

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET  
DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE : Science de la Nature et de la Vie



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire / Immunologie Approfondie

---

**Thème : *Contribution à l'étude de l'intérêt clinique et immunologique  
de miel dans le traitement des plaies***

---

Présenté par :

AZZEB Fouzia

Devant le jury composé de :

Présidente :	Mme BENDJEDOU D.	Pr	Université de Guelma
Examinatrice :	Mme BENRBIHA R.S.	M .A.A	Université de Guelma
Encadreur :	Mr KSOURI S.	M.A.A	Université de Guelma

Juin 2014

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET  
DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE : Science de la Nature et de la Vie



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire / Immunologie Approfondie

---

**Thème : *Contribution à l'étude de l'intérêt clinique et immunologique  
de miel dans le traitement des plaies***

---

Présenté par :

AZZEB Fouzia

Devant le jury composé de :

Présidente :	Mme BENDJEDOU D.	Pr	Université de Guelma
Examinatrice :	Mme BENRBIHA R.S.	M .A.A	Université de Guelma
Encadreur :	Mr KSOURI S.	M.A.A	Université de Guelma

Juin 2014

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

(وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ  
وَمَا يَعْرِشُونَ \* ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا  
يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ  
لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ). الآية [ 68 - 69 ]. سورة النحل

# *Dédicace*

*Grace à DIEU tous puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour ma réussite et la volonté pour mener à bien ce modeste travail que je dédie:*

*Aux personnes les plus chères à mon cœur mes parents et qui ont, pour leur amour, leur patience et leur encouragement avec toute ma gratitude et mon amour.*

*A mes frères, et ma sœur*

*A tous mes oncles*

*A mes collègues*

*Aux tous mes amis surtout : mes très chères amies : Amel, Noura, Alima, Souad, Nassima, Amel, Elakri, Nadjeh, Hana, Zina, Wissem, Luiza, Madiha, Fatima, khadidja, Hanane, Saida, Imen, Houria,*

*Rabiaa, Hanane, Hième, Sara, Amina, Rokaia*

*A moi même pour mon amour pour la spécialité d'immunologie.*

*Et à toute la promotion de Master II biologie 2013/2014.*

*Fouzia*

# Remerciement

*Avant tout, je remercie **ALLAH** tout puissant qui m'a donné le courage; la volonté et la patience pour faire ce modeste travail.*

*A Monsieur **KSOURI S.**, Maitre Assistant A au Département d'écologie et Génie de l'Environnement à l'université de Guelma. Pour avoir proposé et dirigé ce travail. Pour ces conseils, pour sa patience et sa gentillesse.*

*J'adresse tout d'abord mes sincères remerciements aux membres de jury :*

*A Madame **BENDJEDOU D.**, Professeur au département de Biologie, Université de Guelma, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury. Je vous remercie pour votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mes profonds respects et de toutes mes gratitudes.*

*A Madame **BENRBIHA R S.**, Maitre Assistant A au département des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Guelma, pour nous avoir fait l'honneur de siéger à notre jury et qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude. Sincères remerciements.*

*A Madame **BOUGHABA** médecin chef au service de laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma, pour son bon accueil et sa gentillesse.*

*Je remercie les personnels de laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma.*

*Je remercie le chef de département de science de la nature et la vie Mme : **DERBEL N***

*Je remercie la plus chère enseignante Madame **CHAHATTE N***

*Tous les personnels de laboratoire de faculté de S.N.V de l'université : Mme **HIMER R** et Mme **BOUGHAZI G.***

*Je remercie Tous mes enseignant(e).*

*Il m'est agréable de remercier vivement tous ceux qui, grâce à leurs aides précieuses, ont permis la réalisation de ce travail.*

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des annexes

Introduction.....01

## Première partie : Etudes Bibliographique

### Chapitre I : La peau et les plaies cutanées

I. La structure de la peau humaine normale .....	3
I.1. L'épiderme.....	3
I.2. Le derme.....	4
I.3. L'hypoderme .....	5
I.4. Vascularisation cutanées .....	5
I.5. Les annexes cutnés.....	6
I.6. Les fonctions de la peau .....	6
I.7. Les cellules immunitaires de la peau .....	7
I.7.1. Les mastocytes.....	7
I.7.2. Les kératynocytes.....	8
I.7.3. Les macrophages.....	8
I.7.4. Les cellules de Langerhans.....	8
I.7.5. Les lymphocytes T.....	9
II. particularité de la peau de la souris.....	9
III. Les plaies cutanées.....	10
III.1. Définition .....	10
III.2. Les signes cliniques des plaies.....	10
III.3. Classification des plaies .....	10
III.3.1. Classification des plaies selon le mécanisme d'apparition.....	10
III.3.2. Classification des plaies cutanées Selon leur origine.....	11
III.3.3. Classification des plaies Selon la profondeur du tissu affecté .....	11

III.3.4. Classification des plaies selon leur Propriétés physico-chimiques ...	11
III.3.5. Classification des plaies selon leur évolution bactériologique.....	11
III.3.6. Classification des plaies selon leur propreté .....	12

## **Chapitre II : La cicatrisation des plaies**

I. Définition de la cicatrisation .....	13
II. Les acteurs du processus de cicatrisation.....	13
III. Les phases de la cicatrisation normale.....	13
III.1. L'étape inflammatoire et l'hémostasie .....	14
III.1.1. L'hémostasie ou la phase vasculaire .....	14
III .1.2 . L'étape inflammatoire.....	16
III.2. La phase de ré-épithélialisation .....	18
III.3.La phase de remodelage: .....	19
IV. Les types de cicatrisation.....	19
IV.1. Cicatrisation par première intention.....	19
IV.2. Cicatrisation par seconde intention.....	20
IV.3. Cicatrisation par troisième intention.....	20
V. les facteurs qui influencent à la formation d'une cicatrice.....	20
V.1. Cause locorégionales provoquent un retard de cicatrisation.....	20
V.2. Certain médicaments .....	21
V. 3. Les hormones sexuelles .....	21
V.4. Le tabac .....	21
V.5. Le stress .....	21
V.6. La température .....	21
V.7. L'âge.....	21
V.8.Autre causes .....	21

## **Chapitre III : Le miel et leurs propriétés thérapeutiques**

I. Rappel sur les indications thérapeutiques de miel.....	22
II. Définition et L'origine de miel .....	22
III. La composition de miel.....	23
IV. Les catégories de miel .....	24
V. Utilisation thérapeutique de miel.....	24

VI .propriété thérapeutique de miel.....	25
VI.1. L'activité antioxydant.....	25
VI.2. Les propriétés cicatrisantes du miel.....	25
VI.3. propriété antibactérienne.....	25
VI.4. Action anti-inflammatoire.....	26
VI.5. Activité antifongique et antiviral .....	26
VII. Les effets indésirables de miel .....	26
VIII. Les traitements de miel.....	27
VIII.1.La pasteurisation de miel.....	27
VIII.2. La microfiltration de miel.....	27
VIII.3. Traitement de miel par l'irradiation gamma.....	27
IX. L'activité pharmacologique du miel en application externe .....	27
IX .1. L'osmolarité .....	28
IX .2. Le pH acide.....	29
IX .3. Le système peroxyde d'hydrogène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	29

## **Deuxième partie : Etude Expérimentale**

### **I. Matériel et Méthodes**

I.1 Les objectifs.....	30
I.2. Lieu de travail .....	30
I .3. Matériel biologique .....	30
I .3.1. Moyen d'hébergement.....	30
I.4. Le miel.....	31
I.5. Méthode.....	31
I.5.1. Dispositif expérimental .....	31
I.5.2.La réalisation des plaies par une chirurgie mineure.....	33
I.5. 2.1.L'anesthésie des souris.....	33
I.5. 2.2.Le rasage des poiles des souris .....	34
I.5. 2.3.Les types des plaies à réaliser .....	34
I.5. 2.4. Méthode et moyen de réalisation des plaies .....	34
I.5.3. Réveil et soins postopératoires.....	35
I.5.4.Traitement des plaies.....	36
I.5.5.Mesure des surfaces des plaies .....	36



I.5.6.La sacrifice des souris .....	36
I.5.7.Réalisation des coupes histologiques.....	37
I.5.7.1.Analyse macroscopique.....	37
I.5.7.2.La fixation et la déshydrations .....	37
I.5.7.3.L'inclusion au paraffine .....	37
I.5.7.4.Coupes et colorations puis le montage final.....	38
<b>II. Résultats et Discussion</b>	
II.1.Les résultats de suivi Clinique .....	39
II.1.1.Le septième jours après la création des plaies .....	39
II.1.2.Le neuvième jours après la création des plaies .....	40
II.1.3.Le douzième jours après la création des plaies .....	41
II.2.Les résultats des coupes histologiques .....	42
II.2.1. Plaies cutanées par excision (S/G 2).....	43
II.2.2 Plaies cutanées par incision au niveau de la queue de souris(S/G 1) ....	45
Conclusion et perspectives .....	50
Référence bibliographies .....	51
Annexes	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

## Liste des abbreviations

- %** : Pour cent
- bFGF** : Basic Fibroblast growth factor.
- CL** : Cellules de Langerhans
- C5a et C3a** : Facteurs du complément
- CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- ECM** : Matrice extracellulaire
- EGF** : Facteur de croissance épithéliale
- G** : Gauge
- G-CSF** : facteur stimulant les colonies granulocytaires
- GM-CSF** : facteur stimulant les colonies monocytaires
- HSV** : Herpès Simplex Virus
- IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma
- Ig E** : Immunoglobuline E
- IGF-I** : facteur de croissance analogue à l'insuline
- IL-1** : Interleukine 1
- IL-10** : Interleukine 10
- IL-12** : Interleukine 12
- JC** : Jésus- Christ .
- m<sup>2</sup>** : Mètre carrée
- M-CSF** : facteur stimulant les colonies de monocytes
- mm<sup>2</sup>** : Millimètre carrée
- NO** : Le monoxyde d'azote
- PAF** : Facteur activent les plaquettes
- PDGF** : facteur de croissance des plaquettes

**S/G** : Sous groupe

**SIC** : Système immunitaire cutané

**TCR  $\alpha/\beta$**  : Récepteur des cellules T  $\alpha/\beta$

**TGF** : facteur de croissance transformant

**TNF $\alpha$** : facteur nécrosant des tumeurs $\alpha$

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

**$\mu\text{m}$**  : Micrometer

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Représentation schématique de la peau humaine	03
2	Représentation schématique de la structure de l'épiderme	04
3	Représentation schématique de la vascularisation cutanée	05
4	Les cellules immunitaires de la peau	07
5	Les phases de la cicatrisation et les cellules impliquées dans chaque phase	14
6	L'étape inflammatoire et l'hémostasie de cicatrisation	15
7	La phase de réépithélialisation	19
8	Anatomie d'une abeille	23
9	L'activité pharmacologique du miel en application externe	28
10	Réaction biochimique de production d'eau physiologique	29
11	Schéma représentatif de protocole expérimental	32
12	Représentation d'une excision cutanée dans le dos d'une souris	35
13	Collage des cassette au paraffine contient les prélèvements à couper	38
14	Les surfaces des plaies et ses contractions en septième jour	40
15	Les surfaces des plaies et ses contractions en neuvième jour	41
16	Les surfaces des plaies et ses contractions en douzième jour	42

## Liste des Tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Rôle physiologique de la peau	6
2	La composition moyenne du miel	23
3	les quantités d'autres compositions de miel	24
4	Les doses et les volumes des anesthésiques utilisés pour chaque produit	33
5	Les Coupes histologiques au niveau de la peau le 3 <sup>ème</sup> jour après la création des plaies.	43
6	Les coupes histologiques au niveau de la peau le 5 <sup>ème</sup> jour après la création des plaies	44
7	Les coupes histologiques au niveau de la peau le 7 <sup>ème</sup> jour après la création des plaies	45
8	Histopathologie d'une peau des bases des queux	46

# Introduction

## **Introduction**

Le traitement et les soins des plaies sont appliqués depuis la plus haute antiquité. A cette époque plusieurs thérapeutiques ont été instaurées comme les substances végétales préparées à partir des feuilles des plantes médicinales, des substances animales comme les graisses et le miel (**Meaume et Senet, 1999**). Cette dernière thérapie est utilisée dans la nutrition et dans la médecine comme pansement pour les blessures et les inflammations à la fois interne et externe (**Adewumi et Ogunjinmi, 2011**).

Le miel est une substance visqueuse, sucrée et parfumée, fabriquée par les abeilles à partir du nectar des fleurs. C'est un mélange très complexe, de pollen et des composés des abeilles (enzymes présentes dans les sécrétions des glandes salivaires et pharyngées) (**Dutau et Rancé, 2009**).

Le miel est parmi les plus anciens médicaments utilisés pour le traitement des plaies (**James Austin et al., 2014**), depuis les temps anciens, le 14<sup>e</sup> siècle avant JC. Dans la littérature, nous avons trouvé des descriptions de miel dans le nettoyage et les pansements des plaies chroniques et traumatiques, tout au long du 17<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> siècle. Plus récemment, au cours de la Première Guerre mondiale, le miel a été utilisé par les Russes et les Allemands et est resté populaire jusqu'à l'avènement des antibiotiques en 1940 (**Vandamme et al., 2013**).

Beaucoup des utilisations traditionnelles de miel ont continué jusqu'à aujourd'hui, l'application de miel en médecine a été récemment redécouverte et gagne du terrain comme un agent antibactérien pour le traitement des ulcères, des plaies et d'autres infections de surface, Le miel est très prometteur comme traitement efficace pour un certain nombre de modalités médicales et en particulier dans les soins des plaies (**Adewumi et Ogunjinmi, 2011**).

Notre étude se propose pour étudier l'intérêt clinique et immunologique de miel multi-floral d'origine de la wilaya de Guelma dans le traitement des plaies.

Notre travail sera présenter les étapes suivant :

1. Une étude bibliographique sur la peau et les plaies cutanées, la cicatrisation cutanée et en fin une étude sur le miel.

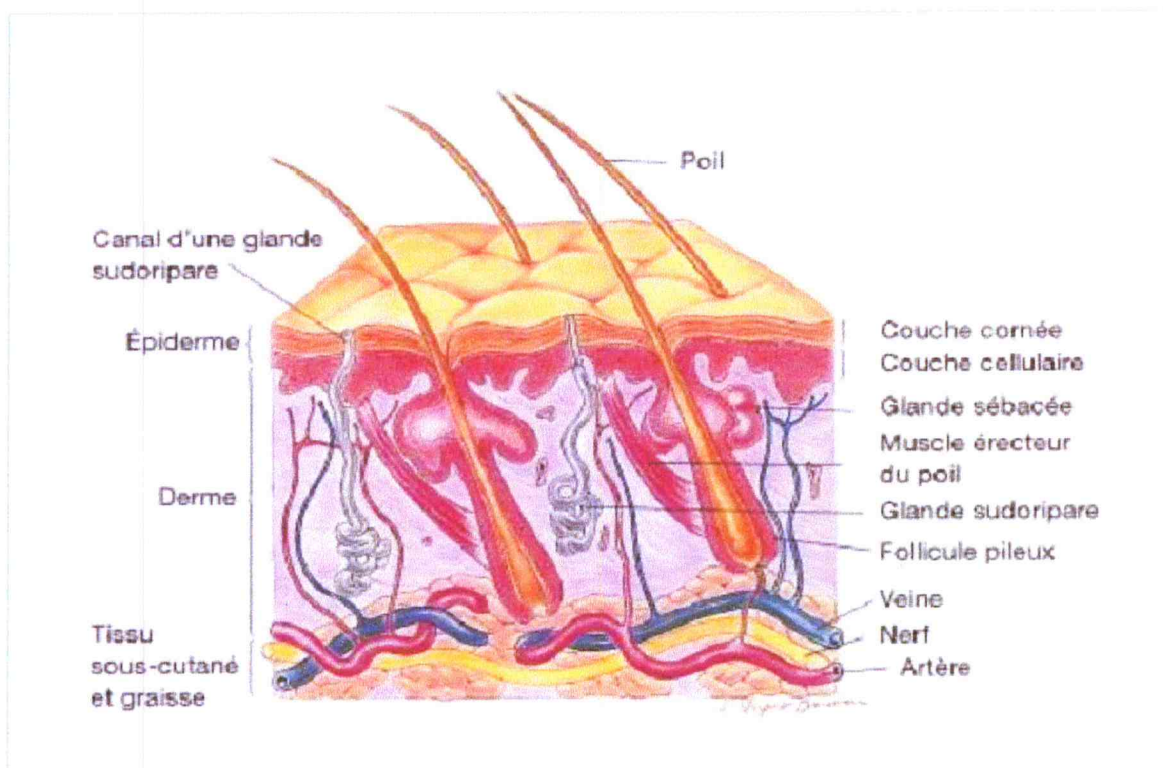
Etude bibliographique



2. Une expérimentation sur les souris blanches, par création des plaies et des traitements topiques par le miel, afin d'évaluer l'étendue de la guérison des plaies ainsi la détection des propriétés thérapeutiques de miel.

## I. La structure de la peau humaine normale

La peau c'est le principal organe du corps humain, est distinguée de caractéristiques biomécaniques propres, extrêmement variables en fonction des facteurs intra-individuels et interindividuelles (**Dumas et al ., 2012**). sa surface varie entre 1,2 et 2,2 m<sup>2</sup> pour un poids moyen de 4 kg représente 7 % de masse corporelle totale, son épaisseur varie de 1,5 à 4,0 mm selon la région anatomique et les conditions auxquelles elle fait face (**Marieb, 2005**), elle comprend trois plans qui sont les suivants de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme , le derme et l'hypoderme (**Figure 1**) (**Hinglais et al., 2005**).



**Figure 1** : Représentation schématique de la peau humaine (**Bates et Bickley, 2010**).

### I.1. L'épiderme :

L'épiderme est une mince couche dépourvue de vaisseaux sanguins (**Bates et Bickley, 2010**), composée de plusieurs couches cellulaires qui sont les suivantes :

- La couche basale ou stratum basale : C'est la plus profonde couche se trouve à la jonction avec le derme, La naissance des cellules de l'épiderme, les kératinocytes, a lieu dans la couche basale (**Kaibeck et Casamayou, 2014**).

- La couche épineuse ou stratum spinosum où les cellules issues de la membrane basale se différencient et se modifient pour former des fibrilles intracellulaire

(Siebert et Neurs, 2009).

- La couche granuleuse ou stratum granulosum composé des cellules aplaties et contiennent des grains d'une substance à l'origine de kératine (Marieb, 2008).

- La couche cornée ou stratum corneum est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est composée de 20 à 30 assises cellulaires kératinisées ou cornées. Ces cellules sont mortes et remplies de fibrines, la couche cornée est dérivée des cellules nées par mitose des cellules de la couche basale profonde (Marieb, 2008), l'ascension des cellules de la couche basale à la superficie de l'épiderme prend environ un mois, l'épiderme dépend du derme sous-jacent pour sa nutrition (figure 2) (Bates et Bickley, 2010).

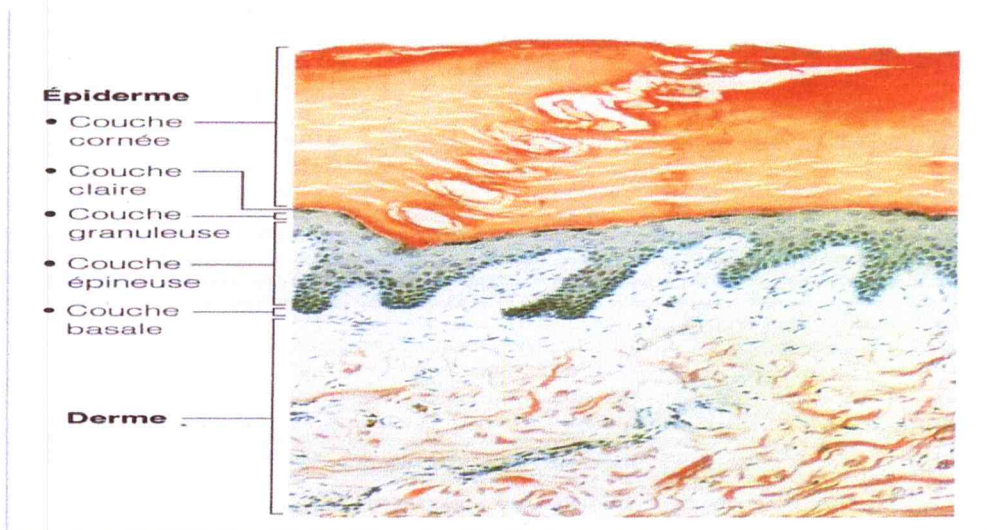


Figure 02 : Représentation schématique de la structure de l'épiderme (Marieb, 2008)

## I.2. Le derme :

Le derme est composé de tissu conjonctif (Tortora et Grabowski, 2002), et renferme les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares, des muscles, des nerfs et des vaisseaux sanguins (Campbell et Reece, 2007). Le derme comprenant une couche papillaire et une couche réticulaire, cette dernière contient le tissu conjonctif dense et élastique ainsi que les éléments vasculo-nerveux (Hinglais et al., 2005).

L'épiderme et le derme sont attachés par une jonction dermo-épidermique. Cette jonction est réalisée par une couche mince située sous la couche basale, cette mince couche

composée par deux minces feuilles sont : La lame basale et la lame réticulaire. La lame basale est composée principalement de fibre de collagène type IV et de glycoprotéine. La lame réticulaire est composée de collagène de type III (**Claude Martin, 2011**).

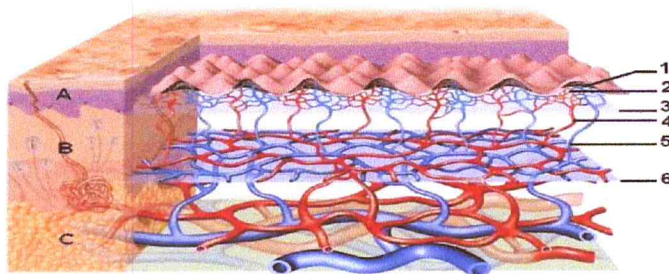
**I.3. L'hypoderme :** L'hypoderme est constitué de tissu adipeux, des vaisseaux sanguins (**Campbell et Reece, 2007**).

#### **I.4. Vascularisation cutanées**

La vascularisation lymphatique et artérioveineuse traversent l'hypoderme et le derme et s'arrêtent en dessous de la jonction dermo-épidermique. Les vaisseaux sont très abondant dans le derme et l'hypoderme et absent dans l'épiderme. Leur calibre diminue des l'hypoderme vers l'épiderme (**Claude Martini, 2011**).

Le système vasculaire du derme contient :

- Des artères branches latérales, des artère sous cutanées, composé de plexus artériel dermique profond installé au niveau de la jonction dermo-hypodermes, se dispersent verticalement dans le derme des artérioles qui irriguent les follicules pilosébacés et les glandes sudoripares ; Ces artérioles s'étalent dans le derme papillaire pour former le plexus artériel sous- papillaire, qui donne naissance aux capillaires artériels ;
- Des veines positionnées paralelement aux artères, et qui forment les mêmes plexus que les artères, veines sous cutanées, plexus dermique profond, plexus veineux sous-papillaire ;
- Des voies lymphatiques paralelement aux voies veineuses le système lymphatique bien souvent ignoré a un role cosidérable dans l'évacuation des déchets macromoléculaires qui ne peuvent être éliminés par la voie de la circulation sanguine (**Figure 3**) (**Claude Martini, 2011**).



A : épiderme

B : Derme

C : Hypoderme

1 : veinule    2 : artériole

**Figure 3 :** Représentation schématique de la vascularisation cutanée [1]

### I.5. Les annexes cutanées (Marieb, 2008)

Les annexes cutanées sont les poiles et les follicules des poiles et les glandes et les glandes cutanées, chacun parmi eux est dérivé de l'épiderme et joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme .

- Les glandes cutanées :

Sont des glandes exocrines il existe deux groupes des glandes cutanées sont les glandes sébacées et les glandes sudoripares

- ✓ Les glandes sébacées : sécrètent le sébum qui contient des bactéricides, ces glandes jouent un rôle essentiel d'empêcher la pénétration des bactéries à l'intérieur de l'organisme.
- ✓ Les glandes sudoripares : sécrètent la sueur qu'il permet d'inhiber la croissance des bactéries grâce à son pH acide, ces glandes ont aussi un rôle primordial dans la lutte contre la chaleur .

- Les poiles et les follicules des poiles : jouent un rôle mineur. ils assurent la protection de la tête, abritent les yeux et filtrent les particules étrangères dans les voies respiratoires.

### I.6. Les fonctions de la peau

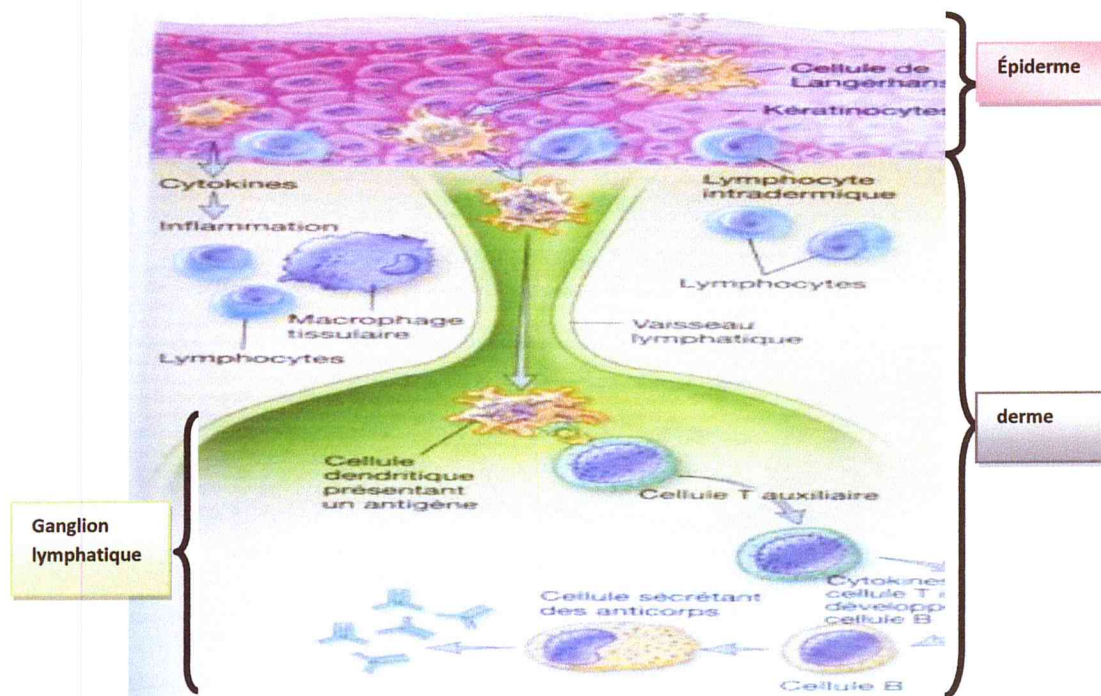
La peau est un organe de protection, de sens, d'évacuation et lieu d'échange. Le tableau suivant présente les fonctions les plus essentielles de la peau (**Tableau 1**).

**Tableau 1** : Rôle physiologique de la peau (Tortora et Grabowski, 2002)

Rôles physiologiques de la peau	Fonction assurée par
Protection contre les agressions extérieures	l'épiderme et le derme
Maintien de la température corporelle	Derme
Sensation cutanée	les corpuscules tactiles non capsulés de l'épiderme et les corpuscules tactiles capsulés du derme et les racines des poiles autour de chaque follicule pileux
Participation à l'immunité	Epiderme, derme
Synthèse de la vitamine D	Epiderme
Reserve de sang	Hypoderme

### I.7. Les cellules immunitaires de la peau

La peau joue un rôle de protection contre les organismes nuisibles chimiques ou physiques du milieu externe, et elle joue également un rôle principal de défense grâce à sa capacité à produire des réponses inflammatoires et immunitaires contre les micro-organismes tel que les champignons, virus et bactéries. Les principaux constituants du SIC sont, les mastocytes, les cellules dendritiques, les monocytes, les kératinocytes, les lymphocytes T, et les cellules endothéliales vasculaires (**Figure 4**) (**Girolomoni et al., 2005**).



**Figure 4** : Les cellules immunitaires de la peau (**Prescott et al., 2010**)

#### I.7.1. Les mastocytes

Les mastocytes résident dans divers tissus, surtout dans les épithéliums de revêtement, autour des vaisseaux sanguins. Les mastocytes jouent un rôle fondamental dans l'immunité innée, plus particulièrement dans les processus inflammatoires et allergiques dont les manifestations cutanées, sont souvent les plus visibles. Classiquement considérée comme la cellule impliquée dans les réactions inflammatoires immédiates, dont le type clinique est l'urticaire, le mastocyte a été récemment impliqué dans l'induction et la régulation des

réponses lymphocytaires spécifiques d'antigène, dont le type clinique est l'eczéma de contact aux haptènes (Saint-Mézard *et al.*, 2002).

### I.7.2. Les kératynocytes

La couche épidermique de la peau est largement constituée de kératynocytes, ces cellules sécrètent de nombreuses cytokines qui peuvent fonctionner en induisant une réaction inflammatoire locale (Kindt *et al.*, 2008). Ils sont considérés comme des macrophages, et ils sont capables de produire un certain nombre des facteurs solubles, on note la production des cytokines inflammatoires telque IL-1 , IL-6, TNF de IL-3 dont on connait l'action activatrice et proliférative sur les mastocytes, Il-8 qui est un chimiotactique et activateur des polynucléaires neutrophiles, de IL-10 dont l'action s'oppose à celle des cytokines inflammatoires et permet une certaine régulation des facteurs de croissance pour les leucocytes : G-CSF , M-CSF, GM-CSF (Rabhi, 2001).

### I.7.3. Les macrophages

Les monocytes du sang infiltrent dans la peau et devient des macrophages résidant dans le derme. Les macrophages fixés dans les tissus ont des aspects cytologiques et des fonctions distinctes de celles des monocytes. Les macrophages résidents sont susceptibles de persister très longtemps au sein d'un même tissu (Bonneville, 2006), Les monocytes et les macrophages sont des leucocytes contribuant à la construction et au maintien de l'homéostasie des tissus, ils participent aux processus de remodelage physiologique des tissus, voire de réparation post-traumatique des tissus (Milon, 2005).

### I.7.4. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules d'origine médullaire appartenant a la famille des cellules dendritiques et qui colonisent l'épiderme ainsi que les épithéliums des muqueuses (Schmitt, 1995), Les C L un type de cellule dendritique qui internalisent l'antigène par phagocytose ou endocytose elles sont matures et migrent de l'épiderme vers les ganglions (Kindt *et al.*, 2008) . Dans le ganglion les cellules de Langerhans reconnues comme des cellules dendritique qui forment des contacts étroites avec les cellules T, Elles sont acquies l'expression des molécules de Co stimulation de la famille B7 : CD80 /CD86 et

elles sont augmentés l'expression des molécules du CMH classe I et CMH classe II liant le peptide. Ces cellules produisent certaines cytokines pro-inflammatoires telle que IL-12 et IL-1, elles sont spécifiques dans l'activation de cellules T naïves en cellules spécifiques de l'antigène (**Kaiserlian et Etchar, 1999**).

### **I.7.5. Les lymphocytes T**

Les lymphocytes sont originaires de la circulation, ces lymphocytes prolifèrent en réponse à diverses stimulations antigéniques leur nombre augmente considérablement dans les lésions dermiques inflammatoires (**Rabhi, 2001**). La peau humaine normale contient les cellules T dans l'épiderme et le derme localisés essentiellement autour des vaisseaux sanguins, rare nombre des lymphomes T cutanés  $\gamma/\delta$  existent chez l'homme, les lymphocytes présents dans la peau humaine normale expriment le phénotype TCR  $\alpha/\beta$ , et sont majoritairement de phénotype CD4, et expriment un répertoire précis de récepteurs de chimiokines et de domiciliation, acquis lors de la conversion des cellules naïves en cellules T-mémoires. Les cellules T domiciliées dans la peau exercent leurs fonctions effectrices en sécrétant des médiateurs pro-inflammatoires (essentiellement cytokines et chimiokines) (**Girolomoni et al., 2005**).

## **II. particularité de la peau de la souris**

Notre travail sera porté sur les souris comme modèle animale, il est important de préciser les particularités de la peau de souris.

La peau de la souris peut se déplacer sur le fascia musculaire sous-jacent. Les différences entre la peau murine et la peau humaine sont les suivantes : épaisseur totale de la peau (400  $\mu\text{m}$  pour les rongeurs par contre 1400  $\mu\text{m}$  pour l'Homme), La différence majeure est évidemment la grande densité de follicules pileux qui recouvrent la souris, La densité des follicules pileux (1000 /  $\text{mm}^2$  pour les rongeurs contre 25 /  $\text{mm}^2$  pour l'Homme), L'épiderme interfolliculaire est en effet pratiquement inexistant. L'épiderme murin est aussi très mince et ne possède que quelques couches de cellules vivantes, soit 2 à 3 couches, comparativement à 10 à 15 chez l'humain, l'épaisseur de l'épiderme (10  $\mu\text{m}$  pour les rongeurs par contre une centaine de  $\mu\text{m}$  pour l'Homme) (**Gagnon, 2005 et Caudane, 2009**).



### **III. Les plaies cutanées**

#### **III.1. Définition**

Une plaie c'est la rupture ou l'effraction de la barrière cutanée, généralement associée à une perte de substances déclinent qui sont de gravité variable en fonction du mécanisme lésionnelle, de la profondeur de la plaie et de sa localisation (**Battu et brischoux, 2012**).

#### **III.2. Les signes cliniques des plaies**

L'aspect et la gravité de la plaie doivent être portés sur l'étude de plusieurs paramètres qui ont permettent de choisir les traitements à privilégier, en prenant en considération l'agent vulnérant et les mécanismes d'apparition de la plaie qui précisent la morphologie et la localisation de la plaie. Sa gravité est caractérisée par son aspect, sa superficie et la présence de lésions associées (**Siebert et Neurés, 2009**).

#### **III.3. Classification des plaies**

Il existe diverses classifications des plaies qui malgré leurs variantes mettent en évidence les mêmes indicateurs

- Les dimensions de la plaie : profondeur, largeur, longueur ;
- L'aspect du lit de la plaie ;
- L'aspect de la peau périlésinnelle (**Siebert et Neurés, 2009**).

Donc la classification des plaies cutanées peut être selon : le mécanisme d'apparition, selon leur origine, selon la profondeur du tissu affecté, les Propriétés physico-chimiques des plaies, l'évolution bactériologique, la propreté.

##### **III.3.1. Classification des plaies selon le mécanisme d'apparition**

- Mécanisme tranchant ou pénétrant : par bistouri, arme blanche etc. la morphologie de la plaie par ce mécanisme apparait par des berges saines, plaie franche sur tissu sain, incision linéaire, présence d'un lambeau cutané de couverture ;

- Mécanisme contondant, choc mécanique par exemple : écrasement, torsion, morsure la morphologie de la plaie par cette mécanisme apparait par des berges cruentées, plaie contuse sur tissu sain, perte de substance ;
- Mécanisme thermique qui cause une destruction tissulaire et une perte de substance (Siebert et Neurés, 2009).

### III.3.2. Classification des plaies cutanées selon leur origine

Il existe différentes plaies selon leur origine.

- Les brûlures

Une brûlure est un type de lésion cutanée causée par l'exposition à un agent thermique, chimique, électrique ou une radiation (Battu et Brischoux, 2012).

- Les escarres

L'escarre est une nécrose ischémique consécutive à une hypoxie tissulaire provoquée par une pression excessive et prolongée des muscles, ou tissus sous-cutanés, entre l'os et un support extérieur, pouvant apparaître en quelques heures, il s'agit d'une plaie grave (Battu et Brischoux, 2012).

- Les ulcères

L'ulcère, conséquence d'une ischémie tissulaire, est une plaie chronique avec perte de substance, pouvant aller de la peau jusqu'à l'os (Battu et Brischoux, 2012).

### III.3.3. Classification des plaies selon la profondeur du tissu affecté

- Une plaie Superficielle : ne touche que l'épiderme ;
- Une plaie d'épaisseur partielle s'étend jusqu'au derme superficiel ;
- Une plaie d'épaisseur totale s'étend jusqu'au tissu sous-cutané et parfois même le ; fascia et les structure sous-jacentes comme les muscles (Lwis et al., 2011).

### III.3.4. Classification des plaies selon leurs propriétés physico-chimiques

Une plaie peu profonde et franche constituera un milieu aérobie contrairement à une plaie profonde ou anfractueuse (Maiwenn, 2005).

### III.3.5. Classification des plaies selon leur évolution bactériologique

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

- Plaies contaminées : de 0 à 6 heures post-traumatiques  
Durant les 6 premières heures post-traumatiques, le nombre de bactéries reste limite. 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.
- 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.
- 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, elle peut être suspecte 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'individu, localisation de la plaie) (Hé, 2006).

### III.3.6 / Classification des plaies selon leur propreté

Selon leur condition de formation et leur degré de contamination initiale, Ce mode de classification sépare les plaies en quatre catégories.

- Les plaies propres : qui ont été créés dans les conditions aseptiques.
- Les plaies propres contaminées : entrent dans cette catégorie les plaies créés par une chirurgie avec effraction des tractus respiratoires, gastro-intestinales ou urogénitale, les plaies chirurgicales accompagnées d'une faute d'asepsie mineur.
- Les plaies contaminées : englobe les plaies traumatiques récentes, les plaies chirurgicales avec contamination major, la chirurgie d'un foyer inflammatoire non purulent ou la chirurgie avec une faute majeure d'asepsie.
- Les plaies sales et infectées : sont les anciennes plaies traumatiques, les plaies accompagnées de corps étranger, les plaies chirurgicales en présence d'un processus abcedatif (Tomczak, 2010).

## I. Définition de la cicatrisation

La cicatrisation est un processus dynamique et complexe de la réparation impliquant un certain nombre d'événements cellulaires et moléculaires (Han et al., 2011), Cet processus aboutit à l'union des berges d'une plaie quelconque avec rétablissement de la continuité dermo-épidermique (Claude Martini, 2009).

## II. Les acteurs du processus de cicatrisation

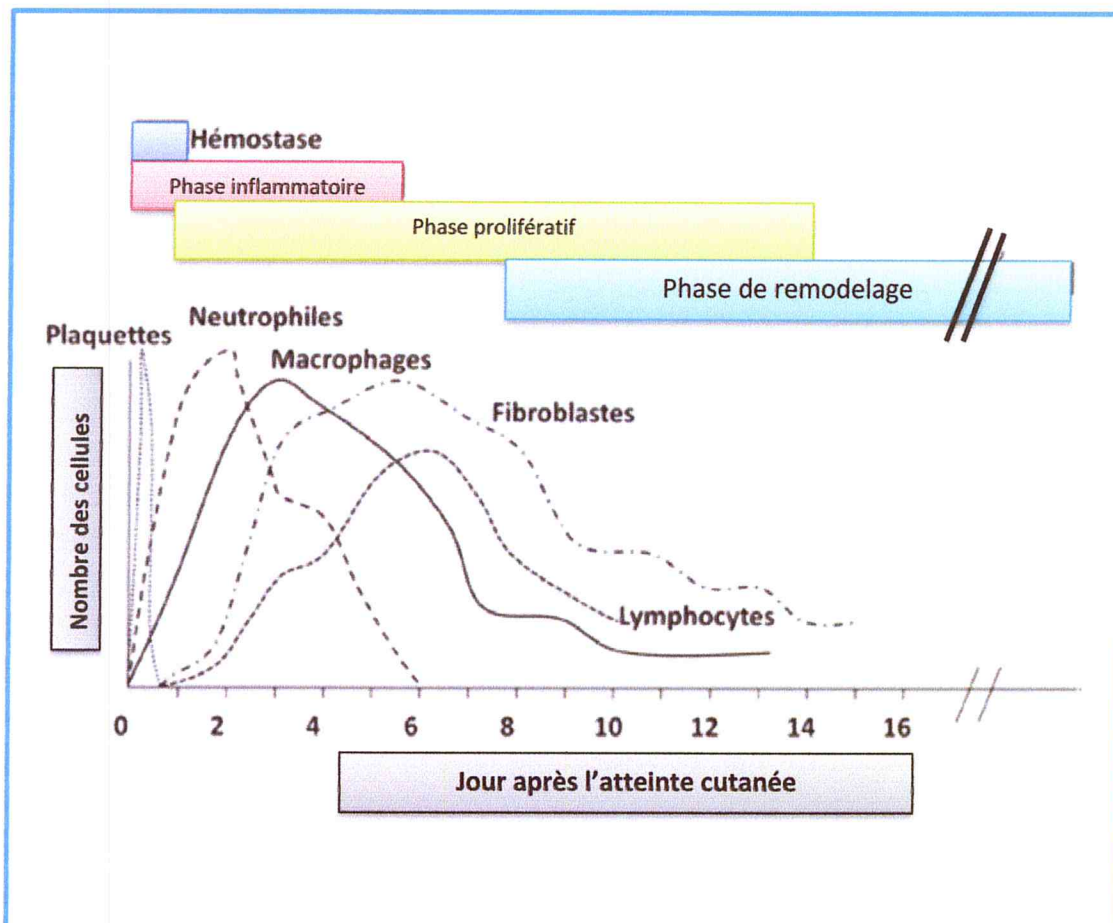
Le processus de la cicatrisation nécessite une interaction complexe et dynamique de nombreux types de cellules, y compris les cellules résidentes des tissus et des cellules hématopoïétiques recrutées au site d'une lésion tissulaire (Eming et al., 2009).

- Les principales cellules impliquées dans le processus de la cicatrisation sont
  - Les plaquettes comme agent déclencheur du processus et interviennent dans la formation du caillot de fibrine ;
  - Les leucocytes qui interviennent dans la détersion et l'inflammation ;
  - Les fibroblastes du tissu conjonctif transforment en myofibroblastes et forment un maillage riche en collagène (Siebert et Neuriès, 2009).
- les facteurs de croissance sont des modulateurs importants orchestrant tous les événements de la cicatrisation dans les tissus tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et le facteur de croissance de l'épiderme (EGF), les facteurs de croissance ont un rôle essentiel de stimuler la migration cellulaire, la prolifération et l'angiogenèse, qui sont essentielles pour la guérison des plaies (Choi et al., 2012).
- Les cytokines inflammatoires. L'interleukine (IL -1, IL-6, TNF-  $\alpha$  ) (Kondo, 2007).
- Les Chimiokines pour le recrutement des leucocytes tels que les neutrophiles et les macrophages, une chimiokine dite. IL-8/CXCL8 a une activité chimiotactique des neutrophiles, les lymphocytes T et les kératinocytes (Kondo, 2007).

## III. Les phases de la cicatrisation normale

La cicatrisation se déroule en trois phases successives : l'hémostasie et l'inflammation, la prolifération et le remodelage (Park et al., 2011). Au cours de la première phase,

vasculaire et inflammatoire, se crée un caillot de fibrine dans la plaie tandis que sont recrutées des cellules inflammatoires qui assureront par la suite la détersion de la plaie. La deuxième phase est celle de la réparation tissulaire dermique et épidermique aboutissant l'épithélialisation de la plaie. La dernière phase, moins connue, est celle du remodelage de la matrice extracellulaire et de la maturation de la cicatrice (**figure 5**) (Senet, 2007).



**Figure 5** : Les phases de la cicatrisation et les cellules impliquées dans chaque phase

(Remy et al., 2013)

### III.1. L'étape inflammatoire et l'hémostasie (figure 6)

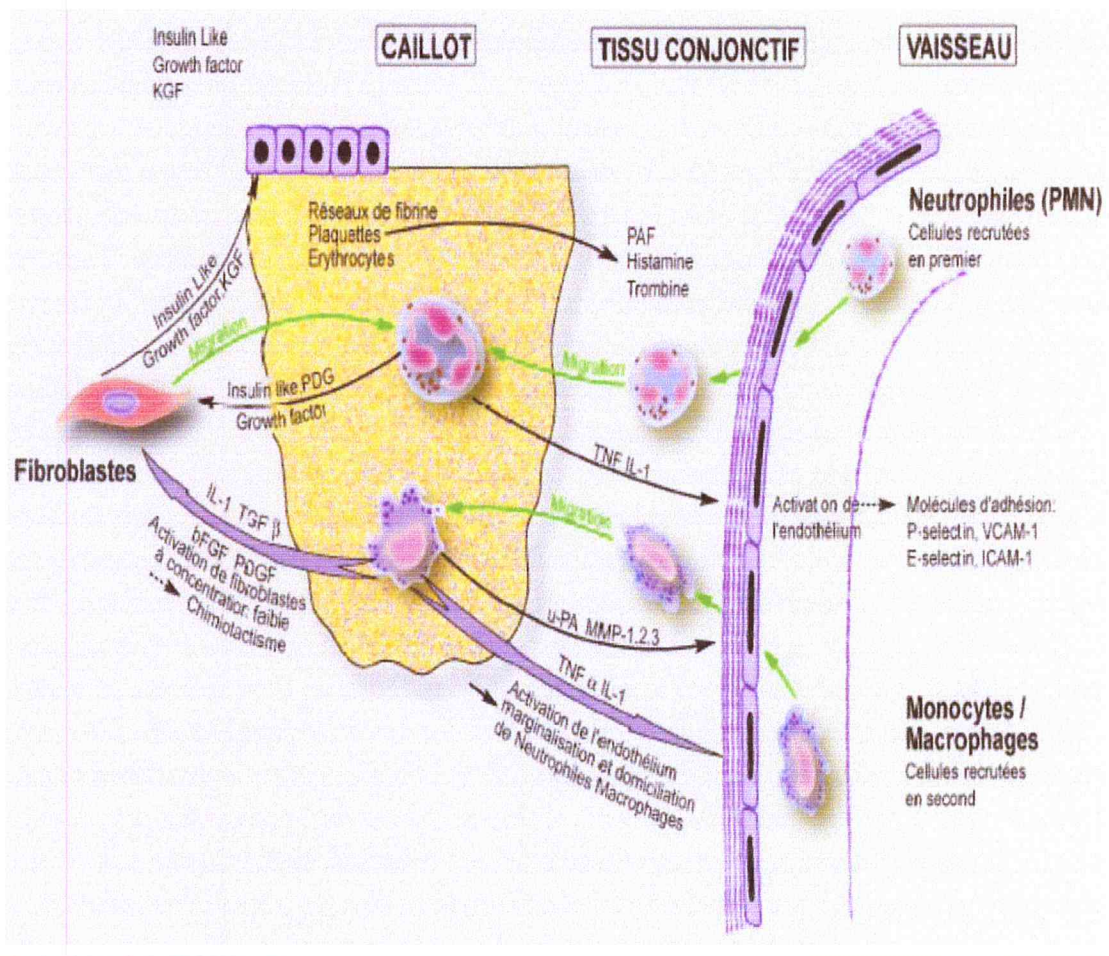
#### III.1.1. L'hémostasie ou la phase vasculaire : immédiatement après la blessure (J0\_J4)

La première étape de la cicatrisation d'une plaie c'est La formation d'un hématome (caillot) par le processus de coagulation qui aboutit par la fixation de fibrine sur les bords de la plaie, ce processus permet d'arrêter l'hémorragie provoquée par la rupture vasculaire, et

permet de constituer une barrière temporaire à la pénétration des germes pathogènes exogène (**Dasegb et Phillips, 2007 et Basset et Comtet, 2013**).

Ce caillot assure également une matrice provisoire des plaquettes, essentiel à la formation du clou hémostatique sécrètent des médiateurs de la cicatrisation (**Vanwick, 2003**).

La dégranulation des plaquette entraine la libération de certaine facteurs de croissances notamment le facteur de croissance transformant TGF- $\beta$ , facteur de croissance épidermique EGF, facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-I, facteur de croissance dérivé au plaquette PDGF (**Crovetti et al., 2004**), ces facteurs de croissance initient les voix de signalisation conduisent à la recrutement des cellules inflammatoires et à la formation de la matrice extracellulaire et la néovascularisation (**Dasegb et Phillips, 2007**).



**Figure 6 :** L'étape inflammatoire et l'hémostasie de cicatrisation (**Isoir, 2006**)

### III .1.2 . L'étape inflammatoire

La phase inflammatoire peut se développer pendant quelque minutes ou plusieurs heures selon le type et la sévérité de la lésion et persiste en générale quelque heurs à quelque jours (Stevens et *al.*, 2004).

La réaction inflammatoire se déroule pour toute lésion tissulaire quelle que soit sa cause (infectieuse, physique, chimique ou ischémique), elle est pour but d'élimination de l'agent agresseur et des débris cellulaires et la réparation des tissus lésés (Zeghal et Sahnoun,2013).

L'inflammation est un processus dynamique, constitue par l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire sur les cellules endothéliales, et par une variété de médiateurs libéré par les cellules et les capillaires des tissus blessés, les plaquettes et leurs cytokines. Les sources les plus importantes de ces médiateurs sont les systèmes enzymatique plasmatique de complément, de coagulation de fibrinolyse et des kinines et des médiateurs libérés par les mastocytes les basophiles (Strodtbeck, 2001 et Male, 2005).

Selon le cas de la lésions en distingue l'inflammation aigue et l'inflammation chronique, l'inflammation aigue peut aboutit directement à la cicatrisation normale et elle peut aussi évoluer vers une inflammation chronique dans les cas des infections (Stevens et *al.*, 2004).

Cette phase est caractérisée par :

- augmentation du flux sanguine;
- augmentation de la perméabilité des vaisseaux de site de la plaie;
- émigration des cellules vers les tissus (Male, 2005).

Les cellules immunitaires résidentes et les cellules du tissu secrètent des molécules qui attirent les leucocytes au niveau du site d'inflammation. Ces molécules sont des substances chimiotactiques parmi celles-ci : les agent chimiotactiques, la grande famille des chimiokines , Les composants C5a et C 3a du complément, le PAF : Facteur activent les plaquettes (Espinosa et Chillet, 2006) . De là la phase inflammatoire est caractérisé par une activation locale du système immunitaire inné résultant en un afflux rapide des leucocytes

polynucléaires neutrophiles suivie d'invasion de monocytes du sang, qui vont différencier en macrophages tissulaires (**Eming et al., 2009**).

Grâce aux médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines, les sélectines, molécules d'adhésion, sont exprimées à la surface des cellules endothéliales pour permettre de ralentir et de capter les polynucléaires neutrophiles. L'expression des  $\beta 2$  intégrines par les leucocytes permet ensuite un renforcement de leurs interactions avec les cellules endothéliales et leur diapédèse dans la plaie (**Senet, 2007**).

Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie. Libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases, ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie, ils produisent également des cytokines pro-inflammatoires participant au recrutement et à la prolifération des fibroblastes et des Kératinocytes avant d'être phagocytés par les macrophages présents dans la plaie (**Senet, 2007**).

Les polynucléaires, colonisent la plaie dès la sixième heure après la lésion. Leur fonction est détersive et antibactérienne (**Hinglais et al., 2005**).

Les secondes leucocytes attirés au site de la plaie sont les monocytes (macrophages), une fois les monocytes s'extravasent du vaisseau sanguin ils deviennent activés et se différencient en macrophages tissulaires matures, expriment à leur surface des nombreux récepteurs y compris cytokine récepteurs, les Toll-like récepteurs, de complément et les récepteurs Fc, ces récepteurs sont impliqués dans la reconnaissance entre les macrophages et leur microenvironnement, les macrophages jouent un rôle comme cellules présentatrices d'antigène et il sont supposés jouer un rôle essentiel dans une réponse de cicatrisation réussie grâce à la synthèse de facteurs de croissance comme : Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ; Transforming growth factor  $\alpha$ , basic Fibroblast growth factor (bFGF), Platelet derived growth factor (PDGF) et Vascular endothelial growth factor (VEGF), qui ont tous de concert promouvoir la prolifération cellulaire et la synthèse des molécules de la matrice extracellulaire par les cellules résidentes de la peau (**Eming et al., 2009**), les macrophages ont aussi un rôle : anti-inflammatoires par la sécrétion de grandes quantités d'IL-10 et TGF- $\beta$  (**Lech et Anders, 2013**).



Les Lymphocytes Attirés moins rapidement au sein de la plaie par chimiotactisme, ils ont un rôle dans régulation de la cicatrisation, tel que la stimulation des mitoses des fibroblastes, le chimiotactisme des cellules inflammatoires et accroissent la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes **(Roblin, 2008)**.

Quatre signes cliniques caractérisent la phase inflammatoire : la douleur, la chaleur, la rougeur et l'œdème.

- La douleur est provoquée par la pression exercée par l'œdème sur la terminaison sensitive ;
- La chaleur est provoquée par l'activité phagocytaire qu'elle augmente la température locale ;
- La rougeur est provoquée par la dilatation des capillaires ou vasodilatation

**(Siebert et Neurès , 2009)**.

**III.2. la phase de ré-épithélialisation** : peut prolongée dans une période de deux semaines **(Remy et al., 2013)**

Ce processus est contrôlé par plusieurs cytokines et des facteurs de croissance libres dans le site de la plaie, EGF, TGF  $\alpha$  pour les kératynocytes basales, KGF pour les fibroblastes dermiques **(Kummer et al., 2002)**.

Une fois le matériel nécrotique a été éliminé, la formation du tissu de granulation et la ré-épithélialisation commence. La constitution du tissu de granulation comprend trois phénomènes : la néoangiogenèse, la migration et la prolifération des fibroblastes et la synthèse d'une nouvelle matrice extracellulaire **(Remy et al., 2013)**.

Au sein du derme, on observe une prolifération de fibroblastes qui permet la détersion et la production de collagène de type I et III. De plus, il est le siège d'une néoangiogenèse.

Enfin apparaissent aussi des myofibroblastes responsables de la contraction de la plaie. Dans l'épiderme, il y a prolifération de kératinocyte qui par migration recouvre la plaie. L'apparition des mélanocytes et des îlots de Langerhans est plus tardive **(figure5)** **(Hinglais, 2005)**.

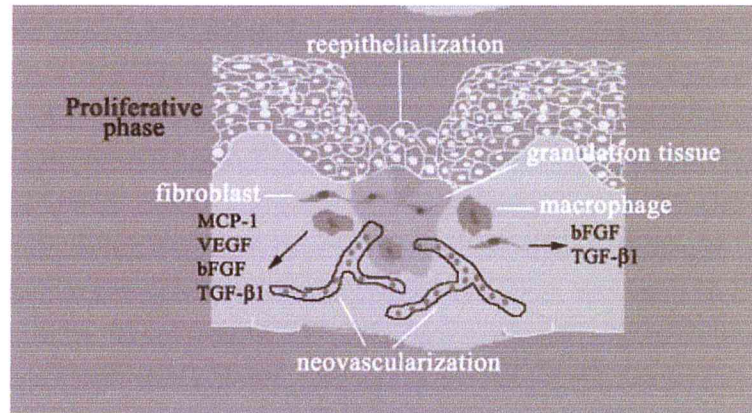


Figure 7 : La phase de réépithélialisation (kondo, 2007)

#### III.4. La phase de remodelage:

Dure plusieurs mois pour la formation d'une cicatrice plus ou moins fibreuse. Les cellules du tissu de granulation sont éliminées par apoptose. La trame collagénique se réorganise progressivement, avec la disparition d'une partie des fibres ( Couquet et Desmoulière, 2013).

Pendant ce temps, la fibronectine et l'acide hyaluronique sont remplacés, des faisceaux de collagène croissent en taille et la force, la néovascularisation cesse, et l'activité métabolique au sein de l'ECM décline. Type collagène III diminue de 30% à 10%, avec le résultat net d'un tissu beaucoup plus forte. La densité de cellules, telles que les macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes et myofibroblastes, est réduite par apoptoses. Les Kératinocytes sont les premières cellules à subir la mort cellulaire programmée; myofibroblastes sont la deuxième (Strodtbeck, 2001).

Les cicatrices sont néanmoins dans tous les cas moins résistantes et moins élastiques que la peau normale, à cause d'un certain déficit en élastine et aussi en raison de la la reconstitution d'une matrice extracellulaire relativement désorganisé (Senet, 2007).

#### IV. Les types de cicatrisation

Il existe trois types de cicatrisation; la cicatrisation par première, par seconde et troisième intention (Lwis et al., 2011).

##### IV.1. Cicatrisation par première intention

La cicatrisation par première intention c'est la restauration de la structure et la fonction de tissu après une blessure propre, comme une incision, les bords de la plaie sont rapprochés

par des sutures, des agrafes, permettant sa fermeture avec un minimum de cicatrices (Strodtbeck, 2001).

#### **IV.2. Cicatrisation par seconde intention**

En cas de perte de substance, les berges de plaie demeurent écartées et n'est pas possible de les rapprochées par une suture on réalise une détersion pour favoriser la cicatrisation et de permettre la réparation de cette perte (Claude-Martini, 2009).

#### **IV.3. La cicatrisation par troisième intention**

La cicatrisation par troisième intention dite aussi cicatrisation par première intention retardé on trouve ce type de cicatrisation dans le cas d'une retard de la suture de la plaie où les deux couche de tissu de granulation sont suturées, et dans le cas d'une plaie contaminée et laissée ouvert puis suturée lorsque l'infection été maitrisée. La cicatrisation par troisième intention débouche sur une cicatrice plus large et profonde que la cicatrisation par première et deuxième intention (Lwis et al., 2011).

Autre types de cicatrisation : (Vanwijck, 2003)

- La cicatrisation normale se déroule en trois phases : inflammatoire et ré-épithélialisation et le modelage tissulaire.
- La cicatrisation excessive se déroule en cas de dérèglement dans les phases de ré-épithélialisation et le modelage de tissu
- La cicatrisation inadéquate pour la plaie chronique où la durée de la phase inflammatoire se prolonge et la plaie évolue vers la chronicité comme par exemple une plaie chez le patient diabétique.
- La cicatrisation fœtale se déroule par régénération et ne laisse pas de cicatrice

### **V. les facteurs qui influencent a la formation d'une cicatrice**

#### **V.1. Cause locorégionales provoquent un retard de cicatrisation**

- Altération de la vascularisation locale (facteurs d'hypoxie tissulaire) ;
- Surinfection des plaies ;

- Toxicité locale d'un topique responsable de dermite de contacte, d'eczéma et de nécrose (**Rauquette, 2002**).

**V.2. Certain médicaments :** corticothérapie, chimiothérapie, anticoagulants (**Rauquette, 2002**).

**V.3. Les hormones sexuelles :** Des études in vitro montrés que les hormones reproductrices influençaient certaines étapes essentielles de la cicatrisation et de l'inflammation, les œstrogènes pourraient réguler la production de TGF- $\beta$  et moduler directement la fonction des fibroblastes (**Dasgeb et Phillips, 2007**). Au contraire, la testostérone retarde la cicatrisation et augmente la réponse inflammatoire (**Coudane, 2009**).

**V.4. Le tabac :** Le tabac peut causer des effets vasculaires et de là les cellules de la peau sont moins bien nourries et moins bien oxygénées (**Kaibeck et Casamayou, 2014**).

**V.5. Le stress :** Le stress a été identifié comme un cofacteur potentiel susceptible d'entraver la cicatrisation (**Kaibeck et Casamayou, 2014**).

**V.6. La température :** La température élevée et le froid intense sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur la cicatrisation et le tissu nouvellement formé (**Kaibeck et Casamayou, 2014**).

**V.7. L'âge:** le retard de cicatrisation chez les sujets âgés est due aux facteurs suivants:

- Ralentissement la synthèse de collagène par les fibroblastes ;
- Retard de l'épithélialisation de la peau ;
- Altération les réponses phagocytaires et immunitaire (**Lwis et al., 2011**)

**V.8. Autre causes :** anémie, cause endocrinien comme la maladie de diabète, trouble de coagulation comme le cas de la thrombopénie (**Rauquette, 2002**).

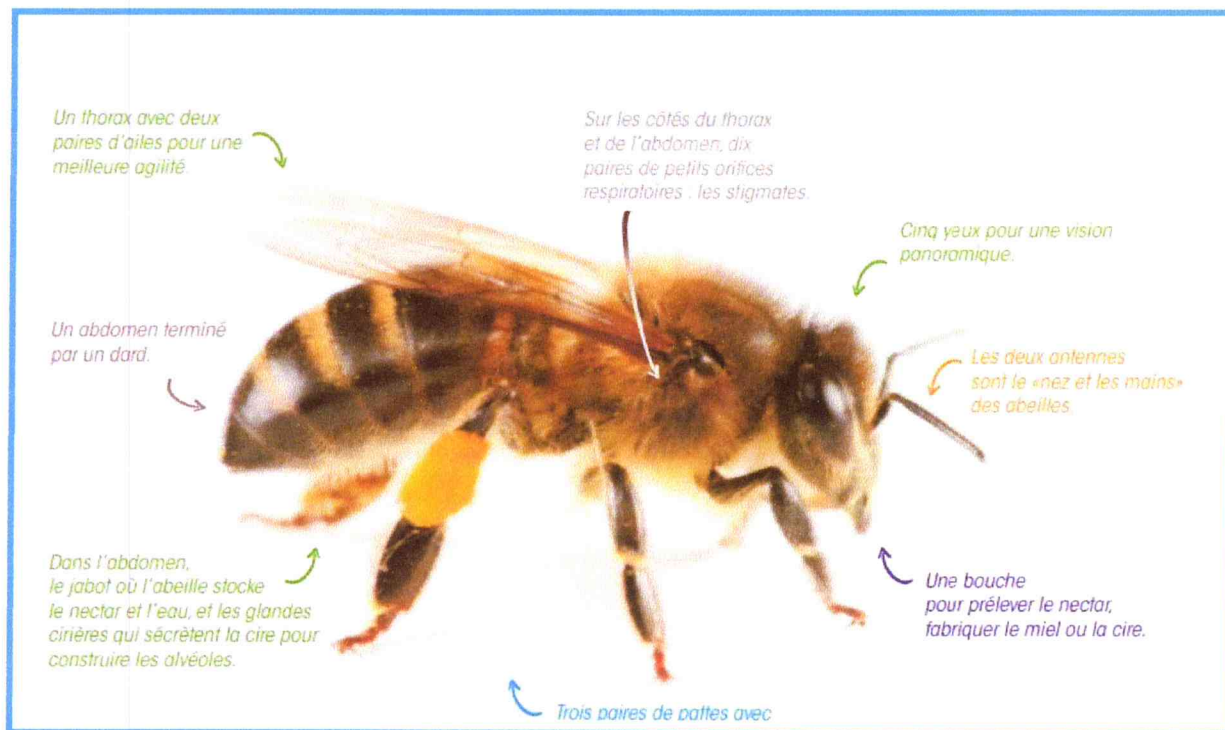
## I. Rappel sur les indications thérapeutiques de miel

L'emploi de miel dans la thérapeutique a été depuis plus de quatre mille ans dans le traitement des plaies, des tablettes sumériennes (Nippur- Irak) datées de 2100 avant. Jésus-Christ proposent des recettes de médicaments et de pansement au miel. En Egypte, le miel était un remède très populaire puisqu'il est mentionné 500 fois dans 900 prescriptions médicale répertoriées dans les papyrus Ebers, Smith et Kahun , datant de 2000 à 1000 avant J. C ; En Ind vers 1400 avant J.C Sushruta conseillait d'enduire avec beurre clarifié mêlé de miel les lobes d'oreille enflammés et infectés après percement, Hippocrate prescrivait l'application de miel sur les furoncles, les abcès et les brulures, Dioscoride médecin de l'armée romaine, l'utilisation pour le traitement des plaies, de nombreux soldat furent encore soignés avec le miel pendant la première et la seconde guerre mondiale depuis le première article scientifique attestant l'efficacité du miel dans le traitement des plaies publié en 1936 par Hoffman et Von Gozenbach. De nombreuses études clinique ont confirmé les propriété cicatrisantes exceptionnelles du miel et certains l'utilisent a nouveau pour le traitement des plaies chirurgicales des ulcères de pression et des brulures (Collard, 2003).

## II. Définition et L'origine de miel

La définition officielle du miel dans la norme du Codex Alimentaires (Codex, 1993) Le miel c'est « La denrée alimentaire produite par les abeilles mellifiques a` partir du nectar des fleurs et des sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou se trouvant sur elles, qu'elles butinent, transforment, combinent avec des matières propres, emmagasinent et laissent murir dans les rayons de la ruche. Cette denrée peut être fluide, épaisse ou cristallisée.» (Ballot Flurin, 2009), sa composition est enrichie par des composés provenant des abeilles ouvrières qui se transmettent le miel de jabot en jabot par trophallaxie. Il s'agit donc d'un produit à la fois végétal et animal (Desmoulière , 2013).

Les abeilles sont des insectes appartenant à l'ordre des hyménoptères. Il existe plus de 20 000 espèces des abeilles dont une majorité ne produit pas de miel, le genre "*Apis*" dont font partie les abeilles mellifères (Figure 7) (Bonté et Desmoulière, 2013).



**Figure 8 : L'anatomie d'une abeille [2]**

**III. La composition de miel**

Le miel est un produit très complexe, de pH acide (entre 3,5 et 6), avec des compositions chimiques variables selon les fleurs à partir de laquelle il est dérivé ( Desmoulière, 2013 et Werner et Laccourreye , 2011) (Tableau 2 et 3).

**Tableau 2 : La composition moyenne du miel (Werner et Laccourreye , 2011)**

Les constituant	Le pourcentage
sucres (le glucose, le fructose, le saccharose, le lévulose, le maltose)	80 % environ
Eau	17 % à 20 %
diverses autres substances (pollen des céréales, des protéines, des enzymes, du peroxyde d'hydrogène, les acides aminés, acides organiques, polyphénols, vitamines (sauf la vitamine A), les minéraux.	4%

**Tableau 3** : les quantités d'autres composition de miel (Saba et al., 2013)

Composition	Quantité
Fructose	30.91 - 44.26%
Glucose	22.89 - 40.75%
Minéral	0.020 - 1.028%
Humidité	13.4 - 22.9%
Saccharide	0.25 - 7.57%
Protein mg/100g	57.7 - 567

#### IV. Les catégories de miel

Il existe deux catégories de miel ayant chacune des propriétés et caractéristiques physicochimiques bien différentes :

- Les miels monofloraux : sont produit à partir du nectar et/ou du miellat d'une seule espèce végétale (**Bonté et Desmoulière, 2013**).
- Les miels polyfloraux : sont produit à partir du nectar dérivant de plusieurs espèces végétales (**Bonté et Desmoulière, 2013**).

#### V. Utilisation thérapeutique de miel

Le miel est utile pour le traitement de maladies du cœur, cancer , les cataractes , et plusieurs maladies inflammatoires . L'actions chimiothérapiques de miel comprennent ses propriétés antioxydant et antimicrobien, ainsi que la guérison des plaies et l'activités anti-inflammatoire (**Liu et al., 2013**). On note aussi dans l'utilisation thérapeutique de miel pour le traitement Brulure, des blessures traumatique, les morsures des animaux, dans les infection génital et des commissures labiales par le virus herpes simplexe, les kératites chronique, dans les conjonctivites, la forme cutanée de la leishmania, les ulcères chez les diabétiques, les ulcères de pressions, les ulcères veineux (**James Austin et al., 2014**) .

## VI .propriété thérapeutique de miel

L'origine de propriété thérapeutique de miel est dérivée de plusieurs caractères parmi celle-ci : L'activité antioxydant, Les propriétés cicatrisantes du miel, propriété antibactérienne, les actions anti-inflammatoires et l'activité antifongique et antivirale.

### VI.1. L'activité antioxydant

La compositions antioxydants enzymatique et non enzymatiques, y compris la glucose oxydase, catalase, l'acide ascorbique, les dérivés caroténoïdes, les acides organiques , des acides aminés et des protéines, les composés phénoliques de miel contribuer de manière significative à son pouvoir antioxydant .

plusieurs études indiquent que l'activité antioxydant du miel varie selon sa source floral (**Liu et al .,2013**).

### VI.2. Les propriétés cicatrisantes du miel

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré les propriétés cicatrisantes du miel Au contact d'une plaie, le miel réalise une barrière physique et contribue à tenir un milieu humide, par son hyper osmolarité il absorbe les exsudats et favorise la diminution de l'œdème lésionnel, améliorant ainsi indirectement la microcirculation locale (**Couquet et al., 2013**).

### VI.3. propriété antibactérienne

L'action des sucres qui associés à l'acidité du miel favorisent la constitution d'un milieu totalement indésirable pour le développement de la plus part des bactéries combiné à cet effet le miel génère du peroxyde d'hydrogène un antiseptique, connu sous le nom d'eau oxygénée ( **Domerego et al., 2007**), parmi les bactéries sensible à l'activité antibactérienne de miel on note les suivent : *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus Species*,*Proteus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella species*, *Salmonilla typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio cholerae* (**Altman, 2010**).



#### VI.4. Action anti-inflammatoire :

L'action anti-inflammatoire bénéfique à la cicatrisation de tout plaie ainsi qu'une stimulation du système immunitaire qui relance les défenses naturelles de l'organisme (Domerego et al., 2007) , des nombreux travaux scientifiques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire de miel in vitro le miel (Hoyet., 2005).

#### VI.5. Activité antifongique et antiviral

Des études ont montrées que le miel a une efficacité contre les mycoses dermiques ( Mycoses cutanées) , dues notamment à *Malassizia* et à *Epidermophyton inguinale* , et une efficacité comparable aux antifongiques classiques sur des candidoses vaginales (Mycoses vaginales) provoquées par *Candida albicans*, mais pour traiter des mycoses, il faut les concentrations en miel sont plus élevées que les concentration antibactérienne (Hoyet, 2005).

L'activité antifongique de miel est observée aussi pour certain levures et les espèces d'*Aspargillus* et *Penicilium* (Khoo et al., 2010).

Certains composants de miel sont connus pour leurs effets anti-viraux sur les Herpès Simplex Virus (HSV) comme les flavonoïdes , le cuivre ,le monoxyde d'azote (NO) jouerait aussi un rôle antiviral (Hoyet, 2005).

#### VII. Les effets indésirables de miel

L'allergie et le botulisme sont les principaux effets indésirables de miel

- L'allergie au miel ou son composants et des polluants est extrêmement rare, mais possible (Werner et Laccourreye, 2011).

Si les IgE du sérum des allergiques aux abeilles sont capables de fixer un grand nombre de protéines du miel, la prévalence de l'allergie au miel est faible chez les allergiques aux hyménoptères ou chez les apiculteurs. En revanche, l'allergie aux pollens en particulier de Composées (armoise, camomille, pissenlit) constitue un facteur de risque d'allergie au miel (Dutau et Rancé, 2009).

- Le risque de botulisme C'est Le principal problème concernant les effets indésirables de miel En raison de la présence des spores de *Clostridium botulinum* dans le miel provenant de ruches possible ( Werner et Laccourreye, 2011et Khoo et al., 2010)

Le botulisme c'est une maladie neuro-paralytique qui peut affecter des personnes de tout âge et serait consécutive à l'absorption de certains aliments (Goût., 2008).

## **VIII. Les traitements de miel**

Les traitements possibles de miel sont : la pasteurisation, la microfiltration et l'irradiation gamma.

### **VIII.1. La pasteurisation de miel**

Pour certains cas en trouve le miel humide, cette humidité provoque la contamination de miel par la levure, Il est donc nécessaire de décontaminer le miel des levures et d'autres germes par la pasteurisation. Cette technique consiste à faire chauffer le miel à 78°C pendant 5 à 7 minutes et à le refroidir rapidement (Gharbi, 2011).

### **VIII.2. La microfiltration de miel**

Cette méthode de microfiltration est possible en ce qui concerne les plus grosses particules,. Le miel contient en effet de fines particules de cire, des grains de pollen et quelques fois des débris de la ruche passés au travers de l'étape de filtration/épuration. Si le miel est utilisé dans le cadre de pansements, ces particules peuvent provoquer le développement de granulomes inflammatoires. Les procédures de filtration avec des mailles de 50 µm permettent de filtrer la plupart des impuretés (Gharbi, 2011).

### **VIII.3. Traitement de miel par l'irradiation gamma**

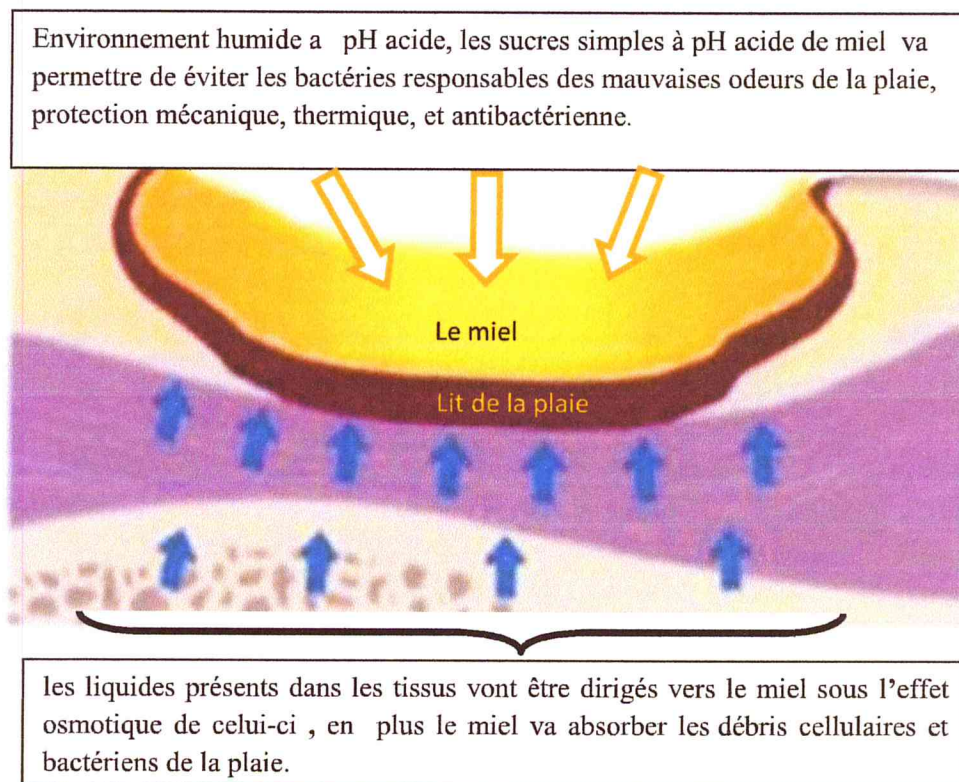
La stérilisation du miel est obtenue par irradiation gamma à la différence du traitement thermique utilisé sur les miels qui détruit les enzymes du miel (Altman, 2010).

## **IX. L'activité pharmacologique du miel en application externe (Mécanisme d'action)**

La composition chimique et physique de miel jouent un rôle important dans L'effet du miel sur une plaie , l'acidité de miel , Sa viscosité et hyperosmolarité , le peroxyde d'hydrogène sont les éléments du miel les plus importants , Tous ces éléments agissent sur la

reconstitution des tissus épidermiques, et sur l'inhibition du développement de germes pathogènes ( **Goetz , 2009 et James Austin et al .,2014** ).

Le miel peut également contenir des substances antimicrobiennes telles que la défensine-1 et le méthylglyoxal. Il est également efficace pour la déterision, l'élimination des exsudats et la formation du tissu de granulation ( **figure 09**)( **Desmoulière , 2013**).



**Figure 9 : L'activité' pharmacologique du miel en application externe [3]**

### **IX.1.L'osmolarité**

L'hyperosmolarité du miel, induite par une forte teneur en sucre, présente un effet bactéricide et favorise la cicatrisation, Le miel agit donc de manière osmotique, en provoquant une forte déshydratation des germes qui n'ont alors plus suffisamment d'eau pour survivre. La

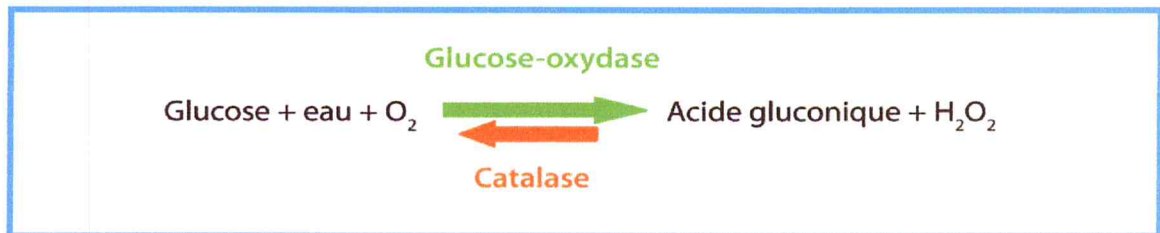
pression osmotique de miel tire le liquide lymphatique de la base de plaies ( **Couquet et al.,2013 et James Austin et al.,2014**).

**IX.2. Le pH acide :** Le pH naturellement acide de miel efficace pour bloquer la croissance bactérienne au niveau de la plaie ( **Goût, 2008**).

### IX.3. Le système peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

C'est un antiseptique, produit par réaction enzymatique. C'est la glucose-oxydase sécrétée par les glandes hypo pharyngiennes de l'abeille lors de la transformation du nectar en miel qui permet cette réaction.

La production d'eau oxygénée et d'acide gluconique résulte de l'oxydation de l'eau et du glucose selon la réaction suivant (**Figure 10**).



**Figure 10** : Réaction biochimique de production d'eau oxygénée (**Couquet et al., 2013**).

Lors de l'application de miel, la libération de peroxyde d'hydrogène s'opère de façon lente et prolongée, permettant ainsi une action locale efficace (**Couquet et al., 2013**).

Etudes expérimental

Matériel et méthodes

## I. Matériel et Méthodes

### I.1. Les objectifs

Les objectifs de notre étude portent sur les points suivant :

- Le suivi de la cicatrisation des plaies par le miel.
- L'évaluation de quelques propriétés de miel dans le traitement des plaies en comparaison avec une pommade cicatrisante.

### I.2. Lieu de travail

Notre étude a été menée dans le laboratoire d'immunologie de la faculté des SNVSTU. A propos des coupes histologiques, ont été effectuées dans le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital « Ibn Zoher » de la wilaya de Guelma et dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques (Annaba).

### I.3. Matériel biologique

Notre travail a été porté sur les souris blanches femelles de l'espèce *Mus-musculus* provenant de l'animalerie de l'institut vétérinaire El-khroub (Constantine). Le poids des souris est compris entre 25 et 30 grammes.

Nous avons choisi la souris comme modèle expérimental pour plusieurs raison. Parmi lesquelles :

- La particularité de ces animaux transgéniques pour donner une meilleure compréhension des mécanismes de la cicatrisation (Caudane, 2009).

#### I.3.1. Moyen d'hébergement

Les souris qu'ont été choisies pour cette étude, sont élevées dans des cages en plastique.

Au cours de la manipulation, les souris sont placées dans des cages individuelles : l'alimentation est en ad libitum. La nourriture des souris est à base du pain, elles sont abreuvées de l'eau.

Les cages sont nettoyées chaque jour pour éviter au maximum la contamination des locaux. La litière est composée de copeaux de bois renouvelée chaque jour.

#### I.4. Le miel

Nous avons utilisé le miel comme pansement des plaies, ce miel est multi floraux issue de la commune de Medjez-Sfa (Guelma).

#### I.5. Méthode

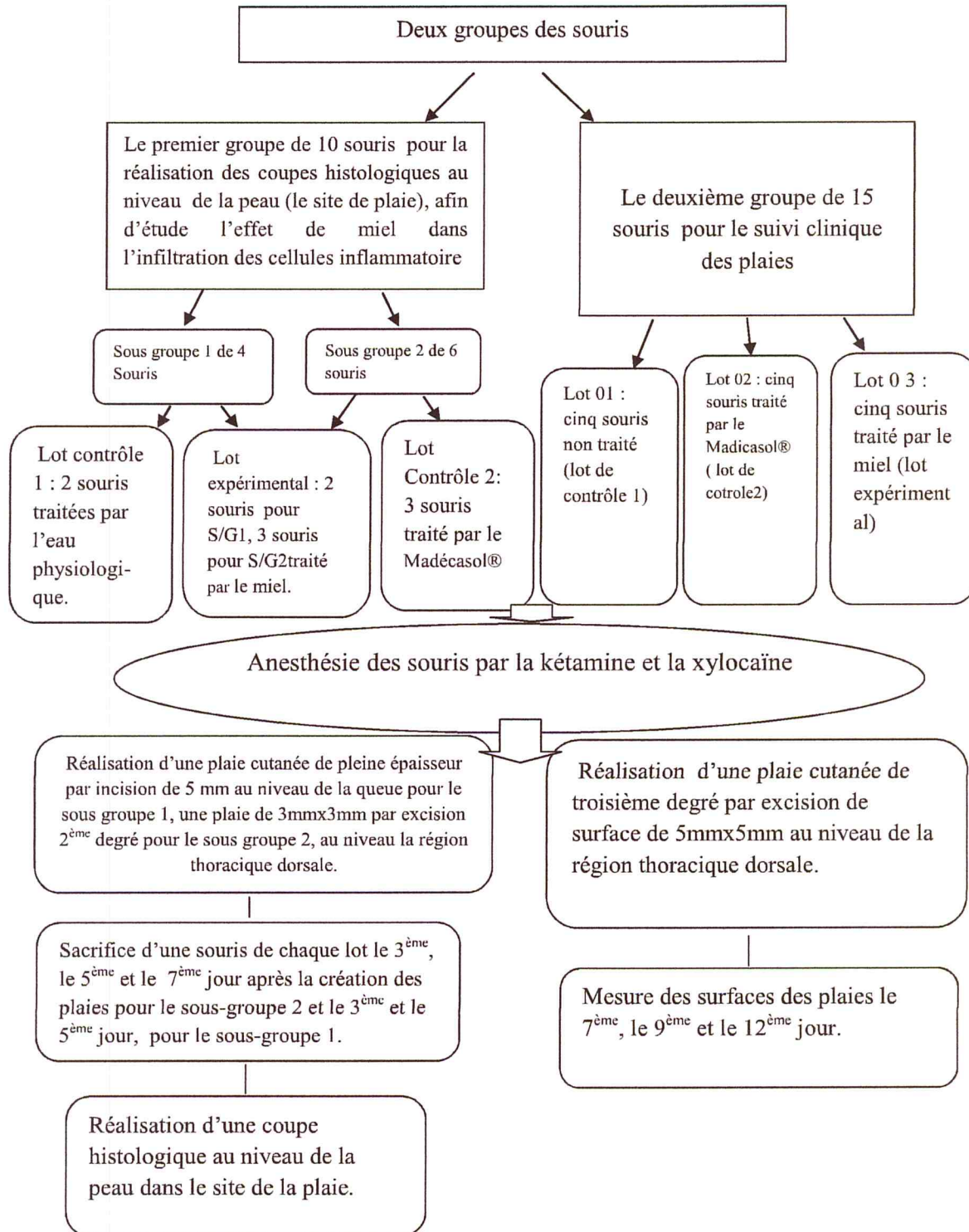
##### I.5.1. Dispositif expérimental

Nous avons opté pour un protocole expérimental selon l'objectif de manipulation (**Figure 11**).

Sur la population des souris qu'ont été servie pour cette étude, nous avons divisé les souris en deux groupes.

- Le premier groupe des souris réservé pour l'étude de l'effet de miel sur l'intensité d'infiltration des cellules inflammatoires (pouvoir anti-inflammatoire). Ce groupe est divisé en deux sous-groupes comme suit :
  - Le 1<sup>er</sup> sous-groupe des souris : l'âge des souris est de trois mois et demi. Ces souris sont réservées pour créer une plaie par incision. De plus, ce sous-groupe est composé par deux lots, le premier de contrôle 1, traités par l'eau physiologique. Le deuxième lot, traité par le miel.
  - Le 2<sup>ème</sup> sous-groupe des souris de l'âge de deux mois. Les souris de ce sous-groupe sont réservées pour créer une plaie par excision. Les souris de ce second sous-groupe sont aussi réparties en deux lots. Le première, de contrôle 2, traité par un médicament cicatrisant (Madécassol<sup>®</sup>), le deuxième lot des souris traité par le miel.
- Le deuxième groupe des souris de l'âge de trois mois, afin d'étudier l'intérêt clinique de miel dans la cicatrisation des plaies ainsi l'étude comparative du miel avec un médicament cicatrisant. Dans ce groupe, nous avons répartie les souris en trois lots comme suit:
  - Le premier lot de contrôle 1, des souris traitées par l'eau physiologique.
  - Le deuxième lot de contrôle 2, des souris traitées par un médicament cicatrisant (Madécassol<sup>®</sup>).
  - Le troisième lot expérimental des souris traitées par le miel.





**Figure 11:** Schéma représentatif de protocole expérimental

### I.5.2. La réalisation des plaies par une chirurgie mineure

Nous avons réalisé une chirurgie mineur afin de créer une plaie cutanée par excision dans la région thoracique dorsale des souris.

### I.5.2.1. L'anesthésie des souris

L'anesthésie générale des souris est assurée par l'injection par voie intrapéritoniale de la kétamine et de la xylocaïne (**Han et al., 2011**) (**Tableau 4**).

**Tableau 4** : Les doses et les volumes des anesthésiques utilisé pour chaque produit [4]

Les produits	La dose mg/ml	Volume à administré	Dose de rappel mg/ml	Volume de rappel
La kétamine	10mg /ml	10 ml/kg	5mg/ml	5 ml/kg
La xylocaïne	1mg/ml	0,1 ml/10 g	0,5mg/ml	0.05 ml/10 g

Nous avons suivi la dilution et entreposage des anesthésiques numéro A-14 proposé par la direction de service vétérinaire (Annexe 1).

**NB:** Aux doses proposées dans cette recette, on n'a pas atteint l'effet d'anesthésie général, c'est pour ça on a injecté des doubles doses.

#### A. L'administration des anesthésiques

A l'aide d'une seringue stérile de 1ml de volume et d'aiguille 30G.

##### A.1. Technique d'administration :

Nous avons injecté la totalité de l'aiguille par voie intrapéritoniale avec un angle d'inclusion de 45° dans les cadrans inférieurs droits ou gauches de l'abdomen. Et non les cadrans supérieurs et la ligne médiane au bas de l'abdomen où se situe la vessie [5]

(Annexe 2).

##### A.2. Chronologie d'administration des anesthésiques

Afin d'éviter les effets secondaire de Kétamine, l'administration de la xylocaïne en première lieu est systématique. Cette dernière anesthésique locorégionale est administrée par la voie intrapéritoniale, puis après l'écoulement de 10 à 20 minutes on peut administrer la seconde anesthésique (Kétamine) par la même voie d'administration (Annexe 3).

### I.5.2.2. Le rasage des poils des souris :

A l'aide d'une tondeuse, nous avons éliminés les poils de la région thoracique dorsale où nous allons réaliser les plaies.

### I.5.2.3. Les type des plaies (Annexe 4)

Les types de blessures les plus couramment effectuées chez les souris sont les blessures dites « incisionnelles » et « excisionnelles ». Le choix de faire une plaie par excision pour raison de permettre le bonne suivie histologique et clinique, car la plaie par incision ne permet pas le bon suivie en raison de la courte durée pour l'approchement de ses berge (environ 24 heures) ( **Caudane .,2009**), dans la présente étude nous avons choisi :

- Pour le suivi clinique : La création des plaies par excision. Ce type de création des plaies offre une surface avantageuse des plaies permettant, le bon suivi clinique des plaies.
- Concernant les coupes histologiques : La création des plaies est assurée par les deux types de blessure.

Nous avons choisi la création des plaies dans la région dorsale et la base de la queue, pour éviter tout contact avec la bouche de la souris.

### I.5.2.4. Méthode et moyen de réalisation des plaies :

- Pour le premier groupe :

Le sous-groupe 1 : A l'aide d'une lame bistouri dans la queue de chaque souris nous avons réalisé une plaie de type incision de 5mm de longueur.

Le sous-groupe 2 : Dans le dos de chaque souris, nous avons réalisé une plaie de 3mmx3mm par un léger frottement à l'aide d'un rasoir et des ciseaux, afin de créer une plaie de type excision et de deuxième degré.

- Pour le deuxième groupe : (Annexe 5)

Nous avons réalisé une plaie de 5mmx5mm, à l'aide d'un scalpel, d'un ciseau et une pince. Nous avons créé une plaie de type excision de troisième degré (plaine épaisseur de la peau) (**figure 12**).



**Figure 12** : Représentation d'une excision cutanée dans le dos d'une souris

Afin d'éviter les effets secondaires des anesthésiques, nous avons procédé les mesures suivantes :

- Couverture des souris pour éviter le risque d'hypothermie.
- Placer les souris dans un endroit aéré, malheureusement notre laboratoire ne dispose pas le matériel d'oxygénothérapie.

**NB** : Sur la totalité des souris qu'ils ont été servis pour cette étude (30 souris), cinq souris sont décès durant l'anesthésie.

### **I.5.3. Réveil et soins postopératoires**

Le suivi de l'état des souris doit se faire durant la phase de réveil et on doit s'assurer que lors du réveil, la souris doit être placée dans une cage propre renferme la nourriture et l'eau. On déplace les cages près d'une source de chaleur, afin de diminuer le risque d'hypothermie.

Le réveil total des souris est observé dans l'intervalle de temps de 30 à 45 minutes après l'administration des anesthésiques.

### **I.5.4. Traitement des plaies**

- Dans le lot traité par le miel : un pansement de miel est appliqué sur la plaie.
- Dans le lot de contrôle 1 : nous avons nettoyé la plaie avec l'eau physiologique.

- Dans le lot de contrôle 2: un pansement avec une pommade (Madécasol<sup>®</sup>), a été appliqué sur la plaie.

**NB :** Nous avons effectué des soins des plaies à partir de premier jour après la réalisation des plaies.

### I.5.5. Mesure de la surface des plaies

La méthode la plus simple pour mesurer la surface des plaies, c'est la mesure directe à l'aide d'une simple réglette millimétrée (**Hazem, 2008**).

Selon les moyens disponibles, nous avons réalisé les mesures de surface à l'aide d'une simple réglette millimétrée.

Dans la présente étude, le taux de contraction des plaies a été mesuré selon la formule suivante (**Han et al., 2011**).

$$\text{contraction des plaies}(\%) = \frac{\text{Aire 0} - \text{Aire j}}{\text{Aire 0}} \times 100$$

- Aire 0 : c'est la surface initiale de la plaie (25 mm<sup>2</sup>).
- Aire j : c'est la surface de la plaie après N jours.

### I.5.6. La sacrifice des souris

Uniquement les souris de premier groupe sont soumises au sacrifice.

Afin de prélever la partie de la peau portant la plaie, nous avons sacrifié les souris par le chloroforme.

Nous avons placé les souris dans une cuve d'anesthésie fermé qui contient un coton imbibé par le chloroforme, la souris meurt par asphyxie. Nous avons fixé la souris par ses membres sur la planche à dissections. A l'aide d'une pince et des ciseaux, on prélève la partie de la peau où se trouve la plaie.

Nous avons déposé la partie de la peau prélevée dans le formaldéhyde 10% pour fixer les tissus.

### **I.5.7 : La réalisation d'une coupe histologique**

La technique de base comporte plusieurs étapes : la fixation, l'inclusion en paraffine, la confection de coupes et leurs colorations.

Les prélèvements tissulaires de notre étude est de type biopsie, exérèse et enlevant la totalité de la plaie.

#### **I.5.7.1. Analyse macroscopique**

Une étape d'analyse macroscopique est indispensable, avant ou après la fixation de la pièce.

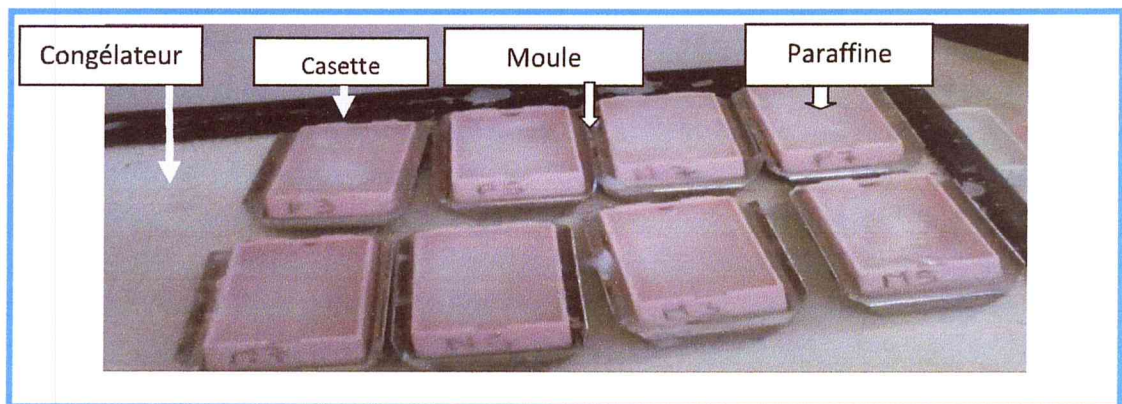
#### **I.5.7.2. La fixation et la déshydratation**

- La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire,
  - Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce.
  - Le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces.
- La Nature du fixateur : le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10 % tamponné.

Les prélèvements fixés dans les formaldéhydes 10% sont déposés dans les cassettes, On dépose la cassette dans l'automate contient successivement : six bains d'éthanol trois bains de formol, trois bains d'xylène et deux bains de paraffine. La déshydratation se déroule durant toute la nuit.

#### **5.1.7.3. L'inclusion au paraffine :**

Après la déshydratation de tissu, nous avons fait l'inclusion au paraffine. On dépose le paraffine liquide dans les moules et on fait l'inclusion des prélèvement dans le paraffine puis on dépose les cassettes sur les prélèvement dans le paraffine puis en fait la congélation des prélèvements enrobés au paraffine par la disposition des moules sur le congélateurs afin de coller les cassettes dans les moules (**figure 13**).



**Figure 13** : Collage des cassettes à la paraffine contenant les prélèvements à couper

#### **I .5.7.4.Coupes et colorations puis le montage final**

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome. Les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames.

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématoxyline, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrocyline).

La coloration effectuée par le passage successive des coupes étalés sur les lames comme c'est de suit :

- passage répétitive des lames entre l'éthanol et l'eau ;
- hématoxyline pendant 15 minutes ;
- Rinçage par l'eau ;
- Eosine pendant 3 à 4 minutes ;
- Rinçage par l'eau ;
- 4 bains d'éthanol
- 2 bains mélange xylène et acétone
- 2 bains acétone

Le montage des lames se fait classiquement entre lame et lamelle en utilisant les medias classiques baume du canada (utiliser le toluène ou le xylène), Eukitt (utiliser le toluène ou le xylène).

Résultats et discussion



## II. Résultats et Discussion

### II.1. Les résultats du suivi clinique de contraction des surfaces des plaies

La contraction des surfaces des plaies est détectée pour tous les lots des souris de cette étude. Mais l'accélération de la vitesse de contraction est variable selon les lots.

Sur les trois lots des souris (le lot traité par le miel, le lot de contrôle 1 et le lot de contrôle 2), nous avons suivi les contractions des surfaces des plaies. Les résultats sont représentés dans les figures 14, 15 et 16.

#### II .1.1. Le septième jour après la création des plaies

- Pour les plaies traitées par le miel, la moyenne des surfaces des plaies est de 14,4 mm<sup>2</sup>. Ce qui correspond à un pourcentage de contraction de plaie égale à 42,4%.
- Pour le lot de contrôle 2, la moyenne des surfaces des plaies est de 15,2 mm<sup>2</sup>. Ce qui correspond à un pourcentage de contraction de plaie égale à 39,2%.
- A propos de troisième lot de contrôle 1, le taux de la surface des plaies atteint 16,25mm<sup>2</sup> soit 35% le taux de contraction.

Nous remarquons à travers de ces résultats, qu'il y a une différence relative entre les trois lots (**Figure 14**). Il apparaît que le lot traité par le miel présente une vitesse de contraction de plaie plus rapide que celle de deuxième lot traité par le cicatrisant (lot de contrôle 2) et le troisième lot.

Nous pouvons extraire à la lumière de ces résultats, que les souris de lot de contrôle 1 présentent une vitesse de contraction des surface des plaies, faible par rapport aux autres lots, notamment le lot des souris traitées par le miel.

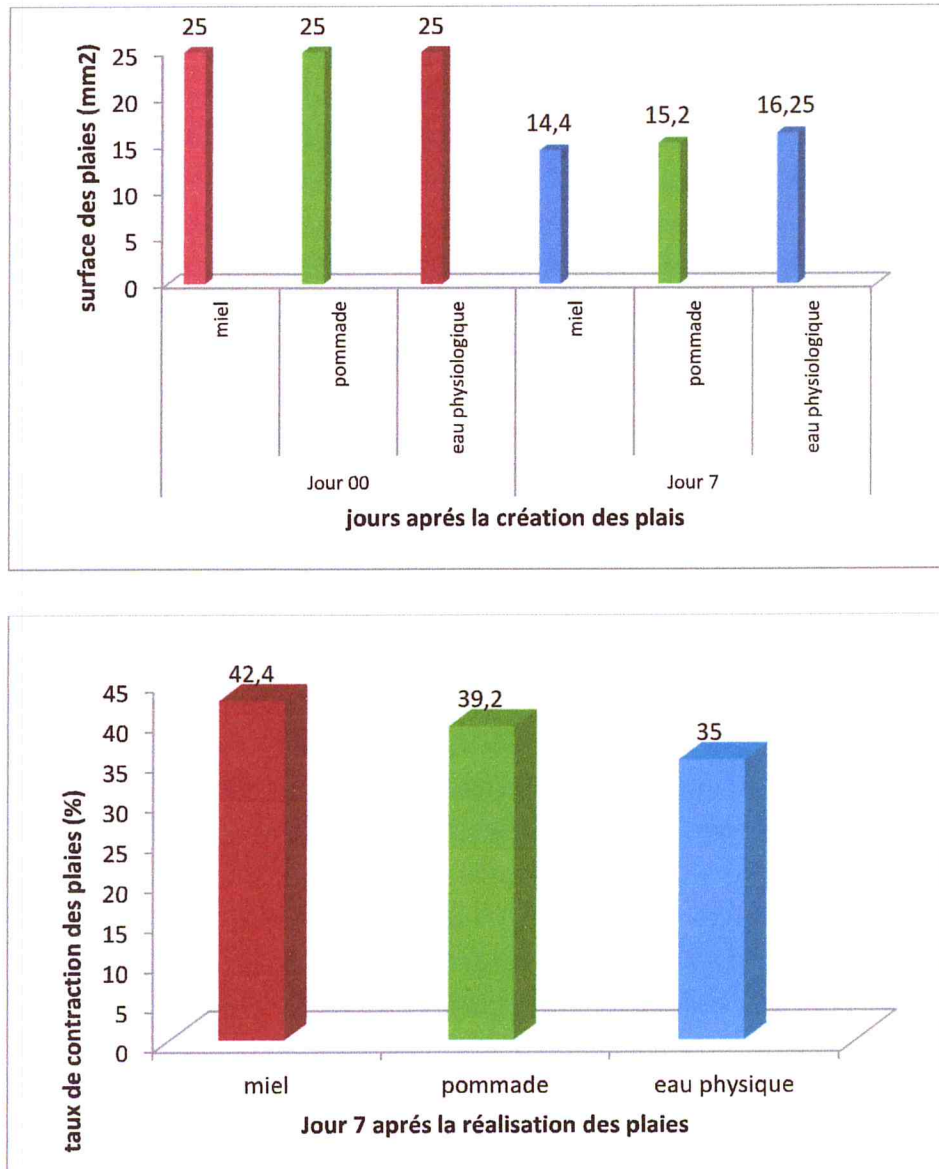
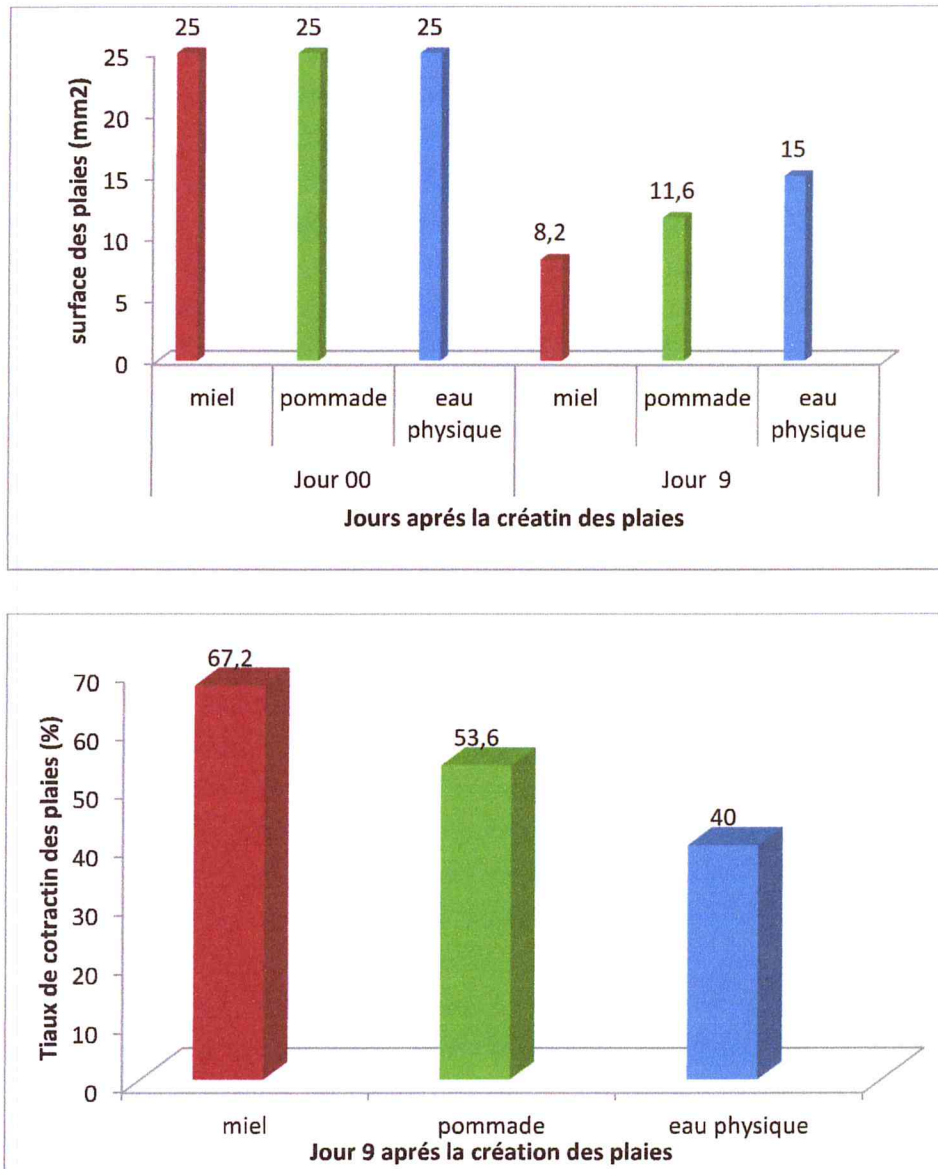


Figure 14 : Les surfaces des plaies et ses contractions en septième jour

### II.1.2. Le neuvième jour après la création des plaies

La contraction des plaies est en progression pour les trois lots, mais avec une accélération remarquable pour les plaies traitées par le miel (67,20%) suivi par les plaies traitées par la pommade (53,6%) puis une contraction de 40% pour les plaies traitées par l'eau physiologique (Figure 15).



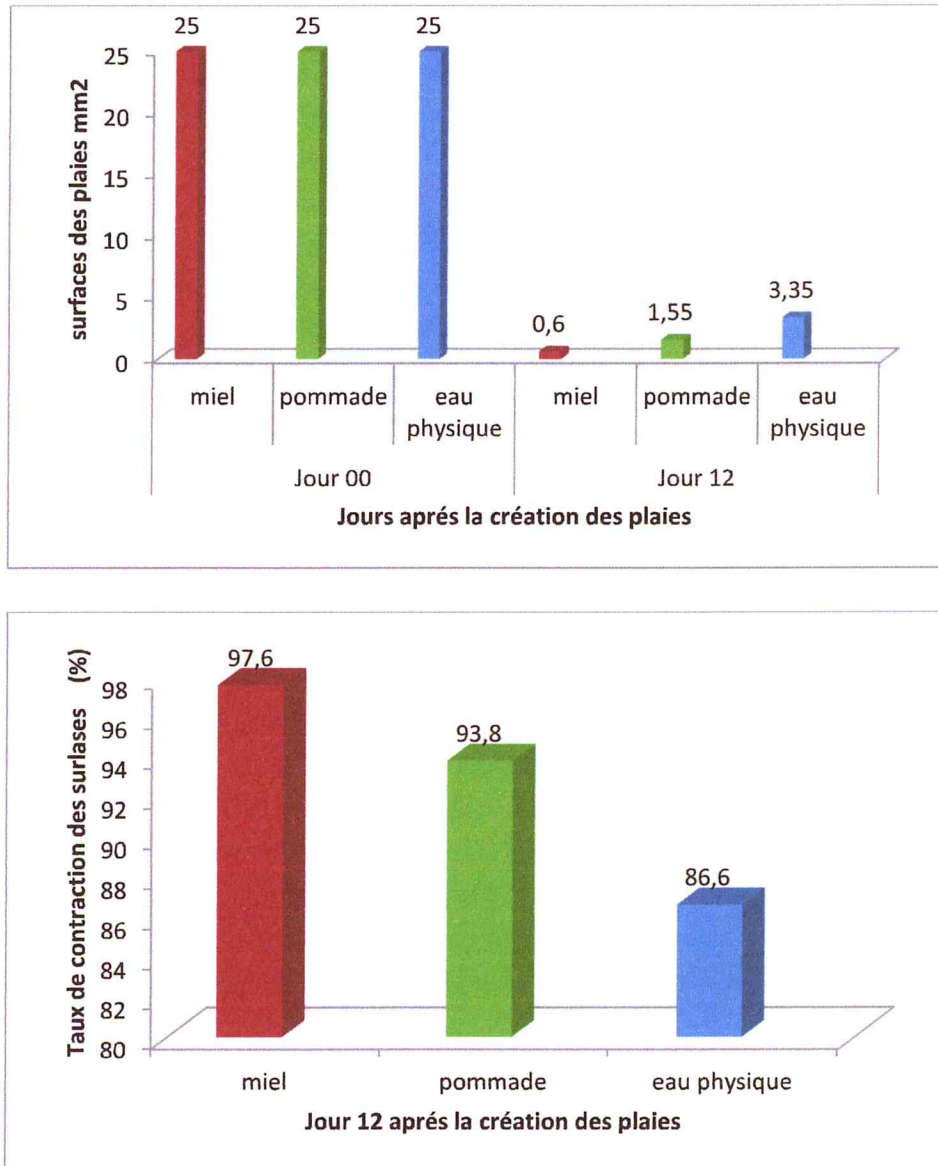
**Figure 15** : Les surfaces des plaies et ses contractions en neuvième jour

### II.1.3. Le douzième jour après la création des plaies

On constate une contraction de 97,6% pour les plaies traitées par le miel et de 93,8% pour les plaies traitées par la pommade, tandis que le pourcentage de contraction des plaies pour le lot contrôle 1 est de 86,6%. A partir de ces données, nous pouvons tirer plusieurs remarques (figure 16).

- Presque dans le douzième jour après la création des plaies, la guérison clinique des plaies des trois lots est au maximum.

- Toujours dans le lot traité par le miel la vitesse de contraction des plaies est supérieure par rapport aux autres lots de contrôle (1et 2).



**Figure 16** : Les surfaces des plaies et ses contractions en douzième jour

## II.2. Les résultats des coupes histologiques

Macroscopiquement, les tailles des plaies variant d'un individu à un autre mais généralement les plaies traitées par le miel ont une taille moins que les plaies traitées par le Madicasol® et l'eau physiologique.

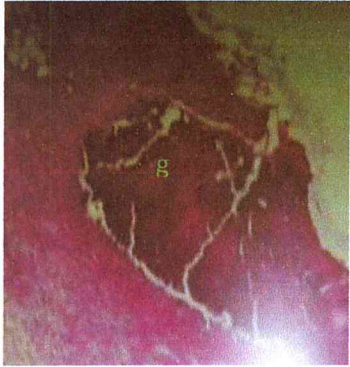
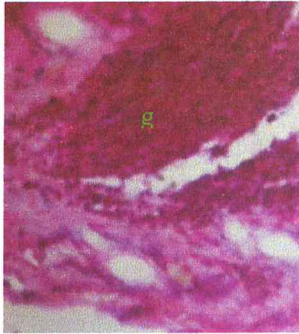
### II.2 .1. Plaies cutanées par excision (S/G 2)

La lecture des résultats des coupes histologiques a été effectuée par un spécialiste en anatomie pathologique (Dr BOUGHABA, médecin chef dans le service de laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Ibn Zohr, Guelma).

Les résultats de la lecture sont récapitulés dans les tableaux suivants :



- **Troisième jour après la création des plaies :**

**Tableau 5:** Les coupes histologiques de la peau réalisé au 3<sup>ème</sup> jour après la création des plaies.

Lot traité par le Madécasol®	Lot traité par le miel
	
<p><b>g :</b> Granulome inflammatoire.</p> <p><b><u>Commentaire :</u></b></p> <p>On observe la présence d'un magma leucocytaire (fibrine, polynucléaire neutrophile...), remplacent l'épiderme et la présence de l'œdème, des lymphocytes des macrophages, et une congestion vasculaire. C'est la phase inflammatoire.</p>	<p><b>g :</b> Granulome inflammatoire</p> <p><b><u>Commentaire :</u></b></p> <p>On observe aussi un magma de fibrine et les mêmes éléments cellulaires qui ont été observé au cours de la lecture de lot traité par le Madécasol®.</p>

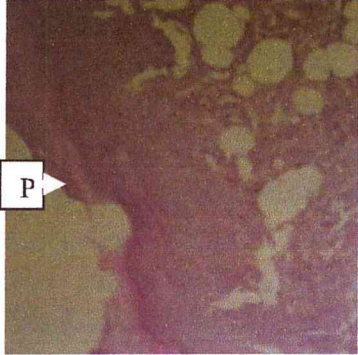
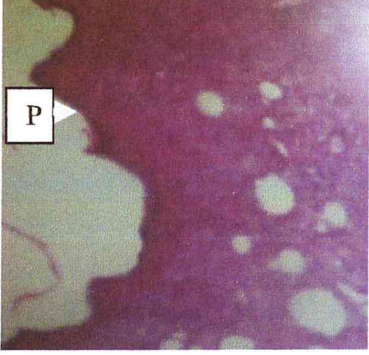
▪ **Le cinquième jour après la création des plaies :**

**Tableau 6 :** Les coupes histologiques de la peau réalisé au 5<sup>ème</sup> jour après la création des plaies.

Lot traité par le Madécasol®	Lot traité par le miel
	
<p><b>b.</b> Bourgeon charnu inflammatoire.</p> <p><b>p.</b> Cellules immunitaires : polynucléaire neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes.</p> <p><b>Commentaire :</b></p> <p>On observe la présence d'un bourgeon charnu inflammatoire riche en fibroblastes avec la présence de quelques polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes (le début de la phase de ré-épithélialisation).</p>	<p><b>m:</b> Myofibroblastes</p> <p><b>Commentaire :</b></p> <p>On observe la présence des myofibroblastes, c'est l'étape de ré-épithélialisation.</p>

▪ **Le septième jour après la création des plaies :**

**Tableau 7 :** Lescoupes histologiques de la peau réalisé au 7<sup>ème</sup> jour après la création des plaies.

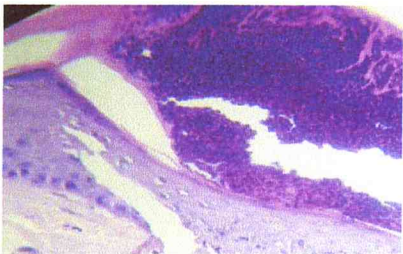
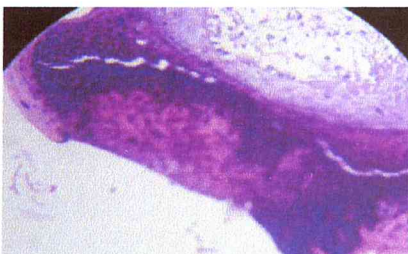

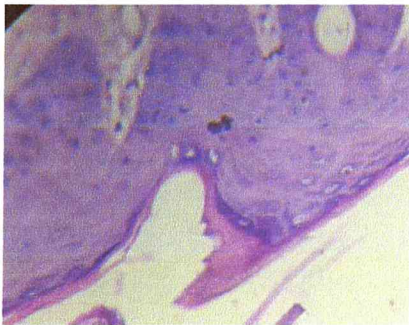
Lot traité par le Madécasol <sup>®</sup>	Lot traité par le miel
	
<p><b>p</b> : peau réparée.</p> <p><b><u>Commentaire :</u></b></p> <p>On observe une ré-épithélialisation mais avec un tissu cicatriciel plus épaisse par apport au tissu cicatriciel de lot traité par le miel.</p>	<p><b>p</b> : peau réparée.</p> <p><b><u>Commentaire :</u></b></p> <p>On observe une ré-épithélialisation complète avec un tissu cicatriciel moins épais.</p>

**II .2.2.Plaies cutanées par incision au niveau de la queue de souris(S/G 1)**

La lecture des résultats a été réalisé par le Dr Bahar né Benosmane (laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique, Annaba)

Les résultats de la lecture sont récapitulés dans le tableau suivant (**Tableau 8**)

**Tableau 8.** Histopathologie d'une peau des bases des queues.

Jour	Lot traité par l'eau physiologique	Lot traité par le miel
<b>3<sup>ème</sup> Jour</b>		
	<p>On observe une perte de substance représenté par un riche magma fibrino leucocytaire. Il existe à ce niveau des remaniements inflammatoires aigus avec congestion vasculaire</p>	<p>On observe un aspect histologique pratiquement identique, on note également à ce niveau un riche magma fibrino leucocytaire.</p>
<b>5<sup>ème</sup> Jour</b>		
	<p>On constat à ce niveau la persistance du magma fibrino leucocytaire, de l'œdème et des infiltrats cellulaires inflammatoires mononuclées localisés au niveau du derme.</p>	<p>En revanche, on note à ce niveau la persistance d'un discret magma fibrino leucocytaire. Par ailleurs l'épiderme est intact, il existe par places un début de régénération épithéliale. On retrouve en profondeur au niveau du derme et de l'hypoderme une édification fibroblastique avec des lymphocytes et des plasmocytes associés à quelque rares histiocytes.</p>



A partir de ces résultats, on peut dire qu'il y a une différence entre les différents traitements des plaies surtout à partir de cinquième jour. La phase de ré-épithélialisation dans les lots traités par le miel est en cours, par contre dans les autres lots, cette étape est au début.

Nous notons aussi que la fin de la phase inflammatoire pour les lots traités par le miel est plus avancée que les deux autres lots.

De plus, nous observons que l'aspect de tissu de remplacement (le nouvel épiderme) est moins épais pour le lot traité par le miel. Tandis qu'il est plus épais pour le lot traité par le Madécasol<sup>®</sup>.

Au regard aux résultats de vitesse de contraction des surfaces des plaies des lots traités par le miel, il nous semble que cette vitesse est plus élevée par rapport aux autres lots.

Enfin, les résultats des coupes histologiques pour repérer l'infiltration des cellules inflammatoire suite aux différents traitements, nous amènent à penser que la durée de la phase inflammatoire dans le lot traité par le miel est plus courte par rapport aux deux autres lots.

On constate à la lumière de tous les résultats, que le miel est un produit bioactive, très intéressant pour favoriser la cicatrisation des plaies. Cette constatation est peut être expliquée par les propriétés thérapeutiques du miel en tant que traitement topique.

L'activité anti-inflammatoire : Au cours d'une réponse inflammatoire plusieurs médiateurs pro-inflammatoires sont libérés notamment les interleukines (IL-1, IL-6, IL-2 et IL-8), le facteur de la nécrose tumorale (TNF) et l'interféron (IFN- $\gamma$ ), qui sont supprimés par des cytokines anti-inflammatoires telles que IL-4, IL-10, IL-13, IFN- $\alpha$  et le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ), ce qui contribue ainsi à équilibrer la réponse inflammatoire.

De plus, **Kassim et al. (2010)** ont détecté des propriétés anti-inflammatoires de miel, in vitro et in vivo. Ces auteurs, constatent aussi que les extraits de miel inhibent l'augmentation de niveau d'oxyde nitrique (NO) sécrété par les macrophages, dont la sécrétion de ce composé est stimulée par LPS. Il a été rapporté que le miel possède des effets anti-inflammatoires par la réduction des médiateurs de l'inflammation (**Saba et al., 2013**).

Ces constatations illustrent bien le rôle du miel en tant que anti-inflammatoire, ce qui va stimuler par la suite le déclenchement de la deuxième phase de la cicatrisation.

L'Activité antibactérienne : Des auteurs en Allemagne, Zaiss (1934), Kruntz et d'autres ont trouvé que le traitement des milliers des plaies par le miel présente des succès encourageant même sans désinfections préalables des plaies. Etant donnée que les traitements par le miel, stimule l'absorption des exsudats et l'élimination du pus et des bacilles des cavités de la blessure, la rendant ainsi propre. Les observations de Bulman en 1955, confirme le rôle du miel en tant que antibactérien. Cet auteur constate que les pansements au miel sur des plaies ouvertes, assurent l'absence d'une infection et l'irritation de celle-ci sans aucun effet nuisible. On peut rajouter l'observation de Cavanagh en 1970, qui témoigne le rôle de miel comme un antibactérien. Cet auteur remarque aussi que le miel permet de diminuer de moitié le temps d'hospitalisation des malades de vulvectomies. Les plaies deviennent stériles en trois à six jours et guérissent rapidement (**Boutang-trebier et Pautard, 1990**).

Nous pouvons expliquer l'activité antibactérienne du miel par sa propriété biochimique liée à la production d'oxyde d'hydrogène à l'intermédiaire d'une activité enzymatique de glucose-oxydase intrinsèque.

Dans la littérature, nous avons trouvé que le l'oxyde d'hydrogène bloque les divisions cellulaires bactériennes (**Lee et al., 2011**), ce qui réduit la charge microbienne de la plaie.

Le miel est un antimicrobien naturel puissant. Le pouvoir antibactérien de miel est comparable à certains antibiotiques locaux. Par ailleurs , la présence des débris cellulaires qui jouent un rôle comme substrat aux développements de la plus part des microorganismes pathogènes ainsi l'humidité dans les plaies liées à la libération d'exsudat au cours de la phase inflammatoire qui stimule la croissance bactérienne. D'après **Othman(2012)** le miel absorbe les exsudats libérés dans les plaies et dévitalise les tissus.

La propriété immunomodulatrice :Le miel possède des composants ayant une action immunologique directe ou indirecte. Une stimulation de la prolifération lymphocytaire T et B, une libération de TNF $\alpha$ , d'interleukine-1 et d'interleukine-6 ainsi qu'une activation du Toll-like récepteur-4 (**Salomon et al., 2010**).

Des études réalisées in vitro par **Timm et al. (2008)** sur le miel, détect la présence d'une substance immunomodulatrice (endotoxine) qui est capable d'induire la libération d'IL-6, IL-1b et de TNF- $\alpha$  (**Timm et al., 2008**).

La capacité de stimulation des kératinocytes : Les kératinocytes jouent un rôle crucial dans le processus de cicatrisation des plaies de la peau. L'étude réalisée par **Majtan et al. (2010)** qui prouve que le miel active les kératinocytes humaines, avec la régulation positive de l'expression de certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et le TGF- $\beta$ ). Ces auteurs, ont démontré que le miel favorise nettement la dégradation du collagène de type IV (**Majtan et al., 2010**).

Les résultats de notre étude tirée du suivi clinique des plaies, sont concordants aux résultats de **Bergman et al. (1983)**. Ces auteurs ont enregistré au cours de leurs travaux sur les souris, que la réduction des plaies traitées par le miel, surtout au 9<sup>ème</sup> jour, est de l'ordre de 61%. Par contre, le groupe de contrôle traité par l'eau physiologique est de l'ordre de 48% de réduction de la plaie. Ils ont constaté au cours de cette étude, que le groupe traité par le miel est cicatricé plus rapidement que celles des groupes de contrôle 1 (traité par l'eau physiologique).

Par ailleurs, les résultats de **Mui Koon et al. (2012)**, sont comparables de ce qu'on a trouvé au cours de suivi clinique des plaies.

Dans une autre étude réalisée par l'équipe de **Aljady et al. (2000)**, qui ont signalés que la vitesse de contraction des plaies pour les animaux traités par le miel est plus élevée que la vitesse de contraction des plaies de groupe de contrôle 1. Ses résultats sont concordants de nos résultats.

Enfin, l'étude qui a été réalisée par **Ghaderi et Afshar (2004)** où ils ont suivi cliniquement et histologiquement, le développement de la cicatrisation des plaies traitées par le miel, ses résultats sont comparables de nos résultats de suivi clinique et même les résultats des coupes histologiques.

Conclusion et perspective

## Conclusion et perspective

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux propriétés thérapeutiques par application topique de miel dans le traitement des plaies cutanées.

Les résultats de suivi clinique et l'étude histologique de développement de la cicatrisation des plaies, montrent que le miel réduit le temps de cicatrisation et l'inflammation des plaies, aussi il accélère leur contraction.

L'effet cicatrisant de miel est induit par ses propriétés, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antibactériennes... Nous avons montré, macroscopiquement et microscopiquement que le miel a un effet cicatrisant et une qualification à guérir les plaies.

A la lumière des résultats de l'étude comparative des effets cicatrisants de miel, nous pouvons suggérer l'importance de miel en tant que médicament cicatrisant avec un effet voir supérieur que les médicaments cicatrisant de commerce.

Nous avons comme perspectives :

- Ouvrir d'autres problématiques concernant l'influence de miel sur la cicatrisation, et surtout au niveau des médiateurs cellulaires et moléculaires impliqués.
- Quelles sont les substances bioactives de miel qui le rendent un produit naturel efficace dans toutes les étapes de cicatrisation des plaies.



Références bibliographiques

## Références Bibliographiques

- **Adewumi A.A et Ogunjinmi A.A.** (2011): The healing potential of honey and propolis lotion on septic wounds, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* S55-S57.
- **Aljady A.M., Kamaruddin M.Y., Jamal A.M et Mohd.Yassim M. Y.** (2000): Biochemical study on the efficacy of malaysian honey on inflicted wounds: an animal model, *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 13:3,125-132.
- **Altman N.** (2014): Honey prescription; The Amazing Power OF Honey as Medicine. Lavoisier (ed). Paris. 477p.
- **Bergman A., Yanai J., Weiss J, Bell D et Menachem PD.** (1983): Acceleration of Wound Healing by Topical Application of Honey An Animal Model. *The American Journal of Surgery*, Volume 145: 374-6.
- **Ballot F.C.** (2009) : Miels et gelée royale : leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues. *Phytothérapie*, 7, 87–90.
- **Basset V.N et Comtet J.J.** ( 2013).Traitement des cicatrice, in **Boutane Michel., Casoli Vincent., Mouet Francois., Thomas Dominique** . Rééducation de la main et du poignet Atlas pratique déanatomie et de rééducation. Elsevier Masson SAS (ed). 397p.
- **Bates B et Bickley L.S.** (2010): Guide de l'examen clinique 6<sup>ème</sup> édition. Edition Arnette Wolters Kluwer France. Wolters Kluwae (ed).959p.
- **Battu V et Brischoux S.** (2012) : Les plaies : définitions et étiologie. *Actualités pharmaceutiques* n° 518,14–19.
- **Bonneville M.** (2006) : Physiopathologie de l'inflammation cutanée : rôle de l'activation de l'immunité innée cutanée dans le développement de l'eczéma allergique de contact. Thèse doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1,180p.
- **Boutang-trebier C et pautard G.** (1990) : De la ruche à l'hôpital ou l'utilisation du miel dans les unités de soins. recherche en soins infirmière, N°21, 35-46.
- **Bonté F et Desmoulière A.**( 2013) : Le miel : origine et composition. *Actualités pharmaceutiques*, 531, 18-21.

- **Campbell N et Reece J** (2007): Biologie septième édition. PEARSON Education France (éd).Paris. 1334p.
- **Choi J.K., Jang J.H., Jang W.H., Kim J., Bae I.H, B. J., Park Y.H., Kim B. J., Lim K.M et Park J.W.** (2012):The effect of epidermal growth factor (EGF) conjugated with low-molecular weight protamine (LMWP) on wound healing of the skin. *Biomaterials*, 33, 8579-8590.
- **Claude Martini M.** (2011) : Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie 3<sup>ème</sup> édition. Lavoisier (éd). paris. 477p.
- **Collard B.** (2003) Apithérapie in : **Magalon G, Vanwiick R.** guide des Plaies du pansement à la chirurgie. Edition John Libbey Eurotext (ed), 249p
- **Coudane F.** (2009) : Fonction et régulation des peptidyl-arginine désiminases dans l'épiderme et au cours de la cicatrisation cutanée. Thèse de doctorat . l'Université Toulouse III – Paul Sabatier, 270p.
- **Couquet Y., Desmoulière A et Rigal M.L.** (2013) : Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. *Actualités pharmaceutique*, n°531,22–25.
- **Crovetti G., Martinelli G.,Issi M.,Barone M., Marco, Guizzardib., Campanati B., Moroni M et Carabelli A.**( 2004): Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and Apheresis Science*,30, 145–151.
- **Eming Sabine A., Hammerschmidt Matthias., Krieg Thomas et Roers Axel.** (2009): Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20, 517-527.
- **Dasgeb B et Phillips T. J.** (2007) : Qu'est-ce que les cicatrices? in : **Arndt Kenneth A. et Murad Alman Jeffrey S.** Traitement des cicatrices. Edition Gregg Colin (ed). Paris.111 p.
- **Desmoulière A.** (2013) : Le miel, de remarquables propriétés cicatrisantes. *Actualités pharmaceutiques*,n°531,17.
- **Domergo R., Imbert G et Christian B.** (2007) : Les remèdes de la ruche Miel,pollen, propolis, gelée royale. Alpen (ed). Monago.94p.



- **Dutau G et Rancé F.** ( 2009): Allergies au miel et aux produits de la ruche. *Revue française d'allergologie*, 49, S16–S22.
- **Dumas P., Benatar M., Cardot-Leccia N.,Lebreton E et Chignon-Sicard B.**(2012): Étude de la rétraction cutanée appliquée à la prise en charge des tumeurs cutanées. Cartographie du corps humain. *Annales de chirurgie plastique esthétique*,57,118-124.
- **Eming S.A., Hammer S.M., Krieg T et Roers A.** (2009): Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20, 517-527.
- **Espinosa E et Chiller** (2006): Immunologie. ELLIPSES (éd).Paris.143p.
- **Gagnon V.** (2005) : étude des interactions entre les nerfs sensoriels et les follicules pileux dans un modèle in vitro de peau reconstruite par génie tissulaire. Thèse maitre ès science. Université Laval québec, 75p.
- **Ghaderi R et Afshar M.** (2004): Topical Application of Honey for Treatment of Skin Woundin Mice. *IJMS*, Vol 29, N° 4, 185-188.
- **Gharbi M.** (2011): Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles - Composition Propriétés thérapeutiques Apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire. Thèse doctorat. Universite claud-bernard - lyon 1 (médecine - pharmacie), 234p.
- **Ghaderi R et Afshar M.** ( 2004): Topical Application of Honey for Treatment of Skin Woundin Mice. *IJMS* Vol 29, N° 4, 185-188.
- **Girolomoni G., Zambruno G., J. Kanitakis.** (2005) : Cellules immunocompétentes. *EMC-Dermatologie Cosmétologie*, 2, 217–231.
- **Goetz.P.** (2009) : Le miel comme traitement local désinfectant et cicatrisant des plaies. *Phytothérapie*, 7,91-93.
- **Gout J.** (2008): 250 réponses aux questions d'un ami des abeilles, GERFAUT (ed) ,214p
- **Han S.M., Lee .G ., Yeo J.H., Kim W.T et Park K.K.** (2011):Biological effects of treatment of an animal skin wound with honeybee (*Apis melifera*. L) Venom. *Journal of plastic, reconstruction & asthetic surgery*, 64, e67-e72.

- **Hazem W.** (2008) : Classification multi vues de régions couleur application à l'évaluation 3D des plaies chroniques. thèse de doctorat. Université D'Orléans, 173p.
- **HÉ D.** (2006) : Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat. Thèse doctorat. Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2006,185p.
- **Hinglais E., Prével M et Coudert B.** (2005). Plaies aux urgences, prise en charge. *EMC-Médecine*, 2,323–340.
- **Hoyet C.** (2005) : le miel: de la source a la thérapeutique. Thèse de doctorat . Université henri poincare - nancy 1, 96p.
- **Isoir M.** (2006) : Evaluation d'un modèle alternatif de peau dans l'étude de l'atteinte épidermique après exposition à différents agents de stress environnementaux: rayonnements ionisants (RI) et ultra-violets B (UVB).Thèse doctorat. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 192p.
- **James Austin S.,Owen L., Grane MD et Ian S.W.**( 2014): Wound Care in the Wilderness: Is There Evidence for Honey?. *wilderness & environmental medicine*, article in press.
- **Kaibeck J et Casamayou A.** (2014) : Sos peau au naturel. QUOTIDIEN MALIN (éd). 251p.
- **Kaiserlian D., Etchar N.**(1999) : La peau: un site de surveillance immunitaire, in : **Jean-Francois N, Jean T** . immunodermatologie. Johon Libbey Eurotext (éd). paris.185p.
- **Kassim et al.** (2010) in: **Saba Z H., Suzana M et Yasmin anum MY.** (2013): Honey: Food or Medicine?. *Med & Health*, 8(1): 3-18.
- **Khoo Y.T., Halim A. S., Singh K. B et Mohamad N.A.** (2010): Wound contraction effects and antibacterial properties of Tualang honey on full-thickness burn wounds in rats in comparison to hydrofibre. *BMC Complementary and Alternative Medicine*,10:48.
- **Kindt T., Goldsby R.A et Osborne B. A** (2008): Immunologie . Le cours de Janis Kuby Avec question de révision. DUNOD (ed).Paris.675p.
- **Kondo T.** (2007): Timing of skin wounds. *Legal Medicine*. 9,109–114.

- **Kummer C., Sven W., Quast T., Werner S et Herzog V. (2002).** Expression and Potential Function of-Amyloid Precursor Proteins during Cutaneous Wound Repair. *Experimental Cell Research*, 280 , 222–232.
- **Lech M et Anders H.J. (2013):** Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832, 989-997.
- **Lee D.S., Sinno S et Khachemoune A. (2011):** Honey and Wound Healing. *Am J CI In Dermatol*, 12(3),181-190.
- **Lewis S. L., Dirksen S.R., Heitkemper M. M., Bucher L et camera L. M. (2011):** Soins infirmières médecine chirurgie Tome 1. boeck (ed) .paris , 936p.
- **Liu J.R., Ye Y.L., Lin T.Y., Wang Y.W et Peng C.C. (2013):** Effect of floral sources on the antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of honeys in Taiwan. *Food Chemistry*, 139,938-943.
- **Maïwenn L. B. (2005) :** Influence du pansement Urgotuln<sup>d</sup> dans la cicatrisation des plaies par seconde intention chez le chien et le chat : étude clinique. Thèse doctorat. Ecole nationale vétérinaire Toulouse, 119p.
- **Majtan J., Pawan K., Majtan T., Andrew F., Walls et Jaroslav K. (2010):** Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*. Volume 19, Issue 8, pages e73–e79.
- **Male D. (2005) :** Immunologie aide- mémoire illustré. De Boeck Université (éd), 141p.
- **Marieb E.N (2008):** Biologie humain principe d'anatomie et de physiologie huitième édition. NOUVEAUX HORIZONS (éd).Paris. 628p.
- **Marieb E.N(2005):** Anatomie et physiologie humaine 6<sup>ème</sup> édition américaine.1288p.
- **Meaume S et Senet P. (1999) :** Pansements aide a la cicatrisation. *Encycl Med Chir, dermatologie*, 98- 942-A-10, 8p.
- **Milon G. (2005):** Physiologie des cellules monocytaires et macrophagiques. *EMC Hématologie 2*, 240–258.

- **Mui Koon T., Durriyyah Sharifah H. A., Mohd Amzari T., Mahmood Ameen A et Kamaruddin Mohd Y.** (2012): The Efficacy of Gelam Honey Dressing towards Excisional Wound Healing. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2012, Article ID 805-932, 6p.
- **Othman N.H.** (2012). Honey and Cancer: Sustainable Inverse Relationship Particularly for Developing Nations A Review. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2012, Article ID 410406, 10 pages.
- **Park E., Lee S., Jung I.K., Lim Y et Kim J.H.** (2011). Effects of genistein on early-stage cutaneous wound healing. *Biochemical and biophysical Research Communication*, 410, 514-519.
- **Prescott., Harley., Klein., Willey., Sherwood et Woolverton.** (2010): microbiologie 3<sup>ème</sup> édition. de boeck (ed). paris. 1137p.
- **Rabhi H** (2001) : Manuel d'immunologie, O D P U (éd) Alger. 174p.
- **Rauquette C.** (2002), médecine chirurgie et soins infirmier. LAMARRE (ed). 489p.
- **Remy C., Jacquemin D., Massage., Damas P et Rousseau A.F.** (2013): La prise en charge précoce du patient brûlé en kinésithérapie Physical therapy in early management of the burn patient. *Paramédical / healthcare professionals, Réanimation*, 22, 543-551.
- **Roblin V. T. J.** (2008): La cicatrisation des plaies cutanées. Contribution à l'étude des plaies du creux antéro-mammaire chez la vache laitière. Thèse doctorat, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, 134p.
- **Saba Z. H., Suzana M et Yasmin anum M.Y.** (2013): Honey: Food or Medicine?. *Med & Health*, 8(1): 3-18.
- **Salomon D., Barouti N., Rosset C et Whyndham-White C.** (2010) : Le miel : de Noé aux soins de plaies. *Rev Med Suisse*, 6, 871-874.
- **Schmitt D.** (1995): Réponse immunitaire de la peau. *Rev. fr. Allergol*, 35 (5), 447-454.
- **Senet P.** (2007): Physiologie de la cicatrisation cutanée. *EMC - Dermatologie*, 98-040-A-10, 1-9.

- **Saint-Mézard P., Bosset S., Cousin ., Ionescu M A et Nicolas J F.** (2002): Mastocytes et peau. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*,42,193-8.
- **Siebert. C et Neuès. L.K.** (2009). Processus traumatique. MASSON (éd). paris. 125p.
- **Steven A., Lowe S.J et Young B .**(2004), Anatomie pathologique atlas de wheater. 4ème édition. De Boock Université (éd).286p.
- **Strodtbeck F.** (2001): Physiology of Wound Healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, Vol 1, N° 1 (March), 43-52.
- **Timm M., Bartelt S et Wind H.E.** (2008): Immunomodulatory effects of honey cannot be distinguished from endotoxin.*Cytokine*, 42,113–120.
- **Tomczak C.** (2010) : Utilisation du miel dans le traitement des plaies. Vétérinaire. Thèse de doctorat. école nationale vétérinaire de Lyon, 167p.
- **Tortora.G.J et Grabowski. S. R** (2002): Principe d’anatomie et de physiologie. De Boeck Université (ed).1121p.
- **Vandamme L., Heyneman A.,Hoeksema H et Verbelen J et Monstrey S.** ( 2013). Honey in modern wound care: A systematic review. *BURNS*, 39,1514- 1525.
- **Vanwijck R.** (2003) : Biologie chirurgicale de la cicatrisation in : **Magalon. G, Vanwiick .R** , guide des Plaies du pansement à la chirurgie. John Libbey Eurotext (ed).paris.249p .
- **Werner A et Laccourreye O.** (2011): Honey in otorhinolaryngology: When, why and how?. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*, 128, 133-137.
- **Zeghal KM, Sahnoun Z.** (2013) : La réaction inflammatoire et le stress oxydant. In Rouxville Y. Abrégé de physiologie à l’usage des acupuncteurs et des reflexothérapeutes. Paris, Springer-Verlag 2013, page 48-53.

## Webographie

[1] Anonyme(2012). <http://static.skynetblogs.be/media/184329/2527735000.jpg> (Consultation le 06 /4/2014)

[2] Anonymes.(2014).L'abeille, sentinelle de l'environnement.  
<http://www.abeillesentinelles.net/abeille/la-vie-de-la-ruche-abeille.html> (Consultation le 15/5/2014)

[3] Anonyme.( 2014) . TPE premiere S : La conservation de miel.  
<http://tpemiel2014ribeaupierre.e-monsite.com/pages/conclusion/ouverture.html> (Cosultation le 15/5/2014).

[4] Anonyme.(2014). A-14 dilution et entreposage des drogues  
[https://www.dsv.ulaval.ca/files/content/sites/ddsv/files/PNF/A-14%20Dilution%20et%20entreposage%20des%20drogues%20V4\\_1.pdf](https://www.dsv.ulaval.ca/files/content/sites/ddsv/files/PNF/A-14%20Dilution%20et%20entreposage%20des%20drogues%20V4_1.pdf) (Consultation le 16/3/2014).

[5] Anonyme. Formation pratique.  
<http://www.usherbrooke.ca/medecine/fileadmin/sites/medecine/documents/Animalerie/Formation-pratique.pdf> (Consultation le 9/ 3/2014)



Les annexes

## Annexes 1 : Recette kétamine /Xylazyne

Tableau 2 : Recette kétamine/xylazine pour anesthésie des rongeurs

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
<b>Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)</b>	1	8	7,5	4
<b>Xylazine 100 mg/ml (ml)</b>	0,1	1	0,5	0,5
<b>Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)</b>	8,9	1	2	5,5
<b>Concentration finale kétamine ♣ - xylazine (mg/ml)</b>	10 - 1	80 - 10	75 - 5	40 - 5
<b>Dose (mg/kg)</b>	100 - 10	80 - 10	150 - 10	40 - 5
<b>Volume à administrer</b>	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	2 ml/kg 0,2 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g
<b>Dose (mg/kg) (dose de rappel)</b>	50 - 5	40 - 5	75 - 5	20 - 2,5
<b>Volume (dose de rappel)</b>	5 ml/kg 0,05 ml/10 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g
<b>Voie d'administration*</b>	IP	IP	IP	IP

♣ : Drogue contrôlée

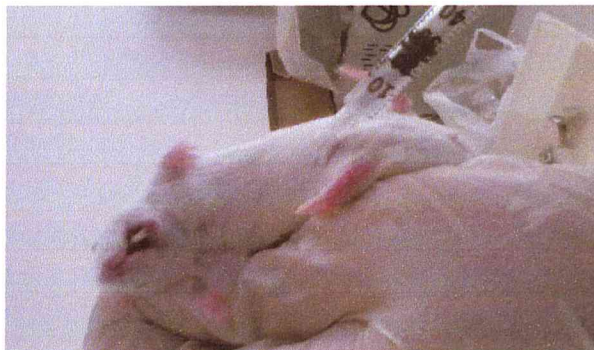
\* IP : intrapéritonéal

2





## Annexe 2 : Technique d'administration des anesthésiques



## Annexes 3 : Notice de l'anesthésiques Kétamine

### Posologie

Posologies standard d'induction :

La voie d'administration et la prémédication doivent être adaptées au type d'intervention et sont à moduler selon le sujet.

	Voie I.V. (mg/kg)	Voie I.M. (mg/kg)	Voie I.P. (mg/kg)
Petits animaux Chats et chiens (PM) Oiseaux (PM)	5 à 8	15 à 20 12 à 20	
Gros et moyens animaux Bovins Caprins, ovins Equins (PM) Porcins	5 2 à 2.5 3 à 5 5	15 10 à 20 15 15 à 20	
Animaux de laboratoire Primates Cobayes Hamsters Lapins Rats Souris	1 à 5 10 15 15 à 20 10 35	5 à 20 100 à 200 200 20 à 25 100 100	150 150
Animaux sauvages (PM) 1 kg 6 kg 15 kg plus de 15 kg plus de 200 kg		10 12 10 7 à 8 15	

IMALGENE 500 : Une dose de 10 mg de kétamine par kg de poids vif correspond à 0,2 ml de solution à 50 mg/ml par kg de poids vif. IMALGENE 1000: Une dose de 10 mg de kétamine par kg de poids vif correspond à 0,1ml de solution à 100/ml par kg de poids vif. Posologie d'entretien :

A la demande, des ré-injections sont possibles, dosées à la moitié de l'injection précédente.

Prémédication :

Chez les carnivores domestiques, l'utilisation d'une prémédication est recommandée avec le diazépam (1 mg/kg en IM ou IV), la xylazine (1 mg/kg en IM ou IV) ou l'acépromazine (0,1 à 0,2 mg/kg en IM), 10 à 20 minutes avant l'induction du produit.

### Mode d'administration

Voies intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale (animaux de laboratoire).

### Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) si nécessaire

Si nécessaire maintenir artificiellement une ventilation et un débit cardiaque suffisants jusqu'à ce que la ventilation et le débit cardiaque spontanés reviennent à la normale.

## Temps d'attente

Bovins, ovins, caprins et équins :  
Viande et abats : zéro jour.  
Lait : zéro jour. Porcins :  
Viande et abats : zéro jour.

## Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : anesthésiques.  
Code ATC-vet : QN01AX03.

## Propriétés pharmacodynamiques

La kétamine bloque les influx nerveux au niveau du cortex cérébral avec une certaine activation des régions sous-jacentes. D'où un effet dissociatif de l'anesthésie avec, d'une part une narcose et une analgésie superficielles, et d'autre part l'absence de dépression bulbaire, la conservation du tonus musculaire et le maintien de certains réflexes (comme celui de la déglutition).

Aux doses anesthésiques, la kétamine est bronchodilatatrice (effet sympathicomimétique), augmente la fréquence cardiaque et la tension artérielle, augmente la circulation cérébrale et la tension intra-oculaire.

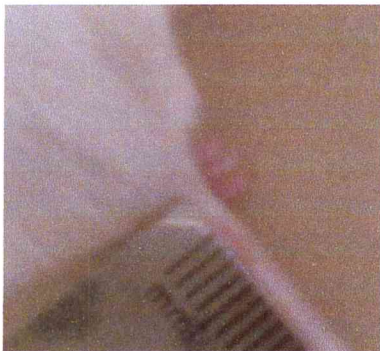
Ces caractéristiques peuvent être modifiées si le médicament est utilisé en association avec d'autres anesthésiques.

## Caractéristiques pharmacocinétiques

La kétamine est distribuée rapidement et complètement dans l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %. La distribution de la kétamine dans les tissus est irrégulière, les concentrations les plus fortes ont été retrouvées dans le foie et les reins. La kétamine est métabolisée rapidement et complètement, mais la métabolisation diffère d'une espèce à l'autre.

L'excrétion est principalement rénale.

## Annexe 4 : Les types des plaies réalisés



Sous-groupe 1

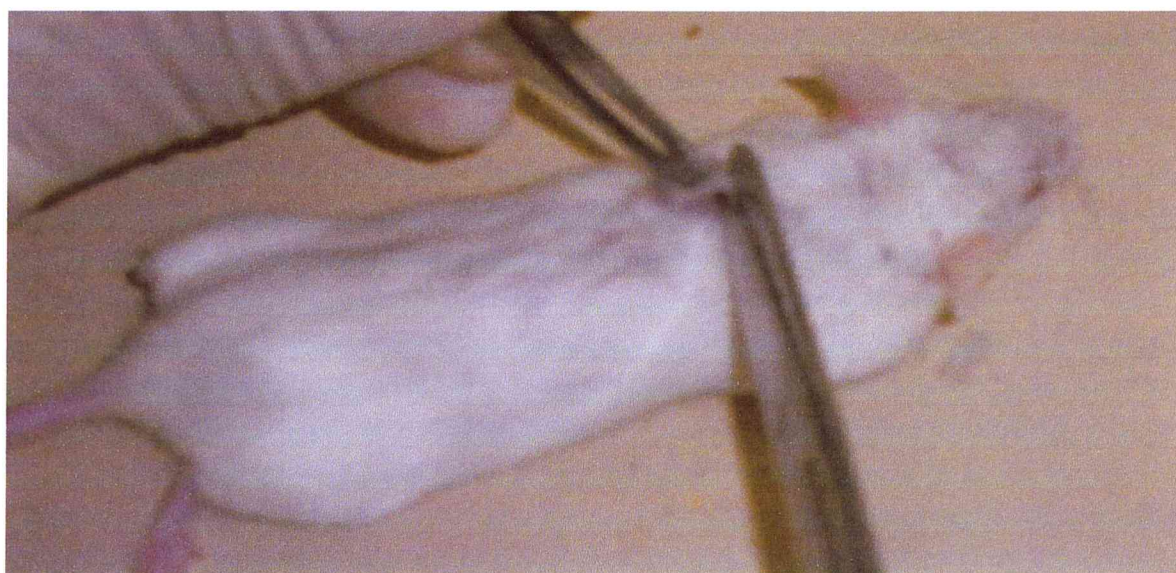
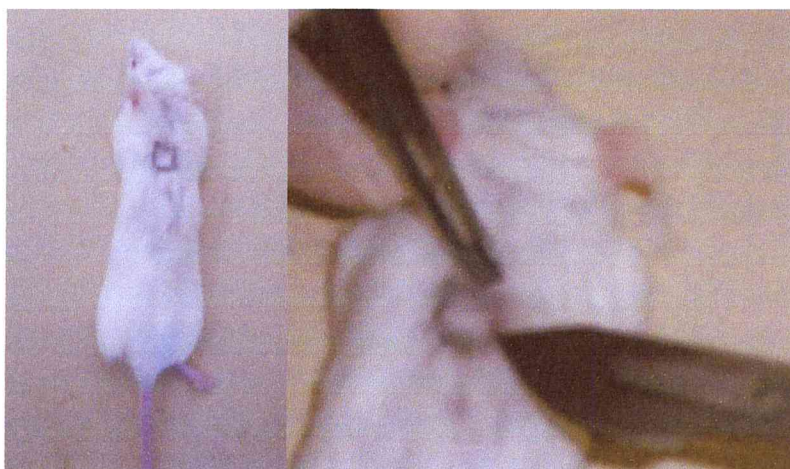


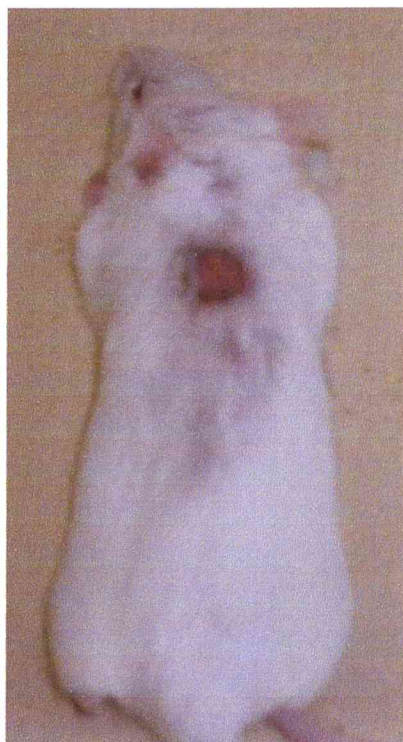
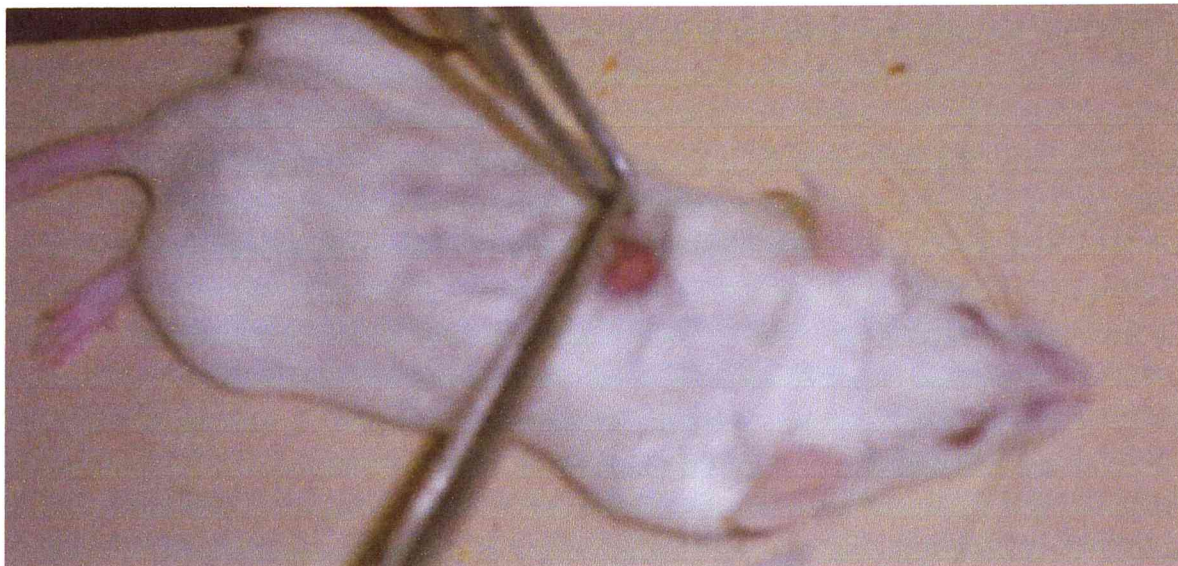
Sous-groupe 2



Groupe 3

**Annexe 5 : Méthode de réalisation des plaies par excision**





## Annexe 6 : Traitement des plaies



Annexe 7 : mesure des surfaces des plaies



## Résumé

Dans notre étude, nous avons essayé de comprendre l'effet cicatrisant de miel. Des expérimentations ont été réalisées au cours de cette étude, sur les souris pour mieux concevoir les propriétés thérapeutiques de miel en tant que médicament topique, dans le traitement des plaies cutanées. L'évaluation de l'intérêt clinique et immunologique de miel dans le traitement des plaies, a été faite avec des lots des souris de contrôle (non traitées et/ou traitées avec un médicament cicatrisant (Madécasol<sup>®</sup>). Les résultats de suivi clinique, prouvent que le miel, accélère la vitesse de cicatrisation que les autres lots des souris non traitées par le miel. Afin de discerner une des propriétés thérapeutiques de miel, nous avons procédé des coupes histologiques des plaies chez des souris traitées et d'autres non traitées par le miel. Les résultats de cette manipulation, nous ont permis de détecter le pouvoir anti inflammatoire de miel surtout au cinquième jour après la création des plaies. De plus, à la lumière de la lecture des coupes histologiques de septième jour, nous pouvons suggérer que le miel favorise une cicatrisation en respectant le côté esthétique de la cicatrisation.

**Mots clés :** cicatrisation, miel, peau, plaie, traitement.

## **Abstract**

In our study, we tried to understand the healing effect of honey. Experiments were conducted during this study, On the mouse to design better therapeutic properties of honey as a topical medication, in the treatment of skin wounds. Assessment of clinical and immunological interest in the treatment of honey like me was made with batches of control mice (untreated and / or treated with a wound-healing medicament (Madécasol ®). The results of clinical follow-up, show that honey accelerates the healing rate than other batches of mice not treated with honey. To discern the therapeutic properties of honey, we proceed histological sections of wounds in mice treated and not treated with other honey. The results of this manipulation, allowed us to detect the anti-inflammatory power of honey especially the fifth day after the creation of wounds, Furthermore, in the light of playback sections histological seventh day, we can suggest that honey promotes healing while respecting the aesthetic side of healing.

**Keywords:** healing, honey, skin, wound treatment.



## المخلص

من خلال هذه الدراسة و بغرض فهم تأثير العسل على التئام الجروح ، أجريت عدة تجارب أثناء هذا البحث على الفئران لأجل التعرف أكثر على الخصائص الإستشفائية للعسل كدواء فعال في معالجة الجروح الجلدية .

تقدير الأهمية الطبية و المناعية للعسل في معالجة الجروح تمت باستخدام مجموعات من فئران المراقبة ( غير المعالجة و/ أو معالجة بمرهم الجراح ( ماديكاسول® ) .

أثبتت النتائج المتحصل عليها من المتابعة الطبية أن العسل يزيد من سرعة التئام الجراح بالمقارنة مع مجاميع الفئران غير المعالجة بالعسل .

و لأجل الكشف عن واحدة من الخصائص الاستشفائية للعسل ، قمنا بعمل مقاطع نسيجية في أماكن الجروح عند الفئران المعالجة و غير المعالجة بالعسل .

سمحت لنا نتائج هذه التجربة بالكشف عن قدرة العسل المضادة للالتهاب خاصة في اليوم الخامس بعد عمل الجروح ، و أيضا على ضوء قراءة المقاطع النسيجية في اليوم السابع نستطيع أن نقترح أن العسل يحفز عملية الالتئام مع الحفاظ على الجانب الجمالي لمكان الالتهاب .

الكلمات المفتاحية : الالتئام ، العسل ، الجلد ، الجراح ، التداوي .

## Résumé

Dans notre étude, nous avons essayé de comprendre l'effet cicatrisant de miel. Des expérimentations ont été réalisées au cours de cette étude, sur les souris pour mieux concevoir les propriétés thérapeutiques de miel en tant que médicament topique, dans le traitement des plaies cutanées. L'évaluation de l'intérêt clinique et immunologique de miel dans le traitement des plaies, a été faite avec des lots des souris de contrôle (non traitées et/ou traitées avec un médicament cicatrisant (Madécasol<sup>®</sup>). Les résultats de suivi clinique, prouvent que le miel, accélère la vitesse de cicatrisation que les autres lots des souris non traitées par le miel. Afin de discerner une des propriétés thérapeutiques de miel, nous avons procédé des coupes histologiques des plaies chez des souris traitées et d'autres non traitées par le miel. Les résultats de cette manipulation, nous ont permis de détecter le pouvoir anti inflammatoire de miel surtout au cinquième jour après la création des plaies. De plus, à la lumière de la lecture des coupes histologiques de septième jour, nous pouvons suggérer que le miel favorise une cicatrisation en respectant le coté esthétique de la cicatrisation.

**Mots clés :** cicatrisation, miel, peau, plaie, traitement.