGF stimule également la sécrétion de collagénase par les fibroblastes²⁵³. Le TGF β induit à la fois l'expression de MMP9 (collagénase) par les kératinocytes et de TIMPs par les fibroblastes^{253, 436}. L'IL6 stimule aussi la sécrétion de TIMP par les fibroblastes. Dans des conditions physiologiques, le TNF α régule la production de collagène : il diminue la synthèse de collagène et augmente la synthèse de collagénases²⁹². Enfin, les interférons augmentent l'activité des collagénases et inhibent les synthèses des fibroblastes. L'IFN γ , en particulier, diminue la taille des chéloïdes en injection intradermique. Les interférons jouent donc un rôle majeur dans la terminaison de la phase fibroblastique. Parmi les autres inhibiteurs, l' α 2-macroglobuline produite par les macrophages est l'anti-protéase prédominante dans la période qui suit immédiatement la constitution de la plaie, elle joue surtout un rôle dans la terminaison de la phase inflammatoire.

Le contrôle de la fibrogénèse et l'activité des collagénases permettent également de gommer l'aspect hypertrophique de la cicatrice lié à une production excessive de collagène. Ainsi, l'action des collagénases produites par les cellules épithéliales et les fibroblastes qui entrent en contact avec l'épithélium néoformé permet d'éviter l'apparition de bourgeons exubérants, les chéloïdes, fréquents chez le cheval et rares chez les carnivores domestiques²¹⁷.

La maturation résulte donc d'un équilibre dynamique entre collagénolyse et synthèse de collagène ; cet équilibre peut durer jusqu'à 2 ans ou plus. Au fur et à mesure que la cicatrice évolue, son réseau de fibres de collagène présente une organisation très proche de celle de la peau saine périphérique. La jonction entre le collagène néoformé et le collagène sain périphérique est de moins en moins apparente⁴⁷⁶. La continuité de la peau est donc rétablie sur tous les plans. La peau récupère environ 80% de sa résistance originale à la fin de cette phase^{24, 160, 217, 476}. C'est le manque de fibres élastiques qui est principalement responsable du déficit mécanique et particulièrement du manque de souplesse⁴⁹⁷.

...I.3.2. Remaniements épidermiques

La maturation de l'épiderme consiste en un épaissement jusqu'à ce que toutes les couches épidermiques soient restaurées. La kératinisation progressive du nouvel épiderme permet alors le recouvrement fonctionnel de la peau. La différenciation des cellules épidermiques serait dépendante du TGF β ^{207, 436}.

Lorsque l'épithélialisation est achevée, une invagination du nouvel épithélium dans le tissu sous-jacent permet une reconstitution limitée des follicules pileux et des glandes sébacées associées^{5, 217, 370}. La cicatrice reste en général dépigmentée, cependant, elle peut parfois se repigmenter partiellement et tardivement par migration centripète de mélanocytes.

La pigmentation des poils, quant à elle, ne réapparaît pas et les glandes sudoripares ne sont pas régénérées^{5, 370, 497}.

...I.3.3. Restauration de l'innervation

Alors que la peau est un organe particulièrement innervé et sensible, le tissu de granulation est quant à lui dépourvu d'innervation.

Les phénomènes de réparation nerveuse sont rarement normaux car les axones doivent retrouver une gaine nerveuse pour se régénérer normalement. La croissance des fibres nerveuses est donc généralement désordonnée. Lorsqu'elle a lieu, la restauration de l'innervation est très tardive et très lente.

Ceci explique que les grandes cicatrices soient moins sensibles que la peau normale.

...I.3.4. Restauration de la vascularisation sanguine et lymphatique

La vascularisation du tissu de granulation est particulièrement développée pour permettre un processus anabolique intense. A la fin de la phase fibroblastique, les synthèses et multiplications cellulaires se stabilisent, les besoins en nutriments et oxygène redeviennent normaux. La vascularisation régresse donc et se limite à un réseau proche de celui de la peau saine. Il reste cependant moins développé car la cicatrice est beaucoup plus fibreuse que la peau saine.

Les vaisseaux lymphatiques sont aussi reconstitués mais beaucoup plus tardivement que la vascularisation sanguine. Le drainage lymphatique reste faible au cours de la cicatrisation ce qui peut expliquer le développement d'œdèmes¹⁷⁹.

Nous venons de décrire les processus fondamentaux de la cicatrisation physiologique. Elle est schématisée et résumée dans la figure 25. La cicatrisation se compose de plusieurs phases dont les caractéristiques, notamment de durée et d'intensité, varient grandement en fonction du type de plaie et du mode de cicatrisation.

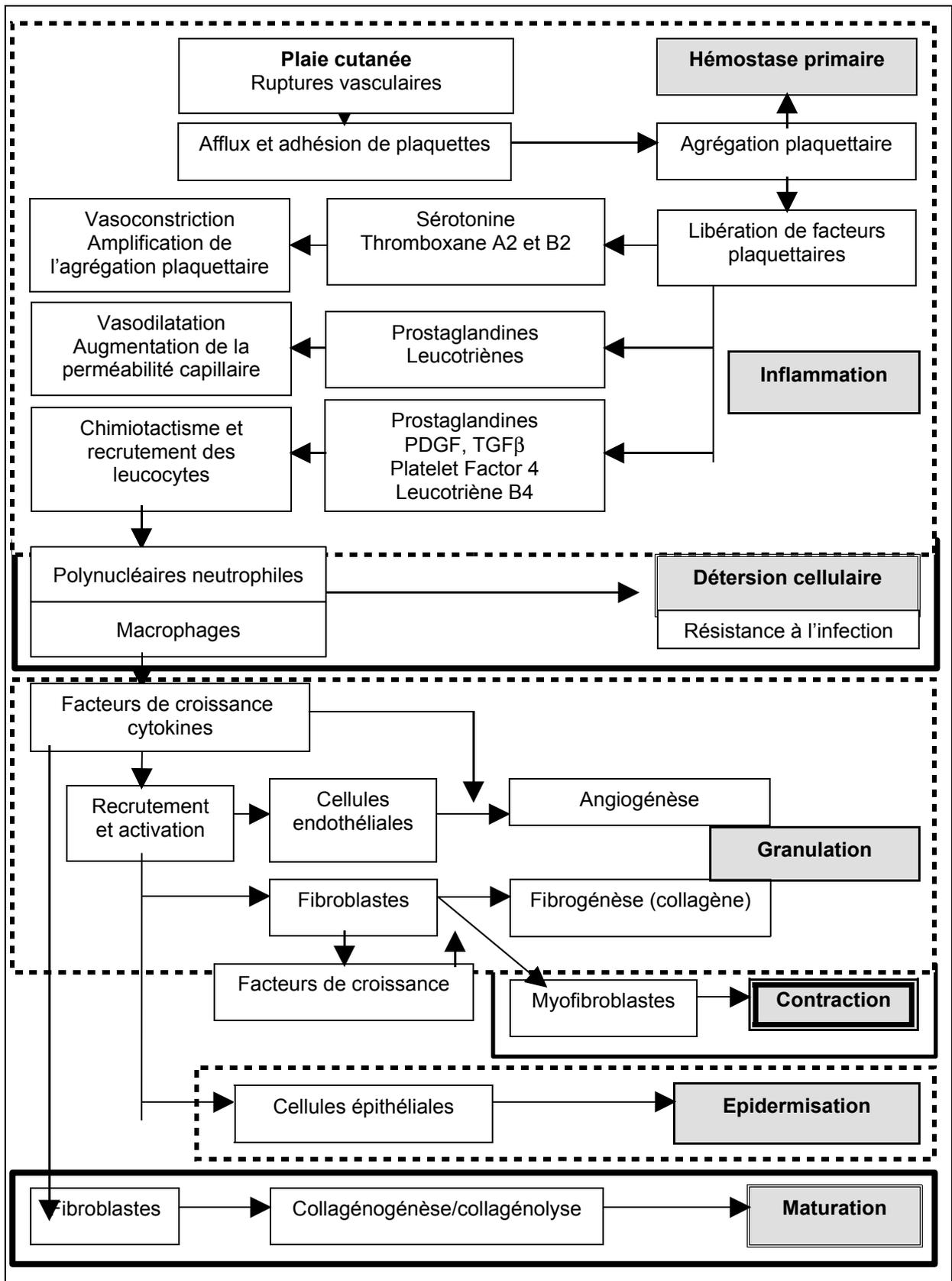


Figure 25 : Schéma général de la cicatrisation physiologique.

. II Les différentes modalités de cicatrisation

L'évolution de la cicatrisation varie en fonction des modalités de traitement choisies : sont distinguées les plaies laissées ouvertes et les plaies refermées.

..II.1. La cicatrisation ou suture par première intention

La cicatrisation par première intention représente le mode de cicatrisation idéal tant au niveau fonctionnel qu'esthétique. Ce mode de cicatrisation correspond à des plaies suturées en première intention remplissant certaines conditions. La plaie doit en effet être propre, aseptique, sans caillot volumineux, corps étrangers, tissu devitalisé ou dévascularisé. L'affrontement des marges de la plaie doit être bord à bord, plan par plan avec un minimum de tension. Les pertes de substance doivent donc être minimales. Les incisions chirurgicales et les plaies par coupure nette de moins de 6 heures peuvent cicatriser par première intention^{24, 217, 370}.

La phase inflammatoire est particulièrement courte et discrète. Il y en effet peu de matériel nécrotique et autres contaminants à éliminer. Elle se limite à l'apparition d'un exsudat séro-sanguinolent de fibrine qui assure un « collage » physiologique transitoire de faible résistance^{24, 217, 370}.

Quelques heures après l'incision, l'épithélium périphérique réagit en s'épaississant par multiplication des cellules épidermiques basales. Les cellules épidermiques migrent à la surface de la plaie sur le coagulum qui comble la plaie, puis l'épithélium néoformé unit les lèvres de la plaie en 48 heures. Passé ce délai, le nouvel épithélium s'épaissit, et dans la plupart des cas, s'associe également à une croissance épithéliale en profondeur dans la brèche dermique qui donne naissance à des éperons épithéliaux. L'épithélium qui a « ponté » la perte de substance acquiert progressivement les caractéristiques de l'épiderme sain adjacent. La kératinisation des cellules les plus superficielles est suivie de l'élimination de la croûte qui se trouve au-dessus et qui peut se détacher habituellement au bout du 5^{ème} jour^{24, 217, 370}. L'épidermisation se termine donc avant que les fibres de collagène n'assurent une résistance suffisante de la plaie.

Dans le derme, 3 à 4 jours après l'incision, des cordons verticaux de fibrine sont présents à la fois dans l'incision et à proximité. La résistance tissulaire de la plaie suturée reste faible et n'évolue pas les 4 à 6 premiers jours. Elle est liée au coagulum de fibrine et aux adhérences créées par les cellules épithéliales recouvrant la plaie, les néocapillaires et la substance fondamentale nouvellement formée par les fibroblastes. La résistance de la cicatrice augmente ensuite au bout de 4 à 5 jours avec le dépôt des fibres de collagène d'abord disposées perpendiculairement à la surface sous la forme d'un enchevêtrement de très fines fibrilles. Après le 6^{ème} jour, les fibroblastes, les fibrilles de collagène et les capillaires changent progressivement d'orientation et s'orientent parallèlement à la surface de la plaie. La résistance augmente alors de manière significative pour atteindre son maximum entre 14 et 20 jours. Elle atteint environ 80% de la résistance de la peau d'origine en 10 à 12 jours chez les animaux de petite taille et 12 à 14 jours chez les animaux plus grands. Ceci a une importance dans le choix du délai avant le retrait des points cutanés^{24, 217, 370}.

Après le 20^{ème} jour, les éléments vasculaires et cellulaires de l'incision régressent progressivement. Les fibres de collagène ont une épaisseur et une densité qui augmentent légèrement et elles se regroupent en faisceaux. Alors que la quantité de collagène est

stabilisée, la résistance tissulaire continue d'augmenter grâce à des liaisons intra-collagéniques et à la ré-orientation des fibres de collagène qui étaient d'abord disposées de façon anarchique. La résistance de la cicatrice s'approchera mais n'atteindra jamais celle de peau avant la plaie^{24, 217, 370}.

Il faut noter la production de tissu cicatriciel au niveau des fils de suture : l'épiderme s'invagine au niveau des points d'entrée des fils de suture et représente alors des corps étrangers inflammatoires. Le fil de suture utilisé devra donc être le plus fin possible et le moins inflammatoire. Le retrait se fera le plus tôt possible mais pas trop tôt car le dépôt de collagène doit être suffisant pour que les tensions n'écartent pas les lèvres de la plaie. Les sutures cutanées pourront être retirées sans risque si elles sont accompagnées de sutures sous-cutanées qui maintiennent les bords de la plaie bord à bord. Le retrait des points cutanés se fait en général entre 10 et 12 jours chez les animaux de petite taille et entre 12 et 14 jours chez les animaux plus grands^{24, 217, 370}.

Les chats cicatrisent moins vite que les chiens. Plusieurs différences importantes ont été notées au cours de la cicatrisation par première et par seconde intention entre ces animaux. Ces différences expliquent en partie la fréquence plus importante de complications comme les plaies chroniques atones ou les retards de cicatrisation chez le chat. Pour la cicatrisation par première intention, la résistance mécanique de la plaie suturée à 7 jours est environ deux fois moins importante chez le chat que chez le chien. La production et la maturation du collagène, composantes principales de la résistance et de la cohésion de la plaie, seraient plus lentes chez le chat. Cette différence a pour conséquence importante un retrait conseillé des sutures cutanées plus tardif chez le chat que chez le chien, surtout lorsqu'il n'y a pas de suture sous-cutanée et que la plaie se situe au niveau d'une zone de tension⁶⁵.

Les plaies qui ne remplissent pas toutes les conditions de la cicatrisation par première intention auront une cicatrisation altérée. Par exemple, même si les pertes de substances sont minimales lors d'incision, si la plaie n'est pas parallèle aux lignes de tension, les tensions seront excessives et la cicatrice sera hypertrophique²¹⁷.

..II.2. La cicatrisation par seconde intention

C'est la cicatrisation des plaies laissées ouvertes.

...II.2.1. La cicatrisation par régénération épidermique des plaies superficielles

Ce type de cicatrisation, très rapide, s'applique aux plaies superficielles par abrasion ou brûlure du 1^{er} degré. Seul l'épiderme est lésé mais la membrane basale et le *stratum basale* sont intacts. Dans ces cas, la formation de tissu de granulation est inutile et, en absence d'infection, l'épidermisation se fait directement. Les cellules du *stratum basale* se multiplient plus activement et permettent la restauration de l'épiderme dans son intégralité. Ce type de cicatrisation est précoce, total et sans contraction.

...II.2.2. La cicatrisation par seconde intention

La cicatrisation par seconde intention (figures 26 et 26 bis) s'applique à des plaies qui ne remplissent pas toutes les conditions des plaies pouvant cicatriser par première intention.

Elles présentent des lèvres très écartées, des pertes de substance importantes, une contamination importante avec de nombreux germes ou corps étrangers ou des tissus nécrosés ou dévitalisés. Toutes ces causes sont à l'origine d'une inflammation beaucoup plus importante et ne permettent pas la fermeture de la plaie en première intention. Ces plaies sont donc laissées ouvertes. La phase inflammatoire est beaucoup plus longue et plus intense que dans la cicatrisation par 1^{ère} intention. Elle doit en effet permettre l'élimination de tous les tissus nécrosés et autres contaminations pouvant gêner la phase de granulation. Lors de prolifération bactérienne, les leucocytes doivent d'abord contrôler les risques d'infection avant que le tissu de granulation ne puisse progresser. L'activité leucocytaire se traduit par une suppuration plus ou moins intense²⁴.

Après une phase de détersion efficace, le tissu de granulation vient combler la perte de substance sous la forme d'un bourgeon charnu²⁴. A l'état sain, il apparaît plat, non exubérant, rouge et ferme²¹⁷. Cliniquement, est observé à la surface du bourgeon charnu, un exsudat proche du pus, qui recouvre une zone d'exsudat fibrino-leucocytaire. La composition du tissu de granulation varie en profondeur. En région superficielle, le tissu de granulation présente une croissance rapide, il est riche en cellules et en capillaires néoformés. Les néo-vaisseaux donnent une apparence granuleuse au tissu de granulation⁴⁷⁶. Entre les néocapillaires et les fibroblastes volumineux, on observe des cellules inflammatoires, principalement des macrophages mais aussi quelques lymphocytes, plasmocytes et granulocytes qui assurent la protection du tissu contre l'infection. Le tissu de granulation est très résistant à l'infection et donc particulièrement important pour la cicatrisation des plaies laissées ouvertes⁴⁷⁶.

En région profonde, le tissu de granulation est constitué d'un tissu conjonctif jeune, riche en fibroblastes^{476, 497}. Le tissu de granulation présente tout d'abord une croissance rapide, puis sa croissance s'arrête au niveau de la surface épidermique et constituera une surface conjonctive sur laquelle l'épiderme va pouvoir se reconstituer. La durée pour que le comblement soit complet dépend de la taille de la plaie, cependant, elle est le plus souvent de 4 à 5 jours chez le chien et ne dépasse en général pas 8 à 9 jours^{24, 370, 518}. Elle est en général plus longue chez le chat⁶⁵.



Figure 26 : Cicatrisation par seconde intention d'une plaie thoracique étendue (brûlure) sur un chien. ENVT, Unité Pédagogique de chirurgie.



Figure 26^{bis} : Cicatrisation par seconde intention d'une plaie thoracique étendue sur un chien. La contraction est importante ; le nouvel épithélium est fin et fragile. ENVT, Unité Pédagogique de chirurgie.

Une particularité principale de la cicatrisation par 2nde intention est le rôle important joué par le phénomène de contraction. C'est une diminution de la taille d'une plaie par un mouvement centripète de la peau environnante, dans toute son épaisseur. La cicatrisation par 2nde intention est beaucoup plus longue que la cicatrisation par 1^{ère} intention en raison d'une contamination plus importante à éliminer et d'une perte de substance plus grande à combler. Cependant, sans la contraction, elle serait encore plus longue. Chez les carnivores domestiques, la contraction de la plaie débute entre le 5^{ème} et le 9^{ème} jour post-traumatique. Elle peut réduire de 50% la taille initiale de la plaie (figure 26bis)^{24, 476}. Précoce et rapide chez le chien, elle est en général plus tardive chez le chat. Elle débute plus lentement puis accélère tardivement chez le chat en raison d'un développement du tissu de granulation plus lent⁶⁵. La peau des carnivores domestiques présente une capacité de contraction particulièrement grande¹⁶⁰.

Ce phénomène est particulièrement impressionnant au niveau de larges plaies du tronc des carnivores. La présence de peau lâche et peu adhérente autour de la plaie favorise la contraction¹⁶⁰. La contraction se fait de façon centripète et la forme de la plaie a une influence sur l'évolution de la contraction. Les formes triangulaires, rectangulaires et carrées se contractent de façon centripète, les angles ne se déplacent quasiment pas. En revanche, les plaies circulaires donnent des cicatrices fripées d'allure imprévisible (figure 27). La contraction des plaies circulaires est 30% plus lente que les formes géométriques angulaires carré, rectangulaires ou triangulaires^{217, 370, 476, 518}.

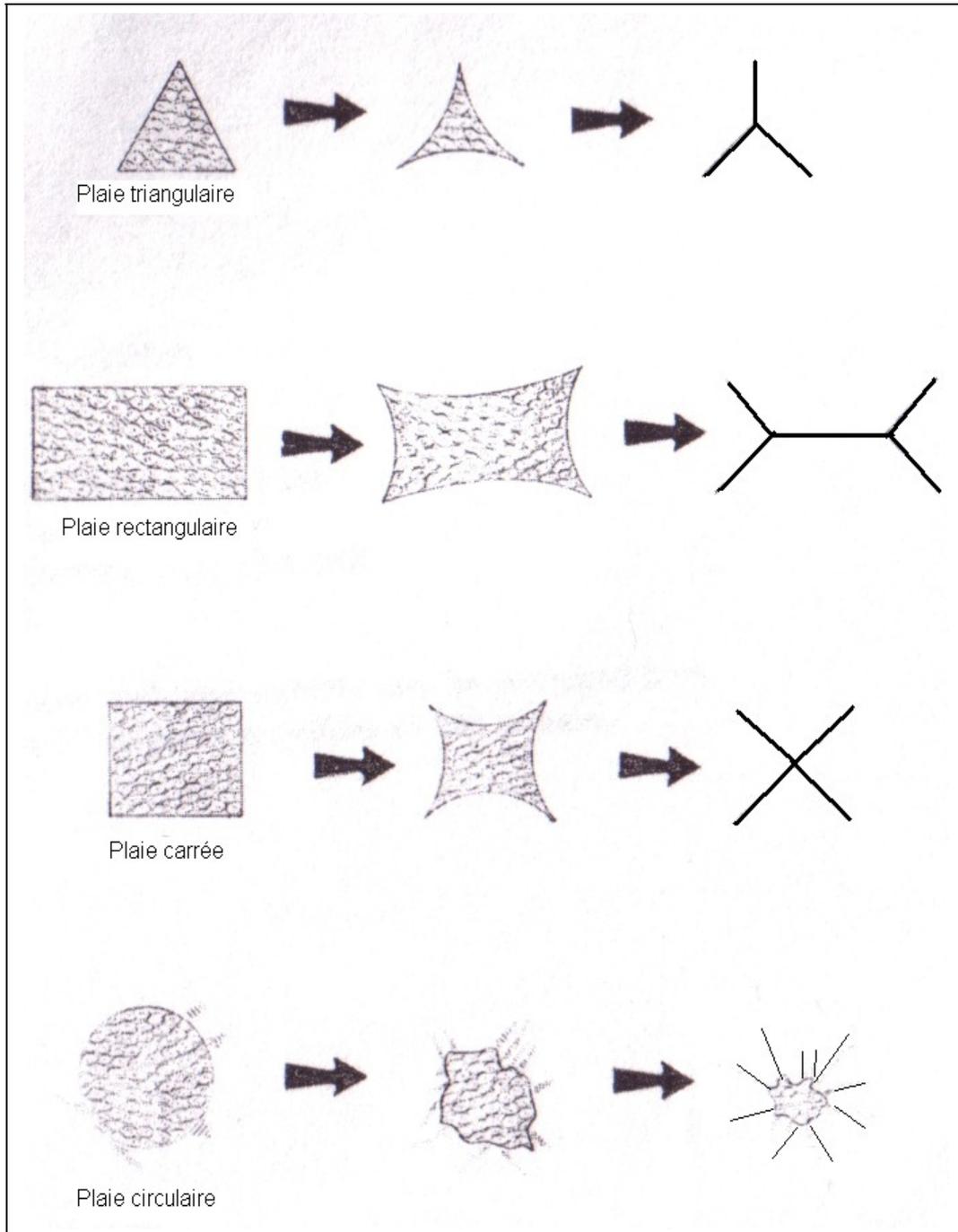


Figure 27 : Cicatrisation par seconde intention de plaies de différentes formes⁴⁷⁶

Alors que l'épidermisation progresse sur le tissu de granulation sous la forme d'un liseré épidermique rosé puis blanchâtre (figure 26), la contraction permet de rapprocher les bords de la plaie et de diminuer ainsi la surface à recouvrir par le nouvel épiderme. La contraction cesse lorsque les marges de la plaie se rencontrent : c'est une inhibition de contact. Elle cesse également lorsque la tension de la peau environnante devient supérieure ou égale à la force de contraction ou lorsque le tissu de granulation devient trop fibreux et trop pauvre en myofibroblastes contractiles pour permettre la contraction²¹⁷.

La cicatrisation par contraction est particulièrement peu esthétique chez l'homme. En effet, lors de la contraction, la peau à la périphérie est étirée, amincie et mise sous tension. Bien que ces effets s'estompent dans le temps, ils sont particulièrement peu esthétiques chez l'homme. Chez ce dernier et le porc dont la peau est peu lâche, la contraction occupe une

faible proportion dans la cicatrisation par 2nde intention. La cicatrisation par 2nde intention chez ces espèces est donc plus lente que chez les carnivores domestiques et se fait principalement par épithélialisation. En revanche, chez les animaux à peau lâche (chien, chat, rongeurs), elle est beaucoup plus courante et plus bénéfique qu'inesthétique. Elle permet par exemple la cicatrisation de très larges plaies au niveau du tronc ou du cou (figures 26 et 26 bis). Elle permet de réduire la proportion de nouvel épiderme fin et fragile formé par l'épithélialisation seule.

La cicatrisation par 2nde intention est aussi appelée cicatrisation par granulation, contraction et épidermisation. La cicatrisation par 2nde intention présente cependant quelques inconvénients et complications fonctionnelles et esthétiques qui seront décrits ultérieurement^{24, 217, 370, 518}.

...II.2.3. La cicatrisation sous-crustacée

La cicatrisation sous-crustacée se caractérise par la présence d'une croûte, mélange de fibrine coagulée et d'exsudats desséchés à la surface de la plaie. C'est en fait une cicatrisation par 2nde intention particulière. La plaie est en général peu profonde et la perte de substance reste limitée. Elle est également peu contaminée. La réaction inflammatoire est donc faible. La croûte adhérente constitue un pansement biologique. Elle assure la protection et le maintien d'un milieu adéquat pour un bourgeonnement et une épidermisation sous-crustacés. Les cellules épithéliales migrent sous la croûte puis sécrètent des collagénases qui permettent de dissoudre la base de la croûte et de la faire tomber^{24, 476}. La contraction est en général limitée car la perte de substance est faible. Lors de réaction inflammatoire plus importante, une suppuration non négligeable peut se produire sous la croûte.

..II.3. La cicatrisation par fermeture retardée

Il s'agit de plaies qui commencent à cicatriser par 2nde intention puis qui sont refermées chirurgicalement en fonction de leur évolution.

...II.3.1. Fermeture par 1^{ère} intention retardée

Il s'agit de plaies suturées environ 3 à 5 jours après leur constitution. Par définition, cette fermeture est réalisée après la phase de détersion et avant la phase de granulation. Certaines plaies, notamment par coupure, présentent peu de pertes de substance et les marges de la plaie peuvent être rapprochées sans tension excessive. Cependant, une suspicion de contamination importante ou des zones dont l'évolution ne peut être prédite immédiatement (zones de tissu dévitalisé, contusions...) nécessitent un délai avant la fermeture. Ce délai va permettre d'une part d'apprécier l'évolution des tissus et d'autre part la réalisation de la phase de détersion. Durant ce laps de temps, les exsudats, les bactéries et les autres contaminants vont être éliminés. Si la phase de détersion est efficace et si aucun tissu dévitalisé n'est constaté, la plaie pourra alors être suturée dans les 3 à 5 jours

puis cicatriser comme une cicatrisation par 1^{ère} intention. Les risques d'infection sont cependant supérieurs à ceux d'une cicatrisation par 1^{ère} intention simple^{49, 370, 518}.

...II.3.2. Fermeture secondaire ou cicatrisation par 3^{ème} intention

La fermeture est réalisée après le 5^{ème} jour post-traumatique. Lorsque la phase de déterision 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^{24, 49, 370, 518}.

PARTIE 4 : FACTEURS INFLUENCANT LA CICATRISATION

Parmi les diverses évolutions pathologiques des plaies, on peut distinguer des complications de nature septique et d'autres de nature aseptique. Elles ne sont pas exclusives les unes des autres et il n'est pas rare de rencontrer plusieurs complications associées, certaines complications pouvant favoriser l'apparition des autres. Les facteurs pouvant favoriser une évolution pathologique sont très nombreux. Leur connaissance permet d'anticiper et de prévenir au mieux les complications. Les traitements des plaies sont très variés, la connaissance de leurs influences positives ou néfastes sur la cicatrisation permet de choisir un schéma thérapeutique adapté à chaque situation.

.I Evolution pathologique des plaies

L'évolution des plaies se compose de plusieurs processus se succédant et se chevauchant dans le temps. Nous avons vu que ces processus étaient particulièrement dépendants les uns des autres. Ainsi, toute altération d'une phase de la cicatrisation entraîne un retard de cicatrisation. Les conséquences varieront en fonction de la phase affectée.

..I.1. Evolutions pathologiques de nature septique

Les évolutions de nature septique font intervenir une infection plus ou moins importante de la plaie. On peut définir l'infection clinique comme la présence et la multiplication de bactéries au niveau de la plaie atteignant un nombre suffisant pour causer des troubles pathologiques à l'organisme. Ces troubles varieront selon l'intensité et la nature de l'infection et des réactions de défenses de l'hôte. La phase de détersion a pour but d'éliminer les bactéries, tissus morts et autres contaminants pouvant gêner la cicatrisation. Lors d'évolution de nature septique, c'est cette phase qui est concernée. Tant qu'une infection persiste, cette phase se prolonge, retardant ainsi la mise en place du tissu de granulation.

...I.1.1. Infections des plaies, définitions et généralités

Les infections des plaies sont le plus souvent bactériennes. Les infections marquées (purulentes, nécrotiques...) (figure 28 et 29) sont facilement diagnostiquées, cependant, certaines infections sont plus difficiles à mettre en évidence. En effet, la limite entre une infection et une colonisation bactérienne normale, contrôlée par les défenses immunitaires et présente dans toutes les plaies traumatiques, est plus délicate à définir.



Figure 28 : Plaie étendue, souillée et infectée sur un membre de chien.
ENVV, Unité Pédagogique de chirurgie.



Figure 29 : Plaie nécrosée et infectée sur un chien.
ENVV, Unité Pédagogique de chirurgie.

a Flore bactérienne cutanée normale, transitoire et infection

La surface de la peau et les couches superficielles de l'épiderme sont naturellement colonisées par une flore cutanée bactérienne résidente, stable et non pathogène. Sa présence joue un rôle dans l'équilibre de l'écosystème cutané en inhibant par compétition la croissance d'autres bactéries pathogènes. L'équilibre de cette flore est permis par les conditions créées par la peau. La peau joue un rôle de barrière et contrôle une prolifération bactérienne excessive. Même lors de la préparation chirurgicale, cette flore ne peut être complètement éliminée.

Cette flore est composée de bactéries aérobies. Lors de plaies, ces bactéries se retrouvent naturellement au niveau de la plaie et vont se multiplier. Ces bactéries sont en général peu pathogènes et leur prolifération est normalement contrôlée par la phase de détersion.

Cependant, des conditions particulières pourront conduire à une prolifération importante et à une infection de la plaie même avec des bactéries initialement non pathogènes.

La flore bactérienne cutanée résidente du chien est principalement composée :

- de cocci Gram positif : *Staphylococcus sp.* (coagulase négative : *Staph. epidermidis*, *Staph. xylosus*), *Micrococcus sp.*, *Streptococcus sp.* β -hémolytiques (*Strepto. canis*) ;
- de bacilles Gram négatifs : *Acinetobacter sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Propionibacterium sp.*^{149, 543}

Chez le chat, elle est légèrement différente, on rencontre le plus souvent *Micrococcus sp.*, puis *Streptococcus β -hemolyticus* et *Acinetobacter sp.*⁵⁴³

La composition de cette flore suit un équilibre qui peut facilement être rompu par des traitements antiseptiques, antibiotiques, par des lésions ou des désordres cutanés. Par exemple, la flore cutanée est beaucoup plus dense lorsque la peau est très grasse (état kérato-séborrhéique gras). Ainsi, chez un animal à peau normale, la population bactérienne aérobie a une densité de 0 à 10^3 bactéries par cm^2 alors que chez un animal séborrhéique, elle est de 10^3 à 10^7 germes. La population bactérienne est plus importante au niveau des zones humides (espaces interdigités, babines...)⁵⁴³. Avant même que la plaie ne se soit constituée, la peau peut donc être colonisée par un nombre important de bactéries sans que l'on puisse pour autant parler d'infection. L'importance du nombre de bactéries pourra cependant être un facteur favorisant l'infection. Les déséquilibres de cette flore et notamment la multiplication de bactéries à fort potentiel pathogène auront une influence sur le développement ou non de complications infectieuses.

La flore transitoire est apportée par une contamination endogène ou extérieure. Elle est normalement inhibée par la flore physiologique et ne se multiplie pas sur la peau. Les espèces transitoires sont rencontrées occasionnellement sur une courte période et en quantité limitée à la surface de l'épiderme. Lorsqu'elle se multiplie, cette flore transitoire peut présenter un aspect pathogène comme envahisseur secondaire ou agent surinfectant. La nature de cette flore est très variée car elle dépend des différentes sources de contamination (sol, morsures, végétaux, matières fécales...). Les principales bactéries rencontrées au niveau de cette flore cutanée transitoire sont, chez le chien, *Staph. intermedius*, *Staph. aureus*, *Enterococcus sp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Clostridium sp.*, *Pasteurella sp.*, *Pseudomonas sp.* et *Bacillus sp.*^{149, 543} Chez le chat, on retrouve le plus souvent *Streptococcus sp.* β -hémolytiques, *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus mirabilis*, *Alcaligenes sp.*, et *Bacillus sp.*⁵⁴³ Le principal germe cutané pathogène rencontré chez le chien est *Staphylococcus sp.* à coagulase positive (*Staph. intermedius* et *Staph. aureus*). Contrairement à l'homme, chez les carnivores domestiques, *Staph. intermedius* est beaucoup plus répandu que *Staph. aureus*. *Staph. intermedius* est présent sur la peau des chiens sains et est responsable de plus de 90 % des pyodermites bactériennes¹⁴⁹.

Les germes Gram négatifs sont localisés préférentiellement au niveau des zones humides et chaudes et prédominent surtout lorsque la flore Gram positive est réduite par l'utilisation d'antibactériens⁵⁴³. La flore buccale des carnivores domestiques est extrêmement riche, elle présente des germes qui peuvent devenir particulièrement pathogènes. Les plus fréquents sont les streptocoques β -hémolytiques (*Streptococcus canis* et *Streptococcus* du groupe C), les pasteurelles mais aussi *Bacillus fusiformis*, *Bacteroides sp.* et de nombreuses bactéries

anaérobies^{149, 543}. L'espèce bactérienne en cause influence grandement les risques d'infection. Chez le chien, les plaies n'impliquant pas le tube digestif sont généralement associées à des staphylocoques. Cependant, *Escherichia coli* et les bactéries anaérobies comme *Bacteroides* et *Clostridium* contaminent fréquemment les plaies proches de la gueule ou de l'anus. Chez le chat, *Pasteurella* est l'espèce la plus courante lors d'infection des plaies⁴⁰⁶.

Dans la classification des plaies selon leur évolution bactériologique, on parle de plaies contaminées pour les plaies de moins de 6 heures post-traumatiques, de plaies infectées pour celles de 6 à 12 heures post-traumatiques et de plaies largement infectées pour celles de plus de 12 heures. Ces intervalles de temps correspondent à différentes étapes dans l'évolution de la population bactérienne de la plaie et ont pour but d'orienter la prise en charge de la plaie (suture primaire ou non). Cependant, même si on parle de plaies infectées ou largement infectées, ce n'est pas pour autant que la plaie présentera des complications infectieuses cliniques. Sans traitement, une plaie traumatique de plus de 12 heures sera effectivement colonisée par un grand nombre de bactéries. Si elle est refermée ou si les conditions sont favorables aux bactéries (ischémie, nécroses, contamination importante...), elle aura de fortes chances de développer une infection clinique très néfaste à la cicatrisation. En revanche, si elle reste ouverte, l'organisme réagit au cours de la phase de détersion pour contrôler la multiplication bactérienne, les défenses de l'hôte permettent alors de lutter contre l'infection et la plaie évolue « normalement » sans qu'une réelle infection clinique ne vienne perturber la cicatrisation. La contamination et la colonisation bactérienne de la plaie font donc partie de l'évolution physiologique d'une plaie. Lorsque cette colonisation devient pathologique, c'est l'infection clinique. La colonisation bactérienne devient critique lorsque les défenses de l'hôte sont dépassées ou inefficaces, les bactéries envahissent alors les tissus cutanés et sous-cutanés voisins de la plaie. La survenue de l'infection dépend du nombre de bactéries, de leur virulence et facteurs de pathogénicité, et des résistances de l'hôte. Tous les facteurs pouvant influencer ces 3 paramètres pourront contribuer au développement d'une infection⁴⁴⁵.

Selon des critères strictement bactériologiques, on parle d'infection lorsque le nombre de bactéries dépasse 10^6 bactéries par gramme de tissu^{406, 518}. Cependant, le diagnostic de l'infection d'une plaie est plutôt fondé sur des critères cliniques comme la présence de pus, l'exacerbation de l'inflammation ou la présence de nécrose⁵⁰. Les conséquences de l'infection d'une plaie sont nombreuses et peuvent, dans le pire des cas, mettre la vie de l'animal en danger.

b Mécanismes et facteurs locaux favorisant l'infection

La phase de détersion permet d'éliminer les débris, les germes et les tissus nécrotiques dans la majorité des cas. Sa durée et son intensité varient en fonction de l'importance des matériaux à éliminer : plus la quantité de matériel à éliminer est importante, plus l'intensité et la durée de la phase de détersion sont importantes. Les complications infectieuses modifient la durée et l'intensité de la phase de détersion conduisant ainsi à un état pathologique.

Les granulocytes neutrophiles, qui sont les 1^{ères} cellules à prédominer au niveau de la plaie, dégénèrent en libérant leur contenu enzymatique lysosomal qui va contribuer à la lyse des débris cellulaires nécrotiques. Le liquide qui sort des vaisseaux, avec les leucocytes qui

ont migré et dégénéré forment avec les tissus nécrosés, un exsudat inflammatoire 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. Il n'y a pas vraiment de différence entre un exsudat inflammatoire normal et du pus ; la distinction entre infection et évolution physiologique se fait selon le volume d'exsudat et les caractéristiques cliniques²¹⁷. Lors d'infection, les bactéries élaborent des toxines et des protéases, notamment des collagénases, qui augmentent les dégâts tissulaires. Elles consomment l'oxygène et les nutriments et entrent donc en compétition avec les cellules de l'organismes, et en particulier avec les fibroblastes. L'acide lactique produit dans ces conditions d'hypoxie diminue le pH local de la plaie et stimule la libération d'enzymes protéolytiques¹²². Habituellement, l'infection se traduit cliniquement 2 à 3 jours après le traumatisme ou l'intervention chirurgicale. Localement, les signes classiques de l'inflammation aiguë : douleur, érythème, œdème, chaleur et exsudat, sont intenses et associés à une extension des nécroses ou à une suppuration. Les signes systémiques principaux sont un abattement, une anorexie, une hyperthermie : un syndrome fébrile⁴⁰⁶. Pour les plaies chroniques, ces signes peuvent être atténués et d'autres signes doivent être pris en compte : un retard de cicatrisation, une augmentation de l'exsudation, même non purulente, une coloration rouge vif, une friabilité importante ou une prolifération excessive du tissu de granulation, l'extension des zones de nécrose, l'extension de la plaie et l'apparition de zones de décollement des tissus⁴⁴⁵.

Le tissu de granulation sain est rose à rouge, ferme et a une apparence humide translucide. La formation du tissu de granulation n'a lieu que sur du tissu sain où la détersion a déjà eu lieu, cependant, elle peut débiter alors que des zones voisines sont encore en phase de détersion. Bien que le tissu de granulation soit très résistant à l'infection, il peut quand même être affecté. En effet, si une infection se développe à proximité, elle peut se propager et toucher le tissu de granulation néoformé.

De nombreux facteurs locaux peuvent favoriser le développement d'une infection soit en favorisant la prolifération bactérienne soit en diminuant l'efficacité des défenses de l'hôte⁵¹⁸.

Un volume important de tissus dévitalisés ou nécrosés favorise la prolifération bactérienne en constituant un milieu de croissance pour les bactéries. Au sein des tissus nécrosés, les bactéries sont protégées de l'action des leucocytes^{406, 122, 363}. Elles trouvent les nutriments nécessaires à leur croissance grâce à la lyse des tissus. Les conditions deviennent rapidement hypoxiques et permettent alors la multiplication des bactéries anaérobies. La présence de caillots volumineux, d'hématomes et de corps étrangers agissent de la même façon en constituant des supports pour la prolifération bactérienne et en augmentant la quantité de matériel à éliminer par les neutrophiles et les macrophages¹²². Les plaies contaminées par des corps étrangers sont caractérisées par une inflammation importante, un pH bas et une très faible pression partielle en oxygène (proche de 5 mmHg)¹²². Les facteurs qui augmentent la quantité de tissus nécrosés sont nombreux. Des techniques chirurgicales inadaptées (manipulations agressives, tensions excessives...), l'infection et l'inflammation exacerbée entraînent des dommages tissulaires importants. L'ischémie, favorisée par les lésions vasculaires ou les compressions (œdème, sutures trop serrées...) est une cause fréquente de nécrose tissulaire. L'ischémie locale inhibe fortement la prolifération cellulaire et les synthèses protéiques (collagène), elle diminue aussi la

résistance à l'infection et permet la croissance des bactéries anaérobies¹²². Lors de l'établissement de l'infection, un cercle vicieux se met en place, les bactéries entraînent directement des nécroses tissulaires par les protéases et les toxines qu'elles peuvent sécréter et indirectement par l'inflammation exacerbée qu'elles entretiennent. L'extension des nécroses favorise alors l'infection⁴⁰⁶.

La fermeture d'une plaie contaminée, la création d'espaces morts, les plaies profondes à faible ouverture, comme les morsures, créent des conditions particulièrement propices à l'infection en empêchant l'évacuation des fluides et sérosités de la plaie et en formant un milieu pauvre en oxygène^{296, 406}.

Même en faible nombre, les bactéries très pathogènes peuvent provoquer une infection clinique. Les streptocoques β -hémolytiques libèrent plusieurs exotoxines qui vont causer des dommages tissulaires importants^{130, 445}. D'autres bactéries comme *Escherichia coli* produisent des endotoxines cytotoxiques et empêchent la phagocytose par les leucocytes. Les clostridies, quant à elles, produisent des exotoxines ayant une forte toxicité qui se traduit par des symptômes généraux parfois graves (toxine tétanique) même si le nombre de bactéries est restreint⁴⁰⁶.

Le concept de biofilm s'applique à l'environnement de la plaie. Les bactéries développent des capacités à s'attacher au substrat et forment alors un biofilm où plusieurs souches de bactéries peuvent coexister et se protéger mutuellement. La résistance des bactéries du biofilm aux agents antibactériens et aux défenses de l'hôte s'expliquent en partie par un effet de barrière mécanique^{50, 104}. La présence de biofilms serait impliquée dans de nombreuses infections chroniques.

Les infections ont des conséquences variées sur la cicatrisation des plaies. Une infection minimale ne fera que retarder la cicatrisation en prolongeant la phase de détersion. En revanche, une infection plus importante pourra entraîner d'autres complications. Elle pourra conduire à une extension des foyers de nécrose et une importante prolongation de la phase de détersion retardant considérablement la cicatrisation. Une infection chronique peut s'installer et arrêter la cicatrisation au stade d'inflammation chronique. Une déhiscence de la plaie, des suppurations chroniques ou la formation d'abcès sont des conséquences fréquentes de l'infection. Si cette dernière n'est pas contrôlée, elle peut conduire dans le pire des cas à une septicémie qui peut s'avérer mortelle.

...I.1.2. Déhiscence des plaies, désunion des sutures

La déhiscence est la désunion des marges d'une plaie suturée. C'est l'une des 1^{ères} complications post-opératoires. Une des causes fréquentes de déhiscence est l'infection, cependant, il existe de nombreuses autres causes dont les effets peuvent s'additionner pour conduire à la désunion des sutures.

L'inflammation physiologique qui suit la formation de la plaie provoque une douleur, un prurit et un œdème. Le prurit est à l'origine de grattage et de léchage de la plaie. Si celle-ci n'est pas protégée directement par un pansement ou indirectement par une collerette, un carcan ou une surveillance permanente, elle risque de se réouvrir. Le grattage et le léchage entretiennent l'inflammation et abrasent les tissus néoformés. Un œdème ou une collection liquidienne augmente la pression sur les sutures.

Si les sutures sont trop serrées ou si les tensions sont excessives (incision perpendiculaire aux lignes de tension, tentative de fermeture d'une plaie trop étendue), l'œdème augmentera de façon conséquente et des zones d'ischémie puis de nécrose se formeront. Il en résultera une désunion des sutures avec un déchirement des tissus fragilisés. Toute nécrose au niveau des points de sutures entraînera la déhiscence de la plaie. La présence d'une infection amplifie l'inflammation et les nécroses tissulaires, elle augmente ainsi les risques de déhiscence.

La déhiscence peut avoir lieu sans qu'il y ait obligatoirement un phénomène septique : lors d'une mauvaise technique de suture (marges de la plaie trop fragiles, points trop serrés ischémisants), avec un simple œdème inflammatoire ou des mouvements exercés sur la plaie lors d'absence de mise au repos^{24, 406}. Certaines localisations sont prédisposées à la déhiscence ou à la nécrose par ischémie, ce sont les zones en regard des saillies osseuses : en regard du grand trochanter du fémur et au niveau du genou par exemple^{5, 250}.

Les zones de déhiscence de faible étendue cicatrisent par 2nde intention. Si la taille de la plaie augmente à cause de tensions excessives, de nouvelles sutures pourront être nécessaires. La prévention de la déhiscence passe essentiellement par l'utilisation de sutures adaptées. Lorsque la fermeture risque d'engendrer des tensions excessives, des techniques plus complexes de chirurgie reconstructrice cutanée sont envisageables. Une protection de la plaie par un pansement, une limitation des mouvements et une lutte contre l'infection permettent de réduire les risques de déhiscence.

...I.1.3. Suppurations persistantes, abcès chauds et fistules

Longtemps, le pus a été considéré comme bénéfique^{160, 204}. On sait maintenant que la présence de pus signe la présence d'un processus infectieux et inflammatoire mais également des dégâts tissulaires néfastes à la cicatrisation¹⁶⁰. Les germes responsables de la formation de pus sont des germes dits pyogènes. Ils ont la capacité de résister plus ou moins à la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages et de sécréter des protéases et des toxines¹²⁰.

a Les principales bactéries pyogènes et leur pathogénicité¹⁴⁹

Les principales bactéries responsables d'infection des plaies chez le chien et le chat sont présentées dans le tableau 5. Les plus fréquemment rencontrées sont des coques Gram positifs (Staphylocoques et Streptocoques), des *Clostridium*, des *Pseudomonas*, et des *Corynebacterium*. On retrouve ces germes au niveau de la flore buccale mais aussi au niveau du sol et de nombreuses autres sources de contamination. Les bactéries anaérobies sont fréquemment rencontrées lors de contamination par la cavité buccale (morsures) ou le tractus digestif^{68, 419, 445}.

Parmi les staphylocoques, ceux à coagulase positives sont les plus pathogènes. Ils sont aéro-anaérobies. *Staphylococcus intermedius* est présent sur la peau et les muqueuses des carnivores, *Staphylococcus aureus* est présent chez tous les mammifères. Ils sécrètent plusieurs hémolysines, échappent à la phagocytose et à l'opsonisation grâce à une coagulase et à une protéine A qui inhibe le complément. Leur ubiquité et leur grande résistance dans le milieu extérieur expliquent la fréquence des infections à staphylocoques.

Moins ubiquitaires, les streptocoques sont proches des staphylocoques. Les espèces pyogènes sont les streptocoques β -hémolytiques (*Streptococcus canis*). Ils résistent à la phagocytose et échappent à l'opsonisation grâce à leur capsule et à la C3 protéase qui inhibe le complément. Ils sécrètent également des toxines cytotolytiques comme la streptolysine O.

Type	Gram	Bactéries	Espèce	Origine	Pathogénicité
Aérobies strictes	+	<i>Nocardia asteroides</i> ^{143, 149, 331}	Cn/Ct	Sol, végétaux, cavité buccale, tractus digestif	Résistance à la phagocytose, hémolysines, pyogranulomes, suppuration chronique
		<i>Nocardia brasiliensis</i> ^{143, 149, 331}	Ct		
	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cn/Ct	Ubiquitaires	LPS, Résistance à la phagocytose, Multirésistances aux antibiotiques
Aéro-anaérobies	+	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cn/Ct	Peau, ubiquitaires	Hémolysines, résistance à la phagocytose, inhibition de l'opsonisation, toxines
		<i>Staphylococcus intermedius</i>			
		<i>Streptococcus sp. (groupe C), Streptococcus canis</i>			
		<i>Staphylococcus felis</i>			
	+	<i>Actinomyces sp. (A. hordeovulneris, A. viscosus)</i> ^{143, 149, 331, 419}	Cn/Ct	Sol, végétaux	Résistance à la phagocytose, pyogranulomes, ostéomyélites, suppuration chronique
		<i>Corynebacterium sp.</i>	Cn	Tractus digestif	Toxines
		<i>Arcanobacterium pyogenes</i>			Toxines, hémolysine
	-	<i>Pasteurella sp., Pasteurella multocida</i>	Cn/Ct	Cavité buccale, tractus digestif	Leucotoxines, LPS
<i>Escherichia coli</i>		Ct	Tractus digestif	LPS	
Anaérobies strictes	+	<i>Clostridium perfringens</i> ⁴¹⁹	Cn/Ct	Ubiquitaires, tractus digestif	Spores Toxines
	-	<i>Bacteroides sp.</i>	Cn/Ct	Cavité buccale, tractus digestif	LPS toxines, résistance à la phagocytose, inhibition de l'opsonisation et du chimiotactisme des neutrophiles
		<i>Fusobacterium sp.</i>	Ct		
		<i>Peptostreptococcus sp.</i>			

Tableau 5 : Principales bactéries responsables d'infection des plaies et d'abcès chez le chien (Cn) et le chat (Ct)¹⁴⁹.

LPS : Lipopolysaccharides

Les *Pasteurella*, dont la plus fréquente lors d'infection des plaies est *Pasteurella multocida*, sont des germes aéro-anaérobie qui peuvent sécréter des leucotoxines. Ces

leucotoxines sont à l'origine d'une cytolyse des leucocytes, d'un entretien de la réaction inflammatoire et d'une hémolyse. Comme toutes les bactéries Gram négatif, elles présentent à leur surface un constituant, le LPS ou lipopolysaccharide. Ce LPS est libéré à la mort des bactéries, c'est un des plus puissants pyrogènes et aussi un des plus puissants inducteurs de la réaction inflammatoire. Il a également des effets vasodilatateurs et favorise les hémorragies. Ses effets sont d'autant plus intenses qu'un grand nombre de bactéries sont tuées en même temps (lors d'antibiothérapie par exemple), il peut alors entraîner un choc important (choc endotoxinique).

La principale représentante du genre *Pseudomonas* lors d'infection des plaies est *Pseudomonas aeruginosa*, elle est aussi appelée bacille pyocyanique en raison des pigments qu'elle produit et qui donnent une teinte bleuâtre au pus. Sa capsule contribue à sa résistance à la phagocytose. Elle développe fréquemment des multirésistances aux antibiotiques. Elle est fréquemment associée aux infections lors de brûlures.

Les bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Fusobacterium*...) sont particulièrement pathogènes^{132, 419}. Elles produisent de nombreuses toxines et développent des moyens d'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte comme la résistance à la phagocytose, l'inhibition de l'opsonisation et du chimiotactisme des leucocytes^{419, 466}. Leur croissance est inhibée dans les tissus sains bien oxygénés. Elle est favorisée lors de nécroses et de plaies anfractueuses ou refermées. Les infections anaérobies sont associées à des nécroses étendues et des répercussions générales induites par les toxines, notamment avec les clostridies⁴¹⁹. Les infections peuvent être d'abord aéro-anaérobies puis strictement anaérobies⁴¹⁹. En présence de pus, de gaz, de putréfaction, de nécroses étendues, de plaies contaminées refermées avec contamination par la cavité buccale, le tractus digestif ou le sol, une infection anaérobie est très probable¹³².

Les infections des plaies par des mycobactéries sont très rares, elles sont par exemple transmises lors de morsures par des reptiles. Elles entraînent des suppurations chroniques^{149, 176, 331}. Les infections fongiques comme la sporotrichose ou la phycomycose peuvent mimer des infections bactériennes avec la formation d'abcès ou de pyogranulomes chroniques^{331, 363, 433}. Ces infections sont rares en France, lors d'infections chroniques atypiques, elles peuvent être suspectées lorsque les animaux viennent de pays exotiques³⁶³.

b Mécanisme généraux de la suppuration.

Les germes pyogènes sont d'abord inoculés lors du traumatisme, leur multiplication est favorisée dans les plaies contaminées fermées (suture d'une plaie contaminée), à faible ouverture (morsures, piqûres) ou avec des espaces morts³⁶³. Ils libèrent ensuite des enzymes et toxines bactériennes responsables d'une inflammation particulièrement intense. Cette réaction présente toutes les caractéristiques de l'inflammation aiguë classique. On observe ainsi une tuméfaction localisée, circulaire, douloureuse, rouge, chaude, limitée par un bourrelet inflammatoire et entourée par une zone œdémateuse. Dans les cas les plus graves, elle peut être accompagnée de symptômes généraux (syndrome fébrile : abattement, anorexie, hyperthermie)²⁴.

Après l'afflux des leucocytes, la formation et la collection du pus constituent la suppuration. Les granulocytes neutrophiles ont une durée de vie brève d'environ 2 à 3 jours, voire moins lors d'activité phagocytaire intense. Ils dégènèrent ensuite et meurent en libérant

des enzymes lytiques lysosomales et des métabolites (radicaux oxydants, Leucotriène LTB4) qui vont entrer dans la constitution du pus, augmenter la lyse des bactéries et des tissus nécrosés et entretenir l'inflammation en attirant d'autres leucocytes (Figure 30).

Lors de leur lyse, les bactéries libèrent en grande quantité des toxines qui entretiennent l'afflux de leucocytes et donc la suppuration. Le pus est alors constitué de débris cellulaires, du contenu des leucocytes dégénérés, des bactéries mortes, des tissus liquéfiés et d'une phase liquide composée de l'exsudat inflammatoire présent dans toute inflammation aiguë, de globules gras et des protéines et enzymes solubles. Les enzymes libérées par les leucocytes et les bactéries sont nombreuses : hyaluronidases, collagénases, coagulases, hémolysines et protéases diverses. Elles vont s'attaquer aux tissus nécrosés mais aussi aux tissus sains⁵¹⁸. Le pus est un milieu très dysgénésique, c'est-à-dire très défavorable à la survie des bactéries grâce à sa concentration en enzymes lytiques et en radicaux oxydants. Il ne contient alors plus de bactérie vivante^{24, 120, 217, 370}. Chez les carnivores domestiques, le pus a souvent une couleur rosée à cause de la présence de germes hémolytiques (*Staphylococcus sp.* et *Streptococcus sp.* β-hémolytiques). Les coques Gram positif forment en général un pus jaune, épais, gras au toucher et homogène alors que les *Pseudomonas* entraînent la formation d'un pus bleuâtre grumeleux ou séreux. Mais ces observations ne sont qu'indicatives. La suppuration peut être particulièrement longue car l'inflammation est entretenue par les phénomènes lytiques²⁴.

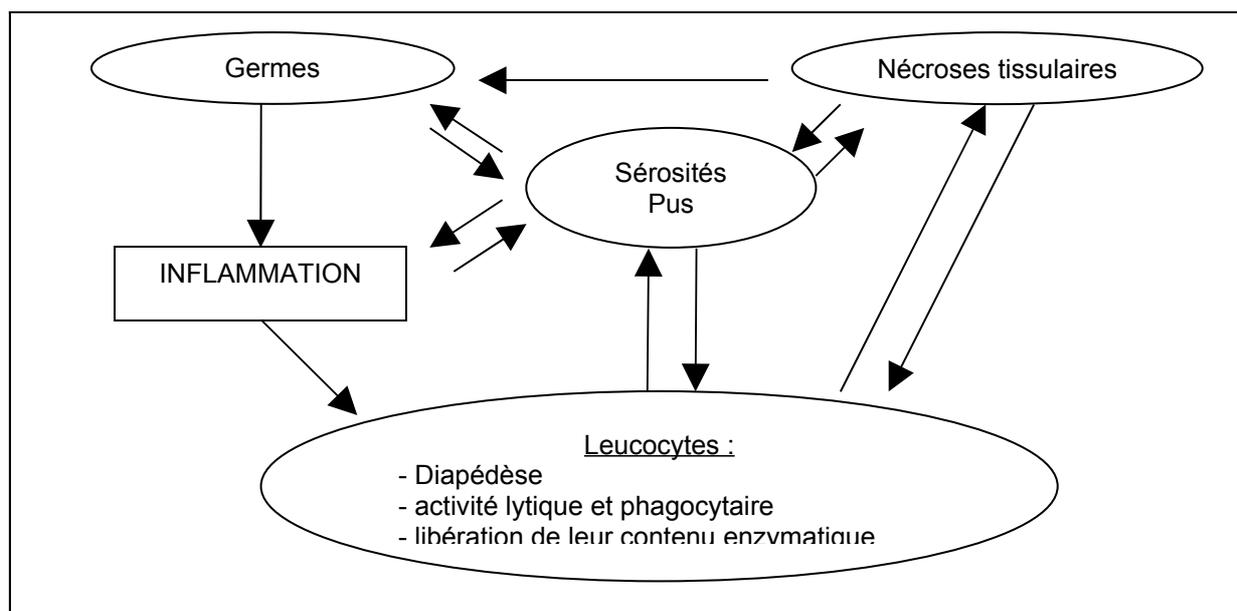


Figure 30 : Entretien de l'inflammation lors de suppuration chronique²⁴

Lorsque la plaie présente une ouverture suffisante, le pus est évacué vers l'extérieur. La suppuration persistera jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. La suppuration chronique peut durer très longtemps et les dégâts tissulaires peuvent s'étendre considérablement autour de la plaie. La cicatrisation s'arrête alors au stade de détersion. Si l'organisme n'arrive toujours pas à contrôler la multiplication bactérienne, on peut voir apparaître une bactériémie puis éventuellement une septicémie selon l'état général de l'animal. La complication devient générale et peut conduire à la mort de l'animal²⁴.

. C Evolution des abcès et fistules

Lorsque l'ouverture de la plaie est punctiforme (morsures, piqûres) ou lorsqu'elle est refermée (suture d'une plaie infectée), le pus ne peut être évacué et s'accumule pour former un abcès chaud. L'abcès résulte d'un processus inflammatoire localisé intense aboutissant à la formation d'une collection purulente au sein des tissus, dans une cavité formée par la lyse et l'écartement des tissus³⁷⁰. Les abcès qui accompagnent les plaies sont des abcès chauds superficiels, sous-tégumentaires. L'évolution des abcès se déroule en trois phases, une phase inflammatoire aiguë et une phase de suppuration décrites précédemment, et une phase de maturation²⁴.

L'abcès présente un point de fluctuation maximale, en général au site d'inoculation et une diminution progressive du bourrelet inflammatoire. Il est souvent accompagné d'un œdème déclive et de nécroses périphériques liées à la compression des tissus adjacents. La douleur diminue mais reste présente en raison de la pression exercée sur les tissus voisins. L'organisme finit normalement par limiter l'évolution du processus septique en formant une coque fibreuse autour de la cavité. La membrane pyogène est composée de 3 couches entourant le pus. La 1^{ère} couche, la plus proche du pus, est constituée de fibrine, de germes vivants et de leucocytes à activité phagocytaire. Ensuite, se trouve une zone colonisée par des fibroblastes et des néovaisseaux par lesquels affluent les leucocytes. Cette couche correspond à du tissu conjonctif vascularisé néoformé qui permettra la réparation et le comblement de la cavité lorsque le pus sera éliminé. A la périphérie, entre cette couche et le tissu sain, se trouve une couche fibreuse avec une hyperplasie des fibres de collagène. Cette couche permet l'isolement de l'abcès, elle limite ainsi l'extension de l'inflammation et protège les tissus sains. Elle est responsable de l'induration locale²⁴.

Les abcès chauds superficiels finissent généralement par s'ouvrir. Au fur et à mesure que l'abcès mûrit, la paroi de l'abcès s'amincit progressivement au point fluctuant puis finit par se rompre et le pus s'écoule à l'extérieur. S'il n'y a plus de bactérie et s'il n'y a pas de corps étranger persistant, l'inflammation s'arrête et la cavité est comblée par du tissu conjonctif. Plus rarement, les abcès peuvent évoluer en abcès froids : l'inflammation diminue mais l'abcès ne s'ouvre pas, le pus se densifie, l'abcès devient en général une masse fibreuse²⁴.

Lorsqu'ils sont plus profonds, les abcès peuvent former des fistules. Une fistule est un trajet, une communication qui forme un passage à un liquide physiologique ou pathologique (pus, exsudats inflammatoires...) entretenu par l'écoulement même de ce liquide. Les fistules sont fréquemment associées à des infections anaérobies et à des migrations de corps étrangers (épillets, morceaux de bois...) ^{84, 217}.

Les suppurations persistantes et les abcès peuvent entraîner de graves complications : ostéomyélites, abcès multiples, infection systémique^{24, 363, 397, 518}. Les nécroses des tissus voisins peuvent s'étendre de façon importante, les germes pyogènes peuvent être disséminés localement ou par voie sanguine et provoquer la formation de nouveaux abcès à distance. La complication la plus grave est une infection systémique ou septicémie qui met en danger la vie de l'animal²⁴.

..I.2. Evolutions pathologiques de nature aseptique

...I.2.1. Altérations vasculaires

a 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 post-opératoires 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^{122, 179, 406}.

b Ischémie et nécrose tissulaires

Le 1^{er} effet de l'ischémie est une hypoxie tissulaire ; les cellules de l'hôte entrent dans un métabolisme anaérobie puis, si l'hypoxie se poursuit, meurent. Les nécroses tissulaires vont exacerber la réaction inflammatoire, prolonger la phase de détersion et favoriser la multiplication des bactéries. Si l'hypoxie est plus modérée, l'ischémie peut ne pas entraîner de nécrose mais elle inhibera la prolifération cellulaire, les synthèses protéiques, de collagène en particulier, et elle diminuera la résistance à l'infection^{122, 444, 445, 518}.

L'ischémie peut être liée à une fermeture sous tensions excessives, à des points trop serrés, à un pansement trop compressif, à une infection, à un corps étranger, à un œdème ou à des lésions vasculaires¹²². Lors d'intervention chirurgicale, une manipulation traumatique peut léser la vascularisation de territoires cutanés qui, insuffisamment irrigués, peuvent se dévitaliser et nécroser. En outre, une manipulation traumatique provoque la libération de médiateurs qui induisent une vasoconstriction artériolaire qui amplifie l'ischémie tissulaire^{5, 501}.

Pour prévenir l'ischémie, la préservation des pédicules vasculaires est particulièrement importante lors de la manipulation de territoires cutanés. La vascularisation peut être lésée lors de manipulations traumatiques de la peau (par exemple à l'aide de pince à dent de souris), de ligatures, d'incisions ou de rotation excessive du pédicule vasculaire^{5, 20}.

La dévitalisation cutanée apparaît dans les 24 heures post-opératoires au niveau du traumatisme et se propage ensuite de façon centrifuge. La peau devient rouge pourpre et sa température diminue^{5, 20}. La nécrose cutanée apparaît alors environ 2 à 4 jours après l'intervention et se traduit par l'apparition progressive d'un sillon disjoncteur qui délimite la zone de nécrose^{5, 370, 501}. Elle peut être superficielle, c'est-à-dire simplement épidermique ou plus profonde, intéressant la partie superficielle ou la totalité du derme^{5, 441}.

Plusieurs méthodes permettent de prévoir la vitalité des territoires cutanés. Le test à la fluorescéine, appliqué chez l'homme n'est pas applicable chez le chien et le chat^{5, 153, 408}. Le Doppler permet de mettre en évidence le flux sanguin mais son utilisation est limitée chez

ces animaux par les réactions de vasoconstriction et par le faible diamètre de certaines artères cutanées directes²⁶². La mesure de la pression partielle en oxygène et dioxyde de carbone transcutanée est efficace et bien décrite chez l'homme. Chez l'animal qui doit rester immobile durant les mesures, elle est plus difficile et nécessite un matériel spécifique ainsi qu'une certaine expérience^{5, 413, 414}. La méthode la plus utilisée en médecine vétérinaire mais aussi la plus simple reste donc l'observation clinique de la peau. La couleur, la température, le saignement à la piqûre et l'élasticité permettent d'apprécier la vitalité de la peau.

c Œdèmes

La différence entre l'œdème et la collection liquidienne se traduit par le signe du godet : persistance de la trace du doigt sur la peau après pression de celle-ci. Ce signe est présent lors d'œdème. La ponction permet également de faire la différence : elle permet d'extraire facilement un liquide (pus, sérosités, sang...) lors de collection liquidienne et non lors d'œdème. La ponction présente des risques de contamination iatrogène lorsqu'elle n'est pas réalisée dans des conditions aseptiques. L'inoculation de germe peut entraîner une infection alors que l'œdème ou la collection sont initialement stériles^{5, 20, 115, 220}.

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. Les vaisseaux lymphatiques sont fragiles et facilement endommagés. La fibrine formée dans la plaie peut obstruer ces vaisseaux et augmenter la rétention de liquide et l'œdème. Au cours de la cicatrisation, les vaisseaux lymphatiques sont reconstitués beaucoup plus tardivement que la vascularisation sanguine. Le drainage lymphatique est faible au cours de la cicatrisation, expliquant ainsi l'apparition facilitée d'œdème et leur lente résorption^{179, 370, 406}.

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^{5, 20, 115, 220}. 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 chirurgie⁴⁰⁶.

Les larges plaies des extrémités des membres cicatrisant par 2^{nde} intention présentent souvent une altération du drainage lymphatique et veineux qui conduit à la formation d'un œdème. Spécialement lorsque l'étendue de la plaie excède 50% de la circonférence du membre, la tension créée par la contraction de la plaie produit un effet garrot qui réduit le drainage lymphatique et le retour veineux. Une ischémie est alors également présente⁴⁰⁶.

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 compression⁴⁰⁶. 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. Ces mesures devront être réalisées en

respectant et en évitant de traumatiser la plaie^{5, 405, 501}. L'animal ne devra pas être couché dans une position qui défavorise la circulation.

Chez un animal ne pouvant pas se lever, le décubitus prolongé dans une même position prédispose à la formation d'œdèmes⁴⁰⁶. Il faudra donc le changer régulièrement de position pour éviter la formation d'œdèmes ou d'escarres par ischémie.

La mobilité de la région anatomique où est située la plaie stimule la circulation sanguine, permet parfois un drainage spontané de la plaie en diminuant la formation d'œdème. En revanche, l'immobilité aboutit à une meilleure cicatrisation au niveau des coudes, talons, tarses et carpes, et zones poplitées. Elle donne un meilleur confort au patient et maintient les tissus pendant la synthèse de collagène et l'épithélialisation. Elle évite la rupture des caillots, des néocapillaires, du réseau de fibrine, du réseau de collagène et du nouvel épiderme et limite les déformations^{84, 484}. Cliniquement, au niveau des zones anatomiques peu mobiles, mobilité et immobilité par bandage rigide font très peu de différences. En revanche, au niveau d'une zone de flexion, la mobilité modérée ou l'immobilité en flexion augmente la contraction et peut entraîner une contraction pathologique appelée contracture qui bride le membre en flexion après cicatrisation (figure 31). L'immobilisation du membre en extension permet de limiter le phénomène de contracture^{84, 219, 483, 484}. Pour la plupart des auteurs, l'immobilité est préférable, elle est obtenue grâce à un pansement de Robert-Jones, une résine ou une attelle^{84, 483, 484}.

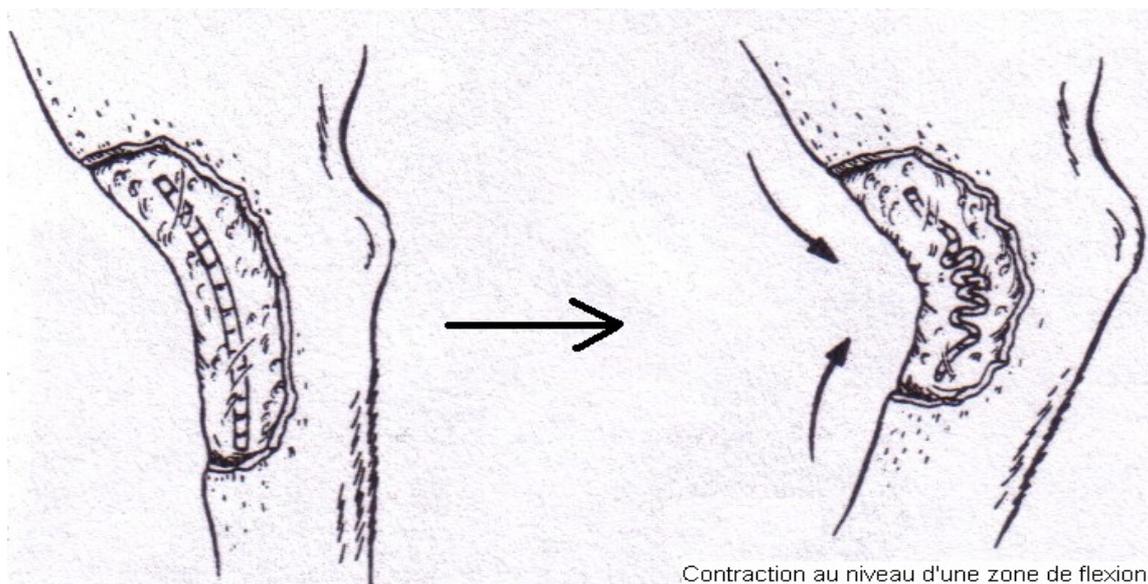


Figure 31 : Contraction d'une plaie située au niveau d'une zone de flexion : contracture pathologique⁴⁸³

d Séromas, collections liquidiennes

Les séromas résultent le plus souvent de l'accumulation de fluide stérile dans l'espace sous-cutané lors de la création d'espace mort. Ce fluide a tendance à s'accumuler dans les zones où la peau est décollée, ou bien là où elle est lâche et sujette à des mouvements répétés (dos, cou, épaule)⁴⁰⁶. Certaines régions du corps comme les régions axillaire et inguinale sont prédisposées aux collections liquidiennes car les espaces morts y sont difficiles à éliminer en raison des frottements liés aux mouvements des membres^{5, 45, 428}. Les

séromas sont inesthétiques mais en général non douloureux et non prurigineux. Contrairement aux abcès, ils se distinguent par la présence d'une inflammation peu intense. L'absence de douleur, de chaleur, d'érythème et de fièvre rend inutile la ponction qui peut s'avérer plus délétère en transformant un séroma stérile en abcès^{296, 406}. Les petites collections ne représentent qu'un problème esthétique alors que les collections volumineuses peuvent créer des pressions importantes sur les sutures et les marges de la plaie et provoquer la déhiscence des sutures. Les collections liquidiennes sont particulièrement délétères pour l'adhérence des greffes et lambeaux cutanés^{5, 363}. La collection liquidienne est la complication la plus courante lors de la réalisation de lambeaux cutanés axiaux⁴⁴¹. Elle apparaît sous la forme d'une fluctuation non douloureuse aux environ de 5 jours après l'intervention chirurgicale^{5, 408}. 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 lambeau⁵.

La prévention consiste à éviter les décollements tissulaires et la création d'espace mort. Les sutures sous-cutanées permettent, dans une certaine mesure, de réduire ces espaces mais elles ne sont pas indiquées lors de la réalisation de lambeaux cutanés^{5, 406}. Les séromas se résorbent spontanément en 2 à 3 semaines sans traitement nécessaire, les poses de drains et les vidanges par ponction sont souvent suivies de récives et elles augmentent les risques d'infection. Elles sont donc à utiliser avec précaution⁴⁰⁶.

...1.2.2. Altérations de la phase de bourgeonnement

La formation du tissu de granulation ne débute que dans les zones où la détersion est accomplie. Elle nécessite un site propre et sain ainsi qu'une induction par des médiateurs principalement sécrétés par les macrophages. Toute altération de la phase de détersion retardera donc la mise en place du tissu de granulation. Au cours de la phase de réparation fibroblastique, on peut classer les altérations de cette phase en fonction de l'équilibre entre la collagénogénèse et la collagénolyse.

a Plaie atone

La plaie ne progresse pas, la collagénolyse et la collagénogénèse 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 collagénogénèse (hypoxie, infection, pathologies générales ou traitements locaux inadaptés inhibant le fonctionnement des fibroblastes, traitements cytotoxiques pour les fibroblastes)²⁴.

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 (cf. Traitements et utilisation des antiseptiques)²⁹⁶. 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 retrait²⁸². 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 néoformé²⁴.

Le tissu de granulation ne se développe qu'à partir des tissus périphériques ayant une circulation suffisante pour promouvoir le développement du nouveau réseau vasculaire. La collagénogénèse nécessite des conditions particulières d'oxygénation, de pH et des nutriments indispensables. En effet, la collagénogénèse nécessite une pression partielle en oxygène d'au moins 20 mmHg. Une diminution de l'oxygénation lors d'ischémie, même modérée entraîne un ralentissement de la synthèse de collagène⁴⁴⁴. Les facteurs pouvant altérer ces conditions sont principalement des défauts d'apport vasculaire : ischémie, défaut de perfusion, carences. La vascularisation peut être atteinte lors de fibrose, d'application de caustiques, de chimiothérapie, d'irradiation... L'infection, en consommant l'oxygène et les nutriments, entre en compétition avec les fibroblastes et diminue ainsi la collagénogénèse. Lorsque le tissu de granulation mûrit, la quantité de collagène augmente par rapport au nombre de cellules et aux capillaires, il devient plus fibreux. S'il n'est pas encore recouvert par le nouvel épiderme, la cicatrisation peut s'arrêter ou être considérablement ralentie car ce tissu de granulation fibreux ne permet pas l'épidermisation. L'évolution de la plaie est arrêtée et ne pourra reprendre que lorsque le tissu de granulation sera « ravivé »³⁶³.

Les plaies atones peuvent évoluer vers une ulcération chronique ou vers un élargissement de la plaie lorsque la collagénolyse surpasse la collagénogénèse.

b. Ulcères et élargissement de la plaie

Au cours de l'évolution des plaies, les ulcères sont plus rares chez les animaux que chez l'homme. Les ulcères et les élargissements des plaies concernent plutôt les plaies cicatrisant par 2^{nde} intention⁴⁰⁶. Les ulcères se caractérisent par une perte de substance à contours plus ou moins circulaires dont les bords sont taillés à pic. La plaie a tendance à se creuser et à s'étendre. Les ulcères résultent en général d'un ensemble d'évènements et de mauvaises conditions qui s'accumulent³⁶³. Les causes mécaniques, ulcères de décubitus, tensions excessives ou mouvements excessifs écartant les marges de la plaie sont fréquemment rencontrées. Les ulcères peuvent apparaître après la chute des escarres au niveau des zones de pression prolongée lors de décubitus par exemple⁴⁰⁶.

Bien que le tissu de granulation soit très résistant à l'infection, il n'en est pas pour autant à l'abri. Lors d'infection du tissu de granulation, la progression de celui-ci s'arrête. Il s'atrophie et se détériore, il devient friable et prend une couleur gris pâle ou rouge foncé⁴⁴⁵. L'infection est en général chronique et les signes d'inflammation ne sont pas toujours présents.

Au niveau biochimique, les mécanismes conduisant aux plaies atones, ulcères et plaies chroniques sont mal connus, ils mettraient en jeu des diminutions de certains facteurs de croissance (PDGF, bFGF, EGF et TGFβ) et des déséquilibres entre les protéases (métallo-protéases) et leurs inhibiteurs.

c. Granulomes inflammatoires et chéloïdes

Dans certains cas, beaucoup plus rares chez les carnivores domestiques, la collagénogénèse peut être anormalement supérieure à la collagénolyse.

Dans les granulomes, le bourgeonnement excessif a l'aspect d'une « tumeur » circulaire se développant à la surface de la plaie. L'étiologie est souvent un corps étranger de petite taille et une infection pauci-microbienne (causée par un faible nombre de germes). La colonisation bactérienne n'est pas suffisante pour causer une inflammation aiguë mais permet d'entretenir une inflammation chronique. Les macrophages subissent une activation prolongée qui se traduit par une augmentation de la fibrogénèse autour du foyer microbien ou du corps étranger. Une infection fongique peut par exemple engendrer un granulome inflammatoire^{24, 120, 397}.

Le traitement consiste à retirer le corps étranger s'il est visible et à pratiquer l'exérèse du granulome. Si le corps étranger n'est pas visible, une analyse histopathologique de la masse d'exérèse pourra mettre en évidence l'étiologie.

La chéloïde est une prolifération anarchique des bourgeons charnus au-delà de la surface cutanée. C'est donc une masse en relief qui apparaît et qui peut déborder aux bords de la plaie. Cette masse tumorale non épidermée repose sur un socle fibreux. L'étiologie est inconnue mais elle résulte vraisemblablement d'un déficit de régulation de la formation du tissu de granulation. En effet, les fibroblastes reçoivent normalement un signal d'arrêt lorsque le tissu de granulation atteint la zone d'affleurement. L'interaction des kératinocytes des marges de la plaie avec les fibroblastes participe à cette régulation. Cette complication est fréquente chez le cheval, notamment au niveau des membres, mais rare chez les carnivores domestiques. La chéloïde en relief inhibe mécaniquement l'épithélialisation. Sans traitement, la chéloïde ne régresse pas et la phase d'épidermisation n'a pas lieu²⁴.

Le bourgeonnement excessif peut être traité par un pansement compressif, des corticoïdes, des caustiques (Nitrate d'argent, Alun calciné) en prenant soin de protéger la peau voisine. Le traitement peut être chirurgical avec l'exérèse de la chéloïde, mais si l'épidermisation n'est pas assez rapide, les récurrences sont fréquentes, surtout chez le cheval. La prophylaxie consiste en un traitement local adapté (utilisation possible de corticoïdes) et une fermeture par suture si possible (cicatrisation par 1^{ère} intention ou fermeture retardée)²⁴.

Les granulomes et chéloïdes sont à distinguer des cicatrices hypertrophiques. Les cicatrices hypertrophiques résultent bien d'un excès de collagène mais elles sont recouvertes par un nouvel épiderme. Elles régressent en général spontanément et n'ont pour conséquence qu'un défaut d'esthétisme et une altération des qualités mécaniques de la cicatrice par rapport à la peau normale.

_. d Panniculites

La panniculite est une inflammation du tissu adipeux sous-cutané. Les étiologies sont nombreuses, elles comprennent les infections bactériennes (mycobactéries par exemple^{149, 176, 331}) et fongiques, les cellulites secondaires à des plaies par morsures ou encore des réactions liées à des corps étrangers. Certains animaux sont prédisposés à la panniculite idiopathique stérile. Des traumatismes bénins du tissu sous-cutané favoriseraient l'apparition de panniculite chez ces animaux. Chez ces animaux, les sutures sous-cutanées devront être évitées et les fils de suture devront être particulièrement bien tolérés (fils monobrins moins

inflammatoires). La panniculite se traduit par des nodules situés profondément dans le tissu sous-cutané. Ces nodules finissent par se rompre et libèrent un liquide gras de couleur jaune brun à rouge. La corticothérapie est le traitement de la panniculite idiopathique stérile, le diagnostic devra avoir éliminé toutes les autres causes, car la corticothérapie est contre-indiquée dans les panniculites liées à des infections³³¹.

...I.2.3. Altération de la phase d'épidermisation

a Retard d'épidermisation

Pour se développer dans des conditions optimales, l'épidermisation nécessite un tissu de granulation sain, correctement vascularisé. L'environnement doit être favorable à la migration des cellules épithéliales : celles-ci progresseront plus rapidement sur un environnement humide et bien oxygéné. Un tissu de granulation fibreux, peu vascularisé, infecté ou dépassant excessivement la surface épidermique normale (granulomes, chéloïdes) ne permet pas une épithélialisation saine^{160, 225, 363}. Un retard d'épidermisation peut être lié à un pH local supérieur à 7, à une abrasion de l'épiderme néoformé ou à des mouvements excessifs étirant et déchirant le nouvel épiderme.

Lorsque la plaie est très étendue, le tissu de granulation jeune évolue en tissu de granulation âgé fibreux, peu vascularisé et pauvre en cellules, avant que l'épidermisation ne l'ait complètement recouvert. Il doit alors être ravivé, en général par exérèse (excision chirurgicale tangentielle partielle)^{24, 160, 363, 406}.

L'épidermisation peut également être ralentie par des traitements locaux inadaptés : utilisation d'un pansement adhérent prolongé pendant l'épithélialisation, vaseline, paraffine. La plupart des antiseptiques ont un effet cytotoxique sur les nouvelles cellules épithéliales. Sur un tissu de granulation sain où débute l'épithélialisation, il est conseillé d'éviter l'utilisation d'antiseptiques.

L'épithélialisation forme d'abord un épiderme fin et fragile, facilement abrasé par les frottements, léchages ou grattages répétés^{363, 370, 406}. Les lésions de l'épiderme néoformé sont particulièrement fréquentes au niveau de zones de compressions et d'appui comme les proéminences osseuses ou les coussinets plantaires. Les zones de flexion et d'extension (articulations) provoquent des tensions répétées sur la plaie qui peuvent également léser l'épiderme néoformé. La plaie doit donc être protégée par des pansements adaptés et par l'utilisation d'un système empêchant l'animal de se lécher (collerette, carcan) ou de faire des mouvements trop importants au niveau des zones à risque (pansement contentif, repos, attelle...). La répétition des lésions sur une même plaie peut conduire à la formation d'un ulcère indolore, l'exemple typique étant l'ulcère de décubitus³⁶³.

Le dessèchement des tissus peut avoir le même effet négatif car les cellules épithéliales ont besoin d'un milieu humide pour migrer et se multiplier. Les risques de dessèchement sont surtout présents au niveau de plaies étendues cicatrisant par 2^{nde} intention et non protégées par un pansement ou recouvertes par un pansement trop absorbant.

b Entropion de la plaie

Lors d'entropion, les lèvres de la plaie se retournent et progressent vers l'intérieur de la plaie. Des sutures mal réalisées (sutures inversantes où les marges de la plaie ne sont pas réunies bord à bord) ou des décollement de la peau aux marges de la plaie, favorisent ce phénomène. Les cellules épithéliales ne peuvent alors plus progresser sur le bourgeon charnu. La migration épithéliale s'arrête et le bourgeon de granulation se fibrose ou s'hyperplasia (chéloïde)²⁴.

Le traitement permet de libérer les lèvres de la plaie et des sutures plan par plan assurent l'adhésion de la peau au tissu conjonctif sous-cutané²⁴.

... c Cancérisation au sens strict

Les granulomes inflammatoires et les chéloïdes ne sont pas de véritables tumeurs : ce ne sont que des hyperplasies du tissu de granulation résultant d'une fibrogénèse et d'une prolifération cellulaire exacerbée, en général réversible.

En revanche, lors de traumatismes répétés, par exemple dans le cas des plaies au niveau des zones de plicature ou de zones d'appui, une véritable tumeur maligne peut se développer. Les tumeurs cutanées les plus fréquentes chez le chat sont l'épithélioma spino-cellulaire ou carcinome épidermoïde et l'épithélioma baso-cellulaire ou tumeur à cellules basales qui représentent chacune de 15 à 25 % des tumeurs cutanées du chat. Le carcinome épidermoïde concerne toutes les cellules de l'épiderme et présente un caractère invasif alors que l'épithélioma baso-cellulaire ne touche que les cellules de la couche basale de l'épiderme et forme des tumeurs nodulaires bien délimitées et non infiltrantes^{24, 331}.

...I.2.4. Cicatrisations pathologiques

A la fin de l'épidermisation, la plaie est complètement recouverte par un nouvel épiderme. La cicatrice qui en résulte remplace la peau lésée et doit remplir la majorité des rôles essentiels de la peau initiale. Les pathologies cicatricielles concernent les pertes de fonction de la cicatrice par rapport à la peau initiale.

... a Pertes fonctionnelles liées à la contraction

La contraction peut s'arrêter précocement et ne pas permettre une cicatrisation par 2^{nde} intention optimale. Elle peut ainsi s'arrêter avant que l'épidermisation soit complète et être insuffisante pour des plaies étendues cicatrisant par 2^{nde} intention. Les 2 causes les plus fréquentes à l'origine de l'arrêt précoce de la contraction sont des tensions périphériques égalant ou dépassant la force de contraction, et la fibrose du tissu de granulation. La 1^{ère} a lieu lorsque la perte de substance est très étendue ou lorsque la peau adjacente à la plaie est très adhérente et peu disponible. Les membres sont prédisposés à cette complication. Lorsque la contraction s'arrête précocement à cause des tensions périphériques, seule l'épidermisation permettra de finir de recouvrir la plaie, le temps de cicatrisation sera donc rallongé. L'épithélium qui en résulte sera de plus en plus fin et fragile au centre de la plaie et ne réussira parfois pas à recouvrir toute la plaie. En général, il sera totalement glabre.

Lorsque la contraction s'arrête en raison d'un tissu de granulation devenu fibreux et ne disposant plus d'assez de myofibroblastes, elle laisse une zone de tissu de granulation nu et peu vascularisé, plus pâle et plus mou, composé principalement de collagène et de substance fondamentale. Ce tissu fibreux ne permet ni la contraction ni l'épithélialisation^{160, 217, 363, 370, 406}. Les causes principales de contraction insuffisantes sont des tensions périphériques excessive, une surface de la plaie trop grande avec une durée de cicatrisation trop longue et une altération du tissu de granulation (infection, utilisation d'agents cytotoxiques...).

Les plaies circulaires présentent une contraction moins rapide (30% plus lente) et moins efficace que les plaies de forme angulaire carré, rectangulaire ou triangulaire (figure 27). Elles produisent une cicatrice fripée peu esthétique^{217, 363, 370, 476, 518}.

La contraction peut mener à un résultat inesthétique et des pertes fonctionnelles. Le terme de contracture correspond à une contraction pathologique qui restreint la mobilité de la zone⁴⁸³. Elle concerne surtout les plaies au niveau des articulations, des zones de flexion (figure 31), des orifices naturels comme l'anus ou l'œil. Lors de contraction pathologique dans ces zones, une bride cicatricielle peut se former et limiter l'extension articulaire ou l'ouverture des orifices. Cette limitation des mouvements peut entraîner une réouverture de la plaie lorsque des tensions brutales sont générées par les mouvements. L'étirement de la peau induite par une contraction pathologique et les mouvements des membres peuvent être douloureux et maintenir le membre dans une position antalgique^{24, 160, 217, 296, 363, 406, 483}.

Les contractions excessives peuvent être très inesthétiques et sont souvent associées à des cicatrices hypertrophiques en relief. Ces « difformités » sont cependant moins invalidantes que chez l'homme où la cicatrisation par 2^{nde} intention est peu valorisée à cause de ses conséquences cosmétiques^{296, 217, 483}.

Une contraction circulaire autour d'un membre peut également avoir un effet un garrot et provoquer une ischémie²¹⁷.

Lorsqu'une contraction pathologique est prévisible, elle pourra être prévenue par l'utilisation de techniques chirurgicales particulières qui permettront d'éviter la cicatrisation par 2^{nde} intention et donc de diminuer la contraction. Si la contracture s'est déjà développée, une correction chirurgicale pourra éventuellement être envisagée, elle consistera à libérer de la peau pour remplacer la bride cicatricielle (lambeaux cutanés, plastie en Z...) ^{217, 363, 406, 518}.

b. Autres pertes fonctionnelles et défauts d'esthétisme de la cicatrice

La cicatrice ne présente pas toutes les qualités de la peau initiale. Elle est tout d'abord moins résistante à la tension. Elle présente également d'autres défauts. Les défauts esthétiques, d'importance fonctionnelle mineure, sont plus marqués pour les plaies ayant cicatrisé par 2^{nde} intention. Les principaux défauts sont une dépigmentation, une cicatrice glabre, une augmentation en relief à la surface de la peau et une zone d'étirement de la peau autour de la plaie. Ces défauts peuvent s'estomper avec le temps ou persister et être masqués par la repousse des poils dans la zone périphérique²⁴.

Certaines techniques chirurgicales comme la réalisation de lambeaux cutanés permettent de remplacer la cicatrisation par 2^{nde} intention et donnent en général de meilleurs résultats sur le plan fonctionnel et esthétique. Lors d'utilisation de lambeaux avec rotation, le poil pousse dans le même sens que les poils du site donneur et donc avec une orientation plus

ou moins différente de celle des poils du site receveur^{5, 365, 458}. Selon le site donneur, les poils auront une couleur, une densité et une longueur différentes de celles des poils du site receveur. Ces différences n'entraînent pas de problème majeur, d'autant plus que contrairement à la cicatrisation par 2nde intention ou aux greffes libres, les poils vont tous repousser car les follicules pileux restent bien vascularisés. En effet, même lors de greffe libre, le temps que la néo-vascularisation se développe, une grande partie des follicules meurent. La repousse est alors incomplète et une alopecie plus ou moins importante sera visible⁵.

La dépigmentation de la cicatrice représente un inconvénient sur le plan esthétique mais aussi sur le plan fonctionnel en prédisposant à des complications néoplasiques à long terme. En effet, la cicatrice glabre et dépigmentée n'est plus protégée des rayons solaires ultraviolets. Cela est particulièrement problématique chez les chats au niveau de la tête (oreilles, truffe). L'exposition de ces zones aux rayons ultraviolets augmenterait les risques de cancérisation. Dans ces cas, la tumeur la plus fréquemment rencontrée est le carcinome épidermoïde ou épithélioma spino-cellulaire. Elle est en général précédée d'une lésion précancéreuse, la kératose actinique^{118, 331}.

Un autre phénomène peut modifier l'esthétisme après la cicatrisation d'une plaie, il s'agit de l'acromélanisme. Il concerne les chats Siamois, Sacrés de Birmanie ou Himalayens dont les poils poussant à une température plus basse sont plus sombres. Ainsi, après une tonte lors de la préparation de la plaie pour les différents traitements, les poils repoussent plus sombre que les poils des zones périphériques. Sans conséquence fonctionnelle, la possible survenue de ce phénomène doit être mentionnée au propriétaire avant la tonte^{331, 371}.

..II Principaux états pathologiques et traitements pouvant altérer la cicatrisation

Les affections pathologiques pouvant altérer la cicatrisation sont très nombreuses. Elles peuvent avoir une influence sur les différentes phases de la cicatrisation ou favoriser la formation des plaies. La connaissance de ces affections permet d'anticiper les complications lors de la cicatrisation.

..II.1. Influences de la nutrition sur la cicatrisation

...II.1.1. Influence de déficits énergétique et protéique

Ce sont les deux déficits qui ont le plus de répercussions sur la cicatrisation, ce sont également les plus fréquents lors de dénutrition.

a Déficit énergétique

La cicatrisation fait intervenir de nombreuses cellules qui ont toutes un besoin important d'énergie, en raison de leur intense activité. Elles ont besoin d'énergie pour migrer, pour se multiplier ou pour synthétiser les enzymes nécessaires à la phase de détersion, les divers médiateurs qui vont organiser la cicatrisation, les protéines et les constituants du tissu de granulation. Un déficit énergétique est très préjudiciable à la cicatrisation. Il altère toutes les phases de la cicatrisation^{363, 518}.

Les besoins caloriques augmentent localement immédiatement après la constitution de la plaie^{84, 106}. Très tôt après le traumatisme, la plaie devient un site biologique prioritaire quel que soit l'état nutritionnel du patient. Durant les 1^{ers} jours, la plaie présente une balance azotée positive alors qu'elle peut être négative dans de nombreux autres tissus comme les muscles. La plaie perd sa priorité biologique après plusieurs semaines. Lors de jeûne prolongé ou lorsque l'état catabolique se prolonge (infection prolongée, septicémie), elle entre alors en compétition avec les autres tissus pour obtenir les nutriments nécessaires.

Un déficit énergétique peut être lié à une carence d'apport (anorexie, troubles digestifs) et/ou à une augmentation de la consommation. Les besoins énergétiques sont augmentés au niveau de la plaie mais de nombreuses affections pathologiques entraînent également cette augmentation. Par exemple, lors d'infection, la consommation de glucose par les bactéries concurrence celle des leucocytes. Les déficits énergétiques seront d'autant plus importants que l'animal possède peu de réserves. C'est le cas des chiots et des animaux souffrant de maladies chroniques. L'hypermétabolisme, qui permet normalement de compenser les déficits énergétiques, est beaucoup moins efficace lors de dénutrition prolongée car les réserves s'épuisent rapidement.

L'apport énergétique est avant tout apporté par les lipides et les protéines. Chez les carnivores domestiques, les glucides alimentaires contribuent peu à cet apport énergétique. Il faut noter l'importance des acides aminés glucoformateurs qui permettent de produire le glucose. Lors de la cicatrisation des plaies, l'alimentation doit donc avant tout apporter suffisamment d'énergie à l'animal sous forme de lipides et de protéines.

b Déficit protéique

Contrairement aux glucides et aux lipides, il n'existe pas de réserves de protéines. Lors de besoins accrus en protéines, si la nutrition n'est pas suffisante, les protéines structurales sont catabolisées pour fournir les acides aminés nécessaires aux synthèses protéiques. Lors de carences en glucides ou en énergie, le catabolisme azoté est majoré car des acides aminés glucoformateurs sont détournés pour la néoglucogénèse.

Les besoins en protéines sont très augmentés au cours de la cicatrisation des plaies. Après le traumatisme, l'exsudation augmente les pertes protéiques, en particulier lorsque de grandes surfaces sont atteintes. Les brûlures, par exemple, sont caractérisées par les pertes en protéines les plus importantes.

L'inflammation nécessite de nombreuses protéines (enzymes, cytokines...). La multiplication cellulaire et la réparation du tissu conjonctif mettent principalement en jeu des synthèses de protéines structurales comme le collagène. La phase de maturation résulte d'un équilibre entre synthèse et dégradation du collagène. Les carences énergétiques et protéiques diminuent le métabolisme cellulaire et donc aussi les sécrétions de cytokines monocytaires diminuant ainsi l'activation des fibroblastes. Les carences protéiques importantes affectent donc toutes les phases de la cicatrisation. Chez les animaux carencés en protéines, on observe, par rapport à la normale, une diminution de la formation de la matrice extracellulaire, de l'angiogénèse, de la maturation de la matrice et des fonctions immunitaires, principalement celles à médiation cellulaire. Les infections sont favorisées à la fois par les déficits énergétiques et protéiques. Chez l'homme, l'hypoalbuminémie est associée à une augmentation de la fréquence des infections, des complications de

déhiscence des sutures et des retards de cicatrisation. D'autre part, l'hypoalbuminémie et la diminution de la pression oncotique favorisent la formation d'œdèmes tissulaires responsables d'hypoxies.

L'état de carence protéique doit cependant être très avancée pour altérer la cicatrisation. L'altération de la collagénogénèse a été notée pour une concentration sérique en protéines inférieure à 20 mg/L (valeurs usuelles : 57 à 76 g/L chez le chien et 53 à 85 g/L chez le chat)

363

c Influence de différents acides aminés

Toutes les phases de cicatrisation sont affectées par une carence en protéine, mais la phase qui utilise la plus grande quantité d'acides aminés est la synthèse du collagène au cours de la fibrogénèse. Il semble que la nature des acides aminés déficients revêt une certaine importance. L'apport nutritionnel en protéines et acides aminés peut être considéré quantitativement par l'apport azoté qu'ils représentent. De nombreux acides aminés dits glucoformateurs représentent également un apport énergétique potentiel. Qualitativement, les acides aminés essentiels sont indispensables au bon fonctionnement général de l'organisme. Certains acides aminés ont une influence plus importante sur la cicatrisation. Le collagène représente un tiers de la masse protéique de l'organisme. Il est riche en glycine, proline, et hydroxyproline. La glycine et la proline ne sont pas des acides aminés essentiels. La glutamine, l'arginine, l' α -cétoglutarate d'ornithine, la cystéine et la méthionine sont fréquemment retrouvées dans les préparations nutritionnelles utilisées en supplémentation alimentaire humaine car ils sont réputés pour leurs effets bénéfiques sur la cicatrisation.

La glutamine n'est pas un acide aminé essentiel, elle peut être synthétisée à partir de glutamate qui est l'un des acides aminés les plus abondants dans l'alimentation. La glutamine est un substrat préférentiel des cellules à renouvellement rapide comme les fibroblastes ou les cellules immunitaires. Peu soluble, elle est administrée sous forme de di-peptide (glycyl-glutamine, alanyl-glutamine) dans les préparations de supplémentation nutritionnelle par voie orale. Ses effets sur la cicatrisation n'ont cependant pas été démontrés cliniquement. Une diminution marquée en glutamine libre plasmatique a été notée lors d'états cataboliques intenses associés à un catabolisme protéique majeur. On ne sait pas actuellement si cette baisse est réellement une carence ou une altération de la régulation du métabolisme de la glutamine. Plusieurs études menées chez des rats, ont montré que l'addition de glutamine ou plutôt de ses analogues (di-peptides) permettait d'améliorer l'équilibre azoté, de réduire la chute de la concentration en glutamine musculaire et de limiter la diminution des synthèses protéiques^{64, 212, 463}.

L'arginine est synthétisée par les carnivores domestiques mais en quantité insuffisante, elle est donc classée parmi les acides aminés essentiels. L'arginine et ses dérivés métaboliques participent à la réaction inflammatoire précoce : elle est nécessaire au bon fonctionnement des macrophages au niveau de la plaie⁸. Lors de carences en arginine, des apports supplémentaires en arginine rétablissent une cicatrisation normale en augmentant la synthèse de collagène. La supplémentation en arginine aurait également des effets bénéfiques chez des animaux non carencés en arginine²³⁴. Son utilisation locale au niveau de la plaie, en tant que précurseur de la proline, faciliterait la synthèse de collagène. Elle induit également la synthèse d'insuline et d'hormones de croissance qui participent au

phénomène cicatriciel. Des études ont montré qu'une supplémentation en arginine chez des animaux carencés permettait d'améliorer le fonctionnement immunitaire, métabolique et l'état clinique du sujet, réduisant ainsi les complications post-chirurgicales¹⁰⁸. Son action sur la cicatrisation est fortement liée au monoxyde d'azote (NO) : l'administration de L-arginine augmente la production de NO¹⁷⁹.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre oxydant et instable. Il est synthétisé à partir de l'arginine par de nombreuses cellules : cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, cellules épithéliales, fibroblastes, macrophages, neutrophiles... Il est produit à partir de l'oxydation de la L-arginine grâce à une famille d'enzyme, les NOS ou Nitric Oxide Synthase. Parmi ces dernières, une enzyme (iNOS, inducible NOS) est inductible par plusieurs substances dont des endotoxines, des cytokines et des produits microbiens.

Le NO joue des rôles très variés dans l'organisme. C'est un messager biologique dans de nombreux processus physiologiques comme la neurotransmission, le contrôle de la pression sanguine, le système immunitaire et la cicatrisation des plaies. Le NO participe aux défenses immunitaires, il est synthétisé et libéré par les macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes, les cellules vasculaires endothéliales et les cellules musculaires lisses lorsque ces cellules sont exposées à des cytokines inflammatoires ou à des endotoxines²⁰³. Il inhibe également l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. Au cours de la cicatrisation, l'enzyme iNOS est activée après le traumatisme et augmente la production locale de NO. Le monoxyde d'azote active le pouvoir cytotoxique des macrophages et intervient dans les mécanismes vasodilatateurs qui suivent la constitution de la plaie. Sa demi-vie est brève (quelques secondes) car il est rapidement oxydé en nitrite puis en nitrate.

Les activités du NO sont parfois paradoxales en fonction des concentrations et des situations. Produit de façon excessive ou insuffisante, il peut avoir des conséquences néfastes²⁰³.

Des études ont montré qu'une augmentation de NO (par le biais de l'arginine par exemple), pouvait accélérer la cicatrisation alors que des inhibiteurs des NOS retardaient la cicatrisation^{203, 431}. Par ailleurs, il améliorerait la survie des greffes de peau sur les rats. Cette amélioration serait liée à son effet vasodilatateur¹⁷⁹.

La production de NO est diminuée lors de carence en arginine, ainsi que lors de déficit énergétique et protéique. Cette diminution contribue en partie à l'augmentation des risques d'infection, à une diminution de l'activité macrophagique et donc à une diminution de l'activation des fibroblastes^{431, 532, 534}.

Le fluide de la plaie est riche en proline, acide aminé indispensable à la synthèse de collagène. Ses précurseurs métaboliques directs sont l'ornithine, le glutamate et la glutamine⁷. L' α -cétoglutarate d'ornithine est un précurseur de la glutamine, de l'arginine et de polyamines. Chez l'homme, il est utilisé dans la nutrition des brûlés chez qui il améliore la vitesse et la qualité de la cicatrisation. C'est le seul à avoir fait cliniquement ses preuves en médecine humaine⁵³².

L'apport de D-méthionine (acide aminé essentiel) ou de cystéine (formée à partir de méthionine et de sérine) à un animal carencé en protéines augmente la fibrogénèse et restitue une vitesse de cicatrisation normale. Ces deux acides aminés n'entrent pourtant pas dans la composition du collagène. Leurs effets peuvent s'expliquer en partie par leur

participation à la formation du glutathion. Le glutathion est un tripeptide composé de glutamate, de glycine et de cystéine. Il participe au transport de l'oxygène, nécessaire à la synthèse du collagène^{72, 73, 84, 106, 217}.

D'après plusieurs auteurs, l'apport d'une alimentation équilibrée et riche en protéines est cependant préférable à l'apport de ces acides aminés seuls qui pourrait exposer à des excès et à des déséquilibres^{84, 363}.

...II.1.2. Déficits en vitamines et oligo-éléments

Bien qu'indispensables en très faible quantité, la présence de certaines vitamines et oligo-éléments est nécessaire à l'évolution physiologique de la cicatrisation. L'ion ferreux Fe^{2+} , l' α -cétoglutarate, le cuivre et l'ascorbate font partie des cofacteurs nécessaires à la synthèse du collagène^{160, 370}.

a Les vitamines

La vitamine C ou ascorbate est nécessaire à l'hydroxylation de la proline et de la lysine au cours de la synthèse du collagène. Cette étape est indispensable à la synthèse du collagène : si l'hydroxylation n'est pas complète, le collagène ne peut pas être libéré du fibroblaste³⁷⁰. Cependant, les carnivores réalisent une production endogène suffisante d'ascorbate, les déficits en ascorbate sont donc très rares. Chez l'homme, les carences en vitamine C sont à l'origine du scorbut. Des déficits peuvent éventuellement apparaître chez des animaux souffrant de dénutrition avancée et de maladies chroniques altérant fortement l'état général. Le métabolisme de l'ascorbate peut alors être altéré³⁶³.

Les vitamines liposolubles (A,D,E, et K) n'affectent la cicatrisation que lors de carences importantes et prolongées. La plupart du temps, les réserves, notamment au niveau du foie et du tissu adipeux, permettent d'assurer un niveau suffisant pour ne pas altérer la cicatrisation^{84, 106}.

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'angiogénèse 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^{122, 265}.

Des déficits en vitamine K (intoxication aux antivitaminiques K) entraînent des troubles de la coagulation. Les hémorragies et les hématomes consécutifs sont néfastes à la cicatrisation, les étapes précoces de la cicatrisation sont compromises.

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 collagène²¹⁷. En application locale, elle aurait des effets néfastes sur la cicatrisation et provoquerait des réactions allergiques⁴⁶.

Les vitamines B hydrosolubles interviennent comme coenzymes dans de nombreuses réactions métaboliques de transferts de groupements carbonés. La vitamine B6 est

nécessaire aux synthèses d'acides nucléiques ; elle intervient également dans le métabolisme protéique. Une carence affecte donc la prolifération des cellules et les synthèses protéiques²⁶⁵. La vitamine B9 (folate) est nécessaire au métabolisme de certains acides aminés et à la maturation des hématies. La vitamine B12 (cobalamine) et le fer sont nécessaires à la production de l'hémoglobine et donc à la respiration cellulaire. Des carences prolongées en vitamines B9 et B12 peuvent entraîner une anémie. Si cette anémie est très intense, les fibroblastes peuvent être inhibés car ils ont besoin d'une pression partielle en oxygène de 20 mmHg pour une synthèse de collagène optimale²⁶⁵.

b Les oligo-éléments

Les oligo-éléments sont présents en très faible quantité dans l'organisme. Les oligo-éléments intervenant dans la cicatrisation sont principalement le zinc, le cuivre, le fer et le manganèse.

Le zinc est un cofacteur nécessaire à de nombreuses enzymes au cours des synthèses protéiques. C'est un facteur essentiel dans la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales. Il joue également un rôle dans le métabolisme thyroïdien dont l'altération peut affecter les activités de synthèse de l'organisme. Le zinc est un constituant de polymérases d'ADN et ARN et de métallo-enzymes incluant des collagénases comme la métallo-protéase de matrice 1 ou MM1. Le zinc participe aux phénomènes anaboliques et à la prolifération cellulaire.

Les carences en zinc ont les plus fortes répercussions cliniques. Un retard de cicatrisation et des ulcérations cutanées peuvent être observées. Un déficit important affecte la phagocytose et diminue le fonctionnement des lymphocytes. Il conduit à une altération de la réponse immunitaire, une diminution de la synthèse de protéines et de collagène, de l'activité de la lysyl hydroxylase et interfère avec le transport de la vitamine A^{17, 122}.

Chez les animaux déficients en zinc, une supplémentation augmente la prolifération fibroblastique et épithéliale. L'amélioration clinique survient en 12 à 14 jours. Les effets bénéfiques de la supplémentation n'ont cependant pas été observés pour des animaux sains^{257, 258, 500}. Une supplémentation n'est bénéfique que chez des sujets carencés. Une supplémentation excessive peut altérer la cicatrisation. En effet, elle stabilise les lysosomes et les membranes cellulaires inhibant ainsi l'activité phagocytaire des leucocytes. De trop fortes concentrations en zinc peuvent également altérer la disposition du réseau de collagène. Etant donné que de très faibles quantités sont nécessaires pour une cicatrisation normale, une supplémentation additionnelle n'est pas utile car les aliments industriels actuels sont déjà équilibrés en zinc et les carences restent rares^{84, 217, 363}.

Le cuivre est un coenzyme de la lysyl-hydroxylase indispensable à la synthèse du collagène.

Le fer participe au transport de l'oxygène, à la synthèse de collagène en tant que cofacteur de la prolyl-hydroxylase et de la lysine-hydroxylase ainsi qu'à la synthèse d'ADN. La supplémentation en fer lors d'infection bactérienne n'est pas recommandée car l'augmentation de la concentration plasmatique en fer favorise la multiplication bactérienne²⁶⁵.

Le magnésium favorise l'adhésion des fibroblastes *in vitro*. C'est un cofacteur de protéases qui participent au métabolisme du collagène. Il participe également à la synthèse

de procollagène et de divers mucopolysaccharides. Les carences en magnésium sont associées à des altérations de la réponse immunitaire²⁶⁵.

Le chrome est un cofacteur essentiel qui initie l'activité de l'insuline et est impliqué dans l'incorporation d'acides aminés dans les protéines. Un déficit en chrome a tendance à favoriser la diminution de la balance azotée.

Comme chez l'homme, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu d'administrer à un animal non carencé des vitamines ou des oligo-éléments pour prévenir ou corriger un éventuel retard de cicatrisation.

Une dénutrition chronique ancienne chez un animal débilité peut entraîner un retard de cicatrisation ainsi que des complications infectieuses car le système immunitaire est moins efficace. Une supplémentation alimentaire est alors conseillée pour subvenir aux besoins augmentés au cours de la cicatrisation. Lors de supplémentation, l'équilibre calorique doit être rétabli en priorité. Ensuite, le besoin protéique doit être assuré ; la supplémentation en vitamines et oligo-éléments ne se fera qu'accessoirement lors de dénutrition sévère ancienne. Une alimentation équilibrée apporte en quantité suffisante toutes les vitamines et oligo-éléments nécessaires. Certaines affections pathologiques ainsi que certains médicaments peuvent diminuer l'ingestion ou l'absorption des nutriments. Il s'agit entre autres du chloramphénicol, des diurétiques, des salicylates, des tétracyclines, des sulfamides et du triméthoprime. Certains agents utilisés en chimiothérapie peuvent également interférer avec le métabolisme des vitamines B6, B12, B9, C, du zinc et du fer à différents degrés²⁵⁸.

...II.1.3. Déficits en lipides et en acides gras essentiels

L'énergie dans l'alimentation des carnivores domestiques est avant tout apportée sous forme de lipide et d'acides gras. Les lipides sont très bien digérés par les carnivores domestiques. Une ration équilibrée doit comporter suffisamment de lipides pour pouvoir subvenir aux besoins énergétiques de l'animal. Une insuffisance d'apport en lipides peut également favoriser des déficits en vitamines liposolubles (A, D, E et K) car leur métabolisme est lié à celui des lipides.

Qualitativement, les effets des acides gras poly-insaturés ω 3 (acide linoléique) et ω 6 (acide linoléique) sur la cicatrisation sont controversés. Les acides gras poly-insaturés participent à la formation des membranes cellulaires et contribuent à la régulation de la réaction inflammatoire^{108, 327, 363}. Les acides gras ω 3 présentent des effets anti-inflammatoires et sont utilisés pour leurs propriétés dans les affections cutanées. Cependant, au cours de la cicatrisation, la réaction inflammatoire est un processus indispensable. Des études sur des rats ont montré qu'un excès de ces acides gras dans l'alimentation pouvait diminuer la résistance de la cicatrice à la tension en altérant la fibrogénèse et la phase de maturation. Ces altérations sont vraisemblablement liées à la diminution de l'activation de ces phases, induite par la réaction inflammatoire⁹. Des études menées chez le chien ont montré que la supplémentation du régime en acides gras ω 3 pouvait diminuer la production de prostaglandines au cours de la réaction inflammatoire. Bien qu'aucune différence significative sur le plan histopathologique n'ait été démontrée, ces études montrent que la

supplémentation en acides gras $\omega 3$ pourrait jouer un rôle sur la réaction inflammatoire au niveau biochimique au cours de la cicatrisation cutanée³²⁷. D'autres études menées chez le rat carencé et stressé, ont montré une amélioration de la protéinémie, de la balance azotée et de la cicatrisation lorsqu'ils sont alimentés avec un régime riche en glucides et pauvre en graisses³⁴⁶. Il a aussi été montré que les acides gras essentiels ne sont pas indispensables à la cicatrisation des rats³⁹³. Ces résultats sont toutefois difficilement extrapolables aux carnivores domestiques dans la mesure où leurs régimes physiologiques sont très différents de ceux des rats. Les études sur l'influence des acides gras essentiels sur la cicatrisation restant contradictoires, il est recommandé d'utiliser une alimentation équilibrée en lipides et acides gras essentiels sans apport supplémentaires en acides gras poly-insaturés.

...II.1.4. Evaluation de la dénutrition et des risques de déficits préjudiciables

Chez l'homme, il est considéré qu'une perte de poids de plus de 10 kg est un signe de dénutrition préoccupante. Ce signe doit être confronté aux autres observations comme la fonte musculaire, l'état général du patient, l'état de la peau, la présence d'œdème ou le régime alimentaire. Chez les carnivores domestiques, La cicatrisation est affectée lorsque les pertes de poids dépassent plus de 15 à 30% du poids du corps^{258, 265}.

L'albuminémie est le marqueur biologique le plus utilisé, c'est un marqueur biologique fiable qui présente une bonne corrélation avec la morbidité. Sa diminution est cependant retardée car l'organisme présente un pool important et l'albumine a une demi-vie assez longue (environ 20 jours). C'est donc un marqueur à moyen terme (environ 15 jours). Son interprétation doit être confrontée à la présence de phénomènes inflammatoires au cours desquels l'albumine quitte le secteur vasculaire. Les autres causes d'hypoalbuminémie sont l'insuffisance hépato-cellulaire et les fuites glomérulaires ou digestives.

La malnutrition est souvent associée une diminution du nombre de lymphocytes, ainsi, la lymphopénie est également un marqueur simple mais non spécifique de dénutrition²⁶⁵.

L'état d'hydratation est à prendre en compte dans l'évaluation de l'état général de l'animal. La déshydratation a des répercussions générales en diminuant l'appétit, en altérant la fonction rénale et en diminuant la volémie. La circulation au niveau de la plaie peut être diminuée dans des cas graves de déshydratation réduisant les apports vasculaires d'oxygène et de nutriments. C'est un facteur qui peut contribuer à l'établissement d'une plaie atone³⁶³.

Lors d'atteinte de l'état général et de malnutrition, les anémies sont fréquentes. Cependant, l'anémie doit être relativement sévère avant qu'apparaisse un effet significatif sur la cicatrisation. En effet, tant que le volume sanguin et le débit cardiaque permettent un apport suffisant d'oxygène et de nutriments au niveau de la plaie (20 mmHg en oxygène), la cicatrisation progresse quasi normalement^{84, 106, 363}. Chez le chien, une altération de l'apport en oxygène a été rapportée lorsque l'hématocrite devient inférieur à 15%. Mais il faut aussi prendre en compte les pertes sanguines et l'effet de dilution associé aux éventuelles fluidothérapies³⁶³.

Une dénutrition importante associée à un mauvais état général a donc des conséquences importantes sur la cicatrisation. Lors de dénutrition importante, il faut s'attendre à une cicatrisation plus longue ; dans le cas d'une chirurgie, il faudra penser à rallonger le délai avant le retrait des points. Il faudra aussi, dans le cas où un fil résorbable

est utilisé, vérifier que la durée de vie du fil est suffisante³⁶³. Une alimentation équilibrée et adaptée avec une nutrition assistée, permettent de prévenir la majorité des conséquences de la dénutrition. Elle doit avant tout apporter l'énergie suffisante, sous forme de lipides et de protéines pour éviter le catabolisme des protéines structurales constitutives de l'organisme^{363, 518}. Un mauvais état général peut se traduire par une immunodépression et un mauvais état de la peau, altérant ainsi les défenses de l'organisme.

..II.2. Les maladies cutanées

La peau peut être fragilisée avant la constitution de la plaie.

...II.2.1. Affections pathologiques cutanées modifiant la flore et la résistance à l'infection de la peau

Les facteurs locaux pouvant modifier la flore cutanée physiologique et favoriser la pullulation bactérienne sont nombreux. Les parasites (démodécie, dermatophytes, puces...) ont une action mécanique directe en créant des micro-lésions cutanées et en inoculant des germes à travers la peau. Ils peuvent également être une cause de prurit directe ou indirecte lors de surinfection bactérienne (pyodermites).

Certaines zones cutanées, favorables à la macération, sont prédisposées à la pullulation bactérienne : les espaces interdigités, les babines, l'ars et l'aine, et les zones de pli notamment chez les animaux à peau très lâche (Sharpeï, bouledogue...). Les pyodermites superficielles sont fréquentes dans ces zones, elles sont appelées intertrigos⁸³. Chez le chat, les cellulites et les furonculoses se développent fréquemment au niveau du menton et du dessus de la queue. Sous le menton, la peau du chat est particulièrement riche en glandes sébacées qui sécrètent des phéromones. Lorsque les conduits excréteurs de ces glandes sont obstrués, il s'accumule des bactéries et sécrétions dans la glande, formant ainsi des comédons. Si les bactéries prolifèrent dans ces espaces clos, elles provoquent une inflammation et le développement d'une folliculite ou même d'une furonculose pouvant évoluer en cellulite. Le même mécanisme existe à la base de la queue³³¹.

Les états kérato-séborrhéiques, fréquents chez le chien favorisent la prolifération bactérienne en altérant le film hydrolipidique protecteur de la peau. Des lavages ou shampooings trop fréquents altèrent également le film protecteur à la surface de la peau⁸².

Certaines excréctions, notamment d'urine ou de selles lors d'incontinences urinaire ou fécale, favorisent la macération et la prolifération bactérienne. L'urine ou les matières fécales peuvent souiller et favoriser les infections des plaies.

On retrouve la majorité des bactéries responsables d'infections cutanées dans les infections des plaies. Ce sont des bactéries aérobies ou aéro-anaérobies. Chez le chien, 90% des pyodermites sont liées à *Staphylococcus intermedius*. Chez les carnivores domestiques, dans les infections cutanées comme dans les infections des plaies et les abcès, les staphylocoques à coagulase positive jouent un rôle majeur. Les infections cutanées et leurs traitements auront donc une influence non négligeable sur l'évolution des plaies^{83, 149}. Des traitements répétés (antibiothérapies, antiseptiques) d'infections cutanées peuvent modifier la flore cutanée et sélectionner des bactéries résistantes. Le cas le plus fréquent est la sélection de staphylocoques résistants qui sécrètent des β -lactamases⁸³.

Les infections cutanées bactériennes ou parasitaires et notamment celles qui sont prurigineuses peuvent aggraver les risques de complication des plaies par des lésions de grattage et de léchage. Elles fragilisent la peau et la rendent plus sensible aux infections. La pullulation bactérienne cutanée, même si elle ne se traduit pas par des signes cliniques, augmente la contamination et les risques d'infection de la plaie. Par ailleurs, certaines lésions comme la cellulite, peuvent être confondues avec des abcès ou des plaies de type morsure³³¹. L'état de la peau est donc un facteur important dans l'évolution des plaies. Les infections cutanées devront être traitées avant une intervention chirurgicale. Lors de plaies traumatiques, le traitement des autres pathologies cutanées ne devra pas être négligé.

...II.2.2. Maladies cutanées héréditaires

L'asthénie cutanée est une maladie rare et héréditaire de la peau qui correspond au syndrome d'Ehlers-Danlos chez l'homme. Elle touche principalement les teckels mais aussi les springer spaniel, les beagles, les boxers, les Saint-Bernard, les Welsh Corgi... Elle est également décrite chez les chats. Le syndrome d'Ehlers-Danlos est caractérisé par une fragilité et une hyper-extensibilité de la peau liées à une altération du collagène de type I¹⁶⁵. Les altérations majeures résident dans la taille, la forme et l'orientation des faisceaux de collagène. Ils sont en général plus courts, moins épais et fragmentés. Leur disposition peut être aléatoire³⁷¹. La peau perd son adhérence et devient très extensible et très facilement mobilisable.

Cette affection prédispose aux plaies cutanées à répétition^{331, 371}. La peau se déchire facilement mais saigne peu. Chez l'homme, les études ont montré que le syndrome d'Ehlers-Danlos était associé à des difficultés de cicatrisation et des déhiscences des cicatrices anciennes¹⁶⁵. En revanche, chez le chien et le chat atteints du syndrome analogue, des études cliniques et histologiques ont montré que la cicatrisation ne semblait pas altérée¹⁶⁶. L'asthénie cutanée prédispose aux plaies cutanées mais ne modifie pas intrinsèquement l'évolution de la cicatrisation chez les carnivores domestiques. Les complications notées lors de la cicatrisation sont essentiellement liées aux traumatismes répétés et à la désunion des sutures lorsque le derme suturé est trop fin. Les caractéristiques de la peau, plus fragile, augmentent les risques de déchirement sous les tensions des sutures et donc de déhiscence précoce de la plaie. Cependant, une fois que la plaie est cicatrisée, la résistance de la cicatrice n'est pas altérée^{165, 370}.

Les affections cutanées doivent être prises en compte dans le traitement des plaies. De nombreuses maladies générales et notamment certaines dysendocrinies modifient les caractéristiques de la peau et peuvent altérer l'évolution de la cicatrisation.

..II.3. Maladies systémiques et influences des hormones sur la cicatrisation

Parmi les nombreuses maladies qui peuvent altérer la cicatrisation, peuvent être citées toutes les maladies systémiques qui diminuent fortement l'état général de l'animal, favorisent la dénutrition et diminuent les défenses immunitaires. Certaines dysendocrinies ont à la fois une action sur l'état général et une action directe sur la peau et la cicatrisation. La diminution de la production d'hormones œstrogéniques chez les personnes âgées contribuerait aux

retards de cicatrisation liés à la vieillesse chez l'homme. Le déficit en œstrogène altérerait le recrutement des macrophages au cours de la phase inflammatoire²³. L'application locale d'œstrogène chez des personnes âgées diminuerait les retards de cicatrisation et augmenterait la production de collagène et de fibronectine²². Bien que de tels retards de cicatrisation ne soient pas observés chez les carnivores domestiques âgés en bonne santé, des dérèglements hormonaux peuvent exister. Les principales dysendocrinies ayant une influence sur la cicatrisation sont le diabète sucré, l'hypercorticisme et l'hypothyroïdie.

...II.3.1. Maladies chroniques

Toutes les maladies générales pouvant induire une immunodépression augmentent les risques d'infection et peuvent donc compliquer indirectement la cicatrisation. Les animaux cachectiques ou en mauvais état général (dénutrition prolongée) ont une fibrogénèse inférieure à la normale et des taux d'infection supérieurs à la normale^{53, 84}. Les maladies chroniques entraînant des désordres hématologiques (thrombocytopénie, lymphopénie, neutropénie...) augmentent les risques d'infection et peuvent agir directement sur la cicatrisation en diminuant la quantité des cellules intervenant dans la cicatrisation.

Par exemple, lors d'insuffisance rénale chronique, de nombreuses conséquences générales : anorexie, hypoprotéïnémie, déshydratation, carences diverses, anémie... diminuent la résistance à l'infection et altèrent fortement l'état général. D'autre part, il a été montré que l'hyperurémie avait une forte influence dans les cinq premiers jours de la cicatrisation en modifiant le métabolisme cellulaire : son influence est moindre lorsqu'elle survient après le 9^{ème} jour post-traumatique^{84, 217}.

Chez le chat, trois affections virales sont à l'origine d'une immunodéficience pouvant induire des retards de la cicatrisation. Il s'agit du virus leucémogène félin (FeLV), du Virus d'Immunodéficience Féline (FIV) et de la Panleucopénie Infectieuse Féline^{5, 370}. Les chats atteints de FeLV ou de FIV présentent des infections à répétition et la cicatrisation est fréquemment prolongée.

...II.3.2. Diabète sucré et cicatrisation des plaies

Les dysendocrinies ont des effets directs sur la peau, les défenses immunitaires ainsi que sur la régulation de la cicatrisation. Chez l'homme, le diabète sucré est fréquemment associé à des retards de cicatrisation et à des complications des plaies (ulcères, plaies atones et indolores surtout au niveau des extrémités inférieures). Chez les carnivores, ces complications sont plus rares, les conséquences du diabète sucré sur la cicatrisation se limitent à une augmentation de la durée de la cicatrisation et des risques d'infection^{122, 518}.

Le glucose est la 1^{ère} source d'énergie pour les cellules et en particulier pour les leucocytes et les fibroblastes^{84, 106}. Même si la glycémie est augmentée lors de diabète sucré, le glucose doit être disponible et pouvoir entrer dans les cellules. L'insuline permet au glucose de rentrer dans les fibroblastes et agit également comme un facteur de croissance pour ces cellules¹²². L'insuline, à des concentrations physiologiques, serait nécessaire à la prolifération et aux synthèses fibroblastiques⁶¹. Des études cliniques et expérimentales ont montré que toutes les phases de la cicatrisation étaient affectées lors de diabète sucré, y compris la réaction inflammatoire^{59, 61, 151, 547}.

Plusieurs mécanismes contribuent à l'altération de la cicatrisation. Chez les diabétiques, les risques d'infection sont augmentés car les immunoglobulines glyquées sont inactivées. L'augmentation de la glycémie procure un substrat favorable à la multiplication bactérienne alors que les cellules (fibroblastes, macrophages...) assimilent difficilement le glucose en l'absence de quantité suffisante d'insuline. Le défaut d'insuline diminue également la formation de collagène et la résistance de la cicatrice^{58, 59, 299}. D'autres facteurs interviennent également pour expliquer les mécanismes d'action du diabète sur la cicatrisation.

Des études récentes menées principalement chez le rat et l'homme, convergent pour montrer que l'IGF-1, Insulin-Like Growth Factor 1, jouait un rôle central dans l'évolution pathologique des plaies chez les diabétiques. L'IGF-1 est un polypeptide qui présente de nombreuses homologues fonctionnelles et structurales avec l'insuline. Comme l'insuline, il a des effets sur la glycémie lorsqu'il est administré par voie générale. Il est synthétisé par le foie et d'autres tissus extrahépatiques et circule dans le sang lié à des protéines spécifiques (IGF-Binding Proteins)^{59, 297, 442}. L'IGF-1 peut être produit localement et régule divers mécanismes dont la réparation tissulaire^{59, 278, 279}. Au cours de la cicatrisation, les plaquettes, les macrophages et les fibroblastes produisent et sécrètent de l'IGF-1 dans l'environnement local de la plaie⁵⁹. Simultanément, le nombre de récepteurs à IGF-1 à la surface des membranes des fibroblastes et des cellules endothéliales, augmente^{59, 169, 187, 462}. Lors de diabète sucré, le taux d'IGF-1 dans le sang et dans l'environnement local de la plaie est très inférieur à la normale^{59, 62}. L'administration directe d'IGF-1 exogène diminue les effets néfastes du diabète sur la cicatrisation^{59, 60}. Ces études suggèrent que le diabète sucré altère la cicatrisation en inhibant le système local mettant en jeu l'IGF-1. Un contrôle strict de l'hyperglycémie par l'administration d'insuline permet un fonctionnement normal du système mettant en jeu l'IGF-1 et empêche ainsi la diminution de la formation de collagène, la diminution de résistance de la cicatrice et la diminution du nombre de cellules inflammatoires induites par l'état diabétique⁵⁹.

L'importance du monoxyde d'azote (NO) dans la cicatrisation a été démontrée. Lors de diabète, la synthèse d'oxyde nitrique est réduite dans l'environnement de la plaie. La L-arginine est le seul substrat nécessaire à la synthèse de NO. La supplémentation alimentaire en L-arginine chez des rats diabétiques permet de rétablir une synthèse normale en monoxyde d'azote et de diminuer partiellement les effets néfastes du diabète sur la cicatrisation^{532, 534}.

D'autres mécanismes entrent en jeu pour expliquer l'altération de la cicatrisation. Par exemple, de fortes concentrations en glucocorticoïdes sont fréquentes lors de diabète ; elles sont associées à un état de stress de l'organisme. Ces fortes concentrations contribuent à l'altération de la cicatrisation^{16, 59}, en inhibant également la production d'IGF-1.

...II.3.3. Hypercorticisme et cicatrisation des plaies

L'hypercorticisme spontané (maladie de Cushing) ou iatrogène (corticothérapie prolongée) est à l'origine de troubles cutanés : alopecie, états kérato-séborrhéiques, hyperpigmentation et atrophie cutanée. La peau est anormalement fine et fragile. L'hypercorticisme affecte également l'immunité et favorise ainsi les infections secondaires³³¹.

La cicatrisation est directement et indirectement altérée lors d'hypercorticisme spontané ou iatrogène. Les glucocorticoïdes 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'angiogénèse, la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène, la multiplication des cellules épithéliales, la contraction ainsi que la maturation cicatricielle^{84, 122, 138, 179, 257, 258}.

Le mécanisme d'action des corticoïdes endogènes ou exogènes sur la cicatrisation est en partie expliqué par leurs effets anti-inflammatoires, l'inflammation étant essentielle à la cicatrisation. Le nombre total de macrophages au niveau de la plaie, et par conséquent, le nombre de fibroblastes, est fortement diminué chez les animaux traités avec des corticoïdes^{48, 470}. Les corticoïdes stabilisent les membranes lysosomales et diminuent la phagocytose, augmentant ainsi les risques d'infection^{257, 500}. Bien que les mécanismes exacts soient mal connus, la diminution du nombre de macrophages et de leur activation induit vraisemblablement une moindre production de cytokines et facteurs de croissance. L'inhibition de la cicatrisation par les corticoïdes n'est pas uniquement liée à leur seule action anti-inflammatoire au cours des phases précoces de la cicatrisation. Ils ont par exemple une action directe sur la fibrogénèse en inhibant la synthèse fibroblastique^{129, 257}.

Plusieurs études ont suggéré que l'IGF-1 était impliquée dans l'action des corticoïdes⁴⁷⁰. Des études menées chez des rats^{285, 470} ont permis de montrer que les corticoïdes inhibaient l'expression des gènes codant pour l'IGF-1 au niveau du foie et diminuaient la production d'IGF-1 au niveau de la plaie⁵²⁴. L'administration locale d'IGF-1 au niveau de la plaie a permis d'annuler les effets néfastes des corticoïdes chez le rat⁴⁷⁰. Par ailleurs, l'administration d'insuline, qui agit en se fixant sur les récepteurs de l'IGF-1, annule les effets des corticoïdes sur la cicatrisation.

D'autres facteurs de croissance intervenant dans la cicatrisation seraient inhibés par les corticoïdes¹⁸. Les productions du TGF β et du KGF ou FGF-7 (Keratinocyte growth factor) sont diminuées par les corticoïdes au niveau de la plaie. Le KGF est principalement exprimé par les cellules mésenchymateuses alors que ses récepteurs membranaires se trouvent principalement sur les cellules épithéliales. Il stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales⁸⁹.

Lors de la cicatrisation, les médiateurs tels que l'IL-1, le PDGF et le TGF α augmentent l'expression du KGF par les fibroblastes du derme. La plupart des corticoïdes agissent en diminuant la transcription et en déstabilisant l'ARNm codant pour le KGF, en interférant avec l'action inductrice des médiateurs. Le KGF n'est pas le seul médiateur intervenant dans la cicatrisation à avoir une production diminuée par les corticoïdes, mais cette diminution contribue en grande partie à leurs effets néfastes sur la cicatrisation et en particulier sur l'épithélialisation^{71, 89, 272}.

...II.3.4. Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cicatrisation des plaies

L'hypothyroïdie est principalement décrite chez le chien. Elle a des répercussions générales qui peuvent affecter la cicatrisation en diminuant l'état général et les défenses de l'animal. Elle affecte également la peau (état kérato-séborrhéique, alopecie) dont elle peut diminuer la résistance à l'infection. L'hypothyroïdie agit aussi directement sur la cicatrisation^{122, 331}. Des retards de cicatrisation et des diminutions de la résistance mécanique de la cicatrice sont fréquemment observés chez des patients humains atteints d'hypothyroïdie^{10, 340}.

Les hormones thyroïdiennes contribuent à la prolifération et aux synthèses des fibroblastes au cours de la cicatrisation. Lors d'hypothyroïdie, le manque d'hormones thyroïdiennes induit principalement une diminution de la prolifération cellulaire, une diminution de la production de collagène et en particulier du collagène de type IV (constituant des membranes basales). Des études expérimentales ont permis de montrer que la production de collagène de type IV redevenait normale avec l'administration d'hormones thyroïdiennes^{340, 435}. L'hydroxyproline représente un index du métabolisme du collagène. Sa concentration au niveau de la plaie est inférieure chez les animaux souffrant d'hypothyroïdie. Cela explique que la fibrogénèse et donc la résistance à la tension de la cicatrice soient inférieures chez ces animaux.

L'hyperthyroïdie touche principalement les chats, elle est à l'origine de troubles généraux : désordres digestifs, anorexie, malabsorption qui altèrent l'état général. Elle provoque également des troubles cutanés comme une desquamation excessive, un état kérato-séborrhéique gras, des alopecies et parfois du prurit³³¹. Des cas de chéloïdes ont été rapportés chez des patients humains atteints d'hyperthyroïdie³⁴⁰, ils n'ont par contre pas été observés chez les carnivores domestiques. Outre ses effets sur l'état général, l'hyperthyroïdie a peu d'effets sur la cicatrisation chez les carnivores domestiques.

..II.4. Influence des anti-inflammatoires sur la cicatrisation

La phase inflammatoire est une phase indispensable à la cicatrisation, elle assure non seulement la création d'un environnement sain et propice à la réparation de la plaie mais aussi l'induction de la phase de granulation par la libération de médiateurs, principalement par les macrophages. Les médicaments qui modifient cette phase, modifient potentiellement l'évolution de la cicatrisation.

a Influence des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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^{63, 84, 217}.

b Influence des corticoïdes

Les glucocorticoïdes (ACTH, cortisone et analogues synthétiques), à fortes doses (5 à 10 mg/kg) ou lors d'utilisation prolongée altèrent directement et indirectement la cicatrisation^{84, 122, 138, 179, 257, 258}. Les mécanismes d'action des corticoïdes sur la cicatrisation sont décrits dans le paragraphe abordant l'hypercorticisme (Partie 4.II.3.3).

L'effet des corticoïdes sur la cicatrisation varie en fonction de la dose et du mode d'administration. Chez le lapin, une dose de 5 à 10 mg/kg/j de cortisone par voie générale inhibe la phase de granulation⁸⁴. Chez le rat, la dexaméthasone à 1mg/kg diminue la production de collagène, la prolifération des fibroblastes et l'épithélialisation¹³⁸. Pour avoir les mêmes effets, les traitements systémiques nécessitent des doses proportionnellement plus importantes que les traitements par voie locale. Les effets varient aussi en fonction de la

molécule utilisée, mais globalement, à dose anti-inflammatoire équivalente, la plupart des corticoïdes ont des effets identiques sur la cicatrisation²⁵⁷.

Les effets des anti-inflammatoires stéroïdiens sont plus importants lorsqu'ils sont administrés au cours des premières phases de la cicatrisation²⁸². En effet, les corticostéroïdes donnés au moment du traumatisme interfèrent avec la migration des macrophages dans la plaie, acteurs principaux de la cicatrisation. Ces effets négatifs des corticoïdes sont nettement diminués si l'on reporte leur administration après l'apparition des macrophages dans la plaie¹⁶⁰.

Cliniquement, seules des corticothérapies prolongées ou à fortes doses, commencées avant la chirurgie ou le traumatisme, entraînent un retard significatif de la cicatrisation. Une fois que la phase inflammatoire a eu lieu, habituellement dans les 3 jours qui suivent le traumatisme, la corticothérapie a peu d'effet sur la cicatrisation^{129, 257, 258}. Une corticothérapie prolongée diminue la concentration du plasma en zinc^{257, 258, 422}. Les carences en zinc sont à l'origine d'une épithélialisation incomplète et d'une diminution de la résistance de la plaie.

Si une corticothérapie à forte dose ou de longue durée est nécessaire, une supplémentation en vitamine A ou en zinc peut être prescrite pour limiter ses effets néfastes sur la cicatrisation. La vitamine A annule partiellement mais significativement les effets néfastes des corticoïdes sur la cicatrisation, exceptés ceux sur la contraction de la plaie et sur les risques d'infection. Elle empêche la diminution de TGF β et d'IGF-1 induite par les corticoïdes, et rétablit donc des taux normaux en IGF-1 et TGF β ^{18, 470, 524}. Elle permet également de contrer les effets des stéroïdes sur les membranes lysosomales : elle déstabilise ces membranes et améliore ainsi la réaction inflammatoire. Elle augmente également l'accumulation du collagène en modulant l'activité des collagénases, stimule la différenciation des cellules épithéliales et des fibroblastes ainsi que la réponse immunitaire^{258, 519}. Les effets bénéfiques de la vitamine A n'ont été démontrés que pour des animaux malades ou carencés en vitamine A. A forte dose, elle présente de nombreux effets toxiques comme des calcifications erratiques, des troubles nerveux ou des hyperpigmentations. L'application locale n'est pas recommandée car elle peut inhiber la cicatrisation¹⁷².

D'autres agents sont étudiés pour leurs effets pouvant contrer les effets néfastes des corticoïdes, il s'agit entre autres de l'hormone de croissance, des facteurs de croissance comme le PDGF ou le TGF β ^{258, 470, 524}. Le TGF β est probablement, avec le PDGF, le facteur de croissance le plus important dans la cicatrisation. Il antagonise l'inhibition de la cicatrisation par les glucocorticoïdes et accélère ainsi la cicatrisation chez les patients immunodéprimés¹⁷⁹. Des applications locales de TGF β (une fois par jour tous les 3 jours) sur des plaies chroniques dont la cicatrisation est retardée ou arrêtée ont permis d'accélérer la cicatrisation chez des chiens atteints d'hypercorticisme iatrogène suite au traitement concomitant de maladies auto-immunes. Le TGF β a été efficace même lors d'infection du tissu du lit de la plaie¹⁷⁹.

Une indication inévitable des corticoïdes est son association dans des protocoles de polychimiothérapie au cours de traitements anticancéreux.

..II.5. Influence des tumeurs et des traitements tumoraux sur la cicatrisation ^{257, 258}

...II.5.1. Complications générales liées aux tumeurs

Les processus tumoraux, dans leurs stades avancés, sont fréquemment associés à un état d'immunodépression, d'abattement, d'altération de l'état général et de dénutrition importante. L'anorexie ou la cachexie font partie des syndromes paranéoplasiques et sont particulièrement néfastes au métabolisme de l'animal. Les cellules cancéreuses utilisent de grandes quantités de glucose, les besoins énergétiques sont augmentés alors que la prise alimentaire est diminuée. Il en est de même pour les besoins protéiques. Les protéines fonctionnelles et structurales sont catabolisées pour la néoglucogénèse, il en résulte une fonte musculaire. Le métabolisme des vitamines et minéraux est également fréquemment altéré, en particulier pour la vitamine A, le zinc et le sélénium²⁵⁸.

La cicatrisation est un processus qui mobilise de grandes quantités d'énergie, d'oxygène et de protéines pour réparer les pertes tissulaires. Elle doit alors entrer en compétition avec la croissance tumorale pour obtenir ses nutriments. Des pertes de poids de 15 à 20% du poids normal sont associées à une altération de la cicatrisation. La cicatrisation pourra être retardée et les risques d'infection plus élevés^{257, 258}.

...II.5.2. Complications spécifiques de certaines tumeurs

Certaines tumeurs sont connues pour les complications fréquentes qu'elles entraînent. En médecine vétérinaire, le mastocytome cutané est le plus courant. Les mastocytes contiennent des enzymes protéolytiques, de l'histamine et d'autres amines vaso-actives participant à la réponse inflammatoire. Si ces composés sont libérés au cours de la manipulation chirurgicale, ils vont se lier aux récepteurs à histamine H1 et H2 des macrophages et supprimer la fibrogénèse normale. Il en résulte un retard de cicatrisation et une tendance à la déhiscence des sutures²⁵⁸.

La thrombocytopénie, qui augmente le risque d'hémorragie lors d'intervention chirurgicale, est une complication fréquemment associée aux processus tumoraux comme les lymphomes malins, les adénocarcinomes mammaires, les mastocytomes, les hémangiosarcomes et les fibrosarcomes. La thrombocytopénie est liée à plusieurs mécanismes : la diminution de production par la moelle osseuse, la séquestration des plaquettes dans les capillaires, l'augmentation de consommation des plaquettes lors de CIVD. La CIVD est surtout rencontrée lors de tumeur de la rate ou de la moelle osseuse. Une thrombocytopénie peut altérer l'hémostase et la cicatrisation^{257, 258}.

...II.5.3. Récidives tumorales et métastases

Après excision d'une masse tumorale, les récurrences rapides suite à une exérèse incomplète ou à une invasion néoplasique aux marges de la plaie peuvent avoir lieu de façon plus ou moins précoce. Lors de la cicatrisation de la plaie, l'inflammation augmente l'afflux sanguin puis le tissu de granulation, bien vascularisé constitue un milieu idéal pour la prolifération des cellules tumorales restantes^{171, 258}.

Une exérèse large et complète est indiquée et permet de diminuer les risques de récurrences ou du moins de prolonger le délai avant la 1^{ère} récurrence¹¹². Lors de tumeur plus ou moins éloignée de la plaie, une tumeur peut également apparaître au niveau du tissu de granulation où les cellules tumorales trouvent des conditions idéales de croissance. Ces dernières arrivent sur le site de la plaie par « exfoliation mécanique » en empruntant la circulation sanguine. Si elles sont aptes à se fixer et à se multiplier, elles formeront une nouvelle tumeur au niveau de la plaie. Certaines cellules tumorales présentent une prédisposition pour se déposer et proliférer dans les sites inflammatoires^{171, 258}. Lors d'inflammation importante, le taux de cellules tumorales qui pourront se fixer et se multiplier augmente. La fréquence de formation de tumeur au niveau d'une plaie est plus grande lorsque les cellules tumorales se déposent dans les phases précoces de la cicatrisation^{171, 258}.

Il n'a en revanche pas été prouvé que la manipulation des tumeurs lors de chirurgie augmentait les risques de métastases dans des organes sains²⁵⁸.

...II.5.4. Effets de la chimiothérapie sur la cicatrisation

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 antitumoraux. 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^{178, 258}.

a Effets indirects de la chimiothérapie sur la cicatrisation

La chimiothérapie peut avoir un effet sur l'absorption en agissant sur les cellules du tractus digestif et peut également provoquer des anorexies. Ces altérations conduisent à un déficit énergétique et protéique prolongé à l'origine d'une diminution de la production de collagène et d'un retard de la fibrogénèse²⁵⁸.

L'immunodépression, et notamment l'altération du fonctionnement des macrophages a un effet néfaste sur la cicatrisation en retardant la migration, la prolifération et les synthèses protéiques des cellules, en particulier des fibroblastes. Cependant, malgré ces effets, la majorité des plaies chirurgicales pratiquées dans de bonnes conditions chez les sujets immunodéprimés cicatriseront normalement si elles sont bien gérées. Si une infection ou une déhiscence a lieu, les conséquences seront d'autant plus graves car ces animaux n'auront pas les réserves nécessaires pour subvenir à l'augmentation considérable des besoins énergétiques nécessités par ces complications²⁵⁸.

b Effets directs de la chimiothérapie sur la cicatrisation

Les antitumoraux peuvent agir à toutes les étapes de la cicatrisation. Certains médicaments vont par exemple induire une diminution de la multiplication cellulaire au niveau de la moelle osseuse à l'origine de thrombocytopénies et de neutropénies. La coagulation et la phase inflammatoire seront altérées, la détersion sera plus longue et moins efficace, augmentant les dégâts tissulaires et les risques d'infection. Cependant, lorsque la contamination est faible, les macrophages suffisent à l'activité phagocytaire et la cicatrisation

aura lieu de manière quasi normale malgré la thrombocytopénie, la neutropénie ou la lymphopénie. En revanche, si la contamination est plus importante (environ 10^6 bactéries par gramme de tissu), la neutropénie sera associée à une augmentation du taux d'infection et à un retard de cicatrisation²⁵⁸. D'autres altérations au niveau des phases précoces de la cicatrisation peuvent être observées comme une altération de la perméabilité vasculaire, de l'agrégation plaquettaire et une stabilisation des membranes lysosomales. Tous ces effets conduisent à une prolongation de la phase inflammatoire²⁵⁸.

En raison de son fort pourcentage de cellules en multiplication, la phase proliférative est la cible privilégiée des antitumoraux. La prolifération des cellules endothéliales, des fibroblastes puis celle des cellules épithéliales débute environ 3 à 5 jours après la constitution de la plaie et dure environ 2 semaines. Tous les médicaments qui inhibent la réplication de l'ADN, la production d'ARN ou les synthèses protéiques peuvent inhiber la fibrogénèse et la néo-vascularisation. L'épithélialisation et la contraction qui dépendent d'un tissu de granulation sain bien vascularisé seront également affectées. La maturation peut être altérée par tous les médicaments qui interfèrent avec le métabolisme du collagène^{257, 258}.

Les agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan...) inhibent les divisions cellulaires par l'insertion de radicaux alkyls sur l'ADN. Il en résulte une altération de la synthèse d'ADN et une immunodépression. Ils affectent les cellules quelle que soit la phase du cycle cellulaire mais ils sont plus toxiques pour les cellules en phase de synthèse d'ADN. Expérimentalement, les agents alkylants ont un effet dose-dépendante sur la phase proliférative de la cicatrisation. Les principaux effets néfastes sont une diminution de la résistance de la plaie, une inhibition de la contraction et une diminution de la production de collagène. Ces effets sont majorés si la chimiothérapie est commencée juste après la chirurgie. Si la chimiothérapie est reportée 4 jours après, les effets sont beaucoup moins sévères²⁵⁸. En médecine vétérinaire, le cyclophosphamide est le produit le plus utilisé. En plus de ses effets sur la phase proliférative, il a un effet immunosuppresseur et limite la néo-vascularisation. Il augmente indirectement les risques d'infection par ses effets sur la moelle osseuse et par la neutropénie qui en résulte. Des doses importantes retarderont également la phase de maturation^{257, 258}.

Les antimétabolites (méthotrexate, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside et 6-mercaptopurine) interfèrent avec la synthèse d'ADN en venant remplacer les nucléotides normaux. Le méthotrexate et le 6-mercaptopurine inhibent également la synthèse d'ARN et des protéines. Dans des études cliniques et expérimentales, les antimétabolites ont présenté une toxicité dose-dépendante sur la phase proliférative de la cicatrisation²⁵⁸. Les complications étaient les plus fréquentes lors de dénutrition et de pertes de poids importantes ou lorsque la chimiothérapie débutait dans les 5 jours post-opératoires. Les effets étaient minimisés lorsque les antimétabolites étaient donnés 5 jours avant ou 10 à 14 jours après la chirurgie^{21, 258}.

Les inhibiteurs mitotiques (vincristine, vinblastine) se lient aux microtubules et empêchent la division cellulaire. Expérimentalement, l'administration de vincristine le jour de la chirurgie entraîne un retard de cicatrisation pouvant durer jusqu'à 7 jours. Ils ont peu d'effets sur les stades tardifs de la cicatrisation²⁵⁸. La contraction peut être altérée par ces médicaments car elle fait intervenir des microtubules¹⁷⁹.

Les antibiotiques antitumoraux, dont le plus représentatif est la doxorubicine, inhibent la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines par divers mécanismes. Ils interfèrent avec la phase proliférative en inhibant la prolifération cellulaire et les synthèses protéiques, diminuant ainsi la résistance mécanique de la cicatrice. Ils augmentent également les risques d'infection par leurs effets sur la moelle osseuse, entraînant une neutropénie et une immunosuppression. La doxorubicine a été la molécule la plus étudiée. Comme pour le cyclophosphamide, ses effets néfastes étaient les plus importants lorsqu'elle était administrée en post-opératoire immédiat. Elle induit également une anorexie et altère le fonctionnement gastro-intestinal^{178, 258}. Lorsque la doxorubicine est associée à une radiothérapie, l'altération de la cicatrisation est plus importante, avec une diminution de la production de collagène et de la résistance à la tension de la cicatrice. Des ulcérations peuvent apparaître au niveau des zones précédemment traitées par radiothérapie, en général au niveau de la plaie chirurgicale. Les fibroblastes irradiés présentent une altération permanente de leurs fonctions de prolifération et de synthèse. Ainsi, lorsqu'ils sont ensuite exposés à la doxorubicine, ils sont incapables de maintenir leur intégrité. Il se développe alors des ulcères chroniques.

La période idéale pour débiter une chimiothérapie doit être établie sur des critères individuels en confrontant les bénéfices d'une chimiothérapie immédiate aux risques de complications de la plaie. Pour des tumeurs à croissance lente, un délai d'une à deux semaines présente peu de risque de mettre la vie de l'animal en danger. Pour des tumeurs à croissance plus rapide, une chimiothérapie plus précoce peut se justifier. Pour de petites excisions, comme lors d'extraction de nodules ou de biopsies de nœud lymphatique, la corticothérapie peut être débutée le jour même. En revanche, pour des grandes plaies, un délai de 7 à 10 jours est plus prudent^{257, 258}.

...II.5.5. Effets des radiations sur la cicatrisation

Les cellules qui se divisent rapidement sont affectées par les radiations plus tôt que les cellules qui se divisent lentement. C'est pourquoi les plaies en cours de cicatrisation peuvent être inhibées par la radiothérapie. Les radiations agissent en générant des radicaux libres qui vont endommager l'ADN et les protéines associées, entraînant l'impossibilité de se diviser pour les cellules touchées et leur mort au moment de la division²⁵⁸. Ces dommages touchent toutes les cellules mais plus particulièrement les cellules en division. Au cours de la multiplication cellulaire, l'ADN est moins protégé lors de sa réplication et est donc plus susceptible de subir les effets des radicaux libres. Les radiations utilisées en radiothérapie ne pénètrent les tissus que sur une courte distance. Seuls les tissus à proximité de la source de radiations seront donc affectés. Juste après l'irradiation, une inflammation aiguë puis des changements chroniques de l'épiderme et du derme ont lieu^{258, 316}. Le derme et l'épiderme deviennent plus fins, la pigmentation change, une induration peut apparaître ainsi qu'une télangiectasie (dilatation sinueuse des capillaires cutanés) et une disparition d'annexes épidermiques^{258, 404, 437}. Si les cellules de la couche basale de l'épiderme sont intactes, tous ces dommages se résoudront. Dans le cas contraire, le derme sera atrophié et incapable de nourrir l'épiderme. La peau sera alors prédisposée aux ulcérations chroniques. Les ulcérations et les faibles capacités de cicatrisation de la peau après radiothérapie ont été

attribuées à l'ischémie provoquée par l'oblitération progressive des petits vaisseaux par endartérite mais ce n'est pas la seule cause. Des études expérimentales ont montré que les radiations ionisantes avaient un effet direct sur la prolifération des fibroblastes qui subissaient des altérations irréversibles^{258, 316, 404}.

Parmi les mécanismes à l'origine des altérations de la cicatrisation par la radiothérapie, des déséquilibres entre les différents médiateurs de la cicatrisation semblent prendre une part importante. On observe en effet au niveau des plaies dans des zones ayant été irradiées, une diminution de la production d'oxyde nitrique et une augmentation de la production de TGF β , TNF α et d'IFN γ qui, à des taux élevés, altèrent la cicatrisation. 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^{96, 432}. Certains agents antitumoraux appelés inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) dont le phénylbutyrate, le trichostatin A et l'acide valproïque permettraient de diminuer les effets néfastes de la radiothérapie sur la cicatrisation en diminuant la production exacerbée de TGF β et de TNF α ⁹⁶.

La radiothérapie peut précéder la chirurgie pour des tumeurs profondes, infiltrantes. Les cellules des tumeurs infiltrantes sont en général en forte activité mitotique et donc très sensibles à la radiothérapie. En revanche, 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. Toutefois, les risques de complications et d'altération de la cicatrisation resteront importants^{258, 306}.

La radiothérapie est en fait le plus souvent réalisée en post-opératoire, en particulier pour les tumeurs volumineuses dont le centre n'est pas atteint par les radiations. Après une exérèse très large du plus gros de la tumeur, la radiothérapie permet d'atteindre les cellules tumorales infiltrantes qui n'ont pu être retirées. L'indication majeure est le fibrosarcome, tumeur métastasante peu mais très infiltrante et très sensible à la radiothérapie. La radiothérapie post-chirurgicale est associée à moins de complications que la radiothérapie pré-chirurgicale^{258, 306}. L'inconvénient principal reste la fibrose cicatricielle qui rend les tissus moins bien oxygénés et donc moins sensibles aux radiations. Cet inconvénient est cependant largement compensé par la réduction considérable du nombre de cellules à atteindre. La radiothérapie aurait les effets néfastes les plus importants sur la cicatrisation lorsqu'elle est pratiquée dans les 2 semaines qui suivent la chirurgie. Dans ce cas, sont observés une diminution du nombre de leucocytes normalement présents dans la plaie ainsi qu'une diminution et un retard de la prolifération fibroblastique. La cicatrisation sera alors retardée et les risques d'infection seront augmentés. D'après certains auteurs, la radiothérapie ne devrait être entreprise qu'une fois la cicatrisation achevée, soit 2 à 3 semaines après la chirurgie²⁵⁸. Des délais plus longs sont associés à une augmentation importante de la fibrose qui peut diminuer fortement les effets de la radiothérapie sur les cellules tumorales. Les cellules en milieu pauvre en oxygène sont en effet 2 à 3 fois plus résistantes à la radiothérapie que les cellules bien oxygénées. D'autre part, des délais trop

longs permettent aux cellules tumorales restantes de se multiplier à nouveau, réduisant l'effet bénéfique de l'exérèse chirurgicale^{258, 306}. Attendre que la phase de réparation soit achevée est intéressant mais la radiothérapie doit se faire avant la phase de maturation pour que la fibrose ne soit pas trop importante.

Lors d'ulcérations liées à la radiothérapie, les plaies doivent être excisées et refermées car les récurrences de nécrose et d'ulcérations sont fréquentes, la cicatrisation par 2nde intention est souvent compliquée. Les fibroblastes sont en effet altérés de façon permanente. Un parage large permet d'obtenir des marges saines, sans fibroblaste altéré. Une attention sera toutefois portée à ce qu'il n'y ait pas de tension excessive. L'utilisation de lambeaux cutanés pourra se révéler très judicieuse^{112, 258}.

. III Influence des différents traitements sur la cicatrisation des plaies

Les traitements des plaies ont pour but de favoriser la cicatrisation ou d'éliminer les facteurs qui inhibent la cicatrisation. La cicatrisation est un phénomène qui évolue dans le temps. Les traitements inadaptés peuvent avoir une influence négative sur la cicatrisation. Les traitements pourront non seulement assurer une évolution optimale de la cicatrisation mais aussi tenter de l'améliorer de façon quantitative et qualitative. La connaissance de l'influence positive ou négative des différents traitements sur la cicatrisation est importante pour le choix d'un schéma thérapeutique adapté.

Le traitement des plaies a constamment évolué, la découverte de l'implication des germes en 1860 par Pasteur a révolutionné les méthodes thérapeutiques avec l'application de l'asepsie. Actuellement, des pansements modernes sont appliqués chez les animaux avec succès et des techniques chirurgicales élaborées permettent de refermer la majorité des plaies chez les carnivores domestiques.

..III.1. Influence de la prise en charge des plaies

La réanimation et la stabilisation de l'animal lors de traumatismes importants permettent non seulement de préserver la vie de l'animal mais également d'obtenir un état général suffisamment correct pour que la cicatrisation ne soit pas retardée^{49, 157, 158, 219}. 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^{296, 370}.

...III.1.1. Conséquences de la préparation de la plaie sur la cicatrisation

La peau étant très sensible, les différentes manipulations réalisées lors du traitement des plaies risquent d'être douloureuses. Un animal agité et algique risque d'aggraver ses blessures. Un état algique important peut également nuire à la cicatrisation en augmentant le catabolisme et l'immunodépression^{49, 170}. La gestion de la plaie nécessite donc souvent une analgésie éventuellement associée à une sédation qui facilitent le traitement de la plaie.

a Effets de l'anesthésie locale et de l'analgésie sur la cicatrisation

Aucun effet néfaste sur la cicatrisation n'a encore été rapporté pour les opiacés comme la morphine, analgésique puissant et rapide⁴⁹.

L'anesthésie locale facilite la manipulation de la plaie tout en évitant d'utiliser une anesthésie générale. Celle-ci est en effet souvent incompatible avec l'état de certains animaux traumatisés. Les infiltrations locales de lidocaïne ou de bupivacaïne autour de la plaie permettent d'anesthésier la plaie^{49, 476, 531}. L'anesthésie locale de surface sans injection peut également être utilisée^{49, 148, 347}.

Les solutions de lidocaïne utilisées ne doivent pas contenir de vasoconstricteurs comme l'épinéphrine qui peuvent altérer la cicatrisation en augmentant les risques de nécroses par ischémie le long des marges de la plaie et les risques d'infection^{38, 395, 453, 476}. Les anesthésiques locaux non associés à des vasoconstricteurs, comme la lidocaïne à 2%, n'entraînent pas d'effet délétère notable sur la cicatrisation^{135, 148, 214, 347, 514, 521}. Les risques de passage dans le sang et de toxicité systémique sont faibles²¹⁴. La lidocaïne aurait même des propriétés antibactériennes, notamment sur *Staphylococcus aureus*^{360, 465}.

b Préparation de la plaie : protection contre des contaminations supplémentaires

La plaie est d'abord protégée temporairement du dessèchement et d'une contamination supplémentaire par les poils ou les germes de l'environnement extérieur. Cette protection peut être réalisée grâce à l'application temporaire d'un gel hydrosoluble stérile, non irritant et facilement éliminé par rinçage ou d'une gaze stérile humidifiée avec une solution isotonique et éventuellement associée à un agent antiseptique le moins irritant (chlorhexidine à 0,05%)^{14, 219, 370, 518, 525}. La fermeture temporaire avec des agrafes, des sutures ou des clamps est déconseillée car elle entraîne une ischémie et peut être douloureuse si l'analgésie est insuffisante. En outre, si la préparation de la plaie dure trop longtemps, cette fermeture peut favoriser le développement d'une infection en formant un espace clos mal drainé^{476, 518}.

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.^{219, 363, 518}

La peau saine périphérique est nettoyée à l'aide d'eau stérile et d'un détergent à base de chlorhexidine ou de povidone iodée (« scrubs » ou savons). Ces préparations peuvent être utilisées sur la peau saine à des concentrations élevées (povidone iodée à 10% et digluconate de chlorhexidine à 4%) et il n'y a alors pas de différence d'efficacité antibactérienne entre ces 2 antiseptiques^{283, 355, 356, 518}. Cependant, chez le chien, on constate environ 50% de dermatites lors d'utilisation de povidone iodée contre 20% lors d'utilisation de gluconate de chlorhexidine au cours de la préparation pré-chirurgicale de la peau saine^{255, 256, 382}. Par ailleurs, la povidone iodée est très inactivée par les débris organiques. L'association de ces deux antiseptiques n'est pas possible car les deux produits s'inhibent. L'antiseptique est ensuite rincé avec une solution alcoolique à 70° ou une solution saline. L'alcool et les antiseptiques à forte concentration, très irritants et cytotoxiques, ne devront pas être introduits directement dans la plaie^{157, 219, 509, 518}. Les antiseptiques qui associent la povidone iodée à un surfactant créent des lésions tissulaires importantes et potentialisent les

infections ; ces associations ne devront pas non plus être directement appliquées sur les plaies ouvertes⁴⁷⁷.

Bien conduite, la préparation de la plaie permet de réduire la contamination de la plaie et donc de diminuer les risques d'infection néfastes à la cicatrisation.

...III.1.2. « Nettoyage » de la plaie : diminution des risques d'infection

a Importance de l'irrigation sous pression et de l'élimination mécanique des débris

La phase de détersion est une phase de mise au net de la plaie où les divers contaminants et tissus dévitalisés ou nécrosés sont éliminés. L'élimination mécanique de ces contaminants au cours de la prise en charge de la plaie est une étape primordiale et essentielle^{170, 219, 282, 363, 525}. Elle va non seulement favoriser la cicatrisation en réduisant la durée de la phase de détersion mais également diminuer les risques d'infection. Elle ne doit cependant pas engendrer de traumatismes supplémentaires.

Les débris les plus gros (poils, tissus nécrosés, corps étrangers) peuvent être retirés manuellement de façon atraumatique. Un lavage abondant de la plaie avec une irrigation sous pression constitue un moyen simple et très efficace pour diluer, détacher et éliminer une grande partie des exsudats, débris et germes de la plaie^{80, 127, 157, 219, 282, 518}. L'irrigation sous pression de la plaie réduit considérablement le risque d'infection : une étude comparative a montré un taux d'infection de 12% pour des plaies irriguées contre 69% pour des plaies non irriguées^{26, 157}. Pour avoir une efficacité optimale, l'irrigation doit être réalisée avec un volume et une pression suffisants. Le volume nécessaire est toujours important et dépend de l'étendue des dégâts, du degré de contamination et du type de plaie¹⁵⁷. Plus le délai post-traumatique est long, plus le volume, la pression et le temps de l'irrigation de la plaie devront être importants^{55, 370}.

Une pression de 0,5 kg/cm² à 5 kg/cm² est adéquate^{157, 282, 342, 370, 518}. Plus la pression est élevée, plus l'effet mécanique de l'irrigation est important. Cependant, des pressions trop élevées (supérieures à 5 kg/cm²), obtenues avec des instruments spécifiques de jet pulsatile, seront aussi plus susceptibles de causer des dommages tissulaires et également d'ensemencer plus profondément les bactéries dans la plaie. Lorsque des espaces morts sont présents, une irrigation sous pression trop élevée avec des volumes insuffisants peut agrandir les décollements tissulaires ainsi que les espaces morts et y disséminer des germes^{342, 518}.

Plusieurs solutions peuvent être utilisées pour l'irrigation des plaies : la solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9%, la solution de Lactate de Ringer et l'eau courante stérile. Elles n'ont aucune activité antibactérienne.

La solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9% est la plus utilisée. Elle a largement fait ses preuves en pratique. Elle est légèrement hypertonique (308 mOsm/L) et légèrement acide (pH 5,2). La solution de Lactate de Ringer est isosmotique (325 mOsm/L), a un pH quasiment neutre (pH 7,1) et contient un système tampon. De plus, elle présente la composition la plus proche de celle du fluide extracellulaire. L'eau courante a un pH alcalin et une très faible osmolarité, elle contient également des contaminants variés.

Bien que peu de différences au niveau des résultats ne soient notées entre ces solutions en pratique⁴⁴, il serait intéressant de connaître la solution optimale pour l'irrigation et notamment

celle qui a le moins d'effets cytotoxiques. Bien que le modèle de culture des fibroblastes *in vitro* ne soit pas un modèle idéal pour étudier la cytotoxicité de différents produits sur les tissus vivants, il a fréquemment été utilisé pour donner des indications préliminaires aux études *in vivo*⁸⁰. Ainsi, *in vitro*, l'eau courante stérile a des effets cytotoxiques seulement après 30 secondes de contact avec les fibroblastes. La solution saline isotonique n'a présenté une différence significative avec la solution de Lactate de Ringer qu'au bout de 10 minutes d'exposition des fibroblastes. D'après ces résultats *in vitro*, la solution de Lactate de Ringer serait la plus physiologique et la moins cytotoxique.

In vivo, on n'observe pas de différence significative et les 2 solutions, physiologiques, isotoniques et stériles ne causent pas de lésions aux tissus et sont utilisables pour l'irrigation des plaies^{80, 476}. L'eau courante est également utilisable mais en raison des risques de contamination et de sa cytotoxicité *in vitro*, elle ne devrait être utilisée qu'en urgence sur des plaies sales lorsque les autres solutions ne sont pas disponibles^{80, 332, 333, 334, 525}.

Bien que l'irrigation sous pression ou les frottements d'une compresse humide puissent entraîner des microlésions tissulaires, leurs effets bénéfiques sur la cicatrisation dépassent largement les potentiels effets néfastes. L'utilisation d'au moins une de ces deux méthodes paraît indispensable pour un nettoyage efficace de la plaie²¹⁹. Bien que sans activité antibactérienne, l'irrigation sous pression permet de diminuer considérablement la contamination bactérienne de la plaie et est en général suffisante. Certains auteurs préconisent l'adjonction d'antiseptique dilué à la solution d'irrigation pour ajouter un effet antibactérien immédiat et résiduel à l'effet mécanique, en particulier pour les plaies très contaminées et anfractueuses comme les plaies par morsure^{219, 282, 363, 476, 518}.

b Effets des antiseptiques dilués sur la cicatrisation

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%^{14, 281, 282, 543}. Bien que les solutions antiseptiques concentrées (chlorhexidine > 0,1% et povidone iodée > 1%) ou associées à des détergents soient plus efficaces à court terme contre les bactéries, elles induisent des dommages importants aux tissus vivants. Elles sont très irritantes, elles diminuent les défenses et la résistance des tissus à l'infection et altèrent donc la cicatrisation^{14, 157, 219, 269, 296, 509}.

Effets de la chlorhexidine sur la cicatrisation

La solution de chlorhexidine diluée à 0,05% semble être la solution de choix car elle présente un large spectre, elle est peu inhibée par la matière organique et a une rémanence beaucoup plus importante que la povidone iodée. En outre, chez les carnivores domestiques, son utilisation n'entraîne pas de dommage tissulaire ni d'altération de la cicatrisation. Elle ne présente pas de risque d'absorption ni de toxicité systémique^{14, 296, 370, 427,}

518, 525

La chlorhexidine n'agit pas sur les spores mais inhibe la croissance des formes végétatives des bactéries sporulées^{302, 424}. Elle agit sur la paroi bactérienne en altérant sa perméabilité, elle diffuse passivement dans les cellules et altère les composants cytoplasmiques. Ainsi, à faible concentration (0,05%), elle entraîne une fuite cellulaire ; à forte concentration (1%), elle provoque une précipitation des protéines cytoplasmiques et des acides nucléiques. En raison de son mécanisme d'action, elle est moins efficace sur les bactéries Gram négatif, il existe ainsi des bactéries Gram négatif résistantes à la chlorhexidine, résistances non décrites avec la povidone iodée^{282, 423, 427, 477, 518, 543}. Certaines souches de *Proteus*, *Serratia* et *Pseudomonas* sont par exemple résistantes à la chlorhexidine. Il existerait même quelques rares souches de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la chlorhexidine^{302, 423, 426, 427, 543}. Les bactéries Gram négatif sont plus résistantes aux antiseptiques en partie grâce à leur membrane externe qui limite l'entrée de plusieurs antibactériens³⁰². Les biofilms et les bactéries protégées dans la matière organique sont également des causes fréquentes de persistance des bactéries après application d'antiseptique^{174, 302, 424}.

De nombreuses études ont été menées *in vitro* et *in vivo* pour évaluer les effets néfastes et l'efficacité antibactérienne de la chlorhexidine en fonction de sa concentration. *In vitro*, la chlorhexidine à une concentration de 0,05% est létale pour 100% des *Staphylococcus aureus* mais aussi pour 100% des fibroblastes canins²⁸². Une survie significative des fibroblastes survient pour une concentration inférieure à 0,013% alors que des Staphylocoques survivent à des concentrations inférieures à 0,05%⁴²⁶. *In vivo*, la chlorhexidine à 0,5% ou à 1% réduit immédiatement et efficacement la présence de bactéries mais retarde la formation du tissu de granulation et la contraction de la plaie¹⁴. De telles concentrations sont déconseillées, du moins pour des utilisations répétées^{269, 296}. Malgré la cytotoxicité démontrée *in vitro* de la solution de chlorhexidine à 0,05%, les résultats *in vivo* ne corroborent pas ces résultats. En effet, au lieu de retarder la cicatrisation et sans affecter la contraction, cette solution plus diluée accélère la cicatrisation par rapport à l'irrigation avec une solution saline seule. Ces différences de résultats sont expliquées par les différences importantes entre le site de la plaie et les conditions *in vitro*. Les cellules sont tout d'abord moins résistantes en culture cellulaire qu'*in situ*, au sein d'un tissu où elles bénéficient d'un drainage et d'une irrigation vasculaire. *In vivo*, les bactéries doivent faire face aux défenses de l'organisme mais peuvent également être protégées au sein des débris organiques^{282, 426, 427, 543}.

La chlorhexidine est peu inactivée par la matière organique et n'est pas absorbée par l'organisme⁴⁷⁷. En se liant aux protéines de la couche cornée, elle a une activité prolongée : plus de 6 heures et jusqu'à 48 heures après une seule application. En application directe sur la plaie (irrigation, solution humidifiante), la plupart des auteurs conseillent une utilisation de chlorhexidine diluée à 0,05% (soit 500 mg/L)^{269, 426, 427, 477, 543} voire 0,02% pour certains¹³⁴. Ce choix résulte d'un compromis entre les effets cytotoxiques de la chlorhexidine augmentés à de plus fortes concentrations et ses effets antibactériens diminués à des concentrations plus faibles. Cette concentration serait la plus efficace contre les bactéries sans entraîner d'effet néfaste sur la cicatrisation^{282, 427}.

Le 2nd antiseptique le plus utilisé sur les plaies en médecine vétérinaire est la povidone iodée. De nombreuses études ont comparé l'efficacité et la toxicité de la chlorhexidine à

celles de la povidone iodée. Malgré sa cytotoxicité et l'existence de bactéries Gram négatif résistantes, la chlorhexidine à 0,05% reste l'antiseptique de choix dans le traitement des plaies. Elle a une activité bactérienne rémanente supérieure à la povidone iodée, elle est beaucoup moins inactivée par les matières organiques et pour des concentrations produisant des effets antibactériens équivalents, la chlorhexidine se révèle moins toxique que la povidone iodée^{14, 282, 426, 427, 477, 518, 543}.

Effet de la povidone iodée sur la cicatrisation

La povidone iodée (Vétédine solution®) est un antiseptique oxydant de la famille des iodophores. La povidone transporte l'iode complexé et le libère progressivement par dilution dans l'eau. L'association d'un iodophore à l'iode permet de diminuer les effets irritants et toxiques de l'iode libre. La povidone iodée présente un spectre large, elle agit sur les bactéries Gram positif et négatif en précipitant les protéines cytoplasmiques^{14, 477, 543}. Elle agit également sur de nombreux champignons (*Candida*) et sur les spores pour une concentration supérieure à 1%. Il n'y a pas de résistance bactérienne décrite mais elle est très inactivée en présence de matière organique. La povidone iodée diluée à 1% est ainsi beaucoup moins efficace que la chlorhexidine sur les plaies sales^{105, 157, 219, 363}. Cette rapide inactivation par la matière organique explique également sa faible rémanence : inférieure à 4 à 6 heures^{14, 269, 281, 282, 477}.

L'absorption systémique de l'iode est responsable de la toxicité générale (hyperiodémie, troubles thyroïdiens temporaires, acidose) de la povidone iodée. Elle a lieu lors d'irrigation ou d'application répétées sur des plaies ouvertes étendues. Cependant, si la fonction rénale est normale, l'iode absorbé est rapidement éliminé par voie rénale sans développement de troubles^{296, 477}.

Les études portant sur l'efficacité et la toxicité des antiseptiques, et en particulier sur la povidone iodée, sont très nombreuses et souvent contradictoires^{134, 261}. Certaines études ont conclu que la povidone iodée inhibait l'épithélialisation et retardait la cicatrisation^{235, 251} alors que d'autres ont conclu qu'elle avait peu d'influence sur la cicatrisation²²⁸. Plusieurs paramètres permettent d'expliquer ces contradictions.

Tout d'abord, les études *in vitro* ne reflètent pas les observations *in vivo* et ne peuvent permettre à elles seules d'évaluer l'efficacité ou la toxicité de l'antiseptique.

Ensuite, pour les études *in vivo*, des différences importantes sont observées en fonction des paramètres de la cicatrisation évalués (quantité de collagène déposé, résistance mécanique de la plaie, vitesse de cicatrisation...), les résultats dépendent également du type de plaie (profondeur, plaie infectée, contaminée ou non), du mode d'application de l'antiseptique (concentration, rinçage, compresse imbibée d'antiseptique, fréquence), et notamment du moment d'application. Les antiseptiques auront ainsi un effet bénéfique plus marqué sur une plaie infectée que sur une plaie saine. L'espèce utilisée pour les évaluations est aussi très importante : les animaux à peau lâche (chiens, chats, rats...) cicatrisent en grande partie par contraction alors que l'homme et le porc cicatrisent principalement par épithélialisation. Ainsi, la majeure partie des études menées chez l'homme et le porc suggèrent que la povidone iodée n'altère pas la cicatrisation aux doses utilisées (1%) alors que la majeure partie des études menées chez le rat, la souris ou le cobaye, plus proches du chien et du chat, suggèrent que la povidone iodée altère la cicatrisation¹³⁴.

La plupart des études et auteurs suggèrent que la solution de povidone iodée doit être diluée à 1% pour être appliquée directement sur les plaies ouvertes en entraînant des conséquences minimales sur la cicatrisation tout en conservant une activité antibactérienne efficace^{426, 550}.

In vitro, les fibroblastes ont présenté une survie significative à des concentrations en povidone iodée inférieures à 0,5% alors que les *Staphylococcus aureus* ont survécu pour des concentrations inférieures à 1% en povidone iodée⁴²⁶. Même à très faible concentration (0,05%), la povidone iodée inhibe la migration des neutrophiles et le chimiotactisme pour les cellules inflammatoires^{282, 426, 503, 550}. Lors d'études cliniques *in vivo* menées chez le chien, l'irrigation des plaies à l'aide d'une solution de diacétate de chlorhexidine à 0,005% et 0,05% a présenté une action sur la contamination bactérienne supérieure à celles obtenues avec des solutions de povidone iodée de 0,1% et de 1% ou avec une solution saline seule. L'utilisation de chlorhexidine n'a alors pas présenté d'effet néfaste sur les tissus^{296, 427}.

dérivés iodés

Alors que les effets néfastes de la povidone iodée sont sujets à débat, sont développées de nouvelles formulations iodées comme les cadexomères iodés ou des hydrogels à base de liposomes contenant de la povidone iodée. Ces nouvelles formulations sont beaucoup moins toxiques que la povidone iodée et plus efficaces. Elles permettent une libération continue de l'iode et à des concentrations non toxiques qui n'altèrent pas la cicatrisation. Elles auraient une efficacité bactérienne supérieure et prolongée par rapport à la povidone iodée^{134, 260, 310, 311, 403, 434, 471, 552}.

antiseptiques

Il existe de nombreux autres antiseptiques comme l'alcool, le peroxyde d'hydrogène, la solution de Dakin, les ammoniums quaternaires, l'acide acétique, les composés phénoliques halogénés ou les dérivés mercuriels. Ils sont pour la plupart moins actifs ou plus délétères que la chlorhexidine ou la povidone iodée²⁸⁰⁻²⁸².

L'alcool ne peut être utilisé que sur la peau saine en raison de son importante toxicité tissulaire²⁸².

L'eau oxygénée à 3% d'H₂O₂ ou peroxyde d'hydrogène est un antiseptique oxydant⁵⁴³. Bien que fréquemment utilisée dans le traitement des plaies, son pouvoir antiseptique est en fait très limité. En effet, ses propriétés oxydantes ne sont pas efficaces contre les bactéries anaérobies en raison d'un temps de contact trop réduit. Elle est très peu active contre les germes aérobies et est fortement inactivée par les matières organiques. Bien qu'elle ait un effet sur les petites hémorragies, elle obstrue presque complètement les capillaires et entraîne des lésions vasculaires. Il en résulte une nécrose des couches superficielles de la plaie. Elle est de plus très irritante et son application directe sur la plaie suturée ou non est très douloureuse. Une utilisation répétée altère la néo-vascularisation et retarde considérablement la cicatrisation. Certains auteurs évoquent l'utilité de son effet effervescent qui permet de décoller certaines souillures. Cependant, le même effet peut être obtenu avec une irrigation sous pression de solution saline isotonique^{219, 157, 509, 518}. La plupart des auteurs déconseillent son utilisation dans le traitement des plaies ouvertes ou suturées^{134, 282, 477}.

La solution de Dakin est une solution d'hypochlorite de sodium diluée à 5%. Son action est liée à la libération de chlore et d'oxygène qui tuent les bactéries. La solution de Dakin diluée à 0,5% voire à 0,025% était indiquée pour liquéfier les tissus dévitalisés et nécrosés. Elle diminue également la résistance de la plaie et retarde l'épithélialisation. Les études n'ont pas été menées chez le chien pour des concentrations inférieures à 0,5% mais des études sur des fibroblastes humains ont montré que la survie de 50% des fibroblastes en culture n'avait lieu que pour des concentrations inférieures à 0,0004%. Vraisemblablement, les effets sur la cicatrisation chez l'homme peuvent être extrapolés au chien et au chat. Les concentrations recommandées sont entre 0,125 et 0,25% mais ne devraient pas être utilisées à cause des effets néfastes majeurs sur la cicatrisation. L'hypochlorite de sodium est très irritant et toxique, il retarde la cicatrisation et endommage les tissus sains : il n'a pas sa place dans le traitement des plaies d'après de nombreux auteurs^{282, 477, 518, 525}.

Les antiseptiques sont utilisés à plusieurs étapes du traitement des plaies : la préparation chirurgicale et le nettoyage de la périphérie de la plaie, l'irrigation de la plaie ou l'humidification de la couche primaire des pansements humides absorbants ou réhydratants²⁵⁹. Dans tous les cas, ils n'ont pas pour but de stériliser la plaie mais de réduire la charge bactérienne et, selon leur rémanence, de la maintenir à un faible niveau⁴⁷⁶. Ils permettent ainsi de faciliter la phase de détersion et de diminuer les risques de complication septique. Lors d'infection, les bactéries envahissent profondément les tissus. Les antiseptiques sont surtout efficaces superficiellement. Utilisés seuls, ils ne suffisent pas à contrôler une infection et doivent donc être associés à une action mécanique indispensable (irrigation sous pression)²⁸². L'infection représente une complication majeure de la cicatrisation mais l'élimination des germes par l'application locale d'antiseptiques ne doit pas avoir des effets délétères (cytotoxicité, irritation...) supérieurs aux effets bénéfiques antimicrobiens⁴⁷⁷. Les antiseptiques sont utilisés dans le traitement et la prévention de l'infection des plaies en phase de détersion lorsqu'il existe un risque élevé d'infection. Les antiseptiques sont en revanche inutiles sur un tissu de granulation sain, résistant à l'infection et seulement colonisé en surface par une population bactérienne non pathogène. Les antiseptiques ont alors des effets plus néfastes que bénéfiques sur la cicatrisation. Une utilisation répétée plusieurs jours de suite peut en effet diminuer la formation du tissu de granulation et retarder ainsi la cicatrisation^{269, 296}.

Même si elles ne constituent pas le traitement définitif, les mesures préliminaires simples de nettoyage permettent de diminuer le nombre de bactéries et de retarder leur multiplication. Le nettoyage précoce, même grossier comme un lavage à l'eau courante d'une plaie sale, peut ainsi permettre de prolonger le délai durant lequel une fermeture chirurgicale est possible²⁹⁶.

...III.1.3. Importance du 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 6). 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^{49, 296, 370, 518}.

Type de fermeture	Type de plaie	Délai post-traumatique (indicatif)	Technique	Ref.
Fermeture primaire	Propre	Moins de 6 h	Suture immédiate sans tension (éventuellement greffes ou lambeaux) Cicatrisation par 1 ^{ère} intention	49, 218, 219, 296, 370, 518
Fermeture primaire retardée	Propre contaminée, Viabilité douteuse des tissus, Œdèmes 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 déterision, 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	49, 157, 219, 296, 370, 518
Fermeture secondaire	Contaminée ou sale	Plus de 12 h	Lavage et mise au net de la plaie ouverte, Pansements adaptés à la phase de déterision 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	26, 49, 157, 219, 296, 370, 518
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	49, 170, 219, 370, 518

Tableau 6 : Choix du type de fermeture en fonction des caractéristiques de la plaie⁴⁹

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. 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^{476, 518, 525, 526}. Elle sera éventuellement refermée après un délai variable (fermeture primaire retardée, fermeture secondaire)^{219, 296, 518}.

La fermeture secondaire est réalisée après formation du tissu de granulation^{49,518}. 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^{49, 219, 296, 518}. L'exérèse du tissu de granulation et des marges de la plaie permet d'effectuer une fermeture « primo-secondaire ». Ce type de fermeture réduit les risques d'infection par rapport à la fermeture secondaire vraie car même si la flore qui colonise le tissu de granulation est peu pathogène, elle peut entraîner une infection après fermeture de la plaie. L'exérèse du tissu de granulation peut également favoriser la cicatrisation, notamment pour des plaies anciennes où le tissu de granulation commence à être fibrosé^{49, 219, 296, 370, 518}.

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^{219, 370, 518}.

L'élément principal du traitement au cours de la cicatrisation par 2nde intention est la bonne gestion des pansements. Ces pansements devront favoriser chaque phase de la cicatrisation (déterSION, granulation et épidermisation) sans la gêner⁴⁹. Le nettoyage de la plaie, le contrôle de l'infection ainsi que le « nursing » avec une nutrition adaptée¹⁷⁰ sont également des éléments primordiaux dans la cicatrisation par 2nde intention⁵¹⁸. En fonction de l'évolution de la cicatrisation, la fermeture chirurgicale peut être envisagée pour accélérer la cicatrisation. Par exemple, après 2 à 4 semaines, les phénomènes de réparation ralentissent, si l'épithélialisation s'arrête alors que la plaie n'est pas complètement recouverte ou si la contraction évolue de façon pathologique, la fermeture chirurgicale peut être envisagée²¹⁹.

Dans tous les cas, la plaie doit être convertie en plaie propre et saine avant d'être refermée soit chirurgicalement soit par 2nde intention.

..III.2. Influence des techniques de reconstruction chirurgicale cutanée sur la cicatrisation

La reconstruction chirurgicale cutanée a une influence importante sur la cicatrisation. Elle peut permettre la cicatrisation par première intention et assurer ainsi une cicatrisation très rapide. En revanche, réalisée dans de mauvaises conditions, la reconstruction chirurgicale peut conduire à des complications : déhiscence des sutures, infection et nécroses. Elle doit respecter des règles de base pour obtenir une cicatrisation optimale et ne pas favoriser le développement de ces complications. Ces règles simples sont aussi connues comme les « Principes d'Halsted » de la chirurgie et préconisent :

- le respect rigoureux de l'asepsie ;
- des manipulations douces et atraumatiques ;
- une hémostase soignée tout au long de la chirurgie ;
- une préservation de la vascularisation locale ;
- l'élimination des espaces morts ;

_une fermeture sans tension excessive^{296, 363, 527}.

Différentes techniques chirurgicales vont permettre de respecter ces règles même dans des cas difficiles où les pertes de substances cutanées sont très étendues.

...III.2.1. Influence du matériel

a Influence du matériel d'incision sur la cicatrisation

Il existe plusieurs instruments pour inciser les tissus, le plus classique est le bistouri. Il permet de réaliser des incisions franches et peu traumatiques. Les ciseaux sont déconseillés car ils écrasent les tissus et augmentent l'ischémie.

L'utilisation d'incisions cutanées au laser chez les carnivores domestiques est possible mais elle entraîne une réaction inflammatoire plus importante ainsi que des nécroses des marges des plaies et des risques de déhiscence plus élevés. Bien qu'elle permette une meilleure hémostase au cours de la chirurgie, l'incision par laser au CO₂ est déconseillée pour la chirurgie cutanée des carnivores domestiques³¹⁸.

L'électrochirurgie utilise la chaleur créée par le passage du courant électrique à travers les tissus pour réaliser la coagulation (cautérisation électrique) ou pour inciser les tissus (incision électrique)^{123, 177}. Bien que permettant une hémostase rapide, une diminution des pertes de sang et une réduction du temps chirurgical, l'incision et la coagulation électriques ne sont pas adaptées à la chirurgie cutanée car elles augmentent les risques d'infection et de déhiscence de la plaie et retardent la cicatrisation. La cicatrisation cutanée après une incision électrique est plus longue que celle créée par une incision classique au bistouri. Elle est en effet limitée par une zone de nécrose où les tissus carbonisés doivent être phagocytés au préalable^{123, 177}. La présence de tissus carbonisés augmente l'inflammation et les risques d'infection. D'autre part, 50 jours après l'incision, la résistance de la cicatrice à la tension est diminuée par rapport à une incision au bistouri conventionnel. L'électrochirurgie est réservée aux autres tissus et peut être utile chez des animaux présentant des troubles de la coagulation^{123, 177}.

b Influence du matériel de suture sur la cicatrisation

La fermeture chirurgicale d'une plaie cutanée peut être accomplie classiquement à l'aide de différents fils de suture mais aussi d'agrafes ou encore avec de colles chirurgicales et de rubans adhésifs.

du fil de suture

Les sutures cutanées peuvent entraîner une ischémie et un cisaillement des tissus par le fil en fonction de la force de serrage des nœuds et des tensions exercées sur les tissus.

Il existe de nombreux fils de suture, on distingue les fils résorbables et les fils irrésorbables. Les fils naturels comme le coton, le lin, la soie ou le Catgut ne sont plus utilisés car ils entraînent une inflammation importante et une réaction à corps étranger qui retardent la cicatrisation^{42, 472}. Les fils synthétiques résorbables subissent une lente dégradation par hydrolyse des polymères. Ils induisent une réaction inflammatoire variable : les fils de polyglactine et de polydioxanone provoquent en général très peu d'inflammation.

Les fils synthétiques irrésorbables comme le polyamide, le polyester ou le polypropylène provoquent les réactions tissulaires les plus faibles. Ils sont quasiment inertes⁴².

Plus le diamètre du fil est faible, plus la voie de pénétration des germes est réduite mais la résistance du fil est plus élevée pour un plus gros diamètre. Pour les sutures cutanées, des fils de décimale 1,5 pour les chats ou des petits chiens et de décimale 3 pour les chiens plus grands, sont en général adaptés⁴².

Les fils peuvent être simple brin (monofils) ou tressés (multifilaments). Les fils simples brins et les fils enduits (de cire, silicone, teflon ou poloxamer 188) ont une plus grande glissance et sont donc moins traumatisants. Contrairement aux fils multifilaments qui ont une grande capillarité et constituent alors supports de colonies et des voies d'entrée pour les germes¹²³, les fils simples brins et les fils enduits limitent la pénétration des germes par capillarité. Ils sont donc plus adaptés pour les sutures cutanées où le fil constitue un pont entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. Les bactéries sont capables de se fixer par des ligands spécifiques à certaines glycoprotéines des fils. Les monofils irrésorbables et les fils de polydioxanone ont le plus faible pouvoir d'adhérence bactérienne. En revanche, les bactéries adhèrent plus facilement aux fils synthétiques résorbables d'acide polyglycolique ou de polyglactine.

En milieu aseptique, tous les fils synthétiques résorbables ou non peuvent être utilisés^{42, 168}. Mais en présence de contamination, les monofils irrésorbables, les fils enduits ou les agrafes sont préférables pour les sutures cutanées⁴².

agrafes

Constituées d'acier inoxydable, les agrafes (3M® PRECISE® VISTA) sont rapidement posées et retirées. Leur utilisation ne nécessite en général pas d'anesthésie générale. Elles ont une grande résistance et permettent une hémostase sans dommage de la vascularisation. Elles permettent de diminuer considérablement le temps chirurgical et ne présentent pas plus de complications que les fils de sutures. Non résorbables et non capillaires, elles ne provoquent pas de réaction inflammatoire et n'augmentent pas les risques de contamination de la plaie. Elles ne peuvent pas être utilisées sur des plaies trop larges car leur pose nécessite une apposition des marges de la plaie. L'affrontement bord à bord des marges de la plaies est plus difficilement réalisable avec les agrafes. Elles sont peu élastiques et bien que très résistantes, elles peuvent provoquer un cisaillement des tissus. Elles restent cependant onéreuses^{42, 123}.

colles chirurgicales et rubans adhésifs

Les colles tissulaires et rubans adhésifs sont peu utilisés en chirurgie vétérinaire. Ils présentent un intérêt dans la réalisation de sutures peu étendues ou en complément de techniques de sutures n'utilisant pas de support externe (points cutanés ou agrafes) comme un surjet sous-cutané seul⁴². Les colles tissulaires biologiques, à base de fibrine et de facteur plasmatique ou les colles synthétiques à base de cyanoacrylate peuvent être responsables de réactions inflammatoires locales importantes entraînant infection, granulome, et retard de cicatrisation⁴². Le n-butyl-2-cyanoacrylate, le n-octyl-cyanoacrylate et les cyanoacrylates à longue chaîne semblent être les mieux tolérés^{42, 450}.

Parmi les adhésifs tissulaires, le groupe des cyanoacrylates est le plus utilisé. Ils sont considérés comme de « vrais » adhésifs car ils polymérisent instantanément au contact de l'humidité pour former une matière insoluble et flexible qui adhère à la surface humide de la plaie. Leur utilisation au niveau des plaies cutanées est très controversée. Ils sont utilisés efficacement lors des coupes de cornes chez les ruminants mais sont peu utilisés en chirurgie cutanée¹²³. Ils ne doivent pas être utilisés sur des plaies ouvertes car ils retardent la réparation, non seulement en entraînant une réaction inflammatoire à corps étranger mais aussi en formant un obstacle à la migration des cellules du tissu de granulation et des cellules épithéliales⁴⁴⁸.

La colle chirurgicale peut permettre un gain de temps pour des petites sutures cutanées^{126, 450}. Une colle chirurgicale disponible en France : Vetbond® (3M santé animale) est composée de n-butyl-2-cyanoacrylate. Une étude rétrospective menée sur des ovariectomies de chattes a comparé la colle chirurgicale à un fil non résorbable (nylon, décimale 2) réputé pour être très bien toléré. Aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne le prurit, l'érythème, l'œdème et la qualité de la cicatrisation entre les deux produits. Cette étude montre que la colle chirurgicale est utilisable pour la fermeture cutanée de plaies chirurgicales propres, dont les bords de la plaie sont parfaitement apposés sans tension. La colle est utilisée conjointement à des sutures musculaires et sous-cutanées qui assurent le rapprochement bord à bord des marges de la plaie. Elle ne doit pas être introduite à l'intérieur de la plaie où elle risque de provoquer des réactions granulomateuses à corps étranger en raison de sa non-biodégradabilité. Les premiers jours, la colle chirurgicale confère une solidité de la plaie inférieure aux sutures cutanées, elle ne doit donc pas être appliquée sur des plaies sous tension ou sans suture sous-cutanée. Cependant, la qualité de la cicatrisation est finalement équivalente à celle obtenue avec les sutures cutanées : la cicatrice finale possède les mêmes propriétés mécaniques¹²⁶.

Un des avantages majeurs de la colle chirurgicale est de permettre une occlusion précoce de la plaie et d'éviter ainsi l'entrée de germes. Elle aurait de plus des propriétés bactériostatiques^{126, 449, 450}. En pratique, la colle chirurgicale pourrait apporter un gain de temps et un gain économique en remplaçant les sutures cutanées des plaies chirurgicales sèches, propres et sans tension¹²⁶.

Chez l'homme, lorsque des sutures sous-cutanées sont réalisées et que les marges de la plaie sont parfaitement apposées sans tension, les rubans adhésifs permettent de remplacer les sutures cutanées. Ils permettent de diminuer les risques d'infection en diminuant le nombre de sutures et donnent en général un meilleur résultat esthétique. Ils ne peuvent cependant être utilisés que sur des plaies chirurgicales linéaires, sans tensions et sur une peau lisse et sèche. Ils sont contre-indiqués lors de plaies exsudatives ou infectées car ils empêchent le drainage de la plaie. Ils sont en général insuffisants en l'absence de sutures sous-cutanées pour maintenir les marges de la plaie apposées¹²³. Ils sont peu utilisés chez l'animal en raison d'une trop grande facilité de retrait⁴².

ion de la cicatrisation et retrait du matériel de suture

La synthèse de collagène débute 4 à 6 jours après la fermeture de la plaie⁴². Au bout de 7 à 10 jours, la cicatrice a atteint une résistance à la tension de 10% par rapport à la peau saine adjacente. En l'absence de suture sous-cutanée, le retrait prématuré des sutures

cutanées peut conduire à une déhiscence de la plaie, surtout si les tensions périphériques sont importantes. Dans ce cas, il est plus prudent d'attendre 2 à 3 semaines avant le retrait des points cutanés. Le retrait des sutures devra également prendre en compte la concomitance d'affections (diabète, dénutrition chronique, infection) pouvant retarder la cicatrisation¹²³.

...III.2.2. Influence de la technique de reconstruction

a Fermeture des plaies modérément étendues

Les plaies modérément étendues peuvent être refermées par simple apposition et suture des marges de la plaie. Cependant, les tensions sur les sutures peuvent être importantes et augmenter fortement les risques d'ischémie, de déhiscence et d'infection de la plaie. Différentes techniques relativement simples (tableau 7) permettent de diminuer ces tensions excessives en libérant de façon modérée la peau disponible et en répartissant les forces de tension.

Techniques chirurgicales	Avantages	Limites	Réf.
Décollement sous-cutané (« undermining ») et sutures de rapprochement (« walking sutures »)	Simple Augmente la disponibilité de la peau Répartition progressive des tensions	Efficacité limitée Création d'espaces morts Augmentation du matériel de suture résorbable	42, 162, 373, 473, 476, 478
Sutures sous-cutanées	Simple Améliore l'esthétisme des sutures cutanées Sécurité lors du retrait des points cutanés	Augmentation du matériel de suture résorbable	42, 476
Points de répartition : « rapprochés-éloignés » Points en U variés Sutures matelassées	Répartition des forces de tension et faible cisaillement des tissus par le fil de suture	Multiplication du nombre de points d'entrée dans la peau	42, 473, 476, 478
Présutures ou Systèmes spécifiques de rapprochement progressif cutané*	Extension de la peau avant suture Drainage naturel de la plaie	Délai de 12 à 24 heures Deux étapes chirurgicales Encombrant (systèmes spécifiques)	162, 370, 374, 478
Incisions de libération unique (parallèle, en V-Y) ou multiples (ponctuées)	Simple	Plaies secondaires	42, 363, 367, 369, 370
Prothèse d'expansion cutanée	Augmentation de la quantité de peau disponible avant suture Plaies des extrémités des membres	Complexe Délai d'une semaine minimum avant suture 2 étapes chirurgicales Risques de rupture de la prothèse	218, 232, 289, 459, 478

Tableau 7 : Techniques chirurgicales permettant de diminuer les tensions lors de suture de plaies modérément étendues.

* Montage fixé à la peau permettant de rapprocher progressivement les marges de la plaie en étirant la peau grâce à un système de vis resserrées progressivement³⁷⁴.

b Fermeture des plaies très étendues

Pour assurer la fermeture par première intention de plaies très étendues, des techniques plus complexes (tableau 8) sont nécessaires pour éviter de défavoriser la cicatrisation par des tensions excessives^{36, 137, 276, 367, 370}.

Techniques chirurgicales	Avantages	Limites	Réf.
Lambeaux cutanés locaux de plexus sous-dermique (en U, en H, en Z...)	Simple Rapide Vascularisation propre	Peau disponible mobilisable à proximité	36, 137, 363, 367, 368, 370
Lambeaux cutanés à distance	Principalement utilisés pour les plaies des extrémités des membres	Complexe Plusieurs étapes chirurgicales Délai important Immobilisation contraignante du membre Drains souvent nécessaires	137, 276, 363, 367, 368, 544
Lambeaux cutanés axiaux (lambeaux artériels pédiculés)	Apport vasculaire optimal Taille très importante Recouvrement de plaies étendues à proximité ou à distance sur la quasi-totalité du corps y compris les membres jusqu'au carpe ou au tarse. Bons résultats esthétiques	Complexe Expérience du chirurgien Risques d'œdème et de collection liquidienne Drains souvent nécessaires	5, 36, 137, 152-154, 220, 250, 266, 363-368, 405, 409, 441, 455, 456
Greffes libres	Utilisables à distance Drainage possible avec les greffes « ouvertes » (mailles)	Matériel spécifique Uniquement sur tissu de granulation sain Survie de la greffe variable Résultats esthétiques et fonctionnels variables Drains souvent nécessaires	390-392, 399, 474, 522
Lambeaux libres micro-chirurgicaux	Apport vasculaire optimal Utilisables à distance	Complexe et délicate Expérience du chirurgien Matériel spécifique Risques de lésion et de sténose du pédicule vasculaire Drains souvent nécessaires	43, 161, 163, 211, 320, 367, 493
Utilisation de l'omentum	Bonne vascularisation	Complexe Nécessité d'une laparotomie et d'une microchirurgie Fragile	75, 263, 412, 454, 526

Tableau 8 : Techniques chirurgicales permettant de diminuer les tensions lors de suture de plaies très étendues.

La technique la plus couramment utilisée en chirurgie vétérinaire est l'utilisation des lambeaux cutanés locaux de plexus sous-dermique. Les lambeaux cutanés pédiculés sont des segments de peau et de tissu sous-cutané qui restent reliés au site donneur par un pédicule cutané. Grâce à leur attache vasculaire, ces lambeaux permettent de combler des pertes de substance étendues, ils assurent une cicatrisation rapide et limitent les risques de nécrose. Ils permettent un recouvrement rapide de zones soumises à des contraintes importantes comme les zones articulaires ou les zones d'appui ainsi que les structures fragiles comme les os, les nerfs ou les tendons exposés lors de plaies ouvertes³⁶⁸.

Utilisés correctement, ces lambeaux permettent d'éviter les principaux inconvénients et les principales complications associés à la cicatrisation par 2nde intention (durée de

cicatrisation prolongée, évolution en plaie atone, fibreuse ou en ulcère, cicatrice constituée d'un nouvel épithélium fin et fragile, contraction pathologique³⁶⁸...). Le coût du traitement chirurgical reste souvent inférieur au coût de la cicatrisation par 2nde intention beaucoup plus longue et qui demande des soins et des pansements nombreux et onéreux.

Les lambeaux de grande taille et les greffes libres nécessitent souvent l'utilisation de drains pour prévenir les complications pouvant nuire au succès de la cicatrisation (figure 32).



Figure 32 : Lambeau cutané axial sur un chien et mise en place d'un drain de Penrose. ENVT, Unité Pédagogique de chirurgie.

...III.2.3. Influence des drains sur la cicatrisation des plaies

a Rôles des drains dans la cicatrisation

Les drains assurent l'élimination de fluides ou de gaz indésirables (sang, pus, sérum, débris nécrotiques...) d'une cavité (plaie refermée) vers l'extérieur. Les drains peuvent être utiles pour éliminer des facteurs défavorables à la cicatrisation mais peuvent également favoriser des complications (contamination ascendante, entretien de l'inflammation). Ils ont 3 indications principales : éliminer les espaces morts, éliminer des collections liquidiennes et prévenir une collection liquidienne ou une infection lorsqu'une plaie est refermée. Cette dernière indication est très controversée^{189, 190, 267, 315}.

Les drains sont tout d'abord indiqués dans la réduction d'espaces morts qui ne peuvent être réduits par des moyens chirurgicaux ou par des pansements compressifs. En effet, la réduction chirurgicale des espaces morts n'est pas toujours suffisante. De trop nombreuses sutures sous-cutanées peuvent entraîner des lésions tissulaires, des zones d'ischémie et augmenter ainsi les risques d'infection, notamment sur des plaies très contaminées comme les morsures. Elles peuvent également former plusieurs petits espaces morts qui ne communiquent pas entre eux et sont alors plus difficiles à drainer^{29, 189, 190, 315}.

Afin de réduire les espaces morts, les bandages compressifs ne peuvent maintenir une pression suffisante que quelques heures. Une pression excessive trop longue peut entraîner des lésions ischémiques. Les pansements compressifs ne peuvent par ailleurs maintenir une bonne compression au niveau du cou ou du thorax sans gêner la respiration.

Les collections liquidiennes diminuent la résistance à l'infection en constituant un milieu de développement pour les bactéries, en défavorisant l'activité des phagocytes et en diminuant l'activité des opsonines. Même stériles, les collections liquidiennes peuvent être très néfastes à la prise des greffes et des lambeaux cutanés en empêchant le développement de la vascularisation entre le lit receveur et le lambeau. Les drains, associés à des pansement compressifs, sont alors indispensables^{190, 392}.

Le drainage est indispensable lors d'infection. Le drainage « naturel » réalisé par l'ouverture de la plaie est souvent aussi efficace que la mise en place d'un drain et suffit en général à permettre aux défenses de l'animal de contrôler une infection²⁹⁶. Une plaie infectée insuffisamment parée et refermée ne bénéficie plus d'un drainage suffisant et risque de développer une infection et de s'abcéder. Les drains sont alors souvent utilisés en prévention. Ils sont par exemple fréquemment utilisés dans le traitement des morsures. Cette utilisation préventive est très controversée car les drains ne remplacent pas une gestion soignée de la plaie : ils ne peuvent compenser un débridement insuffisant de la plaie. Une plaie infectée ne devrait tout simplement pas être refermée, même avec l'utilisation de drains^{29, 190, 315}.

. b Les différents drains utilisés

Les drains passifs les plus utilisés sont les drains de Penrose (figure 32), ce sont des tubes aplatis constitués de latex souple ou de caoutchouc. Peu traumatiques, ils permettent le drainage des plaies peu productives. Ils sont fréquemment utilisés pour le drainage sous-cutané des plaies traumatiques (morsures, avulsions), des abcès, et des chirurgies avec dissection importante (exérèses tumorales, parages très larges de plaies très contaminées)^{190, 315}.

Le drainage est réalisé par capillarité, par gravité et par gradient de pression (par trop plein). L'efficacité du drain dépend directement de la surface de contact du drain avec les fluides de la plaie^{190, 315}. Le drainage est continu et nécessite la mise en place de compresses qui vont absorber les fluides drainés à la sortie du drain. Pour des plaies très productives, ces compresses sont rapidement saturées et doivent être renouvelées fréquemment. Les drains passifs sont alors insuffisants ; les drains actifs sont alors préférables^{190, 315}.

Les drains actifs sont des tubes de plastique (polyéthylène, silicone...) souples mais plus rigides que les drains passifs. Ils entraînent donc une gêne mécanique plus importante^{29, 190, 315}. Ils drainent les fluides par aspiration grâce à un vide créé artificiellement. Le système aspiratif peut être clos ou ouvert, les systèmes ouverts présentant un risque plus élevé de contamination ascendante^{29, 315}. L'aspiration peut être intermittente ou continue. Plus l'intervalle entre deux aspirations est long (> 6 heures), plus les risques de contamination et d'obstruction du drain sont élevés^{190, 315}. L'aspiration continue est la plus courante, elle limite les risques de contamination ascendante.

Ces drains permettent d'aspirer des grandes quantités d'exsudats y compris contre la gravité. Correctement utilisés, ils présentent moins de risques de contamination ascendante que les drains passifs. Les liquides drainés sont directement récupérés dans une seringue et ne contaminent donc pas le pourtour de la plaie^{190, 315}.

Les drains actifs permettent non seulement d'évacuer les liquides mais également de réduire partiellement les espaces morts en réunissant les tissus désunis par aspiration. Ils sont particulièrement intéressants dans le traitement post-opératoire des greffes et lambeaux cutanés en favorisant la néo-vascularisation par le maintien d'un contact étroit et continu entre le lambeau et le lit receveur^{29, 190}. Les drains actifs sont préférés pour le drainage des poches profondes et des fistules car les drains passifs sont moins efficaces lorsqu'ils doivent parcourir un long trajet entre la zone à drainer et la sortie¹⁹⁰.

c Complications associées à l'utilisation des drains

Mal utilisés, les drains peuvent défavoriser la cicatrisation. Ils peuvent par exemple favoriser une infection dans un milieu initialement stérile au lieu de la prévenir^{29, 190}. Le choix d'un drain devra donc confronter les bénéfices et les risques impliqués par sa pose¹⁹⁰.

Tous les drains induisent une réaction inflammatoire à corps étranger et des nécroses plus ou moins importantes qui vont réduire les résistances tissulaires à l'infection^{190, 315}. Les drains constituent une voie d'entrée potentielle des germes dans la plaie. La contamination ascendante est une complication majeure des drains lorsque les règles d'asepsie ne sont pas respectées ou lorsque la mise en place du drain est inadaptée (sortie d'un drain passif en position haute par rapport à la plaie)^{190, 315}.

La déhiscence des sutures de la plaie au niveau du drain est une complication fréquente lorsque la sortie du drain se fait par la plaie. Pour diminuer les risques de déhiscence, le drain est placé à travers une incision de sortie séparée de la ligne de suture de la plaie^{29, 190, 267, 315}.

Le drain représente une gêne mécanique et irritante pour l'animal. Il doit être parfaitement immobilisé grâce à une suture de fixation. Un drain mobile entraîne des lésions tissulaires et des décollements constants¹⁹⁰. Les auto-mutilations et le retrait traumatique du drain par l'animal sont prévenus par la mise en place d'un pansement protecteur et d'une collerette^{29, 190}.

Lors du retrait du drain, il reste un espace qui correspond à l'espace occupé initialement par le drain. Cet espace sera d'autant plus grand que le drain est volumineux¹⁹⁰. Une cellulite peut se développer le long du drain mais elle disparaît après le retrait du drain²⁹.

Tous les drains entraînent une réaction inflammatoire à corps étranger plus ou moins importante et entretiennent donc une certaine production de fluides³¹⁵. Le temps durant lequel le drain est laissé en place est très variable. Le retrait doit être réalisé le plus tôt possible pour limiter la réaction inflammatoire, les adhérences des tissus au drain et les risques de contamination ascendante et d'infection²⁹.

...III.2.4. Influence des pansements

Les pansements recouvrent la plaie et remplissent de nombreux rôles : protection, absorption, contention, compression, maintien d'un milieu favorable, apport d'humidité ou de substances diverses (antiseptique, corticoïde, facteur de croissance...), hygiène, confort^{15, 76, 84, 315, 477, 525}. Alors que les pansements étaient autrefois systématiquement absorbants, de plus en plus de pansements maintiennent un milieu humide à la surface de la plaie. Le concept de cicatrisation en milieu humide a permis le développement de pansements

modernes depuis les années 80. Les pansements semi-occlusifs, occlusifs, hydroactifs ou interactifs ont maintenant pris une part importante dans le traitement des plaies même si les pansements adhérents humides absorbants restent très utilisés, notamment sur des plaies infectées. La plaie est évolutive, chaque phase de la cicatrisation et chaque type de plaie présente des caractéristiques qui ne peuvent être traitées par un seul type de pansement. Il existe actuellement une large gamme de pansements adaptés à toutes les phases de la cicatrisation et à tous les types de plaie. Quoiqu'il en soit, tous les pansements présentent la même structure générale : ils comprennent 3 couches dont chacune joue des rôles différents^{84, 315, 477, 525}.

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^{315, 477, 525}.

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 déterction et début de bourgeonnement)^{315, 477, 525}.

La couche tertiaire est la couche externe du pansement. 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^{315, 477, 525}. Les bandages extensibles ayant la plus grande élasticité (capacité à reprendre leur forme initiale après une extension) génèrent la plus grande pression alors que les bandages très extensibles mais peu élastiques (bandes de crêpe ou de coton) exercent peu de pression même lorsqu'ils sont très étirés¹⁵. Lors de bandage autour d'un membre, une extrémité froide, œdématiée ou de couleur anormale indique une compression excessive. La compression devra être modérée pour ne pas entraîner d'ischémie et de nécroses, en particulier avec les pansements placés autour des membres^{15, 315, 477, 525}. La présence d'un pouls artériel ne signifie pas que la peau n'est pas ischémisée ; en effet, la vascularisation musculaire s'arrête pour une pression plus élevée que la vascularisation cutanée : environ 30 mmHg pour la peau versus 50 mmHg pour les muscles^{315, 349}. La plupart des auteurs préconisent un retrait du bandage compressif lors de douleur, de léchage ou d'automutilation de la zone bandée. La compression peut également s'opposer à la contraction en appuyant au centre de la plaie et en exerçant ainsi des forces centripètes sur les marges de la plaie. La compression est également utilisée lors de granulation excessive⁴⁸³.

Les zones de proéminence osseuse, de décubitus, de frottements ou compressions répétés doivent être protégées lors de décubitus prolongé pour prévenir ou traiter l'apparition d'ulcères de décubitus. Les pansements amortisseurs les plus simples sont constitués d'un rembourrage épais qui permet d'amortir les excès de pression. Les pansements en forme de tore permettent de réduire les forces exercées sur la zone placée au centre du tore. D'autres pansements plus élaborés permettent de réduire encore plus les pressions exercées sur la

plaie, notamment pour les plaies des coussinets^{315, 477, 525}. Les plaies des coussinets sont assez problématiques car les pressions importantes et répétées retardent la cicatrisation et augmentent les risques de déhiscence et de réouverture des plaies des coussinets. Une méthode radicale pour éviter ce problème est de supprimer l'appui en maintenant le membre concerné au soutien par un bandage contentif. Mais une immobilisation trop longue du membre (généralement en flexion), peut entraîner une amyotrophie et des pathologies articulaires. Des configurations de bandage permettent de limiter les pressions exercées sur les coussinets lésés tout en permettant un mouvement modéré du membre. Ce sont par exemple les pansements-attelles en « coquille de palourde » (figure 33) et les pansements rembourrés avec une ouverture sous la lésion⁴⁸⁶.

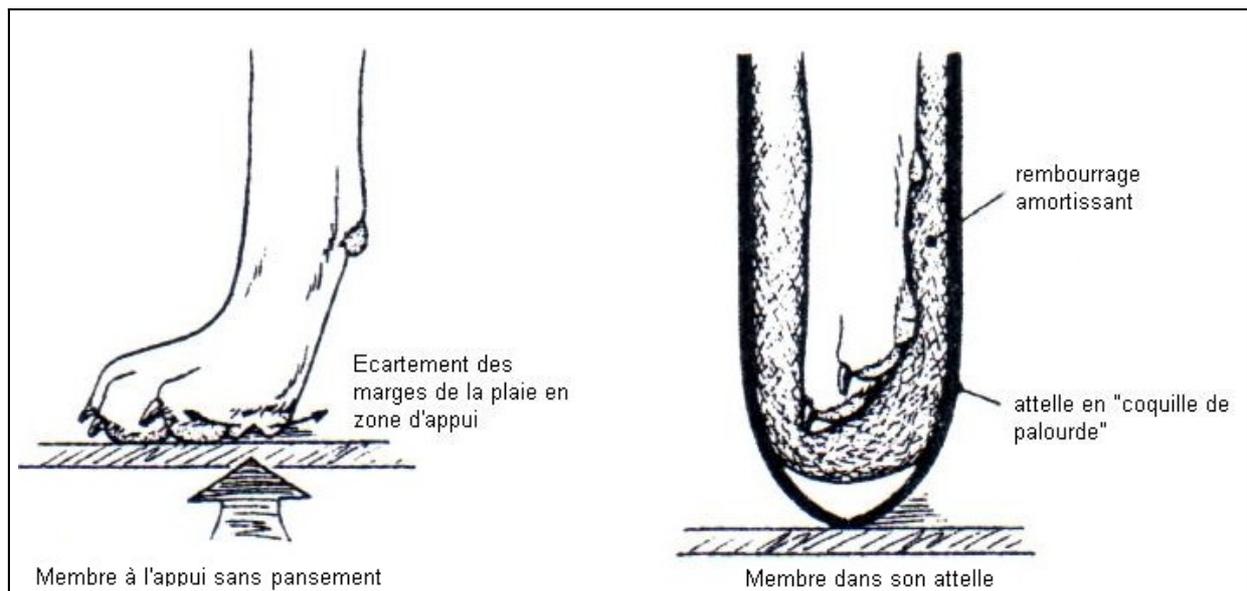


Figure 33 : Attelle en « coquille de palourde » permettant de diminuer les forces exercées sur les plaies des coussinets⁴⁸³

Lorsque la plaie est refermée chirurgicalement, les pansements jouent avant tout un rôle de protection, de compression et d'absorption des quelques exsudats produit au niveau de la plaie de suture. En revanche, lorsque la plaie n'est pas refermée chirurgicalement, les pansements constituent l'un des éléments les plus importants du traitement des plaies cicatrisant par seconde intention. Ils permettent à la plaie d'évoluer dans des conditions optimales. Il existe souvent plusieurs pansements possibles pour une même plaie. Le choix du pansement est réalisé en fonction de critères cliniques, économiques et pratiques. La connaissance de leurs influences sur les différentes phases de la cicatrisation permet de choisir un pansement adapté à chaque plaie. La plaie étant en constante évolution, les pansements favorisant une phase spécifique de la cicatrisation peuvent avoir des effets néfastes sur la cicatrisation s'ils sont utilisés pour une autre phase^{84, 315}.

..III.3. Influence des traitements lors de la phase de déterision

Le nettoyage préliminaire de la plaie (irrigation sous pression) favorise considérablement la phase de déterision en éliminant d'emblée le plus gros des contaminants qui seraient

normalement éliminés par les leucocytes et le drainage naturel des fluides de la plaie. Il n'est pas toujours suffisant et d'autres moyens sont utilisés pour favoriser la phase de détersion.

...III.3.1. Influence du parage chirurgical sur la cicatrisation

Un parage soigneux et un traitement précoce de la plaie permettent en général d'éviter le développement d'infection, la fermeture prématurée de la plaie associée, à un parage insuffisant est la principale cause d'infection chez les carnivores domestiques²⁹⁶.

Le parage va permettre d'exciser les tissus dévitalisés et de ne laisser que des tissus sains et propres. Il est d'autant plus efficace qu'il est effectué précocement après le traumatisme. Plus il sera réalisé tôt, plus la perte de substance liée aux tissus parés sera faible²¹⁹. Le parage représente le moyen le plus radical et le plus rapide pour effectuer la mise au net de la plaie et faciliter la détersion^{476, 518}. Cependant, lorsqu'il est réalisé très tôt sur des plaies encore évolutives (brûlures), le parage chirurgical présente le risque d'enlever excessivement ou insuffisamment des tissus dont la vitalité est difficilement appréciable. Une seconde intervention ultérieure sera alors nécessaire.

Le parage respecte les règles de base de la chirurgie : il devra en particulier être le moins traumatique possible et être réalisé dans des conditions aseptiques. Il est associé à une irrigation copieuse de la plaie afin d'éliminer au fur et à mesure les débris nécrotiques et les bactéries^{157, 219, 370, 518}.

Dans des zones comme le cou ou le tronc où la peau est très lâche et disponible, les marges de la plaie peuvent être largement parées, en revanche, lors de plaies très étendues ou situées dans des zones où il y a peu de peau disponible comme les membres, une approche plus conservatrice est justifiée.

D'autres méthodes complémentaires du parage ou alternatives, permettent la mise au net de la plaie. La mise au net de la plaie ou détersion peut en effet être chirurgicale (parage), mécanique (pansement adhérent, irrigation sous pression) ou enzymatique (pansements interactifs, enzymes)^{444, 518}. Lorsqu'il est possible, le parage chirurgical reste le moyen le plus sûr et le plus rapide pour réaliser la mise au net de la plaie (tableau 9)^{219, 444}.

	Parage chirurgical	Détersion enzymatique*	Détersion autolytique*	Détersion mécanique
Rapidité	+++	++	+/-	+
Sélectivité tissus non viables / sains	++/-	+++	+	-
Diminution de la douleur	+/-	++	+++	+/-
Exsudation	-	+++	++/+++	+
Indiquée lors d'infection	+++	+/-	+/-	++

Tableau 9 : Quelques critères de décision dans le choix du mode de détersion des plaies⁴⁴⁴.

* variations importantes en fonction du type de pansement ou du type d'enzyme utilisée.

- : faible,

+++ : importante

...III.3.2. Effets de la détersion « mécanique » sur la cicatrisation

La détersion mécanique est l'élimination par des moyens mécaniques ou physiques des débris et tissus nécrotiques.

a Les pansements secs absorbants, humides absorbants et humides réhydratants

On classe les pansements qui réalisent la détersion mécanique en fonction de leur état d'humidité lors de leur pose et de leur retrait.

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 nécrotiques²⁸². Ces pansements ne sont indiqués qu'en phase de détersion des plaies très exsudatives^{315, 477}.

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 (compresse humide à mailles larges) permet d'humidifier et de ramollir les débris nécrotiques qui se détacheront plus facilement pour adhérer à la compresse. 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. Pour un retrait moins traumatique, les pansements adhérents peuvent être retirés avant leur dessèchement complet ou être réhumidifiés avant leur retrait^{315, 477}.

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^{282, 315, 477}. 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 humide⁴⁷⁷.

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 pansement²⁸².

Ces pansements composés de compresses sont considérés comme les pansements « classiques », ils sont en effet couramment utilisés en raison de la disponibilité des matériaux et de leur faible coût unitaire. Ils nécessitent cependant des soins importants et

des renouvellements fréquents. Ils ne procurent par ailleurs pas le meilleur confort aux animaux et n'assurent pas la détersion la plus rapide. La plupart des études comparatives sur les nouveaux pansements utilisent les pansements humides absorbants dits « classiques » ou « conventionnels » comme traitement contrôle.

. b Influences des dextranomères

Plusieurs préparations hydrophiles sous forme de poudres (cadexomère iodé (Iodosorb®), dextranomères (Débrisan®)) favorisent la détersion de façon mécanique. Mélangées avec les exsudats de la plaie, ces poudres forment un gel hydrosoluble aux propriétés chromatographiques qui lui confèrent une importante hydrophilie et permet le drainage des macromolécules protéiques, des débris nécrotiques et des germes microbiens. Elles attirent le liquide interstitiel à la surface de la plaie, cet afflux de liquide dilue les exsudats visqueux adhérents à la surface de la plaie, diminue leur viscosité et favorise ainsi leur absorption par le pansement^{282, 476, 477}. Les dextranomères ont une plus grande capacité d'absorption que les gazes sans adhérer et sans entraîner de réaction inflammatoire. Ils sont utilisables sur des plaies récentes contaminées ou infectées. Ils activeraient également des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles et les macrophages nécessaires à la détersion de la plaie^{193, 282, 354, 476, 477, 512}.

En phase de détersion, l'exsudation est en général importante. Les pansements devront donc être absorbants sauf lors de nécrose sèche où le pansement devra être réhydratant. Parmi les pansements utilisables au cours de la détersion (tableau 10), on distingue :

- les pansements adhérents qui favorisent la détersion mécanique ;
- les pansements non adhérents absorbants qui favorisent la détersion autolytique et plus ou moins la détersion mécanique.

« Exsudation » de la plaie	Particularités de la plaie	Pansements les plus adaptés	Détersion mécanique	Détersion autolytique
Hémorragique		Pansement compressif, Alginate		
Très exsudative	Infectée	Pansements secs absorbants, Alginate	+++ ++	- ++
	Contaminée	Alginate, Pansements secs absorbants, Pansements au charbon, (Pansements à l'Argent, aux antibiotiques, aux antiseptiques)	++ +++ ++ +/-	++ - - +/-
Moyennement exsudative		Hydrofibres, Hydrocellulaires, Hydrocolloïdes, lipido-colloïdes Pansements secs ou humides absorbants	+ + - +++	++ ++ +++ -
Peu exsudative	Non infectée	Hydrogels, Hydrocolloïdes, lipido-colloïdes Pansements humides absorbants	+/- - ++	+++ +++ -
Sèche	Plaie de nécrose, escarre.	Hydrogels, Pansements humides réhydratants	+/- +/-	+++ +

Tableau 10 : Quelques critères de choix des pansements en phase de détersion.

Les pansements non adhérents sont moins traumatisants et sont changés moins fréquemment. Lors d'infection clinique (exsudation purulente, nécrose, odeur nauséabonde), seuls certains pansements non adhérents peuvent être utilisés (alginate, pansements au charbon) mais ils sont alors en général très onéreux car ils doivent être changés plus fréquemment. Les pansements classiques adhérents secs ou humides absorbants ont fait la preuve de leur efficacité⁵¹². L'utilisation des pansements contenant des antiseptiques (Bétadine tulle 10%®) ou des antibactériens (Antibiotulle®, Urgotul S.Ag®, Acticoat®) est controversée.

...III.3.3. Effets de la détersion autolytique sur la cicatrisation

L'autolyse est la destruction des cellules ou des bactéries par les enzymes qu'elles sécrètent elles-mêmes. Au niveau de la plaie, les enzymes sont sécrétées par les leucocytes et libérées par la lyse des cellules bactériennes et phagocytaires. Le fluide à la surface de la plaie est donc riche en enzymes et notamment en enzymes lysosomales et en collagénases qui vont dégrader les débris et tissus nécrotiques. La détersion autolytique est donc le mécanisme physiologique de la détersion de la plaie. La majorité de ces enzymes nécessitent un milieu suffisamment humide pour agir. Leur activité n'est donc pas défavorisée dans les plaies très exsudatives. En revanche, au niveau des plaies sèches en phase de détersion (nécrose sèche), la détersion autolytique est très inhibée⁶⁶. Les pansements purement absorbants qui favorisent la détersion mécanique dessèchent la plaie, absorbent les enzymes et défavorisent donc la détersion autolytique.

La détersion autolytique peut être favorisée soit par occlusion soit par interaction avec formation d'un gel à la surface de la plaie. Le maintien d'humidité à la surface de la plaie est primordial à l'action des enzymes de détersion autolytique. La détersion autolytique en milieu

humide est un des aspects qui a contribué à l'essor du concept de cicatrisation en milieu humide et au développement des pansements interactifs et occlusifs^{84, 86}.

Contrairement aux idées reçues, la plupart des pansements occlusifs modernes ont un effet protecteur contre les infections. Les pansements occlusifs, en maintenant un milieu clos et humide avaient la réputation d'augmenter les risques de macération et d'infection. Cela est vrai s'ils sont appliqués sur une plaie infectée et s'ils sont incorrectement utilisés. L'humidité peut effectivement être excessive lors d'utilisation d'un pansement occlusif peu ou pas absorbant sur une plaie très exsudative. Utilisés correctement, les pansements occlusifs modernes (hydrocolloïdes, hydrogels, pansements à base d'alginate...) sont associés à des taux inférieurs d'infection par rapport aux pansements traditionnels²⁰⁵. Le nombre de bactéries peut être supérieur sous les pansements occlusifs par rapport aux pansements semi-occlusifs, mais sans entraîner d'altération de la cicatrisation ni augmenter les risques d'infection^{205, 329}. Les pansements occlusifs imperméables aux bactéries remplacent temporairement le rôle de barrière antibactérienne de la peau au niveau de la plaie. Certains pansements occlusifs favorisent d'autres mécanismes de défense locale comme l'inhibition relative de la croissance bactérienne par le faible pH sous les pansements hydrocolloïdes ou le pouvoir antibactérien des films de polyuréthane²⁰⁵.

Le principal risque de l'occlusion n'est pas l'infection mais la macération. Une humidité excessive peut entraîner une lyse des tissus, même sains par les enzymes de la phase de déterision. Le contrôle de la population bactérienne sous les pansements occlusifs peut être attribué à plusieurs propriétés de ces pansements. Tout d'abord, le pH modérément acide maintenu à la surface de la plaie inhibe en partie le développement de certaines bactéries. D'autre part, le fluide maintenu entre la plaie et le pansement est riche en enzymes lysosomales et en leucocytes actifs qui vont phagocyter et tuer les bactéries. Le gel (hydrocolloïde, alginate...) formé entre le pansement occlusif et la plaie a également des propriétés antibactériennes en piégeant les bactéries dans sa trame moléculaire. Les risques d'infection sous pansement occlusif ne restent faibles qu'à condition que le pansement soit utilisé correctement. La plaie doit notamment être soigneusement nettoyée (irrigation sous pression, élimination des débris, tissus nécrosés...) avant la mise en place du pansement. Le risque de macération dépend surtout de la perméabilité du pansement à la vapeur d'eau et de sa capacité de drainage et d'absorption des liquides²⁷⁰.

a Déterision autolytique par occlusion simple

L'occlusion simple, réalisée par différents films synthétiques de polyuréthane (Biocclusive®, OpSite®), permet de retenir les exsudats et les enzymes de déterision à la surface de la plaie. L'exsudat retenu sous le film de polyuréthane a une composition électrolytique proche de celle du sang. Les leucocytes y sont beaucoup plus nombreux que dans le sang ; ils y restent actifs et produisent des enzymes de déterision.

Sur des plaies exsudatives, ces pansements présentent des risques de macération. La macération des tissus est à différencier de l'infection. La macération est un phénomène de déterision autolytique excessive avec ramollissement des tissus maintenus trop longtemps dans un milieu trop humide qui touche non seulement les tissus nécrosés mais aussi les tissus sains^{84, 86, 205}.

b Détersion autolytique par interaction avec les fluides de la plaie

De nombreux pansements interactifs permettent la formation d'un gel au contact des exsudats de la plaie. Ce gel permet à la fois d'absorber les exsudats en excès et de garder les enzymes de détersion à la surface de la plaie tout en maintenant le milieu humide.

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^{84, 195, 512, 525}. Les hydrogels sont des matériaux intermédiaires entre liquide et solide. Ils sont composés de polymères ou de macromolécules (carboxyméthylcellulose, alginate, pectine) qui forment une trame baignant dans une phase liquide. Ils sont non adhérents et atraumatiques. Ils laissent passer la vapeur d'eau tout en maintenant un milieu humide. Les gaz et les solutés diffusent en général assez bien à travers les hydrogels. Ils s'adaptent bien aux reliefs de la plaie et assurent un drainage efficace de toute la surface de la plaie²⁸². 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^{512, 525}.

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^{84, 86, 195, 512, 525}. 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 adhésifs¹⁹⁵. 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 plaie⁸⁶. 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^{195, 286}. Les hydrocolloïdes sont également disponibles sous forme de gels ou de pâtes adaptés aux plaies profondes. Introduits dans des plaies anfractueuses, ils doivent être utilisés avec précaution car ils peuvent entraîner une réaction inflammatoire à corps étranger qui peut retarder la cicatrisation^{84, 512}.

D'autres pansements interactifs favorisent à la fois la détersion autolytique en formant un gel humide à la surface de la plaie et la détersion mécanique par leurs propriétés hydrophiles importantes. Les capacités importantes d'absorption de ces pansements ne les rendent utilisables que sur des plaies modérément à très exsudatives. Cependant, contrairement aux pansements humides absorbants, tout en ayant une plus grande capacité d'absorption, ces pansements favorisent la détersion autolytique des plaies^{37, 66, 84, 383, 525}.

Les hydrofibres (Aquacel®) sont des pansements non adhérents très absorbants composés de fibres de carboxyméthylcellulose sodique non tissées. Comme les hydrocolloïdes, ils forment un gel humide à la surface de la plaie, favorable à la cicatrisation en milieu humide. Ils ont une capacité d'absorption beaucoup plus grande (jusqu'à 30 fois leur poids en eau) qui les rend utilisables sur des plaies très exsudatives et les contre-indique sur les plaies sèches⁵¹².

Les pansements hydrocellulaires sont des mousses principalement constituées de polyuréthane. Ils sont non adhérents et très absorbants (jusqu'à 10 fois leur poids même lorsqu'ils sont comprimés). Très hydrophiles, ils agissent comme des éponges qui absorbent les exsudats dans leur structure tout en maintenant le milieu humide. Ils présentent une couche externe de polyuréthane imperméable aux liquides et aux bactéries mais perméable aux gaz qui limite ainsi la macération^{32, 512, 525}. Ils sont indiqués dans le traitement des plaies en phase de détersion modérément à très exsudatives^{32, 512, 525}.

L'alginate est un composé polysaccharidique extrait d'algues marines. Les alginates sont constitués de deux monomères : les acides mannuronique et glucuronique. Les différents alginates se délitent plus ou moins et forme un gel dont la tenue dépend de la proportion entre ces 2 monomères³. 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 soluble⁵¹². Sa forte capacité d'absorption et de rétention d'eau est supérieure à celle des hydrocolloïdes et des hydrocellulaires. Ces propriétés lui permettent d'être utilisé sur des plaies très exsudatives dont il favorise le drainage tout en maintenant l'environnement humide. Les pansements d'alginate présentent également des propriétés hémostatiques attribuées au calcium libéré par l'alginate en échange du sodium, le calcium favoriserait ainsi l'activation des plaquettes et de la coagulation^{159, 184, 525}. 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^{39, 159}.

L'élimination de l'alginate par une irrigation avec une solution saline doit être complète lors du renouvellement du pansement, en particulier dans les plaies anfractueuse où des résidus d'alginate laissés au fond de la plaie peuvent être irritants et entraîner des réactions à corps étranger lorsqu'ils sont desséchés^{52, 84, 383, 525}.

Certains pansements contiennent également des principes antibactériens (cf. Partie 4. III.1.2.b et III.6.1) ; antibiotiques locaux (sulfadiazine argentine ; Urgotul®S.Ag, Acticoat®,

néomycine, polymyxine B ; Antibiotulle lumière®...) ou antiseptiques (povidone iodée ; Bétadine® tulle 10%...). Ils favorisent ainsi la phase de détersion en inhibant la colonisation bactérienne. Leur utilisation est controversée dans les cas où les risques d'infection sont faibles. Dans tous les cas, leur utilisation ne devra pas être prolongée en l'absence d'infection car ils peuvent altérer la flore bactérienne physiologique de la peau et interférer avec l'action des cellules inflammatoires et des fibroblastes.

c Détersion autolytique par le miel

Le miel d'abeille était déjà utilisé en application locale sur les plaies plus de 1600 ans avant JC en Egypte ancienne⁵²⁵. Le miel et d'autres thérapeutiques traditionnelles connaissent actuellement un regain d'intérêt en raison du développement des bactéries résistantes aux antibiotiques. En plus de ses propriétés antibactériennes, le miel favorise la détersion autolytique, diminue les odeurs et stimulerait la formation du tissu de granulation et l'épithélialisation en maintenant un environnement humide à la surface de la plaie. Le miel aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires, diminuerait les œdèmes, la douleur et l'exsudation. Il est en général utilisé avec des pansements humides non adhérents et peut représenter une alternative intéressante aux antibiotiques et aux hydrogels beaucoup plus onéreux et non disponibles dans certains pays^{144, 254, 282, 321, 341, 468, 469, 499, 525}.

Les effets antibactériens du miel contribuent en grande partie à ses effets bénéfiques sur la cicatrisation^{103, 144, 186, 322, 323, 341, 525, 530, 553}. Le spectre antibactérien varie cependant en fonction des différents miels ; il existe ainsi des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de streptocoques résistantes à certains miels^{145, 348}. Les propriétés antibactériennes du miel ont été montrées à la fois dans des expériences *in vitro*²²⁷ et *in vivo*⁹⁹. Le miel agirait sur les bactéries par des substances antibactériennes⁹⁹ (peroxyde d'hydrogène, tétracyclines, phénols, lysozymes, flavonoïdes, divers acides organiques.....), par son hyperosmolarité et son pH acide^{103, 145, 213, 328, 339, 348, 525}. Il permet de contrôler l'infection bactérienne des plaies en général en 7 à 10 jours en fonction des études^{103, 144, 175}. Dans le traitement des brûlures, le miel serait plus efficace que la sulfadiazine argentique pour contrôler la prolifération bactérienne⁴⁶⁷. Il n'entraîne pas d'effet toxique à part des picotements transitoires décrits chez l'homme³⁴¹ et de rares allergies¹⁴⁴.

La glucose oxydase contenue dans le miel forme le peroxyde d'hydrogène et l'acide gluconique à partir de glucose et d'eau. Cette réaction libère progressivement le peroxyde d'hydrogène. Sa concentration reste ainsi stable et suffisamment faible pour ne pas entraîner d'effet néfaste sur la cicatrisation.

La forte activité osmotique du miel joue un rôle dans le contrôle de la prolifération bactérienne et permet aussi au miel de drainer les fluides de la plaie tout en maintenant la surface de la plaie humide⁵²⁵. Il favorise ainsi la détersion par autolyse.

Grâce à sa structure visqueuse et à son activité osmotique, le miel forme une barrière physique contre les contaminations^{468, 469, 525}. Des études rapportent qu'il réduit les œdèmes, l'inflammation et la douleur en partie grâce à des composés anti-oxydants^{144, 469}.

Des études ont comparé son efficacité clinique à celle d'antibiotiques (sulfadiazine argentique⁴⁶⁷, gentamicine¹⁰³, nitrofurazone²⁵⁴...) ou à d'autres pansements (films de polyuréthane⁴⁶⁸), la plupart de ces études suggèrent que le miel présente des propriétés intéressantes souvent supérieures à des produits plus classiques. De nombreuses études

portent sur des patients dont les plaies chroniques n'ont pas répondu aux traitements conventionnels (antibiotiques, pansements humides absorbants) depuis suffisamment longtemps (1 mois à 2 ans). L'utilisation de pansements au miel a alors apporté une amélioration significative en général en une semaine^{144, 341}. Les résultats sont très variables en fonction des modes d'application du miel^{144, 341, 468, 469}. Ces études sont moins fiables que si elles portaient sur des cas simultanés comparant des groupes traités différemment et non sur des patients ayant reçu un traitement puis du miel. Le nombre de cas d'amélioration avec le miel et la importance relative de ces améliorations laissent penser que le miel a réellement des propriétés bénéfiques sur la cicatrisation. Bien que les études, relativement peu nombreuses, soient pour la plupart d'une fiabilité limitée en raison de différents biais (pas d'étude menée en double aveugle), les propriétés du miel reposent sur des bases biologiques plausibles³²⁸.

Le miel est couramment utilisé en Inde pour le traitement des plaies et notamment des brûlures. Il constitue une alternative peu coûteuse et bénéfique pour la cicatrisation. C'est cependant un produit naturel dont les effets varient en fonction de l'espèce d'abeille, des fleurs butinées, du climat...^{11, 328, 348}. Un risque de botulisme est évoqué mais les cas sont extrêmement rares car le peroxyde d'hydrogène libéré rend le milieu oxydant défavorable au développement des clostridies. Par ailleurs, un traitement du miel par irradiation détruit les spores des clostridies sans altérer les propriétés du miel^{324, 328}.

...III.3.4. Effets de la détersion enzymatique sur la cicatrisation

La détersion physiologique de la plaie est réalisée grâce à l'action conjointe des leucocytes et des enzymes endogènes libérées par les cellules inflammatoires. La détersion enzymatique proprement dite est l'application d'enzymes exogènes sur la plaie qui vont favoriser la détersion. Ces enzymes exogènes ont des origines diverses et des modes d'action plus ou moins proches des enzymes naturellement présentes au cours de la détersion physiologique.

a Mécanisme d'action

La détersion enzymatique est un moyen de détersion conservateur dont le but est d'éliminer sélectivement les débris nécrotiques et fibrineux et les tissus dévitalisés ou nécrosés^{475, 477}. Elles sont indiquées en phase de détersion et ne doivent pas être utilisées au-delà car leur sélectivité est toujours limitée et leur utilisation au cours de la phase de granulation entraînerait la dégradation des tissus sains néo-formés.

Le choix de l'enzyme de détersion doit prendre en compte la composition et la quantité du matériel à dégrader (collagène, fibrine, cellules)¹⁹¹. Les exsudats visqueux présents en début de phase de détersion contiennent en général une grande quantité de fibrine, ces exsudats sont efficacement éliminés grâce à une irrigation sous pression. La détersion enzymatique peut éventuellement être utilisée de façon complémentaire pour liquéfier ces exsudats visqueux^{191, 475, 477}.

Les tissus nécrosés sont constitués de cellules mortes et surtout de tissu conjonctif dont les protéines (principalement du collagène, des fibres d'élastine et des protéoglycanes) sont dénaturées et ne peuvent plus supporter la croissance de cellules saines. Au cours de la

détersion, les tissus nécrosés, qui retardent la cicatrisation et favorisent l'infection, sont éliminés. Les saignements et l'exsudation d'une plaie ouverte forme un caillot de fibrine qui en se desséchant forme une croûte. La croûte est à distinguer de la nécrose sèche ou de l'escarre. Elles diffèrent avant tout par leur composition : la croûte est principalement composée de fibrine alors que l'escarre et la nécrose sèche sont constituée principalement de collagène dénaturé. La croûte de fibrine, en quantité modérée et dans les plaies récentes, n'a pas un effet délétère important sur la cicatrisation. Elle confère au contraire une certaine protection à la plaie. Une dégradation enzymatique prématurée de cette croûte peut être douloureuse, entraîner des saignements, arracher les bourgeons ou l'épithélium néoformé et retarder ainsi la cicatrisation. En revanche, en excès ou dans les plaies chroniques, la présence d'une couche de fibrine ou d'une croûte est considérée comme néfaste à la cicatrisation. Son élimination peut alors stimuler les cellules saines aux marges de la plaie et favoriser le processus de cicatrisation. L'utilisation d'une détersion enzymatique s'avère alors utile si elle favorise la détersion sans ralentir la cicatrisation¹⁹¹.

La différenciation entre nécrose et croûte est importante pour le choix de l'enzyme de détersion. Il existe une grande quantité d'enzymes protéolytiques d'origine diverse, dégradant plus ou moins sélectivement les collagènes, les élastines, la fibrine...¹⁹¹.

b Les principales enzymes utilisables et leurs effets sur la cicatrisation

Les premières enzymes à avoir été utilisées dans la détersion des plaies étaient la trypsine (Granulex®) et la chymotrypsine. Elles étaient très peu sélectives et ne sont actuellement plus utilisées pour la détersion enzymatique^{156, 476, 477, 425}.

En France, la principale préparation pour détersion enzymatique est l'Elase® (Pfizer). Elle contient de la fibrinolyse et de la désoxyribonucléase (ADNase). Ces enzymes digèrent respectivement la fibrine et l'ADN des débris cellulaires¹⁹¹. Elle a été retirée du marché aux Etats-Unis après que certaines études n'aient pu démontrer son efficacité dans le traitement des plaies par rapport à des placebos. Les études sur son efficacité donnent des résultats contradictoires, la plupart suggèrent une efficacité limitée^{155, 156, 295, 309}. Son activité sur la fibrine est assez faible par rapport à d'autres enzymes comme l'association papaïne-urée¹⁹². Spécifique de l'ADN et de la fibrine, l'association fibrinolyse/ADNase ne permet pas de dégrader le collagène dénaturé et a donc peu d'intérêt dans la détersion des plaies nécrotiques. Elle peut être utilisée avec beaucoup de sécurité mais elle a également très peu d'effet sur la détersion de la plaie¹⁹¹.

Actuellement, 2 enzymes sont prédominantes dans le traitement des plaies chroniques chez l'homme : la combinaison papaïne-urée et la collagénase bactérienne¹⁵⁶.

Les collagénases endogènes (famille des métallo-protéases) participent non seulement à l'élimination des tissus nécrosés mais aussi aux migrations cellulaires (fibroblastes et cellules épithéliales) et au remodelage du tissu conjonctif néoformé. Une insuffisance de production de ces collagénases peut conduire à diverses complications comme des ulcères chroniques²²². L'ajout de collagénase pour favoriser la détersion enzymatique paraît donc justifié. Plusieurs études ont montré l'efficacité supérieure de la collagénase bactérienne à d'autres préparations comme l'association fibrinolyse/ADNase^{309, 335}.

La collagénase (Collagenase Santyl® (Smith & Nephew), « clostridopeptidase A ») est une exopeptidase qui digère spécifiquement le collagène. Elle le dégrade en gélatine plus

facilement attaquée par les enzymes endogènes (détersion autolytique)^{156, 236, 357}. Son activité est plus sélective pour le collagène dénaturé. Cette caractéristique est attribuée au fait que le collagène dénaturé a des groupements plus exposés à l'action des enzymes. En outre, le collagène sain est protégé par des mucopolysaccharides et est moins accessible que le collagène dénaturé. La collagénase bactérienne est particulièrement intéressante pour le débridement des tissus nécrosés : elle permet de libérer les tissus nécrosés ancrés à la surface de la plaie par des attaches de fibres de collagène dénaturé^{156,444}. Elle a également une légère activité sur la fibrine et sur l'élastine^{191, 192}.

Une mixture issue du fruit de papaye fait partie depuis longtemps de la médecine traditionnelle d'Asie et d'Afrique. Elle est notamment utilisée sur des brûlures dont elle favorise l'élimination des tissus nécrotiques^{69, 461}. La papaïne est issue du latex des fruits de papaye, *Carica papaya*. La papaïne est une cystéine-protéase qui dégrade toutes les protéines contenant de la cystéine. Bien que le collagène ne contiennent pas de cystéine, les préparations de papaïne ont également une activité sur le collagène. L'activité de la papaïne *in vitro* sur le collagène est probablement liée à la présence d'autres enzymes, contenues dans la mixture purifiée de papaye^{69, 192}. La papaïne agirait également sur la collagénolyse en dégradant les autres protéines associées au collagène (élastine, protéoglycanes...) et en favorisant ainsi l'action des collagénases endogènes. La sélectivité de la papaïne observée cliniquement se retrouve *in vitro* avec la dégradation plus sélective des tissus non viables (dénaturés par la chaleur)¹⁹⁷. Bien que la papaïne soit moins sélective, ses effets sur le collagène sain et dénaturé sont comparables à ceux de la collagénase bactérienne¹⁹².

L'urée favorise l'action de la papaïne en dénaturant les protéines : elle altère la structure tridimensionnelle des protéines et réduit les ponts disulfures ; elle expose ainsi les résidus cystéine à l'action de la papaïne. Elle dénature plus particulièrement les protéines non-viables et les rend ainsi plus sensibles à la digestion par la papaïne et par les autres enzymes de la préparation ou par les enzymes endogènes^{156, 191}. Bien que n'agissant pas en théorie sur le collagène, l'association papaïne-urée (Accuzyme® (Healthpoint)) permet de dégrader efficacement les différents types de tissus non viables : croûte fibrineuse, escarre et tissu nécrotique^{191, 192}. Elle a peu d'effet sur les tissus sains, cependant, elle est relativement peu spécifique car elle s'attaque à toutes les protéines dénaturées présentant des résidus cystéine.

La popularité de la papaïne et de la collagénase bactérienne est également liée au fait qu'elles auraient des effets positifs sur l'angiogénèse, la granulation et l'épithélialisation. En plus de son action sur les tissus nécrotiques, la collagénase bactérienne contribuerait, par les produits issus du clivage du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire, à favoriser la migration et l'activité de cellules intervenant dans la cicatrisation comme les macrophages, les fibroblastes et les cellules épithéliales^{222, 308, 400}. Certaines études ont démontré que l'addition de collagénase dans des cultures de kératinocytes augmentait jusqu'à 10 fois leur prolifération et leur migration^{156, 196}.

De nombreuses recherches sont actuellement menées sur diverses enzymes et leurs applications à la détersion des plaies. Ces études concernent des enzymes végétales comme la « bromelaïne » issue de l'ananas (« Debridase » ou Debrase® (Mediwound))^{69, 418}, des enzymes issues de crustacés marins (krill)^{307, 308} ou de bactéries¹⁹¹.

La détersion enzymatique ne remplace pas un lavage soigneux de la plaie mais elle peut être utilisée de façon complémentaire. Elle constitue une alternative au parage chirurgical, lorsque le risque anesthésique est trop élevé ou lorsque les propriétaires ne désirent pas intervenir chirurgicalement. Elle est également intéressante lorsque le parage chirurgical risque de créer des lésions étendues des tissus sains (plaies des membres). En effet, un parage large implique souvent le retrait d'une grande partie de tissus viables en même temps que les tissus dévitalisés et nécrosés.

L'objectif de la détersion enzymatique est d'accélérer la détersion tout en préservant les tissus sains. Les résultats sont en fait très variables en fonction du type d'enzyme utilisée²³⁶. Les enzymes les moins spécifiques peuvent par exemple provoquer des effets délétères importants lors d'utilisation inadaptée. La plupart des études montrent que les agents de détersion enzymatique, la détersion autolytique sous pansements et les autres agents spécifiques de détersion (cadexomère, dextransomères) améliorent la détersion par rapport au traitement classique de détersion mécanique par pansement adhésif humide-absorbant. En revanche, les études sont très contradictoires quand il s'agit de comparer l'efficacité de ces divers agents de détersion entre eux^{69, 401}.

La détersion enzymatique est beaucoup plus longue que le parage chirurgical. Elle n'est efficace que superficiellement. Elle entraîne en général une exsudation importante qui implique des changements fréquents de pansement⁴⁴⁴. Une utilisation prolongée peut endommager les tissus sains, la détersion enzymatique doit donc être utilisée avec précaution et de façon limitée dans le temps, elle ne doit plus être utilisée lorsque la détersion est terminée¹⁵⁶. En raison de son coût élevé (4,68 euros le tube de 20 g d'Elase®) et de son efficacité variable, elle est très peu utilisée en médecine vétérinaire où elle est largement supplantée par la détersion autolytique sous pansements interactifs moins onéreux et plus pratiques que les enzymes^{191, 476, 525}.

...III.3.5. La luciliathérapie ou asticothérapie

a Principes et différents rôles dans la cicatrisation

L'asticothérapie, également appelée luciliathérapie, larvothérapie ou "maggot therapy" est le traitement des plaies par les larves. Elle est de plus en plus utilisée en médecine humaine dans le traitement des plaies nécrotiques étendues ou chroniques qui ne répondent pas aux traitements conventionnels. Elle permet d'éliminer sélectivement les tissus nécrosés et dévitalisés de façon atraumatique. Durant la Première Guerre Mondiale, des médecins ont observé que des plaies de blessés datant de plusieurs jours et infestées par des larves ne développaient pas d'infection. Les larves semblaient empêcher la suppuration et nettoyer la plaie. La luciliathérapie a alors été couramment utilisée puis est tombée en désuétude dans les années 40 avec le développement des antibiotiques. Elle est de nouveau utilisée depuis une dizaine d'années aux Etats-Unis, en Angleterre, en Allemagne... Elle reste peu utilisée en France. Malgré une certaine appréhension psychologique des patients humains, le concept connaît actuellement un regain d'intérêt en raison du développement de germes de plus en plus résistants aux antibiotiques. De nombreuses études ont été menées pour

prouver son utilité, normaliser son utilisation ou isoler des substances d'intérêt thérapeutique des sécrétions et déjections larvaires^{440, 496}.

Toutes les mouches ne sont pas utilisables, de nombreuses mouches se nourrissent également de chair vivante et agrandissent la plaie ; d'autres sont des vecteurs de maladies et d'infection. Seules les larves de *Lucilia sericata* (*Phaenicia sericata*, mouche à viande commune) ont des effets bénéfiques sur la cicatrisation. Elles se nourrissent exclusivement de tissus morts. Les sécrétions qu'elles libèrent sont très sélectives et ne s'attaquent qu'aux tissus morts. Leur culture et leur manipulation sont relativement aisées. Leur cycle dure environ 15 jours et il n'y a donc aucun risque de transformation des larves au niveau de la plaie (retrait des larves au bout de 4 à 5 jours)^{440, 496}.

Les larves sont utilisées dans le traitement des plaies pour trois rôles principaux sur la cicatrisation. Le 1^{er} rôle des larves est de favoriser la détersion des plaies tout en préservant les tissus viables. Les larves sécrètent des enzymes protéolytiques dont des collagénases, des enzymes trypsine-like et chymotrypsine-like qui vont liquéfier les tissus dévitalisés ou nécrosés. Les larves vont ensuite ingérer ces tissus liquéfiés. Elles ont ainsi une action à la fois enzymatique et mécanique qui contribue au débridement de la plaie. Les larves sont de plus photophobes et vont donc aller préférentiellement dans les parties profondes de la plaie et favoriser la détersion des tissus nécrotiques profonds^{88, 97, 496}.

Les larves agissent également contre la prolifération bactérienne : elles augmentent légèrement le pH par la sécrétion d'ammoniaque et sécrètent des substances antibactériennes. Des études ont montré que les sécrétions larvaires avaient des effets bactéricides sur certaines souches bactériennes dont *Staphylococcus aureus*, souches multi-résistantes aux antibiotiques. Les sécrétions des larves ne sont cependant pas actives sur toutes les bactéries. Par exemple, les *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterococcus* et *Pseudomonas aeruginosa* ne sont en général pas affectées par les sécrétions larvaires. Elles peuvent toutefois être ingérées et digérées par les larves. En outre, en ingérant les tissus nécrosés, les larves favorisent l'action des défenses immunitaires endogènes sur les bactéries^{54, 97, 495, 496}.

Le 3^{ème} rôle des larves est de favoriser le processus de réparation. Les larves libéreraient des substances comme l'allantoïne qui favoriseraient la granulation et l'épithélialisation. Les mécanismes sont mal connus. Des études *in vitro* sur des cultures de fibroblastes humains suggèrent que ces substances potentialisent les effets des facteurs de croissance et notamment de l'EGF³⁹⁶. Par ailleurs, l'action mécanique des crochets buccaux des larves en mouvement stimulerait la libération de médiateurs (cytokines et facteurs de croissance) par les tissus sains, et favoriserait l'oxygénation des tissus^{97, 439, 496, 536, 537}.

Les larves sont utilisées soit directement placées dans la plaie soit placées dans des sacs appelés « Biobag® ». Cette dernière méthode est plus simple d'utilisation mais moins efficace car les larves ne sont pas en contact direct avec les tissus nécrosés et seule l'action de leurs sécrétions est mise à profit^{277, 496}.

b Indications, avantages et inconvénients

En médecine humaine, les larves sont surtout utilisées pour favoriser la détersion des plaies nécrotiques étendues, profondes ou anfractueuses et des plaies chroniques comme les ulcères de décubitus ne répondant pas aux traitements classiques. L'utilisation des larves

améliore la détersion des plaies tout en étant plus conservatrice que les traitements plus conventionnels^{440,496}. Les patients candidats à la larvothérapie sont en général des paralysés alités durant de longues périodes. En médecine vétérinaire, les carnivores domestiques sont également sujets à ce genre de plaies, cependant, les animaux paralysés durant de longues périodes sont le plus souvent euthanasiés et les larves sont donc rarement utilisées⁴⁹⁶.

Bien que la luciliathérapie nécessite peu de changements de pansement et accélère considérablement la cicatrisation des plaies, son coût (70 euros le sachet de 5x5 cm² (Biobag®)) la rend actuellement peu abordable en médecine vétérinaire⁴⁹⁶. Dans l'avenir, l'identification et l'isolement des molécules responsables des différents effets bénéfiques de la luciliathérapie permettraient de n'utiliser que les extraits actifs sans utiliser de larves vivantes sur la plaie.

La mise au net de la plaie est une étape indispensable avant la fermeture chirurgicale de la plaie, elle est également essentielle à une évolution optimale de la cicatrisation par 2nde intention. Une insuffisance dans cette étape retarde la cicatrisation et augmente les risques de complications.

..III.4. Influence des traitements au cours de la phase de granulation

...III.4.1. Influence des pansements en phase de granulation

Jusqu'aux années 60, le dessèchement de la plaie était recherché et on n'utilisait que des pansements secs. Les études sur la cicatrisation ont ensuite montré que la cicatrisation était favorisée en milieu humide. Les pansements favorisant la cicatrisation en milieu humide se sont alors développés. L'utilisation de pansements adhérents après la phase de détersion retarde la phase de granulation en arrachant les bourgeons charnus lors du retrait du pansement. Lorsqu'il n'y a plus de nécrose ni d'infection et que la phase de réparation débute, les pansements non adhérents sont indiqués (tableau 11). Ils doivent protéger le tissu de granulation et maintenir un milieu favorable à la migration des cellules^{84, 282}.

« Exsudation » de la plaie	Particularités de la plaie	Pansements les plus adaptés
Très exsudative	Infectée	Alginates Pansements humides absorbants
	Non infectée	Hydrofibres Hydrocellulaires Tulles gras à larges mailles
Moyennement exsudative		Hydrocellulaires Hydrofibres Hydrocolloïdes Interfaces et tulles gras

Peu exsudative	Granulation normale	Hydrocolloïdes Hydrogels Interfaces et tulles gras Films de polyuréthane
	Plaies atones	Hydrocolloïdes, interfaces lipido-colloïdes Hydrogels
	Granulation excessive	Pansement compressif Corticotulle® Nitrate d'Argent Pansements au silicone ?

Tableau 11 : Quelques critères de choix des pansements en phase de granulation.

a Influence des pansements en début de granulation

En début de granulation, l'exsudation est encore importante et les pansements semi-occlusifs sont bien adaptés (Jelonet®). Ils permettent l'absorption des fluides de la plaie dans la couche intermédiaire tout en maintenant un milieu suffisamment humide à la surface de la plaie pour éviter la dessiccation des tissus^{282, 488}. D'autres pansements absorbants et maintenant un milieu humide sont également utilisables (hydrofibres, hydrocellulaires). Ils sont moins traumatisants que les pansements gras et nécessitent des renouvellements plus espacés.

Parmi les pansements gras semi-occlusifs, sont distingués les tulles, à mailles plus larges et les interfaces, plus récents. Les pansements gras présentent une couche de contact enduite de substance lipidique (paraffine, vaseline), de polyéthylène glycol ou de silicone qui empêchent les adhérences du pansement à la plaie. Des mailles larges favorisent le drainage des exsudats^{282, 477, 488}. Ils peuvent devenir adhérents lorsque les bourgeons ou les néo-vaisseaux s'engagent entre les mailles du tulle. Les tulles peuvent ainsi être traumatisants, retarder la cicatrisation et entraîner des hémorragies lors du retrait du pansement²⁶⁸. Ils ne sont donc pas indiqués sur du tissu de granulation en plein développement et ne doivent pas rester trop longtemps en place. Les tulles peuvent être neutres ou associés à diverses substances : antibiotiques, antiseptiques, baume du Pérou... Les tulles neutres sont préférables car ils sont moins irritants et n'entraînent pas de réaction allergique.

Les corps gras comme la vaseline ou la paraffine inhibent l'épithélialisation mais favorisent la contraction^{268, 270, 282, 447, 477}. Le polyéthylène glycol inhibent moins l'épithélialisation mais il peut se dissoudre et nécessiter des changements plus fréquents^{86, 121, 282, 270, 282, 477}. Les tulles gras sont de moins en moins utilisés car ils ne sont indiqués que durant une phase brève : le début de la phase de granulation ou l'exsudation est encore importante^{282, 477}.

Les interfaces sont des compresses de fibres synthétiques à mailles serrées et de corps gras neutre⁸⁶. Certains associent de la carboxyméthylcellulose à un corps lipidique. Ils sont également appelés pansements lipido-colloïdes (Physiotulle®, Cellosorb® Urgotul®). Ils possèdent des propriétés absorbantes et interagissent avec la plaie en formant un gel humide et complètement non adhérent au contact des exsudats²⁶⁶. Le film lipido-colloïdal présente une forte cohésion qui empêche toute libération de corps gras ou de microfibre dans la plaie²⁶⁶. Les pansements lipido-colloïdes représentent un compromis entre les

pansements vaselinés qui permettent la contraction mais inhibent l'épithélialisation, et les pansements hydrocolloïdes classiques qui s'opposent à la contraction en adhérant à la peau saine. Bien que la vaseline inhibe l'épithélialisation, la grande cohésion du gel lipido-colloïde formé limite les effets de la vaseline sur l'épithélialisation. Les interfaces peuvent être laissés plus longtemps en place avec peu de risques d'arracher les bourgeons du tissu de granulation.

Les indications des interfaces ne se limitent donc pas qu'au début de la phase de granulation comme pour les tulles gras, mais s'étend à la phase de granulation et à la phase d'épithélialisation.

b Influence des pansements en phase de granulation avancée

En phase de granulation avancée, l'exsudation diminue, les pansements semi-occlusifs gras ne sont plus adaptés, ils sont remplacés par des pansements non adhérents occlusifs et modérément absorbants. Les hydrocolloïdes et les lipido-colloïdes sont les plus utilisés. Les pansements occlusifs maintiennent un milieu physiologique favorable au développement du tissu de granulation en facilitant la migration des cellules^{282, 525}. Ils gardent l'environnement de la plaie humide et retiennent les facteurs de croissance de la plaie. Le dessèchement diminue en effet la viabilité des tissus et inhibe les migrations cellulaires. Le pH maintenu légèrement acide a un effet inhibiteur sur certaines bactéries et favorise la granulation et la synthèse du collagène^{195, 512}. Dans de bonnes conditions d'utilisation, les pansements occlusifs peuvent augmenter de 40% la vitesse de cicatrisation par rapport aux autres types de pansements¹⁹⁵. N'adhérant qu'à la peau saine, ils sont plus confortables et beaucoup moins douloureux au retrait que les autres pansements⁵¹².

L'action des pansements interactifs repose sur l'interaction entre les propriétés physico-chimiques du pansement et l'écosystème de la plaie. Les caractéristiques des principaux pansements interactifs sont présentées dans le tableau 12 .

Les hydrocolloïdes en plaque inhibent mécaniquement la contraction. Ils sont en effet adhérents à la peau saine périphérique et leur structure relativement solide s'oppose au mouvement centripète des marges de la plaie. Pour les larges plaies cicatrisant en grande partie par contraction, les hydrocolloïdes donnent de moins bons résultats que d'autres pansements interactifs comme les hydrogels qui n'inhibent pas la contraction. Les hydrocolloïdes en pâte n'inhibent pas la contraction^{329, 476, 512, 525}. En inhibant la contraction et en favorisant le développement du tissu de granulation, les pansements hydrocolloïdes peuvent être associés à des bourgeonnements excessifs, notamment pour les plaies des membres chez le chien³²⁹. La réaction inflammatoire engendrée par les hydrocolloïdes peut également être bénéfique en induisant un bourgeonnement dans les plaies atones^{84, 512}.

Les pansements hydrocolloïdes sont de plus en plus utilisés en médecine vétérinaire. Ils sont utilisés sur des plaies peu ou modérément exsudatives, de la phase de détersion à la phase d'épithélialisation³⁰³.

Contrairement aux pansements hydrocolloïdes, les pansements hydrocellulaires ne modifient pas la contraction¹¹⁴. Ils sont indiqués dans le traitement des plaies en phase de granulation modérément à très exsudatives^{32, 512, 525}.

Les hydrogels hydratent le tissu de granulation et maintiennent un milieu humide favorable à la cicatrisation^{84, 195}. Ils favorisent également la cicatrisation des plaies atones non exsudatives^{282, 512}.

Les pansements d'alginate sont utilisables en phase de granulation mais en raison de leur très grande capacité d'absorption et de leurs effets néfastes lorsqu'ils se dessèchent (irritation, adhérence), ils sont réservés aux plaies modérément à très exsudatives^{39, 52, 84, 159, 383, 525}.

Le prix des pansements « modernes » est actuellement homogénéisé : en pharmacie, les pansements gras tulles et interfaces, les hydrocolloïdes, les hydrofibres, les hydrocellulaires, les hydrogels et les alginates coûtent tous environ 3 à 3,5 euros le pansement de 10 x 10 cm (vendus par lots de 10 à 16, prix en France, en 2005) ou le tube de 15 g. Le coût des traitements varie alors avant tout avec la fréquence de renouvellement des pansements. Ce dernier est minimisé par un choix approprié du pansement le plus adapté à la plaie.

La granulation peut être pathologique : elle peut être excessive ou insuffisante. Lors de bourgeonnement excessif, plusieurs moyens peuvent être utilisés : les pansements compressifs, les pansements associés à des corticoïdes et en dernier recours le nitrate d'argent, peuvent être appliqués brièvement le temps que la granulation redevienne physiologique. Lorsque le tissu de granulation évolue en tissu fibreux (plaies atones), les hydrocolloïdes, les lipidocolloïdes et les hydrogels favorisent la reprise de la cicatrisation. S'ils restent inefficaces, le traitement chirurgical s'avère souvent indispensable. D'autres produits dits « adjuvants » ont des propriétés sur la phase de granulation.

Type de pansement et composition (Références)	Mécanisme d'action	Noms déposés*	Drainage	Détersion autolytique	Cicatrisation en milieu humide	Renouvellement** et autres caractéristiques
Hydrocolloïdes CMC (84, 86, 192, 282, 286, 303, 315, 329, 476, 512, 525)	Formation d'un gel	Algoplaque® Duoderm® Comfeel® Hydrocoll® Tegasorg®	++	+++	+++	2-5 jours Adhérents à la peau saine Induction du bourgeonnement des plaies atones Réaction inflammatoire possible Inhibition de la contraction (formes plaque) Bourgeonnement excessifs (membres)
Lipidocolloïdes CMC et vaseline (86, 266)	Formation d'un gel	Physiotulle® Urgotul® Cellosorb®	+ / ++	+++	+++	2-5 jours Non adhérents N'altèrent ni la contraction ni l'épithélialisation
Hydrofibres Fibres de CMC (512)	Formation d'un gel	Aquacel®	+++	++	+++	3-5 jours Non utilisable sur des plaies très sèches

Hydro-cellulaires Mousse de polyuréthane (32, 114, 512, 525)	Effet « éponge » absorbante et hydrophile	Tielle® Allevyn® Mepilex®	++++	++	++	3-5 jours N'entraînent pas de réaction inflammatoire N'inhibent pas la contraction Non utilisable sur des plaies très sèches
Hydrogels Polymères, macromolécules (CMC, pectine...) et eau (70% environ) (84, 195, 282, 512, 525)	Gel hydrophile Apport d'eau et hydratation des tissus	Urgo hydrogel® Duoderm hydrogel® Purilon gel® Intrasite gel®	++	+++	+++	2-5 jours Adapté aux plaies anfractueuses Nécessité d'un pansement de recouvrement
Alginates (3, 39, 52, 84, 159, 184, 383, 525)	Formation d'un gel hydrophile	Algostéril® Kaltostat® Sorbalgon® Melgisorb®	++++	++	+ / ++	2-5 jours Hémostatique Antibactérien Résidus desséchés irritants Réaction inflammatoire à corps étranger Adhérent si trop sec
Pansements à base d'Argent	Anti-bactérien	Urgotul® S.Ag Acticoat®	+ / ++ ++++	+++ ++	+++ + / ++	Idem pansement de base Sulfadiazine argentique bactéricide large spectre Peu de résistance

Tableau 12 : Caractéristiques des différents pansements interactifs utilisables en phase de détersion et de granulation.

CMC : Carboxyméthylcellulose

* : liste non exhaustive

** : le renouvellement varie de façon importante en fonction de la quantité d'exsudat, des pansements secondaires associés et de l'évolution de la plaie.

...III.4.2. Influence des adjuvants «d'origine naturelle » sur la phase de granulation

a Influence du miel

Le miel favorise la phase de granulation en permettant la cicatrisation en milieu humide. En outre, le pH acide du miel inhibe la croissance de certaines bactéries et favorise une libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine ; il aurait ainsi des effets favorables sur les fibroblastes et l'angiogénèse. Le peroxyde d'hydrogène, aux faibles concentrations produites par le miel, stimulerait également les fibroblastes et l'angiogénèse. Le miel apporte d'autre part des nutriments qui joueraient un rôle anabolique dans la cicatrisation⁵²⁵.

La propolis, issue de la cire d'abeille, aurait également des propriétés bénéfiques antibactériennes et anti-inflammatoires¹⁸¹.

On pensait autrefois que les propriétés du miel n'étaient liées qu'à sa richesse en sucre. Cela a été réfuté par le fait que les préparations de différents sucres n'ont pas toutes les propriétés bénéfiques du miel. Au cours d'une étude expérimentale sur des rats, le glucose et le fructose administrés localement au niveau de la plaie n'ont eu aucun effet sur la cicatrisation alors que le galactose a amélioré la formation du tissu de granulation en augmentant la production de collagène de type I et III. Le mannose, au contraire, a diminué

la formation du tissu de granulation en diminuant leur production. Le mannose pourrait être utilisé dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes^{248, 249}.

b Influence de la chitine et du chitosan

La chitine et le chitosan sont utilisés comme pansements en médecine vétérinaire au Japon et en Chine^{350, 505, 548}. La chitine est une macromolécule issue de la cuticule des insectes. Le chitosan est un biopolymère dérivé de la chitine obtenu par désacétylation, c'est un polymère de glucosamine et de N-acétyl-D-glucosamine.

Le chitosan favorise la formation du tissu de granulation et l'angiogénèse^{241, 505}. Le chitosan et la chitine^{241, 351} favorisent l'infiltration de la plaie par les cellules inflammatoires intervenant dans la cicatrisation et accélèrent ainsi la détersion de la plaie et la mise en place de la phase de réparation^{361, 505}. Les macrophages présentent en effet des sites récepteurs de glycoprotéines qui possèdent des résidus identiques au chitosan⁵⁰⁷. Une étude a mis en évidence les propriétés chimiotactiques d'une suspension de chitosan pour les neutrophiles canins^{505, 510}. Le chitosan agirait sur la phase inflammatoire par interaction avec le complément^{505, 507}. Il stimulerait également la sécrétion d'IL1, de TGF β et de PDGF par les macrophages, accélérant ainsi indirectement la prolifération des fibroblastes et la formation de la matrice extracellulaire^{376, 505-507}. Il stimulerait aussi la production d'IL8 par les fibroblastes^{330, 505}.

Il existe de nombreuses formulations possibles pour appliquer la chitine et le chitosan sur les plaies⁵⁴⁸. Les membranes de chitosan ont montré un effet bénéfique sur la formation du tissu de granulation et sur l'épithélialisation en comparaison avec des pansements de type tulle gras²⁷. Parmi les innovations prometteuses, une solution aqueuse de chitosan se transformant en hydrogel insoluble après exposition aux rayons UV, permet de réaliser une hémostase rapide, de former un pansement occlusif facilement applicable tout en associant les propriétés bénéfiques du chitosan sur la cicatrisation²¹⁰.

Les effets bénéfiques du chitosan peuvent être excessifs et conduire à des granulations excessives⁵⁰⁵. Par ailleurs, des complications ont été notées avec l'administration de fortes doses de chitosan par voie sous-cutanée : les chiens ont présenté une pneumonie hémorragique et une importante mortalité. Ces effets ne sont pas présents lors d'application locale³¹⁷.

Le chitosan constitue d'autre part un moyen efficace de véhiculer des principes actifs peptidiques avec lesquels il forme des complexes⁵⁰⁷. Il a ainsi été évalué comme vecteur de facteurs de croissance³¹⁹, d'héparine²⁵⁵ ou de sulfadiazine argentique³¹⁴. Dans des conditions normales, ces composés actifs sont en grande partie inhibés ou dégradés par les enzymes de la plaie.

c Influence de l'*Aloe vera*

L'*Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) est une plante grasse très utilisée dans les médecines traditionnelles en application sur les brûlures^{87, 282}. Il est très étudié en cosmétique pour ses propriétés apaisantes, anti-vieillesse et cicatrisantes. Appliqué localement, le gel d'*Aloe* favoriserait la cicatrisation des plaies⁹³⁻⁹⁵. Les mécanismes de son action sont mal connus ; il modulerait la réaction inflammatoire et favoriserait l'action des macrophages. Il

agirait en diminuant les effets néfastes des radicaux libres¹⁹⁴ et en améliorant la circulation sanguine locale de la plaie⁵⁵¹. Son activité apaisante est attribuée à des composés proches de l'acide salicylique. Mais à cause de ses effets anti-inflammatoires, il doit être utilisé avec précautions²⁸². Son utilisation locale sur des plaies cutanées de rats augmente à la fois la synthèse et la dégradation du collagène⁹³. Le « turnover » ou renouvellement de la matrice extracellulaire (glycosaminoglycanes, dermatan sulfate et acide hyaluronique) est également augmenté⁹⁴.

Le gel d'*Aloe* contient de nombreuses molécules dont les polysaccharides au pouvoir osmotique élevé qui confère à l'*Aloe* ses propriétés hydratantes et anti-œdémateuses. Parmi les polysaccharides, l'acemannan (β -(1-4) acetylated mannan) est un polysaccharide complexe qui stimule les cellules immunitaires et les fibroblastes^{194, 551}. 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^{483, 487}.

d Influence des extraits cellulaires de levure de bière

Le dérivé cellulaire de levure de bière (« live yeast cell derivative ») ou facteur respiratoire cutané, est un extrait de *Saccharomyces cerevisiae*. Il stimule la néo-angiogénèse, la consommation tissulaire en oxygène, l'épithélialisation et la synthèse de collagène^{226, 477}. Il est utilisé dans le traitement des plaies ouvertes en phase de réparation^{226, 476, 477, 535}. Chez le cheval, déjà prédisposé aux granulations exubérantes, son application augmente les risques de chéloïdes⁵⁶.

Le domaine des substances topiques pouvant favoriser la cicatrisation est extrêmement vaste. Leurs effets bénéfiques sur la cicatrisation ne sont pas toujours démontrés. Leur utilisation, bien que séduisante, ne dispense pas des traitements conventionnels correctement réalisés (nettoyage mécanique de la plaie, parage soigneux...)

...III.4.3. Influence des « adjuvants de la cicatrisation » sur la phase de granulation

a Influence des facteurs de croissance et cytokines

Les facteurs de croissance se distinguent des cytokines par leur effet sur la prolifération et la croissance des cellules. Il y a 7 familles principales de facteurs de croissance (tableau 13) : EGF, TGF β , IGF1, PDGF, FGF, CSF et les interleukines¹⁷⁹. Actuellement, la plupart des facteurs de croissance utilisés dans le traitement des plaies sont relativement décevants car ils sont utilisés seuls alors que la cicatrisation fait intervenir simultanément plusieurs facteurs de croissance⁴⁴⁴.

Le PDGF est le 1^{er} facteur de croissance commercialisé (gel Regranex®). Il accélère la cicatrisation des plaies cutanées. Le PDGF est aussi l'un des premiers facteurs de croissance intervenant au cours de la cicatrisation. Il est ainsi efficace même utilisé seul alors que d'autres facteurs de croissance intervenant plus tardivement dans la cicatrisation ont donné des résultats très décevants lorsqu'ils étaient utilisés seuls. Le PDGF est un agent

chimiotactique puissant pour les macrophages, il induit la migration et l'activité des fibroblastes²⁰⁰. Par l'intermédiaire des macrophages, il stimule la prolifération des fibroblastes. Le PDGF induit la sécrétion par les macrophages de TGF β qui stimule la synthèse de collagène³⁸⁵. Le PDGF augmente la formation du tissu de granulation chez les chats diabétiques et améliore la cicatrisation des ulcères de pression chez l'homme¹⁷⁹. Il augmente la résistance mécanique de la plaie chez le rat²¹⁶. La production de PDGF est diminuée au cours de la cicatrisation des plaies chroniques cicatrisant mal. Une administration locale de PDGF améliore alors la cicatrisation en activant les fibroblastes et la formation du tissu de granulation³⁸⁶. Son prix (357 euros le tube de 15 g) le rend inabordable en médecine vétérinaire⁹⁸.

Le VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor, a les mêmes propriétés que le PDGF mais ne se lie pas aux mêmes récepteurs. Ils favorisent principalement la néo-angiogénèse par l'induction de la multiplication des cellules endothéliales¹⁷⁹.

Le 2nd facteur le plus prometteur dans le traitement des plaies est le TGF β . La plupart des cellules présentent des récepteurs à TGF β . Il inhibe la croissance de nombreuses cellules mais c'est un puissant inducteur de la prolifération fibroblastique. C'est l'agent chimiotactique le plus puissant pour les macrophages²⁰⁰. Il stimule la synthèse de la matrice extracellulaire et augmente la résistance mécanique de la plaie chez le rat^{179, 200, 216}. Il accélère la formation du tissu de granulation sans augmenter la quantité finale de tissu de granulation. Il inhibe en revanche la migration et la prolifération des cellules épithéliales²⁸⁷. C'est probablement, avec le PDGF, le facteur de croissance le plus important dans la cicatrisation. Il augmente précocement la résistance mécanique de la plaie par son influence directe sur les fibroblastes alors que le PDGF agit par l'intermédiaire des macrophages et par la production induite de TGF β . Lors de corticothérapie à forte dose ou d'immunodépression, les macrophages sont moins nombreux et le PDGF a un effet moindre sur la cicatrisation alors que le TGF β antagonise l'inhibition de la cicatrisation par les glucocorticoïdes et accélère ainsi la cicatrisation^{179, 200}. Des essais cliniques chez le chien ont montré son efficacité dans le traitement des plaies chroniques chez des animaux traités avec des corticoïdes pour des maladies auto-immunes ou tumorales¹⁷⁹.

Facteurs de croissance	Effets principaux
PDGF	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiotactique pour les macrophages, granulocytes... - Multiplication des fibroblastes - Augmentation de la formation du tissu de granulation - Augmentation de la résistance mécanique - Augmentation de la sécrétion de TGFβ et de VEGF - Augmentation indirecte de l'épaisseur de l'épiderme en association avec l'IGF1
TGF β	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiotactisme pour les macrophages, granulocytes... - Augmentation de la synthèse de matrice extra-cellulaire - Augmentation de la résistance mécanique de la plaie - Accélération de la formation du tissu de granulation - Arrêt des migrations des fibroblastes et activation des synthèses fibroblastiques - Multiplication des cellules endothéliales et des fibroblastes - Formation de structures vasculaires fonctionnelles - Inhibition de la migration et de la multiplication des cellules épithéliales - Différenciation et kératinisation des cellules épithéliales - Remodelage cicatriciel

VEGF	<ul style="list-style-type: none"> - Multiplication des cellules endothéliales - Stimulation de la néo-angiogénèse
EGF	<ul style="list-style-type: none"> - Multiplication des cellules épithéliales - Multiplication des cellules endothéliales - Multiplication des fibroblastes - Augmentation des synthèses fibroblastiques
IGF1	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiotactisme pour les cellules endothéliales vasculaires - Migration et multiplication des cellules endothéliales vasculaires - Stimulation de la néo-angiogénèse - Multiplication des fibroblastes - Amélioration de l'épidermisation
FGF1 (aFGF) FGF2 (bFGF)	<ul style="list-style-type: none"> - Migrations cellulaires - Migration et multiplication des cellules endothéliales - Stimulation de la néo-angiogénèse - Multiplication des fibroblastes - Augmentation de la production de collagène, de fibronectine, de protéoglycanes - Augmentation de la synthèse de VEGF et de TGFβ
FGF7 (KGF1) FGF10 (KGF2)	<ul style="list-style-type: none"> - Migrations cellulaires - Multiplication des cellules épithéliales - Augmentation de l'épaisseur de l'épiderme

Tableau 13 : Principaux facteurs de croissance intervenant au cours de la cicatrisation des plaies cutanées : principaux effets.

L'EGF (Epidermal Growth Factor) est libéré par les plaquettes. Il stimule la migration et la multiplication des cellules épithéliales, endothéliales et des fibroblastes. Il augmente la synthèse de protéines comme la fibronectine qui intervient dans l'attachement et la migration cellulaire. Chez l'homme, des essais cliniques ont montré qu'il accélérerait la régénération épidermique lors de plaies créées par dermatome et qu'il améliorerait la cicatrisation des plaies chroniques¹⁷⁹. L'administration locale d'EGF a été évaluée sur des patients humains présentant des plaies chroniques ou ulcères de plus de 7 mois ne cicatrisant pas. Après l'échec de tous les traitements classiques, y compris des traitements chirurgicaux et des greffes de peau, un protocole thérapeutique à base d'EGF a permis une cicatrisation en environ un mois sans récurrence⁷⁸.

L'IGF-1 sécrété par le cerveau, le foie, le cœur, les poumons, les reins, le pancréas, les cartilages et les muscles est un puissant agent chimiotactique pour les cellules endothéliales. Il stimule la néo-angiogénèse et la prolifération des fibroblastes. Il améliore la régénération dermique et épidermique. Sa sécrétion est stimulée par l'hormone de croissance et par le PDGF^{221, 288}. L'insuline appliquée localement accélère la cicatrisation, probablement grâce à ses similitudes avec l'IGF-1. L'IGF1 trouve surtout des applications dans le traitement de plaies chroniques associées à des pathologies comme le diabète ou l'hypercorticisme¹⁷⁹.

Les FGF se lient à l'héparine dans la matrice extracellulaire, ils sont alors protégés des protéases. La libération d'héparinase, de cathepsine et de collagénase par les tissus lésés entraîne la libération rapide du FGF. Les FGF sont mitogéniques pour les fibroblastes, les cellules endothéliales et les kératinocytes. Dans des modèles animaux, ils induisent la migration cellulaire, la néo-angiogénèse et la formation du tissu de granulation en augmentant la production de collagène, de fibronectine et de protéoglycanes¹⁷⁹. Des études ont montré que les facteurs de croissance de la famille des FGF étaient synthétisés au niveau de la peau normale et que cette synthèse pouvait être stimulée lors de lésion de la

peau. Parmi les membres de la famille des FGF, certains sont identifiés comme jouant un rôle dans la cicatrisation. Le FGF-1 (aFGF) et le FGF-2 (bFGF) ont des propriétés angiogéniques, le FGF-7 (KGF-1) accélère l'épithélialisation. Le FGF-10 (KGF-2) est un facteur de croissance récemment identifié qui stimulerait plus particulièrement les kératinocytes de l'épiderme humain²¹⁶. Une application unique après une incision cutanée chez des rats augmente la quantité de collagène déposé, la résistance mécanique de la plaie et l'épaisseur du nouvel épiderme²¹⁶.

Plusieurs études ont montré que l'environnement des plaies chroniques présentait des particularités biochimiques pouvant expliquer en partie les problèmes de cicatrisation. Les plaies chroniques présentent ainsi un taux très élevé de $\text{TNF}\alpha$, de métallo-protéases et de diverses protéases^{85, 140}. La production de $\text{TNF}\alpha$ est aussi très augmentée lors de complication septique²⁹². Ces cytokines et protéases jouent normalement un rôle important dans la cicatrisation. En revanche, à des concentrations trop élevées, elles deviennent néfastes à la cicatrisation et seraient responsables de l'évolution des plaies chroniques⁸⁵. Une étude suggère que les forts taux de $\text{TNF}\alpha$ lors d'infection inhibent la synthèse de collagène²⁹². Dans des conditions physiologiques, le $\text{TNF}\alpha$ régule la production de collagène : il diminue la synthèse de collagène et augmente la synthèse de collagénases. Il évite ainsi les granulations exubérantes. L'administration d'un antagoniste du $\text{TNF}\alpha$ permettrait de diminuer les effets néfastes de l'infection sur la cicatrisation. Bien que les résultats des expériences menées chez le rat soient significatifs, les essais d'antagonistes du $\text{TNF}\alpha$ lors de sepsis chez des patients humains ont été décevants²⁹².

Dans de nombreux cas, l'échec de l'utilisation des facteurs de croissance a été attribué en grande partie au mode d'administration (injection ou application locale) qui ne permettait qu'une brève augmentation de la concentration des facteurs de croissance au niveau de la plaie. Ils sont en effet rapidement inactivés ou dégradés par les diverses enzymes présentes dans l'environnement de la plaie. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour assurer une administration locale efficace des facteurs de croissance. Ils peuvent être incorporés dans des réseaux de collagène³⁵⁹, des microsphères^{229, 508}, des réseaux de chitosan^{319, 507} ou diverses « gélamines » qui vont libérer de façon continue les facteurs de croissance. Certains facteurs de croissance (les FGF) se lient à l'héparine et sont alors stabilisés et activés. L'administration conjointe d'héparine permet de protéger les facteurs de croissance et de favoriser leur action^{252, 255}.

L'utilisation des facteurs de croissance n'est pas sans risque et en l'absence d'indication précise, ils ne doivent pas être utilisés sur des plaies pouvant cicatriser avec un traitement classique, ce qui est le cas dans la majorité des plaies. Dans ce cas précis, ils présentent plus de risques que d'avantages. Ils peuvent néanmoins s'avérer utiles dans le traitement de plaies chroniques ayant des difficultés à cicatriser avec les traitements habituels. Les facteurs de croissance les plus utilisés actuellement sont le PDGF et le $\text{TGF}\beta$. Bien que leur mode d'action et leurs effets soient différents, le PDGF et le $\text{TGF}\beta$ augmentent tous les deux la synthèse de collagène et permettent ainsi l'augmentation rapide de résistance mécanique de la plaie²⁰⁰. Leur utilisation peut être utile dans les plaies compliquées mais ils peuvent

également être à l'origine d'une granulation exubérante^{200, 385}. Dans les tissus sains, ils ne présentent pas d'effets bénéfiques à long terme.

b Les pansements à l'acide hyaluronique et au collagène

Ces pansements apportent des composants structuraux présents normalement au niveau des tissus cutanés.

Les préparations à base d'acide hyaluronique (Hyalofill-F®, Ialuset®, Hyalogran®) sont indiquées en complément de la détersion mécanique et jusqu'à l'épidermisation. L'acide hyaluronique est un mucopolysaccharide, composant principal de la substance fondamentale des tissus conjonctifs et du derme. Il intervient dans toutes les phases du processus de cicatrisation. Son action sur le tissu de granulation permet d'accélérer la cicatrisation et la réépithélialisation des lésions cutanées. Il favorise également l'angiogénèse. Son pouvoir hygroscopique permet de maintenir un environnement humide favorable à la cicatrisation⁹².

En médecine humaine, le collagène prend une part importante dans la conception des substituts de peau synthétiques ou bio-synthétiques remplaçant les greffes. Le collagène constitue un substrat naturel pour l'attachement, la migration, la croissance et la différenciation des cellules. Il peut également servir de vecteur pour diverses molécules comme les facteurs de croissance ou les cytokines ainsi que pour des cellules vivantes. Certaines parties du collagène auraient également des propriétés chimiotactiques et stimuleraient la prolifération et la différenciation cellulaire^{425, 482}. Les préparations à base de collagène (Promogran®, Opraskin®) libèrent du collagène au niveau de la plaie qui protège les facteurs de croissance naturellement présents dans la plaie et favorise la formation du tissu de granulation⁵¹².

Ces pansements sont bien trop onéreux pour être utilisés en médecine vétérinaire.

c Diverses molécules pouvant jouer un rôle dans la cicatrisation

Complexes polypeptide-cuivre

Le cuivre est un cofacteur qui intervient dans la synthèse du collagène. Il participe aux défenses immunitaires avec la superoxyde dismutase (SOD). Par voie orale, le cuivre peut être très toxique en excès. Les carences en cuivre sont par ailleurs assez rares. En revanche par voie locale, le cuivre peut présenter un intérêt.

Le complexe cuivre-tripeptide (glycine-L-histidine-L-lysine Cu^{2+}) stimule plusieurs phénomènes biologiques de la cicatrisation^{85, 294, 481, 483}. Des études *in vitro* ont montré qu'il avait des propriétés chimiotactiques pour les mastocytes et les macrophages ainsi que des effets stimulants sur la migration des cellules endothéliales, les fibroblastes et la synthèse de collagène. Des études *in vivo* menées chez le chien et le rat ont montré que l'application locale de ce complexe pouvait accélérer la cicatrisation en favorisant la formation du tissu de granulation et la contraction de la plaie^{85, 294, 480, 481, 483}. Il a des effets directs sur la néo-angiogénèse en stimulant la migration des cellules inflammatoires et en augmentant la mobilité des cellules endothéliales^{85, 294, 481}.

La contraction plus importante et plus rapide est en partie liée au développement plus rapide et plus important du tissu de granulation. Aucune toxicité locale ou systémique n'a été observée. Le cuivre complexé pourrait être utilisé pour stimuler la formation du tissu de granulation des plaies ischémiques, chroniques ou atones^{85, 294, 481}. Il pourrait également être utile lors de plaies des membres où l'os ou d'autres structures importantes comme les nerfs sont à nu. Il permettrait alors un recouvrement plus rapide de ces structures par le tissu de granulation pour permettre une cicatrisation plus rapide ou une fermeture secondaire⁴⁸⁰. Sur des plaies normales, un tissu de granulation exubérant peut se développer⁴⁸⁰.

phénytoïne

La phénytoïne a d'abord été utilisée comme anti-épileptique. Parmi ses effets secondaires, l'hyperplasie gingivale a laissé penser qu'elle pouvait avoir des effets sur la fibrogénèse. Des études menées sur des rats ont montré qu'appliquée localement, elle pouvait favoriser une néo-angiogénèse précoce et une augmentation de la synthèse de collagène. Elle pourrait se révéler efficace dans le traitement de plaies ne cicatrisant pas et ne répondant pas aux traitements classiques^{107, 489}.

Angiotensine

L'angiotensine II stimule la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et la réparation du derme mais elle n'est pas utilisable dans le traitement des plaies en raison de ses effets hypertenseurs. Des dérivés de l'angiotensine sont étudiés pour leurs effets bénéfiques sur la cicatrisation, en excluant les effets systémiques de l'angiotensine^{415, 416}.

...III.4.4. Stimulation de la phase de granulation par les lasers de basse énergie

Les lasers continus à CO₂ incisent les tissus par effet thermique. Ils émettent dans l'infrarouge avec une puissance de 5 à 50 watts : ce sont des lasers de haute énergie, ils sont très utilisés en chirurgie oculaire. Les lasers de basse énergie sont dits athermiques, ils fournissent une énergie entre 2 mW et quelques watts sans entraîner d'effet thermique. Ils ne sont pas utilisés en chirurgie mais en thérapie photo-dynamique. L'utilisation des lasers de basse énergie est également appelée « soft-laser » thérapie ou photothérapie. Ils n'entraînent que des effets photo-chimiques et photo-électriques. Au niveau tissulaire, le champ électromagnétique créé par le rayonnement laser peut provoquer des variations de constantes physiques telles que la conductivité électrique, la polarisation membranaire des cellules et induire des modifications dans les échanges ioniques transmembranaires^{109, 123, 325}. Les lasers de basse énergie ont été étudiés pour leurs effets potentiels sur la cicatrisation. Les lasers Hélium-Néon (longueur d'onde 632,8 nm) et les lasers semi-conducteurs (850 et 904 nm) émettent respectivement dans le rouge visible et dans l'infrarouge proche. Ils sont peu absorbés par l'eau et par l'hémoglobine, leur pénétration est d'environ 15 mm dans les tissus musculaires et 25 mm dans les tissus conjonctifs. Leurs caractéristiques sont adaptées à l'usage médical où la puissance requise est faible. Différentes études suggèrent une action cicatrisante, anti-inflammatoire et antalgique de ces lasers^{109, 123}.

Lors de l'inflammation, il y a au niveau cellulaire une chute du potentiel de membrane par fuite de potassium et pénétration de calcium et de sodium (pompe à sodium). La membrane cellulaire peut également produire des médiateurs. Les effets anti-inflammatoires des rayonnements lasers de basse énergie sont attribués à leur action surpolarisante sur les membranes cellulaires¹⁰⁹.

L'effet antalgique immédiat fait intervenir la modification des échanges ioniques transmembranaires et donc des potentiels membranaires des cellules et des fibres nerveuses. Ces modifications diminuent ainsi l'excitabilité nerveuse¹⁰⁹.

Les lasers de basse énergie auraient une action pro-cicatrisante. Des études sur la gencive humaine ont montré une stimulation de l'angiogénèse et de la synthèse de collagène. Ils produiraient une stimulation de l'activité de synthèse des fibroblastes mais le mécanisme reste hypothétique. On suppose une action sur la transcription nucléaire ou sur les enzymes intervenant dans la synthèse du collagène¹⁰⁹. Certaines études montrent que le spectre rouge visible stimule la production d'IL1 α et d'IL8 par les cultures de kératinocytes humains. Ces cytokines stimulent la prolifération et la migration des kératinocytes^{284, 545}. D'autres études ont montré qu'une exposition à un spectre infrarouge monochromatique de longueur d'onde 890 nm augmentait localement la concentration en monoxyde d'azote (NO). Les effets vasodilatateurs du NO seraient mis en jeu dans les effets bénéfiques de la photothérapie sur la cicatrisation. Le NO est véhiculé par l'hémoglobine, il peut être libéré lors de l'exposition de l'hémoglobine à différents rayons infrarouge¹⁹⁹.

En médecine humaine, la photothérapie est utilisée dans le traitement des ulcères chroniques ou des plaies atones avec une stimulation maximale pour des densités énergétiques de 4 à 10 joules/cm²¹⁰⁹.

L'utilisation des lasers de basse énergie implique le choix de plusieurs constantes (longueur d'onde, densité énergétique, puissance, intensité, mode d'émission...). Il n'existe pas vraiment de protocole normalisé mais plusieurs études ont montré que la « dose » cicatrisante ou densité énergétique optimale se situait aux environs de 4 joules/cm²^{1, 57, 109, 224, 284, 541}. Une étude a été menée sur des chiens présentant des plaies compliquées ne répondant pas aux traitements mis en place ou des plaies présentant des risques élevés de retard de cicatrisation¹⁰⁹. La photothérapie a été utilisée pour accélérer la cicatrisation. Le protocole a utilisé un laser Hélium-Néon. Pour la cicatrisation par 1^{ère} intention, une seule séance a été réalisée en per-opératoire avant la fermeture de la plaie. Bien que cette étude ne présente pas de groupe témoin, et qu'elle ne présente qu'un nombre limité de cas, les résultats suggèrent que la soft-laser thérapie utilisée en per-opératoire peut accélérer la cicatrisation par 1^{ère} intention de plaies prédisposées à une cicatrisation difficile (exérèse de circumanalome par exemple). D'après l'auteur, la durée de la cicatrisation pourrait être réduite de moitié par rapport aux délais habituels¹⁰⁹. Dans ces cas, la soft-laser thérapie diminuerait l'inflammation, l'œdème et les phénomènes douloureux. Pour la cicatrisation par 2^{nde} intention, la soft-laser thérapie diminuerait le prurit et favoriserait la cicatrisation lors de complications liées au léchage. En revanche, la soft-laser thérapie n'a aucun effet sur les plaies infectées¹⁰⁹.

Des études comparables ont été menées chez le rat^{1, 57, 224}, le chien²⁸⁴, le cheval¹⁹ et l'homme⁵⁴¹. Une autre étude menée chez le chien a montré que l'utilisation d'un laser athermique à l'argon, de longueur d'onde 630 nm et d'une densité énergétique de 5

joules/cm², une fois par jour, pendant 250 secondes durant 4 jours consécutifs, a permis d'induire la cicatrisation de plaies chroniques n'ayant pas évolué après traitements classiques. Aucun effet secondaire n'a été relevé ; il n'y a pas eu de récurrence ni d'effet secondaire rapporté à long terme (8 mois). L'irradiation par les lasers de faible énergie stimulerait la cicatrisation en induisant la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène, la libération de facteurs de croissance et la synthèse d'ADN²⁸⁴.

Chez le rat, la photothérapie a augmenté significativement le dépôt de collagène et a permis une épithélialisation et une néo-angiogénèse plus précoces ainsi qu'une vitesse de fermeture des plaies plus rapide. L'effet « biostimulateur » était le plus important avec une densité énergétique de 4 joules/cm² ^{57, 224}. Des essais ont également donné de bons résultats sur la cicatrisation des souris diabétiques^{284, 546}.

Cependant, les effets bénéfiques du traitement par les lasers de basse énergie ne sont pas encore parfaitement établis. Les effets bénéfiques sur la cicatrisation ne sont apparemment significatifs que pour des plaies compliquées et non pour des plaies saines^{12, 284, 546}.

En raison de leurs effets stimulants sur les mitoses cellulaires les lasers de basse énergie ne doivent pas être utilisés sur des cellules tumorales. Des effets carcinogènes à long terme ne sont, par ailleurs, pas exclus^{109, 123}.

De nombreux autres traitements originaux ont été proposés pour le traitement des plaies. L'utilisation des ultrasons^{47, 301, 344}, de caissons hyperbares²³³, de système de vide (V.A.C « Vacuum-assisted closure »)^{429, 538}, de pansements chauffants²⁰⁹, de courants électriques²³⁷, de champs électromagnétiques⁴³⁰ ou de micro-ondes²⁴⁷ a été proposée.

Certains auteurs évoquent l'utilisation des ultrasons pour favoriser la cicatrisation en augmentant la température locale, en stimulant les cellules et la circulation sanguine. Pourtant, suite à une étude menée sur des lapins, l'utilisation des ultrasons n'aurait aucune influence sur la cicatrisation des plaies cutanées⁴⁷. La plupart de ces traitements ne sont pas réalisables chez les carnivores domestiques et les études donnent des résultats mitigés quant à leur efficacité.

..III.5. Influence des traitements au cours de la phase d'épithélialisation

Au cours de la phase d'épithélialisation, les pansements représentent l'essentiel du traitement de la plaie.

...III.5.1. Influence des pansements en phase d'épithélialisation

Au cours de l'épithélialisation, les pansements ne doivent être ni adhérents à la plaie ni au nouvel épithélium fin et fragile (tableau 14). Le rôle protecteur du pansement est particulièrement important durant cette phase car les cellules épithéliales sont très fragiles. Elles doivent être protégées des agressions mécaniques ainsi que de la dessiccation. Les lipido-colloïdes, les interfaces imprégnées de polyéthylène glycol et les films de polyuréthane non adhésifs sont particulièrement intéressants. Les tulles gras contenant de la vaseline ou de la paraffine doivent être évités car ils inhibent l'épithélialisation, vraisemblablement en

diminuant la pression partielle en oxygène à la surface de la plaie. Les pansements occlusifs favorisent l'épithélialisation en facilitant la migration des cellules épithéliales^{139, 142, 195, 270, 512}. L'épithélialisation peut être accélérée jusqu'à 50% par rapport aux autres pansements^{13, 282}.

« Exsudation » de la plaie	Pansements les plus adaptés
Peu exsudative	Hydrofibres Hydrocolloïdes Interfaces lipido-colloïdes
Très peu exsudative	Hydrocolloïdes Interfaces lipido-colloïdes Films de polyuréthane

Tableau 14 : Quelques critères de choix des pansements en phase d'épithélialisation.

De fortes pressions partielles en oxygène favorisent l'épithélialisation alors que de faibles pressions partielles ont plutôt tendance à favoriser la croissance des fibroblastes et l'angiogénèse. Des études ont pourtant montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les pansements occlusifs perméables à l'oxygène ou non, sur l'épithélialisation⁵¹. La perméabilité à l'oxygène d'un pansement occlusif participe en fait peu à l'effet bénéfique sur l'épithélialisation car l'oxygène requis par la cicatrisation est avant tout apporté par la vascularisation et non pas par l'air atmosphérique¹³. La pression partielle locale en oxygène sous les films perméables à l'oxygène est d'ailleurs assez faible.

Les pansements occlusifs sont renouvelés tous les 2 à 7 jours en fonction de leur capacité d'absorption et de la quantité d'exsudats produite par la plaie^{13, 139, 142, 336}. Ces renouvellements moins fréquents permettent de limiter les risques de traumatismes lors des manipulations et de compenser en partie le coût élevé de ces pansements²⁸².

Les films de polyuréthane (Biocclusive®, OpSite®) sont utilisés chez l'homme comme pansements occlusifs favorisant l'épithélialisation en créant un environnement favorable et peu propice à l'infection. Ces films sont non absorbants, non adhérents et non interactifs^{282, 512}. Ils sont difficilement appliqués sur la peau saine des carnivores domestiques et sont donc très peu utilisés^{84, 282, 525}.

Ils peuvent être utilisés pour la protection des plaies susceptibles d'être contaminées par l'urine ou les fèces. Ils peuvent être utilisés sur des plaies superficielles pour favoriser l'épithélialisation ou sur des ulcères de décubitus, des plaies saines ou des brûlures superficielles. Utilisés seuls, ils sont contre-indiqués sur les plaies infectées ou les plaies exsudatives car l'évaporation à travers le film n'est pas assez rapide et l'humidité devient rapidement excessive. En outre, une rétention importante de fluides entraîne une macération^{315, 525}.

...III.5.2. Influence des facteurs de croissance sur l'épithélialisation

Les facteurs de croissance ne sont pas utilisés en pratique pour favoriser l'épithélialisation chez les animaux. De nombreuses études ont mis en évidence l'effets des facteurs de croissance sur la phase de granulation et la phase d'épithélialisation (cf. supra).

L'EGF, le TGF α , le FGF-7 (KGF-1) et le FGF-10 (KGF-2) stimulent plus particulièrement la multiplication des cellules épithéliales^{31, 160, 216}. L'action des FGF est favorisée lorsqu'ils

sont véhiculés avec de l'héparine^{252, 255, 377, 502}. Le PDGF, associé à l'IGF-1, augmenterait indirectement l'épaisseur de l'épiderme²⁸⁷.

Le TGFβ ralentit la multiplication des cellules épithéliales et induit leur différenciation et leur kératinisation^{207, 436}.

..III.6. Influence des antibiotiques sur la cicatrisation : prévention et traitement des infections des plaies

Bien qu'elles touchent principalement la phase de détersion, les infections peuvent survenir durant toutes les phases de la cicatrisation. Les antibiotiques peuvent jouer un rôle important dans la prévention et le traitement des infections des plaies.

...III.6.1. Influence des antibiotiques locaux sur la cicatrisation

a Indications des antibiotiques locaux

Comme les antiseptiques, les antibiotiques locaux n'agissent que superficiellement au niveau de la plaie. Les antiseptiques sont en général préférés aux antibiotiques locaux car ils présentent moins de risques de résistance. Il y aurait cependant une corrélation entre la résistance des bactéries aux antibiotiques avec la résistance à la chlorhexidine. Le principal mécanisme mis en jeu concernerait des bactéries Gram négatif qui possèdent une paroi avec une membrane externe de plus en plus imperméable aux différentes substances antibiotiques ou antiseptiques²⁴⁶.

L'utilisation des antibiotiques locaux est très controversée. Certains auteurs préconisent l'utilisation des antibiotiques locaux en prévention et en traitement des infections bactériennes. Ils exploitent la plus grande sélectivité des antibiotiques et une efficacité moins diminuée en présence de matière organique par rapport aux antiseptiques. L'utilisation des antibiotiques locaux n'est justifiée que pour des plaies fortement contaminées présentant des risques élevés d'infection comme les brûlures étendues.

Chez l'homme, l'AFSSAPS ne recommande pas l'utilisation d'antibiotiques locaux ni sur les plaies récentes ni sur les plaies chroniques en raison de risques de résistance et d'une efficacité limitée¹¹³. Les antibiotiques locaux ont un spectre antibactérien réduit et peuvent favoriser le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques^{281, 419}. Par ailleurs, des traitements antibiotiques locaux de longue durée peuvent diminuer la résistance à l'infection en altérant la flore physiologique de la peau et favoriser ainsi les infections fongiques ou bactériennes post-antibiotiques.

Pour les infections cliniques, l'utilisation des antibiotiques locaux est également remise en question car ils sont très peu absorbés et n'agissent que très superficiellement. Ils sont très peu efficace sur les bactéries qui envahissent les tissus plus profonds et doivent alors être associés à une antibiothérapie générale. L'antibiothérapie générale seule suffit alors le plus souvent à contrôler l'infection.

Seules des préparations antibiotiques spécialement utilisées pour l'application locale devront être utilisées. En règle générale, les antibiotiques systémiques ne doivent pas être administrés localement. Les préparations antibiotiques contenant des corps gras (paraffine,

vaseline) peuvent retarder l'épithélialisation. Il existe de nombreux antibiotiques locaux mais peu d'entre eux sont judicieux dans le traitement des plaies.

b Influences des principaux antibiotiques locaux utilisables

Certains antibiotiques comme les sulfamides et l'érythromycine sont clairement contre-indiqués sur les plaies. Les sulfamides (excepté la sulfadiazine) appliqués directement sur une plaie ouverte entraînent des nécroses et potentialisent l'infection au lieu de la prévenir. L'utilisation locale d'érythromycine est fortement déconseillée en raison des risques importants de résistance²⁸².

Il existe de nombreux antibiotiques locaux disponibles, ils ont des effets variés sur la cicatrisation (tableau 15).

Certains pansements contiennent des principes antibactériens comme les pansements à l'argent (sulfadiazine argentique, nitrate d'argent). Par exemple, l'Urgotul® S.Ag est un pansement lipido-colloïde contenant de la sulfadiazine argentique. La sulfadiazine libère progressivement les ions argent et favorise leur entrée dans la cellule bactérienne en altérant la membrane de celle-ci. Les ions Ag⁺ vont alors se substituer aux ions H⁺ au niveau de l'ADN bactérien et inhiber la réplication. L'action synergique de la sulfadiazine et de l'argent aboutit à un effet bactéricide prolongé et présentant peu de résistance bactérienne.

La sulfadiazine argentique à 1% présente un large spectre antibactérien : elle est active sur de nombreux germes Gram positif et négatif ainsi que sur la plupart des champignons. Elle est utilisée dans le traitement local des brûlures et des plaies cutanées. Elle est peu irritante et peu toxique mais elle aurait un effet néfaste sur les fibroblastes et la contraction^{141, 282, 476, 477}. Ses effets néfastes sur la cicatrisation sont vraisemblablement plus importants chez les carnivores domestiques où la contraction prend une part importante dans la cicatrisation. En revanche, elle aurait des effets bénéfiques sur l'épithélialisation⁴⁸³. Elle est très utilisée dans le traitement des brûlures chez l'homme pour son efficacité contre les *Pseudomonas*. Elle permet de retarder la colonisation bactérienne des escarres de brûlures. Elle n'agit que superficiellement et pénètre très peu en profondeur. Ainsi, une utilisation tardive après l'installation d'une infection est peu efficace^{282, 388, 389}. Des souches de bactéries Gram négatif résistantes se développent fréquemment lors d'utilisation prolongée^{388, 389}.

Le nitrate d'argent et le mafenide sont également utilisés dans le traitement des brûlures. Le nitrate d'argent n'est pas un antibiotique mais un antibactérien. Il a un large spectre et les résistances sont rares. Les pansements à base d'argent entraînent un assèchement de la plaie et ont un effet inhibiteur sur le tissu de granulation ; cet effet est d'ailleurs mis à profit dans les bourgeonnements excessifs comme les chéloïdes^{388, 389}.

Antibiotiques locaux (références)	Spectre	Indications, effets bénéfiques sur la cicatrisation	Effets indésirables, résistances
--	----------------	--	---

Sulfadiazine argentique (141, 282, 388, 389, 476, 477, 483)	Large : Gram +/-, champignons	Brûlures Lutte contre les infections à <i>Pseudomonas</i> Favorise l'épithélialisation	Inhibe la contraction Action très superficielle, utile en prévention mais peu efficace sur les infections cliniques Résistances de bactéries Gram – lors d'utilisation prolongée : <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Nitrate d'Ag* (388, 389)	Large Peu de résistance	Brûlures Plaies superficielles	Peu pratique Faible pénétration des escarres Perturbations électrolytiques (hyponatrémie) Desséchant Inhibe le développement du tissu de granulation
Mafenide (388, 389, 483)	Large	Brûlures Plaies superficielles Bonne pénétration des escarres	Application douloureuse Diminue la contraction de la plaie Risques d'acidose métabolique
Nitrofurazone (270, 282, 476, 477)	Large Inactif sur <i>Pseudomonas</i>	Hydrophile Plaies superficielles	
Néomycine Bacitracine Polymyxine B (141, 282, 476, 477)	Large	Plaies superficielles Favoriserait la cicatrisation et la contraction	Peu efficace contre les <i>Pseudomonas</i> Faible pénétration : peu efficace sur les infections cliniques
Gentamicine (271, 476, 477)	Large	Plaies superficielles Brûlures	Développement de résistances bactériennes Néphrotoxicité Inhibition de l'épithélialisation et de la contraction pour certaines formulations
Acide fusidique (2)	Gram + <i>Staphylococcus</i> et <i>Streptococcus</i> résistants aux autres antibiotiques	Bonne pénétration dans les tissus cutanés et sous-cutanés	Développement de résistances
Mupirocine (70, 520, 529)			

Tableau 15 : Influences des antibiotiques locaux sur la cicatrisation.

* antibactérien non antibiotique

Le mafenide possède un large spectre antibactérien mais ne possède pas d'activité antifongique. Son application est douloureuse et il provoque une acidose métabolique. Chez l'homme, il n'est utilisé qu'en 2nde intention lorsqu'un sepsis se développe au cours d'un traitement à la sulfadiazine argentique^{388, 389}. Il diminuerait la contraction de la plaie⁴⁸³.

Le nitrofurazone (Furacin® disponible aux Etats-Unis) est un anti-infectieux bactéricide à large spectre utilisé en application locale en médecine vétérinaire^{282, 476}. Des études ont montré qu'il n'avait pas d'effet néfaste sur la contraction et l'épithélialisation de la plaie²⁷⁰. Il n'est cependant pas efficace contre *Pseudomonas spp*.

L'association néomycine, bacitracine et polymyxine B (Néosporine®) n'agit que très superficiellement. Cette association a un large spectre et agit sur la majorité des bactéries pathogènes isolées dans les plaies superficielles. La néomycine est particulièrement active sur *Staphylococcus aureus*, la polymyxine et la bacitracine sur *Streptococcus pyogenes*.

Cette association est cependant peu efficace contre les *Pseudomonas*^{282, 477}. Il a été montré que le zinc présent dans le complexe zinc-bacitracine favorisait la cicatrisation et notamment l'épithélialisation^{141, 476, 477}.

Le sulfate de gentamicine (Gentalline crème®) est actif sur les bactéries Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris*. La gentamicine est en général utilisée lorsque l'association tri-antibiotique (néomycine, bacitracine et polymyxine B) s'est révélée inefficace, notamment lors d'infection à *Pseudomonas*⁴⁷⁶.

Certaines présentations à base de gentamicine peuvent altérer la cicatrisation ; des émulsions huileuses peuvent par exemple entraîner un élargissement de la plaie durant les 7 premiers jours. Les pommades sont moins favorables à l'épithélialisation que les solutions isotoniques de gentamicine⁴⁷⁷. Certaines crèmes de gentamicine diminuent la contraction chez le chien^{271, 476}. La gentamicine est peu absorbée mais une application répétée sur de grandes surfaces peut entraîner des troubles généraux. Malgré son efficacité, la gentamicine n'est pas utilisée en 1^{ère} intention en raison des risques de résistance bactérienne et de néphrotoxicité⁴⁷⁶.

L'acide fusidique (Fucidine®) et la mupirocine (Mupiderm®) ne sont actifs que sur les bactéries Gram positif. Ils sont utilisés chez l'homme dans le traitement des infections à streptocoques et staphylocoques résistants aux autres antibiotiques. Contrairement aux autres antibiotiques locaux, l'acide fusidique pénètre assez bien les tissus cutanés et sous-cutanés². Même pour ces antibiotiques récents, il existe déjà des souches résistantes de *Staphylococcus aureus*^{70, 529}. Les risques de résistance sont importants et leur utilisation devrait être réservée aux traitements des souches résistantes en médecine humaine^{70, 520}.

...III.6.2. Influences des antibiotiques par voie systémique sur la cicatrisation

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 plus⁴¹⁹.

a Effets de l'antibioprévention sur la cicatrisation

Les antibiotiques systémiques sont fréquemment utilisés pour prévenir les infections des plaies au cours des interventions chirurgicales et lors de plaies très contaminées présentant des risques élevés d'infection. Les antibiotiques favorisent donc la cicatrisation en prévenant les infections très néfastes à la cicatrisation.

Le taux d'infections post-opératoires des plaies propres-contaminées est d'environ 5% chez les carnivores domestiques^{343, 417, 419, 513}. Le risque d'infection dépend de nombreux facteurs dont le type d'intervention, la durée et le déroulement de la chirurgie, l'état de l'animal, l'aspect de la plaie... qui permettront de décider ou non de l'utilisation des antibiotiques⁷⁷. Un temps chirurgical et une anesthésie prolongés ou la concomitance d'une

endocrinopathie (diabète sucré, hypercorticisme, hypothyroïdie...) sont par exemple des facteurs qui augmentent les risques d'infection³⁴³.

Diminuer les risques d'infection implique de ne pas créer de conditions favorables à l'infection, c'est-à-dire, manipuler de façon la plus atraumatique possible, ne pas favoriser d'ischémie, ne pas créer d'espaces morts... Toutes ces précautions suffisent en général à prévenir les infections⁴¹⁹. L'antibioprévention est toutefois indiquée lors de chirurgie présentant un risque important d'infection (chirurgie intéressant le tube digestif ou un site infectieux), ou lorsque la survenue d'une infection aurait des conséquences très graves avec un traitement très difficile comme lors de chirurgie osseuse⁴¹⁹.

L'efficacité de l'antibioprévention réside surtout dans les 3 premières heures après le début de la chirurgie, au moment où les bactéries sont introduites et vont commencer à se multiplier. Une administration plus tardive est beaucoup moins efficace. Après les premières 24 heures, en l'absence d'infection, l'antibiothérapie a peu d'intérêt et ne présente pas d'effet sur la cicatrisation^{49, 77, 282, 406, 419}.

L'irrigation sous pression et l'utilisation d'antiseptiques dilués au cours du nettoyage des plaies suffisent en général à prévenir les infections^{110, 111, 182}. Cependant, certaines plaies comme les brûlures, les plaies anfractueuses, les plaies avec de grandes quantités de tissus nécrosés... présentent des risques élevés d'infection. Par exemple, lors de morsures de chat non parées, l'utilisation d'antibiotiques systémiques est indiquée car le risque d'abcédation est élevé^{182, 476}. La sévérité des lésions, l'aspect de la plaie et le délai entre le traumatisme et les premiers soins sont des facteurs importants dont dépendra le choix d'une antibioprévention ou non¹⁸². Utilisés sur des plaies ne présentant pas de risque élevé d'infection (tissu de granulation sain, plaies par incision...) et correctement traitées (irrigation sous pression, parage), les antibiotiques n'apportent pas de protection supplémentaire et ne favorisent donc pas la cicatrisation⁴⁹.

Le choix des antibiotiques utilisés en prévention est réalisé en fonction des bactéries présentant les plus grandes chances de provoquer une infection ou après prélèvement, bactériologie et antibiogramme. Par exemple, pour les infections associées aux brûlures l'antibiotique choisi empiriquement devra être actif sur *Pseudomonas spp.*³⁸⁸.

Lors d'intervention chirurgicale chez les carnivores domestiques, les antibiotiques utilisés en prévention doivent être efficaces sur les *Staphylococcus spp.* coagulase positive et les *E. coli*. La céfalexine et la céfazoline (céphalosporine de 1^{ère} génération) sont des antibiotiques de choix en prévention^{49, 77, 282, 406, 419}. L'amoxicilline peut également être utilisée mais elle présente des résistances bactériennes plus nombreuses¹⁸².

Pour des morsures de chat, la céphalosporine, l'association amoxicilline-acide clavulanique ou la clindamycine sont des antibiotiques à large spectre adaptés aux germes les plus fréquemment en cause⁴⁷⁶. Aucun antibiotique ou association d'antibiotiques ne peut agir efficacement contre toutes les bactéries rencontrées. Les antibiotiques utilisés empiriquement en prévention exposent nécessairement à des risques d'inefficacité même lors d'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Dans une étude menée sur des morsures de chien¹⁸², des prélèvements ont été réalisés à leur arrivée et après le développement d'une infection clinique. Les résultats des cultures bactériennes faites lors du traitement initial de la plaie et lors de la fermeture chirurgicale après parage étaient en général différents des

bactéries mises en évidence après le développement d'une infection clinique : les infections peuvent évoluer et l'utilisation des antibiotiques doit être adaptée en cas d'échec.

b Effets de l'antibiothérapie sur la cicatrisation

Lorsque la plaie présente des signes cliniques d'infection locaux (exsudation, pus...) ou généraux (syndrome fébrile), l'antibiothérapie permet de lutter contre l'infection. L'antibiothérapie peut être empirique ou, idéalement, ciblée en fonction des résultats des examens bactériologiques^{49, 419, 466}. En l'absence d'amélioration au bout de 2 à 3 jours, le traitement peut ne pas être efficace, les examens bactériologiques doivent alors être de nouveau réalisés pour mettre en place une antibiothérapie ciblée (tableau 16)^{381, 419}.

Les pénicillines sont surtout efficaces contre les germes Gram positif et la plupart des germes anaérobies. Les *Pasteurella*, fréquentes lors de morsures, sont en général très sensibles aux pénicillines⁴¹⁹. L'association de l'acide clavulanique (inhibiteur des β -lactamases) à l'amoxicilline permet de lutter contre les résistances bactériennes développées contre les β -lactamines⁴¹⁹.

Les céphalosporines ont un spectre plus large que la plupart des pénicillines³⁸¹. La plupart des céphalosporines sont inefficaces contre les *Pseudomonas* et *Bacteroides*. Le ceftiofur et les céphalosporines de 2nde génération (céfotétan, céfoxitine) ont un spectre plus large et sont particulièrement utiles dans le traitement d'infections liées à plusieurs souches bactériennes, notamment lors d'infections intra-abdominales⁴¹⁹.

La clindamycine possède un large spectre à la fois sur les bactéries aérobies et anaérobies. Elle est active sur la plupart des bactéries anaérobies responsables d'infection des plaies mais reste inefficace contre *Pasteurella* et *Pseudomonas*. Elle est bien distribuée au niveau de la plaie et des abcès. C'est un antibiotique de choix dans les infections anaérobies et en particulier dans les plaies par morsures⁴¹⁹.

Le métronidazole est efficace contre la plupart des bactéries anaérobies à l'exception des *Actinomyces*. Il est en revanche inactif contre les bactéries aérobies. Il permet de traiter des infections anaérobies dans des zones peu accessibles⁴¹⁹.

Antibiotiques systémiques	Spectre	Indications	Effets indésirables, résistances
Pénicillines	Large Gram+ (Gram -) Très actifs sur les <i>Pasteurella</i>	Choix en 1 ^{ère} intention Infections aérobies et anaérobies	<i>Staphylococcus spp.</i> et <i>E. coli</i> fréquemment résistants à l'ampicilline Inactive sur <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> Développement de résistances (β -lactamases)
Acide clavulanique-amoxicilline			Actif sur les bactéries à β -lactamase

Céphalosporines 1 ^{ère} génération Céfaléxine ^{381, 419}	Large Gram +/-	Infections aérobies et anaérobies	Inefficaces contre les <i>Pseudomonas</i> , <i>Bacteroides</i> et <i>Clostridium</i>
Ceftiofur, Céphalosporine 2 ^{ème} génération		Infections mixtes	Actifs sur les bactéries à β -lactamase
Clindamycine	Large Gram +/-	Infections anaérobies et aérobies Morsures, abcès	Inefficace contre <i>Pasteurella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>
Métronidazole	Anaérobies	Infections anaérobies Morsures, infections liées à la cavité abdominale, ostéomyélites	Inefficace contre la plupart des germes aérobies
Aminosides	Large Aérobies Gram +/-	Association avec les pénicillines	Néphrotoxicité Nombreuses résistances Inefficaces sur les infections anaérobies
Triméthoprim- sulfamide	Large Aérobies Gram +/-	Infections aérobies	Inefficaces sur les infections anaérobies Inefficace en présence de pus ou de grandes quantités de tissus dévitalisés ou nécrosés
Fluoroquinolones ^{208, 419}	Large Aérobies Gram +/-	Très bonne diffusion dans tous les tissus	Très peu efficaces contre les infections anaérobies

Tableau 16 : Influences des antibiotiques systémiques sur la cicatrisation^{208, 381, 419}.

Plusieurs catégories d'antibiotiques sont complètement inefficaces sur les infections à germes anaérobies. Les bactéries anaérobies sont insensibles aux aminosides et aux polymyxines. L'association triméthoprim-sulfamide a une efficacité fortement diminuée lorsqu'elle est utilisée pour traiter des abcès, infections suppurée en espaces clos ou les infections en présence de grandes quantités de tissus dévitalisés ou nécrosés⁴¹⁹.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques récents qui présentent peu de résistances. Ils sont bien distribués au niveau de la peau mais sont inefficaces sur la plupart des bactéries anaérobies⁴¹⁹. Ils ont un intérêt limité dans le traitement des plaies et d'après de nombreux auteurs, les fluoroquinolones ne devraient pas être utilisées en 1^{ère} intention mais devraient être réservées pour des indications particulières (infections du système nerveux)^{208, 419}.

Pour traiter les infections des plaies par voie générale chez les carnivores domestiques, les antibiotiques de choix en 1^{ère} intention sont la céfaléxine, l'association amoxicilline-acide clavulanique et la clindamycine. Lorsque les bactéries en cause sont précisément identifiées par les examens bactériologiques, l'antibiothérapie devra être la plus ciblée possible⁴¹⁹.

c Résistances aux antibiotiques

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^{381, 419}.

Bien que le volume d'antibiotique utilisé pour les animaux de compagnie reste bien inférieur au volume utilisé dans les élevages d'animaux de rente, le risque de développement de résistances bactériennes aux antibiotiques ne doit pas être négligé chez les carnivores domestiques d'autant plus qu'avec un contact étroit avec l'homme, le risque zoonotique est élevé. L'usage des antibiotiques doit donc être raisonné¹⁸⁵. 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.

CONCLUSION

Malgré les différences, de nombreux points communs sont notés entre la cicatrisation des carnivores domestiques et celle de l'homme. La cicatrisation est un phénomène complexe dont la connaissance a beaucoup évolué depuis le développement des techniques de biologie moléculaire. La cicatrisation fait intervenir de multiples cellules et facteurs qui ont parfois des effets différents en fonction de l'évolution de la plaie. Les mécanismes d'action de ces facteurs sont de mieux en mieux compris mais il reste encore de nombreuses inconnues. La compréhension de la cicatrisation permet d'expliquer les influences positives ou négatives des différents traitements.

Ainsi, la connaissance des différents aspects de la cicatrisation au niveau macroscopique et microscopique est indispensable à la réalisation d'une « cicatrisation dirigée » optimale. Les plaies des carnivores domestiques sont caractérisées par une extrême diversité étiologique et clinique et par un caractère évolutif majeur. Les différents traitements ont pour but de favoriser et éventuellement de stimuler la cicatrisation mais ils ne doivent pas l'altérer. Le choix judicieux du traitement parmi les multiples techniques et produits disponibles nécessite une connaissance de la physiopathologie de la cicatrisation et en particulier des différentes phases de la cicatrisation. L'ignorance de ces phases fait courir le risque d'appliquer un traitement inadapté à l'état de la plaie et d'altérer ainsi la cicatrisation.

Les traitements utilisés chez l'homme sont souvent comparables à ceux utilisés chez les animaux. Les grandes différences portent sur la chirurgie reconstructrice en raison des différences de vascularisation entre les deux espèces et sur la cicatrisation par 2^{nde} intention où la contraction joue un rôle majeur chez les carnivores domestiques. Actuellement, les deux grandes avancées en médecine vétérinaire sont l'utilisation des lambeaux axiaux qui permettent de reconstruire presque toutes les plaies étendues, et l'utilisation des pansements interactifs et occlusifs qui appliquent le concept de cicatrisation favorisée en milieu humide. Ces pansements, autrefois très coûteux et réservés à l'homme, sont maintenant tous distribués à un prix abordable (entre 3 et 3,5 euros le pansement de 10 x 10 cm, prix en France en 2005) par les centrales d'achat vétérinaires.

Malgré les nombreuses innovations dans le domaine de la cicatrisation et du traitement des plaies, les grands principes restent valables : ne pas gêner la cicatrisation, éliminer les facteurs néfastes à la cicatrisation et assurer des conditions favorables pour une cicatrisation optimale. Les recherches les plus actives portent actuellement sur les facteurs de croissance. Ils jouent indéniablement un rôle majeur dans la cicatrisation physiologique et pathologique. Cependant, la grande complexité de leur mode d'action rend leur application difficile. Bien qu'ils ne soient pas encore utilisés en médecine vétérinaire, ils nourrissent de grands espoirs en médecine humaine pour traiter des plaies chroniques réfractaires à tout traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABERGEL, R.P. LYONS, R.F. CASTEL, J.C. et al.
Biostimulation of wound healing by lasers : experimental approaches in animal models and fibroblast cultures.
Dermatol Surg Oncol. 1987, **13**, 127-133.
2. AFSET, J.E. MAELAND, J.A.
Susceptibility of skin and soft-tissue isolates of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes to topical antibiotics : indications of clonal spread of fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus.
Scand J Infect Dis. 2003, **35** (2), 84-89.
3. AGREN, M.S.
Four alginate dressings in the treatment of partial thickness wounds : a comparative experimental study.
Br J Plast Surg. 1996, **49** (2), 129-134.
4. AGREN, M.S. MIRASTSCHIJSKI, U. KARLSMARK, T. et al.
Topical synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases delays epidermal regeneration of human wounds.
Exp Dermatol. 2001, **10** (5), 337-348.
5. AGUERRE, H.
Les lambeaux cutanés axiaux chez le chien et le chat : étude bibliographique et clinique rétrospective.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 2004-TOU 3, 4048, 158p.
6. AL BAGDADI, F.
The integument.
In EVAN, H.E : *Miller's Anatomy of the dog.*
3rd Ed, Philadelphia, Saunders, 1994, 98-119.
7. ALBINA, J.E. ABATE, J.A. MASTROFRANCESCO, B.
Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds.
J Surg Res. 1993, **55**(1), 97-102.
8. ALBINA, J.E. MILLS, C.D. HENRY, W.L. Jr. CALDWELL, M.D.
Temporal expression of different pathways of L-arginine metabolism in healing wounds.
J Immunol. 1990, **144**(10), 3877-3880.
9. ALBINA, J.E. GLADDEN, P. WALSH, W.R.
Detrimental effects of an omega-3 fatty acid-enriched diet on wound healing.
J Parenter Enteral Nutr. 1993, **17**(6), 519-521.
10. ALEXANDER, M.V. ZAJTCHUK, J.T. HENDERSON, R.L.
Hypothyroidism and wound healing.
Arch Otolaryngol. 1982, **108**, 289-291.
11. ALLEN, K.L. MOLAN, P.C. REID, G.M.
A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys.
J Pharm Pharmacol. 1991, **43**, 817-822.

12. ALLENDORF, J.D. BESSLER, M. HUANG, J. et al.
Helium-neon laser irradiation at fluences of 1,2 and 4 J/cm² failed to accelerate wound healing as assessed by both wound contracture rate and tensile strength.
Lasers Surg Med. 1997, **20**, 340-345.
13. ALVAREZ, O.M. MERTZ, P.M. EAGLSTEIN, W.H.
The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and re-epithelialization in superficial wounds.
J Surg Res. 1983, **35**, 142-148.
14. AMBER, E.I. HENDERSON, R.A. SWAIM, S.F. GRAY, B.W.
A comparison of antimicrobial efficacy and tissue reaction of four antiseptics on canine wounds.
Vet Surg. 1983, **12** (1), 63-68.
15. ANDERSON, D.M. WHITE, R.A.S.
Ischemic bandage injuries : A case series and review of the literature.
Vet Surg. 2000, **29**, 488-498.
16. ANDREASSEN, T.T. OXLUND, H.
The influence of experimental diabetes and insulin treatment on the biochemical properties of rat skin incisional wounds.
Acta Chir Scand. 1987, **153**, 405-409.
17. ANDREWS, M. GALLAGHER-ALLRED, C.
The role of zinc in wound healing.
Adv Wound Care. 1999, **12**(3), 137-138.
18. ANSTEAD, G.M.
Steroids, retinoids, and wound healing.
Adv Wound Care. 1998, **11**(6), 277-285.
19. ANTIKATZIDES, T.G.
Soft-laser treatment of musculoskeletal and other disorders in the equine athlete.
Equine Practice. 1986, **8** (2), 24-30.
20. APPER, S.W. MILLER, M.A. HAAS, K.M.
Repair of a facial defect with an interpolation skin flap in a cat.
J Am Vet Med Assoc. 1997, **210**, 1319-1321.
21. ARIYAN, S. KRAFT, R.L. GOLDBERG, N.H.
An experimental model to determine the effects of adjuvant therapy on the incidence of postoperative wound infection : Evaluating preoperative chemotherapy.
Plast Reconstr Surg. 1980, **65**, 338-345.
22. ASHCROFT, G.S. ASHWORTH, J.J.
Potential role of estrogens in wound healing.
Am J Clin Dermatol. 2003, **4** (11), 737-743.
23. ASHCROFT, G.S. MILLS, S.J. LEI, K. et al.
Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor.
J Clin Invest. 2003, **111** (9), 1309-1318.

24. ASIMUS, E.
Les plaies.
Cours de Pathologie Générale de Chirurgie, ENVT, 2001.
25. ASSOIAN, R.K.
The role of growth factors in tissue repair : Type β -transforming growth factor and stimulation of fibrosis.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum, 1988, p 273-283.
26. AUGUST, J.R.
Dog and cat bites.
J Am Vet Med Assoc. 1988, **193**, 1394-1398.
27. AZAD, A.K. SERMSINTHAM, N. CHANDRKRACHANG, S. STEVENS, W.F.
Chitosan membrane as a wound-healing dressing : characterization and clinical application.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004, **69** (2), 16-22.
28. BAILEY, A.J. BAZIN, S. DELAWNEY, A.
Changes in the nature of the collagen during development and resorption of granulation tissue.
Biochem biophys Acta. 1973, **328**, 383-390.
29. BAINES, S.J.
Surgical drains.
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), 1999 : 47-55.
30. BANG, L.M. BUNTTING, C. MOLAN, P.
The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing.
J Altern Complement Med. 2003, **9** (2), 267-273.
31. BANKS, A.R.
The role of growth factors in tissue repair : II. Epidermal growth factor.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 253-263.
32. BANKS, V. BALE, S. HARDING, K. HARDING, E.F.
Evaluation of a new polyurethane foam dressing.
J Wound Care. 1997, **6** (6), 266-269.
33. BARANYIOVA, E. HOLUB, A. MARTINIKOVA, M. et al.
Epidemiology of intraspecies bite wounds in dogs in the Czech Republic
Acta Vet. Brno. 2003, **72**, 55-62.
34. BARBUL, A.
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, 1988, 161-171.

35. BARBUL, A. BRESLIN, R.J. WOODYARD, J.P. et al.
The effect of *in vivo* T-helper and T-suppressor lymphocyte depletion on wound healing.
Ann Surg. 1989, **209**, 479-483.
36. BARDET, J.F.
Les lambeaux péninsulaires en chirurgie reconstructrice cutanée chez le chien et le chat.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 143-150.
37. BARNETT, S.E. VARLEY, S.J.
The effects of calcium alginate on wound healing.
Ann Roy Coll Surg Eng. 1987, **69**, 153-155.
38. BARKER, W. RODEHEAVER, G.T. EDGERTON, M.T. et al.
Damage to tissue defenses by a topical anesthetic agent.
Ann Emerg Med. 1982, **11** (6), 307-310.
39. BARNETT, S.E. VARLEY, S.J.
The effects of calcium alginate on wound healing.
Ann Roy Coll Surg Eng. 1987, **69**, 153-155.
40. BARONE, R.
Anatomie comparée des mammifères domestiques.
Tome 2 : Arthrologie et myologie. 3^{ème} édition, 1989, Ed Vigot.
41. BARONE, R.
Anatomie comparée des mammifères domestiques.
Tome 5 : Angiologie. 1996, Ed Vigot.
42. BARREAU, P.
Matériel et techniques de base des sutures cutanées.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 37-46.
43. BASHER, A.W.P. FOWLER, J.D. BOWEN, C.V. et al.
Microneurovascular free digital pad transfer in the dog.
Vet Surg. 1990, **19** (3), 226-231.
44. BAUER, M.S. REMEDIOS, A.M. STANLEY, B.J.
Open wound management for treatment of postoperative infections in eight dogs.
Can Vet J. 1989, **30**, 46-49.
45. BAUER, M.S. SALISBURY, S.K.
Reconstruction of distal hind limb injuries in cats using the caudal superficial epigastric skin flap.
Vet Comp Orthop Traum. 1995, **8**, 98-101.
46. BAUMANN, L.S. SPENCER, J.
The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars.
Dermatol Surg. 1999, **25** (4), 311-315.
47. BAYAT, M. RAZAVI, N. HOSSEINI, A. et al.
The effect of ultrasound therapy on skin scars of rabbits.
Arch Irn Med. 2001, **4** (2), 72-75.

48. BAYBUTT, H.N.. HOLSBOER, F.
Inhibition of macrophage differentiation and function by cortisol.
Endocrinology. 1990, **127**, 476-480.
49. BELLAH, J.R. Williams, J.M
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), 1999 : 25-36
50. BELLO, Y.M. FALABELLA, A.F. et al.
Infection and wound healing.
Wounds. 2001, **13** (4), 127-131.
51. BERARDESCA, E. MAIBACH, H.I.
Skin occlusion treatment or drug-like device.
Skin Pharmacol. 1988, **1**, 207-215.
52. BERRY, D.P. BALE, S. HARDING, K.G.
Dressings for treating cavity wounds.
J Wound Care. 1996, **5** (1), 10-17.
53. BERTONE, A.L.
Principles of wound healing.
Vet Clin North Am Small Animal Practice. 1990, **5**, 449-462.
54. BEXFIELD, A. NIGAM, Y. THOMAS, S. et al.
Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).
Microbes Infect. 2004, **6** (14), 1297-1304.
55. BHANDARI, M. THOMPSON, K. ADILI, A. et al.
High and low pressure irrigation in contaminated wounds with exposed bone.
Int J Surg Investig. 2000, **2** (3), 179-182.
56. BIGBIE, R.B. SCHUMACHER, J. SWAIM, S.F. et al.
Effects of amnion and live yeast cell derivative on second-intention healing in horses.
Am J Vet Res. 1991, **52** (8), 1376-1382.
57. BISHT, D. GUPTA, S.C. MISRA, V.
Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats.
Indian J Med Res. 1994, **100**, 43-46.
58. BITAR, M.S.
Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus.
Am J Pathol. 1998, **152**, 547-554.
59. BITAR, M.S.
Insulin and glucocorticoid-dependent suppression of the IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) system in the diabetic wounds.
Surgery. 2000, **127** (6), 687-695.

60. BITAR, M.S.
Insulin-like growth factor 1 reverses diabetes-induced wound healing impairment in rats.
Horm Metab Res. 1997, **29**, 383-386.
61. BITAR, M.S. FAROOK, T. WAHID, S. et al.
Glucocorticoid-dependent impairment of wound healing in experimental diabetes : amelioration by adrenalectomy and RU 486.
J Surg Res. 1999, **82**, 234-243.
62. BITAR, M.S. LABBAD, Z.N.
Transforming growth factor β and insulin-like growth factor 1 in relation to diabetes-induced impairment of wound healing.
J Surg Res. 1996, **61**, 113-119.
63. BLOMME, E.A. CHINN, K.S. HARDY, M.M.
Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice.
Br Dermatol. 2003, **148** (2), 211-223.
64. BLOMQVIST, B.I. HAMMERQVIST, F. VON DER DECKEN, A. WERNERMAN, J.
Glutamine and ketoglutarate prevent the decrease in muscle free glutamine concentration and influence protein synthesis after hip replacement.
Metabolism. 1995, **44**, 1215-1222.
65. BOHLING, M.W. HENDERSON, R.A. SWAIM, S.F. et al.
Cutaneous wound healing in the cat : A macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog.
Vet Surg. 2004, **33**, 579-587.
66. BOLTON, L. JOHNSON, C. VAN RIJSWIJK, L.
Occlusive dressings : Therapeutic agents and effects on drug delivery.
Clin Dermatol. 1992, **9**, 573-583.
67. BOURGES-ABELLA, N.
La peau des mammifères.
Cours d'histologie spéciale. 2001, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
68. BOWLER, P.G. DUERDEN, B.I. ARMSTRONG, D.G.
Wound microbiology and associated approaches to wound management.
Clin Microbiol Rev. 2001, **14**, 244-269.
69. BRADLEY, M. CULLUM, N. SHELDON, T.
The debridement of chronic wounds : a systematic review.
Health Technology Assessment. 1999, **3** (17), 80p.
70. BRADLEY, S.F. RAMSEY, M.A. MORTON, T.M. et al.
Mupirocin resistance : Clinical and molecular epidemiology.
Infect Control Hosp Epidemiol. 1995, **16**, 354-358.
71. BRAUCHLE, M. FASSLER, R. WERNER, S.
Suppression of keratinocyte growth factor expression by glucocorticoids *in vitro* and during wound healing.
J Invest Dermatol. 1995, **105** (4), 579-584.

72. BRAUN, J.P.
Biochimie du collagène.
Biochimie des Protides, II. Protides et Acides Nucléiques. 2^{ème} édition. 174-184
Cours de Biochimie Vétérinaire, ENVV. 2001.
73. BRAUN, J.P.
Métabolisme spécial des acides aminés.
Biochimie des Protides, I. Acides Aminés et Peptides. 2^{ème} édition. 32-71
Cours de Biochimie Vétérinaire, ENVV. 2000.
74. BROADLEY, K.N. AQUINO, A.M. WOODWARD, S.C. et al.
Monospecific antibodies implicate basic fibroblast growth factor in normal wound repair.
Lab Invest. 1989, **61**, 571-575.
75. BROCKMAN, D.J. PARDO, A.D. CONZEMIUS, M.G. et al.
Omentum-enhanced reconstruction of chronic non-healing wounds in cats : techniques and clinical use.
Vet Surg. 1996, **25**, 99-104.
76. BRODELL, J.D. AXON, D. McCOLLISTER, E.
The Robert Jones bandage.
J Bone Joint Surg Br. 1986, **68**, 776-779.
77. BROWN, D.C. CONZEMIUS, M.G. SHOFER, F. SWANN, H.
Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats.
J Am Vet Med Assoc. 1997, **210**, 1302-1306.
78. BROWN, G.L. CURTSINGER, L. JURKIEWICZ, M.J. et al.
Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor.
Plast Reconstr Surg. 1991, **88** (2), 189-196.
79. BROWN, L.F. YEO, K.T. et al.
Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing.
J Exp Med. 1992, **176** (5), 1375-1379.
80. BUFFA, E.A. LUBBE, A.M. VERSTRAETE, F.J.M. et al.
The effects of wound lavage solutions on canine fibroblasts : An in vitro study.
Vet Surg. 1997, **26**, 460-466.
81. BUNTROCK, P. JENTZSCH, K.D. HEDER, G.
Stimulation of wound healing, using brain extract with fibroblast growth factor (FGF) activity : II. Histological and morphometric examination of cells and capillaries.
Exp Pathol. 1982, **21**, 62-67.
82. CADIERGUES, M.C.
Les états kérato-séborrhéiques chez le chien.
Cours de Dermatologie Vétérinaire, ENVV. 2002.
83. CADIERGUES, M.C.
Les pyodermites canines.
Cours de Dermatologie Vétérinaire, ENVV. 2002.

84. CAMPOS, D.
Utilisation des nouveaux pansements occlusifs dans le traitement des plaies.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1998-TOU 3, 4068.
85. CANAPP, S.O. FARESE, J.P. SCHULTZ, G.S. et al.
The effect of topical tripeptide-copper complex on healing of ischemic open wounds.
Vet Surg. 2003, **32**, 515-523.
86. CARVER, N. LEIGH, I.
Synthetic dressings.
Int Journ Dermatol. 1992, **31**, 10-18.
87. CERA, L.M. HEGGERS, J.P. ROBSON, M.C. et al.
The therapeutic efficacy of aloe vera cream (Dermaide Aloe) in thermal injuries : Two case reports.
J Am Anim Hosp Assoc. 1980, **16**, 768-772.
88. CHAMBERS, I. WOODROW, S. BROWN, A.P. et al.
Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds.
Br J Dermatol. 2003, **148** (1), 14-23.
89. CHEDID, M. HOYLE, J.R. CSAKY, K.G. et al.
Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts.
Endocrinology. 1996, **137**, 2232-2237.
90. CHEN, W.T. HASEGAWA, E. HASEGAWA, T. et al.
Development of cell surface linkage complexes in cultured fibroblasts.
J Cell Biol. 1985, **100**, 1103-1114.
91. CHEN, W.T. WANG, J. HASEGAWA, T. et al.
Regulation of fibronectin receptor distribution by transformation, exogenous fibronectin, and synthetic peptides.
J Cell Biol. 1986, **100**, 1649-1661.
92. CHEN, W.Y.J. ABATANGELO, G.
Functions of hyaluronan in wound repair.
Wound Rep Reg. 1999, **7**, 79-89.
93. CHITHRA, P. SAJITHLAL, G.B. CHANDRAKASAN, G.
Influence of *Aloe vera* on collagen turnover in healing of dermal wounds in rats.
Indian J Exp Biol. 1998, **36** (9), 896-901.
94. CHITHRA, P. SAJITHLAL, G.B. CHANDRAKASAN, G.
Influence of *Aloe vera* on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats.
J Ethnopharmacology. 1998, **59** (3), 179-186.
95. CHITHRA, P. SAJITHLAL, G.B. CHANDRAKASAN, G.
Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats.
J Ethnopharmacol. 1998, **59** (3), 195-201.

96. CHUNG, Y.L. WANG, A.J. YAO, L.F.
Antitumor histone deacetylase inhibitors suppress cutaneous radiation syndrome : Implications for increasing therapeutic gain in cancer radiotherapy.
Mol Cancer Ther. 2004, **3** (3), 317-325.
97. CHURCH, J.C.T.
Larval intervention in the chronic wound.
Eur Wound Management Assoc J. 2001, **1** (2), 10-13.
98. COHEN, M.A. EAGLSTEIN, W.H.
Recombinant human platelet-derived growth factor gel speeds healing of acute full-thickness punch biopsy wounds.
J Am Acad Dermatol. 2001, **45**, 857-862.
99. COOPER, R.A. MOLAN, P.C.
The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection.
J Wound Care. 1999, **8**, 161-164.
100. COOPER, R.A. MOLAN, P.C. HARDING, K.G.
Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds.
J Roy Soc Med. 1999, **92**, 283-285.
101. CORNELL, K. SALISBURY, K. JACOVljeVIC, S. BAUER, M. PETRYK, D.
Reverse saphaneous conduit flap in cats : an anatomic study.
Vet Surg. 1995, **24**, 202-206.
102. CORRAL, C.J. SIDDIQUI, A. et al.
Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblast growth factor during ischemic wound healing.
Arch Surg. 1999, **134** (2), 200-2005.
103. CORTOPASSI-LAURINO, M. GELLI, D.S.
Analyse pollinique, propriétés physico-chimiques et action antibactérienne des miels d'abeille africanisées *A. mellifera* et de Méliponinés du Brésil.
Apidologie. 1991, **22**, 61-73.
104. COSTERTON, J.W. STEWART, P.S. GREENBERG, E.P.
Bacterial biofilm : A common cause of persistent infections.
Science. 1999, **284**, 1318-1322.
105. COWELL, A.K. PENWICK, R.C.
Dog bite wounds : a study of 93 cases.
Compend Cont Educ. 1989, **11**, 313-319.
106. CRANE, S.W.
Nutritional aspects of wound healing.
Sem Vet Med. 1989, **4**, 263-267.
107. DACOSTA, M.L. REGAN, M.C. AL SADER, M. et al.
Diphenylhydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds.
Surgery. 1998, **123** (3), 287-293.

108. DALY, J.M. LIEBERMAN, M.D. GOLDFINE, J. et al.
Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome.
Surgery. 1992, **112**(1), 56-67.
109. DAVID, P.
Contribution à l'étude des effets du rayonnement laser de basse énergie sur les tissus vivants et applications thérapeutiques. Exemples d'utilisation en clientèle canine.
Th. : Med. Vet. : Lyon : 1987-LYON, 102, 91p.
110. DAVIDSON, E.B.
Managing bite wounds in dogs and cats. Part I.
Comp Cont Ed Pract Vet. 1998, **20**, 811-820.
111. DAVIDSON, E.B.
Managing bite wounds in dogs and cats. Part II.
Comp Cont Ed Pract Vet. 1998, **20**, 974-984.
112. DAVIDSON, E.B. GREGORY, C.R. KASS, P.H.
Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats.
Vet Surg. 1997, **26**, 265-269.
113. DECAZES-DE-GLUCKSBIERG, J.M. BERNARD, P. LEBRUN-VIGNES.B. et al.
Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires.
Ann Dermatol Venereol. 2004, **131**, 1018-1021.
114. DE CONINCK, A. DRAYE, J.P. VAN STRUBARQ, A. et al.
Healing of full-thickness wounds in pigs : effects of occlusive and non-occlusive dressings associated with a gel vehicle.
J Dermatol Sci. 1996, **13** (3), 202-211.
115. DEGNER, D.A. BAUER, M.S. COZENS, M.
Reverse saphaneous conduit flap : a case report in a cat.
Vet Comp Orthop Traum. 1993, **6**, 175-177.
116. DEGNER, D.A. BAUER, M.S. STEYN, P.F. TOOMBS, W.K. ORTON, E.C.
The cranial rectus abdominus muscle pedicle flap in the dog.
Vet Comp Orthop Traum. 1994, **7**, 21-24.
117. DELVERDIER, M.
Aspects morphologiques et chronologiques de la réaction inflammatoire.
Cours d'anatomie pathologie générale. ENVT, 2002.
118. DELVERDIER, M.
Cancérologie spéciale : les tumeurs cutanées.
Cours d'anatomie pathologie générale vétérinaire. ENVT, 2003.
119. DELVERDIER, M.
La dynamique de la réaction inflammatoire.
Cours d'anatomie pathologie générale. ENVT, 2002.

120. DELVERDIER, M. BRET, L. RAYMOND, I. MAGNOL, J.P.
La réaction inflammatoire : II. Dynamique et signification biologique.
Prat Méd Chir Anim Comp. 1993, **28**, 589-603.
121. DENEUCHE, A. FAYOLLE, P.
Pansement des plaies cutanées en phase de réparation.
Le Point Vétérinaire. 2002, **33** (222), 12-13.
122. DEODHAR, A.K. RANA, R.E.
Surgical physiology of wound healing : a review.
J Postgrad Med. 1997, **43**, 52-56.
123. DERNELL, W. HARARI, J.
Surgical devices and wound healing.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice.*
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 349-376.
124. DEUEL, T.F. SENIOR, R.M. HUANG, J.S. GRIFFIN, G.L.
Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor.
J Clin Invest. 1982, **69**, 1046-1049.
125. DI GIOVINE, S.F. DUFF, G.W.
Interleukin 1 : the first interleukin.
Immunol Today. 1990, **11**, 13-20.
126. DILLIE, L. DILLIE, K.
Cicatrisation des plaies cutanées d'ovariectomie de chatte. Comparaison entre une colle chirurgicale et un fil de suture.
Le Point Vétérinaire. 2005, **255**, 10-11.
127. DIRE, D.J. WELSH, A.P.
A comparison of wound irrigation solutions used in the emergency department.
Ann Emerg Med. 1990, **19**, 704-708.
128. DODDS, W.J.
Physiology of hemostasis.
In Slatter DH (ed) : *Textbook of Small Animal Surgery, vol 1.*
Philadelphia, WB Saunders, 1985, 71-74.
129. DOSTAL, G.H. GAMELLI, R.L.
The differential effect of corticosteroids on wound disruption strength in mice.
Arch Surg. 1990, **125**, 636-640.
130. DOW, G. BROWNE, A. SIBBALD, R.G.
Infection in chronic wounds : Controversies in diagnosis and treatment.
Ostomy Wound Management. 1999, **45**, 23-40.
131. DOW, S.W. JONES, R.L. ADNEY, W.S.
Anaerobic bacterial infections and response to treatment in dogs and cats. Review of 36 cases (1983-1985).
J Am Vet Med Assoc. 1986, **189**, 930-934.

132. DOW, S.W. JONES, R.L.
Anaerobic infections.
Comp Cont Educ Pract Vet. 1987, **9**, 711-720.
133. DOWNY, D. LARRABEE, W.F. VOGLI, V. et al.
Acceleration of wound healing using Glycyl-L-Histidyl-L-Lysine-Cu (II).
Surg Forum. 1985, **23**, 573-575.
134. DROSOU, A. FALABELLA, A. KIRSNER, R.S.
Antiseptics on wounds : an area of controversy.
Wounds. 2003, **15** (5), 149-166.
135. DRUCKER, M. CARDENAS, E. ARIZTI, P. et al.
Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing.
Word J Surg. 1998, **22** (4), 394-397.
136. DUCOS-DE-LAHITTE, J.
Les envenimations.
Cours de Zoologie, ENVT, 2000.
137. DUPRE, G.
Lambeaux cutanés.
Encyclopédie Vétérinaire, Paris, Chirurgie générale 0900. 2002, 22p.
138. DURMUS, M. KARAASLAN, E. OZTURK, E. et al.
The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats.
Anesth Analg. 2003, **97** (5), 1377-1380.
139. DYSON, M. YOUNG, S. PERDLE, C.C.
Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair.
J Invest Dermatol. 1988, **91**, 434-439.
140. EAGLSTEIN, W.H. FALANGA, V.
Chronic wounds.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1997, **77**, 688-700.
141. EAGLSTEIN, W.H. MERTZ, P.M. ALVAREZ, O.M.
Effects of topically applied agents on healing wounds.
Clin Dermatol. 1984, **2**, 112-115.
142. EAGLSTEIN, W.H. DAVIS, S.C. MEHLE, A.L.
Optimal use of an occlusive dressing to enhance healing : effect of delayed application and early removal on wound healing.
Arch Dermatol. 1988, **124**, 392-395.
143. EDWARDS, D.F.
Actinomycosis and nocardiosis.
In Greene, C.E. (ed.) : *Infectious Diseases of the Dog and Cat*.
Philadelphia : Saunders, 1998, 303-313.
144. EFEM, S.E.
Clinical observations on the wound healing properties of honey.
Br J Surg. 1988, **75**, 679-681.

145. EFEM, S.E. UDOH, K.T. IWARA, C.I.
The antibacterial spectrum of honey and its clinical significance.
Infect. 1992, **20**, 227-229.
146. EFRON, J.E. FRANKEL, H.L. LAZAROU, S.A. et al.
Wound healing and T-lymphocytes.
J Surg Res. 1990, **48**, 460-463.
147. ELGJO, K. REICHELT, K.L. HENNINGS, H. et al.
Purified epidermal pentapeptide inhibits proliferation and enhances terminal differentiation in cultured mouse epidermal cells.
J Invest Dermatol. 1986, **87**, 555-558.
148. EROGLU, E. EROGLU, F. AGALAR, F. et al.
The effect of lidocaine/prilocaine cream on an experimental wound healing model.
Eur J Emerg Med. 2001, **8** (3), 199-201.
149. EUZEBY, J.P. (Page consultée le 03/01/2005). Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.bacdico.net>.
150. FACKLER, M.L.
Physics of missile injuries.
In Mc Swain, N.E, Kerstein, M.D. (Eds) : *Evaluation and management of trauma*.
Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1987.
151. FAHEY, T.J. SADATY, A. JONES, W.G. et al.
Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing.
J Surg Res. 1991, **50**, 308-318.
152. FAHIE, M.A, SMITH, M.M.
Axial pattern flap based on the cutaneous branch of the superficial temporal artery in cats : An experimental study.
Vet Surg. 1997, **26**, 86-89.
153. FAHIE, M.A, SMITH, M.M.
Axial pattern flap based on the cutaneous branch of the superficial temporal artery in dogs : An experimental study and case report.
Vet Surg. 1999, **28**, 141-147.
154. FAHIE, M.A. SMITH, M.M. BALLARD et al.
Regional peripheral vascular supply based on the superficial temporal artery in dogs and cats.
Anatomia-Histologia-Embryologia. 1998, **27**, 3, 205-208.
155. FALABELLA, A.F. CARSON, P. EAGLSTEIN, W.H. et al.
The safety of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity.
J Am Acad Dermatol. 1998, **39**, 737-740.
156. FALAGA, V.
Wound bed preparation and the role of enzymes : A case for multiple actions therapeutic agents.
Wounds. 2002, **14** (2), 47-57.

157. FAYOLLE, P.
Les plaies de morsure.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 87-90.
158. FAYOLLE, P.
Plaies par brûlures : particularités physiopathologiques et thérapeutiques.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 79-86.
159. FOCHEUX, C.
Intérêt de l'utilisation de l'alginate de calcium dans la cicatrisation des plaies.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1991-TOU 3, 83p.
160. FOWLER, D.
Principles of wound healing.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice*.
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 1-31.
161. FOWLER, D.
Reconstructive microsurgery.
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), 1999 : 105-122.
162. FOWLER, D.
Tension relieving techniques and local skin 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), 1999 : 57-68.
163. FOWLER, J.D. DEGNER, D.A. WALSHAW, R. et al.
Microvascular free tissue transfer : results in 57 consecutive cases.
Vet Surg. 1998, **27**, 406-412.
164. FOX, G.M.
The role of growth factors in tissue repair : III. Fibroblast growth factor.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 265-271.
165. FREEMAN, L.J. HEGREBERG, G.A. ROBINETTE, J.D. et al.
Biomechanical properties of skin in Ehlers-Danlos syndrome.
Vet Surg. 1989, **18** (2), 97-102.
166. FREEMAN, L.J. HEGREBERG, G.A. ROBINETTE, J.D.
Cutaneous wound healing in Ehlers-Danlos syndrome.
Vet Surg. 1989, **18**(2), 88-96.
167. GABBIANI, G. CHAPPONIER, C. HUTTNER, I.
Cytoplasmic filament and gap functions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing.
J Cell Biol. 1978, **76**, 561-568.

168. GABEL, E.A. JIMENEZ, G.P. EAGLSTEIN, W.H. et al.
Performance comparison of nylon and an absorbable suture material (Polyglactin 910) in the closure of punch biopsy sites.
Dermatol Surg. 2000, **26** (8), 750-753.
169. GARTENER, M.H. BENSON, J.D. CALDWELL, M.D.
Insulin-like growth factor 1 and 2 expression in the healing wounds.
J Surg Res. 1992, **52**, 389-384.
170. GFELLER, R.W. CROWE, D.T.
The emergency care of traumatic wounds : current recommendations.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1994, **24** (6), 1249-1274.
171. GILSON, S.D. STONE, E.A.
Surgically induced tumor seeding in eight dogs and two cats.
J Am Vet Med Assoc. 1990, **196**, 1811-1815.
172. GOLAN, J. MITELMAN, S et al.
Vitamine A and corticosteroid interaction in wound healing in rats.
Isr J Med Sci. 1980, **16**, 572-575.
173. GOMEZ, D.E. ALONSO, D.F. YOSHIJI, H. et al.
Tissue inhibitors of metalloproteinases : structure, regulation and biological functions.
Eur J Cell Biol. 1997, **74**, 111-122.
174. GORMAN, S.P.
Microbial adherence and biofilm production.
Soc Appl Bacteriol Tech Ser. 1991, **27**, 271-295.
175. GREEN, A.E.
Wound healing properties of honey.
Br J Surg. 1988, **75** (12), 1278-1279 .
176. GREENE, C.E.
Mycobacterial Infections.
In : Greene, C.E. (ed.) : *Infectious Diseases of the Dog and Cat.*
Philadelphia : Saunders, 1998, 313-325.
177. GREENE, J.A. KNECHT, C.D.
Electrosurgery : A review.
Vet Surg. 1980, **9**, 27-33.
178. GREENHALGH, D.G. GAMELLI, R.L.
Do nutritional alterations contribute to Adriamycin-induced impaired wound healing?
J Surg Res. 1988, **45**, 261-265.
179. GREGORY. C.R.
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, 1999 : 13-23.

180. GREGORY, C.R. GOURLEY, I.M. KOBLIK, P.D. et al.
Experimental definition of *latissimus dorsi*, *gracilis*, and *rectus abdominus* musculocutaneous flaps in the dog.
Am J Vet Res. 1988, **49**(6), 978-884.
181. GREGORY, S.R. PICCOLO, N. PICCOLO, M.T. et al.
Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine : a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns.
J Altern Complement Med. 2002, **8** (1), 77-83.
182. GRIFFIN, G.M. HOLT, D.E.
Dog-bite wounds : Bacteriology and treatment outcome in 37 cases.
J Am Anim Hosp Assoc. 2001, **37**, 453-460.
183. GROSS, J.L. MOSCATELLY, D. RIFKIN, D.B.
Increased capillary endothelial cell protease activity In response to angiogenic stimuli *in vitro*.
Proc Natl Acad Sci USA. 1983, **80**, 2623-2627.
184. GROVES, A.R. LAWRENCE, J.C.
Alginate dressings as a donor site haemostat.
Ann Roy Coll Surg Eng. 1986, **68**, 27-28.
185. GUARDABASSI, L. SCHWARZ, S. LLOYD, D.H.
Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria.
J Antimicrob Chemother. 2004, **54** (2), 321-332.
186. GUPTA, S.K. SINGH, H. VARSHNEY, A.C. et al.
Therapeutic efficacy of honey in infected wounds in buffaloes.
Indian J Anim Sci. 1992, **62** (6), 521-523.
187. HAKIM, F.S. SHETTY, S. SIDWAY, A. et al.
Increased specific binding of insulin-like growth factor 1 in healing cutaneous wounds.
Wound Repair Regen. 1993, **3**, 492-499.
188. HAKVOORT, T. et al.
Transforming growth factor- β 1, - β 2, - β 3, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression in keratinocytes of burn scars.
Eur Cytokine Netw, 2000, **11** (2), 233-239.
189. HAMPEL, H.L. JOHNSON, R.G.
Principles of surgical drains and drainage.
J Am Anim Hosp Assoc. 1985, **21**, 21-28.
190. HAMPEL, N.
Surgical drains.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice.*
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 319-347.
191. HEBDA, P.A. FLYNN, K.J. DOHAR, J.E.
Evaluation of the efficacy of enzymatic debriding agents for removal of necrotic tissue and promotion of healing in porcine skin wounds.
Wounds. 1998, **10** (3), 83-96.

192. HEBDA, P.A. LO, C.Y.
The effects of active ingredients of standard debriding agents – papain and collagenase – on digestion of native and denatured collagenous substrates, fibrin and elastin.
Wounds. 2001, **13** (5), 190-194.
193. HEEL, R.C. MORTON, P. BROGDEN, R.N. et al.
Dextranomer : A review of its general properties and therapeutic efficacy.
Drugs. 1979, **18**, 89-102.
194. HEGGERS, J.P. ELZAIM, H. GARFIELD, R. et al.
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. 1997, **3** (2), 149-153.
195. HELFMAN, T. OVINGTON, L. FALANGA, V.
Occlusive dressings and wound healing.
Clin Dermatol. 1994, **12**, 121-127.
196. HERMAN, I.
Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation *in vitro* : insights into the cellular responses to injury and wound healing.
Wounds. 1996, **8**, 33-41.
197. HOBSON, D. WHITE, E. ANDERSON, L. LIRA, L.
Development and use of a quantitative method to evaluate the action of enzymatic wound debriding agents *in vitro*.
Wounds. 1998, **10** (4), 105-110.
198. HOLBROOK, K.A.
Structure and development of the skin.
In N.A. Soter, H.P. Baden : *Pathophysiology of dermatologic diseases*.
2nd ed., New York, McGraw-Hill, 1991, 3-45.
199. HORWITZ, L.R. BURKE, T.J. CARNEGIIE, D.
Augmentation of wound healing using monochromatic infrared energy.
Adv Wound Care. 1999, **12**, 35-40.
200. HOSGOOD, G.
Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta.
Vet Surg. 1993, **22** (6), 490-495.
201. HOWDIESHELL, T.R. et al.
Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wounds granulation tissue formation.
J Surg Res. 2001, **96**, 173-182.
202. HOWDIESHELL, T.R. RIEGNER, C. et al.
Normoxic wound fluid contains high levels of vascular endothelial growth factor.
Ann Surg. 1998, **228** (5), 707-715.
203. HOWE, L.M. BOOTHE, H.W.
Nitric oxide : A review for veterinary surgeons.
Vet Surg. 2001, **30**, 44-57.

204. HUNT, T.K. HALLIDAY, B.
Inflammation in wounds ; from "laudable pus" to primary repair and beyond.
In : Hunt, T.K. (ed.), *Wound Healing and Wound Infection : Theory and Surgical Practice*.
New York, Appleton-Century-Crofts, 1980, 281-295.
205. HUTCHINSON, J.J. LAWRENCE, J.C.
Wound infection under occlusive dressings.
J Hosp Infect. 1991, **17**, 83-94.
206. IGNOTZ, R.A. MASSAGUE, J.
Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix.
J Biol Chem. 1986, **261**, 4337-4345.
207. IGNOTZ, R. MASSAGUE, J.
Cell adhesion protein receptors as target for transforming growth-factor beta action.
Cell. 1987, **51**, 189-197.
208. IHRKE, P.J. PAPICH, M.G. DEMANUELLE, T.C.
The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology.
Vet Dermatol. 1999, **10** (3), 193-196.
209. IKEDA, T. TAYEFEH, F. SESSLER, D.I. et al.
Local radiant heating increases subcutaneous oxygen tension.
Am J Surg. 1998, **175** (1), 33-37.
210. ISHIHARA, M. NAKANISHI, K. ONO, K. et al.
Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process.
Biomaterials. 2002, **23** (3), 833-840.
211. JACKSON, A.H. DEGNER, D.A. JACKSON, I.T. et al.
Deep circonflex iliac cutaneous free flap in cats.
Vet Surg. 2003, **32**, 341-349.
212. JACKSON, N.C. CARROLL, P.V. RUSSEL-JONES, D.L. et al.
Effects of glutamine supplementation, GH (Growth hormone), and IGF-1 on glutamine metabolism in critically ill patients.
Am J Physiol Endocrinol Metabol. 2000, **278**, 226-233.
213. JEFFREY, A.E. ECHAZARRETA, C.M.
Medical uses of honey.
Rev Biomed. 1996, **7**, 43-49.
214. JELLISH, W.S. GAMELLI, R.L. FURRY, P.A. et al.
Effect of topical local anesthetic application to skin harvest sites for pain management in burn patients undergoing skin-grafting procedures.
Ann Surg. 1999, **229** (1), 115-120.
215. JIMENEZ, S.A. FREUNDLICH, B. ROSENBLOOD, J.
Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons.
J Clin Invest. 1984, **74**, 1112-1116.

216. JIMENEZ, P.A. RAMPY, M.A.
Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds.
J Surg Res. 1999, **81** (2), 238-242.
217. JOHNSTON, D.E.
Cicatrisation des plaies cutanées.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 21-34.
218. JOHNSTON, D.E.
Les prothèses d'expansion cutanée.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 179-182.
219. JOHNSTON, D.E.
Traitement des traumatismes tissulaires
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 63-75.
220. JOHNSTON, S.A. WALSHAW, R.A.
Extended use of the caudal superficial epigastric arterial pedicle graft in dog.
Vet Compar Orthop Traumatol. 1990, **1**, 27-30.
221. JORGENSEN, P.H.
The influence of biosynthetic growth hormone on biochemical properties and collagen formation granulation tissue.
Horm Metabol Res. 1988, **20** (8), 490-493.
222. JUNG, W. WINTER, H.
Consideration for the use of Clostridial collagenase in clinical practice.
Clin Drug Invest. 1998, **15** (3), 245-252.
223. KALEBIC, T. GARBISA, S. GLASER, B. LIOTTA, L.
Basement membrane collagen : Degradation by migrating endothelial cells.
J Cell Biol. 1983, **221**, 281-283.
224. KANA, J.S. HUTSCHENREITER, G. HAINA, D. et al.
Effect of low-power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats.
Arch Surg. 1981, **116** (3), 293-296.
225. KANZLER, M.H. GORSULOWSKY, D.C. SWANSON, N.A.
Basic mechanisms in the healing cutaneous wound.
J Dermatol Surg Oncol. 1986, **12** (11), 1156-1164.
226. KAPLAN, G.Z.
Acceleration of wound healing by a live yeast cell derivative.
Arch Surg. 1984, **119**, 1005-1008.
227. KARAYIL, S. DESHPANDE, S.D. KOPPIKAR, G.V.
Effect of honey on multidrug resistant organisms and its synergistic action with three common antibiotics.
J Postgrad Med. 1998, **44**, 93-96.
228. KASHYAP, A. BEEZHOLD, D. WISEMAN, J. et al.
Effect of povidone iodine dermatologic ointment on wound healing.
Am Surg. 1995, **61** (6), 486-491.

229. KAWAI, K. SUZUKI, S. TABATA, Y. et al.
Accelerated tissue regeneration through incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into artificial dermis.
Biomaterials. 2000, **21**, 489-499.
230. KAZURA, J.W.
Platelet-neutrophil interaction : modulation of the inflammatory response.
J Lab Clin Med. 1989, **114**, 469-470.
231. KEHRL, J.H. WAKEFIELD, L.M. ROBERTS, A.B. et al.
Production of transforming growth factor- β by human T-lymphocytes and its potential role in the regulation of T-cell growth.
J Exp Med. 1986, **163**, 1037-1050.
232. KELLER, W.G. ARON, D.N. RAKICH, P.M. et al.
Rapid tissue expansion for the development of rotational skin flaps in the distal portion of the hindlimb of dog : an experimental study.
Vet Surg. 1994, **23**, 31-39.
233. KERWIN, S.C. HOSGOOD, G. STRAIN, G.M. et al.
The effect of hyperbaric oxygen treatment on a compromised axial pattern flap in the cat.
Vet Surg. 1993, **22** (1), 31-36.
234. KIRK, S.J. HURSON, M. REGAN, M.C. et al.
Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings.
Surgery. 1993, **114** (2), 155-160.
235. KJOLSETH, D. FRANK, J.M. BARKER, J.H. et al.
Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization.
J Am College Surgeons. 1994, **179**, 305-312.
236. KLASSEN, H.J.
A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds.
Burns. 2000, **26** (3), 207-222.
237. KLOTH, L.C. MC CULLOCH, J.M.
Promotion of wound healing with electrical stimulation.
Adv Wound Care. 1996, **9** (5), 42-45.
238. KNIGHTON, D.R. DOUCETTE, M. FIEGEL, V.D. et al.
The use of platelet-derived wound healing formula in human clinical trials.
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, 1988, 319-329.
239. KNIGHTON, D.R. HUNT, T.K. SCHEUENSTUHL, H. et al.
Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages.
Science. 1983, **221**, 1283-1285.
240. KOCH, A.E. HALLORAN, M.M. HASKELL, C.J. et al.
Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and Vascular cell adhesion molecule-1.
Nature. 1995, **376**, 517-519.

241. KOJIMA, K. OKAMOTO, Y. KOJIMA, K. et al.
Effects of chitin and chitosan on collagen synthesis in wound healing.
J Vet Med Sci. 2004, **66** (12), 1595-1598.
242. KOLATA, R.J.
Trauma : Epidemiology and mechanisms.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery.*
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 101-105.
243. KOLATA, R.J.
Trauma in dogs and cats : An overview.
Vet Clin North Am. 1980, **10**, 515-522.
244. KOLATA, R.J. JOHNSTON, D.E.
Motor vehicle accidents in urban dogs : A study of 600 cases.
J Am Vet Med Assoc. 1975, **167**, 938-941.
245. KOLATA, R.J. KRAUT, N.H. JOHNSTON, D.E.
Patterns of trauma in urban dogs and cats. A study of 1000 cases.
J Am Vet Med Assoc. 1974, **164**, 499-502.
246. KOLJALG, S. NAABER, P. MIKELSAAR, M.
Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility.
J Hosp Infect. 2002, **51**, 106-113.
247. KORPAN, N.N. RESCH, K.L. KOKOSCHINEGG, P.
Continuous microwave enhances the healing process of septic and aseptic wounds in rabbits.
J Surg Res. 1994, **57** (6), 667-671.
248. KOSSI, J. PELTONEN, J. EKFORSS, T. et al.
Effects of hexose sugars : glucose, fructose, galactose and mannose on wound healing in rat.
Eur Surg Res. 1999, **31** (1), 74-82.
249. KOSSI, J. VAHA-KREULA, M. PELTONEN, J. et al.
Hexose sugars differentially alter collagen gene expression and synthesis in fibroblasts derived from granulation tissue, hypertrophic scar and keloid.
Arch Dermatol Res. 2004, **295** (12), 521-526.
250. KOSTOLISH, M. PAVLETIC, M.M.
Axial pattern flap based on the genicular branch of the saphenous artery in the dog.
Vet Surg. 1987, **16** (3), 217-222.
251. KRAMER, S.A.
Effect of povidone-iodine on wound healing : A review.
J Vasc Nurs. 1999, **17** (1), 17-23.
252. KRATZ, G. BACK, M. ARNANDER, C.
Immobilised heparin accelerates the healing of human wounds *in vivo*.
Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1998, **32** (4), 381-385.
253. KUMAR, S. LEAPER, D.J. WONG, P.F.
Perspectives in medical science. What is new in wound healing?
Turk J Med Sci. 2004, **34**, 147-160.

254. KUMAR, A. SHARMA, V.K. SINGH, H.P. et al.
Efficacy of some indigenous drugs in tissue repair in buffaloes.
Indian Vet J. 1993, **70** (1), 42-44.
255. KWEON, D.K. SONG, S.B. PARK, Y.Y.
Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator.
Biomaterials. 2003, **24**, 1595-1601.
256. LAIHO, M. SAKSELLA, O. KESKI-OJA, J.
Transforming growth factor beta alters plasminogen activator activity in human skin fibroblast.
Exp Cell Res. 1986, **164**, 399-407.
257. LAING, E.J.
The effect of antineoplastic agents on wound healing : Guidelines for the combined use of surgery and chemotherapy.
Compend Contin Educ Pract Vet. 1989, **11**, 136-143.
258. LAING, E.J.
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., 1993, 125-141.
259. LAMBRECHTS, N.E. HURTER, K. PICARD, J.A. et al.
A prospective comparison between stabilized glutaraldehyde and chlorhexidine gluconate for preoperative skin antisepsis in dogs.
Vet Surg. 2004, **33**, 636-643.
260. LAMME, E.N. GUSTAFSSON, T.O. MIDDELKOOP, E.
Cadexomer iodine shows stimulation of epidermal regeneration in experimental full thickness wounds.
Arch Dermatol Res. 1998, **290**, 18-24.
261. LAMMERS, R.L. FOURRE, M. CALAHAN, M.L. et al.
Effect of povidone iodine and saline soaking on bacterial counts in acute, traumatic, contaminated wounds.
Ann Emerg Med. 1990, **19** (6), 709-714.
262. LANTHIER, T. MILLER, C. MC DONELL, W.N. et al.
Use of laser Doppler flowmetry to determine blood flow in and viability of island axial pattern skin flaps in rabbits.
Am J Vet Res. 1990, **51** (12), 1914-1921.
263. LASCELLES, B.D.X. et al.
Use of omental pedicle grafts in the management of non-healing axillary wounds in 10 cats.
J Small Anim Pract. 1998, **39**, 475-480.
264. LAWENCE, W.T. SPORN, M.B. GORXCHBOTH, C. et al.
The reversal of an Adriamycin-induced healing impairment with chemoattractants and growth factors.
Ann Surg. 1986, **203**, 142-147.

265. LAYTON, C.E.
Nutritional support of the surgical patient.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice*.
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 89-124.
266. LE BRONEC, M.
Influence du pansement UrgotulND dans la cicatrisation des plaies par seconde intention chez le chien et le chat : étude clinique.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 2005-TOU 3, 4055, 128p.
267. LEE, A.H. et al.
Surgical drainage.
Comp Cont Educ Pract Vet. 1986, **8**, 94-103.
268. LEE, A.H. SWAIM, S.F. McGUIRE, J.A. HUGHES, K.S.
Effects of non adherent dressing materials on the healing of open wounds in dogs.
J Am Vet Med Assoc. 1987, **190** (4), 416, 422.
269. LEE, A.H. SWAIM, S.F. McGUIRE, J.A. HUGHES, K.S.
Effects of chlorhexidine diacetate, povidone-iodine and polyhydroxydine on wound healing in dogs.
J Am Anim Hosp Assoc. 1988, **24**, 77-84.
270. LEE, A.H. SWAIM, S.F. YANG, S.T. et al.
The effects of petrolatum, polyethylene glycol, nitrofurazone, and a hydroactive dressing on open wound healing.
J Am Anim Hosp. 1986, **22**, 443-451.
271. LEE, A.H. SWAIM, S.F. YANG, S.T. WILKEN, L.O.
Effects of gentamicin solution and cream on the healing of open wounds.
Am J Vet Res. 1984, **45**, 1487-1492.
272. LEE, B. VOUTHOUNIS, C. STOJADINOVIC, O. et al.
From an enhanceosome to a repressosome : molecular antagonism between glucocorticoids and EGF (Epidermal Growth Factor) leads to inhibition of wound healing.
J Mol Biol. 2005, 345, 1083-1097.
273. LEIBOVICH, S.J. ROSS, R.
A macrophage dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts *in vitro*.
Am J Pathol. 1976, **84** (3), 501-514.
274. LEIBOVICH, S.J. ROSS, R.
The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum.
Am J Pathol. 1975, **78** (1), 71-100.
275. LEIBOVICH, S.J. WISEMAN, D.M.
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, 1988, 131-145.

276. LEMARIE, R.J. HOSGOOD, G. READ, R.A. et al.
Distal abdominal and thoracic pedicle skin flaps for treatment of distal limb skin defects.
J Small Anim Pract. 1995, **36**, 255-261.
277. LERCH, K. LINDE, H-J. LEHN, N.
Bacteria ingestion by blowfly larvae : an *in vitro* study.
Dermatology. 2003, **207**, 362-366.
278. LE ROITH, D.
Insulin-like growth factors.
New Engl J Med. 1997, **336**, 633-640.
279. LE ROITH, D. CLEMMONS, D. NISSLEY, P. et al.
Insulin-like growth factor 1 in health and disease.
Ann Intern Med. 1992, **116**, 854-862.
280. LINEAWEAVER, W. HOWARD, R. SOUCY, D. et al.
Topical antimicrobial toxicity.
Arch Surg. 1985, **120**, 267-270.
281. LIPTAK, J.M.
An overview of the topical management of wounds.
Aust Vet J. 1997, **75** (6), 408-413.
282. LOZIER, S.M.
Topical wound therapy.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice.*
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 63-88.
283. LOZIER, S. POPE, E. BERG, J.
Effects of four preparation of 0,05% Chlorhexidine diacetate on wound healing in dogs.
Vet Surg. 1992, **21** (2), 107-112.
284. LUCROY, M.D. EDWARDS, B.F. MADEWELL, B.R.
Low-intensity laser light-induced closure of a chronic wound in a dog.
Vet Surg. 1999, **28**, 292-295.
285. LUO, J. MURPHY, L.J.
Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces IGF-1 mRNA abundance in the intact rat.
Endocrinology. 1989, **125**, 165-171.
286. LURTON, Y. BASLE, B. LEBERT, C. GUESNIER, L.R.
Etude comparative des caractéristiques physiques de sept pansements hydrocolloïdaux.
J Pharm Clin. 1992, **11**, 278-284.
287. LYNCH, S.E. COLVIN, R.E. ANTONIADES, H.N.
Growth factors in wound healing.
J Clin Invest. 1989, **84**, 640-646.

288. LYNCH, S.E. NIXON, J.C. COLVIN, R.B. et al.
Role of platelet-derived growth factor in wound healing : synergetic effects with other growth factors.
Proct Natl Acad Sci USA. 1987, **84**, 7696-7700.
289. MADISON, J.B. DONAWICK, W.J. JOHNSTON, D.E. et al.
The use of skin expansion to repair cosmetic defects in animals.
Vet Surg. 1989, **18** (1), 15-21.
290. MADRI, J.A. PRATT, B.M.
Endothelial, cell-matrix interactions : *In vitro* models of angiogenesis.
J Histochem Cytochem. 1986, **34**, 85-91.
291. MADRI, J.A. WILLIAMS, S.K.
Capillary endothelial cell cultures : Phenotypic modulation by matrix components.
J Cell Biol. 1983, **97**, 153-165.
292. MAISH, G.O. SHUMATE, M.L. EHRLICH, H.P. et al.
Tumor necrosis factor binding protein improves incisional wound healing in sepsis.
J Surg Res. 1998, **78**, 108-117.
293. MANTOVANI, A. DEJANA, E.
Cytokines as communication signals between leucocytes and endothelial cells.
Immunol Today. 1989, **10**, 370-375.
294. MAQUART, F.X. BELLON, G. CHAQOUR, B. et al.
In vivo stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ in rat experimental wounds.
J Clin Invest. 1993, **92**, 2368-2376.
295. MARTIN, S.J. CORRADO, O.J. KAY, E.A.
Enzymatic debridement for necrotic wounds.
J Wound Care. 1996, **5** (7), 310-311.
296. MASON, L.K.
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., 1993, 33-62.
297. MATHEWS, L.S. NORSTEDT, G. PALMITER, R.D.
Regulation of insulin-like growth factor 1 gene expression by growth hormone.
Proc Natl Acad Sci USA. 1986, **83**, 9343-9347.
298. MC CARTHY, J.B. SAS, D.F. FURCHT, L.T.
Mechanisms of parenchymal cell migration into wounds.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, Plenum Press, 1988, 281-319.
299. MC CURRAY, J.F.
Wound healing with diabetes mellitus.
Surg Clin North Am. 1984, **4**, 769-777.

300. MC DONALD, J.A.
Fibronectin : A primitive matrix.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 405-435.
301. MC DONALD, W.S. NICHTER, L.S.
Debridement of bacterial and particule-contaminated wounds.
Ann Plast Surg. 1994, **33** (2), 142-147.
302. MC DONNELL, G. RUSSELL, A.D.
Antiseptics and disinfectants : activity, action, and resistance.
Clin Microbiol Rev. 1999, **12** (1), 147-179.
303. MC GLENNON, N.J.
The role of bandaging in the management of open wounds.
Vet Rec. 1998, **122**, 630-633.
304. MC GRATH, M.H. HUNDHAL, S.A.
The spatial and temporal quantification of myofibroblasts.
Plast Reconstr Surg. 1982, **69**, 975-976.
305. MC KIERNAN, B.C. et al.
Thoracic bite wounds and associated internal injury in 11 dogs and 1 cat.
J Am Vet Med Assoc. 1984, **184**, 959-964.
306. MC LEOD, D.A. THRALL, D.E.
The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer : A review.
Vet Surg. 1989, **18**, 1-6.
307. MEKKES, J.R. LE POOLE, I.C. DAS, P.K. et al.
Efficient debridement of necrotic wounds using proteolytic enzymes derived from Antarctic krill :
a double-blind, placebo-controlled study in a standardized animal wound model.
Wound Repair Regen. 1998, **6** (1), 50-57.
308. MEKKES, J.R. LE POOLE, I.C. DAS, P.K. et al.
In vitro tissue-digesting properties of Krill enzymes compared with fibrinolysin/DNAse, papain,
and placebo.
Int J Biochem Cell Biol. 1997, **29** (4), 703-706.
309. MEKKES, J.R. ZEEGELAAR, J.E. WESTERHOF, W.
Quantitative and objective evaluation of wound debriding properties of collagenase and
fibrinolysin/desoxyribonuclease in a necrotic ulcer animal model.
Arch Dermatol Res. 1998, **290** (3), 152-157.
310. MERTZ, P.M. DAVIS, S. BREWER, L. et al.
Can antimicrobials be effective without impairing wound healing? The evaluation of a
cadexomer iodine ointment.
Wounds. 1994, **6** (6), 184-193.
311. MERTZ, P.M. OLIVEIRA-GANDIA, M.F. DAVIS, S.C.
The evaluation of a cadexomer iodine wound dressing on methicillin resistant *Staphylococcus
aureus* (MRSA) in acute wounds.
Dermatol Surg. 1999, **25** (2), 89-93.

312. MEYNAUD-COLLARD, P.
Chirurgie de la peau.
Cours de Pathologie Générale de Chirurgie, ENVT, 2001.
313. MIALOT, M.
Histologie de la peau normale.
Encyclopédie Vétérinaire, Paris. 1993, Dermatologie 0100, 8p.
314. MI, F.L. WU, Y.B. SHYU, S.S. et al.
Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery.
J Biomed Mater Res. 2002, **59** (3), 438-449.
315. MILLER, C.W.
Bandages and drains
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 225-230.
316. MILLER, S.H. RUDOLPH, R.
Healing in the irradiated wound.
Clin Plast Surg. 1990, **17**, 503-508.
317. MINAMI, S. OH-OKA, M. OKAMOTO, Y. et al.
Chitosan-inducing hemorrhagic pneumonia in dogs.
Carbohydr Polym. 1996, **32**, 115-122.
318. MISON, M.B. STEFICEK, B. LAVAGNINO, M. et al.
Comparison of the effects of the CO₂ surgical laser and conventional surgical techniques on healing and wound tensile strength of skin flaps in the dog.
Vet Surg. 2003, **32**, 153-160.
319. MIZUNO, K. YAMAMURA, K. YANO, K. et al.
Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice.
J Biomed Mater Res A. 2003, **64** (1), 177-181.
320. MOISSONIER, P.
Les lambeaux libres microchirurgicaux en chirurgie vétérinaire.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 151-156.
321. MOLAN, P.C.
Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice.
Ostomy Wound Manage. 2002, **48** (11), 28-40.
322. MOLAN, P.C.
The antibacterial activity of honey. 1. The nature of the antibacterial activity.
Bee World. 1992, **73** (1), 5-28.
323. MOLAN, P.C.
The antibacterial activity of honey. 2. Variation in the potency of the antibacterial activity.
Bee World. 1992, **73** (2), 59-76.
324. MOLAN, P.C. ALLEN, K.L.
The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey.
J Pharm Pharmacol. 1996, **48**, 1206-1209.

325. MOLINIER, F.
Utilisation du Soft-laser en médecine vétérinaire canine. Observations préliminaires.
Revue d'acupuncture vétérinaire. 1984, **20**, 9-15.
326. MONTANDON, D. et al.
The mechanism of wound contraction and epithelialization : clinical and experimental studies.
Clin Plast Surg. 1977, **4**, 325-346.
327. MOONEY, M.A. VAUGHN, D.M. REINHART, G.A. et al.
Evaluation of the effects of omega-3 fatty acid-containing diets on the inflammatory stage of wound healing in dogs.
Am J Vet Res. 1998, **59**(7), 859-863.
328. MOORE, O.A. SMITH, L.A. CAMPBELL, F. et al.
Systematic review of the use of honey as a wound dressing. [on line] *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine*, 2001, 1: 2 [cited 4 June 2001]. Available from Internet : <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/1/2>
329. MORGAN, P.W. BINNINGTON, A.G. MILLER, C.W. et al.
The effect of occlusive and semi-occlusive dressings on the healing of acute full-thickness skin wounds on th forelimbs of dogs.
Vet Surg. 1994, **23**, 494-502.
330. MORI, T. OKUMURA, M. MATSUURA, M. et al.
Effects of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro.
Biomaterials. 1997, **18**, 947-951.
331. MORIELLO, K.A.
Diseases of the skin.
In Sherding RG (ed) : *The Cat : Diseases and Clinical Management*
2nd Ed, Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1994, 1907-1968.
332. MOSCATI, R. MAYROSE, J. FINCHER, L. et al.
Comparison of normal saline with tap water for wound irrigation.
Am J Emerg Med. 1998, **16** (4), 379-381.
333. MOSCATI, R. MAYROSE, J. REARDON, R. et al.
Tap water irrigation of sutured wounds.
Acad Emerg Med. 2004, **11** (5), 566-570.
334. MOSCATI, R. REARDON, R.F. LERNER, E.B. et al.
Wound irrigation with tap water.
Acad Emerg Med. 1998, **5** (11), 1076-1080.
335. MOSHER, B.A. CUDDIGAN, J. THOMAS, W.A.
Outcomes of 4 methods of debridement using a decision analysis methodology.
Adv Wound Care. 1999, **12** (2), 81-88.
336. MULLER, G.H. KIRK, R.W. SCOTT, D.W.
Structure and function of the skin.
In : *Small animal dermatology*.
4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1989, 1-48.

337. MUSTOE, T.A. PIERCE, G.F. MORISHIMA, C. et al.
Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model.
J Clin Invest. 1991, **87**, 694-703.
338. MUSTOE, T.A. PIERCE, G.F. THOMASON, A. et al.
Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by TGF β .
Science. 1987, **237**, 1333-1336.
339. NAMIAS, N.
Honey in the management of infections.
Surgical Infection. 2003, **4** (2), 219-226.
340. NATORI, J. SHIMIZU, K. NAGAHAMA, M. et al.
The influence of hypothyroidism on wound healing : an experimental study.
J Nippon Med Sch. 1999, **66** (3), 176-180.
341. NDAYISABA, G. BAZIRA, L. HABONIMANA, E. et al.
Clinical and bacteriological results in wounds treated with honey.
J Orthop Surg. 1993, **7** (2), 202-204.
342. NDIKUWERA, J. WINSTANLEY, E.W.
High-pressure pulsatile lavage and high-pressure syringe lavage in the treatment of contaminated wounds in dogs.
J Small Anim Pract. 1985, **26**, 3-15.
343. NICHOLSON, M. BEAL, M. SHOFER, F. et al.
Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds : A retrospective study of 239 dogs and cats.
Vet Surg. 2002, **31**, 577-581.
344. NICHTER, L.S. WILLIAMS, J.
Ultrasonic wound debridement.
J Hand Surg. 1988, **13** (1), 142-146.
345. NIINKOSKI, J.
The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair.
In Hunt, T.K. (Ed) : *Wound Healing and Wound Infection : Theory and Surgical Practice.*
New York, Appleton - Century – Crofts, 1980, 56-70.
346. NIRGIOTIS, J.G. HENNESSEY, P.J. BLACK, C.T. et al.
Low-fat, high-carbohydrate diets improve wound healing and increase protein levels in surgically stressed rats.
J Pediatr Surg. 1991, **26**(8), 925-929.
347. NYKANEN, D. KISSOON, N. RIEDER, M. et al.
Comparison of a topical mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA) versus 1% lidocaine infiltration on wound healing.
Pediatr Emerg Care. 1991, **7** (1), 15-17.
348. NZEAKO, B.C. HAMDY, J.
Antimicrobial potential of honey on some microbial isolates.
Medical Sciences. 2000, **2**, 75-79.

349. OGATA, K. WHITESIDE, L.A.
Effects of external compression on blood flow to muscle and skin.
Clin Orthop. 1982, **168**, 105-107.
350. OKAMOTO, Y. MINAMI, S. MATSUHASHI, A. et al.
Application of polymeric N-acetyl-D-glucosamine (chitin) to veterinary practice.
J Vet Med Sci. 1993, **55**, 743-747.
351. OKAMOTO, Y. SHIBAZAKI, K. MINAMI, S. et al.
Evaluation of chitin and chitosan on open wound healing in dogs.
J Vet Med Sci. 1995, **57** (5), 851-854.
352. OLIVRY, T. MULLER, R.S. WALDER, E.J. ATLEE, B.A.
Anatomie et physiologie microscopiques de la peau.
Encyclopédie Vétérinaire, Paris. 1993, Dermatologie 0200, 13p.
353. ONO, I.
The effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the breaking strenght of acute incisional wounds.
J Dermatol Sci, 2002, **29**, 104-113.
354. OREDSSON, S.V. GOTTRUP, F. BECKMANN, A. et al.
Activation of chemotactic factors in serum and wound fluid by dextranomer.
Surgery. 1983, **94**, 453-457.
355. OSUNA, D.J. DEYOUNG, D.J. WALKER, R.L.
Comparison of three skin preparation techniques in the dog : Part 1. Experimental trial.
Vet Surg. 1990, **19** (1), 14-19.
356. OSUNA, D.J. DEYOUNG, D.J. WALKER, R.L.
Comparison of three skin preparation techniques in the dog : Part 2. Clinical trial in 100 dogs.
Vet Surg. 1990, **19** (1), 20-23.
357. OZCAN, C. ERGUN, O. CELIK, A. et al.
Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns.
Burns. 2002, **28** (8), 791-794.
358. PACAK, F. SIEGERT, R.
Chemical characterization of a rabbit leukocytic pyrogen.
Eur J Biochem. 1982, **127**, 375-380.
359. PANDIT, A. ASHAR, R. FELDMAN, D.
The effect of TGF β delivered through a collagen scaffold on wound healing.
J Invest Surg. 1999, **12** (2), 89-100.
360. PARR, A.M. ZOUTMAN, D.E. DAVIDSON, J.S.
Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection.
Ann Plast Surg. 1999, **43** (3), 239-245.
361. PAUL, W. SHARMA, C.P.
Chitosan and alginate wound dressings : A short review.
Trends Biomater Artif Organs. 2004, **18** (1), 12-23.

362. PAVLETIC, M.M.
Anatomy and circulation of the canine skin.
Microsurgery. 1991, **12**, 103-112.
363. PAVLETIC, M.M.
Atlas of small animal reconstructive surgery. Philadelphia : Lippincot, 1993. 340p
364. PAVLETIC, M.M.
Basic use of skin flaps in veterinary plastic surgery.
Vet Ann. 1996, 142-161.
365. PAVLETIC, M.M.
Canine axial pattern flaps, using omocervical, thoracodorsal and deep circonflex iliac cutaneous arteries.
Am J Vet Res. 1981, **42**, 391-406.
366. PAVLETIC, M.M.
Caudal superficial epigastric arterial pedicle grafts in the dog.
Vet Surg. 1980, **9**, 103-107.
367. PAVLETIC, M.M.
Les lambeaux cutanés en chirurgie reconstructrice.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 125-135.
368. PAVLETIC, M.M.
Pedicule grafts.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 295-324.
369. PAVLETIC, M.M.
Principles of plastic and reconstructive surgery.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 280-294.
370. PAVLETIC, M.M.
Surgery of the skin and management of wounds
In Sherding RG (ed) : *The Cat : Diseases and Clinical Management*
2nd Ed, Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1994, 1969-1997.
371. PAVLETIC, M.M.
The integument.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 260-268.
372. PAVLETIC, M.M.
The vascular supply to the skin of the dog : a review.
Vet Surg. 1980, **9**, 77-80.
373. PAVLETIC, M.M.
Undermining for repair of large skin defects in small animals.
Mod Vet Pract. 1986, **67**, 13-16.

374. PAVLETIC, M.M.
Use of an external skin-stretching device for wound closure in dogs and cats.
J Am Vet Med Assoc. 2000, **217** (3), 350-354.
375. PAVLETIC, M.M. KOSTOLICH, M. KOBLIK, P. et al.
A comparison of the cutaneous trunci myocutaneous flap and latissimus dorsi flap in the dog.
Vet Surg, 1987, **16**, 283-293.
376. PELUSO, G. PETILLO, O. RANIERI, M. et al.
Chitosan-mediated stimulation of macrophage function.
Biomaterials. 1994, **15**, 1215-1220.
377. PENC, S.F. POMAHAC, B. et al.
Dermatan sulfate released after injury is a potent promoter of fibroblast growth factor-2 function.
J Biol Chem. 1998, **273** (43), 28116-28121.
378. PEPPER, M.S. VASSALLI, J.D. ORCI, L. MONTESANO, R.
Biphasic effect of transforming growth factor- β 1 on *in vitro* angiogenesis.
Exp Cell Res. 1993, **204** (2), 356-363.
379. PERTOVAARA, L. et al.
Vascular endothelial growth factor is induced in response to TGF β in fibroblastic and epithelial cells.
J Biol Chem. 1994, **269** (9), 6271-6274.
380. PETERSEN, S.W. ROSIN, E.
Cephalotin and cefalozin *in vitro* antibacterial activity and pharmacokinetics in dogs.
Vet Surg. 1995, **24**, 347-351.
381. PETERSEN, A.D. WALKER, R.D. BOWMAN, M.M. et al.
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. 2002, **38**, 407-413.
382. PHILLIPS, M.F. VASSEUR, P.B. GREGORY, C.R.
Chlorhexidine diacetate versus povidone-iodine for preoperative preparation of the skin : A prospective randomized comparison in dogs and cats.
J Am Anim Hosp Assos. 1991, **27**, 105-107.
383. PIACQUADIO, D. NELSON, D.B.
Alginate : A new dressing alternative.
J Dermatol Surg Oncol. 1992, **18**, 990-998.
384. PIERCE, G.F. MUSTOE, T.A. ALTROCK, B.W. et al.
Role of Platelet-derived growth factor in wound healing.
J Cell Biochem. 1991, **45**, 319-326.
385. PIERCE, G.F. MUSTOE, T.A. LINGELBACH, J. et al.
Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms.
J Cell Biol. 1989, **109**, 429-440.

386. PIERCE, G.F. TARPLEY, J.E. TSENG, J. et al.
Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic non healing wounds.
J Clin Invest. 1995, **96** (3) , 1336-1350.
387. POLVERINI, P.J. COTRAN, R.S. GIMBRONE, M.A. UNANUE, E.R.
Activated macrophages induce vascular proliferation.
Nature. 1977, **269**, 804-806.
388. POPE, E.R.
Burns : Thermal, electrical, chemical, and cold injuries.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery.*
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 355-369.
389. POPE, E.R. PAYNE, J.T.
Pathophysiology and treatment of thermal burns.
In HARARI, J. : *Surgical complications and wound healing in the small animal practice.*
Philadelphia, Saunders, W.B., 1993, 143-167.
390. POPE, E.R.
Skin grafting in small animal surgery. Part I : The normal healing process.
Compend Contin Educ. 1988, **10**, 915-923.
391. POPE, E.R.
Skin grafting in small animal surgery. Part II : Full-thickness skin grafting techniques.
Compend Contin Educ. 1988, **10**, 1068-1077.
392. POPE, E.R. SWAIM, S.F.
Wound drainage from under full-thickness skin grafts in dogs : 1. Quantitative evaluation of four techniques.
Vet Surg. 1986, **15**, 65-71.
393. PORRAS-REYES, B.H. SCHREINER, G.F. LEFKOWITH, J.B. et al.
Essential fatty acids are not required for wound healing.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992, **45**(4), 293-298.
394. POSTLETHWAITE. A. KANG, A.
Collagen and collagen peptide induced chemotaxis of human blood monocytes.
J Exp Med. 1976, **143**, 1299-1307.
395. POWELL, D.M. RODEHEAVER, G.T. FORESMAN, P.A. et al.
Damage to tissue by Emla cream.
J Emerg Med. 1991, **9**, 205-209.
396. PRETE, P.E.
Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts : mechanism for wound healing by maggot therapy.
Life Sci. 1997, **60** (8), 505-510.
397. PROBST, C.W
Wound healing and specific tissue regeneration.
In : Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery.*
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 53-63.

398. PROBST, C.W. et al.
The surgical management of a large thermal burn in a dog.
J Am Anim Hosp Assoc. 1984, **20**, 45-49.
399. PROBST, C.W. PEYTON, L.C. BINGHAM, H.G. et al.
Split-thickness skin grafting in the dog.
J Am Anim Hosp Assoc. 1983, **19**, 555-568.
400. RADICE, M. BRUN, P. BERNARDI, D. et al.
Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules.
J Burn Care Rehabil. 1999, **20**, 282-291.
401. RAO, M.B. TANKSALE, A.M. GHATGE, M.S. et al.
Molecular and biotechnological aspects of microbial protease.
Microbiol Molec Biol Reviews. 1998, **62** (3), 597-635.
402. RAVANTI, L. KAHARI, V.M.
Matrix metalloproteinases in wound repair.
Int J Mol Med. 2000, **6**, 391-407.
403. REIMER, K. VOGT, P.M. BROEGMANN, B. et al.
An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment : *in vitro* and *in vivo* investigations of a povidone-iodine liposome hydrogel.
Dermatology. 2000, **201** (3), 235-241.
404. REINSCH, J.F. PUCKETT, C.L.
Management of radiation wounds.
Surg Clin North Am. 1984, **64**, 795-802.
405. REMEDIOS, A.
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), 1999 : 69-81.
406. REMEDIOS, A.
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), 1999 : 137-143.
407. REMEDIOS, A. BAUER, M.S. BOWEN, C.V. et al.
Axial pattern skin flaps in cats.
Microsurgery, 1991, **12**, 125-129.
408. REMEDIOS, A. BAUER, M.S. BOWEN, C.V.
Thoracodorsal and caudal superficial epigastric axial pattern skin flaps in cats.
Vet Surg. 1982, **18**, 380-385.
409. REMEDIOS, A. FOWLER, D.
Axial pattern flaps in the cutaneous reconstruction of lower limb wounds.
Compend Contin Educ Pract. 1995, **17**, 1356-1364.

410. REMY, D.
Classification et traitement des plaies
Encyclopédie vétérinaire, Paris, 1994, Chirurgie Tissus mous 0800, 6p.
411. RICHES, D.W.H.
The multiple roles of macrophages in wound healing.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 213-239.
412. ROA, D.M. BRIGHT, R.M. DANIEL, G.B. et al.
Microvascular transplantation of a free omental graft to the distal extremity in dogs.
Vet Surg. 1999, **28**, 456-465.
413. ROCHAT, M.C. POPE, E.R. PAYNE, J.T. et al.
Evaluation of skin viability in dogs, using transcutaneous carbon dioxide and sensor current monitoring.
Am J Vet Res. 1993, **54** (3), 476-480.
414. ROCHAT, M.C. POPE, E.R. PAYNE, J.T. et al.
Transcutaneous oxygen monitoring for predicting skin viability in dogs.
Am J Vet Res. 1993, **54** (3), 468-475.
415. RODGERS, K.. ESPINOZA, T. FELIX, J. et al.
Acceleration of healing, reduction of fibrotic scar, and normalization of tissue architecture by an angiotensin analogue, NorLeu3-A (1-7).
Plast Reconstr Surg. 2003, **111** (3), 1195-1206.
416. RODGERS, K. XIONG, S. FELIX, J. et al.
Development of angiotensin (1-7) as an agent to accelerate dermal repair.
Wound Repair Regen. 2001, **9** (3), 238-247.
417. ROMATOWSKI, J.
Prevention and control of surgical wound infection.
J Am Vet Med Assoc. 1989, **194**, 107-114.
418. ROSENBERG, L. LAPID, O. BOGDANOV-BEREZOVSKY, A. et al.
Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement : a preliminary report.
Burns. 2004, **30**, 843-850.
419. ROSIN, E. DOW, S.W. DALY, W.R. et al.
Surgical wound infection and use of antibiotics.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 84-95.
420. ROSS, R.
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, 1980, 1-8.
421. ROSS, R.
The fibroblast and wound repair.
Biol Rev. 1988, **43**, 51-96.

422. RUBERG, R.L.
The role of nutrition in wound healing.
Surg Clin North Am. 1984, **64**, 705-714.
423. RUSSEL, A.D.
Chlorhexidine : Antimicrobial action and bacterial resistance.
Infection. 1986, **14**, 212-215.
424. RUSSELL, A.D. DAY, M.J.
Antibacterial activity of chlorhexidine.
J Hosp Infect. 1993, **25**, 229-238.
425. RUSZCZAK. Z.
Effect of collagen matrices on dermal wound healing.
Adv Drug Delivery Review. 2003, **55**, 1595-1611.
426. SANCHEZ, I.R. NUSBAUM, K.E. SWAIM, S.F. et al.
Chlorhexidine diacetate and povidone-iodine cytotoxicity to canine embryonic fibroblasts and *Staphylococcus aureus*.
Vet Surg. 1988, **17** (4), 182-185.
427. SANCHEZ, I.R. NUSBAUM, K.E. SWAIM, S.F. et al.
Effects of chlorhexidine diacetate and povidone-iodine on wound healing in dogs
Vet Surg. 1988, **17** (6), 291-295.
428. SARDINAS, J.C. PAVLETIC, M.M. ROSS, J.T. et al.
Comparative viability of peninsular and island axial pattern flaps incorporating the cranial superficial epigastric artery in dogs.
J Am Vet Med Assoc. 1995, **207**, 452-454.
429. SAXENA, V. HWANG, C.W. HUANG, S. et al.
Vacuum-assisted closure : microdeformations of wounds and cell proliferation.
Plast Reconstr Surg. 2004, **114** (5), 1086-1098.
430. SCARDINO, M.S. SWAIM, S.F. SARTIN, E.A. et al.
Evaluation of treatment with a pulsed electromagnetic field on wound healing, clinicopathologic variables, and central nervous system activity of dogs.
Am J Vet Res. 1998, **59** (9), 1177-1181.
431. SCHAFFER, M. TANTRY, U. AHRENDT, G.M. ET AL.
Acute protein-calorie malnutrition impairs wound healing : a possible role of decreased wound nitric oxide synthesis.
J Am Coll Surg. 1997, **184**(1), 37-43.
432. SCHAFFER, M. WEIMER, W. WIDER, S. et al.
Differential expression of inflammatory mediators in radiation-impaired wound healing.
J Surg Res. 2002, **107**, 93-100.
433. SCOTT, D.W.
Normal integument of the cat.
In J. Holzworth : *Diseases of the cat. Medicine and surgery. Volume 1.*
Philadelphia, W.B. Saunders, 1987, 619-625.

434. SELVAGGI, G. MONSTREY, S. VAN LANDUYT, K. et al.
The role of iodine in antiseptics and wound management : a reappraisal.
Acta Chir Belg. 2003, **103** (3), 241-247.
435. SENDA, Y. NISHIBU, M. KAWAI, K. et al.
Evaluation of type IV collagen in patients with various thyroid disease.
Jpn J Clin Pathol. 1993, 41, 1338-1342.
436. SESTIER, C.
Les facteurs de croissance et les mécanismes cellulaires de la cicatrisation cutanée.
Th. : Med. Vet. : Nantes : 1991-NAN, 20356, 227p.
437. SHAMBERGER, R.
Effect of chemotherapy and radiotherapy on wound healing : Experimental studies.
Recent Results Cancer Res. 1985, **98**, 17-34.
438. SHAMIR, M.H. et al.
Dog bite wounds in dogs and cats : a retrospective study of 196 cases.
J Vet Sci 2002, **49**, 107-112.
439. SHERMAN, R.A.
Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers.
Wound Repair Regen. 2002, **10** (4), 208-214.
440. SHERMAN, R.A.
Maggot therapy in modern medicine.
Infect Med. 1998, **15**, 651-656.
441. SHIELDS HENNEY, L.H. PAVLETIC, M.M.
Axial pattern flap based on the superficial brachial artery in the dog.
Vet Surg. 1988, **17**, 311-317.
442. SHIMASKI, S. LING, N.
Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGF BP 1, 2, 3, 4, 5, 6).
Prog Growth Factor Res. 1991, **3**, 343-346.
443. SHUKLA, A., DUBEY, M.P. et al.
Differential expression of proteins during healing of cutaneous wounds in experimental normal and chronic models.
Biochemical and biophysical research communications, 1998, **244**, 434-439.
444. SIBBALD, R.G. WILLIAMSON, D. ORSTED, H.L. et al.
Preparing the wound bed – Debridement, bacterial balance, and moisture balance.
Ostomy/Wound Management. 2000, **46** (11), 14-35.
445. SIBBALD, R.G. et al.
Preparing the wound bed 2003 : Focus on infection and inflammation.
Ostomy Wound Management. 2003, **49** (11), 24-51.
446. SILIART, B. MONTRADE, M.P.
Eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes et lipoxines) : biologie et perspectives thérapeutiques.
Prat Med Chir Anim Comp. 1992, **27**, 735-749.

447. SIMPSON, A.M. BEALE, B.S. RADLINSKY, M.
Bandaging in dogs and cats : basic principles.
Compend Contin Educ. 2001, **23** (1), 12-16.
448. SINGER, A.J. BERRUTTI, L. MCCLAIN, S.A.
Comparative trial of octyl-cyanoacrylate and silver sulfadiazine for the treatment of full-thickness skin wounds.
Wound Repair Regen. 1999, **7** (5), 356-361.
449. SINGER, A.J. MOHAMMAD, M. THODE, H.C. et al.
Octylcyanoacrylate versus polyurethane for treatment of burns in swine : a randomized trial.
Burns. 2000, **26** (4), 388-392.
450. SINGER, A.J. NABLE, M. CAMEAU, P. et al.
Evaluation of a new liquid occlusive dressing for excisional wounds.
Wound Repair Regen. 2003, **11** (3), 181-187.
451. SINGER, I.I., KAWKA, D.W. KAZAZIS, D.M. CLARK, R.A.F.
In vivo codistribution of fibronectin and actin fibers in granulation tissue : Immunofluorescence and electron microscopic studies of the fibronexus at the myofibroblast surface.
J Cell Biol. 1984, **98**, 2091-2106.
452. SKALLI, O. GABBIANI, G.
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, 1988, 373-404.
453. SKARDA, R.T.
Local and regional analgesia.
In SHORT, C.E. : *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia.*
Williams and Wilkins, Baltimore, 1987.
454. SMITH, B.A. HOSGOOD, G. HEDLUND, C.S.
Omental pedicle used to manage a large dorsal wound in a dog.
J Small Anim Pract. 1995, **36**, 267-270.
455. SMITH, M.M. CARRING, C.B. WALDRON, D.R. et al.
Direct cutaneous arterial supply to the tail in the dogs.
Am J Vet Res. 1992, **53** (1), 145-148.
456. SMITH, M.M. PAYNE, J.T. MOON, M.L. et al.
Axial pattern flap based on the caudal auricular artery in dogs.
Am J Vet Res. 1991, **52** (6), 922-925.
457. SPACKMAN, C.J.A. et al.
Thoracic wall and pulmonary trauma in dogs sustaining fractures as a result of motor vehicle accidents.
J Am Vet Med Assoc. 1984, **185**, 975-977.
458. SPODNICK, G.J. HUDSON, L.C. CLARCK, G.N. et al.
Use of a caudal auricular axial pattern flap in cats.
J Am Vet Med Assoc. 1996, **208**, 1679-1682.

459. SPODNICK, G.J. PAVLETIC, M.M. CLARK, G.N. et al.
Controlled tissue expansion in the distal extremities of dogs.
Vet Surg. 1993, **22**, 436-443.
460. SPORN, M.B. et al.
Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing *in vivo*.
Science. 1983, **219**, 1329-1331.
461. STARLEY, I.F. MOHAMMED, P. SCHNEIDER, G. BICKLER, S.W.
The treatment of paediatric burns using topical papaya.
Burns. 1999, **25**, 636-639.
462. STEENFOS, H.H. JANSSEN, J.O.
Gene expression of insulin-like growth factor 1 and receptor during wound healing in rats.
Eur J Surg. 1992, **158**, 327-331.
463. STEHLE, P. ZANDER, J. MERTENS, N. et al.
Effect of parenteral glutamine supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery.
Lancet. 1989, **1**, 221-233.
464. STRADY, A. et al.
Morsures d'animaux. Epidémiologie et risques infectieux.
La Presse Médicale. 1988, **17**, 2229-2233.
465. STRAFFORD, A.F. ZOUTMAN, D.E. DAVIDSON, J.S.
Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection.
Plast Reconstr Surg. 2002, **1105** (5), 1275-1279.
466. STYRT, B. GORBACH, S.L.
Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infection.
N Engl J Med. 1989, **321**, 240-246.
467. SUBRAHMANYAM, M.
A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine.
Burns. 1998, **24**, 157-161.
468. SUBRAHMANYAM, M.
Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite®) in the treatment of burns – a prospective randomized study.
Br J Plast Surg. 1993, **46** (4), 322-323.
469. SUBRAHMANYAM, M.
Topical application of honey in treatment of burns.
Br J Surg. 1991, **78** (4), 497-498.
470. SUH, D.Y. HUNT, T.K. SPENCER, E.M.
Insulin-like growth factor-1 reverses the impairment of wound healing induced by corticosteroids in rats.
Endocrinology. 1992, **131**, 2399-2403.

471. SUNDBERG, J. MELLER, R.
A retrospective review of the use of cadexomer iodine in the treatment of chronic wounds.
Wounds. 1997, **9**, 68-86.
472. SUNEAK, D.D. WENDELBURG, K.L.
Choosing suture materials for use in contaminated or infected wounds.
Compend Contin Educ Small Anim Pract. 1989, **11** (4), 467-475.
473. SWAIM, S.F.
A "walking" suture technique for closure of large skin defects in the dog and cat.
J Am Anim Hosp Assoc. 1976, **12**, 597-603.
474. SWAIM, S.F.
Greffes cutanées.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 157-170.
475. SWAIM, S.F. MARGHITU, D. RUMPH, P.F. et al.
Management and bandaging of soft tissue injuries of dog and cat feet.
J Am Anim Hosp Assoc. 1985, **21**, 329-340.
476. SWAIM, S.F.
Small animal wound management. Malvern : Lea & Febiger, 1990, 250p.
477. SWAIM, S.F.
Pansements et agents topiques.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 53-62.
478. SWAIM, S.F.
Principles of plastic and reconstructive surgery.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 280-294.
479. SWAIM, S.F.
Skin grafts.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery*.
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 325-340.
480. SWAIM, S.F. BRADLEY, D.M. SPANO, J.S. et al.
Evaluation of multipeptide-copper complex medications on open wound healing in dogs.
J Am An Hosp Assoc. 1993, **29**, 519-525.
481. SWAIM, S.F. GILLETTE, R.
An update on wound medications and dressings.
Compend Contin Educ Pract Vet. 1998, **20**, 1133-1144.
482. SWAIM, S.F. GILLETTE, R.L. SARTIN, E.A. et al.
Effects of a hydrolized collagen dressing on the healing of open wounds in dogs.
Am J Vet Res. 2000, **61** (12), 1574-1578.
483. SWAIM, S.F. HINKLE, S.H. BRADLEY, D.M.
Wound contraction : basic and clinical factors.
Comp Cont Educ Pract Vet. 2001, **23** (1), 20-31.

484. SWAIM, S.F. LEE, A.H. HENDERSON, R.A.
Mobility versus immobility in the healing of open wounds.
J Am Anim Hosp Assoc. 1989, **25**, 91-96.
485. SWAIM, S.F. LEE, A.H. HUGHES, K.S.
Heating pads and thermal burns in small animals.
J Am Anim Hosp Assoc. 1989, **25**, 156-162.
486. SWAIM, S.F. MARGHITU, D.B. RUMPH, P.F. et al.
Effects of bandage configuration on paw pad pressure in dogs : A preliminary study.
J Am Anim Hosp Assoc. 2003, **39**, 209-216.
487. SWAIM, S.F. VAUGHN, D.M. KINCAID, S.A. et al.
Effects of locally injected medications on healing of pad wounds in dogs.
Am J Vet Res. 1996, **57**, 394-399.
488. SWAIM, S.F. WILHALF, D.
The physics physiology and chemistry of bandaging open wounds.
Compend Contin Educ Small Anim Pract. 1985, **7**, 146-156.
489. TALAS, G. BROWN, R.A. MC GROUTHER, D.A.
Role of phenytoin in wound healing – a wound pharmacology perspective.
Biochem Pharmacol. 1999, **57** (10), 1085-1094.
490. TAMAS, P.M. et al
Thoracic trauma in dogs and cats presented for limb fracture.
J am Anim Hosp Assoc. 1985, **21**, 161-166.
491. TAMS, T.R
Environmental Injury
In Sherding RG (ed) : *The Cat : Diseases and Clinical Management*
2nd Ed, Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1994, 251-262.
492. TERKELTAUB, R.A. GINSBERG, M.H.
Platelets and response to injury.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair.*
New York, Plenum Press, 1988, 35-55.
493. TEUNISSEN, B.D. WALSHAW, R. HAUPTMAN, J.G. et al.
Evaluation of primary critical ischemia time for the deep circumflex iliac cutaneous flap in cats.
Vet Surg. 2000, **33**, 440-445.
494. THAKRAL, K.K. GOODSON, W.H., HUNT, T.K.
Stimulation of wound blood vessel growth by wound macrophages.
J Surg Res. 1979, **26**, 430-436.
495. THOMAS, S. ANDREWS, A.M. HAY, N.P. et al.
The anti-microbial activity of maggot secretions : results of a preliminary study.
J Tissue Viability. 1999, **9** (4), 127-132.
496. THOMAS, S. ANDREWS, A. JONES, M.
The use of larval therapy in wound management. An update and detailed guide on the use of sterile larvae in chronic or infected wounds.
J Wound Care. 1998, **7** (10), 521-524.

497. TITEUX-DENIS, E.
Contribution à l'étude de la cicatrisation des plaies : le Dermaflonnd.
Th. : Med. Vet. : Créteil : 1992-ALFORT , 6610, 72p.
498. TONNESEN, M.G. WORTHEN, G.S. JOHNSTON, R.B.
Neutrophile migration, activation and tissue damage.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 149-183.
499. TOPHAM, J.D.
Sugar paste in the treatment of pressure sores, burns and wounds.
Pharm J. 1988, **241**, 118-119.
500. TREVISIANI, M.F. RICCI, M.A. TOLLAND, J.T. et al.
Effect of vitamin A and zinc on wound healing in steroid-treated mice.
Curr Surg. 1987, **1**, 390-393.
501. TREVOR, P.B. SMITH, M.M. WALDRON, D.R. et al.
Clinical evaluation of axial pattern skin flaps in dogs and cats : 19 cases (1981-1990).
J Am Vet Med Assoc. 1992, **201**, 608-612.
502. TROWBRIDGE, J.M. RUDISILL, J.A. et al.
Dermatan sulfate binds and potentiates activity of keratinocyte growth factor (FGF-7)
J Biol Chem. 2002, **277** (45), 42815-42820.
503. TVEDTEN, H.W. TILL, G.O.
Effect of povidone, povidone-iodine and iodide in locomotion (*in vitro*) of neutrophils from people rats dogs and cats.
Am J Vet Res. 1985, **46**, 1797-1800.
504. TZENG, D.Y. DEUEL, T.F. HUANG, J.S. et al.
Platelet-derived growyh factor promotes polymorphonuclear leucocyte activation.
Blood. 1984, **64**, 1123-1128.
505. UENO, H. YAMADA, H. TANAKA, I. Et al.
Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs.
Biomaterials. 1999, **20**, 1407-1414.
506. UENO, H. NAKAMURA, M. MURAKAMI, M. et al.
Evaluation of the effects of chitosan for the extra-cellular matrix production by fibroblasts and the growth factors production by macrophages.
Biomaterials. 2001, **22**, 2125-2130.
507. UENO, H. MORI, T. FUJINAGA, T.
Topical formulations and wound healing applications of chitosan.
Adv Drug Deliv Rev. 2001, **52** (2), 105-115.
508. ULUBAYRAM, K. NUR CAKAR, A. KORKUSUZ, P. et al.
EGF containing gelatin-based wound dressings.
Biomaterials. 2001, **22** (11), 1345-1356.
509. UNDERMAN, A.E.
Bite wounds inflicted by dogs and cats.
Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1987, **17**, 195-207.

510. USAMI, Y. OKAMOTO, Y. MINAMI, S. et al.
Migration of canine neutrophils to chitin and chitosan.
J Vet Med Sci. 1994, **56**, 1215-1216.
511. VANDE BERG, J.S. RUDOLPH, R. POOLMAN, W.L. DISHAROON, D.R.
Comparative growth dynamics and actin concentration between cultured human myofibroblasts from granulating wounds and dermal fibroblasts from normal skin.
Lab Invest. 1989, **61** (5), 532-538.
512. VANWIJCK, R. WOUTERS, D. MULIE, T.M.
Pansements interactifs. Guide pratique.
Louvain Med. 1998, **117**, S385-S400.
513. VASSEUR, P.B. LEVY, J. DOWD, E. et al.
Surgical wound infection rates in dogs and cats. Data from a teaching hospital.
Vet Surg. 1988, **17** (2), 60-64.
514. VASSEUR, P.B. PAUL, H.A. DYBDAL, N. et al.
Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits.
Am J Vet Res. 1984, **45**, 2385-2399.
515. VIGUIER, E. DEGORGE, F.
Eléments anatomiques fondamentaux en chirurgie cutanée plastique et reconstructrice chez les carnivores domestiques.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 5-19.
516. VU, T.H, WERB, Z.
Matrix metalloproteinases : effectors of development and normal physiology.
Genes Dev. 2000, **14**, 2123-2133.
517. WAHL, S.M. Mc CARTNEY-FRANCIS, N. MERGENHAGEN, S.E.
Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF β .
Immunol Today. 1989, **10**, 258-261.
518. WALDRON, D.R. TREVOR, P.
Management of superficial skin wounds.
In Slatter D (ed) : *Text-book of small animal surgery.*
2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, 269-280.
519. WEINZWEIG, J. LEVENSON, S.M. RETTURA, G. et al.
Supplemental vitamine A prevents the tumor-induced defect in wound healing.
Ann Surg. 1990, **211**, 269-276.
520. WERNER, A.H. RUSSELL, A.D.
Muciprocin, fusidic acid and bacitracin : activity, action and clinical uses of three topical antibiotics.
Vet Dermatol. 1999, **10** (3), 225-227.
521. WERNER, B.E. TABOADA, J.
Use of analgesics in feline medicine.
Comp Cont Educ Pract Vet. 1994, **16**, 493-499.

522. WHITE, R.A.S.
Skin grafting.
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), 1999 : 83-94.
523. WHITE, R.A.S
The aetiology and classification of wounds and skin deficits..
In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M : *BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction*.
1st Ed, Cheltenham, British Small Animal Veterinary Association, 1999 : 5-12.
524. WICKE, C. HALLIDAY, B. ALLEN, D et al.
Effects of steroids and retinoids on wound healing.
Arch Surg. 2000, **135** (11), 1265-1270.
525. WILLIAMS, J.M
Open 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), 1999 : 37-46.
526. WILLIAMS, J.M.
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), 1999 : 123-136.
527. WILLIAMS, J.M. FOWLER, D.
Wound management and reconstruction.
In FOWLER, D. WILLIAMS, J.M : *BSAVA, Manual of canine and feline wound management and reconstruction*.
1st Ed, Cheltenham, British Small Animal Veterinary Association, 1999 : 1-4.
528. WILLIAMS, T.J.
Factors that affect vessel reactivity and leucocyte emigration.
In Clark RAF, Henson PM (Eds) : *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*.
New York, Plenum Press, 1988, 115-147.
529. WILLIFORD, P.M.
Opportunities for mupirocin calcium cream in the emergency department.
J Emerg Med. 1999, **17** (1), 213-220.
530. WILLIX, D.J. MOLAN, P.C. HARFOOT, C.J.
A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey.
J Appl Bacteriol. 1992, **73**, 388-394.
531. WINKLER, K.P. GREENFIELD, C.L. BENSON, G.J.
The effect of wound irrigation with bupivacaine on postoperative analgesia of the feline onychectomy patient.
J Am Anim Hosp Assoc. 1997, **33**, 346-352.

532. WITTE, M.B. BARBUL, A.
Arginine physiology and its implication for wound healing.
Wound Repair Regen. 2003, **11**(6), 419-423.
533. WITTE, M.B. BARBUL, A.
General principles of wound healing.
Surg Clin North Am. 1997, **77**, 509-528.
534. WITTE, M.B. THORNTON, F.J. TANTRY, U. BARBUL, A.
L-Arginine supplementation enhances diabetic wound healing : involvement of the nitric oxide synthase and arginase pathways.
Metabolism. 2002, **51**(10), 1269-1273.
535. WOLK, M. DANON, D.
Promotion of wound healing by yeast glucan evaluated on single animals.
Med Biol. 1985, **63**, 73-80.
536. WOLLINA, U. KARTE, K. HEROLD, C. LOOKS, A.
Biosurgery in wound healing – The renaissance of maggot therapy.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000, **14** (4), 285-289.
537. WOLLINA, U. LIEBOLD, K. SCHMIDT, W.D. et al.
Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance.
Int J Dermatol. 2002, **41** (10), 635-639.
538. WONGWORAWAT, M.D. SCHNALL, S.B. HOLTOM, P.D. et al.
Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds.
Clin Orthop Relat Res. 2003, **414**, 45-8.
539. YAMADA, K.M.
Cell surface interaction with extracellular matrix materials.
Annu Rev Biochem. 1983, **52**, 761-799.
540. YAMADA, K.M. AKIYAMA, S.K. HASEGAWA, T. et al.
Recent advances in research on fibronectin and other cell attachment proteins.
J Cell Biochem. 1985, **28**, 79-97.
541. YAMAMOTO, Y. KONO, T. KOTANI, H. et al.
Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts.
J Clin Laser Surg Med. 1996, **14**, 129-132.
542. YEO, T.K. BROWN, L. DVORAK, H.F.
Alterations in proteoglycan synthesis common to healing wounds and tumors.
Am J Pathol. 1991, **138** (6), 1437-1450.
543. YTHIER, D.
Antisepsie et chirurgie cutanée.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 47-51.
544. YTHIER, D.
Tunnelisation cutanée.
Le Point Vétérinaire. Numéro spécial 1992, **24**, 137-141.

545. YU, H.S. CHANG, K.L. YU, C.L. et al.
Low-energy helium-neon laser irradiation stimulated interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes.
J Invest Dermatol. 1997, **107**, 593-596.
546. YU, W. NAIM, J.O. LANZAFAME, R.J.
Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice.
Lasers Surg Med. 1997, **20**, 56-63.
547. YUE, D.K. MC LENNON, S. MARSH, M. et al.
Effects of experimental diabetes uremia and malnutrition on wound healing.
Diabetes. 1987, **36**, 295-299.
548. YUSOF, N.L. WEE, A. LIM, L.Y. KHOR, E.
Flexible chitin films as potential wound-dressing materials : wound model studies.
J Biomed Mater Res A. 2003, **66** (2), 224-232.
549. ZAMORA, J.L.
Povidone iodine and wound infection.
Surgery. 1984, **95**, 121-122.
550. ZAMORA, J.L.
Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions.
Am J Surg. 1986, **151**, 400-406.
551. ZHANG, L. TIZARD, I.R.
Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan : the major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel.
Immunopharmacology. 1996, **35** (2), 119-128.
552. ZHOU, L.H. NAHM, W.K. BADIYAS, E. et al.
Slow release iodine preparation and wound healing : *in vitro* effects consistent with lack of *in vivo* toxicity in human chronic wounds.
Br J Dermatol. 2002, **146**, 365-374.
553. ZUMLA, A. LULAT, A.
Honey – a remedy rediscovered.
J Roy Soc Med. 1989, **82**, 384-385.